

45
zej

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE CIENCIAS

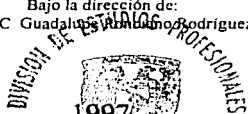
DETERMINACIÓN DE METALES PESADOS
Y OTROS ELEMENTOS EN PARÉNQUIMA
PULMONAR DE PACIENTES CON CÁNCER
BRONCOGÉNICO Y OTROS
PADECIMIENTOS RESPIRATORIOS

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
BIÓLOGO

P R E S E N T A
Gastón Figueroa Acebo



Bajo la dirección de:
M. en C. Guadalupe Roldán Rodríguez



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

FACULTAD DE CIENCIAS
SECCIÓN ESCOLAR



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

M. en C. Virginia Abrin Batule
Jefe de la División de Estudios Profesionales de la
Facultad de Ciencias
Presente

Comunicamos a usted que hemos revisado el trabajo de Tesis:

"Determinación de metales pesados y otros elementos en parénquima pulmonar
de pacientes con cáncer y otros padecimientos pulmonares"

realizado por P. Biol. Gastón Figueroa Acebo

con número de cuenta 9052189-8 , pasante de la carrera de Biología

Dicho trabajo cuenta con nuestro voto aprobatorio.

Atentamente

Director de Tesis
Propietario

Guadalupe Ponciano Rodríguez

Guadalupe Ponciano Rodríguez

Propietario

Javier Miranda Martín del Campo

Javier Miranda Martín del Campo

Propietario

Rafael Villalobos Pietrini

Rafael Villalobos Pietrini

Suplente

Juan Carlos Cheang Wong

Juan Carlos Cheang Wong

Suplente

Patricia Ramos Morales

FACULTAD DE CIENCIAS
U.N.A.M.

Consejo Departamental de Biología

[Firma manuscrita]

M. en C. ALEJANDRO MARTINEZ MENA



DEPARTAMENTO
DE BIOLOGIA

A mis padres

**Héctor Hugo Figueroa Tapia
Gloria Jemille. Acebo Pérez**

A mis Hermanos

**Hector Hugo Figueroa Acebo
Gunther Figueroa Acebo**

A toda mi familia...

**Por todo lo que no se puede expresar con palabras...
o con palabras muy cursis**

Agradezco por sus valiosos consejos y recomendaciones en la elaboración de este trabajo a:

**M. en C. Guadalupe Ponciano Rodríguez
Dr. Javier Miranda Martín del Campo
Dr. Villalobos Pietrini
Dr. Juan Carlos Cheang Wong
Dra. Patricia Ramos Morales**

**En este mismo rubro agradezco
al Dr. Emilio Ramos Velázquez
por sus recomendaciones y orientación
para la elaboración de esta tesis**

Agradezco al Programa Universitario de Medio Ambiente y a el personal del mismo involucrado por todo el apoyo brindado para la elaboración de esta tesis así como por el apoyo financiero para la impresión de la misma.

También agradezco al Instituto de Física de la UNAM por haber facilitado el uso de las instalaciones y equipo

Así mismo deseo agradecer al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias por su apoyo al proporcionar las muestras de tejido para la realización de este trabajo, en particular al Dr. León Green.

Originalmente no tenía la intención de dedicar este trabajo a nadie mas, pero debido al éxito de las dedicatorias múltiples decidí unirme a la corriente y así pues tenemos :

Dedico este espacio para agradecer a su participación en mi formación y deformación a toda mi familia, a mis profesores (¡orale!), mis amigos y conocidos, de los mencionados incluso a los que no frecuento y/o de los que no me acuerdo o ellos de mí. Y para que nadie se quede sin su lugar en la dedicatoria, nombrare a algunos (sin orden particular).

En primer lugar a las criaturas que nunca existieron. Maryllly (la Zentraedi diabólica), Koyi-Takeshi, Hawkmoon, y demas robotechnautas, a los dralastas, a Cymoril, Naib, Antares, Lestes (el nomo), Barn (el cuervo) Corum (el infalible), el Undertaker y Mashtro (los siempre ausentes) a los Dioses Gusano y Serpiente, A Kokor Herkus, Swimming nighth in the pool, y a Seya (el caballero del payaso), a Larry, Rizitos y en especial a Moe, Los siete clanes, Marco (el tremendo Tremere) y a la niña (tremere, que por una confusión se le denomina Grendel) a "el Pareja" y su "Pareja", a los hermanos Mishtra y Urza, A Elrick, Corum, Ereköse, Rincenwind y Dosflores, Muadib, Azhran (principe de los demonios), la familia Simpson,

A los que estan en los limites de la existencia y la no existencia: Cain, Lilith, Zoom-bot, Squash-Bot, Spin-Bot y demas competidores....

A las que existen pero no debieron existir: El *Histoplasma capsulatum*, el tramite de tesis, a las mujeres que he amado (Perras), las faltas de ortografía, Viruta y Capulina, el VIII, el herpes genital.

A los que sí existieron. los cuates (pocos en verdad) del Colegio México, donde se cuentan "los perros" que a su vez incluye al Toribio, el Perro.(sic) Sempere, además F. Amezcua, Zeus e incluso a los hermanos maristas (el Frijos, Ramiro, el Papayo, el Come salchichas, Ornelas (con o sin H) el Onagro, Kuman, (que no era marista pero que gracioso era) Cachu, Urco, Kurt, y al Marcelino Champagnac, y - obvio - a la virgen María),

A la banda de la facultad, el grupo de primer semestre, las siete maravillas, (Bety, Lety, Argelia, Lisy Martha A., Rose Anne, Sol y Karla. ¿?? son 8) a Zeus y F. Amezcua (¿otra vez?), Rodrigo A.A. y Luis R., A. Keiman, y Rolando, Lalo y Victor, Agustín el Chicharo, Pancho, mi tocayo (Gastón), a Cristina, Carmen y Adriana, Lore, Las vampirranas, Ivan (el patas) Juan Castillo (la comadreja), la otra Martha A., a Roberto A.A. Los *Bolhocidos* (que incluye a el Abuelo, el Pato, el Choco, el Chirinos el Tyson y el Droopy), el ánima, Nadia, Tamara, Ileana R.K., Veronicaa Farias, Ileana O, Sandra (la loca), Ana Glez de la Vega, "Harry el sucio", Fannie, mi prima Alejandra, Alejandro Collantes, Pauline, Al equipo de buceo (alumnos e instructores).

A los cuates de la prepa : Esthela (Carolina), Adriana, Maribel, a Roberto "dos pisos" y a Zeus (¿de nuevo?) al Thriller, Thrillo y Thrillito, a Miguel Hidalgo (y no es heroe nacional) Marco y Sol (otro, no de las 7 maravillas).

A la banda de Física, Encabezada por "MARIA" , a los Docs. Miranda y Juan Carlos C.W, así como a Karim, el "Mesie", el otro Juan Carlos, Oscar (Dododrillo), Ernesto (Neto), Benjamin (Ren) y Alain (Stumpy) - este ultimo no es de física pero de ahí lo conozco - Rocio... Rosario y la Vanex.

A la banda del Rol (aunque tengan pocas participaciones y no es de extrañar encontrar nombres repetidos): Encabezando Hector quien nos inicio (para bien o para mal), Zeus, Rodrigo Felipillo, Luis, Armando, Roberto, Rolando Victor, Lalo, Erick, Fabian, Carmen, Cristina, Bety, Los "Pavel brothers": Marco y Horacio, (y por apariciones extraordinarias Reyna y Jennifer).

A las mascotas: Otelo (*en memoria*), Pi-pi-pi-pi, (*en memoria*), Bafometo (*en memoria*), Besito (Ochin), Boker, Ginebra, Negra (*en memoria*), Whiska, Fichu (a quien yo no quiero porque se porta mal), Ayudante de Santa Claus (huesos), Bola de nieve (*en memoria*), Bola de nieve II.

NOTA: No se extrañen si es que no entienden ni la mitad... al fin y al cabo es ¡MI TESIS!

¿Falta de clientes ?
Anúnciese aquí
figueroa@esyul1.falcauca.unam.mx

CONTENIDO

1. Resumen.....	1
2. Introducción.....	3
3. Antecedentes.....	5
3.1. Contaminación atmosférica y su relación con padecimientos respiratorios.....	6
3.2. Anatomía del aparato respiratorio.....	7
3.2.1. Tracto respiratorio superior.....	7
3.2.2. Tracto respiratorio inferior.....	7
3.2.3. Mecanismos de defensa del aparato respiratorio.....	8
3.2.3.1. Mecanismos físicos.....	8
3.2.3.2. Mecanismos enzimáticos.....	9
3.2.3.3. Mecanismos celulares.....	9
3.3. Cáncer Pulmonar.....	9
3.3.1. Cáncer broncogenico y metales pesados.....	10
3.3.2. Clasificación del cáncer broncogenico.....	10
3.3.3. Etiología del cancer broncogenico.....	12
3.3.3.1. Factores ambientales.....	12
3.3.3.1.1. Asbestos.....	12
3.3.3.1.2. Radon.....	12
3.3.3.1.3. Tabaquismo.....	13
3.3.3.1.4. Exposicion ocupacional.....	13
3.3.3.2. Dieta.....	13
3.3.3.3. Predisposicion genetica.....	14
3.3.4. Epidemiología del cancer broncogenico.....	14
3.3.4.1. Panorama internacional.....	14
3.3.4.2. Panorama nacional.....	16
3.4. Metales en el ambiente.....	18
3.4.1. Metales en la atmósfera.....	19
3.4.2. Metales y particulas atmosféricas.....	19
3.4.3. Clasificación de los metales.....	21
3.4.4. Elementos esenciales del cuerpo humano.....	22
3.4.5. Toxicidad de los metales.....	23
3.4.6. Modelo Deficiencia - Toxicidad.....	23
3.4.7. Funciones metabólicas de algunos metales.....	24
3.4.8. Normatividad relacionada con las concentraciones de metales en el ambiente.....	27
3.5. Técnicas para la determinación de elementos traza.....	28
3.5.1. Emisión de rayos X Inducida por Partículas (PIXE).....	28
3.5.1.1. Principios basicos.....	28
3.5.1.2. Analisis de muestras biológicas por PIXE.....	29
3.5.1.3. Preparación de muestras biológicas para su análisis por PIXE.....	29
4. Objetivo.....	43
5. Hipótesis.....	43
6. Material y métodos.....	46
6.1. Procedimientos para el manejo y el análisis de las muestras de pulmo.....	47
a) Preparación de muestras para PIXE.....	47
b) Análisis por PIXE.....	48
7. Resultados.....	56
8. Discusión.....	63
9. Conclusiones.....	83
10. Referencias.....	85
11. Glosario.....	93

1. Resumen

La contaminación atmosférica es un problema de carácter global que tiene repercusión directa sobre la salud del ser humano, particularmente en el aparato respiratorio, por lo cual es necesario realizar estudios que analicen sus características en cuanto a concentración y composición así como su toxicidad y permanencia en el organismo para de esta manera poder inferir las alteraciones que puede producir, de las cuales una de las de mayor interés es el cáncer broncogénico (CB).

Los objetivos de este trabajo fueron la determinación de las concentraciones de metales pesados y de otros elementos en muestras de tejido pulmonar de pacientes con alteraciones respiratorias respiratorias (PCAR), algunos con cáncer broncogénico o metástasis pulmonares, y compararlos con las obtenidas de un grupo testigo (PSAR), así como establecer la técnica para análisis de muestras biológicas con PIXE (*Particle Induced X-Ray Emission*).

La hipótesis propuesta asume que existe una diferencia estadísticamente significativa entre las concentraciones de los elementos encontrados en PCAR al compararlos con los de PSAR.

Se realizó el análisis multielemental tanto cuantitativo como cualitativo con la técnica de PIXE de 90 muestras de tejido pulmonar pertenecientes a PCAR proporcionadas por el Instituto de Enfermedades respiratorias (INER) y se compararon las concentraciones obtenidas con las encontradas en 20 muestras similares de un grupo testigo pertenecientes a PSAR, estas proporcionadas por el Servicio Médico Forense (SEMEFO).

Se analizaron 90 muestras de PSAR y 20 de PCAR preparadas para su estudio con PIXE, para esto se estableció la técnica para el estudio de muestras biológicas, incluyendo la preparación de las muestras y la interpretación de los espectros de rayos X, que mostró ser adecuada para los objetivos del este trabajo.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes :

Los elementos encontrados en PSAR fueron : Al, Cl, K, Ca, Ti, Cr, Mn, Fe, Ni, Cu y Zn y los elementos encontrados en PCAR fueron : Al, Cl, K, Ca, Fe, Cu y Zn.

Únicamente las concentraciones de Al tuvieron una distribución normal ($p=0.2425$).

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p<0.001$) entre las concentraciones de los elementos Al, Cl y K en ambos grupos. Los demás elementos presentes en ambos grupos no mostraron diferencias con significancia estadística (Ca, $p=0.533$; Fe, $p=0.0833$; Cu, $p=0.153$; Zn, $p<0.561$).

Con excepción de Ca y Fe en las muestras de PCAR, ningún elemento fue observado en todas (100%) tanto de PSAR como de PCAR. Es importante mencionar que los elementos que se reportan como no observados posiblemente estén presentes con concentraciones menores a $0.001 \mu\text{g/g}$ de peso seco, valor del límite de detección del sistema.

Como se planteó en la hipótesis de trabajo las concentraciones de los elementos detectados en los dos grupos tuvieron una diferencia estadísticamente significativa únicamente para Al, Cl y K; el origen de estas diferencias puede ser multifactorial y la evaluación se encuentra fuera de los objetivos de este trabajo. En el caso de las concentraciones de los demás elementos hallados (Ca, Fe, Cu y Zn) no se presentaron diferencias.

Los datos de este trabajo, así como la información reportada por distintos autores, permiten considerar que los elementos no esenciales encontrados en el parénquima pulmonar (Al, Ti y Cr) tienden a acumularse, posiblemente en formas no solubles, tal vez debido a su inhalación en asociación con diversas partículas suspendidas en la atmósfera.

DETERMINACIÓN DE METALES PESADOS Y OTROS ELEMENTOS EN PARÉNQUIMA PULMONAR DE PACIENTES CON CÁNCER BRONCOGÉNICO Y OTROS PADECIMIENTOS RESPIRATORIOS

2. INTRODUCCIÓN

La ecología es probablemente la más antigua de las ciencias, esto es, tan pronto como nuestros ancestros más primitivos tuvieron sus primeros pensamientos conscientes, debieron haber tomado en cuenta el valor del conocimiento de la utilización de recursos naturales útiles para su supervivencia. Hoy en día, sin embargo, se puede ir más allá: si se va a predecir que pasará a continuación en el medio es necesario entender el mundo natural y los organismos que comprende (Begon 1988), así como las consecuencias de las actividades humanas en el medio y como repercuten en las distintas especies y en el hombre mismo.

Las características de importancia varían de especie a especie debido a sus distintas historias evolutivas; en virtud de lo anterior, no es exagerado decir que por su pasado evolutivo las especies crean su propio medio (Lewontin 1983). Pero no es sólo el pasado evolutivo de una especie lo que determina su ambiente, también contribuyen sus actividades presentes. Todos los organismos, al ser sistemas biológicos abiertos, están en un constante intercambio de energía y materia con su medio y es de esta interacción de la que los individuos obtienen los diferentes tipos de sustancias, algunas son necesarias para realizar sus funciones metabólicas, otros no son útiles en estos procesos y son eliminadas con otros desechos del organismo; de no ser así, la acumulación tanto de unas como de otras en el organismo, particularmente en órganos específicos, puede dar origen a uno o varios padecimientos que derivan en disminución en la eficiencia del sistema biológico, manifestándose esta como enfermedades que incluso pueden conducir a la muerte. La evolución ha seleccionado a los organismos que presentan una mayor eficiencia tanto en la discriminación no sólo de las sustancias, sino incluso de los elementos químicos que les son útiles, así como de mejores sistemas de excreción. Una alternativa evolutiva a este problema es el desarrollo de vías metabólicas alteras que aprovechen estos desechos o que puedan utilizar en su beneficio elementos que serían tóxicos para otros organismos: al consumir recursos y liberar diversos metabolitos tóxicos, entre otras muchas actividades, los organismos alteran su entorno. Así, las especies y el medio se alteran recíprocamente.

El ser humano, a diferencia de otros organismos, es capaz de alterar a voluntad su medio en menor o mayor grado y en forma recíproca, según sus necesidades, desde la selección o la introducción de especies para su cultivo hasta la modificación casi total del entorno con la consecuente desaparición de especies nativas y la contaminación del ambiente. Dichos cambios no son en todos los casos benéficos, ya que él mismo es víctima de los cambios que ocasiona en el medio, el cual puede llegar a convertirse en adverso.

En este aspecto se deben considerar las distintas formas de exposición a factores xenobióticos nocivos para el ser humano, tomando en cuenta la variabilidad intraespecífica, ya que sus efectos no son necesariamente iguales para todos los miembros de una población e incluso un mismo individuo puede cambiar su exposición a distintos agentes nocivos para su salud a lo largo de su vida, de tal manera que para evaluar sus efectos se deben observar algunas variables como edad, sexo, estado nutricional y de salud, etc., dada la complejidad de la sociedad en la que se desarrolla y de los patrones tiempo-actividad de sus miembros, una persona puede estar expuesta a gran cantidad de agentes nocivos para su salud al mismo tiempo a lo largo del día, dependiendo del tipo de actividades que realice. Estos agentes xenobióticos pueden ser producidos tanto intramuros como extramuros y dado que un individuo se expone a diversos agentes en diferentes concentraciones y por tiempos variables es difícil definir el origen de un padecimiento o síndrome que afecte su salud. Es entonces de relevancia estudiar cada uno de los medios en que los individuos pueden estar expuestos a algún agente adverso y adquirir algún padecimiento para poder establecer un diagnóstico correcto, con su consecuente tratamiento y lo que es más importante, su prevención. Ciertos agentes xenobióticos tienden a acumularse y si la exposición a ellos es constante durante periodos considerables pero en concentraciones bajas (exposición crónica), dichos padecimientos se pueden manifestar a largo plazo, con lo cual se resalta la importancia de realizar un seguimiento de los distintos factores a los que se expone un individuo a lo largo de su vida.

Con base en lo anterior, la probabilidad de que un padecimiento dado se presente en un individuo aumentará de acuerdo con la concentración y con el tiempo de exposición al agente nocivo, así como con la susceptibilidad individual del sujeto. Es de sumo interés considerar las vías de entrada del agente tóxico al organismo, sus órganos blanco y sus efectos tóxicos, ya que, a mayor contacto, mayor será la probabilidad de presentar algún padecimiento. Además de la concentración y del tiempo de exposición, un criterio para determinar la exposición a un agente es la extensión de la superficie de contacto. Por lo anterior, los tejidos que presenten mayor exposición serán más susceptibles a tener una mayor incidencia de alteraciones de algún tipo.

La cuantificación de esta exposición es difícil, ya que hay que distinguir cuáles son los límites de exposición permitidos de un agente dado en una población. En caso de tratarse de sustancias o elementos xenobióticos, esta cuantificación no debe representar más problema que los límites de detección del método analítico utilizado; pero en el caso de sustancias que se puedan encontrar en el propio organismo, primero habrá que establecer los límites "normales" para él.

En el caso concreto de los elementos que son indispensables para los organismos, denominados esenciales, donde se incluyen algunos metales pesados, esta cuantificación debe ser precisa debido a la baja proporción que éstos guardan con respecto al peso total de organismo y para ello es necesario utilizar un método analítico con alto grado de confiabilidad tanto cualitativa como cuantitativa.

3. ANTECEDENTES

3.1 Contaminación atmosférica y su relación con padecimientos respiratorios

El aparato respiratorio es una de las principales formas de relación de un organismo con su ambiente, ya que presenta una superficie de contacto con el medio de aproximadamente 90 m^2 (70 a 100 m^2) a través del aire que se inhala y posee un volumen aproximado de 500 cm^3 (Edelman y Roggli, 1989), debido a que topológicamente las cavidades del mismo se encuentran en contacto con el exterior. Este contacto con el aire que se respira se realiza durante el proceso de la inhalación, mediante el cual penetran diariamente al organismo unos $15,000 \text{ L}$ de aire (Bartsch, 1982), aunque se calcula que al día se respiran 20 m^3 (10 m^3 por jornada de trabajo de 8 horas y los otros 10 m^3 durante el resto del día) (ICRO, 1981). Junto con el aire ingresan diferentes contaminantes atmosféricos (cuadro 1), entre ellos, monóxido de carbono (CO), dióxido de carbono (CO_2), ozono (O_3), óxidos de azufre (SO_x), óxidos de Nitrógeno (NO_x), hidrocarburos no saturados y aromáticos, partículas sólidas y líquidas de diversas dimensiones (Rivero, 1993). Las partículas de mayor tamaño ($>10 \mu\text{m}$) son eliminadas por los cilios del aparato respiratorio superior y aquellas cuyo diámetro es menor a $10 \mu\text{m}$ alcanzan los espacios alveolares. La importancia de estas últimas radica en el hecho de que en su superficie se adsorben diferentes contaminantes tales como hidrocarburos y metales pesados. Solamente una parte de las partículas que llegan hasta el alveolo son eliminadas mediante algunos de los mecanismos de limpieza del aparato respiratorio, por lo cual el pulmón conserva un "registro" de su exposición a diversos agentes xenobioticos (Adachi, 1991, Bartsch, 1982).

CUADRO 1
Composición gaseosa del aire seco natural

Gas	Concentración (por volumen)		
	ppm	Porcentaje	
Aire puro	Nitrógeno, N_2	780,900	78.09
	Oxígeno, O_2	209,400	20.94
	Gases inertes, principalmente Argón (9300 ppm), con concentraciones mucho menores de Neon (18 ppm), Helio (5 ppm), Kriptón y Xenón (1 ppm c/u).	9,325	0.93
	Dióxido de carbono, CO_2	350	0.03
	Metano, CH_4 , un componente natural del ciclo del carbono de la biosfera; sin embargo no es un contaminante, aunque a veces se le confunde con otros hidrocarburos en estimaciones de contaminación total	1	
	Hidrógeno, H_2	0.5	
	Contaminantes naturales	Óxidos de Nitrógeno, principalmente N_2O (0.5 ppm) y NO_2 (0.02 ppm), ambos producidos por la radiación solar	0.52
Monóxido de Carbono, CO , procedente de la oxidación del metano y otras fuentes naturales		0.3	
Ozono, O_3 , producido por la radiación solar y los rayos		0.02	

(Turk y Turk, 1988)

La contaminación atmosférica y por tanto los agentes xenobióticos que ingresan a través del aparato respiratorio se puede dividir, según el sitio donde se producen, en contaminación extramuros e intramuros (Rivero, 1993). Las principales fuentes de la primera son: fábricas, plantas químicas, refinerías de petróleo, industrias de recuperación y fundición de metales, así como estaciones de energía eléctrica. En las ciudades, la multiplicidad de pequeñas fuentes, en particular los autos, están entre las principales causas de la degradación del aire (Strauss y Mainwaring, 1990).

La contaminación intramuros es en el momento actual un problema de salud en los países desarrollados, por ciertas especializaciones en los métodos de construcción y los materiales sintéticos usados, algunos de los cuales pueden tener efecto carcinogénico (Rivero, 1993) y son aquellos que por su naturaleza se acumulan en lugares cerrados los que llegan a concentraciones que pueden ser tóxicas o cuyos efectos a largo plazo sean desconocidos. En este rubro, hay que considerar a los distintos tipos de contaminantes que es posible encontrar en estos ambientes y cuyas concentraciones dependen del tipo de actividad que se realice, así como de otros factores tales como ventilación, temperatura, humedad, etc., para discernir si la exposición a estos a una concentración y durante un período particular podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de algún padecimiento respiratorio.

De estos compuestos nocivos para el cuerpo humano, ciertos metales pesados son particularmente importantes, ya que algunos como As, Ni, Cr, y Cd han demostrado ser carcinogénicos o co-carcinogénicos para el humano según los resultados de estudios hechos en poblaciones ocupacionalmente expuestas y otros como Ni, Cr, Cd, Be y Pb inducen tumores en animales experimentales (Rivero, 1993). Estos últimos a concentraciones bajas pueden ser factores de riesgo en el desarrollo del cáncer pulmonar, ya que no todos los metales pesados se encuentran en el organismo, ni en la misma proporción en todos los órganos (Bowen, 1988), por ello es importante distinguir a los elementos esenciales para el organismo de los no esenciales así como a los que podrían tener un efecto tóxico en el órgano estudiado.

A este respecto parece claro que las diversas formas de cáncer son causadas, por factores que se encuentran en el ambiente y que varían de un lugar a otro y de una generación a la siguiente; por lo tanto, el cáncer podría ser una enfermedad prevenible (Rivero, 1996). Actualmente, dos son los factores más importantes en su incremento: una mayor esperanza de vida y la gran variedad de nuevos factores físicos, químicos y biológicos a los que se está expuesto día con día (Cairns, 1981).

Por todo lo anterior, previo a abordar directamente padecimientos específicos del aparato respiratorio, tales como el cáncer ya sea pulmonar o broncogénico, es necesario conocer la anatomía del aparato respiratorio para así establecer criterios en lo referente a la importancia relativa de la presencia de dichos padecimientos por su localización anatómica.

3.2. Anatomía del aparato respiratorio

El aparato respiratorio tiene como función conducir aire a los pulmones y realizar el intercambio gaseoso a nivel de los alveolos pulmonares en donde se oxigena la sangre. Se reconocen dos partes bien diferenciadas (Quiroz, 1965), que son:

Tracto respiratorio superior: naso-orofaríngeo

Tracto respiratorio inferior : traqueobronquial

3.2.1. Tracto respiratorio superior

Comprende las fosas nasales, la nasofaringe y la laringe. A este nivel se encuentran el epitelio olfatorio y la comunicación con el aparato digestivo a través de la glotis.

Un tercio de las vías aéreas nasales están cubiertas por epitelio escamoso y los dos tercios restantes están revestidos por células ciliadas, epitelio pseudoestratificado y epitelio columnar. Las funciones de este epitelio, así como de sus secreciones, son retener y remover partículas y otros agentes xenobióticos del flujo de aire que ingresa por este medio al organismo.

3.2.2. Tracto respiratorio inferior

Comprende la tráquea, los bronquios y las ramificaciones de estos últimos denominadas bronquiolos, los cuales se resuelven en los sacos alveolares, que son las unidades funcionales de los pulmones.

Los pulmones están contenidos en el torax, cuyas paredes están limitadas por las costillas y se adaptan a la forma de estos órganos. Se encuentran separados de la cavidad abdominal por la bóveda diafrágica y entre ellos se abre un espacio, ocupado por diferentes elementos anatómicos denominado mediastino (Quiroz, 1965). En esta misma cavidad se aloja el corazón el cual tiene relevancia en la anatomía de los pulmones.

La tráquea es la continuación de la laringe, tiene 11 o 12 cm de longitud y 2 cm de diámetro. Esta recubierte en su interior por una mucosa delgada y semitransparente, continuación de la mucosa laringea, y está compuesta de una capa epitelial y de una dermis o corion (Quiroz, 1965).

La tráquea se bifurca en su extremo inferior dando origen a los bronquios, la torsión de ésta sobre su eje hace que el bronquio izquierdo sea más anterior que el derecho, separándose uno del otro, los dos bronquios forman un ángulo variable de 75° a 85°, algo más agudo en el niño que en el adulto, pero el ángulo que éstos guardan con respecto a la línea media del cuerpo difiere, siendo el bronquio derecho más horizontal que el izquierdo, lo cual tiene consecuencias en cuanto al depósito de partículas en el interior del pulmón.

En la mucosa bronquial se abren multitud de glándulas arracimadas; por lo demás, la mucosa y las glándulas de los bronquios presentan los mismos caracteres histológicos que la tráquea (Quiroz, 1965).

La segmentación de los bronquios ha sido estudiada por varios autores (Fawcett, 1986; Quiroz, 1965) y sus principales ramificaciones son las siguientes:

El bronquio izquierdo tiene dos ramificaciones principales denominadas bronquios lobares; una para el Lóbulo Superior (LSI) y otra para el Inferior(LII) ; por su parte el pulmón derecho tiene tres ramificaciones para los Lóbulos Superior (LSD), Medio (LMD) e Inferior (LID). Los bronquios lobares se dividen a su vez en bronquios segmentarios, así el pulmón derecho el LSD se divide en tres, el LMD en dos y el LID en cinco. El pulmón izquierdo se divide en cinco segmentos tanto en LSI como en LII.

Pulmones

Las ramificaciones de los bronquios se resuelven en los alveolos pulmonares. Los pulmones son los órganos esenciales del aparato respiratorio. A parte del numero de lóbulos y sublóbulos de cada uno de éstos, el volumen del pulmón derecho es mayor al del izquierdo en un quinto o un sexto aproximadamente, esto debido a que este último se encuentra fuertemente deprimido por el corazón, teniendo así un diámetro transversal inferior al derecho, además el pulmón derecho tiene mayor peso (peso fresco) que el izquierdo (Whimster, 1974, Moor, 1990). Es por tanto necesario mencionar que las características de los pulmones influyen en la dosis de los diferentes agentes xenobióticos que ingresan al organismo en cada inhalación. La dimensión y los patrones bronquiales de las vías aéreas afectan la deposición de partículas; así mismo es importante mencionar que estos factores de configuración de las vías aéreas difieren en niños y adultos así como en hombres y mujeres (ICRP, 1987, James, 1988).

3.2.3. Mecanismos de defensa del aparato respiratorio

Debido a que el aparato respiratorio está expuesto directamente a múltiples agentes que pueden ser etiológicos de diversos padecimientos, entre los que se encuentra el cáncer tanto pulmonar como broncogénico, existen diversos mecanismos de defensa del mismo organismo. Con base en la intervención del sistema inmune. Así pues, se pueden clasificar a estos mecanismos de defensa como :

- No inmunológicos
- Inmunológicos

Por la temática del presente estudio no es necesario considerar el primer tipo de mecanismos de defensa , aunque existen diversas fuentes de información al respecto (Turner, 1980)

- Mecanismos no inmunológicos. (Estos a su vez pueden clasificarse en tres tipos principalmente)
 - Físicos :
 - Tos
 - Estornudo
 - Enzimáticos
 - Celulares

3.2.3.1. Mecanismos Físicos

La tos es una expiración forzada, súbita y ruidosa del aire contenido en las vías respiratorias, interrumpida por el cierre repetido de la glotis (Forgacs, 1983). En el caso de algún padecimiento de tipo pulmonar tiene la función de expeler por este medio el moco de las vías respiratorias inferiores.

El estornudo es el acto de expeler el aire con fuerza y espasmódicamente por la boca y nariz, como respuesta a un estímulo externo al organismo para despejar el tracto respiratorio superior.

3.2.3.2. Mecanismos enzimáticos

Comprende los mecanismos de defensa que están relacionados con secreciones que ayudan a proteger las superficies bronquiales, como son albuminas, lactoferrina, alfa antitripsina, inmunoglobulina A (IgA), lisosima e interferón. Por ejemplo, la lisosima ejerce una acción bacteriolítica directa, el interferón aparece en el suero y en los espacios tisulares y tiene la capacidad de reducir la colonización de células por los virus, la lactoferrina es una proteína que fija el Fe y ejerce un efecto bactericida (Turner, 1980), la IgA, secretada por las células plasmáticas de la submucosa, proporciona el mecanismo de defensa primario contra la infección local debido a su abundancia en saliva, mucosa nasal y secreciones bronquiales (Stites, 1988, Forgacs, 1981)

3.2.3.3. Mecanismos celulares

Implica la acción de los macrófagos de fagocitar cuerpos extraños en el interior del organismo (Turner, 1980).

3.3. Cáncer Pulmonar

El cáncer pulmonar (CP) es un problema de salud pública de importancia mundial tanto por el aumento en su frecuencia y en tasa de mortalidad, como por su impacto económico y trascendencia social. Los factores de riesgo que se asocian con la génesis del cáncer pulmonar son múltiples, entre ellos destacan : el tabaquismo y exposición a humo de tabaco ambiental (fumadores pasivos), dieta deficiente en vitaminas A y E, predisposición genética, entre otros (Spitz y Newell, 1992).

Feldman (1986) menciona que las neoplasias más comunes en los hombres de los E.U.A. son los tumores malignos primarios de pulmón, que ocupan el tercer lugar entre las mujeres, con una tendencia a incrementarse, las tasa ajustada por edad para el sexo femenino se ha elevado en algunos estados de la unión americana hasta en un 300% en el periodo de. 1950 a, 1980, incluso sobrepasando al cáncer de mama como causa de mortalidad. En México se ha observado una tendencia similar a la ya mencionada (SS, 1992, 1994). Al respecto, Green (1993) en un estudio retrospectivo realizado en el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) menciona que el grupo de edad más afectado por cáncer broncogénico (CB) corresponde a personas mayores de 60 años ; sin embargo, se ha notado incremento de la incidencia de esta neoplasia en adultos menores de 40 años, en los que la presentación clínica de este tumor es más agresiva. También se encontró una baja asociación con el hábito tabáquico, siendo el factor de riesgo de mayor importancia el habitar en zonas urbanas, para este grupo en particular.

Anatómicamente, la mayoría de los cánceres pulmonares en el humano se originan a nivel de las vías segmentarias y subsegmentales, entre la 3ª y 5ª divisiones bronquiales (Fraser, 1989)

3.3.1. Cáncer broncogénico y metales pesados

En ciertos casos, el desarrollo de CP está asociado con la exposición a metales pesados en el medio laboral y con la acumulación de algunos de estos metales en el tejido pulmonar por arriba de las concentraciones normales, como por ejemplo Zn y Cu, o por abajo de estas, como en el caso el Fe y Cu (Maruhashi 1984), Ca, Co, Mg y Zn (Adachi, 1991). Como se puede notar, la concentración de Cu y Zn en tejido de pacientes con cáncer ha sido variable, incluso contradictoria ya que se han relacionado tanto con el incremento como con la disminución de estos metales en el tejido pulmonar.

Weber (1990) determinó las concentraciones de elementos traza en trabajadores de fundidoras de hierro y hornos de coque utilizando la técnica de PIXE (*Particle Induced X-Ray Emission*) a partir de Fluido Broncoalveolar (FBA) y encontró lo siguiente: la presencia de Ti, Fe, Cu, Zn y Br todas las muestras de FBA; Ni, Mn, Cr, Sr, As, Se, y Pb en algunas y una reducción significativa de Br, así como una tendencia al incremento de Fe y Sr en los macrófagos de fumadores. Además, cuando se compararon las células alveolares de los tejidos de no fumadores con los pacientes con carcinomas pulmonares se observó que hubo un incremento de Fe, Cu, Zn y Br; también se halló mayor frecuencia de Ni, As y Pb en el grupo de pacientes con carcinoma con respecto a los testigos no fumadores.

Es necesario tomar en cuenta que los cambios en las concentraciones de cualquier elemento en el cuerpo humano, tanto incrementos como reducciones y en este caso particularmente de los metales pesados, con respecto a los valores considerados normales, no son necesariamente las causas de padecimientos como el cáncer; sino que bien podrían ser efectos colaterales de un padecimiento particular que altera las vías metabólicas en las que están involucrados.

3.3.2. Clasificación del Cáncer broncogénico

Es importante distinguir los dos tipos de cánceres que se originan anatómicamente en los pulmones, por un lado existe el CP propiamente dicho, que se origina en el parénquima pulmonar y por otro lado está el CB, que como su nombre lo indica tiene su origen en el tejido bronquial.

Con respecto al origen histológico del CP existen descripciones que indican que casi todos los tumores malignos del pulmón se desarrollan en las células epiteliales alveolares. Aproximadamente la mitad de estos carcinomas son de células escamosas, una variante bien diferenciada y de crecimiento relativamente lento. El otro tipo histológico común, que representa alrededor de un tercio de todos los cánceres pulmonares, es el tumor anaplásico, que consiste en células pequeñas parecidas a linfocitos o de grandes células indiferenciadas. Estos crecen y se diseminan con más rapidez y su pronóstico para el paciente es pobre. Otras variantes menos comunes son los adenocarcinomas y otros tumores que se originan en el epitelio alveolar. Por otra parte, también se menciona que aproximadamente el 50% de los CB, en particular los carcinomas de células escamosas, se originan en los bronquios primarios, lobulares y segmentados. Tanto los tumores centrales como los periféricos pueden diseminarse a través de los conductos linfáticos hasta los ganglios mediastínicos y hacia la pleura y por medio de la sangre a sitios distantes, especialmente cerebro, hígado y

huesos. Es importante la clasificación histológica, no sólo con relación al pronóstico sino también con la selección de los pacientes para su tratamiento (Forgacs, 1983).

Actualmente se reporta que la mayor proporción de CP pertenece a adenocarcinomas, seguido por epidermoides, cánceres de células pequeñas y finalmente cánceres de células gigantes.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificó a los tumores pulmonares en función de sus características histológicas (DeVita, 1993), que abarcan entre 90% y 95% de todos los tumores pulmonares (Straus, 1976), que son, los siguientes:

- I Benigno
- II Displasia y carcinoma *in situ*
- III Maligno
 - A. Carcinoma de células escamosas (epidermoide) y carcinoma fusiforme (escamoso).
 - B. Carcinoma de células pequeñas
 1. Células de avena
 2. Células intermedias
 3. Células de avena combinadas
 - C. Adenocarcinoma
 1. Acinar
 2. Papilar
 3. Bronco alveolar
 4. Secretor de moco
 - D. Carcinoma de células grandes
 1. Células gigantes
 2. Células claras

James (1988) realizó el análisis de 28.000 casos de cáncer pulmonar en la población general de EUA y encontró las siguientes frecuencias :

- Carcinoma epidermoide 32.0%
- Adenocarcinoma 26.5%
- Carcinoma de células pequeñas 16.5%
- Carcinoma de células gigantes 7.5%

Un estudio similar se realizó en el Hospital General de México (Ramírez, 1995) en 923 casos de cáncer broncogénico de un total de 1855 tumores torácicos detectados entre 1971 y 1990. Según el sexo, los tipos histológicos más frecuentes fueron:

Tipo histológico	Hombres	Mujeres
Epidermoide	34.2%	28.9%
Adenocarcinoma	28.4%	38.9%
Células pequeñas	13.2%	-
Mixto	-	7.7%

Por otra parte, Mohar (1993), encontró resultados similares para la población mexicana. En el periodo de 1985 a 1991, en el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) de un total de 708 casos (ver cuadro 4) el 30% de casos de cáncer pulmonar en hombres fueron de tipo epidermoide (140 casos) mientras que en mujeres el adenocarcinoma fue el más común con 38%, aunque se estudiaron menos casos (92).

Los tumores epidermoides, carcinomas de células pequeñas y adenocarcinomas se presentan principalmente en las vías aéreas superiores, mientras que los carcinomas de células gigantes ocurren en las vías periféricas pequeñas.

3.3.3. Etiología del cáncer broncogénico

Tanto el CB como el CP son de origen multifactorial (Rivero, 1996). Entre los distintos factores que es importante mencionar están la exposición a carcinógenos de los ambientes ocupacionales tales como algunos metales pesados, asbestos, clorometiléter, hidrocarburos aromáticos policíclicos (Swanson, 1988) exposición a carcinógenos como el humo de tabaco; en viviendas el radón y el humo de leña (Samet, 1992), en la atmósfera de las grandes ciudades (Jedrychowsky, 1983) la contaminación atmosférica contribuye también a la etiología del cancer pulmonar (Forgacs, 1983) o en sitios contaminados con residuos peligrosos (Polednak, 1989) y factores coadyudantes como podrían ser una dieta baja en antioxidantes (Dorgan, 1993) y alta en colesterol (Jain, 1990) que incrementan al riesgo de desarrollar este tipo de tumor, así como la predisposición genética (Sellers, 1981).

3.3.3.1. Factores ambientales

El incremento en el riesgo de padecer CP esta relacionado con la exposición a carcinógenos tales como asbestos, Rn, bis(clorometil)éter, hidrocarburos policíclicos aromáticos, Cr, Ni y compuestos inorganicos de azufre (S). La asociación entre la exposición ocupacional a estos agentes parece ser independiente del habito tabaquico (DeVita, 1993).

3.3.3.1.1. Asbestos

Las fibras constituyentes de los asbestos, particularmente la crocidolita son conocidos carcinógenos con una capacidad probada de causar CP, como ha sido observado en trabajadores de astilleros, plantas de cemento, entre otras, así como probablemente en personas con exposiciones de tipo ambiental. Existe efecto dosis-respuesta con la exposición a asbestos (Seidman, 1986) y el efecto sinérgico entre el asbesto y el hábito tabaquico es evidente (Kjuus, 1986a,b). A diferencia de otros agentes causales, una corta exposición al asbesto puede ser un factor de riesgo si la intensidad de esta es alta, así como la susceptibilidad del sujeto.

2.3.3.1.2. Radón (Rn)

El Rn es un gas natural, químicamente inerte, el cual es un producto del decaimiento radiactivo de la serie del Uranio (U_{238}), que tiene productos de vida corta, dos de los cuales emiten partículas α de alta radiación ionizante pero de escasa penetración ya que al ser inhaladas solo alcanza una profundidad de 41 a 71 μm en el epitelio de las vías respiratorias. El efecto carcinogénico resulta de eventos no letales que se verifican en los núcleos celulares. El Rn ha sido reconocido como carcinógeno potencial de importancia debido a que está presente en suelos y rocas filtrándose así al interior de edificios y casas, si la ventilación es reducida el Rn se puede acumular en la atmósfera interior. Los mineros que han estado expuestos a concentraciones mayores a las prevalencias en casas de los EUA poseen un incremento en el riesgo de padecer CP, el grado de este riesgo asociado a la exposición de Rn intramuros es aún objeto de discusión (DeVita, 1993).

3.3.3.1.3. Tabaquismo

El CP ocurre con mayor frecuencia en pacientes que mencionan en su historial el hábito tabáquico (Capewell, 1991; Forgaes, 1983), existiendo una relación entre éste y el CB, así como con el CP. El riesgo de desarrollar cáncer se incrementa con la cantidad de cigarrillos fumados, el tiempo de exposición, la edad de inicio del fumar, el grado de inhalación, el contenido de alquitran de la nicotina de los cigarrillos y el uso de cigarrillos con filtro (Loeb, 1984); de hecho, existen pocos ejemplos en la epidemiología del cáncer en que se haya identificado con tanta claridad la asociación entre la causa o factor causal y el cáncer pulmonar.

3.3.3.1.4. Exposición ocupacional

En el medio ocupacional existen gran cantidad de carcinógenos y por ello la exposición de personas a concentraciones elevadas de agentes xenobióticos durante periodos considerables es un factor de riesgo a una gran cantidad de padecimientos llamados ocupacionales, hallándose identificado algunos de estos como factores de riesgo para la neoplasia (Coultas, 1993; Fraumeni, 1982; Raithe, 1988).

3.3.3.1.5. Contaminación atmosférica

Aunque existen evidencias de que la contaminación atmosférica puede ser considerada como una causa potencial de cáncer pulmonar, en realidad se cuentan con pocos estudios epidemiológicos que apoyen este punto, además de que sus resultados han sido contradictorios (Doll, 1980). En algunos estudios se ha confirmado que hay diferencias entre las tasas de mortalidad por CP en áreas urbanas con respecto a zonas rurales (Friis, 1993).

3.3.3.2. Dieta

Un factor de suma importancia en el desarrollo de algunos tipos de cáncer es la dieta, ya que permite la presencia de distintos nutrientes que desempeñan una función en la desintoxicación de los tejidos. Por ejemplo, las vitaminas A, C y E así como el Se tienen un papel importante en la neutralización y en el desecho de radicales libres producidos endógenamente y exógenamente por el humo de tabaco, los disolventes y otros contaminantes. Los carotenoides y las vitaminas A, C y E atrapan radicales libres y moléculas reactivas de oxígeno, mientras que el Se es un componente de enzimas antioxidantes (Kvale, *et al.* 1983; Salonen, 1984; Menkes, 1986; Knekt, 1990; Block, 1991; Stahelin, 1991; Dorgan, 1991; 1993).

El análisis de la función que desempeñan los nutrientes en las causas del cáncer es confundido por problemas metodológicos y por resultados contradictorios de los estudios realizados (Block, 1991).

3.3.3.3. Predisposición genética

A pesar de que el CP es considerado como "el prototipo de cáncer ambiental", desde 1963, Tokhuata y Lillienfield postularon la participación de factores hereditarios en su etiología. A este respecto existe un incremento en la evidencia de que varios factores genéticos pueden contribuir al riesgo de padecer CP debido a que existen alteraciones en algunas vías metabólicas, las cuales están determinadas genéticamente, que originan distintos metabolitos de carcinógenos los que causan la malignidad de un tumor (Law *et al*, 1987).

Se han adoptado diversas aproximaciones para detectar una asociación genética, entre las que se incluyen estudios de antecedentes familiares, de antígenos naturalmente ocurrientes y de metabolismo de ciertos fármacos. Por una parte, los estudios de antecedentes familiares no permiten llegar a conclusiones ya que han sido interpretados tanto como no mostrando ningún efecto así como demostradores de efectos significativos. Por otra parte, se han realizado diversos estudios para identificar oncogenes así como diversas anomalías cromosómicas asociados al CP (Heigway, 1986), pero es poco claro si éstas son agentes etiológicos del CP o el resultado de la inestabilidad genética observada en las transformaciones malignas de estas células. Los eventos moleculares y genéticos subyacentes a la patogénesis del CP son un área activa de investigación, pero no existe condición genética que defina el riesgo de CP.

3.3.4. Epidemiología del cáncer broncogénico

Hace medio siglo el (CB) se consideraba una enfermedad poco frecuente; sin embargo, a partir de la década de los cincuenta se presenta un incremento notable de este tipo de tumor en ambos sexos (Rívoro, 1996). En la actualidad, representa un grave problema de salud pública por su frecuencia y alta mortalidad (Mohar, 1993). Es igualmente interesante hacer notar que es en los países industrializados (EUA y Europa occidental) donde se reporta el mayor número de casos de este padecimiento (Green, 1993, Silverburg, 1985, Mohar, 1993), principalmente en Gran Bretaña donde es el tumor maligno más común en los hombres (Forgacs, 1983).

El cáncer pulmonar representa un problema de salud pública. A nivel mundial se diagnostican más de 700.000 casos nuevos al año y pocos son los estudios realizados en México al respecto. La epidemiología descriptiva de esta neoplasia se ha analizado a través de los resultados del registro Nacional de Cáncer y de otros registros hospitalarios por parte de Mohar (1993) permitiendo así tener un panorama general de este padecimiento en nuestro país.

3.3.4.1. Panorama internacional

Al momento actual, el cáncer broncogénico es una de las principales causas de muerte en Europa occidental y en los EUA. Por ejemplo, en Escocia la tasa de mortalidad es de 113 por 100,000 y se considera una de las más altas del mundo. En la población femenina, dicha tasa oscila entre 1 a 34 por 100,000 (Mohar, 1993). En EUA se registran más de 125.000 muertes anuales por este tumor, lo que representa el 25% de la mortalidad total (34% en hombres y 15 % en mujeres) (Fraumeni, 1975).

Un estudio reciente sobre la frecuencia y la distribución del cáncer en 16 partes del mundo, indicó que de los aproximadamente 6.3 millones de casos nuevos de tumores malignos, el cáncer pulmonar ocupó el segundo lugar, con 670,000 casos. Lo anterior representa el 10.5%, con solo 9,000 casos de diferencia con relación al cáncer gástrico, que fue el primero en frecuencia. Al ajustar por sexo, el cáncer pulmonar ocupó el primer lugar entre los varones con 15.8% y el sexto entre las mujeres con 4.7% (Parkin, 1988)

A partir de, 1975, el incremento observado en la frecuencia de este tumor fue de 11.8% en hombres y del 16% en mujeres a nivel mundial. Con esta tendencia, más el decremento del cáncer gástrico en diversas partes del mundo, es posible suponer que el cáncer pulmonar ocupa desde la década pasada el primer puesto entre las neoplasias más frecuentes a nivel mundial (Mohar, 1993).

En el cuadro 2 se presentan las tasas crudas de la incidencia del cáncer pulmonar por sexo en las diferentes áreas geográficas del estudio de Parkin *et al.* (1988).

Cuadro 2

Tasa de incidencia cruda de cáncer pulmonar ($\times 10^1$) por sexo y zona geográfica en 1980

	Hombres	Mujeres
Europa del Norte	98.1	29.5
Norteamérica	74.6	30.3
Europa del Sur	64.2	8.9
Australia	61.6	15.9
Europa del Este	61.2	10.1
Caribe	28.4	9.0
Micra/Polinesia	22.6	6.5
Sudamérica	17.5	4.9
Africa del Sur	14.8	4.1
China	8.5	4.7
Centroamérica	6.6	3.2
Africa del Norte	4.0	0.7

Fuente: Mohar *et al.*, 1993.

3.3.4.2. Panorama nacional

En México hasta 1989 había poco conocimiento sobre la epidemiología del cáncer en general y en órganos específicos como el pulmón (Carrada-Bravo, 1989). Sin embargo, como causa de muerte las neoplasias malignas correspondían al quinto lugar de mortalidad general en adultos en 1993, con incremento de la tasa de mortalidad de 14.2×10^1 de 1922 a 45.1×10^1 en 1987 (Mohar, 1993). Desde 1990, el CP ocupa el primer lugar como causa de fallecimiento entre la población masculina que muere por tumores malignos y el tercero entre las mujeres, sólo después de los cánceres de cervix y mama (SS, 1990).

Durante los últimos 5 años, el cáncer en todas sus manifestaciones ocupa el segundo lugar dentro de las diez causas de mortalidad de adultos en México, sólo superado por padecimientos de origen cardiovascular (INEGI, 1991, 1992, 1993, 1994), siendo que en 1994 ocupaba el tercer lugar en la misma clasificación. Del cáncer en general, el CB es la principal causa de mortalidad seguido por el cáncer de estómago y el cervicouterino (INEGI, 1991, 1992, 1993, 1994).

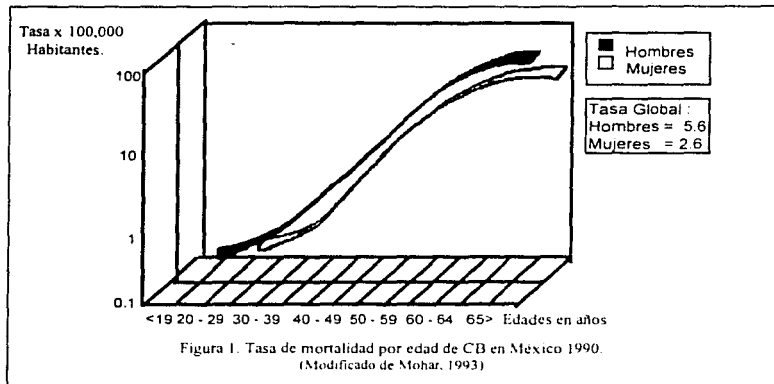
En la figura 1 se ilustra la tasa de mortalidad por CB en México, ajustada por edad y sexo (Mohar, 1993). Se observa el incremento de la mortalidad de acuerdo con la edad ; en la relación etaria alcanza la meseta a partir de la séptima década de vida. Anteriores tasas de mortalidad para México señalan que en 1967 dicha tasa era de 4.0×10^1 en hombres y de 2.3×10^1 en mujeres (SPP, 1986).

Durante ese periodo se estudiaron 728 nuevos casos de cáncer broncogénico. En el cuadro 3 se expone su frecuencia relativa, según sexo e histología, en tanto que en el cuadro 4 se ilustra la distribución histológica para las variedades más frecuentes.

Hasta 1985 se creó un registro hospitalario en el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), en México no existían registros de cáncer, por lo que no se ha podido estimar las tasas de incidencia anual para CP u otras neoplasias malignas. Por la misma razón, se desconocen sus tendencias en el tiempo, de manera que resulta imposible predecir las tendencias de incidencia de este tumor en los próximos años; sin embargo, se han realizado algunos esfuerzos para conocer la frecuencia del cáncer pulmonar en México.

El registro Nacional de Cáncer, dependiente de la Secretaría de Salud, ha generado dos publicaciones con relación a la frecuencia relativa de tumores malignos en el D.F. en el primer trabajo se informa sobre las frecuencias relativas en 1983 y 1984 de pacientes atendidos en la red de hospitales del Sector Salud y en instituciones privadas de dicha localidad (Barroso, 1988). Se notificaron 10,287 casos nuevos de tumores malignos entre la población masculina ; de esos casos, el 7% correspondió al CP, con lo que esta entidad ocupó el tercer lugar. En la población femenina se reportaron 20,089 nuevas pacientes, de las cuales 401 (2%) correspondían a cáncer pulmonar. El segundo informe se orientó a la notificación del año, 1987, con 16,256 nuevos casos de tumores malignos (SS, 1989). Entre estos, el cáncer pulmonar ocupó el quinto lugar entre los hombres con 312 casos (5.4%) y el décimo en las mujeres, con 182 (1.7%) nuevas apariciones. Mainero (1992) publicó la frecuencia relativa de tumores malignos en la Unidad de Oncología del Hospital General de México de 1984 a 1988. El CP ocupó el octavo lugar entre los 6,745 pacientes estudiados, con 155 casos (2.3%). Anteriormente Novoa (1988) analizó algunos parámetros clínicos y epidemiológicos del cáncer broncogénico en el INCAN en pacientes atendidos de 1975 a 1986. En el cuadro 3 se presenta la distribución porcentual, de acuerdo con el sexo, de los 21,049 casos estudiados en dicha institución de 1985 a 1991.

Finalmente, de acuerdo con los datos del Registro Nacional de Cáncer de 1982 a 1989 en el D.F., se tuvieron 130,435 casos nuevos de neoplasias malignas, dentro de las cuales el CP representó el 3.5%, 570 casos anuales, con lo que el CP se ubica en la séptima posición general. En Nuevo León, el CP ocupó el primer lugar como causa de mortalidad en el sexo masculino en 1988 ; en contraste Chiapas y Aguascalientes reportaron la frecuencia más baja, con 0.3 y 0.5% respectivamente. Entre 1988 y 1992 se registró un incremento en la tasas de mortalidad por CP de 6 a 6.3/100 000 habitantes y espera que esta tendencia ascendente continúe en los próximos años (Macías, 1995).



Cuadro 3

Frecuencia relativa de cancer en el INCAN de 1985 a 1991

Topografía	Hombres		Mujeres	
	n	%	n	%
Cervix	--	--	5087	44
Mama	--	--	2647	23
Ovario	--	--	518	4
Endometrio	--	--	253	2
Pulmón	475	10	253	2
Testículo	491	10	--	--
Cavidad oral	481	10	230	2
Piel	453	9	591	5
Próstata	316	6	--	--
Otros sitios	2675	55	2063	18
Total	4891	100	11660	100

El carcinoma epidermoide predomina en hombres (140 casos=30%), mientras que en las mujeres prevaleció el adenocarcinoma (92 casos=38%). Este patrón fue constante durante el periodo de estudio. (Mohar, 1993)

Cuadro 4

Cancer Broncogénico en el INCAN de 1985 a 1991
Distribución histológica por sexo y año

Tipo histológico	AÑOS														Total	
	1985		1986		1987		1988		1989		1990		1991		H	M
	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M
Epidermoide	21	10	19	3	28	13	13	3	13	6	18	9	28	11	140	55
Adenocarcinoma	17	14	27	14	11	20	21	9	15	8	22	13	16	14	129	92
Adenocarcinoso	10	7	5	2	7	4	3	2	4	4	4	2	4	4	31	19
C. Cel. Pequeñas	8	2	13	8	2	3	5	1	5	1	3	0	1	3	40	18
Otros	22	8	16	11	15	5	15	5	18	15	16	3	21	9	128	56
Total	78	41	80	38	63	50	57	20	52	31	52	31	70	38	468	240
																708*

(Mohar, 1993) H, Hombres, M, Mujeres

*20 casos sin diagnóstico histológico

3.4. Metales en el ambiente

Los metales son ubicuos en el ambiente, están presentes en cantidades variables en rocas y suelos, aire y agua. Algunas de estas fuentes naturales de metales pueden ser de grandes dimensiones. El agua de mar es un claro ejemplo. Ésta contiene casi todos los elementos de la tabla periódica. Más aun, muchos elementos poseen un papel esencial como nutrientes de plantas y animales; algunos, si se encuentran en grandes cantidades y en ciertas formas químicas, pueden ser tóxicos. En este contexto debe ser enfatizado que la mera presencia de metales, incluso en altas concentraciones, en compartimientos ambientales puede significar muy poco en términos de riesgo a la salud. La especie química es el factor más importante ya que determina la solubilidad y la biodisponibilidad y por lo tanto, su toxicidad potencial.

A pesar de que los metales están presentes como componentes naturales en todos los medios, algunas veces en concentraciones relativamente elevadas, es principalmente la transferencia de estos metales a lugares habitados, debido a las actividades industriales lo que ha hecho surgir el interés de los científicos y estimulado el interés del público y de agencias reguladoras sobre su potencial tóxico. Estas aportaciones antropogénicas no sólo se derivan de industrias relacionadas con metales, sino también de la agricultura, producción de energía y transporte, es decir las actividades diarias del hombre (Thornton, 1995). Algunos de los metales más utilizados actualmente, así como sus usos se resumen en el cuadro 5 para resaltar la importancia de estos en la vida contemporánea.

Cuadro 5
Ejemplos de usos comunes de algunos metales (Parametrix, 1995)

Metal	Uso
Bismuto	Semiconductores, medicamentos
Cadmio	Aleaciones metalúrgicas, cerámicas, pigmentos inorgánicos, soldaduras, baterías de Ni-Cd, Recubrimientos anticorrosivos de habitaciones.
Cromo	Pigmentos y tintas, limpiado y cromado de metales, manufactura de acero inoxidable y otras aleaciones
Cobalto	Pigmentos en vidrios, porcelanas y alfarería, esmaltes para utensilios de cocina, secadores para pinturas y barnices, aleaciones para herramientas de corte, piezas de uso aeroespacial y prótesis médicas
Cobre	Cables y alambres, tuberías (internas y externas), aleaciones de bronce y latón, fabricación de objetos decorativos y resistentes a la corrosión, artículos eléctricos y electrónicos, conservadores de madera, desinfectantes, algucidas y fungicidas, tintas para impresión, municiones, aleaciones dentales, pinturas marinas anticorrosivas
Manganeso	Preparación de pinturas, aleaciones de acero, aleaciones de metales no ferrosos
Mercurio	Electrolisis cloro-alcalina, biocidas, producción de acetaldehído, manufactura de agentes químicos fungicidas, equipo e instrumentos eléctricos
Molibdenu	Herramientas de alta velocidad, aleaciones de distintos aceros (acero inoxidable, acero de alta resistencia para construcción, etc.)
Níquel	Fabricación de aleaciones, aleaciones de acero, aleaciones de herramientas para cortar, fabricación de piezas para la industria aeroespacial, fabricación de prótesis médicas, baterías de Ni-Cd, joyería, artículos eléctricos, acuñación de monedas, artículos de uso doméstico, cubiertos de mesa
Plomo	Baterías de almacenamiento eléctrico, tuberías de drenaje y agua potable (internas y externas), equipo eléctrico, municiones, compuestos estabilizadores en el petróleo, pigmentos de pinturas, porcelanas, vidrio emplomado
Selenio	Pigmentos para pinturas y tintas, artículos electrónicos, fabricación de vidrio, producción de pulpa y papel, celdas foto-eléctricas
Zinc	Aleaciones de bronce y latón, recubrimientos anticorrosivos, producción de pulpa y papel para periódicos, pigmentos inorgánicos, manufactura de goma y pegamentos, medicamentos

3.4.1. Metales en la atmósfera

La emisión de metales en la atmósfera surge de fenómenos naturales tales como la actividad volcánica y la erosión de rocas, así como de fuentes antropogénicas tales como el uso de combustibles fósiles, incineración, emanaciones de procesos industriales, etc. Las emisiones atmosféricas de estas fuentes se pueden comportar de maneras muy diversas.

Las concentraciones atmosféricas de metales están fuertemente influenciadas por la proximidad de fuentes locales de emisiones dado que los procesos de dispersión atmosférica conducen a una dilución convenientemente rápida. La concentración de un metal alrededor de una fuente, tal como una fundidora o un volcán, varía con la distancia de la fuente, dependiendo de las condiciones meteorológicas. Tales concentraciones pueden ser calculadas con bastante precisión y las predicciones a nivel de suelo pueden ser hechas alrededor de una fuente específica. Las emisiones controladas, así como las "fugas", por ejemplo de una fundidora, contienen una gran fracción de partículas pequeñas y estas pueden ser dispersadas en una gran extensión. Las emisiones al viento de pilas de almacenamiento, sitios de desecho y fuentes similares son difíciles de estimar. Se sabe que tales emisiones tienen un alcance muy limitado de influencia debido al gran tamaño de las partículas (Thornton, 1995).

El tiempo que los metales permanecen en la atmósfera varía tanto geográficamente como temporalmente, dependiendo de la cantidad de precipitación, velocidad del viento, estabilidad atmosférica y otros factores. Existen dos mecanismos mayores de remoción: deposición húmeda y seca, la húmeda involucra la remoción de metales y sus compuestos de la atmósfera con la lluvia, nieve, etc. y es la causante de los crecientes depósitos de plomo (Pb) en el hielo del Ártico. La seca involucra el depósito de metales en superficies terrestres y marinas sin la intervención del agua y es influida por mecanismos tales como la sedimentación por gravedad y la impactación de partículas en la superficie. Ambos mecanismos transportan metales a las superficies de suelos y aguas. Existe gran cantidad de documentos que describen y cuantifican las cantidades reales de metales depositados con relación a industrias específicas, estas mediciones se efectúan como una medida de determinación de impacto en los medios agrícolas y urbanos. La dispersión natural de estos elementos es desconocida.

En el cuadro 6 se presentan el origen y las cantidades de algunos metales emitidos a la atmósfera.

3.4.2. Metales y partículas atmosféricas

El tamaño de las partículas afecta mucho su permanencia en la atmósfera, mientras más pequeña sea ésta, mayor tiempo permanecerá. La mayoría de los aerosoles portadores de metales se encuentran en un intervalo de 0.01 a 10 μm de diámetro (Winchester, 1980). Las partículas menores a 10 μm tienden a permanecer en la atmósfera por periodos largos, posiblemente de 10 a 30 días. Las partículas menores pueden ser transportadas hasta 400 $\text{km}/\text{día}$ bajo condiciones de viento moderado; por un periodo en la atmósfera de 10 días, el transporte puede extenderse a varios miles de kilómetros. La dispersión por viento a menudo resulta en transporte intercontinental. Por estas mismas condiciones se da el transporte de los metales del continente a los océanos.

Cuadro 6

Intervalos de emisión de algunos metales en la atmósfera a nivel mundial en 1983 (10³ kg/año)

Tipo de fuente.	Cd	Cr	Cu	Hg	Mn	Mo	Ni	Pb	Se	Zn
Combustión de Carbón										
Usos eléctricos	77-187	1240-7750	910-3100	155-542	1080-6900	232-2320	1395-9300	775-4650	108-775	1085-7750
Uso industrial y doméstico	99-495	1680-13880	1390-4950	495-2970	1485-11880	196-2480	1980-14850	900-99	792-1980	1485-11880
Combustión de petróleo										
Usos eléctricos	23-174	87-580	348-2320	-	58-580	58-406	3840-14500	232-1740	35-290	174-1280
Usos industriales y domésticos	18-72	358-1790	-	-	358-1790	107-537	7160-28640	716-2150	107-517	358-2506
Producción prometalúrgica de metales no ferrosos										
Minería	0-6-3	-	160-800	-	415-838	-	800	1700-3400	18-176	310-620
Producción de Pb	39-195	-	234-312	7-8-16	-	-	331	11700-31200	195-390	195-468
Producción de Ni y Cu	1760-3400	-	14450-30600	37270-870	28400	-	7650	11050-22100	427-1280	4250-8500
Producción de Zn y Cd	920-4060	-	2310-690	-	-	-	-	5520-11500	92-230	46000-82800
Producción secundaria de metales no ferrosos										
Producción de hierro y acero	28-284	2840-28400	142-2840	-	1065-28400	-	16-7100	1065-13200	0-8-2-2	7100-31950
Incineración de desechos										
Municipales	56-1400	98-980	980-1560	140-2100	252-1260	-	98-420	1400-2800	28-70	2800-8400
Lodos de drenaje	3-36	150-450	30-180	15-60	5000-10000	-	30-180	240-300	3-30	150-450
Fertilizantes de fosfatos										
Producción de cemento	68-274	-	137-685	-	-	-	137-685	27-274	0-4-1-2	1370-6850
Combustión de madera										
Fuentes móviles	8-9-534	860-1760	-	60-310	-	-	89-890	18-14240	-	1700-17800
Misceláneos										
	-	-	-	-	-	-	-	248-0-10	-	1724-4783
EMISION TOTAL										
	3106	7346	19866	910	10566	93-5740	24160	288700	1810-5780	9250
	12-40	51610	50870	8200	64970	-	87110	376000	-	191900
VALOR PROMEDIO	7,570	30,440	15,370	38,270	38,270	3,270	55,650	332,350	3,790	131,880

Adaptado de Niaga y Pacyna (1988)

El plomo proveniente de emisiones de vehículos es emitido con partículas de carbón resultantes de la combustión a las que se adsorbe, las cuales se aglomeran rápidamente en partículas más grandes que tienen un tiempo de vida en la atmósfera de 7 a 24 días. Estas partículas pueden viajar grandes distancias, aunque se ha demostrado que concentraciones significativamente altas de Pb en suelos y plantas está limitada a 30 - 100 m al lado de las carreteras (Davies y Thornton, 1989). El Pb emitido por fugas es usualmente encontrado en partículas apreciablemente grandes que se sedimentan rápidamente, tienen corto tiempo de residencia en la atmósfera y se extienden en áreas pequeñas. Alloway y Ayres (1993) notaron que elevadas concentraciones de Pb, Cd, Zn, As y Se encontradas en suelos del sudeste de Noruega se debían al transporte de partículas finas ricas en metales provenientes de la Europa industrializada. También se ha descrito que el tiempo de permanencia del Hg en el aire (posiblemente forma molecular) sobre la tierra persiste entre 7 y 315 días (Miller y Buchanan, 1979), datos que sirven para ilustrar la gran permanencia de las partículas de un metal en

la atmósfera. También se puede hacer notar que la absorción de Pb por los pulmones depende, entre otras cosas, del tamaño de las partículas. Como podría esperarse, la absorción aumenta con la disminución del tamaño de las partículas y sólo una pequeña fracción de las partículas mayores a 0.5 µm de diámetro se retienen (Goyer, 1990). Así, las partículas más pequeñas (que en verdad son las absorbidas) viajan las distancias más largas; sin embargo, al suceder esto son las que se adquieren menor concentración en la atmósfera (Thornton, 1995).

En el caso concreto de la Ciudad de México se han realizado estudios con respecto a los metales presentes en aerosoles por parte del Instituto de Física de la UNAM (IFUNAM) utilizando la misma técnica analítica del presente trabajo (Miranda *et al.*, 1994). En el cuadro 7 se presentan los metales encontrados en dos sitios de muestreo en la Ciudad de México y sus posibles fuentes.

Cuadro 7

Posibles fuentes de elementos obtenidos con análisis PIXE en partículas atmosféricas (Miranda, 1994)

Fracción	Suelo	Industria	Trafico	Combustible	Sulfatos	No definidos
Septiembre 1990						
Gruesa	Si-Fe-Ca	S, Mn, Br, Ni, Cu, V, Ti, Cr, K	Sr, Zn, Pb	-	-	Al-P
Fina	Si, Fe, Ca, K, Na, Zn, Mn	Cr, Al, Se	C, Pb, Ti, Br	V, Ni, Cu	H, S	-
Febrero 1991						
Gruesa	Si, Fe, K, Ca, S, Ti, Zr	Cl, Cu, Zn, Zr, V, Cr	Br, Pb	-	-	Al, Mn
Fina	Ca, Fe, Mn, Al, Cu, Ti	Na, C, Zn	C, Pb, Br, V, Sr, Si	-	H, S, K	-

Se considera fracción gruesa a las partículas de 2.5 a 15 µm y fracción fina: aquellas de diámetro menor a 2.5 µm

2.4.3.- Clasificación de los metales.

Es necesario definir los términos “metales”, “metales pesados” y “metales traza”; que en ciertos aspectos son sinónimos:

Los *metales* son iones positivos rodeados por una nube de electrones. Por definición los metales son elementos que tienden a perder electrones de sus órbitas exteriores y donarlos a otros elementos para obtener una configuración electrónica estable (Parametrix., 1995). Por el contrario, los elementos que ganan electrones de sus orbitas exteriores se denominan “*No-metales*”; aparte de estos dos grupos de elementos existen los denominados “*metaloides*” que tienen un comportamiento tanto de metal como de no metal; estos son B, Si, Ge, Sb, Te, Po, As y At.

El término *metales pesados* ha sido comúnmente adoptado como el nombre de un grupo de metales y metaloides que están asociados con la contaminación y la toxicidad potencial, pero también incluye algunos elementos que son esenciales para los organismos. En general, los metales pesados son elementos con una densidad atómica superior a 6 g/cm³ (Thornton, 1995).

Los *elementos esenciales*, son referidos comúnmente en veterinaria, agricultura, medicina y nutrición como “elementos traza” y “micronutrientes”. Se refiere en general a todos los elementos que suman menos del 1% de peso seco de la célula.

Dado que algunos elementos metálicos, tales como el Au, Ag y Cu se encuentran en la naturaleza con otros elementos tales como el O, Si y S, formando compuestos denominados inorgánicos, en aras de la

simplicidad, el término "metales" será usado indistintamente en este trabajo si se refiere a una sustancia en forma metálica o está presente como un compuesto (Thornton, 1995). Además, los metales generalmente se encuentran como compuestos iónicos; esto significa que las uniones químicas que forman el compuesto son muy polares. Por otro lado, las uniones químicas en compuestos orgánicos son más covalentes, con electrones compartidos entre los átomos (Parametrix, 1995). Estas diferencias en las propiedades químicas de los compuestos orgánicos e inorgánicos dan origen a la diversidad ambiental y por lo tanto a los distintos valores en su biodegradación/persistencia y a la bioacumulación/bioamplificación. Por ejemplo, a pesar de que el estado de oxidación de un metal puede cambiar en el medio, éstos no son degradados de la misma manera como sucede con los compuestos orgánicos (esto es, los metales son clasificados como persistentes). Mientras que algunos compuestos son más resistentes que otros a la degradación, los cuales pueden descomponerse en sus componentes fundamentales (C, H, O y N), la velocidad de esta degradación es a menudo descrita por la vida-media química, término que no es aplicable a los metales debido a su naturaleza persistente (Parametrix, 1995).

3.4.4. Elementos esenciales del cuerpo humano

Los elementos que componen el cuerpo de los seres vivos son denominados esenciales y se pueden clasificar de diferentes maneras tomando en cuenta la proporción que guardan con respecto al total del cuerpo. De esta manera C, H, O y N, son elementos que constituyen el 99% de la masa de la mayor parte de las células y se denominan macroelementos, adicionalmente a estos se consideran S y P que son, con los cuatro anteriores, los elementos de los que están compuestos los carbohidratos, las grasas y los ácidos nucleicos. Los demás elementos que conforman la materia viva se clasifican como elementos esenciales traza (EET) (Lehninger, 1988).

El conocimiento que actualmente se posee de los EET para los mamíferos ha sido objeto de controversia. Se consideran en general los siguientes grupos de elementos traza (Bowen, 1988):

Esenciales:	Ca, Cl, Co, Cu, Fe, I, K, Mg, Mn, Mo, Na, Ni, Se, Zn
Probablemente esenciales:	As, Cr, F, Si, Sn, V
Sin evidencias de ser esenciales:	B, Ba, Br, Cd, Li, Rb, Sr
No esenciales:	todos los demás elementos

En este punto hay que distinguir dos categorías de elementos esenciales, esenciales traza y esenciales mayores. Un elemento traza (esencial o no) es aquel que constituye menos del uno por ciento del peso fresco de los materiales biológicos (Bowen, 1988). Este porcentaje será mayor si se excluye el contenido de agua de la materia viva que es alrededor del 75%. De esta manera el carbono es del 50% al 60% del residuo sólido de la materia de las células vivas, el nitrógeno entre el 8% al 10%, el oxígeno entre el 25% y 30% y el hidrógeno casi 3% a 4% (Lehninger, 1992). Asimismo, S y P se consideran como elementos esenciales mayores, más por su importancia en las funciones biológicas que por su porcentaje relativo al peso de la célula. Se han encontrado algunos elementos como Zn, Cu y Fe (Maruhashi, 1984; Weber, 1990). Ni y Cr (Raitel, 1988; Antilla, 1989), al analizar muestras biológicas de pacientes con CB; asimismo se han descrito anomalías o alteraciones en las concentraciones de otros elementos por esto se desprende la importancia de conocer la concentración de algunos elementos en padecimientos específicos.

3.4.5. Toxicidad de los metales

El hecho de que algunos metales puedan ser tóxicos ha sido notado desde la antigüedad. Se tiene referencia, por ejemplo, de la intoxicación por Pb debido al almacenamiento de vino y otros líquidos en contenedores con alta concentración de Pb entre los romanos; incluso, se ha postulado esta razón como una de las explicaciones de su decadencia. También se sabe que la minería, el procesamiento y la utilización de los metales casi invariablemente conlleva algunas pérdidas o emisiones al medio y subsecuentemente, a una elevada concentración en varios compartimientos ambientales. Desde el siglo XVI existen registros tempranos de la contaminación procedentes de la producción de metales, cuando la emisión de desechos que dañó cultivos y de granos almacenados (Agrícola 1556). Existen registros de la polución en Bretaña provenientes del siglo XVIII y principios del siglo XIX (Farey 1811, 1817), cuando las emisiones de fundidoras causaron daños a tierra cultivable y envenenaron granos almacenados.

3.4.6. Modelo Deficiencia - Toxicidad

La importancia de los metales esenciales para distintos organismos puede ser representada con un modelo deficiencia-toxicidad (DT) (van Tilborg y van Assche, 1995, George, 1990). El modelo se basa en el hecho de que diferentes concentraciones de un metal esencial pueden ser deficientes o tóxicas, ambas causando efectos adversos al organismo. A concentraciones por arriba de cierto límite se pueden observar efectos tóxicos y la relación dosis - respuesta tiende a ser logarítmica, a concentraciones por debajo de ciertos límites se pueden observar los efectos causados por deficiencia. Esta relación se presenta en la figura 2 para el Zn (van Tilborg y van Assche, 1993). Este tipo de relación es importante para los metales esenciales y debe ser evaluada e incluida en cualquier análisis de acumulación de metales. La ingestión excesiva de minerales, entre los que se cuentan distintos compuestos metálicos en humanos produce síntomas de intoxicación, que incluyen náusea, diarrea e irritabilidad inespecíficas (Murray, 1988) os elementos esenciales están involucrados en gran variedad de reacciones enzimáticas y metabólicas que tienen lugar en el organismo, ya sea como componentes o activadores (cofactores) enzimáticos.

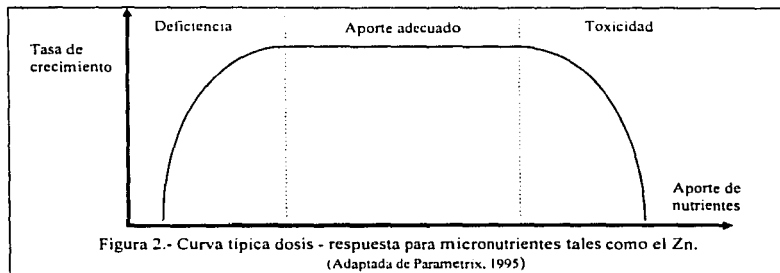


Figura 2.- Curva típica dosis - respuesta para micronutrientes tales como el Zn.
(Adaptada de Parametrix, 1995)

3.4.7. Funciones metabólicas de algunos metales y EET

Más del 25% de las enzimas contienen iones metálicos firmemente unidos o los requieren para su actividad; estas son denominadas metaloenzimas y tienen una cantidad definida de un ion metálico funcional retenido durante la purificación. Por otra parte, las enzimas activadas por metales se unen con éstos en forma menos firme, pero requieren que se les agregue para ser activadas. Por lo tanto, la distinción entre metaloenzimas y enzimas activadas por un metal radica en la afinidad de una enzima particular por su ion metálico. Los mecanismos con que los iones metálicos realizan sus funciones en ambos tipos de enzimas parecen ser similares (Murray, 1988).

En general, los metales requieren proteínas transportadoras para su absorción. Esta última rara vez es completa, la afectan otros nutrientes y compuestos de la alimentación (por ejemplo oxalatos y fitatos que quelan a cationes divalentes). Su transporte y almacenamiento también requiere de proteínas especiales y su eliminación se realiza a través de las heces (metales sin absorber), orina, sudor y bilis (Murray, 1988).

El uso de metales esenciales requiere que la concentración metabólicamente disponible esté presente en el organismo. A continuación se presenta una breve descripción de las funciones metabólicas de algunos EET:

-Ca

El calcio se encuentra en el cuerpo principalmente en los huesos y dientes en forma de fosfato de Ca; también es importante en la regulación de las funciones nerviosas y musculares tanto esqueléticas y cardíacas (Lehninger, 1982, Murray, 1988), así como regulador intracelular de gran cantidad de respuestas fisiológicas y bioquímicas, como mensajero o segundo mensajero (Lehninger, 1988 Tong, *et al.*, 1991). En cantidades excesivas el ion Ca en los líquidos extracelulares puede causar paro cardíaco en sístole y depresión mental (Guyton, 1989). Las principales fuentes de este elemento son la ingestión de productos lácteos, frijoles y hortalizas de hojas grandes (Lehninger, 1988, Murray, 1988).

-K

Catión principal en el líquido intracelular (Lehninger, 1988, Murray, 1988). Con el Na⁺, que es el principal catión extracelular, son muy importantes en la regulación del equilibrio del agua y de los electrolitos, así como del balance ácido-base en el organismo. Estos, por su parte, están regulados por las hormonas corticoides de la corteza adrenal (Lehninger, 1988), función nerviosa y muscular, Na⁺/K⁺-ATPasa (Murray, 1988). El K está presente en casi todos los alimentos que se ingieren, fuentes especialmente ricos en este elemento son, el jugo de tomate, los cítricos y los plátanos (Lehninger, 1988).

-Cl

La principal función del Cl, en su forma de ión Cl⁻, junto con el bicarbonato, es la regulación del equilibrio del agua y de los electrolitos en líquido extracelular para igualar las cargas positivas de los cationes (Guyton, 1989). También está presente en el líquido gástrico (Murray, 1988). La principal fuente es la ingestión de sal de mesa (Lehninger, 1988, Murray, 1988).

- Mg

Constituyente de huesos y dientes que es donde se encuentra la mayor concentración (Lehninger, 1988, Murray, 1988), el Mg es aproximadamente la sexta parte de abundante en las células que el K. Se le requiere en especial como catalizador de reacciones enzimáticas intracelulares, en particular las que se relacionan con el metabolismo de carbohidratos (cinasas, etc.) (Murray, 1988) y en reacciones dependientes del ATP (Lehninger, 1988). Un aumento en la concentración extracelular de Mg deprime la actividad del sistema nervioso y la contracción del músculo esquelético. Una concentración baja del Mg aumenta en forma considerable la irritabilidad del sistema nervioso y produce vasodilatación periférica y arritmias cardíacas (Guyton, 1989). La principal fuente de este elemento es la ingestión de hortalizas de hoja verde (que contienen clorofila) (Murray, 1988).

- Cr

El Cr, estrechamente relacionado con el Ni en la tabla periódica, interviene en su forma trivalente en la regulación del consumo de glucosa ("factor de tolerancia de glucosa") por los tejidos animales (Lehninger, 1988, Murray, 1988).

- Cu

El Cu, un elemento esencial para aves, mamíferos y varios invertebrados (Hopkin, 1989; Rainbow, 1993), es utilizado en una gran variedad de sistemas enzimáticos incluyendo el metabolismo de Fe, formación de colágeno, formación de citocromo, lactación y pigmentación del cabello en ratas (National Research Council, 1980). Hay por lo menos 12 enzimas que estructuralmente requieren Cu, entre ellas lisil oxidasa, feroxidasa, tirosinasa y citocromo-c oxidasa, son enzimas Cu-dependientes (National Research Council, 1980, Lehninger, 1988, Hopkin, 1993) de éstas, la citocromo-c oxidasa es una enzima respiratoria requerida por todos los animales (Murray, 1988 Hopkin, 1993) que contiene Fe y Cu en sus grupos proteicos que transfieren electrones. El Cu se encuentra también presente en el grupo activo de la oxidasa de lisilio, enzima que establece enlaces transversales entre las cadenas polipeptídicas en el colágeno y en la elastina (Lehninger, 1988). Los macroinvertebrados, incluyendo algunos crustáceos y moluscos, lo requieren en el pigmento respiratorio hemocianina (Murray, 1988, Timmermans, 1993).

-Fe

El Fe es necesario para todas las formas de vida. Es una parte integral de varios sistemas enzimáticos, responsable de la respiración celular y del transporte de oxígeno, incluyendo los citocromos, la hemoglobina y la mioglobina. El Fe es básico en la producción de hemoglobina, dos tercios del Fe del cuerpo se encuentran en la hemoglobina, pero hay cantidades menores en otras formas, especialmente en el hígado y en la médula ósea. En todas las células hay portadores de electrones que contienen Fe (especialmente los citocromos), indispensables para las oxidaciones intracelulares. Por lo tanto, el Fe es absolutamente esencial tanto para el

transporte de oxígeno a los tejidos como para la conservación de los sistemas enzimáticos oxidantes dentro de las células (Guyton, 1989). Además el Fe, en la transferrina y la ferritina, juega un papel importante en la división celular (Tong *et al.*, 1991). A este respecto es necesario mencionar que en células cancerosas podría haber una mayor cantidad de receptores de membrana para la transferrina (Larrick, 1979), resultando así en disminución en la necesidad de Fe para la división celular.

- Mn

El Mn es un elemento esencial para invertebrados, aves y mamíferos. Se ha demostrado que hay varias metaloenzimas dependientes del Mn, entre las que se cuentan la arginasa (involucrada en la formación de urea), carboxilasa de piruvato (ciclo del ácido cítrico), superóxido dismutasa (destruye radicales libres) (National Research Council, 1980, Hurlley y Keen, 1986), hidrolasa, descarboxilasa y transferrasa (Murray, 1988). El Mn es también importante como activador enzimático así como en el metabolismo de lípidos y carbohidratos (NAS, 1980) y en la síntesis de glucoproteínas y proteoglicanos (Murray, 1988).⁷

- Zn

El Zn, que está presente en los tejidos de todas las plantas y todos los animales (Eisler, 1993), es un metal esencial para los vertebrados y la mayoría de invertebrados (Hopkin, 1989, Rainbow, 1993). El Zn es importante para el crecimiento y el desarrollo apropiados, funciona en una variedad de metaloenzimas. Más de 200 enzimas requieren Zn para llegar a su máxima actividad catalítica; están incluidas: alcohol dehidrogenasa, fosfatasa alcalina, delta amino levulinasa, dehidratasa ácida, fosfatasa ácida, lactato deshidrogenasa, superóxido dismutasa, ADN polimerasa y t-ARN sintetasa (Prasad, 1982, Hambridge, 1986, Murray, 1988, Eisler, 1993). Adicionalmente se requiere el Zn para la regulación de muchas hormonas como la prolactina, hormonas de la tiroides y corticosteroides (Hambridge, 1986).

El Zn forma parte integral de varias enzimas, una de las más importantes es la anhidrasa carbónica, que existe en concentraciones elevadas en los glóbulos rojos. Esta es responsable de la rápida combinación del CO₂ en sangre periférica con el agua de los glóbulos rojos para la rápida liberación de CO₂ desde la sangre capilar pulmonar a los alveolos. También existe anhidrasa carbónica en la mucosa gastrointestinal y en diversas células epiteliales de varias glándulas del cuerpo. Así pues, el Zn es requerido para el metabolismo del CO₂ (Murray, 1988, Guyton, 1989).

Además, el Zn es un elemento importante para la estabilidad del ADN; éste puede combinarse con la transferrina y la calmodulina (Chao, 1984, Shamberger, 1987) y así el Zn puede fluir fuera del núcleo en la división celular conforme los niveles de transferrina y calmodulinas se incrementan.

⁷ Los requerimientos de minerales se alcanzan por la ingestión variada de cantidades adecuadas de cereales de grano entero, legumbres, hortalizas de hoja verde, carne y productos lácteos (Murray, 1988)

- Ni

En la tabla periódica el Ni es adyacente al Co (que es esencial para la vida animal) y por ello se piensa que es también esencial, aunque no hay certeza. El problema radica en que pequeñas cantidades de Ni están casi siempre asociadas a Fe y por lo tanto es difícil eliminarlo de la dieta (Parametrix, 1995). Se ha descubierto que el Ni es un componente de la ureasa (Lehninger, 1988).

Los compuestos de los elementos anteriores en concentraciones que rechazan las normas (ver cuadro 9), es decir, en concentraciones tóxicas, provocan signos y síntomas de intoxicación similares caracterizados por náusea y vómito (Murray, 1988; Guyton, 1989). Solamente Ni y Cr son carcinógenos plenamente reconocidos en concentraciones ya determinadas. Las concentraciones de algunos elementos en el cuerpo humano se presentan en el cuadro 8.

Cuadro 8
Concentraciones de algunos elementos en el cuerpo humano

Concentración	Cl	K	Cu	Fe	Mn	Ni	Cu	Cr	Zn
En el cuerpo	85 g**	150 g**	11 Kg**	3.0 g**	8 mg**	6 mg**	70 mg*	4 mg*	1.80 g*
En pulmón (autor / técnica)	2000-5000ppm Howen, 1988 No specific	683 µg/g Tong, 1991 PIXE	1800µg/g Takemoto 1991/AAS	430 µg/g Howard, 1990 XRF	0.79 µg/g Yuanxun, 1989 PIXE	2.07 µg/g Takemoto 1991 AAS	4.26 µg/g Yuanxun, 1989 PIXE	1.16 µg/g Yuanxun, 1989 PIXE	16 µg/g Sumino, 1975/AAS

*Sumino, 1975

**Guyton, 1986

AAS - espectrometría de absorción atómica

PIXE - Emisión de rayos X inducida por partículas

XRF - Fluorescencia por rayos X

3.4.8. Normatividad relacionada con las concentraciones de metales en el ambiente

Los parámetros de biodegradación/persistencia y de bioacumulación/bioamplificación han sido desarrollados principalmente para sustancias orgánicas sintéticas. Estos no pueden ser aplicados directamente para la identificación del riesgo de metales y compuestos metálicos.

Por ejemplo, bajo la Directiva canadiense 91.325/EEC se asigna una serie de "frases de riesgo" a una sustancia para manifestar su riesgo potencial. Las frases de riesgo R50, R51 y R52 de la directiva 1991 pueden ser asignadas a una sustancia dependiendo de su grado de toxicidad. Si no es biodegradable (v.g.: no puede ser degradada a sus unidades básicas ya sea por agentes bióticos o abióticos), le es asignada automáticamente una frase de riesgo adicional, a saber, la R53. Como resultado, todos los metales y los compuestos metálicos, independientemente de si son o no tóxicos, siempre serán asignados a la clasificación R53, dado que ninguno es biodegradable. Así, éstos son automáticamente clasificados como causantes de un riesgo potencial. Otro ejemplo es la regulación conciliar canadiense 793/93, la cual fija la prioridad de sustancias existentes, una sustancia será regulada si exhibe un potencial de "envenenamiento secundario". Bajo la misma regulación, las sustancias con un factor de bioacumulación (FBA) mayor a 100 se clasifican como potencialmente bioamplificables. Dado que muchas sustancias encontradas naturalmente y algunos metales

* Los requerimientos de minerales se alcanzan por la ingestión variada de cantidades adecuadas de cereales de grano entero, legumbres, hortalizas de hoja verde, carne y productos lácteos (Murray, 1988)

esenciales poseen FBA mayores a 100, también se considera que poseen un potencial de riesgo. Sin embargo, es necesario hacer notar que ni la bioacumulación ni la bioamplificación necesariamente causan toxicidad, ésta solo ocurre cuando el promedio de entrada de una sustancia a una célula excede su capacidad para desintoxicarse o, dicho de otra manera, regular homeostáticamente a dicha sustancia (Parametrix, 1995).

Por otra parte, la Conferencia Americana de Higienistas Industriales Gubernamentales (1991) establece una lista de valores límite umbrales (*Threshold Limit Values, TLV*) de las concentraciones para aerosoles de diversos compuestos usados en la industria, donde también se contemplan los compuestos metálicos (cuadro 9).

A este respecto, en México se manejan los "estándares de calidad de aire" de la SSA, como normas que contemplan estos parámetros para las sustancias en el aire, los cuales consideran la concentración de los compuestos ya sea en $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ o en ppm en un periodo definido. Tratándose en su mayoría de compuestos no-metálicos (SO_2 , NO_2 , CO , etc.), excepción hecha con el Pb y sus compuestos cuyo "estándar de calidad" es de $1.5 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ en tres meses.

Usando los parámetros de biodegradación persistencia y bioacumulación bioamplificación como indicadores de efectos potenciales adversos, ni la recomendación canadiense ni la europea toman en consideración otras variables que afectan la toxicidad de los metales, tales como su forma química, diferencias específicas de localidad, tales como la dureza del agua, la concentración total de sólidos suspendidos y la presencia de ligaduras complejas o la sensibilidad de los organismos potencialmente afectados (Parametrix, 1995).

3.5. Técnicas para la determinación de elementos traza

El análisis de elementos es una rama importante de la química analítica en la cual aparte de los métodos puramente químicos, se han desarrollado métodos analíticos basados en técnicas físicas, que han demostrado jugar un papel importante (Keszthelyi, 1984). Para cuantificar el contenido de elementos traza se puede recurrir a una muchas técnicas con alto grado de sensibilidad entre las que se cuentan: Plasma Acoplado Inductivamente (ICP), Espectrometría de Absorción Atómica (AAS), Fluorescencia de Rayos X (XRF) y Emisión de Rayos X Inducida por Partículas (PIXE), que se han utilizado para el diagnóstico de algunos tipos de cáncer a partir del estudio de estos elementos traza en ciertos órganos (Maruhashi, 1984). De las técnicas anteriores, las que utilizan rayos X característicos (a saber XRF y PIXE) excitados por fotones o por haces de partículas cargadas han sido utilizadas extensamente para propósitos analíticos (Johansson, 1976). Ambos tipos de excitaciones poseen tanto ventajas como desventajas. El método de PIXE es ciertamente superior a XRF mientras se considere la cantidad necesaria de material para el análisis. Unos cuantos microgramos de material son generalmente suficientes, mientras que para un análisis de XRF se requieren cantidades del orden de miligramos (Keszthelyi, 1984).

Cuadro 9
Valores umbrales límite para algunos metales o compuestos metálicos
según la Conferencia Americana de Higienistas Industriales Gubernamentales (ACGIH, 1991)

SUSTANCIA	Valores adoptados			
	P.P.T ^{a)}		LECP ^{b)}	
	ppm ^{c)}	mg/m ^{3d)}	ppm ^{e)}	mg/m ^{3d)}
Aluminio, como polvo metálico	-	10	-	-
Polvos de combustión	-	5	-	-
productos de fundidoras	-	5	-	-
Sales solubles	-	2	-	-
Alcalis ^{f)}	-	2	-	-
Oxido de Aluminio como Al	-	10 ^{g)}	-	-
Carbonato de Calcio	-	10 ^{g)}	-	-
Cromato de Calcio	-	0.001 ^{h)}	-	-
Cianamida de Calcio	-	0.5	-	-
Hidroxido de Calcio	-	5	-	-
Oxido de Calcio	-	2	-	-
Silicato de Calcio (sintético)	2	12	3	19
Cloro	0.5	1.5	1	2.9
Dióxido de Cloro	0.1	0.28	0.3	0.83
Trifluoruro de Cloro	0.1 C	c 0.38	-	-
Procesamiento de Cromo mineral	-	0.05 ^{g)}	-	-
Cromo metálico	-	0.5	-	-
Compuestos de Cromo II	-	0.5	-	-
Compuestos de Cromo III	-	0.5	-	-
Compuestos de Cromo VI	-	-	-	-
con cierta insolubilidad en agua	-	0.5	-	-
solubles en agua	-	0.5	-	-
Vapores de Cobre	-	0.2	-	-
Polvos y nubes de Cobre	-	1.0	-	-
Oxido de Hierro, vapores	B	0.1	-	-
Pentacarbonilo de Hierro	0.1	0.23	0.2	0.45
Sales solubles de Hierro	-	1.0	-	-
Arsenato de Plomo	-	0.15	-	-
Cromato de Plomo	-	-	-	-
como Plomo	-	0.05 ^{g)}	-	-
como Cromo	-	0.012 ^{h)}	-	-
Cromato de Zinc	-	-	-	-
como Cromo	-	0.01 ^{h)}	-	-
Polvos y compuestos	-	5.0	-	-
Vapores	-	1	-	3
Níquel	-	-	-	-
compuestos insolubles	-	(1)	-	-
Compuestos solubles	-	(1)	-	-
Hidroxido de Potasio	-	C	-	-
Oxido de Zinc	-	-	-	-
vapores	-	5	-	-
Polvos	-	10 ^{g)}	-	-

P.P.T.: Promedio Peso - Tiempo, concentración promedio para jornadas de 8 horas/día y 40 horas/semana

LECP: Límites de Exposición de Corto Periodo es una exposición PP-T de 15 min que no debe ser excedida durante una jornada de 8 hs

B: Compuestos no clasificados de otra manera, cuyo PP-T no debe exceder a 5mg/m³

C: Concentración que no debe ser excedida en ningún momento durante la exposición laboral

a) Partes de vapor o gas por millón de aire contaminado por volumen a 25°C y 760 torr

b) Miligramos de sustancia por metro cubico de la sustancia (1 x 10⁻³ litros)

c) No clasificados de otra manera

d) El valor es para contenido total de polvo, sin asbesto y <1% de sílice cristalino

e) Sustancias reconocidas como carcinógenos en humanos

En este último aspecto, el problema más importante está en relación a la cantidad de elementos y muestras que pueden ser medidos adecuada y efectivamente. La técnica de PIXE tiene una excelente capacidad para detectar cantidades pequeñas de un elemento en comparación con ICP, AAS y XRF (Maruhashi, 1984). Además, PIXE tiene una sensibilidad que alcanza una parte en mil millones para ciertos elementos y permite la identificación simultánea de todos los elementos en una muestra que tengan un número atómico mayor de once ($Z > 11$) en la tabla periódica.

Se ha encontrado una reproducibilidad alta al comparar los resultados obtenidos con PIXE con los generados con el análisis de Activación de Neutrones. Igualmente, al combinar estos métodos analíticos se encontró que son lo mejor para la detección temprana de cáncer basándose en la concentración de elementos traza (Maruhashi 1984). Por lo anterior y en virtud de las facilidades existentes en utilizar el laboratorio del acelerador Van de Graaff del Instituto de Física de la UNAM, se optó por usar esta técnica para el análisis de las muestras de tejido pulmonar, motivo de este trabajo.

3.5.1. Emisión de rayos X inducida por Partículas

Como ya se mencionó, la técnica de PIXE es de gran utilidad en el análisis elemental cuantitativo y cualitativo de muestras. Aunque se ha utilizado básicamente para el análisis de materiales inorgánicos, tiene una gran aplicación de carácter interdisciplinario en muestras biológicas dado su grado de sensibilidad (Valkovic, 1993). Dadas las características de la información que aporta, su uso se restringe a la cuantificación de elementos más que de compuestos, es aquí donde radica la importancia de esta técnica para la determinación de metales pesados en biopsias de parénquima pulmonar de pacientes con alteraciones respiratorias y la comparación de los resultados con muestras de las mismas características de pacientes sin estas alteraciones.

3.5.1.1. Principios básicos de PIXE

La muestra de interés se bombardea con un haz de partículas cargadas que pueden ser protones, deuterones, alfas o iones pesados, así como electrones (Keszthelyi, 1984) con una energía definida. De estos, son los protones las partículas que tienen mayor probabilidad de impactar un electrón de otro átomo, como se explica más adelante. Cuando se bombardea la muestra con el haz de partículas se producen choques elásticos e inelásticos del haz con átomos de la muestra, los protones y los electrones se separan de los átomos de la muestra produciendo rayos X y otras radiaciones características para cada uno de los elementos constituyentes del material, que depende de su número atómico (Z). De estos, los rayos X son producidos por la expulsión de los electrones en las capas K y L, que son sustituidos por electrones de capas superiores, a saber M, N, u O, que son más energéticas y provocan la emisión de un fotón. Esta sustitución de electrones es característica para cada elemento, dejando un espectro, también característico, para cada sustitución de electrones al desplazarse desde una capa exterior a una capa más interna.

El espectro se obtiene con un detector de rayos X, de ahí pasa a un preamplificador para seguir a un amplificador de la señal recibida y finalmente se transmite a un analizador multicanal conectado a una computadora y se procesa mediante un programa de cómputo apropiado, obteniéndose así la cantidad de elementos constituyentes.

Producción de rayos X por incidencia de protones

• Principios físicos del método

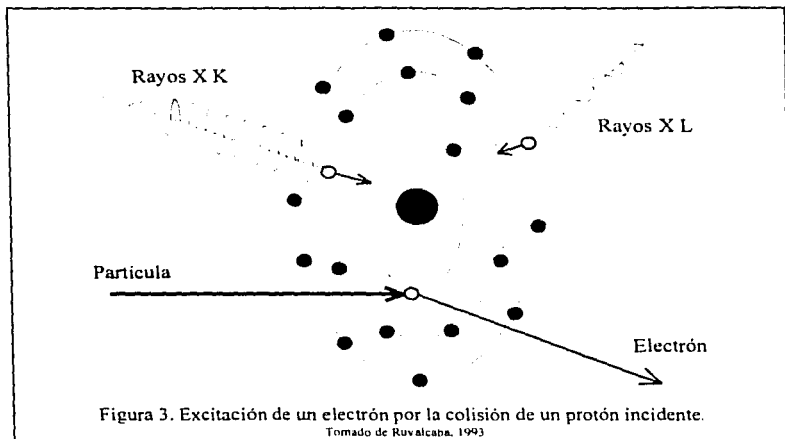
Las propiedades de los elementos están determinadas por su número atómico (Z), el cual indica el número total de protones en el núcleo o el número total de electrones alrededor del mismo. El modelo atómico propuesto por Niels Bohr muestra la distribución de electrones alrededor del núcleo confinados a capas cuantizadas específicamente (Cesareo, 1988). De acuerdo con esta teoría, el átomo solamente puede existir en un cierto número de estados cuánticos (niveles o capas) con una energía bien definida y con un número máximo $2n^2$ electrones por capa. Estos únicamente podrían variar su estado mediante saltos de niveles de energía. Cada salto corresponde a una transición de un estado a otro con una consecuente absorción o emisión de radiación electromagnética (Aldape, 1993a). La energía E de un electrón dependerá primero del número cuántico n , cuyos valores 1,2,3,4,5 definen las capas electrónicas K, L, M, N, O, respectivamente. Su energía es además modificada por su momento angular orbital, dependiendo del número cuántico l y ya que el electrón tiene un giro (*spin*), representado por s , el momento angular total de un electrón será la suma vectorial de l y s . El principio de exclusión de Pauli descalifica que dos electrones en un átomo tengan un conjunto idéntico de números cuánticos (Aldape, 1993a). Así pues, el número cuántico $n=1$ es asignado a la capa de unión más fuerte y en terminología de rayos X se refiere a la capa K. Las siguientes capas son $n=2$ ó capas L, $n=3$ ó capas M, $n=4$ ó N y así sucesivamente (Cesareo, 1988).

• Fluorescencia

Cuando una muestra se bombardea con protones el proceso físico de interacción entre la partícula incidente y el átomo se da en dos etapas:

- 1) Los átomos al interactuar con los átomos de la muestra producen ionización o excitación en ellos
- 2) El átomo sufrirá una desexcitación emitiendo un fotón de energía característica del elemento

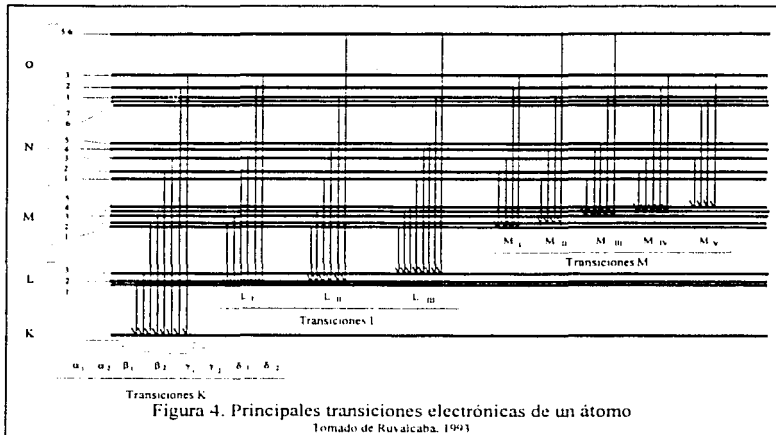
Para ionizar o excitar un átomo se requiere energía para vencer el amarre del electrón. Esta energía se obtiene a expensas de la energía cinética del protón incidente. La ionización de un átomo se debe esencialmente a la interacción eléctrica entre el protón y el electrón que da como resultado la creación de vacantes. En la Figura 3 se ilustra este proceso.



Como ya se mencionó, cuando existen vacantes en alguna de las capas interiores, éstas tienden a ser llenadas por un electrón de una capa superior. Es entonces que se producirá radiación electromagnética de energía bien definida. La energía así irradiada es igual a la diferencia existente entre las energías de unión de las capas participantes en la transmisión y es así una energía característica para cada átomo. Existe una relación entre la longitud de onda de la radiación electromagnética con el número atómico (Z) del elemento correspondiente. En todos los casos de interés la energía de los iones impactantes es lo suficientemente alta, así la ionización de las capas ocurre y la radiación emitida corresponde a las longitudes de rayos X. Así pues, rayos X característicos son producidos por cada átomo (Gonsior, 1988).

En la figura 4 se representan las capas electrónicas y las principales transiciones de rayos X.

Es importante hacer notar que no siempre se producen rayos X al ser llenadas las vacantes creadas. Existen otro tipo de transiciones de menor importancia para resultados de tipo analítico (Gonsior, 1988). Teniendo en cuenta lo anterior es posible afirmar que se reduce la probabilidad de producir rayos X por transición.



- Ionización de las capas interiores por los iones incidentes

Para detectar los elementos según los cuantos de sus rayos X característicos, un electrón debe ser expulsado de su órbita, así la vacante es creada. La probabilidad de producir una vacante por un ion incidente está descrita en la fórmula de la sección eficaz de ionización (Gonsior, 1988).

$$\sigma_N = \frac{\text{número de reacciones emisoras de rayos X} \cdot \text{partículas blanco} \times \text{segundo}}{\text{número de partículas incidentes} \cdot \text{segundo} \times \text{cm}^2} \quad (1)$$

La sección eficaz está dada en cm^2 y la unidad $\sigma_N = 10^{-24} \text{ cm}^2$ se denomina barn (Bernhard, 1988). La sección eficaz para la producción de rayos X se puede expresar como:

$$\sigma_p = \sigma_i \omega \quad (2)$$

Donde ω es la formación de fluorescencia, definida para una capa o subcapa atómica como la probabilidad de que la vacante en esa capa o subcapa sea llenada por una transición radiactiva y σ_i es la sección eficaz de ionización. El parámetro ω es casi independiente del modo de ionización y su valor se incrementa con el número atómico Z (Keszthelyi, 1983). Debido a que cada cuanto de rayos X emitido requiere una ionización previa, pero no toda ionización produce cuantos de rayos X porque hay transiciones sin radiaciones,

se puede decir que en la ecuación (2) siempre $\omega < 1$ (Gonsior, 1988).

Frecuentemente se usan películas delgadas como blancos para diferentes experimentos y se expresa su espesor en unidades de longitud, que representan el espesor de las mismas; se acostumbra también expresar el espesor de una película delgada en unidades de mg/cm^2 , simplemente multiplicando el espesor de la película por la densidad ρ del material. El espesor expresado en mg/cm^2 es una propiedad atómica del material y es proporcional al número de átomos/ cm^2 . Por esta razón resulta más cómodo emplear estas unidades, además de que para algunos materiales, especialmente en muestras sin composición definida, como es el caso de las biológicas, la densidad se desconoce (Rickards, 1993a).

- **Poder de Frenado**

Cuando las partículas, en este caso protones, penetran en el material, sufren varios procesos en virtud de su interacción con los átomos del material. En general, siendo los electrones del material más abundantes que los núcleos, los procesos dominantes son electrónicos y no nucleares.

Al avanzar el proyectil (proton) dentro del material, en este caso la muestra de pulmón desecado, va perdiendo energía gradualmente debido a la gran cantidad de interacciones que experimenta en su trayecto. La energía perdida por el proyectil es cedida al material frente en diferentes formas (ionización, excitación atómica, generación de plasmones o fotones, desplazamientos atómicos, etc.).

Se define el poder de frenado $-(dE_1/dx)$ como la energía perdida por unidad de longitud recorrida. Refiriéndose a la figura 5, se supone que el proyectil con energía inicial E_1 cruza una capa delgada del material con espesor Δx , perdiendo en el proceso la cantidad de energía ΔE_1 . Al hacer tender a Δx a cero, se expresa el poder de frenado como una derivada. Se supone aquí que el movimiento del proyectil es rectilíneo (este no siempre es el caso, por lo que en un tratamiento más completo se distingue entre la distancia lineal recorrida sobre la trayectoria y su proyección en la dirección original del proyectil) (Rickards, 1993b).

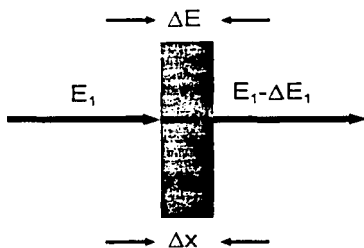


Figura 5. Pérdida de energía de un ion incidente en una película de espesor Δx
Modificado de Rickards, 1993b

El poder de frenado depende del tipo de proyectil (carga Z_1 y una masa m_1) y de su energía cinética E_1 . También depende de parámetros del material, como su composición, número atómico Z_2 , densidad ρ y energía de ionización. Las unidades del poder de frenado son [energía-distancia].

Son varios los procesos físicos que producen el frenado y la importancia relativa está determinada principalmente por la velocidad instantánea del proyectil. En su recorrido completo el proyectil pasa usualmente por varias etapas en las que predominan distintos procesos.

Se acostumbra atribuir el frenado de iones a dos procesos, en principio independientes: el frenado electrónico y el frenado nuclear. El electrónico se debe a la interacción del proyectil con los electrones del material; el nuclear con los átomos completos. El poder de frenado total es la suma de los dos:

$$-\left(\frac{dE_e}{dx}\right) = \left(\frac{dE_e}{dx}\right)_e + \left(\frac{dE_n}{dx}\right)_n \quad (3)$$

El subíndice (e o n) indica el origen electrónico o nuclear. La importancia relativa de los frenados electrónico y nuclear, para una pareja proyectil - blanco, varía según la velocidad del proyectil. El frenado electrónico produce principalmente ionización y excitación del blanco. El frenado nuclear produce desplazamientos atómicos.

• Frenado electrónico

El frenado electrónico, debido a la interacción del proyectil con los electrones del blanco, depende de la velocidad del proyectil y por lo tanto de su energía. Haciendo una gráfica de $-(dE_e/dx)_e$ vs E_1 para un caso típico, se distinguen varias regiones (figura 6).

En la región 1 es donde la velocidad del proyectil es mucho menor que la velocidad orbital de los electrones. Se define vagamente por $v_1 \ll Z_1 v_0$ donde se toma como referencia la velocidad de Bohr $= 2\pi e^2/h = 2.19 \times 10^8$ cm/s, que es una constante y se refiere a la velocidad orbital del primer electrón del átomo de Bohr. Aquí h es la constante de Planck. Se encuentra experimentalmente que el poder de frenado electrónico en esta región es proporcional a la velocidad del proyectil, siendo causado principalmente por generación de plasmones*.

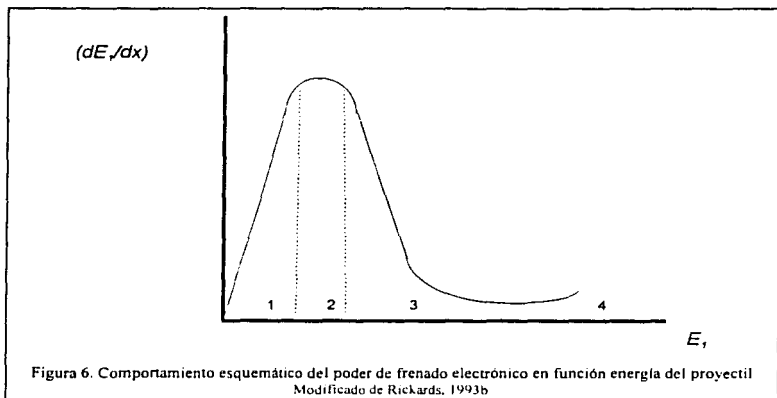
La región 2 es de transición entre la 1 y la 3. Es la región más sensible a los modelos empleados en las regiones adyacentes y en cierto modo sirve de prueba para los modelos.

La región 3, llamada de alta energía, es la más estudiada y existen varias teorías que describen sus medidas con éxito. En esta región la velocidad del proyectil es mucho mayor que la velocidad orbital de los electrones del blanco, así que éstos se pueden considerar inicialmente en reposo.

La región 4, a muy altas energías y velocidades, se caracteriza porque comienzan a ser importantes los efectos relativistas.

En este caso los fenómenos de interés se encuentran en la región 3

* Plasmón : es la oscilación colectiva de la nube de electrones en un material



- **Frenado nuclear**

Cuando la velocidad del proyectil es menor que la velocidad orbital de los electrones, además de producir ionización y excitación, el proyectil pierde energía por colisiones con los átomos completos del material. A este proceso se le llama frenado nuclear. El proyectil puede ser fuertemente desviado, dando lugar a una trayectoria quebrada. A los átomos del blanco, a su vez, se les puede transferir energía suficiente para desplazarlos de su posición original, dando lugar a daño estructural en el material.

El frenado electrónico domina en las altas energías y el nuclear en las bajas. Cuando el proyectil es más pesado, cobra mayor importancia el nuclear, pero siempre a bajas velocidades; en este caso al utilizarse protones (proyectiles ligeros) se aumenta la probabilidad de crear colisiones electrónicas. La trayectoria típica de un proyectil es rectilínea al inicio (frenado electrónico) y quebrada cerca del final (frenado nuclear).

- **Regla de Bragg**

Si el blanco no es un elemento puro, sino un compuesto, se puede calcular su poder de frenado a partir de los poderes de frenado de los elementos constituyentes. Se suman las secciones de frenado individuales, por ser esta la propiedad atómica, con un peso según la composición del compuesto:

$$\varepsilon(A_m B_n) = m\varepsilon(A) + n\varepsilon(B) \quad (4)$$

Donde $A_m B_n$ es la fórmula del compuesto (Rickards, 1993b). En el caso de las muestras biológicas, como generalmente se desconoce su composición real, se recurre a tablas de composición elemental para distintos tipos de tejidos.

Alcance

El proyectil va perdiendo energía gradualmente por los procesos descritos, hasta que la pierde toda y finalmente se detiene. Naturalmente la distancia recorrida depende del poder de frenado en el intervalo completo de energía, desde la energía E_0 (cuando incide sobre el material) hasta cero.

Se define el alcance lineal R_L como la distancia total recorrida sobre su trayectoria, siendo ésta generalmente rectilínea al inicio y quebrada al final.

Experimentalmente, en general se mide el alcance proyectado en la dirección original del proyectil R_p , que siempre es menor a R_L (ver la figura 7). También se define el alcance lateral como R_{Lat} , su proyección en dirección perpendicular a la original.

La relación entre el alcance lineal y el poder de frenado es:

$$R_L(E_0) = \int_{E_0}^0 \left(-\frac{dE_1}{dx} \right)^{-1} dE_1 \quad (5)$$

en donde se especifica que R_L es función de la energía incidente E_0 . El alcance lineal siempre crece con la energía incidente como se muestra en un ejemplo en la figura 8.

El alcance de los iones en la materia depende de su energía inicial. En sólidos puede ser desde algunos nanómetros para iones pesados de baja energía hasta algunas decenas de micrómetros para iones con energías de MeV (Rickards, 1993b).

- **Sistema de detección de rayos X**

Como ya se mencionó anteriormente, en el método de análisis por PIXE es preciso hacer incidir un haz monoenergético de iones sobre la muestra y después analizar los espectros de rayos X por medio de un detector de litio difundido en silicio, Si(Li), los cuales son actualmente los más apropiados para detectar espectros característicos en los análisis de rayos X inducidos por partículas, así como en otros; por ejemplo, microanálisis con sonda electrónica y fluorescencia de rayos X. Esto se debe a que un sistema detector de Si(Li) puede analizar rayos X de diferentes energías simultáneamente y tiene una eficiencia de detección de casi 100% para rayos X de energías comprendidas entre 4 y 30 KeV, dependiendo del espesor del detector (Aldape, 1993a).

Es preciso señalar que la necesidad de mantener enfriado el detector hace obligatorio el tenerlo también en vacío, por lo cual está encapsulado. Por esta razón, se expone a la fuente de radiación por una ventana, en este caso de Be. La figura 9 representa un diagrama de un detector de Si(Li) común (Miranda, 1996).

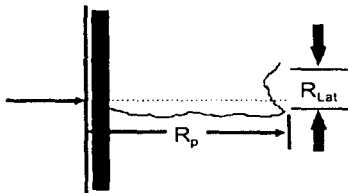


Figura 7. Trayectoria típica de un ion pesado en un material
Modificado de Rickards, 1993b

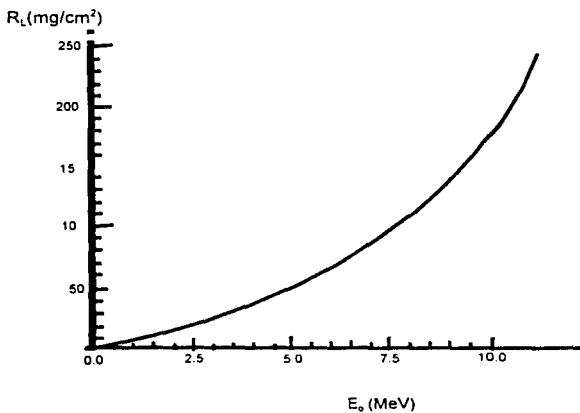
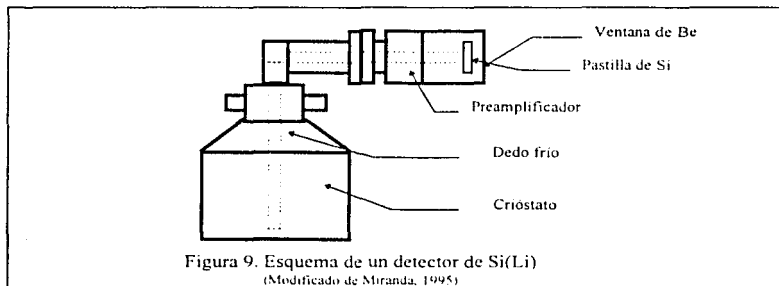


Figura 8.- Alcance de iones de ${}^4\text{He}$ en Fe, como función de la energía incidente E_0 .
(Modificado de Rickards, 1993b)

Obtención de espectros

Al irradiar las muestras con los protones se emiten los rayos X, estos al llegar al detector de Si(Li) hacen que envíe un pulso de voltaje por cada foton que incide en él. El número de pulsos enviados es transmitido a una serie de circuitos electronicos asociados al detector para su análisis y posterior interpretación.



•Electrónica nuclear

El primer circuito asociado a un detector es el preamplificador, de este la señal es enviada a un procesador de pulsos (amplificador) que esta conectado a un analizador multicanal; este transmite finalmente la información a una computadora que cuenta con los programa AXIL o QXAS (Quantitative X-Ray Analysis System) es este el que muestra de una manera gráfica el número de cuentas de los espectros de rayos X de cada elemento.

La función del preamplificador consiste en recoger la señal (pulso de voltaje) del detector y aumentar su amplitud hasta un tamaño procesable por el amplificador. El preamplificador se coloca lo mas cercanamente posible al detector, porque se trata de minimizar la impedancia capacitiva del circuito en su totalidad.

El amplificador toma la señal del preamplificador y la aumenta hasta un tamaño que esté dentro del intervalo dinámico del resto de los aparatos para análisis (0-10 V en la norma NIM (*Nuclear Instrument Module*), con una cierta forma. La forma del pulso es importante para dos cosas: evitar el apilamiento de los pulsos (*pile up*), que consiste en la suma de dos pulsos si el tiempo entre ellos es demasiado corto y la razón señal - ruido (Miranda, 1996).

El amplificador, en este caso ORTEC 672, manda la señal al analizador multicanal (*Multichannel Analyzer, MCA*), este último recibe las señales provenientes del amplificador, las clasifica según su amplitud y acumula el número de pulsos de una cierta altura. De esta manera, registra el espectro de energía de la radiación incidente. La utilidad más importante del MCA es la de coleccionar los espectros en su forma final (Miranda, 1996). El MCA está integrado a la computadora, así se transmite la información para su análisis.

Análisis de espectros

Los espectros de rayos X obtenidos de la computadora con los programas denominados AXIL o QXAS son analizados así como el ruido de fondo que se observa en los espectros (figura 10), dado a que siempre que se realizan análisis de elementos traza las correcciones debidas al ruido de fondo son necesarias. Los espectros de rayos X inducidos por iones contienen las líneas características de los elementos de interés superpuestas en un fondo continuo en las mismas regiones de energía. Así pues, es esencial para el análisis de elementos traza el minimizar este fondo. Dos son los procesos que principalmente contribuyen a este ruido de fondo (Keszthelyi, 1984, Gonsior, 1988):

1. La producción de radiación de frenado (*bremstrahlung*) debida a los electrones o proyectiles secundarios en el campo Coulombiano principalmente por la matriz de átomos del blanco de bombardeo.
2. Fondo debido a la "dispersión Compton" (dispersion inelástica) de los cuantos γ en el detector o en su medio, estos cuantos γ se producen principalmente a través de reacciones nucleares entre los proyectiles y los núcleos de la matriz.

La contribución de ruido debida a reacciones nucleares depende principalmente de la composición de la muestra y la partícula con que se bombardea. En el caso de bombardeo a muestras biológicas con protones esta contribución es despreciable (Keszthelyi, 1984).

Una vez identificados los picos correspondientes a las líneas de energía K_{α} y K_{β} principalmente, se seleccionan aquellos en el espectro, que de acuerdo con las consideraciones estadísticas sean detectables, esto es cuando el número de cuentas (N_x) satisface la siguiente relación (Keszthelyi, 1984):

$$N_x \geq 3\sqrt{N_b} \quad (6)$$

Donde N_b es el número de cuentas de ruido de fondo en el mismo intervalo de energía. El ruido, sin embargo, depende de la composición de la muestra; no existe una expresión general para la sensibilidad. Los picos así obtenidos son los valores que se toman para el análisis de elementos encontrando en cada muestra.

Una vez obtenidos los picos correspondientes a las energías de las líneas K_{α} y K_{β} se calculó la concentración de los elementos presentes en cada una de las muestras según la siguiente fórmula:

$$C_x = \frac{N_x}{Q_x K} \quad (7)$$

Donde:

- Cx - Concentración de un elemento dado
- Qx - Carga acumulada durante el bombardeo de esa muestra
- Nx - Número de cuentas de rayos X para ese elemento
- K - Sensibilidad del sistema

La sensibilidad está definida como:

$$K = \left(\frac{N_x}{Q_x} \right) S \quad (8)$$

Donde S, es el espesor de la muestra que está dado en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$

Así, sustituyendo el valor de K de la fórmula 8 en la fórmula 7 se tiene que la concentración está dada en las unidades $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

Este último valor es a su vez corregido tomando en cuenta el poder de penetración de los protones en el material, considerando la composición de la matriz en que están embebidos los elementos analizados, en este caso del parénquima pulmonar. Para este fin se utilizó el programa PIXEMAT (Miranda, sin publicar); obteniéndose así los valores finales de las concentraciones de los elementos en el tejido pulmonar.

Finalmente esta concentración es dividida entre el valor del espesor de la muestra (g cm^2) para obtener el resultado en concentración de $\mu\text{g g}$ de peso seco de tejido de parénquima pulmonar.

3.5.1.2. Análisis de muestras biológicas por PIXE

La fijación de material biológico es esencial en cualquier estudio de carácter analítico ya que se pretende por este procedimiento evitar que las muestras biológicas sufran deterioro en su estructura y composición tanto de carácter endógeno (v.gr.: procesos de lisis de organelos celulares) como exógeno (deterioro por agentes bacterianos que alteren física y/o químicamente las muestras), obteniendo así un máximo de confiabilidad en los resultados. Para este fin, es necesario en ocasiones, dependiendo tanto del tipo de tejido como del estudio y de la técnica que se va a utilizar, estabilizar el pH del fijador, que puede ser agresivo al tejido, lo que se logra adicionando una solución de sales al fijador, denominada amortiguador.

Una vez fijado el tejido, se debe preparar una muestra de éste para bombardearlo con un haz de iones y así analizarlo; es necesario que las muestras sea homogéneas, ya que las biológicas, a diferencia de los materiales inorgánicos que por lo general son el objeto de este tipo de estudio, presentan cierto grado de variabilidad en su composición según las funciones metabólicas y los tejidos de un mismo órgano. Otro aspecto que es importante considerar en las muestras biológicas es la gran cantidad de agua que contienen; debido a que la técnica de PIXE se realiza en condiciones de alto vacío (10^{-1} torr); en estas condiciones el agua de la muestra se evapora, interfiriendo así, tanto con la transmisión del haz de iones como con la lectura del detector de rayos X, por ello la muestra deberá estar totalmente deshidratada. De esta manera es necesario escoger un tratamiento de las muestras que se adecue a las necesidades y que dé como resultado una muestra susceptible de ser analizada por esta técnica y permita aprovechar el máximo de los resultados. Al respecto son pocos los trabajos en México que se han realizado con la técnica de PIXE en materiales biológicos y más concretamente con muestras de tejido pulmonar humano para analizar su composición.

3.5.1.3. Preparación de muestras biológicas para su análisis por PIXE.

Existen diversas técnicas para la preparación de muestras para ser analizadas por PIXE en el caso de material biológico, pero como se mencionó uno de los principales problemas es la cantidad de agua que interfiere con los resultados obtenidos, es entonces necesario proceder a desecar las muestras. Para solucionar este problema se han desarrollado diversos métodos, tales como la digestión por ácidos y la incineración hasta cenizas, tanto a temperaturas altas como a bajas (Galuzca, 1984); este último tiene el inconveniente que cierta proporción de las muestras se pierde. Otras opciones para la preparación de muestras sería en soluciones líquidas, para su posterior precipitación, pero este último método conlleva otras posibles fuentes de contaminación.

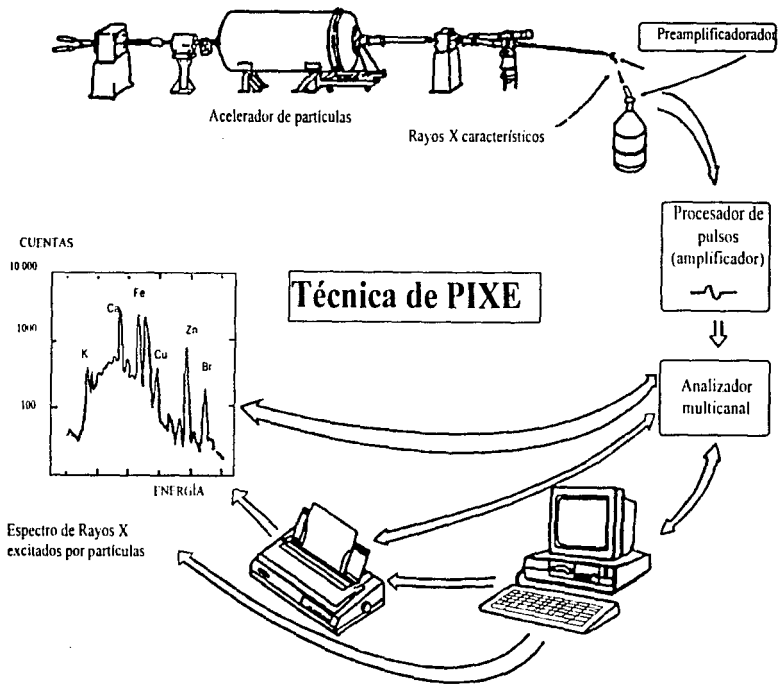


Figura 10.- Diagrama del proceso completo de la técnica de PIXE.
Tomado de Aldape, 1993

4. OBJETIVOS

- Determinar las concentraciones de metales pesados y de otros elementos en muestras de tejido pulmonar de pacientes con diferentes padecimientos respiratorios (algunos con cáncer broncogénico o metástasis pulmonar) y compararlas con las obtenidas de un grupo testigo.
- Establecer la técnica para análisis de muestras biológicas con la técnica de Emisión de Rayos X Inducidos por Partículas (*Particle Induced X-ray Emission*)

5. HIPÓTESIS

H_0 = No se observarán diferencias estadísticamente significativas entre la concentración de los metales y otros elementos de ambos grupos.

H_1 =El grupo de pacientes con cáncer pulmonar presentará una concentración diferente de metales pesados y de otros elementos en su tejido pulmonar con respecto al grupo testigo.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

Se analizaron 25 muestras de pacientes con alteraciones respiratorias (PCAR) provenientes del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), y 100 muestras de tejido pulmonar de pacientes sin alteraciones respiratorias (PSAR) provenientes del Servicio Médico Forense (SEMEFO). Las características de las muestras se presentan en el cuadro 9.

Cuadro 9
Características de las muestras analizadas

INDIVIDUOS	PCAR (INER)			PSAR (SEMEFO)		
	H	M	Total	H	M	Total
Sexo						
Número de individuos(n)	8	12	20	16	2	18
Porcentaje	40	60	100	88.8	11.1	100
Intervalo de edades (Años)	20-73	34-69	20-73	17-75	20 y 34	17-75
Edad promedio	36.86	49.08	44.20	36.25	27.00	35.22
Desviación normal (edad promedio)	16.95	12.38	15.20	17.93	9.90	16.79

Los sujetos de ambos grupos provenían de diversas partes de la República Mexicana, en el caso de los PSAR 16/18 (88.89)% pertenecían al D.F. y el resto (2/18 ; 11.11%) a otros estados de la república y en el caso de los PCAR 4/20 (20%) eran del D.F., 5/20 (25%) del Estado de México y el resto de otros estados de la República. (cuadros 10 y 11).

Cuadro 10
Descripción de los sujetos PSAR

Edad (años)	Sexo	Datos personales		Diagnóstico de muerte	Tabaquismo
		Residencia	Ocupación		
57	M	D.F.	Mariachi	Accidental	-
68	M	PUE.	Campesino	Traumatismos Craneoencefálicos/ Neumonía	-
46	M	D.F.	Pasante de Contador	Infarto al miocardio	-
30	M	D.F.	Empleado	Traumatismos Craneoencefálicos	-
24	M	D.F.	Albañil	Traumatismos Craneoencefálicos y faciales	-
43	M	D.F.	Chofer	Traumatismos	+
17	M	D.F.	Ayud. de Mecánico	Traumatismos Craneoencefálicos	-
21	M	D.F.	Albañil	Accidental	-
20	F	D.F.	Hogar	Herida de arma de fuego en cráneo	-
29	M	D.F.	Comerciante	Traumatismos	-
37	M	D.F.	Comerciante	Traumatismos Craneoencefálicos	-
21	M	D.F.	Empleado	Alteraciones Viscerales tisulares	-
45	M	D.F.	Comerciante	Asfixia por ahorcamiento	-
20	M	D.F.	Empleado	Accidental	-
75	M	D.F.	Zapatero	Accidental	-
23	M	MEX.	Empleado	Accidental	-
34	F	D.F.	Gerente	Traumatismos Craneoencefálicos	-
24	M	D.F.	Empleado	Traumatismos	-

Cuadro 11
Descripción de los sujetos PCAR

Edad (años)	Sexo	Datos personales		Tipo de cáncer de pulmón		
		Residencia	Ocupación	<i>In situ</i>	Metástasis	Tabaquismo
44	F	GTO.	Hogar	-	+	-
42	F	OAX	Hogar	-	+	-
28	M	MEX	Médico Cirujano	-	+	-
64	F	DF	Hogar	-	+	-
34	F	GRO	Comerciante (papelería)	-	+	-
66	F	GTO	Religiosa	-	+	-
20	M	HGO	Estudiante	-	+	+
57	F	MEX	Hogar	-	+	-
49	M	HGO	Chofer Carga	-	+	+
25	M	CHIS	Ayudante de hojalatero de autos	-	+	-
35	M	VL.R	Comerciante	-	+	+
49	F	D.F.	Hogar	+	-	-
37	F	MICH	Hogar	+	-	+
41	F	GRO	Hogar	+	-	+
73	M	MOR	Ingeniero Jubilado (banco)	+	-	+
35	M	MEX	Chofer particular	-	+	-
51	F	MEX	Hogar	+	-	-
35	F	MEX	Hogar (fabrica de plásticos)	-	+	-
30	M	D.F.	Chofer de Microbus	-	+	+
69	F	D.F.	Hogar	-	+	-

Las muestras que se utilizaron, habían sido fijadas previamente en formaldehído-PBS al 10%. Debido a la sensibilidad analítica de la técnica de PIXE se trató de prevenir la contaminación de las muestras.

La fórmula del amortiguador utilizado se presenta a continuación:

1.6 g	NaCl
0.4 g	H ₂ PO ₄
0.212 g	Na ₂ HPO ₄
0.04 g	KCl
Aforado a 200 mL	
pH - 7.3	

De ésta solución se tomaron 146 mL y se aforaron a 200 mL con formaldehído para así obtener el formaldehído PBS.

Se realizó la calibración de cada muestra con un filtrado del fijador en que se conserva, para así descartar cualquier posibilidad de error inducida por los solutos en el fijador o por algún tipo de "lavado" que pudiera haber ocurrido en el tejido, perdiéndose así los elementos objeto del estudio.

Las muestras, en el caso de los PSAR, fueron tomadas de los cinco lóbulos pulmonares y de los PCAR solo del o de los lóbulos afectados. En la figura 11 se muestra la nomenclatura utilizada para los lóbulos pulmonares.

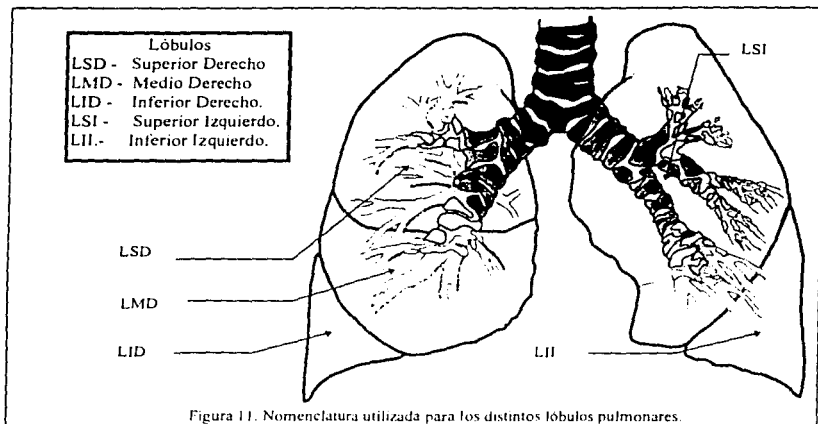


Figura 11. Nomenclatura utilizada para los distintos lóbulos pulmonares.

6.1. PROCEDIMIENTOS PARA EL MANEJO Y EL ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS DE PULMÓN

Como ya se explicó previamente, el propósito de este trabajo era determinar tanto la presencia como las concentraciones de metales pesados y de otros elementos en pacientes con CB y las diferencias existentes con respecto al grupo testigo mediante la técnica de PIXE. Para tal fin, fue necesario diseñar un tratamiento de las muestras tal que no interfiriera con la información que de ellas se pretendía obtener. Asimismo, se trabajó de manera coordinada entre el Programa Universitario de Medio Ambiente (PUMA) y el Instituto de Física de la UNAM (IFUNAM) para utilizar el acelerador de partículas Van de Graaff de 5.5 MV en el análisis de estas muestras.

a) Preparación de muestras para PIXE

Fijación y secado al vacío (modificado de Galuszka 1984).

Las muestras de tejido fueron deshidratadas en un desecador al vacío (vacío mecánico, 10^{-3} torr. para obtener este estado se utilizó una bomba Welch, duo-seal modelo 1405, motor Koblenz potencia 3/4 c.p.), durante un periodo de 168 horas, tiempo que fue suficiente para desecar las muestras fijadas en formol (Figueroa 1995), de acuerdo con la masa y la naturaleza del tejido.

Una vez seco, el material fue pulverizado manualmente en un mortero de ágata, para homogeneizar la muestra. Previa y posteriormente a la deshidratación, las muestras fueron pesadas en una balanza analítica, Ohaus modelo GA200D, para establecer el peso fresco de las mismas y una vez deshidratadas, su peso seco.

Montaje de muestras

En un soporte de cartón se indica una cuadrícula de 20 x 25 mm sobre la cual se colocó una película de Mylar® (Tereftalato de polietileno), ésta es sumergida en una solución de grasa para vacío (Apiezon M) en tolueno (Aldrich, 99.5%+ A.C.S. grado espectrofotométrico) para luego sacarla y dejar que el tolueno se evapore, quedando así una capa uniforme de los solutos de la solución, esta operación se repitió tres a cuatro veces dejando el lado expuesto del Mylar en un estado denominado "pegajoso". Posteriormente la película se recortó siguiendo el trazo indicado en el soporte de cartón para obtener cuadros de este material con un lado pegajoso.

Cada una de las muestras pulverizadas anteriormente se distribuyó de manera homogénea sobre una película de Mylar® de 20 x 25 mm montada previamente en la estructura objeto de bombardeo; que en este caso fueron monturas para diapositivas 18 x 24 mm. Dichas porciones fueron pesadas antes y después de adicionar la muestra pulverizada para obtener la cantidad en estudio y calcular así la proporción de los elementos encontrados en función de la masa sobre la unidad de área.

Filtrado de fijador

Para analizar el fijador inicialmente se usó un volumen conocido de este en un cuadro de Mylar®, que fue sometido a un vacío mecánico, tendiendo a plegarse sobre sí mismo por acción de la fuerza de cohesión de la solución.

Las alicuotas del fijador se dejaron secar a temperatura y presión ambientales, pero como el resultado fue similar con tiempo de evaporación mucho mayor, entonces se decidió pasar el fijador a través de un filtro de Teflón® ya que otro tipo de filtro podría reaccionar con el fijador, alterando así el resultado obtenido.

De cada una de las muestras se tomó una alicuota (25 ± 0.25 ml) del fijador y se pasó a través de un filtro de Teflón® (Gelman Sciences P/N R2P1025, $3\mu\text{m}$ de abertura de poro), previamente pesado. Para esto fue necesario diseñar un dispositivo que permitiera disminuir la presión del contenedor usando una bomba de vacío (Cole Palmer Instruments Co. Modelo 7530-40) con un flujo de aire de 5977 mL/min a 7153 mL/min de aire, con el fin de facilitar el filtrado. Una vez hecho esto, el fijador se regresó al frasco del tejido y los filtros fueron secados al vacío por un periodo de 24 horas; posteriormente se les volvió a pesar para establecer la diferencia de solutos filtrados.

b) Análisis por PIXE

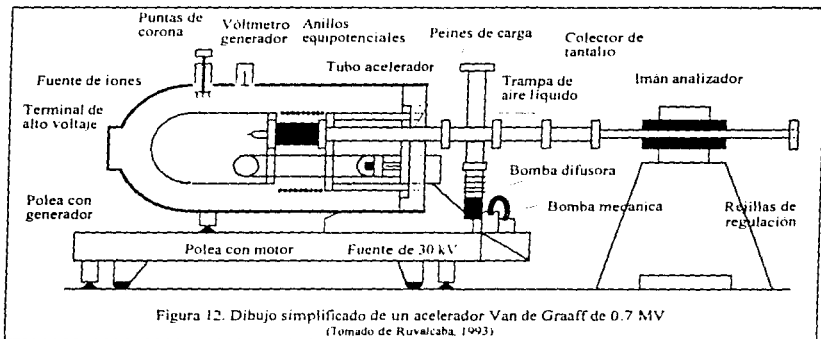
Dispositivo experimental

La forma en que se obtuvo el haz de iones, protones en este caso, fue por medio de un acelerador Van de Graaff de 5.5 MV (modelo CNS, de la High Voltage - Engineering Corp.) y un detector de Si(Li) con un espesor de 3mm, con una resolución de 200 eV a 5.9 keV. Las energías que se logran con el acelerador de partículas oscilan entre 1.0 MeV y 5.5 MeV. Su modo de operación se explica a continuación (figura 12):

Producción de iones

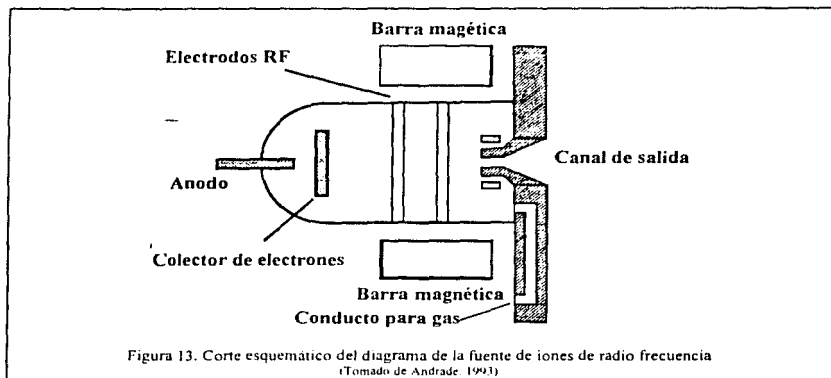
La fuente de iones que usa este acelerador es del tipo de radio frecuencia y se puede ionizar cualquier gas no condensable, en este caso se utilizó hidrógeno, debido a que tiene la mayor probabilidad de producir rayos X. La fuente de iones consiste de los siguientes elementos y circuitos eléctricos y electrónicos (Andrade, 1993):

- Botella cilíndrica de cuarzo
- 4 Imanes permanentes
- Tanque de gas a alta presión
- Válvula termoelectrónica
- Oscilador de radio frecuencia (RF)
- Fuente de corriente directa de control de intensidad del haz
- Fuente de corriente directa para energizar la válvula termoelectrónica
- Fuente de corriente directa de enfoque



La botella de cuarzo (figura 13), que normalmente se encuentra a un alto vacío, se llena con el gas que se va a ionizar desde el tanque de gas a alta presión. Entre estos dos elementos está la válvula termoelectrónica para controlar el flujo del gas. El gas se ioniza a causa de la aplicación de una señal de radio frecuencia (RF), debida a los dos electrodos de la fuente de RF, que oscila con una frecuencia de 80 MHz y una amplitud de 2 kV. Los átomos del gas son ionizados por la energía electromagnética de la RF, que produce un plasma, en el que están mezcladas tanto las cargas positivas como las negativas. Usando una fuente de alto voltaje que puede variar desde 0 hasta 300 Volts, las cargas eléctricas son separadas del plasma: los iones positivos (Protones) son empujados hacia el canal de salida de la botella, mientras que los electrones son colectados en el electrodo superior de la botella y tienden a descargar el domo metálico. Con esta fuente de voltaje se controla la corriente del haz que se extrae del acelerador. Una banda aislante, que se carga mediante una fuente de alto voltaje y un peine de carga, lleva la carga en forma mecánica hasta la terminal de alto voltaje (Andrade 1993). Una de las poleas que mueven la banda está conectada a tierra y la otra dentro de la terminal de alto voltaje. En dicha terminal las cargas son colectadas por medio de un peine (Miranda 1984).

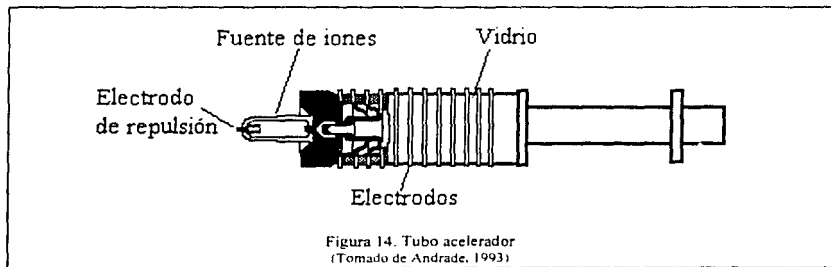
La función de los 4 imanes permanentes que rodean la botella, es usar el campo magnético producido por éstos, para concentrar en el eje de ésta los iones positivos y poderlos extraer por el canal de salida más eficientemente.



- **Aceleración de protones**

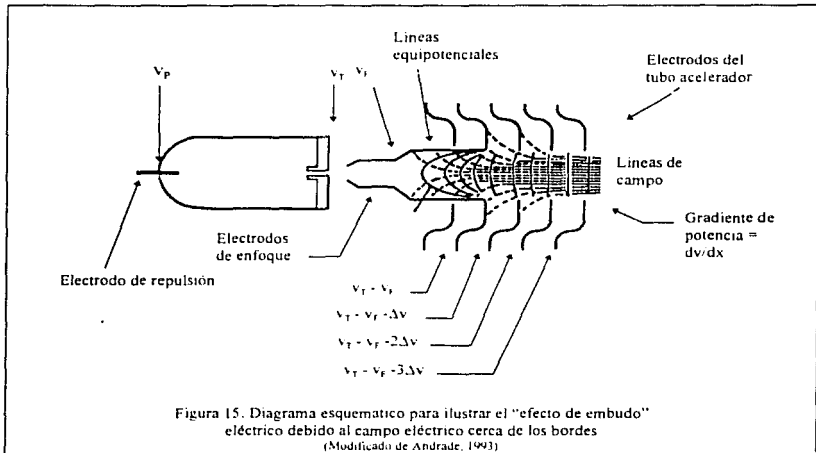
Los iones son extraídos a través del canal de salida de la fuente de iones con energía despreciable y son inyectados al tubo acelerador. La conexión entre la fuente de iones y el tubo acelerador se muestra en la figura 14.

El tubo acelerador está constituido por cerámicas intercaladas con electrodos metálicos circulares y estos elementos están unidos por medio de resinas epoxicas. Al plano de cada uno de estos electrodos le corresponde uno de los platos equipotenciales de la columna, por lo que la separación y el número de éstos es igual a la de los platos de la columna.



Una de las principales funciones del tubo acelerador es la de actuar como elemento de "enfóque" y por esta razón el voltaje de aceleración total no se aplica en un solo paso, sino que se hace por etapas, a través del gradiente de voltaje a lo largo de éste y que es el mismo gradiente que existe en la columna. Cada uno de los platos equipotenciales se conecta a un electrodo correspondiente del tubo.

El efecto de enfoque del tubo acelerador es necesario debido a que no todas las partículas que emergen de la fuente de iones tienen la misma dirección requerida, que es la del eje del tubo. Aunque este efecto es parcialmente corregido por la fuente de enfoque asociada a la fuente de iones, no es suficiente. Las diferencias de voltaje aplicadas entre dos electrodos vecinos y por la geometría de estos, produce líneas de campo eléctrico disperso por efecto de borde de los electrodos (figura 15).



La diferencia de voltaje entre los electrodos más cercanos a la fuente de iones se establece de tal manera que sea 20 % menor con respecto a los más alejados, con el objeto de que las líneas de campo eléctrico sean más débiles. En esta forma se logra que las líneas de campo tengan el efecto de embudo "eléctrico" y las partículas que no tenían la dirección del eje del tubo, sigan esta trayectoria (Miranda, 1984).

El haz así obtenido constituye una corriente eléctrica I en virtud de la carga de las partículas aceleradas y la mejor manera de indicar su magnitud es expresándola en unidades de corriente. La carga del electrón es $e=1.602 \times 10^{-19}$ C. Las corrientes que se alcanzan son de nanoamperios (nA) (Rickards, 1993a).

Para seleccionar la masa y la energía de los iones se usa un electroimán que está a la salida del tubo del acelerador. El electroimán imprime al haz una desviación de 90° para introducirlo en la cámara de dispersión.

Línea de transporte del haz y sistemas de vacío

Una vez obtenido el haz de protones por medio del acelerador se requiere que éste llegue enfocado a la cámara de blancos, con una energía definida y fluctuaciones mínimas. Para lograr esto, se utiliza un sistema de transporte del haz con los siguientes elementos :

- Tubos metálicos
- Bombas de vacío
- Rejillas
- Colimadores y deflectores del haz
- Medidores e integradores del haz
- Monitores de posición de dispersión del haz
- Electroimán y rejillas reguladoras de energía

Debido a que los iones deben viajar en el vacío, se requiere la interconexión de la salida del acelerador con la cámara de blancos, mediante la líneas hechas con tubos de acero inoxidable y aluminio. Las líneas son evacuadas con tres sistemas de vacío equidistantes en la línea. El primer sistema está situado cerca de la base del acelerador y evacua el tubo acelerador y la fuente de iones; el segundo sistema está situado a la salida del deflector magnético y el último está cerca de la cámara de blancos. Cada uno de estos sistemas tiene los siguientes elementos:

- Bomba mecánica
- Bomba de difusión de aceite
- Trampa fría para los vapores de aceite
- Válvulas de vacío
- Medidores de vacío
- Sistemas electrónicos de protección

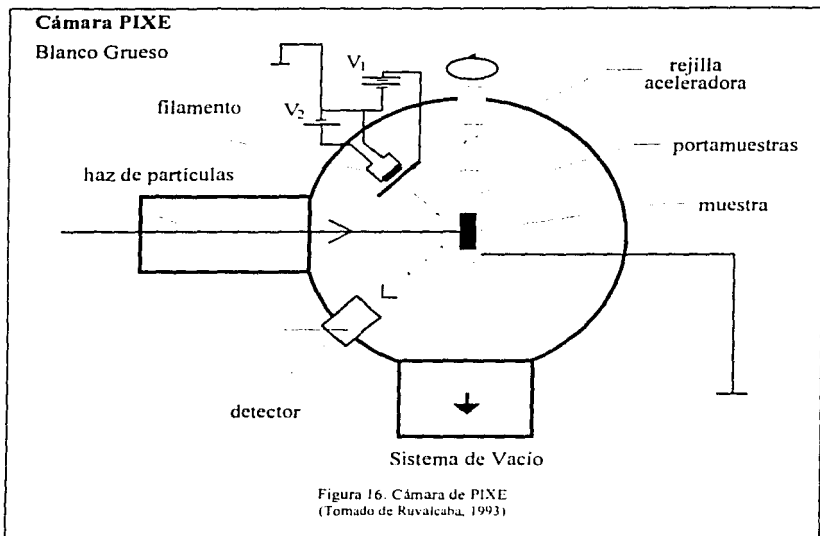
• Bombardeo de muestras

La cámara de bombardeo es el sitio donde se colocan las muestras que van a ser bombardeadas por el haz, ésta se encuentra también al vacío. Las muestras están montadas en un portamuestras que tiene capacidad para 7 monturas permitiendo exponer una a la vez al haz de partículas. El haz incide en un ángulo de 45° con respecto a la normal de la muestra, el detector está colocado en un ángulo recíproco con respecto a la normal de la muestra (Fig 16).

La carga total Q que recibieron las blancos fue integrada utilizando un digitalizador de corriente. Este genera pulsos cuya frecuencia de producción es proporcional a la corriente. Los pulsos fueron pasados a un escalador, que al irlos acumulando, efectúan la integración, ya calibrada en unidades de carga, a saber micro Coulombs (μC).

$1 \mu\text{C} = 6.02 \times 10^{12}$ Partículas con carga e

El haz de partículas (el número de partículas que pasan por una unidad de área por unidad de tiempo (Rickards 1993a) fue colimado a 3 mm.



- **Calibración del sistema**

Para convertir los resultados cualitativos en información cuantitativa, con respecto a los elementos presentes en las muestras analizadas, se procedió a calibrar usando muestras de referencia. Para esto se utilizaron muestras delgadas de composición elemental conocida. Estas muestras se bombardearon con protones de energía conveniente ($E = 2 \text{ MeV}$) en un tiempo adecuado para acumular un número estadísticamente significativo de cuentas en cada uno de los picos de rayos X de interés.

El número de fotones de rayos X detectado y apropiado a cada elemento presente es entonces normalizado a partir de la composición elemental para obtener la producción relativa de rayos X por átomo. Estas producciones normalizadas son entonces graficadas como una función del número atómico (Z) de cada elemento a energías seleccionadas y empleados como un sistema de referencia para la determinación de la composición elemental de la muestra problema.

Las muestras patrones utilizadas fueron fabricadas por MicroMatter, Inc. (Deer Harbor, Washington) con las siguientes composiciones y espesores en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$:

Al	45.4	SiO	46.9	Ti	52.8	NaCl	47.2
Cr	46.8	CaF ₂	49.0	Fe	52.8	CuS ₄	42.8
Ni	47.0	TiCl	51.5	Zn	38.0	SrF ₂	40.0
		Pb	40.0	KI	45.1		

Al número de cuentas de rayos X obtenidos de los elementos de cada uno de los patrones se aplicó un factor de corrección correspondiente a la posición, a saber del 1 al 7, que ocuparon en el portamuestras de la cámara de bombardeo con el factor de corrección por posición (Paredes, 1996). Esto con el fin de corregir un error de paralaje en el mismo portamuestras, que repercute en la lectura del detector de rayos X; este mismo factor de corrección también se aplicó a cada una de las muestras problema que se analizaron.

Para reducir la cantidad de señales falsas, denominadas "ruido", presentes en los espectros obtenidos, se utilizó un filtro de papel aluminio de 40 μm de espesor entre la muestra y el detector, esto con el fin de reducir la cantidad de rayos X que llegan al detector; los rayos X que se absorbieron por este medio serían los de menor energía, correspondientes a los elementos más ligeros o en su defecto a los elementos menos abundantes en las muestras.

Esto además ocasionó que no se observaran los fotones de rayos X de todos los elementos presentes en las muestras, sólo los más abundantes. Así pues, es importante mencionar que en ambos grupos, PSAR y PCAR, se deben presentar otros elementos aparte de los reportados, pero por este motivo sólo se obtuvieron lecturas pertenecientes a algunos.

- **Análisis de espectros**

Los espectros de rayos X obtenidos de la computadora fueron analizados con el programa denominado AXIL o QXAS (Quantitative X-Ray Analysis System), desarrollado por el Departamento de Química de la Universidad de Antwerp, Bélgica. Este programa fue utilizado para calcular el área bajo las curvas, correspondientes a las energías debidas a los fotones de los electrones desprendidos por las colisiones de las partículas incidentes.

También se calcula así el ruido de fondo que se observa en los espectros debido a que siempre que se realizan análisis de elementos traza las correcciones debidas al ruido de fondo son necesarias.

Hecho lo anterior, se graficaron estos valores ya corregidos contra el número atómico de cada elemento. Es en esta curva patrón donde se interpolan las energías correspondientes a los elementos de las muestras problema, obteniendo de esta forma la sensibilidad del sistema (λ).

7. Resultados

Se analizaron 25 muestras pertenecientes a 23 pacientes con alteraciones respiratorias (PCAR) provenientes del INER, de las cuales 20 (80%) fueron consideradas para los cálculos estadísticos debido a que la diferencia se trataba de duplicados de los mismos individuos. Por otra parte, del SEMEFO se obtuvieron 100 muestras de tejido pulmonar pertenecientes a 18 pacientes sin alteraciones respiratorias (PSAR), de las cuales se consideraron 90 (90%) (10 muestras duplicadas) para el análisis estadístico (una muestra de cada uno de los lobulos pulmonares de los 18 individuos).

- Los elementos encontrados en los PSAR fueron . Al, Cl, K, Ca, Ti, Cr, Mn, Fe, Ni, Cu y Zn.
- Los elementos encontrados en los PCAR fueron . Al, Cl, K, Ca, Fe, Cu y Zn.

Como se observa en ambos grupos se hallaron Al, Cl, K, Ca, Fe, Cu, y Zn (cuadro 12). Mientras que Ti, Cr, Mn, y Ni sólo fueron detectados en las muestras de los PSAR. Es importante mencionar que los elementos que se reportan como no observados con 0.001 µg/g de peso seco, no significa que este elemento no estuviera presente en la muestra, sino que su concentración está por debajo del límite de detección del sistema.

Con excepción de Ca y Fe en las muestras de PCAR, ningún elemento fue observado en todas (100%) las muestras de PCAR y PSAR.

Los elementos con menor número de observaciones fueron, en el caso de PCAR, Cu y Cl, presentándose en 1/20 (5%) y 9/20 (45%) muestras respectivamente; los demás elementos fueron hallados 15 ó más veces en las 20 muestras analizadas y en el caso de las 90 muestras pertenecientes a 18 pacientes de PSAR fueron: Cr 1/90 (1.11%), Ti con 3/90 (3.33%), Mn con 6/90 (6.67%) Ni con 7/90 (7.78%) y Cu, con 26/90 (28.88%) observaciones.

El Cl, a pesar de ser un ion esencial, sólo se le encontró en menos de la mitad de las muestras (9/20 ; 45%) de PCAR y en 79 (87.77%) de las 90 muestras de los PSAR.

Los datos de las concentraciones de metales en ambos grupos fueron procesados estadísticamente con el programa *SigmaStat for Windows* (c) Versión 1.0 (MicroHelp, Inc. 1993). Las pruebas aplicadas fueron la t de student, la diferencia de intervalos (U) de Mann-Whitney y la correlación de Pearson, los resultados obtenidos fueron los siguientes:

La prueba de normalidad sólo la pasó el Al, por ello fue al único elemento al que se aplicó la prueba de t de Student; para los demás grupos la prueba utilizada fue la diferencia de intervalos (U) de Mann-Whitney. Se fijó un nivel de significancia de $p < 0.05$ para todas las combinaciones.

Las concentraciones de Al, Cl y K tuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Mientras que Ca, Fe, Cu y Zn no mostraron diferencias estadísticamente significativas en sus concentraciones entre ambos grupos. Mn, Cr, Ti y Ni no fueron analizados de esta manera porque no se encontraron en ambos grupos. En el cuadro 12 se muestra la comparación entre los diferentes grupos estudiados.

Cuadro 12

Resultados de pruebas estadísticas a los elementos encontrados en ambos grupos

Elementos	Grupos	Prueba de normalidad $p > 0.05$	Mediana ($\mu\text{g/g}$ Peso Seco)	Cuartil 25%	Cuartil 75%	Diferencia estadísticamente significativa
Al	PSAR	Si	160.38*	N/A	N/A	Si
	PCAR	($p=0.2425$)	88.20*			($p < 0.001$)
Cl	PSAR	No	5673.08	3.26×10^3	1.03×10^4	Si
	PCAR	($p=0.0002$)	0.00	0.00	3.67×10^3	($p < 0.0001$)
K	PSAR	No	1393.94	6.78×10^3	2.26×10^4	Si
	PCAR	($p < 0.0001$)	6260.42	4.40×10^3	7.29×10^3	($p < 0.0001$)
Ca	PSAR	No	1608.01	1.08×10^3	2.41×10^3	No
	PCAR	($p < 0.0001$)	1633.65	1.23×10^3	1.84×10^3	($p=0.533$)
Fe	PSAR	No	264.77	9.9×10^3	4.59×10^2	No
	PCAR	($p=0.0022$)	152.80	1.15×10^3	2.90×10^2	($p=0.0833$)
Cu	PSAR	No	0.00	0.00	0.00	No
	PCAR	($p < 0.0001$)	0.00	0.00	1.77	($p=0.153$)
Zn	PSAR	No	12.80	6.54	2.59×10^3	No
	PCAR	($p < 0.0001$)	14.17	22.40	2.24×10^3	($p=0.561$)

* El Al es el único elemento que pasó la prueba de normalidad por eso en su caso se no se reportaron cuartiles (rangos) y se reportó la media en lugar de la mediana.

Aparte de comparar los grupos se efectuó un análisis por lóbulos en el caso de los PSAR, que no se realizó en de PCAR debido a la falta de muestras suficientes para dar valores estadísticamente significativos o por la falta de estos datos en algunos casos.

El Mn estuvo presente 5 veces (5/90 ; 5.55%) en sólo 4 de los lóbulos de las muestras de PSAR, faltando únicamente en el LMD, con una observación única en cada uno (1.11%) excepto en el LII donde se encontró 2 veces (2.22%).

El Cr estuvo presente sólo una vez (1/90 ; 1.11%) en un LII de PSAR.

El Ti solo se observó en tres ocasiones (3/90 ; 3.33%) en lóbulos del lado izquierdo de los PSAR.

El Ni se encontró en 6 ocasiones (6/90 ; 6.66%) en todos los lóbulos excepto en LMD de los PSAR, con una observación en cada uno excepto en el LID donde se observó 3 veces (3.33%) (cuadros 15 a 19)

En los coeficientes de correlación de las concentraciones de los elementos del grupo PCAR se pudo observar que sus valores varían desde -0.89 (en el caso de Cl-Al) hasta 0.97 (en el caso de Zn-Fe).

Un análisis similar se realizó para cada uno de los 5 lóbulos pulmonares de los PSAR (ver cuadros 15 a 20).

Cuadro 13

Análisis estadístico de los datos de elementos encontrados en muestras de PCAR en $\mu\text{g/g}$ de peso seco

	Al	Cl	K	Ca	Fe	Cu	Zn
Mínimo	0.00	0.00	0.00	824.40	36.77	0.00	0.00
Máximo	214.49	5649.67	10564.13	4048.99	371.88	6.20	31.45
Promedio	88.20	1824.64	5886.39	1633.65	192.87	0.31*	16.35
Mediana	103.35	0.00	6260.42	1518.71	152.80	0.00	14.17
D. normal	62.25	2200.02	2527.73	717.52	101.38	1.38*	8.93
N° Casos	15	9	19	20	20	1	19

Coefficiente de correlación

Zn	0.91	-0.80	0.94	0.86	0.97	--	1.00
Cu	--	--	--	--	--	--	--
Fe	0.89	-0.80	0.92	0.85	1.00		
Ca	0.89	-0.67	0.87	1.00			
K	0.95	-0.89	1.00				
Cl	-0.89	1.00					
Al	1.00						

* - Debido a que solo se realizó una única observación para estos elementos la desviación normal es mayor que el promedio

-- El coeficiente de correlación no fue calculado debido a que en estos casos el valor promedio para la concentración de algunos elementos fue menor a la desviación normal, esto porque las concentraciones estaban por debajo del límite de detección o porque no se cuenta con un número suficiente de observaciones

CUADRO 14

Análisis estadístico de elementos encontrados en parenquima pulmonar en muestras de PSAR en $\mu\text{g/g}$ de peso seco

	Al	Cl	K	Ca	Ti	Cr	Mn	Fe	Ni	Cu	Zn
Mínimo	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Máximo	307.10	22917.06	9910.75	7367.83	94.29	6.78	15.55	1159.00	223.26	213.13	68.72
Promedio	160.38	6722.72	2051.54	1948.87	1.27	0.075*	0.53	333.67	2.70	5.20	18.08
Mediana	168.72	5673.08	1393.94	1608.01	0.00	0.00	0.00	264.77	0.00	0.00	12.80
D. normal	69.84	5098.92	2057.69	1307.42	9.99	0.71*	2.35	280.56	23.40	25.33	16.25
N° casos	87	79	87	88	3	1	6	88	6	24	81

Coefficiente de correlación

Zn	0.90	0.98	0.99	0.99	0.39	--	0.63	0.99	0.35	0.54	1.00
Cu	0.37	0.54	0.63	0.62	0.93	--	0.90	0.52	0.88	1.00	
Ni	0.24	0.36	0.43	0.46	0.99	--	0.70	0.34	1.00		
Fe	0.92	0.99	0.97	0.98	0.37	--	0.62	1.00			
Mn	0.40	0.60	0.69	0.68	0.77	--	1.00				
Cr	--	--	--	--	--	--	1.00				
Ti	0.26	0.40	0.47	0.49	1.00						
Ca	0.91	0.98	0.98	1.00							
K	0.86	0.96	1.00								
Cl	0.95	1.00									
Al	1.00										

* - Debido a que solo se realizó una única observación para estos elementos la desviación normal es mayor que el promedio

-- El coeficiente de correlación no fue calculado debido a que en estos casos el valor promedio para la concentración de algunos elementos fue menor a la desviación normal, esto porque las concentraciones estaban por debajo del límite de detección o porque no se cuenta con un número suficiente de observaciones

Figura 15

Logaritmos del promedio de la concentración de los elementos encontrados en PSAR y PCAR

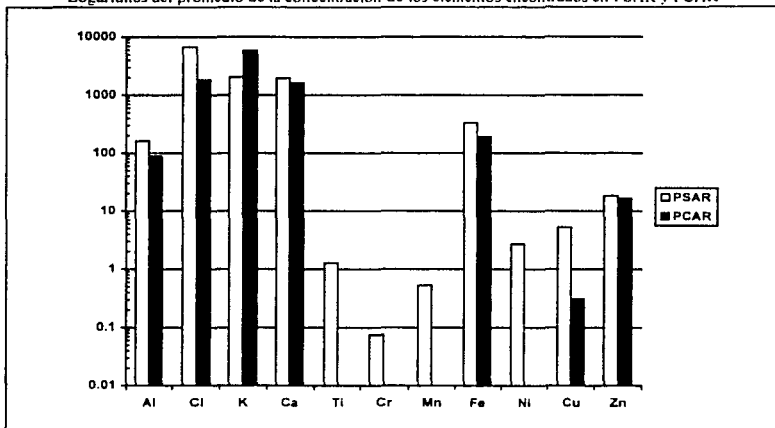
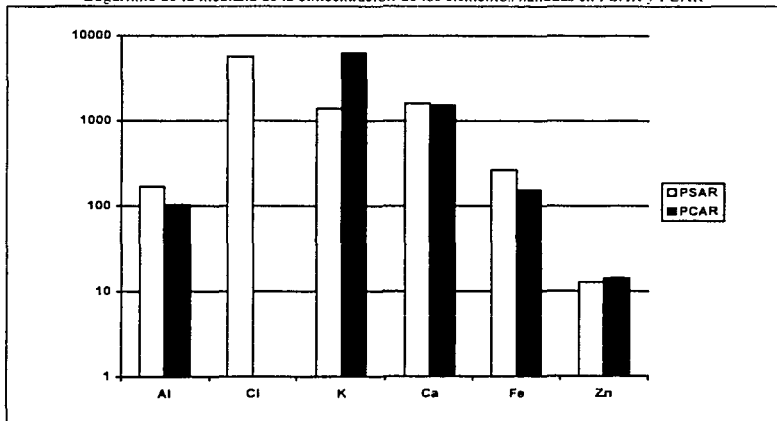


Figura 16

Logaritmo de la mediana de la concentración de los elementos halladas en PSAR y PCAR



CUADRO 15

Análisis estadístico de elementos encontrados en el parénquima pulmonar del Lóbulo Superior Derecho (LSD) de muestras de PSAR en µg/g de peso seco

	Al	Cl	K	Ca	Ti	Cr	Mn	Fe	Ni	Cu	Zn
Mínimo	96.24	0.00	229.10	729.76	0.00	0.00	0.00	19.78	0.00	0.00	0.00
Máximo	269.04	15145.83	5974.57	4333.76	0.00	0.00	0.61	1043.01	2.89	8.45	50.78
Promedio	174.82	6986.48	1899.65	1914.94	N/A	N/A	N/A	376.17	N/A	1.63	19.06
Mediana	165.69	5673.08	1311.66	1650.65	0.00	0.00	0.00	303.32	0.00	0.00	13.27
D. normal	55.94	4520.61	1732.52	922.47	N/A	N/A	N/A	315.11	N/A	2.41	15.14
N° Casos	18	17	18	18	0	0	1	18	1	4	17
Coeficiente de correlación											
Zn	0.97	0.96	0.95	0.96	--	--	--	0.98	--	0.92	1.00
Cu	0.84	0.83	0.94	0.90	--	--	--	0.88	--	1.00	
Ni	--	--	--	--	--	--	--	--	--		
Fe	0.98	0.94	0.94	0.94	--	--	--	1.00			
Mn	0.37	0.45	0.59	0.65	--	--	--				
Cr	--	--	--	--	--	--					
Ti	--	--	--	--	--						
Ca	0.93	0.95	0.95	1.00							
K	0.89	0.89	1.00								
Cl	0.97	1.00									
Al	1.00										

CUADRO 16

Análisis estadístico de elementos encontrados en el parénquima pulmonar del Lóbulo Medio Derecho (LMD) de muestras de PSAR en µg/g de peso seco

	Al	Cl	K	Ca	Ti	Cr	Mn	Fe	Ni	Cu	Zn
Mínimo	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Máximo	265.27	11768.39	5072.94	3814.82	0.00	0.00	0.00	518.76	0.00	7.17	48.51
Promedio	162.57	4532.09	1441.76	1660.86	N/A	N/A	N/A	168.10	N/A	0.87	15.35
Mediana	173.87	4627.11	878.17	1556.88	0.00	0.00	0.00	127.13	0.00	0.00	10.85
D. normal	73.53	3764.64	1591.53	985.09	N/A	N/A	N/A	148.04	N/A	2.18	13.59
N° Casos	17	17	17	17	0	0	0	17	0	4	17
Coeficiente de correlación											
Zn	0.85	0.92	0.99	0.95	--	--	--	0.93	--	0.89	1.00
Cu	0.61	0.81	0.92	0.89	--	--	--	0.94	--	1.00	
Ni	--	--	--	--	--	--	--	--	--		
Fe	0.79	0.93	0.94	0.97	--	--	--	1.00			
Mn	0.35	0.57	0.57	0.64	--	--	--				
Cr	--	--	--	--	--	--					
Ti	--	--	--	--	--						
Ca	0.90	0.97	0.95	1.00							
K	0.81	0.92	1.00								
Cl	0.92	1.00									
Al	1.00										

N/A - Por el número de observaciones no es posible realizar estos cálculos para los elementos indicados.

El coeficiente de correlación no fue calculado debido a que en estos casos el valor promedio para la concentración de algunos elementos fue menor a la desviación normal, esto porque las concentraciones estaban por debajo del límite de detección o porque no se cuenta con un número suficiente de observaciones.

CUADRO 17

Análisis estadístico de elementos encontrados en el parénquima pulmonar del Lóbulo Inferior Derecho (LID) de muestras de PSAR en µg/g de peso seco

	Al	Cl	K	Ca	Ti	Cr	Mn	Fe	Ni	Cu	Zn
Mínimo	26.39	2564.77	374.36	880.92	0.00	0.00	0.00	15.84	0.00	0.00	0.00
Máximo	269.04	16518.51	6446.92	5112.37	0.00	0.00	6.10	1043.01	5.05	13.99	60.18
Promedio	167.16	9130.64	2704.76	2331.01	N/A	N/A	N/A	423.63	0.64	2.92	22.22
Mediana	186.27	8755.10	2029.77	2095.90	0.00	0.00	0.00	393.12	0.00	0.00	18.04
D. normal	66.48	4574.07	1883.72	1359.12	N/A	N/A	N/A	262.14	1.51	4.01	16.19
N° Casos	18	18	18	18	0	0	1	18	3	9	17

Coefficiente de correlación

Zn	0.91	0.96	0.98	0.97	--	--	--	0.98	0.73	0.95	1.00
Cu	0.79	0.88	0.94	0.94	--	--	--	0.92	0.77	1.00	
Ni	--	--	--	--	--	--	--	--	--		
Fe	0.94	0.95	0.96	0.96	--	--	--	1.00			
Mn	--	--	--	--	--	--	--				
Cr	--	--	--	--	--	--					
Ti	--	--	--	--	--						
Ca	0.89	0.96	0.99	1.00							
K	0.88	0.96	1.00								
Cl	0.95	1.00									
Al	1.00										

N/A - Por el número de observaciones no es posible realizar estos cálculos para los elementos indicados.

El coeficiente de correlación no fue calculado debido a que en estos casos el valor promedio para la concentración de algunos elementos fue menor a la desviación normal, esto porque las concentraciones estaban por debajo del límite de detección o porque no se cuenta con un número suficiente de observaciones.

CUADRO 18

Análisis estadístico de elementos encontrados en el parénquima pulmonar del Lóbulo Superior Izquierdo (LSI) de muestras de PSAR en µg/g de peso seco

	Al	Cl	K	Ca	Ti	Cr	Mn	Fe	Ni	Cu	Zn
Mínimo	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Máximo	275.52	19698.93	7421.85	5126.88	14.45	0.00	7.89	1126.50	4.05	115.97	61.77
Promedio	166.30	6745.43	2116.67	1926.49	1.09	N/A	N/A	328.26	N/A	8.56	18.65
Mediana	170.53	4513.88	1624.66	1735.68	0.00	N/A	N/A	259.62	0.00	0.00	12.69
D. normal	70.72	5375.91	2126.62	1350.02	3.55	0.00	1.86	282.41	N/A	27.40	18.89
N° Casos	17	16	17	17	2	0	1	17	1	4	16

Coefficiente de correlación

Zn	0.85	0.95	0.98	0.97	0.74	--	--	0.95	--	0.71	1.00
Cu	0.42	0.49	0.61	0.59	0.98	--	--	0.49	--	1.00	
Ni	--	--	--	--	--	--	--	--	--		
Fe	0.88	0.97	0.96	0.97	0.57	--	--	1.00			
Mn	--	--	--	--	--	--	--				
Cr	--	--	--	--	--	--					
Ti	0.43	0.53	0.65	0.63	1.00						
Ca	0.91	0.95	0.98	1.00							
K	0.86	0.95	1.00								
Cl	0.89	1.00									
Al	1.00										

N/A - Por el número de observaciones no es posible realizar estos cálculos para los elementos indicados.

El coeficiente de correlación no fue calculado debido a que en estos casos el valor promedio para la concentración de algunos elementos fue menor a la desviación normal, esto porque las concentraciones estaban por debajo del límite de detección o porque no se cuenta con un número suficiente de observaciones.

CUADRO 19

Análisis estadístico de elementos encontrados en el parenquima pulmonar del Lóbulo Inferior Izquierdo (LII) de muestras de PSAR en µg/g de peso seco

	Al	Cl	K	Ca	Ti	Cr	Mn	Fe	Ni	Cu	Zn
Mínimo	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Máximo	307.10	22917.06	9910.75	7367.83	94.29	6.78	15.55	1159.00	223.26	213.13	68.72
Promedio	149.69	6718.89	1982.65	1951.97	N/A	N/A	1.57	391.85	N/A	12.15	17.11
Mediana	136.89	6084.28	1150.56	1674.23	0.00	0.00	0.00	318.51	0.00	0.00	14.28
D. normal	76.87	5192.74	2312.12	1594.69	N/A	N/A	4.59	279.66	N/A	50.17	15.56
Nº Casos	17	17	17	17	1	1	2	17	1	3	17

Coefficiente de correlación

Zn	0.87	0.98	0.96	0.99	--	--	0.78	0.94	--	0.83	1.00
Cu	0.52	0.79	0.86	0.85	--	--	0.77	0.69	--	1.00	
Ni	--	--	--	--	--	--	--	--	--		
Fe	0.92	0.97	0.95	0.94	--	--	0.78	1.00			
Mn	0.58	0.77	0.89	0.79	--	--	1.00				
Cr	--	--	--	--	--	--					
Ti	--	--	--	--	--						
Ca	0.87	0.99	0.97	1.00							
K	0.80	0.96	1.00								
Cl	0.91	1.00									
Al	1.00										

N/A - Por el número de observaciones no es posible realizar estos cálculos para los elementos indicados

El coeficiente de correlación no fue calculado debido a que en estos casos el valor promedio para la concentración de algunos elementos fue menor a la desviación normal, esto porque las concentraciones estaban por debajo del límite de detección o porque no se cuenta con un número suficiente de observaciones

Cuadro 20

Concentraciones de elementos encontrados en lóbulos pulmonares de PSAR

Lóbulo	Elementos encontrados en parenquima pulmonar (µg/g de peso seco)											
	Al	Cl	K	Ca	Ti	Cr	Mn	Fe	Ni	Cu	Zn	
LSD	Mediana	173.87	4627.11	878.17	1556.88	0.00	0.00	0.00	303.32	0.00	0.00	13.27
	Media	162.57	4532.09	1441.76	1660.86	N/A	N/A	N/A	376.17	N/A	1.63	19.06
LMD	Mediana	173.87	4627.11	878.17	1556.88	0.00	0.00	0.00	127.13	0.00	0.00	10.85
	Media	162.57	4532.09	1441.76	1660.86	N/A	N/A	N/A	168.10	N/A	0.87	15.35
LID	Mediana	186.27	8755.10	2029.77	2095.90	0.00	0.00	0.00	393.12	0.00	0.00	18.04
	Media	167.16	9130.64	2704.76	2331.01	N/A	N/A	N/A	423.63	0.64	2.92	22.22
LSI	Mediana	170.53	4513.88	1624.66	1735.68	0.00	N/A	0.00	259.62	0.00	0.00	12.69
	Media	166.30	6745.43	2116.67	1926.49	1.09	N/A	N/A	328.26	N/A	8.56	18.65
LII	Mediana	136.89	6084.28	1150.56	1674.23	0.00	0.00	0.00	318.51	0.00	0.00	14.28
	Media	149.69	6718.89	1982.65	1951.97	N/A	N/A	1.57	391.85	N/A	50.17	17.11

N/A - Por el número de observaciones no es posible realizar estos cálculos para los elementos indicados

8. DISCUSIÓN

Composición de la muestra objeto del análisis

En estudios de salud ambiental, son importantes los datos concernientes a los hábitos de la población problema, especialmente los relacionados con el estilo de vida como el tabaquismo, la ingesta de alcohol, la exposición a contaminantes ambientales ocupacionales y la dieta, entre otros. En el caso de los PSAR, por el origen de sus muestras: muerte por causa accidental, se carece de dicha información. En el caso de los PCAR la información que se tiene no es uniforme, lo que impide formar categorías concernientes a estas características. Empero, este inconveniente ha estado presente en análisis similares con poblaciones diferentes a la aquí estudiadas (Takemoto *et al* 1991) e incluso para el caso de la población mexicana (Fortoul *et al* 1996) sin que esto demerite la utilidad de los resultados.

En ambos grupos el intervalo de edad de los individuos es parecida. El lugar de residencia es heterogéneo ya que está conformado tanto por habitantes del D.F. como de otros estados de la república, lo que impidió agrupar individuos con características parecidas debido a la variabilidad de la muestra. Algo similar se observó con la distribución por sexos ya que en ambos casos la cantidad de hombres y de mujeres era distinta, en ambos grupos las edades de los individuos estuvieron comprendidas en rangos similares (cuadros 10 y 11).

En este rubro es importante hacer notar, como lo indica Ramírez (1995), que la población que acude a los servicios hospitalarios no es estrictamente comparable a la general, ya que existe una relación evidente orientada a padecimientos sintomáticos en los admitidos en un hospital, lo que implicaría un sesgo, circunstancia ya indicada por Bignali (1995); además, existe poca información concerniente a lesiones pulmonares en individuos que viven a grandes altitudes expuestos durante largos periodos de tiempo a niveles de contaminación significativamente elevados (Fortoul *et al* 1996), tal como sucede con los habitantes de la Ciudad de México.

Preparación de la muestra

Uno de los problemas con que se topó en el presente trabajo fue la interferencia del agua de las muestras pulmonares para realizar la lectura de los diversos elementos, situación que se solucionó al preparar las muestras con la técnica de criofijación y secado al vacío propuesta por Galuszka (1984), que fue modificada (Figuroa, 1994) en virtud de que las muestras no eran de tejido fresco y habían sido fijadas previamente en formaldehído-PBS (sección Materiales y Métodos). En este caso se realizaron dichas modificaciones tomando en cuenta que un menor número de manipulaciones repercutiría en una reducción de la contaminación, particularmente cuando se trata de la preparación de muestras para PIXE, tal como indica Rooij (1981). Otro factor que motivó a realizar el estudio con material seco fue el hecho de que el contenido de fluidos del tejido pulmonar varía especialmente en pulmones provenientes de autopsias, debido a la situación hemodinámica premortem y a los cambios postmortem (Joachim *et al* 1978).

El peso de las muestras de pulmón obtenidas del INCAN fue heterogéneo, tal como varios autores reportan en sus propios estudios (Bartsch, 1982) así que esta variable se controló pesando de manera individual a cada de ellos.

Para preparar las muestras que van a ser bombardeadas por un haz de partículas existen diversos materiales que pueden utilizarse como soporte, especialmente en el caso de polvos o materiales pulverizados, como sucede con las muestras biológicas. Entre los materiales más utilizados para este fin se cuentan películas de carbón, Formvar®, poliestireno, Kapton®, polivinyl, Mylar® y Nuclepore®, cada uno de estos materiales presenta características particulares en lo referente a costo, interferencia con el "ruido" de fondo, fuerza y resistencia al calor (Mangelson, 1977). Considerando estas características y en función de la disponibilidad para el análisis de las muestras se utilizó una película de Mylar® de 3.5 µm de espesor como soporte de las mismas, el cual demostró ser adecuado tanto porque las lecturas de las muestras fueron correctas así como porque permitió que las muestras fueran almacenadas para estudios posteriores con las mismas muestras.

Espesor de las muestras

En general, las muestras para el análisis por PIXE se clasifican dependiendo de su espesor en finas y gruesas; se consideran finas si el haz de protones incidentes pierde menos de un 5% de energía al atravesarla y como gruesas cuando el haz de protones se detiene por completo en la muestra (Miranda, 1996). En el caso concreto de este estudio las muestras utilizadas tuvieron un espesor tal que permitía el paso del haz en un porcentaje menor al 95%, por lo cual se considera que su espesor es intermedio, fue necesario realizar una corrección dependiente de la composición de la matriz que contiene los elementos de interés, es decir, del parquímica pulmonar.

Filtrado del fijador

Con la técnica descrita en la sección Materiales y Métodos se obtuvieron alícuotas del fijador de las muestras de tejido, las concentraciones de los elementos encontradas no se consideraron de importancia como fuentes de contaminación; sin embargo, fue necesario realizar este análisis como parte de un control de calidad para asegurar de que no existieran elementos contaminantes.

Interferencia de rayos X emitidos por la muestra

El uso de un filtro de papel aluminio permitió la reducción de la interferencia de fondo en las muestras analizadas producida por los fotones de menor energía (Materiales y Métodos). Es importante destacar que la absorción del papel aluminio no es igual para las distintas radiaciones producidas. Así, las de menor energía, pertenecientes a los elementos más ligeros (con menor Z), sufrirán un frenado mayor que aquellas de elementos más pesados, lo cual es un factor importante por el hecho de que no se detectaron elementos traza considerados esenciales con número Z relativamente bajo, concretamente P y S. De éstos, el P (en forma de fosfato PO_4) se utilizó en la preparación del formaldehído-PBS, que sirvió como fijador de las muestras frescas, imposibilitando de esta manera la detección de algún tipo de contaminación por parte de este elemento de la solución al tejido de las muestras.

Corrección de los valores por posición de las muestras en el portamuestras

Un factor importante en este tipo de análisis son los ángulos de incidencia del haz de partículas y el ángulo en que se encuentra el detector de rayos X, ambos con respecto a la normal de la muestra (Materiales y Métodos). En este caso, el portamuestras presentaba una desviación a lo largo de la sección donde se colocaron las muestras (Paredes, 1996), que al mantenerse constante en todas las mediciones se considero neutralizada y por lo tanto indujo un error sistemático.

Corrección de los valores obtenidos en función de la composición de la matriz

Cuando se efectuó la corrección de los resultados en función del poder de frenado de la matriz de la sustancia en que los elementos de interés se encontraban presentes, en este caso el parénquima pulmonar, se consideraron dos aspectos en los cálculos finales:

- La corrección se efectuó tomando en cuenta los elementos presentes y su proporción porcentual en la composición de la matriz.
- El poder de frenado de cada uno de estos elementos tanto a las partículas incidentes como a los fotones de rayos X emitidos, dependiendo directamente de la composición de la matriz.

Con respecto al primer punto, se consideró que los distintos tejidos del cuerpo humano no tienen composiciones elementales iguales, así que el poder de frenado de cada uno es distinto. En este rubro hay que hacer notar que la bibliografía internacional revisada disponía de datos de la composición elemental de tejido pulmonar pero no con la cantidad de información que se requiere para este trabajo u obtenidos con técnicas diferentes y bajo condiciones de trabajo diferentes a las que se utilizaron en este estudio.

Se recurrió a las tablas de composición elemental (Janni, 1982) las cuales contemplan distintos tejidos entre los que se encuentran el tejido óseo, el adiposo, el sanguíneo, el cerebral y el muscular. Se consideró al tejido muscular como el de mayor similitud con el pulmonar por la proporción de lípidos y proteínas, descartando a los tejidos cerebral, adiposo y sanguíneo así como al óseo este último además por la presencia de sales de calcio.

Cuadro 21

Composición porcentual de los 10 elementos más abundantes de tejido muscular (Janni, 1982)

Elemento	Porcentaje	Elemento	Porcentaje
H	10.19	Mg	0.019
C	12.30	P	0.20
N	3.49	S	0.49
O	72.89	K	0.29
Na	0.080	Cu	0.0068

Referente a este último punto, en los cálculos de la matriz no se consideró el poder de frenado del hidrógeno, esto porque representaba 10.19 % del tejido, en este caso muscular (Janni, 1982). Por lo anterior y el valor del poder de frenado del H, que es despreciable para estos cálculos, se optó por no considerarlo. Los elementos

C, N, O y Na están, por su número atómico ($Z < 13$) fuera del límite de detección del sistema por lo cual no se registraron, solo se consideraron para la corrección en su composición de la matriz. Las radiaciones de los elementos P, Mg y S fueron interferidas por el filtro de papel Al utilizado, por lo cual no se detectaron picos reconocibles por el programa analítico utilizado. El Ca y K se discuten más adelante.

Elementos encontrados tanto en PCAR como en PSAR

Antes de discutir las diferencias entre las concentraciones de los diversos elementos hallados en este estudio con respecto a las reportadas por diferentes autores es necesario mencionar que varios investigadores (Tipton y Shafer, 1964; Teraoka, 1981; Yukawa *et al.*, 1980; Drake y Howard, 1989) han señalado que las concentraciones de elementos traza en tejidos sanos varían considerablemente de un individuo a otro. Esto es un punto de partida importante al considerar las variaciones que se reportan para las concentraciones de EET por parte de los distintos autores.

De los diferentes EET encontrados en ambos grupos, el K, Ca, Fe, y Zn fueron hallados en la mayoría (<90%) de las muestras de los sujetos analizados, el Cl y el Cu en menor número de muestras, a pesar de ser también considerados como EET. A continuación, cada uno de los elementos se analiza por separado.

Al

El Al no se considera esencial para el ser humano (Bowen, 1988) aunque sí como elemento traza en las plantas (Lehninger, 1988). El Al en este estudio fue el único que pasó la prueba de normalidad en los dos grupos ($p=0.24$), se observó en 15/20 (60%) en los PSAR y en 87/90 (96.66%) para los PCAR. Existe una diferencia significativa entre los dos grupos ($p < 0.001$) lo cual permite concluir que, aunque existe una exposición a este metal en ambos grupos, aparentemente en el grupo de testigos ésta fue mayor, aunque el origen de tal se desconozca.

Para la Ciudad de México se han reportado distintas concentraciones de Al, utilizando la misma técnica analítica, dependiendo del tipo de partículas suspendidas en aire a las que este elemento está asociado y al sitio y época del año del muestreo. Miranda (1994) encontró que la concentración de este metal en aerosoles atmosféricos tienen un promedio que va de $0.155 \pm 0.024 \mu\text{g}/\text{m}^3$ hasta $5.12 \pm 1.22 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Probablemente su origen se este en la actividad industrial y en los suelos. Se sabe que el Al se une a las partículas del aire y que la lluvia ácida puede disolverlo de suelos y rocas; asimismo puede disolverse en distintos cuerpos de agua dependiendo de las características de la misma (ATSDR, 1995), esto bien podrían ser medios de exposición para el organismo.

No se puede considerar la presencia de este metal debido a una contaminación por parte del fijador de las muestras o del amortiguador utilizado, ya que ninguno de estos presentaba sales de Al o de algún otro compuesto que contuviera este elemento.

En el cuadro 22 se presentan algunos valores de Al en tejido pulmonar reportados por diversos autores.

Cuadro 22

Concentraciones de Al en tejido pulmonar segun diversos autores

Concentración	Unidades	Autor	Tecnica	Descrpcion de la poblacion
103.35/88.20 ^{a)}	µg/g (PS)	Presente trabajo	PIXE	PCAR (n=20)
168.72/160.38 ^{a)}	µg/g (PS)	Presente trabajo	PIXE	PSAR (n=90)
80-230	ppm (PS)	Bowen, 1988	N/E	N/E
2000/2500 ^{a)}	µg/g (PC)	Tipton y Shafer, 1964	DRS	140 autopsias ^{b)} (Muerte instantánea)
2000/2500 ^{a)}	µg/g (PC)	Tipton y Shafer, 1964	DRS	27 autopsias ^{b)} (Muerte instantánea)

PS Peso seco de la muestra

PC Peso de las cenizas

DRS Espectrometría de lectura directa (*Direct Reading Spectrometry*)

N/E No especificada

a) Los resultados reportados son mediana-media

b) Por razones de control 27 casos fueron reportados aparte en el mismo estudio

Entre los elementos no esenciales que se encuentran en la atmósfera de la Ciudad de Mexico provenientes de suelos y actividad industrial estan Al, Si, Ti, V y Zr (Miranda, *et al.* 1994); a este respecto Tipton y Shafer (1964) señalan que es posible que Al, Ti y V (este último no fue encontrado en las muestras analizadas en el presente estudio, así como el Si y Zr) se presenten como contaminantes insolubles, ya que la concentración de estos elementos se incrementa con la edad. Al respecto el mismo autor, al citar a Koch *et al.* (1956) menciona que la presencia de este elemento ha sido descrita en distintas poblaciones y utilizando procedimientos espectrométricos reportan haber encontrado 50 µg/g de peso seco de Al en tejido pulmonar.

De los dos únicos resultados disponibles de los autores consultados las concentraciones encontradas en el presente trabajo caen en el rango de valores de Bowen (1988), y ambos (Bowen, 1988 y el presente trabajo) se encuentran muy alejados de los obtenidos por Tipton y Shafer (1964). Esto podría deberse a que en su estudio se contemplan autopsias provenientes de diversas partes de los EUA, incrementando así la probabilidad de que existan individuos expuestos diferencialmente a este elemento. Además, hay que considerar la posible interferencia de los rayos X del Al por el filtro utilizado para la obtención de los resultados.

La información disponible no muestra que el Al sea carcinógeno potencial y por eso el Departamento de Salud y Servicios Humanos (*Department of Health and Human Services*) de EUA no lo ha considerado como tal; asimismo, las Agencias de Investigación en Cáncer (*Agency for Research on Cancer*) y de Protección del Ambiente (*Environmental Protection Agency*) tampoco lo han clasificado como carcinógeno (ATSDR, 1995) por ello su acumulación en el parénquima pulmonar no se considera como factor de riesgo para el desarrollo de CP.

Cl

La cantidad de sujetos en los que se encontró este elemento en muestras de PSAR fue de 79/90 (87.8%), mayor que en el caso de PCAR 9/20 (45%) diferencia significativa que se halló entre los dos grupos ($p < 0.001$). Al considerar la importancia metabólica del Cl como un ion extracelular se puede suponer que existe algún tipo de alteración en los PCAR, aún más si se considera la gran irrigación en este tipo de tejido.

El Cl atmosférico en la Ciudad de México está asociado principalmente a la actividad industrial con una concentración promedio, dependiendo del tamaño de partículas a las que está asociado, que va desde $0.65 \pm \mu\text{g}/\text{m}^3$ hasta $1.55 \pm 0.26 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Es importante mencionar que en el estudio de Miranda (1994) el Cl solo estuvo presente en uno de los dos muestreos de los aerosoles de la Ciudad de México.

Las cantidad de Cl⁻ en el formaldehído-PBS utilizado para fijar las muestras fue inferior a 0.989 g, considerando la dilución de las sales (concentración del Cl 0.0036 g/mL) y acon bases en el análisis de los filtrados de las alícuotas del fijador de las muestras, se puede inferir que el Cl reportado en los resultados no fue afectado significativamente por las sales de este. Otros elementos usados en la elaboración del formaldehído-PBS poseen un número atómico ($Z < 13$) que imposibilita su detección por el sistema, así que no se puede considerar si existe contaminación por parte de éstos en las muestras.

Cuadro 23
Concentraciones de Cl en tejido pulmonar

Concentración	Unidades	Autor	Técnica	Descripción de la población
0.00/1824.64 ^a	$\mu\text{g}/\text{g}$ (PS)	Presente trabajo	PIXE	PCAR (n=20)
5673.08/6722.72 ^a	$\mu\text{g}/\text{g}$ (PS)	Presente trabajo	PIXE	PSAR (n=90)
2000-5000	ppm (PS)	Bowen, 1988	N/E	N/E

PS : Peso seco de la muestra

N/E : No especificada

a) Los resultados reportados son mediana/media

A pesar de su importancia fisiológica el Cl no está descrito en los estudios de análisis multielementales de EET en pulmón (Tipton y Shafer, 1964; Molokhia y Smith, 1967; Bartsch *et al.*, 1982; Drake y Howard, 1989; Tong *et al.*, 1991; Fortul, *et al.*, 1996) siendo el único criterio de comparación con que se cuenta los resultados presentados por Bowen (1988), quien no reporta ni el tipo de población estudiada ni la técnica con que se obtuvieron los datos, aparte de utilizar unidades diferentes a las usadas en el presente estudio (cuadro 23), estas unidades no son necesariamente equivalentes en el caso del peso seco de las muestras, aunque podrían considerarse equivalentes en el caso del peso fresco (Edelman y Roggli, 1989), por ello no se realizó ninguna comparación con los resultados obtenidos.

K

El K fue encontrado en 19/20 (95%) de las muestras pertenecientes a sujetos de PCAR y en 87/90 (96.7%) muestras de sujetos de PSAR. Este elemento presentó diferencia significativa entre los dos grupos ($p < 0.001$) condición similar a la observada para el Cl si se considera que ambos son iones, aunque en el caso de K⁺, es intracelular y con valencia $= +1$ y en el del Cl⁻ es extracelular y con valencia -1 , ambos importantes en el equilibrio iónico de la célula. Por una parte el K intracelular se encuentra en equilibrio con la concentración de Na⁺ extracelular, el cual está en proporción con el Cl⁻, también extracelular. Como la técnica utilizada no permite detectar la concentración de Na⁺ (por poseer un número atómico $Z < 13$) se puede asumir que su concentración será proporcional a la de Cl⁻ presentándose así un cuadro general del comportamiento de estos iones en las muestras estudiadas.

El origen del K en los aerosoles atmosféricos de la Ciudad de México se debe principalmente al aporte de los suelos y a la actividad industrial, con concentraciones que varían desde $0.158 \pm 0.025 \mu\text{g}/\text{m}^3$ a $1.66 \pm 0.15 \mu\text{g}/\text{m}^3$. (Miranda, 1994).

Cuadro 24

Comparación de las concentraciones de K en tejido pulmonar según diversos autores con los resultados obtenidos

Concentración	Unidades	Autor	Técnica	Descripción de la población
6260.4/5886.3a)	$\mu\text{g}/\text{g}$ (PS)	Presente trabajo	PIXE	PCAR (n=20)
1393.9/2051.5a)	$\mu\text{g}/\text{g}$ (PS)	Presente trabajo	PIXE	PSAR (n=90)
7000-11000	ppm (PS)	Bowen, 1988	N/E	N/E
1.2	N/A*	Maruhashi <i>et al</i> 1984	PIXE	Pacientes con cánceres y testigo
7450±1500	$\mu\text{g}/\text{g}$ (PS)	Bartsch <i>et al</i> 1982	PIXE	Autopsias (aleatorio) (n=35)
683	$\mu\text{g}/\text{g}$ (PS)	Tong <i>et al</i> . 1991	PIXE	Cultivo celular de pulmón (normal)
833±181	$\mu\text{g}/\text{g}$ (PS)	Tong <i>et al</i> . 1991	PIXE	Cultivo celular de pulmón (cáncer)
5986	$\mu\text{g}/\text{g}$ (PS)	Yuanxun <i>et al</i> 1989	PIXE	Autopsias(muerte por traumatismo)(n=22)

PS Peso seco de la muestra

PC Peso de las cenizas

N/E: No especificada

*Los resultados fueron presentados con relación al promedio del grupo testigo cuyos valores fueron normalizados a 1

a) Los resultados reportados son mediana media

La concentración basal de K en el tejido que se utilizó, para efectos de la composición de la matriz, fue de un 0.29 % de acuerdo a las tablas de Janni (1982), los valores promedio obtenidos en este estudio corresponden, para PCAR a 0.59 % y para PSAR a 0.2 %, datos que no se consideraron muy diferentes de los reportados por el mencionado autor. Es necesario mencionar que los porcentajes consultados corresponden a tejido muscular en vez de pulmonar por lo cual estos pueden presentar diferencias.

De las concentraciones descritas por los autores consultados, la más cercana a los resultados obtenidos en este estudio es la reportada por Yuanxun *et al* (1989), quienes utilizan una técnica analítica similar y con un número de muestras parecidas (ver cuadro 24), la diferencia principal radica en el origen de la población, mientras que estos autores utilizaron muestras provenientes del Instituto Médico Forense de Shanghai, China, (sujetos muertos de modo accidental) la población de este estudio pertenecía a los PCAR. No se indican datos sobre las características de la calidad del aire en dicha ciudad por lo tanto no es posible establecer diferencias en este punto.

En los estudios consultados que utilizaron tejidos pulmonares sanos y cancerosos, las concentraciones halladas para ambos grupos no muestran diferencias estadísticamente significativas en los cultivos celulares de parénquima de pulmón (Tong *et al* 1991), los resultados obtenidos en el presente trabajo son consistentes con ese dato y considerando que el cultivo de tejidos no está expuesto a contaminantes atmosféricos se puede concluir que la concentración de este elemento está bien regulada por procesos fisiológicos del mismo. Maruhashi *et al* (1984), muestran un incremento de aproximadamente 20% en la concentración de K en pacientes con distintos tipos de cáncer (N/Eicados) con respecto a su grupo testigo. Por otro lado, en el estudio de Drake y Howard (1989) en tejidos sanos y cancerosos de los mismos individuos no se reportó la concentración de este elemento, a pesar de la importancia fisiológica del mismo. Con lo anterior no se tienen elementos suficientes para establecer la importancia del K en procesos patológicos del parénquima pulmonar.

Ca

El Ca se presentó en el tejido de todos los individuos del grupo PCAR 20/20 (100%) y en una menor cantidad de PSAR 87/90 (96.7%), sin que existieran diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0.53$). Son de esperarse concentraciones semejantes en los grupos ya que el Ca es considerado como elemento esencial por los autores consultados, pues desempeña varios papeles a nivel celular entre los que destacan el servir como segundo mensajero. Al no existir una concentración significativamente diferente entre los grupos de PCAR y PSAR es posible concluir que no existen elementos necesarios para demostrar la existencia de alteraciones metabólicas que afecten la concentración de este elemento en las muestras de PCAR.

La concentración de Ca en aerosoles de la atmósfera de la Ciudad de México medida por Miranda (1994) depende del tamaño de las partículas y de la época del muestreo y varía desde $0.274 \pm 0.032 \mu\text{g}/\text{m}^3$ hasta $6.40 \pm 0.60 \mu\text{g}/\text{m}^3$

El Ca, al igual que Si y Fe, son elementos cuyo origen en los aerosoles de la ciudad de México es casi exclusivamente debido a los suelos (Miranda, 1994). Por su número atómico ($Z=13$) el Si no pudo ser detectado en este estudio.

No se puede considerar la presencia de Ca como a una contaminación por parte del fijador de las muestras o del amortiguador utilizado ya que ninguno de éstos presentaba sales de Ca o algún otro compuesto que tuviera este elemento.

Cuadro 25
Concentraciones de Ca en tejido pulmonar según diversos autores

Concentración	Unidades	Autor	Técnica	Descripción de la población
1519/1633.6 ^a	$\mu\text{g}/\text{g}$ (PS)	Presente trabajo	PIXE	PCAR (n=20)
1608/1948.9 ^a	$\mu\text{g}/\text{g}$ (PS)	Presente trabajo	PIXE	PSAR (n=90)
770-1300	ppm	Bowen, 1988	N/E	N/E
1.1	N/A*	Maruhashi <i>et al.</i> 1984	PIXE	Pacientes con CP y testigo.
385	$\mu\text{g}/\text{g}$ (PS)	Yuanxun <i>et al.</i> 1989	PIXE	Autopsias (muerte por traumatismo) (n=22)
546 \pm 48	$\mu\text{g}/\text{g}$ (PS)	Drake y Howard, 1989	XRF	Pacientes con CP (tejido sano) (n=14)
634 \pm 234	$\mu\text{g}/\text{g}$ (PS)	Drake y Howard, 1989	XRF	Pacientes con CP (tejido tumor) (n=14)
598	$\mu\text{g}/\text{g}$	Howard, 1990	XRF	N/E
1899	$\mu\text{g}/\text{g}$ (PS)	Takemoto <i>et al.</i> 1991	AAS	Autopsias (causas diversas) (n=1438)
1050 \pm 380	$\mu\text{g}/\text{g}$ (PS)	Bartsch <i>et al.</i> 1982	PIXE	Autopsias (aleatorio) (n=35)
3106	$\mu\text{g}/\text{g}$ (PS)	Tong <i>et al.</i> 1991	PIXE	Cultivo celular de pulmón (normal)
1200 \pm 890	$\mu\text{g}/\text{g}$ (PS)	Tong <i>et al.</i> 1991	PIXE	Cultivo celular de pulmón (cáncer)
10000/11000 ^a	$\mu\text{g}/\text{g}$ (PC)	Tiplon y Shafer, 1964	DRS	140 autopsias ^b (Muerte instantánea)

PS : Peso seco de la muestra

PC : Peso de las cenizas

AAS : Espectrometría de absorción atómica (*Atomic Absorption Spectrometry*)

DRS : Espectrometría de lectura directa (*Direct Reading Spectrometry*)

XRF : Fluorescencia de rayos X (*X-Ray Fluorescence*)

N/E : No especificado

*Los resultados fueron presentados con relación al promedio del grupo testigo cuyos valores fueron normalizados a 1

a) Los resultados reportados son mediana/media

b) Por razones de control 27 casos fueron reportados aparte en el mismo estudio. El Ca no fue descrito en la segunda población del mismo estudio

La concentración de Ca en composición de la matriz del tejido se consideró de 0.0068% (Janni, 1982); los valores promedio obtenidos en el presente estudio fueron muy superiores a este valor, aproximadamente 20 veces tanto en PCAR (0.16%) como en PSAR (0.1.9 %) donde se puede apreciar un incremento similar en ambos casos, además hay que considerar la diferencia que existe en los tipos de tejido considerados (muscular y pulmonar) por lo cual se carecen de elementos para poder concluir cual es la causa de esta diferencia tan marcada en las concentraciones de Ca.

Las concentraciones de este elemento que mas se asemejan entre los autores consultados (ver cuadro 25), y el presente estudio fue el caso de los PSAR con los resultados de Takemoto *et al* (1991) quienes utilizaron la técnica de AAS en muestras provenientes de autopsias de individuos japoneses (n=1438), asimismo existe similitud con el intervalo de concentraciones de Ca encontrado por Bartsch *et al* (1982) al considerar la desviación normal de la media. Para el caso de los PCAR es la línea celular de CP del analisis de Tong *et al* (1991) en donde se aprecia la mayor similitud con los resultados obtenidos.

Con respecto a este metal, Tong *et al* (1991) en su estudio con cultivos celulares reporta que existe una disminución significativa en la concentración de Ca en las células cancerosas con respecto al cultivo testigo, pero así mismo apunta que el crecimiento de las células cancerosas es independiente de la concentración del Ca en el medio mientras que el desarrollo de las células normales está regulado por la concentración extracelular del mismo (Banyard y Tellman, 1985, Boynton *et al* 1985), aquí es necesario señalar la gran vascularización del pulmón que es un factor importante en la concentración de este elemento en el tejido extracelular en su forma iónica Ca^{2+} . Con respecto a este estudio, los resultados obtenidos fueron similares para PCAR a los reportados para el cultivo de células cancerosas con respecto a los grupos testigos las diferencias son grandes debidas muy probablemente a los diferentes tipos de muestras.

Fe

El Fe se encontró, al igual que el Cu, en 20/20 (100%) muestras de PCAR y en 88/90 (97.8%) de los PSAR, sin que se observan diferencias significativas ($p=0.0833$) entre las concentraciones de este elemento en ambos grupos.

Es un elemento esencial para todas las formas de vida por ser necesario en la respiración celular a través de los citocromos. La alta concentración de Fe en las muestras se puede deber en parte, a la gran vascularización y consecuentemente a la gran cantidad de sangre presente en este tejido (Tipton y Shafer, 1964, Quiroz, 1965). En el ser humano dos terceras partes de este metal están contenidas en la hemoglobina (Guyton, 1989), lo cual es un factor importante considerando la función de oxigenación que se lleva al cabo en los pulmones.

El intervalo de concentraciones promedio de Fe en aerosoles de la Ciudad de México fue de $0.208 \pm 0.032 \mu\text{g}/\text{m}^3$ a $3.45 \pm 0.26 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Miranda, 1994).

No se puede considerar que la presencia de este metal sea debida a una contaminación por parte del fijador de las muestras o del amortiguador utilizados ya que ninguno de éstos presentaba sales de Fe o de algún otro compuesto que contuviera este elemento.

De las diferentes concentraciones reportadas en la bibliografía consultada, el intervalo de mayor coincidencia con los resultados obtenidos corresponde, en el caso de PSAR a los estudios de tejido sano realizado por Drake y Howard (1989) quienes utilizaron, con un número menor de muestras, la técnica de XRF (ver cuadro 26) la cual presenta similitudes con PIXE, aunque esta diferencia en las técnicas puede ser significativa.

La concentración de Fe encontrada en los análisis del parenquima pulmonar fue, en general, menor a las concentraciones reportadas por otros autores; esto puede deberse al tiempo que las muestras permanecieron en el fijador, que pudo contribuir a una dilución de la sangre en el tejido y reduciría así la presencia del Fe de la hemoglobina, esta diferencia pudo hacerse mayor al tomar en cuenta la utilización del filtro de Al que redujo la cantidad de rayos X que llegaron al detector.

Cuadro 26
Concentraciones de Fe en tejido pulmonar consultada

Concentración	Unidades	Autor	Técnica	Descripción de la población
152.8/192.9 ^{a)}	µg/g (PS)	Presente trabajo	PIXE	PCAR (n=20)
264.8/333.7 ^{a)}	µg/g (PS)	Presente trabajo	PIXE	PSAR (n=90)
290-4000	ppm (PS)	Bowen, 1988	N/E	N/E
0.2 N/A*		Maruhashi <i>et al.</i> 1984	PIXE	Pacientes con CP y testigo.
430	µg/g	Howard, 1990	XRF	N/E
1050±630	µg/g (PS)	Bartsch <i>et al.</i> 1982	PIXE	Autopsias (aleatorio) (n=35)
430±312	µg/g (PS)	Drake y Howard, 1989	XRF	Pacientes con CP (tejido sano) (n=14)
473±246	µg/g (PS)	Drake y Howard, 1989	XRF	Pacientes con CP (tejido tumor) (n=14)
1139	µg/g (PS)	Tong <i>et al.</i> 1991	PIXE	Cultivo celular de pulmón (normal)
689±533	µg/g (PS)	Tong <i>et al.</i> 1991	PIXE	Cultivo celular de pulmón (cáncer)
1175	µg/g (PS)	Takemoto <i>et al.</i> 1991	AAS	Autopsias (causas diversas) (n=1438)
1501.19	µg/g (PS)	Yuanxun <i>et al.</i> 1989	PIXE	Autopsias (muerte por traumatismo) (n=22)
27000/29000 ^{b)}	µg/g (PC)	Tipton y Shafer, 1964	DRS	140 autopsias ^{b)} (Muerte instantánea)

PS . Peso seco de la muestra

PC . Peso de las cenizas

AAS : Espectrometría de absorción atómica (*Atomic Absorption Spectrometry*)

DRS : Espectrometría de lectura directa (*Direct Reading Spectrometry*)

XRF . Fluorescencia de rayos X (*X-Ray Fluorescence*)

N/E . No especificada

* Los resultados fueron presentados con relación al promedio del grupo testigo cuyos valores fueron normalizados a 1

a) Los resultados reportados son mediana:media

b) Por razones de control 27 casos fueron reportados aparte en el mismo estudio. El Fe no fue descrito en la segunda población de este estudio

Las concentraciones de Fe en el presente estudio no presentaron diferencias entre los grupos, lo cual no es consistente con Tong *et al.* (1991) quienes reportan concentraciones menores de este elemento en la línea celular de tejido canceroso, esto se puede deber principalmente a la presencia de sangre en tejido pulmonar, factor que no existe en los cultivos celulares. En contraposición, Drake y Howard (1989) hallaron concentraciones mayores para el tejido pulmonar con CP que para su grupo testigo. Es necesario mencionar que las concentraciones de Fe en los resultados de Tong *et al.* (1991) fueron mayores que las correspondientes a las dos categorías de tejidos, con y sin CP, que en los estudios que contemplaron estas variables.

Cu

El Cu es considerado como esencial ya que interviene en una gran cantidad de reacciones enzimáticas (Bowen, 1988, Hopkin, 1989 Rainbow, 1993). El hecho de haberlo detectado en pocas muestras podría deberse al montaje de la técnica. El Cu fue encontrado en 1/20 (5%) de las muestras de PCAR y en 24/90 (26.67%) de PSAR. Aun con este reducido número de observaciones se pudo concluir que no existen diferencias significativas entre los dos grupos ($p=0.153$).

Drake y Howard (1989) reportan una concentración menor de este elemento en pacientes con CP que en su grupo testigo ($p=0.22$). En contraposición, los resultados de este trabajo no muestran diferencias entre los grupos. Esta discrepancia podría deberse a múltiples factores, tanto a las diferentes técnicas analíticas utilizadas (XRF y PIXE, respectivamente) como al número de muestra, así como a características intrínsecas de las poblaciones estudiadas.

Miranda (1994) reporta que el rango de concentraciones promedio de Cu en aerosoles de la Ciudad de México fue de $0.056 \pm 0.009 \mu\text{g}/\text{m}^3$ a $0.156 \pm 0.029 \mu\text{g}/\text{m}^3$, cuyo origen es muy variado, dependiendo tanto del tamaño de las partículas a las que se asocia así como a la época del año del muestreo. Entre las posibles fuentes de este metal en aerosoles de la Ciudad de México están el tipo de suelo, la actividad industrial y los combustibles fósiles.

No se puede considerar la presencia de este metal como debida a una contaminación por parte del fijador de las muestras o del amortiguador utilizados, ya que ninguno de estos presentaba sales de Cu o de algún otro compuesto que contuviera este elemento.

De las concentraciones encontradas en la bibliografía consultada las más similares al presente estudio fueron las reportadas por Yuanxun *et al.* (1989) utilizando cantidades equivalentes de muestras con la misma técnica (Ver cuadro 27)

En cuanto a los dos trabajos consultados que manejan tejido sano y tejido con CP (Drake y Howard, 1989; Tong *et al.* 1991) en las concentraciones de Cu existió coincidencia entre los resultados reportados por Tong *et al.* (1991) y el presente estudio al no encontrar diferencias significativas entre los dos grupos, PSAR y PCAR por un lado y las líneas celulares sanas y de CP.

La concentración de Cu no fue uniforme en todos los lóbulos de PSAR, a diferencia de lo descrito por Molokhia y Smith (1967) quienes no hallaron cambios en la concentración de este elemento al analizar diferentes partes del pulmón. En el presente estudio, los lóbulos izquierdos mostraron una concentración mayor con respecto a los del lado derecho; por otra parte, la concentración en los lóbulos inferiores, derecho e izquierdo fue superior a los demás lóbulos. Estas diferencias se pueden deber a la cantidad de muestras analizadas por Molokhia y Smith (1967), sólo 5, en comparación con el mayor número utilizadas en el presente análisis así como a la diferente capacidad de detección de ambas técnicas analíticas usadas.

Cuadro 27

Concentraciones de Cu en tejido pulmonar según diversos autores

Concentración Unidades	Autor	Técnica	Descripción de la población
0.00/ - a) $\mu\text{g/g}$ (PS)	Presente trabajo	PIXE	PCAR (n=20)
0.00/5.20 ^a) $\mu\text{g/g}$ (PS)	Presente trabajo	PIXE	PSAR (n=90)
0.4 N/A*	Maruhashi <i>et al.</i> 1984	PIXE	Pacientes con CP y testigo.
5-13 ppm (PS)	Bowen, 1988	N/E	N/E
10±2.97 mg/g (PS)	Fortoul <i>et al.</i> 1996	AAS	Autopsias (1950) (n=69)
44.8±15.7 mg/g (PS)	Fortoul <i>et al.</i> 1996	AAS	Autopsias (1980) (n=84)
1.3 $\mu\text{g/g}$ (PF)	Sumino <i>et al.</i> 1975	AAS	Autopsias (Diversas causas de muerte)
5.46 $\mu\text{g/g}$ (PS)	Yuanxun <i>et al.</i> 1989	PIXE	Autopsias(muerte traumatismo)(n=22)
12.6 $\mu\text{g/g}$	Howard, 1990	XRF	N/E
7.5±2.1 $\mu\text{g/g}$ (PS)	Bartsch <i>et al.</i> 1982	PIXE	Autopsias (aleatorio) (n=35)
7.5±2.1 $\mu\text{g/g}$ (PS)	Bartsch <i>et al.</i> 1982	PIXE	Autopsias (aleatorio) (n=35)
14.1 $\mu\text{g/g}$ (PS)	Takemoto <i>et al.</i> 1991	AAS	Autopsias (causas diversas) (n=1438)
9.9±2.2 $\mu\text{g/g}$ (PS)	Drake y Howard, 1989	XRF	Pacientes con CP (tejido sano) (n=14)
9.0±3.04 $\mu\text{g/g}$ (PS)	Drake y Howard, 1989	XRF	Pacientes con CP (tejido tumor) (n=14)
17.3 $\mu\text{g/g}$ (PS)	Tong <i>et al.</i> 1991	PIXE	Cultivo celular de pulmon (normal)
17.4±10.1 $\mu\text{g/g}$ (PS)	Tong <i>et al.</i> 1991	PIXE	Cultivo celular de pulmón (cáncer)
2.03/2.10 ^a) ppm (PF)	Molokhia y Smith, 1967	RA	Autopsias (Muerte accidental) (n=5)
1.96 ppm (PF)	Molokhia y Smith, 1967	RA	Autopsia (Tejido con CP) (n=4)
2.60 ppm (PF)	Molokhia y Smith, 1967	RA	Autopsia(Tejido sano mismos indivs)(n=4)
250/130 ^a) $\mu\text{g/g}$ (PC)	Tipton y Shafer, 1964	DRS	140 autopsias ^b) (Muerte instantánea)
110/100 ^a) $\mu\text{g/g}$ (PC)	Tipton y Shafer, 1964	DRS	27 autopsias ^b) (Muerte instantánea)

PS : Peso seco de la muestra

PF : Peso fresco

PC : Peso de las cenizas

AAS : Espectrometría de absorción atómica (*Atomic Absorption Spectrometry*)DRS : Espectrometría de lectura directa (*Direct Reading Spectrometry*)RA : Activación radioactiva (*Radioactive activation*)XRF : Fluorescencia de rayos X (*X-Ray Fluorescence*)

N/E : No especificada

* Los resultados fueron presentados con relación al promedio del grupo testigo cuyos valores fueron normalizados a 1

a) Los resultados reportados son mediana/mediana.

b) Por razones de control 27 casos fueron reportados aparte en el mismo estudio

Zn

El Zn se halló en 81/90 (90%) de los sujetos analizados de PSAR y en 19/20 (95%) de los sujetos del grupo PCAR y no se encontraron diferencias significativa entre ambos grupos ($p=0.561$).

El Zn es uno de los EET de mayor importancia en el cuerpo humano considerando que en más de 200 enzimas este metal interviene como cofactor (Prasad, 1982; Hambridge, 1986; Eisler, 1993), por ello una alteración en su concentración podría, por un lado, inducir a un estado patológico de las células y por otro lado, ser un indicador de algún proceso patológico; ambos por diversas vías metabólicas.

El Zn fue encontrado en un rango de concentraciones promedio en aerosoles de la Ciudad de México de $0.266\pm 0.047 \mu\text{g}/\text{m}^3$ a $1.74\pm 0.33 \mu\text{g}/\text{m}^3$, su origen es muy variado dependiendo tanto del tamaño de las partículas a las que este elemento se asocia así como a la época del año del muestreo. Entre las posibles fuentes de este metal en aerosoles de la Ciudad de México están el tipo de suelos, la actividad industrial y las fuentes móviles como los automóviles (Miranda, 1994), lo cual está de acuerdo con lo propuesto por la ATSDR (1995) de que ciertas

cantidades de Zn son liberadas en el ambiente por procesos naturales, pero en su mayoría provienen de actividades humanas como la minera, la producción de acero, la combustión de carbón y los desechos. El Zn se puede unir a suelos, sedimentos y partículas de polvo en el aire; de este último puede ser removido por la lluvia para regresar al suelo.

Al igual que en el caso de los elementos anteriores no se puede considerar la presencia de este metal debido a la contaminación por parte del fijador de las muestras o del amortiguado utilizado ya que ninguno de éstos presentaba sales de Zn o de algún otro compuesto que tuviera este elemento.

El Zn como EET fue encontrado por diversos autores, tales concentraciones se resumen en el cuadro 28.

Cuadro 28

Concentraciones de Zn en tejido pulmonar según diversos autores

Concentración	Unidades	Autor	Técnica	Descripción de la población
14.17/16.35 ^a	µg/g (PS)	Presente trabajo	PIXE	PCAR (n=20)
12.80/18.08 ^a	µg/g (PS)	Presente trabajo	PIXE	PSAR (n=90)
2.4	N/A*	Marunashi <i>et al</i> 1984	AAS	Pacientes con CP y testigo
40-77	ppm (PS)	Bowen, 1988	N/E	N/E
55.6	µg/g (PS)	Yuanxun <i>et al</i> 1989	PIXE	Autopsias (Diversas causas de muerte)
73.4	µg/g	Howard, 1990	XRF	Autopsias(muerte traumatismo)(n=22)
150	µg/g (PS)	Takemoto <i>et al</i> 1991	AAS	N/E
54.5±10.5	µg/g (PS)	Bartsch <i>et al</i> 1982	PIXE	Autopsias (causas diversas) (n=1438)
80±15	µg/g (PS)	Drake y Howard 1989	XRF	Autopsias (aleatoro) (n=35)
61±11	µg/g (PS)	Drake y Howard, 1989	XRF	Pacientes con CP (tejido sano) (n=14)
461	µg/g (PS)	Tong <i>et al</i> 1991	PIXE	Pacientes con CP (tejido tumor) (n=14)
330±230	µg/g (PS)	Tong <i>et al</i> 1991	PIXE	Cultivo celular de pulmón (normal)
9.50/10.0 ^b	ppm (PF)	Molokhia y Smith, 1967	RA	Cultivo celular de pulmón (cancer)
1400/1300 ^b	µg/g (PC)	Tipton y Shafer, 1964	DRS	Autopsias (Muerte accidental) (n=6)
2000/1400 ^b	µg/g (PC)	Tipton y Shafer, 1964	DRS	Autopsias ⁵¹ (Muerte instantánea)
				27 autopsias ⁵¹ (Muerte instantánea)

PS : Peso seco de la muestra , PF : Peso fresco , PC : Peso de las cenizas

AAS : Espectrometría de absorción atómica (Atomic Absorption Spectrometry)

DRS : Espectrometría de lectura directa (Direct Reading Spectrometry)

RA : Activación radioactiva (Radioactive activation)

XRF : Fluorescencia de rayos X (X-Ray Fluorescence)

N/E : No especificada

*Los resultados fueron presentados con relación al valor promedio del grupo testigo cuyos valores fueron normalizados a 1

a) Los resultados reportados son mediana-media. b) Por razones de control 27 casos fueron reportados aparte en el mismo estudio.

Los resultados mas parecidos consultados en la bibliografía a los resultados de PSAR corresponden a los reportados por Sumino *et al* (1975).

Por una parte Drake y Howard (1989) en su análisis de tejidos cancerosos y sanos provenientes de los mismos pacientes reportan una menor concentración de este elemento en pacientes con CP que en su grupo testigo (p=0.001) por su parte, Tong *et al* (1991), en un estudio similar pero utilizando cultivos celulares encontraron la misma tendencia. En contraposición, los resultados de este trabajo no muestran esta diferencia entre los grupos. Las discrepancias podrían deberse a múltiples factores, tanto a las diferentes técnicas analíticas utilizadas (XRF y PIXE, respectivamente) como a la cantidad de muestra, así como a las características intrínsecas de las poblaciones estudiadas, tanto en las líneas celulares como en los sujetos de donde se obtuvieron las muestras.

Elementos encontrados sólo en PSAR

Estos elementos sólo fueron hallados en el grupo de PSAR, por lo cual no pudo realizarse una comparación con el grupo de PCAR, procediéndose sólo a describir su comportamiento en el grupo encontrado.

No se puede considerar la presencia de estos metales debido a la contaminación por parte del fijador de las muestras o del amortiguador utilizados ya que ninguno de éstos elementos estaban presentes en las sales del formaldehído-PBS como tampoco en algún otro compuesto que tuviera estos elementos.

El hecho de que algunos metales no estuvieran presentes o que sus concentraciones fueran diferentes a las reportadas por distintos autores bien podría ser debido a un error en el diseño experimental atribuible al empleo del filtro de papel de Al entre la muestra y el detector de Si(Li). Para comprobar lo anterior sería necesario repetir una serie de las mismas muestras y comparar las diferencias existentes con los resultados aquí descritos.

Ti

El Ti se encontró en 3/90 (3.33%) de las muestras de PSAR pertenecientes a un solo sujeto. Según los autores consultados, este elemento no desempeña ningún papel metabólico en el cuerpo humano, así que su presencia en un solo caso puede deberse a algún tipo de exposición laboral o ambiental (v.gr.: vivienda cercana a una fuente o área laboral donde se usa este metal o algún compuesto del mismo), desafortunadamente se carece de esta información. Esto es similar a lo reportado por Koch *et al.* (1956) donde únicamente se encontró Ti en 2 de 7 casos estudiados.

El origen de Ti en aerosoles de la Ciudad de México puede ser de tipo industrial, debido a fuentes móviles y según la naturaleza de los suelos, así como de la época del año en que se realizó el muestreo, con concentraciones promedio, que dependen del tamaño de las partículas a las que se asocian, que varían de $0.013 \pm 0.001 \mu\text{g}/\text{m}^3$ a $0.369 \pm 0.030 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Miranda, 1994).

La presencia de Al y Ti en tejido pulmonar puede deberse a la exposición a contaminantes insolubles, ya que la concentración de estos elementos aumenta con la edad (Tipton y Shafer, 1964) y ninguno de estos elementos es considerado como esencial.

La presencia de este elemento en pulmón según la bibliografía consultada se muestra en el cuadro 29

Todos de los valores reportados por los autores consultados son superiores a los reportados en el presente trabajo, la concentración de Ti en pulmón más parecida a los resultados experimentales del presente estudio corresponden al valor inferior que reporta Bowen (1988), valor que es aproximadamente al doble del promedio de los datos encontrados. Por otra parte Yuanxun *et al.* (1989) usando la misma técnica de PIXE observaron un valor casi 20 veces mayor, en muestras de individuos muertos por accidente. De manera similar Bartsch *et al.* (1982) analizando una población distinta usando también PIXE reportó una concentración aproximadamente 10 veces mayor que la del presente estudio.

Cuadro 29
Concentraciones de Ti en tejido pulmonar según diversos autores

Concentración	Unidades	Autor	Técnica	Descripción de la población
No encontrado	- (PS)	Presente trabajo	PIXE	PCAR (n=20)
0.00/1.27 ^{a)}	µg/g (PS)	Presente trabajo	PIXE	PSAR (n=90)
2.3-38	ppm (PS)	Bowen., 1988	N/E	N/E
26.6	µg/g (PS)	Yuanxun <i>et al.</i> 1989	PIXE	Autopsias(muerte por traumatismo)(n=22)
180 y 140	µg/g	Koch, <i>et al.</i> 1956	Espectrograf	Autopsia (muerte accidental instant)
12.5±7.5	µg/g (PS)	Bartsch <i>et al.</i> 1982	PIXE	Autopsias (aleatorio) (n=35)
220/ -a)	µg/g (PC)	Tipton y Shafer, 1964	DRS	140 autopsias ^{b)} (Muerte instantánea)
260/280 ^{a)}	µg/g (PC)	Tipton y Shafer, 1964	DRS	27 autopsias ^{b)} (Muerte instantánea)

PS : Peso seco de la muestra

PC : Peso de las cenizas

DRS : Espectrometría de lectura directa (*Direct Reading Spectrometry*)

N/E: No especificada

a) XRF : Fluorescencia de rayos X (*X-Ray Fluorescence*) Los resultados son mediana/media.

b) Por razones de control 27 casos fueron reportados aparte en el mismo estudio

En el presente trabajo la presencia de Ti fue mayoritaria en el Lóbulo Superior Izquierdo (2/3, 66.6% observaciones) de los PSAR, lo cual es consistente con Bartsch *et al.* (1982), quienes señalan un gradiente positivo de la base al ápex en ambos pulmones para Ti, Cr, Ni y St (este último no fue observado en este estudio).

Ni

Según el Consejo Internacional de Metales en el Ambiente (Parametrix, 1995) pequeñas cantidades de Ni siempre están asociadas con el Fe. En el caso del presente estudio, el Ni sólo se encontró en 6/90 (6.7%) de las muestras pertenecientes a PSAR, valores promedio y de mediana de las concentraciones de Fe fueron mayores que los PCAR y así su podría estar relacionada con la mayor concentración de Fe en pulmón.

La presencia, así como el incremento, de Ni en la atmósfera de la Ciudad de México se puede deber al aumento de vehículos y al creciente número de industrias en la ciudad (Fortoul *et al.* 1996 1996). Esto es apoyado por algunos estudios que reportan que la concentración de Pb, Cu y Ni en el aire es debida a fuentes antropogénicas (Aldape *et al.* 1991, 1993b). Por su parte la ATSDR (1995) menciona que el Ni proveniente de humos, se puede unir a las partículas del aire donde su permanencia rebasa el mes, para luego depositarse en suelos si antes no fue "lavado" por la lluvia; una vez en el suelo se mezcla con sedimentos donde puede acumularse en plantas y animales terrestres. El Ni en aerosoles de la Ciudad de México tiene un origen en fuentes móviles y emisiones por la combustión de energéticos fósiles dependiendo la época del año en que se realizó el muestreo y al tamaño de las muestras a las que está asociado. La concentración promedio del Ni en aerosoles atmosféricos varía desde $0.008\mu\text{g}/\text{m}^3 \pm 0.001$ a $0.016 \pm 0.007\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Miranda, 1994).

Las concentraciones de Ni en pulmón según la bibliografía consultada se muestra en el cuadro 30.

Cuadro 30
Concentraciones de Ni en tejido pulmonar según diversos autores

Concentración	Unidades	Autor	Técnica	Descripción de la población
No observado	— (PS)	Presente trabajo	PIXE	PCAR (n=20)
0.00/2.70 ^{a)}	µg/g (PS)	Presente trabajo	PIXE	PSAR (n=90)
0.3-1.2	ppm (PS)	Bowen, 1988	N/E	N/E
0	ng/g	Raithe, 1988	AAS	Diversa
3±0.96	mg/g (PS)	Fortoul <i>et al.</i> 1996	AAS	Autopsias (1950) (n=69)
57.6±9.3	mg/g (PS)	Fortoul <i>et al.</i> 1996	AAS	Autopsias (1980) (n=84)
0.16	µg/g (PF)	Sumino <i>et al.</i> 1975	AAS	Autopsias (Diversas causas de muerte)
43 - 361	ng/g (PS)	Kollmelier <i>et al.</i> 1985	AAS	Autopsias (Autopsias sin CP) (n=16)
1.33	µg/g	Howard, 1990	XRF	N/E
0.40±0.25	µg/g (PS)	Bartsch <i>et al.</i> 1982	PIXE	Autopsias (aleatono) (n=35)
0.96±0.54	µg/g (PS)	Drake y Howard, 1989	XRF	Pacientes con CP (tejido sano) (n=14)
0.41±0.11	µg/g (PS)	Drake y Howard, 1989	XRF	Pacientes con CP (tejido tumor) (n=14)
2.07	µg/g (PS)	Takemoto <i>et al.</i> 1991	AAS	Autopsias (causas diversas) (n=1438)
<5/ .a)	µg/g (PC)	Tipton y Shafer, 1964	DRS	140 autopsias ^{b)} (Muerte instantanea)
12/25 ^{a)}	µg/g (PC)	Tipton y Shafer, 1964	DRS	27 autopsias ^{b)} (Muerte instantanea)

PS : Peso seco de la muestra

PF : Peso fresco

PC : Peso de las cenizas

AAS : Espectrometría de absorción atómica (*Atomic Absorption Spectrometry*)

DRS : Espectrometría de lectura directa (*Direct Reading Spectrometry*)

XRF : Fluorescencia de rayos X (*X-Ray Fluorescence*)

N/E : No especificada

a) Los resultados son mediana-media

b) Por razones de control 27 casos fueron reportados aparte en el mismo estudio

La presencia de Ni fue mayoritaria en el lóbulo inferior derecho (3/6, 50% observaciones) de los PSAR, lo cual se contrapone con Bartsch *et al.* (1982), quien señala un gradiente positivo de la base al apex en ambos pulmones para Ti, Cr, Ni y St (este último no fue observado en el presente estudio)

Por su parte la concentración de Ni reportada por los diferentes autores consultados que es más parecida a la concentración encontrada en el presente estudio corresponde a de Takemoto *et al.* (1991) quienes analizaron un número muy superior de muestras (n=1438) provenientes exclusivamente del LSD de pulmones de autopsias de distintos lugares de Japón, que no presentarían lesiones tales como tumores o abscesos. De esta manera éstas muestras pueden compararse con los PSAR del presente estudio, que es donde se registró este elemento. Es necesario mencionar que puesto que Takemoto *et al.* (1991) realizaron sus estudios exclusivamente en uno de los cinco lóbulos pulmonares existe sesgo con respecto al análisis de contaminación en los distintos lóbulos, por lo cual una comparación a este respecto no es posible.

Cr

El Cr se encontró, de manera similar al Ti, sólo en 1/90 (1.1%) de los PSAR. El Cr es un elemento considerado probablemente esencial para los mamíferos según Bowen (1988). Por otra parte, el Cr interviene en la regulación del consumo de glucosa por los tejidos animales (Lehninger, 1992). A este respecto no se cuentan con elementos suficientes para considerar que la ausencia de Cr o la disminución en su concentración por debajo de los límites de detección del sistema sean causa o consecuencia de algún tipo de padecimiento.

Con respecto al Cr pulmonar y al hábito tabáquico, Antilla *et al.* (1989) encontraron que existe una correlación positiva entre la cantidad de Cr pulmonar y el tiempo durante el cual se ha fumado. Asimismo, reportan que la diferencia en la concentración de Cr entre los pacientes de cáncer y los testigos fue mayor en el grupo de fumadores ligeros y finalmente el cromo en exfumadores no mostró tendencia decreciente en el tiempo desde el momento en que se abandonó el hábito.

El Cr es uno de los EET mas estudiados, particularmente en aparato respiratorio, sobre todo considerando su alta carcinogenicidad, principalmente en poblaciones consideradas de alto riesgo como son los trabajadores de fundidoras, cromadoras y otras industrias metalúrgicas (Rathel *et al.* 1988, 1989, Antilla *et al.* 1989 Paakkok *et al.* 1989).

Las fuentes de Cr en tejido pulmonar humano no son totalmente conocidas (Paakkok *et al.* 1989). El Cr es un contaminante ambiental común originado por la combustión de carbon y por las industrias productoras de cemento y cromo metalúrgico (IARC, 1980). La concentración de Cr pulmonar ha sido correlacionada con la edad (Rathel *et al.* 1988)

Cuadro 31

Concentraciones de Cr en tejido pulmonar según diversos autores

Concentración	Unidades	Autor	Técnica	Descripción de la población
No observado	µg/g (PS)	Presente trabajo	PIXE	PCAR (n=20)
0.00(6.78) c)	µg/g (PS)	Presente trabajo	PIXE	PSAR (n=90)
0.15-1.4	ppm (PS)	Bowen, 1988	N/E	N/E
0.26	µg/g (PF)	Sumino <i>et al.</i> 1975.	AAS	Autopsias (Diversas causas de muerte)
0.4±0.4	µg/g (PS)	Paakkok, <i>et al.</i> 1989	DCP-AES	No fumadores (n=4)
140 - 2190	ng/g (PS)	Kollimelier <i>et al.</i> 1985	AAS	Autopsias (Autopsias sin CP) (n=23)
6.4±4.3	µg/g (PS)	Antilla <i>et al.</i> 1989	DCP-AES	Pacientes de cáncer. (n=53)
4.0±4.0	µg/g (PS)	Antilla <i>et al.</i> 1989	DCP-AES	Autopsias. (n=43)
1.16	µg/g (PS)	Yuanxun <i>et al.</i> 1989	PIXE	Autopsias(muerte por traumatismo)(n=22)
2.84	µg/g	Howard, 1990	XRF	N/E
4.46	µg/g (PS)	Takemoto <i>et al.</i> 1991	AAS	Autopsias (causas diversas) (n=1438)
2.85±1.8	µg/g (PS)	Bartsch <i>et al.</i> 1982	PIXE	Autopsias (aleatono) (n=35)
1.49±0.86	µg/g (PS)	Drake y Howard, 1989	XRF	Pacientes con CP (tejido sano) (n=14)
1.26±0.77	µg/g (PS)	Drake y Howard, 1989	XRF	Pacientes con CP (tejido tumor) (n=14)
13/20 ^{a)}	µg/g (PC)	Tipton y Shafer, 1964	DRS	140 autopsias b) (Muerte instantánea)
9/0/18 ^{a)}	µg/g (PC)	Tipton y Shafer, 1964	DRS	27 autopsias b) (Muerte instantánea)

PS : Peso seco de la muestra

PS : Peso fresco

PC : Peso de las cenizas

AAS : Espectrometría de absorción atómica (*Atomic Absorption Spectrometry*)

DRS : Espectrometría de lectura directa (*Direct Reading Spectrometry*)

DCP-AES : Espectrometro de emisión atómica de plasma de corriente directa (*Direct current plasma-Atomic Emission Spectrometry*)

RA : Activación radioactiva (*Radioactive activation*)

XRF : Fluorescencia de rayos X (X-Ray) (*Flourescence*)

DRS : Espectrometría de lectura directa

N/E : No especificada

a) Los resultados son mediana/media.

b) Por razones de control 27 casos fueron reportados aparte en el mismo estudio.

c) Sólo se obtuvo una lectura unica para este elemento, por ello el no se calculó el promedio.

La presencia y el incremento, de Cr en la atmósfera de la Ciudad de México se puede deber al aumento de vehículos y al creciente numero de industrias (Fortoul *et al.* 1996 1996). Esto se apoya en algunos estudios que reportan que la concentración de Pb, Cu y Ni en el aire es debida a fuentes antropogénicas (Aldape *et al.* 1991, 1993b). El Cr en aerosoles de la Ciudad de México tiene un origen, casi exclusivamente de tipo industrial, con

concentraciones promedio que dependen del tamaño de las partículas a las que se asocia y que varían de $0.013 \pm 0.002 \mu\text{g}/\text{m}^3$ a $0.062 \pm 0.010 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Miranda, 1994).

De las concentraciones de Cr pulmonar reportadas en la bibliografía consultada, la correspondiente a los pacientes con CP del estudio de Antilla *et al.* (1989) son las más parecidas a las encontradas en PSAR del presente estudio, ya que en PCAR no se encontró. Lo anterior bien podría deberse a diferencias en las técnicas utilizadas así como al número de muestras analizadas (cuadro 31). Por otra parte las concentraciones de los testigos del mismo estudio por parte de Antilla *et al.* (1989) y los de Takemoto *et al.* (1991), son similares y se aproximan a la concentración obtenida en el presente estudio, aunque la comparación presenta grandes dificultades debido a que en éste el Cr sólo se observó una vez en todas las muestras analizadas.

Mn

El Mn es considerado como esencial por distintos autores, pues desempeña diferentes funciones de carácter enzimático (National Research Council, 1980; Hurley y Keen, 1986; Bowen, 1988) y cuya alteración también podría conducir a un estado patológico o ser éste un factor que induzca la disminución de este metal en el cuerpo.

El Mn en aerosoles de la Ciudad de México tiene un origen de fuentes fácilmente identificables como la actividad industrial y los suelos, hasta un origen no identificado (en particular para partículas menores a $2.5 \mu\text{m}$) dependiendo de la época del año en que se realizó el muestreo y del tamaño de las muestras a las que está asociado, La concentración promedio del Mn en aerosoles atmosféricos oscila desde $0.030 \mu\text{g}/\text{m}^3 \pm 0.005$ hasta $0.075 \pm 0.014 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Miranda, 1994).

La concentración de Mn fue mayor en los lóbulos superiores, particularmente en el pulmón izquierdo, que en los inferiores, lo cual es similar a lo reportado por Molokhia y Smith (1967). Aunque en el caso del LII se observó la presencia de este elemento en dos ocasiones en menor concentración que en el lóbulo superior del mismo lado.

Cuadro 32

Concentraciones de Mn en tejido pulmonar según diversos autores

Concentración	Unidades	Autor	Técnica	Descripción de la población
No observado	-	(PS) Presente trabajo	PIXE	PCAR (n=20)
0.00/0.53 ^{a)}	$\mu\text{g}/\text{g}$ (PS)	Presente trabajo	PIXE	PSAR (n=90)
0.2-5	ppm (PS)	Bowen, 1988	N/E	N/E
0.22	$\mu\text{g}/\text{g}$ (PF)	Sumino <i>et al.</i> 1975	AAS	Autopsias (Diversas causas de muerte)
0.79	$\mu\text{g}/\text{g}$ (PS)	Yuanxun <i>et al.</i> 1989	PIXE	Autopsias (muerte por traumatismo)(n=22)
4.09	$\mu\text{g}/\text{g}$	Howard, 1990	XRF	N/E
0.174/0.216 ^{a)}	ppm (PF)	Molokhia y Smith 967	RA	Autopsia (Muerte por accidente) (n=4)
0.202	ppm (PF)	Molokhia y Smith 967	RA	Autopsia (Tejido con CP) (n=4)
0.090	ppm (PF)	Molokhia y Smith 967	RA	Autopsia (Tej. sano mismos indivs) (n=4)
2.70 \pm 1.50	$\mu\text{g}/\text{g}$ (PS)	Drake y Howard, 1989	XRF	Pacientes con CP (tejido sano) (n=14)
2.30 \pm 1.21	$\mu\text{g}/\text{g}$ (PS)	Drake y Howard, 1989	XRF	Pacientes con CP (tejido tumor) (n=14)
17/24 ^{b)}	$\mu\text{g}/\text{g}$ (PC)	Tipton y Shafer, 1964	DRS	140 autopsias ^{b)} (Muerte instantánea)
14/18 ^{a)}	$\mu\text{g}/\text{g}$ (PC)	Tipton y Shafer, 1964	DRS	27 autopsias ^{b)} (Muerte instantánea)

PS : Peso seco de la muestra

PF : Peso fresco

PC : Peso de las cenizas

DRS : Espectrometría de lectura directa (Direct Reading Spectrometry)

RA : Activación radioactiva (Radioactive activation)

XRF : Fluorescencia de rayos X (X-Ray Fluorescence)

DRS. Espectrometría de lectura directa.

N/E : No especificada

a) Los resultados son mediana/media.

b) Por razones de control 27 casos fueron reportados aparte en el mismo estudio

La concentración de Mn más parecida, reportada por los distintos autores consultados, corresponde a Yuanxun *et al.* (1989) quien utilizó la misma técnica analítica, pero menor número de muestras en el presente estudio (ver cuadro 32)

Es importante mencionar que todos los elementos encontrados en este estudio fueron reportados como presentes en aerosoles atmosféricos de la Ciudad de México por Miranda (1994) utilizando la técnica de PIXE.

Coefficientes de correlación

Entre los elementos encontrados en las muestras de PCAR los coeficientes de correlación (C.C.) más cercanos a 1.00 fueron entre los elementos Fe-Zn (0.97) seguido por Al-K (0.95), K-Zn (0.94), K-Fe (0.92); en los C.C. más bajos estuvo siempre con Cl: Cl-Al (-0.89) Cl-K (-0.89), Cl-Fe (-0.80) y Cl-Ca (-0.67)(cuadro 13).

Es importante destacar que los C.C. altos corresponden principalmente a elementos esenciales, con excepción del Al, el cual fue el único elemento con una distribución normal en todas las muestras de PCAR, así sus C.C. con los demás elementos es consistente con lo observado, a excepción hecha con el Cl que se discute a continuación.

El Cl es el elemento que presentó todos sus C.C. negativos y a pesar de ser un esencial se observó en menos de la mitad de las muestras (9/20, 45%) con una distribución de su concentración en las muestras no normal, además fue el segundo elemento en concentración promedio de las muestras analizadas. De esta manera no es de extrañar que sus C.C. con los demás elementos tuviera valores negativos

En el caso de las muestras de PSAR, los C.C. más elevados fueron los siguientes: con un valor de 0.99 (principalmente con Zn) para Zn-Ca, Zn-K, Zn-Fe, Fe-Cl y Ni-Ti un valor de 0.98 para Zn-Cl, Ca-Fe y Ca-K y Ca-Cl; con valores superiores a 0.90: Fe-K (0.97), Cl-K (0.96), Cl-Al (0.95), Cu-Ti (0.93), Fe-Al (0.92) y Ca-Al (0.91) mientras que los C.C. menores fueron entre Al-Ti (0.26) y Al-Ni (0.24) (cuadro 6.4).

Los C.C. más altos correspondieron a los elementos con mayor número de observaciones ($\geq 79/90$, 87%) que corresponde a los EET más importantes (Zn, Fe) o a los iones más abundantes (Ca, K, Cl). En el caso de C.C. del Ni-Ti no es de sorprender un valor alto ya que mientras el Ti es un elemento no esencial, el Ni tuvo un número reducido de observaciones (6/90; 6.67%) y ambos presentan algunos de los valores de C.C. más bajos con respecto a los demás elementos del estudio (<0.50) ligeramente mayor, en ambos casos, con el Mn, que también es considerado como un EET aunque poco abundante y escasamente estudiado concretamente en pulmón.

Los C.C. más bajos (<0.30) correspondieron en ambos casos al Al, y fueron con Ti y Ni, de los cuales ya se mencionó que el Ti no es esencial al igual que el Al, y del bajo número de observaciones de Ni, por lo cual se esperaba un C.C. alto entre ellos, más considerando que el Al (a diferencia del Ti y Ni) se presentó en un número elevado de casos en las muestras (87/90, 97%) con una concentración muy superior con respecto a estos.

9.- CONCLUSIONES

Como se planteó en la hipótesis de este trabajo las concentraciones de metales pesados y otros elementos encontrados en los grupos de PSAR y PCAR tuvieron una diferencia estadísticamente significativa sólo para los elementos Al, Cl y K; el origen de estas diferencias puede ser multifactorial y la evaluación se encuentra fuera de los objetivos de este trabajo, para estos elementos se aceptara H_1 . En el caso de los demás elementos encontrados (Ca, Fe, Cu y Zn) no existió tal diferencia, por lo cual para ellos se aceptara la hipótesis nula (H_0). En el caso de los elementos Ti, Ni, Cr y Mn; solo encontrados en PSAR, no es posible realizar una comparación entre los grupos por lo que solo se reporta una diferencia de tipo cualitativo.

Los resultados obtenidos al utilizar PIXE demostraron la utilidad de la técnica desarrollada en el presente análisis de muestras biológicas. En estudios posteriores se requerirá de información detallada de los sujetos de los que se obtengan las muestras para, de esta manera, poder analizar el origen y las diferencias encontradas. Así pues, sería conveniente realizar estudios de tipo prospectivo.

Las técnicas de preparación de las muestras y el montaje de las mismas parecen ser adecuadas ya que los resultados obtenidos son similares a los reportados en la bibliografía consultada; sin embargo, es necesario realizar pruebas relativas a la obtención de los espectros con el uso del filtro de Al para determinar elementos más ligeros que en este estudio no se detectaron o aquellos elementos en los que se redujo su concentración por el uso de éste.

Las concentraciones de los elementos analizados reportadas por los distintos autores consultados que tuvieron la mayor coincidencia en los valores se presenta en Cu, K y Mn que corresponde a los valores descritos por Yuanxun *et al.* (1989), quienes utilizaron la misma técnica analítica (PIXE) para el análisis de tejido pulmonar, así como un número similar de muestras (cuadros 21 a 31) pudiéndose concluir que el establecimiento de la técnica fue correcto, de la misma manera se puede asegurar una confiabilidad de los resultados obtenidos.

Los datos en este análisis permiten considerar que los elementos no esenciales encontrados (Al, Ti, y Cr) tienden a acumularse en el parénquima pulmonar posiblemente en formas no solubles, tal vez debido a su inhalación en asociación con diversas partículas presentes en la atmósfera de la Ciudad de México que a su vez tendrían distintos orígenes, siendo los más notables según reporta Miranda *et al.* (1994) el aporte de los suelos y quema de combustibles fósiles.

Como apuntan Molokhia y Smith (1967), la menor concentración de elementos traza en tejido pulmonar canceroso con respecto a los tejidos sanos podría deberse, al menos en parte, al menor tiempo de exposición de la neoplasia a contaminantes atmosféricos o a una pérdida de capacidad del tejido afectado para absorber y retener estos elementos, lo cual podría aplicarse para los elementos observados en este estudio, excepto el Cl, cuyo presencia probablemente se deba a la composición del fijador de las muestras.

A través de la realización del presente estudio se comprobó que la técnica de PIXE es útil en la determinación y análisis de EET en muestras biológicas, permitiendo un alto grado de confiabilidad aún para cantidades pequeñas de muestra permitiendo identificar a nivel atómico los elementos presentes en la muestra, pero es necesario mencionar que esta técnica no permite distinguir entre especies químicas ni compuestos formados por estos elementos lo cual afecta tanto la biodisponibilidad como la posible toxicidad de los mismos.

10. Referencias

- Adachi S. Takemoto K. y Kuwahara T. 1991. Metal concentrations in lung tissue of subjects suffering from lung cancer. *Int Arch Occup Environ Health*. 63:193-197.
- Agricola G. 1556. *De Re Metallica*. Translation by H.C. and L.H. Hoover. Dover Publications New York, 1950. Citado en: Thornton I. 1995. *Metals in the global Environment: Facts and misconceptions*. The International Council on Metals and Environment. Ottawa, Canada. 103 p
- Aldape F., Flores M., Diaz V.R. Miranda, J., Cahill T.A., y Morales, J.R. 1991. Two years study of elemental composition of atmospheric aerosols in Mexico city. *Int J PIXE* 84:373-388.
- Aldape F. 1993a. Emisión de rayos X inducida por Protón (PIXE) En: *I Curso regional sobre aplicaciones de los aceleradores de partículas*. Mexico D.F., 30 de agosto - 10 de septiembre de 1993.
- Aldape F., Flores M., Diaz V.R. y Crumpton D., 1993b. Temporal variations in elemental concentrations of atmospheric aerosols in México city. *Nucl. Instrum. and Methods Phys Res*. B75: 304-307.
- Alloway B.J. y Ayers, D.C. 1993. *Chemical Principles of Environmental Pollution* Blackie Academic and Professional, Londres. 291 pp Citado en: Thornton I. 1995 *Metals in the global Environment: Facts and misconceptions*. The International Council on Metals and Environment. Ottawa, Canada. 103 p
- Andrade E. 1993. Aceleradores de partículas. En: *I Curso regional sobre aplicaciones de los aceleradores de partículas*. Mexico D.F., 30 de agosto - 10 de septiembre de, 1993
- Antilla S., Kokkonen P., Pääkkö P., Rainio, P., Kalliomäki, P.-S., Pallon, J., Malmqvist, K., Pakarinen, P., Nääntö V., y Sutinen, S. 1989. High concentration of chromium in lung tissue from lung cancer patients. *Cancer* 63:467-473.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry., 1995. Toxicology Frequent Asked Questions. Aluminium. <http://atsdr1.atsdr.cdc.gov:8080/1facts22.html>
- Banyard M.R.C. y Tellman, R.L., 1985. Citado en: Tong Y., Zhang Y., Xu Y. Rui J. Li m., Shen C., Xiao Z., y Hong J. 1991. Determination of eight elements in six human cancer cell lines and two human normal cell lines by PIXE. *Biological Trace Elements Res*. 29: 31-34.
- Barroso E. Rendon, E. Medina, R. et al., 1986. Registro Nacional de Cáncer. Estado actual y perspectivas. *Cancerología* 32 : 190-203.
- Bartsch P., Collignon A., Weber G., Robaye G., Delbrouck J.M., Roelants i. y Yujie J. 1982. Distribution of metals in human lung : analysis by PIXE. *Arch. Environ Health* 37: 111-117
- Begon J., Herper J. L. y Townsend. C.R., 1988 *Ecology Individual, populations, and communities*. Omega. Barcelona, 886 p.
- Bignall JR. Historical notes. En: *Carcinoma of the lung*. E&S Edimburgo Livingstone Ltd, 1950. En: Ramírez, E., Cicero, S., Zúñiga, G., Novelo, V., Navarro F. y Casanova, J.M. 1995. El cáncer broncogénico en el Hospital General de México. Estudio de dos décadas. *Salud Pública de México*. 37: 155-161
- Block G. 1991. Vitamin C and cancer prevention: The epidemiologic evidence. *Am J Clin Nutr*. 53 (supl) : 270-282. Citado en: DeVita V. T., Hellman, S. y Rosenberg, S.A., 1993. *Cancer Principles and practice of oncology*: Vol I. J.B. Lippincott Company Pennsylvania. 1332 p.
- Bowen H. En: Cesereo, R., 1988. *Nuclear analytical techniques in medicine*. Elsevier. Roma. 403 p.

- Boynont A.L., Kleine L.P., Whitfield J.F. y Bossi D., 1985. Exp. Citado en: Tong Y., Zhang Y., Xu Y., Rui J. Li m., Shen C., Xiao Z., y Hong J. 1991. Determination of eight elements in six human cancer cell lines and two human normal cell lines by PIXE. . *Biological Trace Elements Res.* 29: 31-34.
- Cairns 1981. Citado en: Rivero S.O., y Ponciano, R.G., 1996. *Factores ambientales de riesgo para la salud en la ciudad de México.* Programa Universitario de Medio Ambiente. UNAM. México, D.F. 603 p.
- Capewell S., Sankara, K., Lamb.D. 1991. Lung cancer in life long non-smokers. *Thorax* 46 :565-568
- Carrada-Bravo T, Toledo V., 1989. La epidemiología del cancer en México. El cancer pulmonar. *Laringeo y tabaquismo. Neumol Cirugia Torax* 48 :14-31
- Cesareo R. 1988. *Nuclear analytical techniques in medicine.* Elsevier. Roma. 403pp
- Chao S.H., Suzuki Y., Zysk J.R., and Cheung W.Y., 1984. Citado en : Tong Y., Zhang Y., Xu Y., Rui J. Li m., Shen C., Xiao Z., y Hong J. 1991. Determination of eight elements in six human cancer cell lines and two human normal cell lines by PIXE. . *Biological Trace Elements Res.* 29: 31-34.
- Coultas D., Samet, J.M. 1992. Occupational lung cancer. *Chest Med* 13 : 341-354.
- DeVita V. T., Hellman, S. y Rosenberg, S.A., 1993. *Cancer Principles and practice of oncology.* Vol I. J.B. Lippincott Company Pennsylvania 1332 p.
- Doll. 1980. The epidemiology of cancer. *Cancer.* 45 :2475-2485. Citado en: Rivero S.O. y Ponciano R. G., 1996. *Factores ambientales de riesgo para la salud En la ciudad de México.* Programa Universitario de Medio Ambiente. UNAM. México, D.F. 603 p.
- Dorgan, J.F. y Schatzkin, A. 1991. Antioxidant micronutrients in cancer prevention. *Hematol Oncol Clin North Am* 5 : 43 - 68. Citado en : DeVita V. T., Hellman, S. y Rosenberg, S.A., 1993. *Cancer Principles and practice of oncology.* Vol I. J.B. Lippincott Company Pennsylvania. 1332 p.
- Dorgan J.F. 1993. Citado en: Rivero S.O y Ponciano R. G., 1996. *Factores ambientales de riesgo para la salud En la ciudad de México.* Programa Universitario de Medio Ambiente. UNAM. México, D.F. 603 p.
- Drake II E.N., y Sky-Pek H.H. 1989. Discriminant analysis of trace elements distribution in normal and malignant human tissues. *Cancer Res* 49: 4210-4215 p.
- Edelman D. y Roggli V. 1989. The acumulation of nikel in human lungs. *Environ. Health Perspectives.* 81:221-224 p.
- Eisler R. 1993. Citado en : Parametrix. 1995. *Persistence, bioaccumulation and toxicity of metals and metal compounds.* The International Council on Metals and Environment. Ottawa. Canada. 93 p.
- Farey J. 1811, 1817. En Thornton, I., 1995. *Metals in the global Environmnt: Facts and misconceptions.* The International Council on Metals and Environment. Ottawa 103 p.
- Feldman A.R., 1986. The prevalence of cancer. Estimates of bases on the Connecticut tumor registry. *New England. J. Med.* 315 : 1394-1397.
- Figueroa G. 1995 Bajo la dirección de Ponciano, G. *Determinación de Metales pesados y otros elementos en parénquima pulmonar de pacientes con cáncer broncogénico.* Informe de servicio social. Facultad de Ciencias, UNAM.
- Forgacs P. 1983 *Neumología.* El Manual Moderno, S. A. de C. V. México D.F., 186 p

- Fortoul T., Saldívar L., Tovar A., Salazar D., Castilla M. y Olai-Fernández G. 1996. Metals in lung tissue from autopsy cases in México city residents: Comparison of cases from, 1950s and the, 1980s. *Environ. Health Perspect.* 104:630-632 p.
- Fraser R.G. 1989. *Diagnosis of diseases of the chest*, Vol. 2. Philadelphia : WB Saunders.
- Fraumeni J.F. Jr. 1975. Respiratory carcinogenesis. An epidemiological appraisal. *JNCI* 55 : 1039-1046
- Fraumeni J.F. Jr. 1982. Lung and pleura En Shottenfeld D. Editores. *Cancer, epidemiology and Prevention*, Philadelphia : Saunders, 1982: 564-582.
- Friis S. 1993. Urban-rural variation in cancer incidence in Denmark 1943-1987. *Eur. J Cancer* 29A(4) : 583-544. Citado en : Rivero S.O. y Ponciano R. G., 1996 *Factores ambientales de riesgo para la salud En la ciudad de México*. Programa Universitario de Medio Ambiente. UNAM. México, D.F. 603 p.
- Galuszka J., Jarczyk L., Rokita E., Strzałkowski a. y Sych M. 1984 The influence of target preparation and mode of irradiation on PIXE analysis of biological samples. *Nuclear Inst and Meth. in Physics Research*. B3:141-146.
- Gonsior B. En: Cesereo, R. 1988. *Nuclear analytical techniques in medicine*. Elsevier. Roma, 403 p.
- Green L.S. Fortoul T. I., Ponciano G., Robles C y Rivero, S. 1993. Bronchogenic cancer in patients under 40 years old. The experience of a Latin american country. *Chest*. 104:5 1477-1481.
- Goyer R.A. 1990. Toxicity of metals. *AASM Metals Handbook*, 10th Edition, Vol. 2 ASM International, Materials Park, Ohio. Citado en : Thornton I. 1995. *Metals in the global Environment : Facts and misconceptions*. The International Council on Metals and Environment. Ottawa, Canada. 103 p.
- Guyton A.C. 1989. *Tratado de fisiología médica* Nueva Editorial Interamericana, S.A. de C.V. México. 1051 p.
- Hambridge K.M. 1986. Zinc Citado en : Parametrix. 1995. *Persistence, bioaccumulation and toxicity of metals and metal compounds*. The International Council on Metals and Environment. Ottawa, Canada. 93 p.
- Heighway J., Thatcher, N., Cerny, T. y Hassleton, P.S. 1986 Genetic predisposition to human lung cancer. *Br J Cancer*. 59 : 686-687. Citado en : DeVita V. T., Hellman, S. y Rosenberg, S.A., 1993. *Cancer Principles and practice of oncology*. Vol 1. J.B. Lippincott Company Pennsylvania. 1332 p.
- Hopkin S.P. 1989. *Ecophysiology of Metals in terrestrial Invertebrates*. Elsevier Applied Science, Nueva York, Nueva York. Citado en : Parametrix. 1995. *Persistence, bioaccumulation and toxicity of metals and metal compounds*. The International Council on Metals and Environment. Ottawa, Canada. 93 p.
- Hurley L.S. y Keen, C.L. 1986. Manganese. Citado en : Parametrix. 1995. *Persistence, bioaccumulation and toxicity of metals and metal compounds*. The International Council on Metals and Environment. Ottawa, Canada. 93 p.
- International Agency for Research on Cancer. 1980. IARC. Monogr. Eval. Carcinog. Risk. Chem. Hum. : Some metallic compounds, 23:246-273. IARC. Lyon, Francia. Citado en: Pääkkök P., Kokkonen P., Anttila S., y Kalliomiaki P.-L. 1989 Cadmium and Chromium as markers of smoking in human lung tissue. *Environ. Research*. 49:197-207 p.
- International Commission on Radiologic Protection. Limits for intakes of radionuclides by workers, ICRP Publication 23, Part 2, Pergamon Press, Oxford. 1981 Citado en: Edelman D.A. y Roggli V.L., 1989. The accumulation of nickel in human lungs. *Environ. Health. Perspectives* 81: 221-224 p.
- INEGI Informe estadístico del sector salud y seguridad social. Cuadernos No. 4,5,7,8,9,10. México D.F., 1985, 1986, 1991, 1992, 1993, 1994.

Jain. 1990. Citado en: Rivero S.O. y Ponciano R.G. 1996. *Factores ambientales de riesgo para la salud en la Ciudad de México*. Programa Universitario de Medio Ambiente. UNAM. México, D.F. 603 p.

James A.C. 1988. *Lung dosimetry. Radon and its decay products indoor air*. Ed W.W. Nazaroff & Av. Nero Nueva York, John Wiley & Sons. 309 p.

Janni J.F. 1982. *Atomic Data And Nuclear Data Tables.*, 1982: 27, 120-147

Jedrychowsky W. 1983 Interaction of smoking and urban air pollution in the aetiology of lung cancer. *Neoplasma.*, 1983; 30:603-609 citado en: Rivero, S.O y Ponciano, R. G. 1996 *Factores ambientales de riesgo para la salud en la ciudad de México*. Programa Universitario de Medio Ambiente. UNAM. Mexico, D.F. 603 p

Johansson S. A. y Johansson T. B. 1976 *Nucl. Inst. Methods* 137, 473; Deconninck, G., Demortier, G. and Bodart, F. 1975 *Atomic Energy Rev.* 13, 367. Citado en: Keszthelyi L., Varga L., Demeter I., Hollós-Nagy K. Y Szókefalvi-Nagy Z. 1984. Elemental analysis of samples of biological origin relative to their protein content by means of charged particle bombardment. *Analytical Biochemistry.*, 1984: 139, 418-426.

Joachim H., Rieder U.N., Mittermayer C. 1978. The weight of human lung tissue as a diagnostic criterium *Pathol Res Pract.* 162:24-40 pp. Citado en: Anttila S., Kokkonen P., Pääkkö P., Rainio, P., Kalliomäki, P-S., Pallon, J., Malmqvist, K., Pakarinen, P., Nantö V., y Sutinen, S. 1989. High concentration of chromium in lung tissue from lung cancer patients. *Cancer* 63:467-473.

Keszthelyi L., Varga L., Demeter I., Hollós-Nagy K. Y Szókefalvi-Nagy Z. 1984. Elemental analysis of samples of biological origin relative to their protein content by means of charged particle bombardment. *Analytical Biochemistry.*, 1984: 139, 418-426.

Knekt, P., Aromaa, A. Maatela. 1990. Serum selenium and subsequent risk of cancer among Finnish men and women. *JNCI.* 82 : 864-868 Citado en: DeVita V. T., Hellman, S. y Rosenberg, S.A., 1993. *Cancer Principles and practice of oncology*. Vol I. J.B. Lippincott Company Pennsylvania. 1332 p

Koch H., Smith E., Shimp N. y Connor J. 1956. Analysis of trace elements in human tissues. *Cancer* 3:9 499-511 p.

Kollmeier H., Witting C., Seemann J., Witting, P. y Rothe R. 1985. Increased chromium and nickel content in lung tissue. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 110 :173-176

Kjuus H., Langard, S., y Skjaerven, R.A. 1986a. Case-referent study of lung cancer, occupational exposure and smoking I : Role of asbestos exposure. *Scand J Environ Health.* 12 : 203-209 Citado en: DeVita V. T., Hellman, S. y Rosenberg, S.A., 1993. *Cancer Principles and practice of oncology*. Vol I. J.B. Lippincott Company Pennsylvania. 1332 p.

Kjuus H., Langard, S., Skiaerven, R.A. 1986b. Case-referent study of lung cancer, occupational exposure and smoking I : comparison of title-based and exposure-based occupational information. *Scand J Environ Health.* 12 ., 193-202. Citado en: DeVita V. T., Hellman, S. y Rosenberg, S.A., 1993. *Cancer Principles and practice of oncology*. Vol I. J.B. Lippincott Company Pennsylvania. 1332 p.

Kvale G., Bjelke, E., Gart, J.J. 1983. Dietary habits and lung cancer risk. *Int J Cancer.* 31 : 397-405 Citado en: DeVita V. T., Hellman, S. y Rosenberg, S.A., 1993. *Cancer Principles and practice of oncology*. Vol I. J.B. Lippincott Company Pennsylvania. 1332 p.

Larrick J.W., y Cresswell P. 1979 Citado en: Tong Y., Zhang Y., Xu Y. Rui J. Li m., Shen C., Xiao Z., y Hong J. 1991. Determination of eight elements in six human cancer cell lines and two human normal cell lines by PIXE. . *Biological Trace Elements Res.* 29: 31-34.

Lehninger A.L., 1988. *Principios de bioquímica*. Ediciones Omega, S.A. Barcelona, 1013 p.

- Loeb L.A., Ernster, V.L., Warner, K.E. 1984. Smoking and lung cancer : An overview. *Cancer Res.* 44 : 5940-5958. Citado en : DeVita V. T., Hellman, S. y Rosenberg, S.A., 1993. *Cancer Principles and practice of oncology*. Vol 1. J.B. Lippincott Company Pennsylvania. 1332 p.
- Mainero F.E. Torres-Lobaton A. y Figueroa, J. 1992. Frecuencia relativa del cancer en el servicio de oncología del Hospital General de México. *SS, 1984-1988 Cancerología* 38:1512-1517
- Mangelson Nolan, F., Hill Max W., Nielson K., y Ryder J.F.. 1977. Proton Induced X-Ray emission analysis of biological Samples: Some Approaches and applications. *Nucl Instrum and Meth* 142:133-142
- Maruhashi A., Kobayashi K., Shima K., Ishihara T., Kusumoto T., Inada T. y Akisada M. 1984. Problems of application of PIXE to cancer diagnosis. *Nucl Instrum and Meth Phys Res.* B3:382-384
- Menkes, M.S., Comstock, G.W. Vuilleumier, J.P. et al 1986. Serum beta-carotene, vitamin A and E selenium and the risk of lung cancer *N Engl J Med* 315 : 1250-1254 Citado en : DeVita V. T., Hellman, S. y Rosenberg, S.A., 1993. *Cancer Principles and practice of oncology*. Vol 1. J.B. Lippincott Company Pennsylvania. 1332 p.
- Miranda J., 1984. *Interdifusión del sistema oro-plata por efectos de temperatura y daños por radiación*. Tesis profesional, Física (Facultad de ciencias, UNAM, México.)
- Miranda J. Cahill, A. y Morales, R., 1994. Determination of elemental concentrations in atmospheric aerosols in México city using Proton Induced X-Ray Emission, Proton elastic Scattering, and LASER Absorption. *Atmos. Environ.* 28 : 2299-2306
- Miranda J., 1996. *Técnicas analíticas de origen Nuclear. un curso introductorio*. Instituto de Física, UNAM. México, D.F.
- Mohar B. y Frias M. 1993. Epidemiología del cancer broncogenico en México. *Neumología y cirugía de Torax.* 52 : 19-31
- Molokhia M. y Smith H. 1967. Trace elements in the lung. *Arch. Environ. Health.* 15 : 745-750
- Murray R. 1988. *Bioquímica de Harper*, El Manual Moderno S.A. de C.V. México D.F. 713 p.
- National Research Council : Subcommittee of Mineral Toxicity in Animals. 1980. *Mineral Tolerance of Domestic Animals*. National Academy of Sciences. Washington, D.C. Citado en: Parametrix. 1995. *Persistence, Bioaccumulation and toxicity of metals and metal compounds*. The International Council on Metals and Environment. Ottawa. 93 p.
- Novoa A. Green, L. Beltrán, A. 1988. Cáncer broncogenico. Experiencia de 12 años en el Instituto Nacional de Cancerología. *Cancerología* 34 : 667-672
- Pääkkök P., Kokkonen P., Antilla S., y Kalliomäki P-L. 1989 Cadmium and Chromium as markers of smoking in human lung tissue. *Environ. Research.* 49:197-207 p.
- Parametrix. 1995. *Persistence, bioaccumulation and toxicity of metals and metal compounds*. The International Council on Metals and Environment. Ottawa. 93 p.
- Paredes R. 1996. *Estudio comparativo de aerosoles atmosféricos en tres áreas de la Zona Metropolitana de la ciudad de México*. Tesis profesional de licenciatura en Física (Facultad de ciencias, UNAM, México.)
- Parkin D, Laara, E. Muir, C.S. 1988. Estimates of the world wide frequency of sixteen major cancer in, 1980. *Int. J Cancer*, 1988. 42 :184-197.

Ponciano G., Miranda J., Oliva, E. 1994., *Segundo Inventario de Trabajos sobre Medio ambiente en la UNAM*. Programa Universitario de Medio Ambiente México, D.F.

Kiuroz, F. 1959. *Tratado de anatomía humana*. Tomo III Ed. Porrúa, S.A. México D.F. 505 p.

Rainbow, P.S. y White, S.L. 1993. The significance of trace metals concentrations in marine invertebrates. Citado en : Parametrix. 1995. *Persistence, bioaccumulation and toxicity of metals and metal compounds*. The International Council on Metals and Environment. Ottawa. 93 p.

Ramírez E., Cicero S., Zúñiga G., Novelo V., Navarro F. y Casanova, J.M. 1995. El cáncer broncogénico en el Hospital General de México. Estudio de dos décadas. *Salud Pública de México*. 37:155-161

Rickards J. 1993a. Corriente de haz y sección eficaz. En: *I Curso regional sobre aplicaciones de los aceleradores de partículas*. México D.F., 30 de agosto - 10 de septiembre de 1993.

Rickards J. 1993b. Poder de frenado. En: *I Curso regional sobre aplicaciones de los aceleradores de partículas*. México D.F., 30 de agosto - 10 de septiembre de 1993.

Raitheil H., Schaller K., Reith A., Svenes K. Y Valentin H. 1988. Investigations on the quantitative determination of nickel and chromium in human lung tissue. *Int Arch Occup Environ Health* 60:55-661

Ramírez E., Cicero S., Zúñiga G., et al, 1995. El cáncer broncogénico en el hospital general de México. Estudio de dos décadas. *Salud Pública de México*. 37:2 155-161 pp

Rivero S.O. Ponciano R.G. y Fortoul van der G T. 1993. *Contaminación atmosférica y enfermedad respiratoria*. Fondo de Cultura Económica. México, D F. 228 p.

Rivero S.O. y Ponciano R. G., 1996. *Factores ambientales de riesgo para la salud en la ciudad de México*. Programa Universitario de Medio Ambiente. UNAM. México, D.F 603 p.

Rooij de F., Kivits H., Castelins C., Wijnhoven, G. y Goelij J. 1981. Target preparation techniques for PIXE and XRF. *Nuclear Inst and Meth* 181: 67-67

Ruvalcaba J.L. 1993. *Análisis de muestras arqueológicas mediante técnicas de origen nuclear*. Tesis de licenciatura en Física (Facultad de Ciencias, UNAM. México)

Salonen J., Alfthan, G. y Huttenen J. 1984. Association between serum selenium and the risk of cancer. *Am J Epidemiol* 120:342-349. Citado en : DeVita V. T., Hellman, S. y Rosenberg, S.A., 1993. *Cancer Principles and practice of oncology*. Vol 1. J.B. Lippincott Company Pennsylvania. 1332 p.

Samet M. 1992. Radon. En: *Indoor Radon and lung cancer. Estimating risks*. *Wester J Med*. 156:25-29. Citado en : Rivero S.O. y Ponciano R. G., 1996. *Factores ambientales de riesgo para la salud en la ciudad de México*. Programa Universitario de Medio Ambiente. UNAM. México, D.F. 603 p.

Secretaría de Programación y Presupuesto. Dirección General de Estadística., 1986. Citado en : Mohar B. y Frias M. 1993. *Epidemiología del cancer broncogénico en México*. *Neumología y cirugía de Tórax*. 52:19-31

Secretaría de Salubridad y Asistencia. Subsecretaría de Coordinación y Desarrollo., 1992. *Dirección general de Estadística y Evaluación. Mortalidad*. México

Secretaría de Salubridad y Asistencia. Subsecretaría de Coordinación y Desarrollo., 1994. *Dirección general de Estadística y Evaluación. Mortalidad*. México.

Seidman H., Selikof I. y Gelbs S. 1986. Mortality experience of amosites asbestos factory workers : dose-responce relationships 5-40 years after onset of short term work exposure. *Am J Ind Med* 10 : 479-541. Citado en : DeVita V. T., Hellman, S. y Rosenberg, S.A., 1993. *Cancer Principles and practice of oncology*. Vol 1. J.B. Lippincott Company Pennsylvania. 1332 p.

Sellers. 1981. Rivero S.O. y Ponciano R. G., 1996. *Factores ambientales de riesgo para la salud en la ciudad de México*. Programa Universitario de Medio Ambiente. UNAM. México, D.F. 603 p.

Shamberger R.J., 1987. Citado en : Tong Y., Zhang Y., Xu Y. Rui J. Li m., Shen C., Xiao Z., y Hong J. 1991. Determination of eight elements in six human cancer cell lines and two human normal cell lines by PIXE. *Biological Trace Elements Res.* 29. 31-34.

Stahelin H.B., Gey, K.F., Eichholzer, M. y Luidin, E. 1991. Beta-carotene and cancer prevention : The basel study. *Am J Clin Nutr.* 53 : (Suppl 1) 265-269. Citado en : DeVita V. T., Hellman, S. y Rosenberg, S.A., 1993. *Cancer Principles and practice of oncology*. Vol 1. J.B. Lippincott Company Pennsylvania. 1332 p.

Sites D., Stobo J.D. y Wells J. 1988. *Inmunología básica y clínica*. Ed. El manual moderno S.A. de C.V. Mexico D.F. 756 p.

Straus S. 1976. *Seminario de Oncología. Cáncer de pulmón*. Ed Médica Panamericana. México.

Sumino, Shibata, y Kitamura. 1975. Metals in Normal Japanese Tissues. *Arch Environ Health.* 30:487-494

Swanson M. H., 1988. Cancer prevention y the work place and natural environment. A review of a etiology research design and methods of risk reduction. *Cancer.* 62 : 1725-1746. Citado en : Rivero S.O y Ponciano R. G., 1996. *Factores ambientales de riesgo para la salud en la ciudad de México*. Programa Universitario de Medio Ambiente. UNAM. México, D.F. 603 p.

Takemoto K., Kawai H., Kuwahara T., Nishina, M. y Adachi S. 1991. Metal concentrations in human lung tissue, with special reference to age, sex, cause of death, emphysema and contaminations of lung tissue. *Int Arch Occup Environ Health* 62 : 579-586

Turner W.M. 1980. *Inmunología del pulmón*. Ed. Manual Moderno S.A. México

Tekora H. 1981. Citao en : Drake H.E.N y Sky-Pek, H.H. 1989. Discriminant analysis of trace elements distribution in normal and malignant human tissues. *Cancer Res* 49:4210-4215

Thornton I. 1995. *Metals in the global Environment . Facts and misconceptions*. The International Council on Metals and Environment. Ottawa. 103 p.

Timmermans K.R. 1993. Accumulation and effects of trace metals in freshwater invertebrates Citado en : Parametrix. 1995. *Persistence, bioaccumulation and toxicity of metals and metal compounds*. The International Council on Metals and Environment. Ottawa. 93 p.

Tipton I. H. y Shafer, J.J. 1964. Statistical Analysis of lung trace elements levels. *Arch Environ Health.* 8: 66-75

Tokhuata G. K., Lilienfield A.M., 1963. Familiar aggregation of lung cancer in humand. *JNCI.* 30 :289-312. Citado en : Rivero S.O. y Ponciano R. G. 1996. *Factores ambientales de riesgo para la salud en la ciudad de México*. Programa Universitario de Medio Ambiente. UNAM. México, D.F. 603 p.

Tong Y., Zhang Y., Xu Y. Rui J. Li m., Shen C., Xiao Z., y Hong J. Determination of eight elements in six human cancer cell lines and two human normal cell lines by PIXE. *Biological Trace Elements Res.* 29. 31-34.

Turk J. y Turk A. 1988. *Environmental science*, Souders college publishing. U.S.A. 712 p.

- Valkovic V., Bernasconi G. 1993. Multi-element analysis of biopsy samples. Nucl Instrum and Meth. B775:155-159
- van Tiborg, W.J.M y Van Assche. 1995. *Integrated Criteria Document: Zinc. Industry addendum*, Report of Project Groep Zink' of BHRO-VNO. Citado en: Parametrix. 1995. *Persistence, bioaccumulation and toxicity of metals and metal compounds*. The International Council on Metals and Environment. Ottawa. 93 p.
- Weber G., Roelands I., Corhay M. 1990. Trace elements in human alveolar macrophages studied by PIXE. Nucl Instr and Meth. B49:250-253
- Yuanxun Z., Xuepeng W., Min Z. 1989. Study of the correlation between trace elements in human liver, kidney, lung and hair by the method of PIXE. En: Moro R. 1990. *XRF and PIXE applications in life science*. Singapur. World Scientific. 328 p.
- Yukawa M., Amano K. Y y Terai M. 1980. Distribution of trace elements in the human body determined by neutron activation analysis. Arch. Environ. Health. 35:36-44

11.- GLOSARIO

Bioacumulación: Es la cantidad de una sustancia tomada por un organismo del medio, tanto del agua (bioconcentración) como ingerida, por inhalación, etc. El factor de bioacumulación (FBA) es un valor adimensional calculado por el cociente de la concentración del elemento en el tejido entre la concentración del mismo elemento en el medio, suponiendo el ingreso de éste por ambos, agua y dieta (Parametrix, 1995).

Bioamplificación : Es el proceso por el cual la concentración de una sustancia bioacumulable se incrementa conforme pasa a través de por lo menos dos niveles, en la cadena alimenticia (Parametrix, 1995).

Biodegradabilidad: Es la transformación o destrucción de una sustancia orgánica por medio de procesos biológicos, usualmente microbiológicos, y se define en la práctica por el método de prueba especificado (Parametrix, 1995).

Carcinoma : (lat. : gr. *karkinooma*) Tumor maligno debido a la proliferación indefinida de células epiteliales, que generalmente da lugar a la formación de tumores secundarios metastásicos.

Elemento Traza : Un elemento traza (esencial o no) es aquel que constituye menos del uno por ciento del peso fresco de los materiales biológicos (Bowen, H.J.M., 1988). Este porcentaje será mayor si se excluye el contenido de agua de la materia viva, que es alrededor del 75 por ciento.

Metástasis : (gr. *metástasis*, cambio) Transferencia de una enfermedad de un órgano o zona a otros no directamente relacionados con ellos ; puede ser debida a microorganismos patógenos como a la transferencia de células como en los tumores malignos.

Neoplasia : (neo- + gr. *plásséin*, forma + -ia). Formación, en alguna parte del cuerpo, de un tejido, cuyos elementos sustituyen a los de los tejidos normales. Se aplica principalmente a los tumores cancerosos.

Persistencia: Se define por su vida media. Una sustancia puede considerarse persistente si se encuentra en una región remota como resultado de transporte a larga distancia. Se considera como el inverso de la degradabilidad (biodegradabilidad) (Parametrix, 1995).

PIXE : (Ing. *Proton o Particle Induced X-ray Emission*, Emisión de Rayos X Inducidos por Partículas o Protones) Técnica analítica nuclear basada en la detección fotones de rayos X emitidos por electrones que se desplazan de una órbita de mayor energía a otra de menor para ocupar vacantes creadas por la colisión de un haz de protones o partículas en el material a analizar (Antecedentes y materiales y Métodos).

Polución: (Ing. *pollution* a su vez del lat. *pollutos* impuro). Se refiere a la introducción al medio de sustancias, por parte del hombre, que causen daños a la vida humana, dañen recursos vivientes y a sistemas ecológicos, afecten a la estructura o interfieran con usos legítimos del medio.

Toxicidad: Es una propiedad relativa que se refiere al potencial que tiene una sustancia de causar un efecto dañino a un organismo. Es una función de la concentración de un químico y la duración de la exposición (Parametrix, 1995).

Tumor : (lat. *tumor*, hinchazón <lat. *tumere*, estar hinchado). Producción patológica, no inflamatoria de tejido nuevo que persiste y crece independientemente de las estructuras que la rodean y no desempeña ninguna función fisiológica.