



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA



Evaluación de Algunos aspectos Toxicológicos del ambiente generado dentro
Del Centro de Desarrollo de Procesos para el Tratamiento de Residuos en la
FES Zaragoza, usando ratones como indicadores biológicos.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA:

ZAMORA MARTÍNEZ SUSANA IVETTE

Director de tesis: Ingeniero Eduardo Loyo Arnaud.

Asesor de tesis: Dr. Rubén Marroquín Segura

MÉXICO, D.F. 27 de Abril del 2015

Este trabajo recibió apoyo de proyecto PAPIIT IG300315



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AGRADECIMIENTOS

- ✚ A mi director Tesis, Ingeniero Eduardo Loyo Arnaud, por el apoyo recibido, su paciencia y por la frescura de su sonrisa.
- ✚ Asesor de tesis, Dr. Rubén Marroquín Segura. Agradezco a usted por su grandísimo apoyo, explicación y dedicación en el asesoramiento del presente trabajo; así como tantos momentos amenos en el laboratorio, en el cual conocí y me integre a una gran familia.
- ✚ A mi revisora, Dra. Leticia Cruz Antonio. Agradezco a usted por impulsarme a ser más crítica, a saber que parte de la vida es tomar retos y saberlos superar.
- ✚ M. en F. María de Lourdes Cervantes Martínez. Le agradezco por haberse tomado ese tiempo en revisar mi tesis, por sus comentarios y correcciones. En busca de un trabajo completo.
- ✚ Q.F.B Arturo Valle Mendiola. Agradezco a usted por ayudarme a ver detalles que yo notaba, por su amplia explicación y su disposición para resolver mis dudas.
- ✚ Q.F.B. Armando Ramírez González. por su gran apoyo para la realización de este trabajo, por sus consejos y su siempre disposición para apoyar a los alumnos con todos los medios que están en su alcance.
- ✚ Mtra. Yolanda Flores Cabrera, a usted le agradezco su disposición por aclarar las dudas que me surgían, por ser una profesora que aún con múltiples actividades, se da tiempo para apoyar a los alumnos.
¡Muchas gracias por ellos y en especial por mí!
- ✚ MC. Maurilio Flores Pimentel, le agradezco ser parte de la gran familia que es el laboratorio 1 planta alta de la UMIEZ, por los consejos otorgados y estar siempre con una buena actitud.
- ✚ Dr. Luis Mora Guevara, por la disposición de tiempo que otorga a propios y ajenos del laboratorio, por ser tan audaz, por sus consejos, por su buena actitud y en especial por la sonrisa que muestra a sus alumnos.
- ✚ Agradezco al proyecto PAPIIT IG300315 por su apoyo.

DEDICATORIA.

- ❖ A mis padres (Lucia Martínez Ponce y Juan Zamora Gamero), que son el motor de mi vida, son los que me impulsan a buscar mis objetivos y creer que pueden existir adversidades, pero ellos siempre estarán a mi lado. Gracias, por creer que invertir en la educación, es la mejor herencia que pueden dejarme.
¡los amo mamacita linda y papi!

- ❖ A mi abuelita (Flora Ponce Núñez), siempre cariñosa. Agradezco tus bendiciones que proclamas para que todos estemos sanos y a salvo.
¡Te amo mi abuelita!

- ❖ A mi esposo (Daniel Bautista Castillo), que es el compañero y cómplice de mi vida. Sé que para ti es igual de importante este logro, ya que me has acompañado y apoyado para ser cada día una mejor persona.
¡Muchas gracias!

- ❖ A mis hermanos, espero que estén igual de orgullosos de mí, como yo lo estoy de ustedes, son un ejemplo de amor, dedicación, perseverancia y de trabajo, los amo profundamente.

- ❖ A mi familia, ya que siempre me han impulsado con sus consejos, apoyo y motivación para seguir adelante.

- ❖ A mis compañeros y amigos. Espero poder transmitir a ustedes el agradecimiento que tengo a la vida, por encontrarlos, convivir y saber que siempre se encuentran a mi lado. En especial a Edgar y Karina, ¡los quiero mucho, amigos!

FRASES CELEBRES.

“cuando llegues a la cabecera de tu paciente, pregúntale en qué trabaja, para ver si en la búsqueda de su sustento, no radica la causa de su mal”

Bernardino Ramazzini (1633-1714)

“La prevención es parte integral de nuestra actividad, es determinante para poder ser excelentes en la prestación de nuestros servicios y además, sentir la satisfacción del trabajo bien hecho”.

Manuel Bestratén Belloví

Consejo Técnico. Centro de Condiciones de Trabajo INSHT

Contenido:

<u>1.- Resumen</u>	7
<u>2.-Introducción</u>	9
<u>3.- Marco Teórico</u>	11
3.1 Contaminación del aire.....	11
3.2 Contaminantes del medio ambiente laboral.....	11
3.3 Normatividad en la prevención de la contaminación ambiental laboral.....	11
3.3.1 Equipo de protección personal-selección, uso y manejo en los centros de Trabajo.....	12
3.3.2 Obligaciones del patrón y los trabajadores en los centros de trabajo.....	13
3.3.3 Límite máximo permisible de exposición (LMPE).....	15
3.4 Definición de salud, salud ocupacional o laboral e Higiene Industrial.....	17
3.5 Riesgo definición y generalidades	18
3.6 Tóxico, toxicología, toxicología ambiental y ocupacional.....	20
3.6.1 Tóxico.....	20
3.6.2 Toxicología.....	20
3.6.3 Toxicología ambiental.....	20
3.6.4 Toxicología ocupacional.....	20
3.7 Definición de sustancias químicas y sustancias químicas peligrosas.....	21
3.8 Vías, Duración y Frecuencia de la Exposición.....	22
3.9 Factores de riesgo extra laborales.....	23
3.10 Ejemplos de los riesgos laborales, asociados a la exposición ocupacional a sustancias químicas peligrosas.....	25
3.11 Exposición ocupacional a disolventes orgánicos.....	27
3.12 Enfermedades profesionales o laborales y generalidades.....	28
3.13 Efectos sobre la salud de las exposiciones combinadas o múltiples en el medio de trabajo.....	34
3.13.1 Tipos de Interacciones Investigación en xenobióticos.....	35
3.14 Modelos de Investigación en animales.....	37
<u>4.- Fundamento de las técnicas empleadas</u>	38
<u>5. Planteamiento del problema</u>	45
<u>6. Objetivos</u>	45
6.1 General	
6.2 Particulares	

<u>7. Hipótesis</u>	46
<u>8. Diseño experimental</u>	46
<u>9. Variables</u>	46
<u>10. Materiales, Equipos y Reactivos</u>	46
<u>11. Procedimiento</u>	47
<u>12.- Métodos</u>	48
12.1 Determinación en suero de ceruloplasmina.....	48
12.2 Perfil electroforético en acetato de celulosa para determinar proteínas séricas.	48
12.3 Determinaciones enzimáticas (TGO y TGP).....	49
<u>13.- Diagrama de flujo</u>	49
<u>14.- Análisis Estadístico</u>	49
<u>15.- Resultados</u>	51
<u>16.-Discusión de resultados</u>	57
<u>17.- Conclusión</u>	58
<u>18.- Perspectivas</u>	59
<u>19.- Referencias bibliográficas</u>	59



1.- Resumen

Antecedentes:

En nuestros días, el uso de sustancias peligrosas se ha generalizado y va en constante aumento, ya no sólo en la industria, sino también en los diversos sectores sociales, lo cual se ha traducido en riesgos sanitarios y ambientales, ya que de las cien mil sustancias químicas que se encuentran en el comercio mundial, aproximadamente ocho mil reúnen alguna de las características de peligrosidad. Ante estos riesgos potenciales, los países del mundo han reaccionado, a través de la celebración de reuniones científicas y acuerdos con el fin de minimizar o evitar el empleo de determinadas sustancias y con ello mantener un nivel elevado de salud y protección ambiental.

Objetivo: Determinar si existen efectos tóxicos provocados por la exposición subcrónica de los ratones ante las emanaciones del manejo de las sustancias en el Centro de Desarrollo de Procesos para el Tratamiento de Residuos.

Material y Métodos: Para este estudio se usaron 20 ratones machos de 25 ± 5 g de la cepa CD1, distribuidos de la siguiente manera: 10 animales se expusieron, en jornadas de 7 horas por 30 días, en el área de manejo y tratamiento de disolventes “grupo expuesto”. Los 10 animales que funcionaron como “grupo control” se mantuvieron alejados del área de exposición a disolventes en la Oficina Principal; siendo pesados semanalmente. El resto del tiempo, fuera de la jornada laboral, los dos grupos de estudio estuvieron juntos. Al final del ensayo los animales se pesaron y se sacrificaron en cámara de éter, se sangraron hasta blanco por incisión axilar. Se sacaron los siguientes órganos: hígado, bazo, riñones y corazón con los cuales se calculó el Peso relativo órgano/animal (peso del órgano/peso del animal X100), para determinar alguna alteración en esos órganos. En el suero se determinó ceruloplasmina por el método de inmunodifusión radial (método de Mancini), como indicador de procesos inflamatorios, y se realizó un Perfil electroforético de proteínas séricas, en acetato de celulosa. Se determinó la actividad enzimas de las transaminasas hepáticas AST y ALT (también conocidas como TGO y TGP respectivamente). A lo largo del estudio se observaron la presencia de signos como fatiga, salivación, pérdida de peso, convulsiones, agresividad etc. Los resultados fueron tratados mediante el programa Microsoft Excel 2010 y el programa estadístico SPSS versión 21, aplicando la técnica estadística de t de Student.

Resultados: Se encontró un aumento en el peso ganado en promedio de los animales expuestos, comparado con el grupo control. El cual muestra una diferencia visible en relación al promedio de los pesos ganados entre ambos grupos en un lapso de tiempo de 30 días en jornadas de 7 horas en el área de manejo y tratamiento de disolventes. No se observó ningún signo como fatiga, agresividad, convulsiones o salivación. Así mismo no se observaron diferencias significativas al comparar estadísticamente el tamaño de los órganos como el hígado, riñón, corazón y el bazo mediante el peso relativo órgano/animal; tampoco se encontró alteración morfológicamente en los órganos.

Zamora Martínez Susana Ivette.

En ceruloplasmina (CP) en suero, se encontró un aumento en los niveles para el grupo expuesto 48.3300 ± 5.46708 y 56.1600 ± 4.37218 para el grupo control. $P=0.002$.

En la determinación de electroforesis en acetato de celulosa para la determinación de proteínas séricas. Se encontró que el grupo expuesto mostró un valor mayor en la fracción de la albumina comparado con el grupo control: 43.23270 ± 4.799516 y 37.34667 ± 3.579524 respectivamente, $P=0.008$. Mientras que para la fracción alfa se encontró que el grupo expuesto mostró menor concentración que el grupo control: 24.21144 ± 3.093290 y 19.89280 ± 3.126800 respectivamente. $P=0.008$.

En la determinación de transaminasas en unidades de TGP, se encontró una media 47.60 ± 3.095 para el grupo control y 52.50 ± 5.421 en el caso del grupo expuesto. Observándose una diferencia estadísticamente significativa, $P=0.023$ comparado al grupo control.

Conclusiones: La exposición a xenobióticos, sí generó cambios en los indicadores biológicos de los animales expuestos, indicada por un aumento de peso en el grupo expuesto, en relación al grupo testigo, hay un aumento a la actividad microsomal hepática como lo muestran los niveles altos de CP y ALT. La CP es una proteína de fase aguda que se sintetiza principalmente en el hígado, como una respuesta a un proceso inflamatorio y a un aumento a la actividad microsomal de hígado. Siendo esto un indicador de riesgo de toxicidad en el ambiente. Es por ello que consideramos que este trabajo tiene importancia debido a que puede crear conciencia en los trabajadores sobre el uso de su equipo de protección personal; así como el conocimiento y aplicación de las Normas Oficiales Mexicanas.

Concientizar a las autoridades sobre las condiciones de trabajo, los riesgos a la salud de los trabajadores que laboran en el Centro de Desarrollo de Procesos para el Tratamiento de Residuos en la FES Zaragoza, para que justifiquen el implemento de sistemas de ventilación localizada para evitar la contaminación al medio ambiente y al ambiente laboral.

2.- Introducción

La industria ha sido una característica del ser humano desde la prehistoria y desde entonces el instinto de conservación propio y su temor a lesionarse, siguen siendo parte importante de su existir en la actualidad.

Algunos antecedentes históricos dicen que hacia 400 A.C. Hipócrates padre de la medicina, y Galeno describen enfermedades laborales, tales como las que aquejaban a los mineros del plomo. En la Edad Media, el médico cordobés Avicena, realizó estudios sobre el cólico Saturnino y su relación con pinturas que contenían plomo.

Es sin embargo en el siglo XVII cuando Bernardino Ramazzinni crea la medicina del trabajo, introduciendo por primera vez el término de "Higiene" en su obra "De Morbis Artificum Diatriba", en la cual describe detalladamente los riesgos de 54 profesiones distintas.

A partir de este momento sucedieron numerosos estudios sobre esta materia, mas por curiosidad científica que por un espíritu preventivo debido fundamentalmente a que la sociedad en este tiempo se trabajaba fundamentalmente en la actividad agrícola.

La revolución industrial, del siglo XIX trae como consecuencia un incremento en el número de víctimas tanto por accidentes de trabajo como por enfermedades profesionales y las protestas que empezaron a aparecer obligaron a promulgar las primeras disposiciones legales sobre prevención de accidentes de trabajo y enfermedades profesionales.

En el año de 1970, se publica en E.U.A. "La Ley de Seguridad e Higiene Ocupacional" cuyo objetivo fue asegurar en lo máximo posible que todo hombre y mujer trabajara en lugares seguros y agradables.

Con la creación de la O.I.T. y el desarrollo de la legislación laboral en los diferentes países, han creado las condiciones necesarias para el desarrollo de la medicina del trabajo y consecuentemente de la Higiene Industrial.

En México, en el año de 1857 en la Constitución de los Estados Unidos Mexicanos, se establecieron los preceptos para proteger a los trabajadores. En 1904 la Ley Villada ofrece protección al trabajador, posteriormente en el año de 1917; la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, establece las buenas condiciones de trabajo, las indemnizaciones y sanciones en los casos necesarios.

En el año de 1931 aparece Ley Federal del Trabajo, en 1973 las Reformas de Ley del Instituto Mexicano del Seguro Social, en sucesión a partir de ese momento se realizaron modificaciones paulatinas con objetivo de salud en el trabajo, en el año 1978; se implementó el Reglamento General de Seguridad e Higiene en el Trabajo, en 1991 Instructivos del Reglamento General de Seguridad e Higiene en el Trabajo; en 1993 las Normas Oficiales Mexicanas aplicables a la Seguridad e Higiene Industrial y en el año de 1997 aparece el Reglamento Federal de Seguridad, Higiene, Medio Ambiente de Trabajo y las Reformas de Ley del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Zamora Martínez Susana Ivette.

Por muchos años se pensó que la solución a un sin número de problemas la daría la ciencia y la tecnología. En la práctica se han tenido que fortalecer las políticas públicas encaminadas a disminuir el riesgo, con base en los principios de prevención y, sobre todo, de precaución.

Según la NOM-018-STPS-2000, define como “riesgo”, a la probabilidad de que una sustancia química peligrosa afecte la salud de los trabajadores o dañe al centro de trabajo. La globalización del riesgo constituye una amenaza generalizada para toda la humanidad y su entorno, es por ello que se observa una diferencia entre la capacidad de respuesta de un país y de otro, por eso se trabaja en apoyar de manera especial a los países en vías de desarrollo.

Es importante recalcar que las exposiciones tóxicas merecen una atención especial porque son causas evitables de daño. En consecuencia, resulta crucial considerar que gran parte de las sustancias químicas peligrosas que además pueden ser tóxicas, y cuyas vías de exposición generalmente son la pulmonar, cutánea y la oral. Siendo la vía más importante de eliminación para la mayoría de compuestos no volátiles es la renal por medio de la orina, seguida de la bilis, para sustancias volátiles y gaseosas es el aire espirado. La excreción en la leche y transferencia al recién nacido es de especial consideración para compuestos liposolubles. Otras vías menores de excreción son el sudor, las uñas, la saliva, la secreción gastrointestinal, las lágrimas, el semen; así como almacenarse en el pelo, los huesos, o la grasa. En la sangre son llevados a todas las partes del cuerpo; en ese proceso pueden sufrir cambios químicos, sobre todo al pasar a través del hígado, llegando a ser menos, o más tóxicos.

Sin embargo en el ámbito laboral, existe una gran cantidad de sustancias químicas capaces de provocar daño hepático. Aunque las lesiones hepáticas producidas por sustancias o xenobióticos (sustancia extraña al organismo), provenientes del ámbito laboral o profesional, representan una proporción baja con relación al conjunto de las enfermedades hepáticas, constituyen una fuente no despreciable, algunas ocasiones pasa desapercibida.

Estudios a nivel ocupacional en materia de sustancias peligrosas son amplios a nivel agrícola pero aún son raros en sitios que manejan sustancias químicas peligrosas y residuos peligrosos.

Como consecuencia de múltiples casos relacionados con toxicidad laboral, causados por la exposición a múltiples sustancias y/o mezclas de las mismas, en las que en algunos casos por desconocimiento o falta de aplicación de medidas de seguridad, producen efectos perjudiciales irreversibles e incluso la muerte de los trabajadores. Es por ello que se evaluó si existen efectos tóxicos provocados por la exposición subcrónica de ratones CD1, ante las emanaciones del manejo de las sustancias en el Centro de Desarrollo de Procesos para el Tratamiento de Residuos en la FES Zaragoza, ya que el personal de esta área, labora bajo medidas de seguridad básicas. Sin embargo no hay estudios que permitan conocer si las medidas de seguridad empleadas, son suficientes para no poner en riesgo la salud del personal.

3.- Marco Teórico

3.1 Contaminación del aire

La contaminación puede definirse como cualquier modificación indeseable del ambiente, causada por la introducción de agentes físicos, químicos o biológicos en cantidades superiores a las naturales, que resulta nociva para la salud humana, daña los recursos naturales o altera el equilibrio ecológico (1).

3.2 Contaminantes del medio ambiente laboral

Son todas las sustancias químicas y mezclas capaces de modificar las condiciones del medio ambiente del centro de trabajo y que, por sus propiedades, concentración y tiempo de exposición o acción, puedan alterar la salud de los trabajadores (2).

3.3 Normatividad en la prevención de la contaminación ambiental laboral.

Norma Oficial Mexicana NOM-010-STPS-1999, Condiciones de seguridad e higiene en los centros de trabajo donde se manejen, transporten, procesen o almacenen sustancias químicas capaces de generar contaminación en el medio ambiente laboral, tiene como objetivo establecer medidas para prevenir daños a la salud de los trabajadores expuestos a las sustancias químicas contaminantes del medio ambiente laboral, y establecer los límites máximos permisibles de exposición en los centros de trabajo y prevenir alteraciones en la salud de los trabajadores (3).

La Norma Oficial Mexicana NOM-010-STPS-1999, se apoya además con la Norma Oficial Mexicana NOM-017-STPS-2008, equipo de protección personal-selección, uso y manejo en los centros de trabajo. La cual establece los requisitos mínimos para que el patrón seleccione, adquiera y proporcione a sus trabajadores, el equipo de protección personal correspondiente para protegerlos de los agentes del medio ambiente de trabajo que puedan dañar su integridad física y su salud (4).

La Norma Oficial Mexicana NOM-018-STPS-2000, sistema para la Identificación y comunicación de peligros y riesgos por sustancias químicas peligrosas en los centros de trabajo. Este documento hace referencia a un Sistema para la identificación y la comunicación de peligros y riesgos por sustancias químicas peligrosas en los centros de trabajo (5).

La Norma Oficial Mexicana NOM-028-STPS-2012, Sistema para la administración del trabajo-seguridad en los procesos y equipos críticos que manejen sustancias químicas peligrosas. Establece los elementos de un sistema de administración para organizar la seguridad en los procesos equipos críticos que manejen sustancias químicas peligrosas, a fin de prevenir accidentes mayores y proteger de daños a las personas, a los centros de trabajo y a su entorno (6).

La Norma Oficial Mexicana NOM-047-SSA1-1993, Que establece los límites biológicos máximos permisibles de disolventes orgánicos en el personal ocupacionalmente expuesto. Establece los criterios sanitarios para la conservación de la salud de los trabajadores

expuestos a benceno, tolueno y xileno, para prevenir y controlar los daños a la salud relacionados con la exposición a estas sustancias (7).

La LEY FEDERAL DEL TRABAJO, mediante el reglamento federal de seguridad, higiene y medio ambiente del trabajo el cual es de observancia general en todo el territorio nacional mexicano, sus disposiciones son de orden público e interés social, y tiene por objeto establecer las medidas necesarias de prevención de los accidentes y enfermedades de trabajo, tendientes a lograr que la prestación del trabajo se desarrolle en condiciones de seguridad, higiene y medio ambiente adecuados para los trabajadores, conforme a lo dispuesto en la ley federal del trabajo y los tratados internacionales celebrados y ratificados por los Estados Unidos Mexicanos en dichas materias (8).

Instituto de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT): menciona en relación del manejo de materiales peligrosos, que se debe garantizar que las sustancias químicas peligrosas y otros productos sean adquiridos, almacenados y desechados de forma que sea posible el reconocimiento de los riesgos y que se eviten incendios o la exposición a condiciones o acciones que puedan causar lesiones, enfermedades o daños materiales (8).

Establece los procedimientos, técnicas y elementos que se aplican en los centros de trabajo, para el reconocimiento, evaluación y control de los agentes nocivos que intervienen en los procesos y actividades de trabajo, con el objeto de establecer medidas y acciones para la prevención de accidentes o enfermedades de trabajo, a fin de conservar la vida, salud e integridad física de los trabajadores, así como evitar cualquier posible deterioro al propio centro de trabajo (8).

3.3.1 Equipo de protección personal-selección, uso y manejo en los centros de trabajo.

Equipo de protección personal (EPP) o también denominados equipos de protección individual (EPI): son un conjunto de elementos y dispositivos, diseñados específicamente para proteger al trabajador contra accidentes y enfermedades que pudieran ser causados por agentes o factores generados con motivo de sus actividades de trabajo y de la atención de emergencias. En caso de que en el análisis de riesgo se establezca la necesidad de utilizar ropa de trabajo con características de protección, ésta será considerada equipo de protección personal (3).

El EPP debe cumplir con las siguientes condiciones: atenuar la exposición del trabajador con los agentes de riesgo, que en su caso, sea de uso personal, que esté acorde a las características físicas de los trabajadores, y que cuente con las indicaciones, instrucciones o los procedimientos del fabricante para su uso, revisión, reposición, limpieza, limitaciones, mantenimiento, resguardo y disposición final. El mejor EPP, es aquel que la persona que lo porta lo conoce y está cómodo con el equipo (3).

Los equipos de protección individual de las vías respiratorias (EPIVR), tienen como finalidad primordial reducir la concentración de los contaminantes por debajo de los niveles de exposición recomendados, en la zona de inhalación de la persona usuaria (3).

En la tabla 1, tomada de la NOM 017; ilustrada abajo se observa la clasificación de los contaminantes existentes en el aire y estos los podemos clasificar como: contaminantes en

forma de partícula (polvo o aerosoles), contaminantes químicos (gases o vapores) y agentes biológicos (bacterias o virus) (4).

Tabla 1: RIESGOS CONTRA LOS QUE TIENEN QUE PROTEGER LOS EPIVR

Contaminante Partícula	Polvo	<p>Partículas sólidas finas suspendidas en el aire hasta que se depositan por gravedad. Se originan en operaciones de taladrar, moler, pulir, etc. Su medida es muy variada y su forma es irregular y con aristas.</p> <p>Dispersión de partículas sólidas, líquidas o sólidas y líquidas, de medida inferior a 100 mm, en un lecho gaseoso. Dentro de este grupo podemos distinguir, en función de su estado físico:</p>
	Aerosol	<p>Niebla: dispersión de gotas líquidas originadas o bien por condensación del estado gaseoso o mediante polvorización, salpicaduras, ebullición, etc. de un líquido en un gas. La medida de estas gotitas va desde 0,01 a 60 mm.</p> <p>Humo: suspensión de partículas sólidas de carbón u hollín, resultantes de un proceso de combustión incompleta, en un gas.</p>
Contaminante químico	Gases	Sustancias similares al aire que se difunden en éste y se extienden en el área de trabajo (CO, CO2, N2...).
	Vapores	Fase gaseosa de sustancias sólidas o líquidas en condiciones normales (20° C y 1 bar de presión). Se originan por la evaporación de sólidos y líquidos presentes en el puesto de trabajo.
Agente biológico	Bacterias	Son organismos microscópicos, sin núcleo, cuyo material hereditario se encuentra disperso en el citoplasma.
	Virus	Es el organismo de composición más sencilla que se conoce. Es capaz de reproducirse en medio de las células vivas de las que extrae los componentes esenciales, los ácidos nucleicos y las proteínas. Son causa de muchas enfermedades.

Tomada de las NOM-010, 1999 y NOM 017, 2008 (3,4)

3.3.2 Obligaciones del patrón y los trabajadores en los centros de trabajo.

Según las Normas Oficiales Mexicanas: NOM-010-STPS-1999 y la NOM-O17-STPS-2008, antes mencionadas; especifican las obligaciones de patrón y de los trabajadores abajo desglosadas.

Obligaciones del patrón

- Identificar, analizar los riesgos de trabajo, así como determinar el equipo de protección personal, que deben utilizar los trabajadores en función de los riesgos de trabajo a los que puedan estar expuestos.
- Comunicar a los trabajadores los riesgos de trabajo a los que están expuestos y proporcionar a los trabajadores la capacitación, adiestramiento para el uso, revisión, reposición, limpieza, limitaciones, mantenimiento, resguardo y disposición final del equipo de protección personal; con base en las indicaciones, instrucciones o procedimientos que elabore el fabricante de tal equipo.
- Dotar a los trabajadores del equipo de protección personal específico al riesgo.
- Supervisar que durante la jornada de trabajo, los trabajadores utilicen el equipo de protección personal proporcionado.
- Identificar y señalar las áreas del centro de trabajo (según la Secretaría del Trabajo y Previsión Social STPS, es todo aquel lugar, cualquiera que sea su denominación, en el que se realice actividades de producción, comercialización o de prestación de servicios, o en el que laboren personas que estén sujetas a una relación de trabajo) en donde se requiera el uso obligatorio de equipo de protección personal. La señalización debe cumplir con lo establecido en la NOM-026-STPS-1998 (3,4).

Obligaciones de los trabajadores

- Si se está embarazada, en periodo de lactancia, evitar todo contacto de la piel con productos químicos.
- Minimizar su esfuerzo físico y si es necesario modificar la naturaleza de la tarea y/o adaptar o sustituir los equipos de trabajo para que sean más adecuados.
- Participar en la capacitación y adiestramiento que el patrón proporcione para el uso, revisión, reposición, limpieza, limitaciones, mantenimiento, resguardo y disposición final del equipo de protección personal.
- Utilizar el equipo de protección personal proporcionado por el patrón de acuerdo a la capacitación que recibieron para tal efecto.
- Revisar antes de iniciar, durante y al finalizar su turno de trabajo, las condiciones del equipo de protección personal que utiliza.
- Informar al patrón cuando las condiciones del equipo de protección personal ya no lo protejan, a fin de que se le proporcione mantenimiento, o se lo reemplace.
- Identificar las limitaciones, así como denotar las condiciones en donde no proporciona protección o donde no se debe usar, considerar el tiempo de vida útil que el fabricante recomiende y las fallas o deterioros que el trabajador identifique,
- Incluir las acciones que se deben realizar antes, durante y después de su uso, para comprobar que continúa proporcionando la protección para la cual fue diseñado.
- Ordenar y mantener la limpieza en el área o centro de trabajo, es fundamental para el control de los contaminantes (3,4).

Nota: El polvo acumulado retorna a la atmosfera a causa de las corrientes de aire, por tanto debe ser eliminado; lo mismo pasa con los disolventes ya que derramamientos en el suelo o en las máquinas, trapos impregnados o equipos que tienen pérdidas de disolventes originan zonas de contacto con la atmósfera libre donde el disolvente se evapora y se mezcla con el aire (4).

- Lavarse las manos después del contacto con sustancias con riesgo y antes de comer, beber o fumar.
- Quitarse la ropa contaminada y lavarse cuidadosamente antes de salir del trabajo.
- Guardar la ropa de calle separadamente de la de trabajo.
- Evitar llevar a casa ropa contaminada u otros objetos, y si esto no es posible transportarla en una bolsa de plástico hermética.

Así como medidas complementarias tales como:

- a) Sustitución de las sustancias, por otras sustancias cuyos efectos sean menos nocivos.
- b) Modificación o sustitución de los procesos o equipos, por otros que generen menor concentración de contaminantes del medio ambiente laboral.
- c) Modificación de los procedimientos de trabajo, para minimizar la generación de contaminantes o la exposición del trabajador.
- d) Aislamiento de los procesos, equipos o áreas para evitar la dispersión de los contaminantes.
- e) Aislamiento del trabajador del medio ambiente laboral contaminado, a una atmósfera libre de contaminantes.
- f) Limitación de los tiempos y frecuencias de exposición del trabajador, en áreas donde no tengan las condiciones establecidas por normas y representen un riesgo.
- g) Utilización de sistemas de ventilación por extracción localizada, para evitar la dispersión de los contaminantes al medio ambiente laboral.**
- h) Utilización de sistemas de ventilación general.**
- i) En los centros de trabajo donde existan áreas en las que se encuentren sustancias inflamables, combustibles o explosivas, se deberán colocar señales y avisos en lugares visibles, que indiquen la prohibición de fumar, introducir fósforos, dispositivos de llamas abiertas, objetos incandescentes y cualquier otra sustancia susceptible de causar incendio o explosión, de acuerdo con las normas respectivas (3, 4,8).

Lo cierto es que los trabajadores ante un problema de salud o incluso ante la sospecha del mismo, tienen el derecho para apelar al patrón o a la estancia de salud interna. Y el patrón debe de tener una respuesta rápida y ágil ante las demandas de los trabajadores o incluso se anticipe a las mismas. Para ello se debe contar y trabajar con la información, las herramientas disponibles y cruzando los datos de las fuentes obtenidas en las tareas de inspección cotidianas en el área de trabajo (8).

3.3.3 límite máximo permisible de exposición (LMPE).

Desde su introducción en Alemania en los últimos años de la década de los 1880, los límites de exposición laboral han ganado en aceptación mundial como herramienta primaria para la gestión de los riesgos laborales (8,9)

Diferentes organizaciones públicas y privadas desarrollan dichos límites utilizando diferentes tecnologías y métodos para la interpretación de datos o incorporando cuestiones que van más allá de los efectos sobre la salud, de manera que hay variabilidad, a pesar de los continuos esfuerzos por reconciliar las discrepancias existentes dentro y entre países,

regiones, incluso continentes. Además los procesos y la documentación en la que se basan (9).

En Estados Unidos, los límites de exposición con base y aplicación legal son establecidos por autoridades competentes en materia de legislación y control. Dichas organizaciones incluyen la Administración de Seguridad y Salud en el Trabajo (OSHA) y la Administración para la Salud y Seguridad en las Minas (MSHA). En México los establece la Norma Oficial Mexicana NOM-047-SSA1-1993, los límites de exposición elaborados por dichas entidades se basan en criterios de salud y establecen la obligación de proteger a todos los trabajadores (9).

La mayoría de organizaciones que establecen límites de exposición laboral nuevos o revisan los ya existentes, realizan un examen minucioso de las propiedades físico-químicas, el uso humano, la experiencia, los límites existentes y su documentación, si es aplicable, y de los datos toxicológicos y epidemiológicos disponibles para el agente analizado. Incluso estas estimaciones pueden realizarse utilizando factores de seguridad al extrapolar datos animales a los humanos, a través de modelos fundamentales o estadísticos. Sin embargo, la extrapolación de animales a humanos puede resultar compleja, debido a la variabilidad interespecie y la incertidumbre de la extrapolación a humanos (9).

Cuando los datos disponibles son insuficientes, inexistentes, están demasiado dispersos o carecen de una calidad aceptable, se pueden utilizar métodos de modelado (p.e. relaciones entre estructura y actividad), o se puede establecer un límite de exposición laboral basado en la similitud estructural con otros compuestos que tienen límites de exposición establecidos, siendo estas las principales limitantes, otra es debido a la susceptibilidad individual de naturaleza de cada ser humano (8,9).

Gran parte de los datos humanos utilizados para establecer los límites de exposición laboral reflejan condiciones de trabajo y características de la población que no se corresponden con las condiciones actuales. Por un lado, la exposición laboral a muchas sustancias preocupantes ha disminuido con el tiempo y, por otro, el número de nuevas sustancias ha aumentado dramáticamente, poniendo a prueba los recursos disponibles para evaluar los riesgos que dichas sustancias implican. Las características de los lugares de trabajo, de los trabajadores y del trabajo mismo han cambiado de forma significativa. La fuerza de trabajo actual es mucho más representativa de la población adolescente y adulta en general de lo que era en el pasado, lo que refleja no sólo la distribución por edades, género y grupos étnicos, sino también la amplia variedad de condiciones de salud presentes en la población, que puede hacer que trabajadores individuales sean más susceptibles a resultados adversos derivados de las exposiciones, muy por debajo de los límites de exposición laboral. Es por ello que se requieren para incluir los cambios e impactos más sutiles en el bienestar que pueden afectar a las personas y a los lugares de trabajo (8,9).

La Norma Oficial Mexicana NOM-047-SSA1-1993, Que establece los límites biológicos máximos permisibles de disolventes orgánicos en el personal ocupacionalmente expuesto, define como **límite máximo permisible de exposición (LMPE):** a la concentración de un contaminante del medio ambiente laboral, que no debe superarse durante la exposición de los trabajadores en una jornada de trabajo en cualquiera de sus tres tipos. El límite máximo permisible de exposición se expresa en mg/m³ o ppm, bajo condiciones normales de

temperatura y presión (TPN), las cuales corresponden a una temperatura de 298K (25°C) y una presión de 101.3 KPa (760mmHg) (7).

La NOM-010-STPS-1999, contiene el listado de los límites máximos permisibles de exposición a contaminantes del medio ambiente laboral, así como, en su caso, su número CAS y las connotaciones pertinentes que se relacionan con los apartados de clasificación de carcinógenos, sustancias de composición variable, límites máximos permisibles de exposición para mezclas, y partículas no especificadas de otra manera. Los valores de la tabla están calculados para condiciones normales de temperatura y presión, y para una jornada laboral de 8 horas diarias y 40 horas a la semana (3).

En la Norma Oficial Mexicana NOM-047-SSA1-1993, se define como **grupo de exposición homogénea** a la presencia de dos o más trabajadores expuestos a las mismas sustancias químicas con concentraciones similares e igual tiempo de exposición durante sus jornadas de trabajo, y que desarrollan trabajos similares. Siempre evitando estar expuestos a un riesgo potencial, como la probabilidad de que una sustancia química peligrosa cause daño a la salud de los trabajadores (7).

Así también menciona los controles que debe llevarse a cabo cuando la exposición del trabajador rebase el nivel de acción, pero esté por debajo de los límites máximos permisibles de exposición, donde el patrón debe llevar a cabo exámenes médicos específicos por cada contaminante a cada trabajador expuesto, según lo que establezcan la Secretaría de Salud, así como realizar la vigilancia a la salud al menos una vez cada doce meses. En caso de rebasar los LMPE, el patrón debe realizar un examen médico específico por cada contaminante a cada trabajador expuesto (7).

3.6 Definición de salud, salud ocupacional o laboral e Higiene Industrial.

La definición de “salud” según la OMS es “El estado de bienestar físico, psíquico y social” entendiéndose como:

- SALUD FISICA.- El funcionamiento correcto de todos los órganos del cuerpo.
- SALUD PSIQUICA.- Un equilibrio emocional e intelectual.
- SALUD SOCIAL.- El bienestar en las relaciones del individuo.

Los factores ambientales que pueden acarrear una pérdida de salud, se pueden dividir en cuatro grandes grupos:

- Sustancias químicas, tales como polvo, humos, gases, vapores, etc. presentes en el ambiente de trabajo y cuya posible entrada en el organismo por vía respiratoria, dérmica o digestiva es el origen de la enfermedad.
- Agentes biológicos ya sean bacterias, virus u otros microorganismos y que son origen de enfermedades tales como la brucelosis, hepatitis o diversas formas de micosis.
- Las causadas por agentes físicos, tales como el ruido, calor y las radiaciones ionizantes y no ionizantes, cuya incidencia sobre el hombre puede ser origen también de enfermedades profesionales.
- Finalmente queda un cuarto grupo de enfermedades profesionales, cuya calificación como tal es objeto de cierta discusión y son aquellas lesiones causadas

por una cierta tensión de origen físico como pueden ser ciertas posturas forzadas de trabajo o de origen psíquico tales como el sostenimiento prolongado de la atención concentrada en un determinado punto o instrumento (10).

De acuerdo con la OMS, la salud ocupacional (en inglés occupational health) “es una actividad multidisciplinaria dirigida a promover y proteger la salud de los trabajadores mediante la prevención y el control de enfermedades y accidentes y la eliminación de los factores y condiciones que ponen en peligro la salud y la seguridad en el trabajo”. Además procura generar y promover el trabajo seguro y sano, así como buenos ambientes y organizaciones de trabajo alcanzando bienestar físico, mental y social de los trabajadores y respaldar el perfeccionamiento y el mantenimiento de su capacidad de trabajo. A la vez de buscar habilitar a los trabajadores para que lleven vidas social y económicamente productivas y contribuyan efectivamente al desarrollo sostenible, la salud ocupacional permite su enriquecimiento humano y profesional en el trabajo (11).

En este enunciado se pone de manifiesto el carácter esencialmente preventivo que la salud laboral tiene, ubicándola sin lugar a dudas dentro del campo de la salud pública y de la medicina social con todas las implicancias que ello posee. Semejante propósito requiere de la intervención de distintas disciplinas y es así como convergen en el campo de la salud laboral diversas áreas de conocimiento tales como la Medicina del Trabajo, la Higiene y Seguridad (Higiene Industrial), la Toxicología, la Sociología, la Antropología, la Ergonomía, la Psicología, el Derecho, la Epidemiología, la Enfermería y la Economía (11,12).

Es por ello que se hará alusión a la definición de Higiene Industrial, que ha alcanzado mayor aceptación, es la formulada por la (International Occupational Hygiene Asociación): "La Higiene Industrial es la disciplina que se dedica a la previsión, el reconocimiento, la evaluación y el control de los riesgos que se dan en el lugar de trabajo y que pueden afectar desfavorablemente a la salud, el bienestar y la eficiencia de los trabajadores" (10).

Éste último párrafo menciona el término “riesgo” para fines prácticos se definirá a continuación, así como analizaremos sus implicaciones (10).

3.7 .Riesgo definición y generalidades.

Según la NOM-018-STPS-2000, sistema para la identificación y comunicación de peligros y riesgos por sustancias químicas peligrosas en los centros de trabajo, define como “riesgo”, a la probabilidad de que una sustancia química peligrosa afecte la salud de los trabajadores o dañe al centro de trabajo (5).

De acuerdo con el Diccionario de la Real Academia Española, riesgo es la “contingencia o proximidad de un daño”, este depende del grado de daño que aquéllos podrían causar ante la exposición o dispersión. El riesgo químico consiste en la probabilidad que se produzca un deterioro en la salud como consecuencia de la exposición a una sustancia química y el riesgo de salud es la probabilidad de que una sustancia química pueda causar directa o indirectamente lesión temporal, permanente o la muerte del trabajador por ingestión, inhalación o contacto (2, 3).

Zamora Martínez Susana Ivette.

La evaluación del riesgo es un proceso dividido en cuatro etapas: 1) identificación del peligro, se determina qué sustancia(s) puede(n) representar un peligro para la salud; 2) evaluación de la toxicidad, se valora la información toxicológica de dichas sustancias; 3) estimación de la exposición, se evalúan las rutas de exposición, la frecuencia, magnitud y duración de la exposición; y 4) caracterización del riesgo, se integra toda la información anterior para establecer la incidencia probable de efectos adversos a la población expuesta. A través de la evaluación del riesgo pueden diseñarse los mecanismos adecuados para lograr prevenir o reducir los riesgos para la salud, la seguridad, las propiedades y el medio ambiente originados por las actividades altamente riesgosas (13).

El riesgo dependerá de la toxicidad de la sustancia y de las posibilidades de exposición asociadas con su uso (la ubicación y concentración en el ambiente, duración y frecuencia de la exposición, sistemas de protección) y por sus propiedades físico-químicas, como volatilidad (contacto por inhalación), solubilidad (ingestión en el agua de consumo) o lipofilia (absorción por la piel) (14).

Algunos estudios también mencionan el término “percepción del riesgo”, el cual se define como el juicio subjetivo que hacen las personas sobre las características y severidad de un riesgo, principalmente con referencia a peligros naturales y amenazas al medio ambiente o la salud. Dentro de la literatura sobre la percepción del riesgo, se encuentra la noción de toxicología intuitiva; este concepto, desarrollado por psicólogos sociales, da cuenta de cómo una audiencia legal o inexperta comprende y reacciona de manera diferente a un grupo de expertos. Dichas diferencias se basan en diversas suposiciones, concepciones y valores que subyacen en la discrepancia de opiniones entre expertos y legos sobre los riesgos químicos (14, 15).

Los seres humanos siempre han sido toxicólogos intuitivos, puesto que han dependido de los sentidos de la vista, el gusto y el olfato para detectar alimentos, agua y aire peligroso inseguro e insalubre lamentablemente, en la vida moderna ya no es siempre posible detectar y valorar los peligros inherentes a la exposición a sustancias químicas con los sentidos (15).

Según Sustain, quien establece que diferentes grupos, con diversas orientaciones culturales, enfocan su percepción en fuentes de peligro y riesgos diversos. En este mismo sentido, cambia en los puntos de vista de los gerentes de las empresas e industria ya que por lo general, los gerentes de mando superior tienden a juzgar los riesgos como mínimos para la mayor parte de los químicos. Esta tendencia minimiza la percepción de los riesgos en comparación con la determinación de los riesgos por parte de los toxicólogos que trabajan para el gobierno, y de los toxicólogos del sector académico con el público en general, se puede comentar que ésta también es una construcción cultural en torno a cómo grupos con distinta escolaridad, intereses e ingreso determinan hasta cierto punto la severidad con la que se perciben el riesgo (15).

La percepción acerca del riesgo que representa la exposición a mezclas de contaminantes en las personas está mediada por la escolaridad. El acceso a la escolaridad, se encuentra limitado por la temprana edad en que las personas empiezan a trabajar en las diferentes labores ocupacionales, además del tiempo que permanecen en esta actividad, siendo está la principal explicación del por qué muchos de los trabajadores solo detectan como efectos reales aquellos cuyas consecuencias son perceptibles de manera aguda, como el asma y las

enfermedades en vías respiratorias, sin considerar de manera clara los efectos crónicos, que son señalados por los expertos como los efectos reales a largo plazo por exposición prolongada a mezclas complejas de contaminantes, como las enfermedades crónico-degenerativas: hipertensión, diabetes e incluso cáncer (15).

Sin embargo para fines prácticos se definirán los términos de tóxico, toxicología, toxicología ambiental u ocupacional, desde el punto de vista de la científico.

3.6 Tóxico, toxicología, toxicología ambiental y ocupacional.

3.6.1 Tóxico: Es toda sustancia de naturaleza química capaz de producir lesiones, dependiendo de la concentración que alcance en el organismo y el tiempo en que esto suceda, va a actuar sobre sistemas biológicos bien definidos causando alteraciones morfológicas, funcionales o bioquímicas, que se traducen en enfermedad e incluso muerte (2, 4, 16).

3.6.2 Toxicología: Es la ciencia que estudia los mecanismos de acción de los químicos en los sistemas biológicos, los efectos adversos a que esto da lugar y la manera de prevenirlos o curarlos. La toxicología es una de las ramas más importantes y ahora se ha extendido más allá del estudio de los efectos adversos de los medicamentos y otras sustancias, y también la inocuidad o el riesgo que implica su uso (2, 4, 16).

3.6.3 Toxicología ambiental: Trata de la exposición accidental del hombre a los compuestos químicos que se encuentran contaminando el ambiente general o de trabajo, los alimentos o el agua. Estudia las causas, condiciones, efectos y límites de seguridad de dicha exposición (2, 4,17).

3.6.4 Toxicología ocupacional: Es la aplicación de los principios y la metodología de la toxicología a los peligros químicos y biológicos en el trabajo. Teniendo como objetivo prevenir los efectos adversos en la salud de los trabajadores en su entorno de trabajo. Sin embargo las exposiciones no ocupacionales pueden ser factores de confusión pueden aumentarla susceptibilidad individual de los trabajadores (2,11).

Entre sus tareas más importantes figuran identificar los posibles agentes dañinos; detectar las enfermedades agudas y crónicas que causan; definir las circunstancias en las que se pueden usar en forma inocua; y evitar la absorción de cantidades nocivas de tales sustancias (11).

También denominada Toxicología laboral: Es un sector de la toxicología que estudia los productos químicos tóxicos usados en la industria. Trata de la identificación, análisis, mecanismo de acción, metabolismo, interacción, tratamiento y prevención de los tóxicos usados en la industria. Tiene como fin la prevención de lesiones tóxicas en el organismo humano y sus consiguientes alteraciones de la salud.

El principal objetivo identificar y cuantificar los riesgos anteriormente descritos para precisar los niveles admisibles de exposición y determinar las pertinentes medidas de intervención, al objeto de prevenir los potenciales efectos indeseables sobre la salud de los trabajadores. Siendo entonces especial relevancia para quienes desempeñan su trabajo en el campo de la Salud Ocupacional, por la estrecha relación de las patologías a estudiar y las

personas objeto de su prevención, con las sustancias tóxicas presentes en el ambiente laboral (11, 17).

Muchas de las sustancias químicas a las que el ser humano se halla expuesto a causa de sus actividades profesionales pueden jugar un papel importante o favorecer el desarrollo de muchas afecciones, es por ello que la posibilidad que tiene un médico del trabajo de enfrentarse a los efectos de tóxicos es elevada y por encima de lo que se puede encontrar en la población general. (17).

La toxicología laboral se diferencia de las demás ramas de esta ciencia en que su perspectiva predominante es la de la prevención, por lo que involucra todo lo concerniente a la vigilancia epidemiológica de los trabajadores que se exponen crónicamente a sustancias tóxicas con el objetivo de su detección precoz en poblaciones sobreexpuestas o con daño inicial para, de esta forma, ejercer acciones preventivas en el ámbito de la higiene industrial y de la vigilancia de la salud, tendientes a prevenir el potencial daño laboral en trabajadores (19).

3.7 Definición de sustancias químicas y sustancias químicas peligrosas.

Todo lo que nos rodea, e incluso nosotros mismos, estamos constituidos por sustancias químicas. Sin ellas nada sería posible. El aire que respiramos, el suelo que pisamos, la comida que consumimos, la ropa que vestimos, las medicinas que nos curan, el Sol, los planetas... todo es química. Nuestras células están formadas por sustancias químicas, incluso el ADN que contiene nuestros genes y que nos hace ser casi iguales o totalmente diferentes es pura química.

Cada sustancia química está constituida por átomos unidos en una proporción fija y constante. Estas sustancias cuando se combinan pueden sufrir transformaciones, que también se conocen como procesos químicos, que conducen a formar otras nuevas a partir de las iniciales. La química es la base de la vida y de los cambios que se producen en la materia que constituye el universo (20).

Las sustancias químicas: son aquellos elementos químicos y sus compuestos, tal y como se encuentran en estado natural o como se producen en la industria, que puedan dañar directa o indirectamente a personas, bienes y/o medio ambiente (20).

Según la NOM-010-STPS-1999, condiciones de seguridad e higiene en los centros de trabajo donde se manejen, transporten, procesen o almacenen sustancias químicas capaces de generar contaminación en el medio ambiente laboral y la NOM-018-STPS-2000, sistema para la identificación y comunicación de peligros y riesgos por sustancias químicas peligrosas en los centros de trabajo, define como “sustancia química peligrosa” a aquellas que por sus propiedades físicas y/o químicas al ser manejadas, transportadas, almacenadas o procesadas, presentan la posibilidad de riesgos de explosividad, inflamabilidad, combustibilidad, reactividad, corrosividad, radiactividad, toxicidad o irritabilidad, y que al ingresar al organismo por vía respiratoria, cutánea o digestiva, pueden provocar a los trabajadores expuestos intoxicación, quemaduras o lesiones orgánicas, según el nivel, concentración de la sustancia y tiempo de exposición (3, 5). En la tabla 2 expuesta abajo, podemos observar la clasificación de sustancias químicas, así como sus características.

Tabla 2: Tipos de Sustancias o preparados y sus características físico-químicas

TIPO SUSTANCIAS O PREPARADOS	CARACTERÍSTICAS
Explosivos	Pueden reaccionar de forma exotérmica (desprende calor), incluso en ausencia del oxígeno del aire, dando lugar a detonaciones, deflagraciones o explosiones.
Comburentes (sustancias combustibles)	En contacto con otras sustancias (especialmente con las inflamables) producen fuertes reacciones exotérmicas.
Inflamables	Líquidos cuyo punto de inflamación es bajo (inflamables), pudiendo en algunos casos calentarse y finalmente inflamarse en contacto con el aire o breves exposiciones con fuentes de ignición (fácilmente inflamables), o directamente inflamarse en contacto con el aire a presión y temperatura ambiente (extremadamente inflamables).
Tóxicos	Por inhalación, ingestión o penetración cutánea pueden provocar la muerte o efectos graves agudos o crónicos para la salud (muy tóxicos: muy pequeñas cantidades; tóxicos: pequeñas cantidades).
Nocivos	Por inhalación, ingestión o penetración cutánea pueden provocar la muerte o efectos agudos o crónicos para la salud.
Corrosivos	En contacto con tejidos vivos, pueden ejercer una acción destructiva de los mismos.
Irritantes	Por breve contacto, prolongado o repetido (piel o mucosas), pueden provocar una reacción inflamatoria.
Sensibilizantes	La inhalación, ingestión o penetración cutánea puede ocasionar una reacción de hipersensibilización, de forma que una posterior exposición da lugar a efectos nocivos característicos.
Carcinogénicos	Por inhalación, ingestión o penetración cutánea pueden producir cáncer o aumentar su frecuencia.
Mutagénicos	Por inhalación, ingestión o penetración cutánea pueden producir defectos genéticos hereditarios o aumentar su frecuencia.
Tóxicos para la reproducción	Por inhalación, ingestión o penetración cutánea pueden producir efectos nocivos no hereditarios en la descendencia, o aumentar la frecuencia de éstos o afectar de forma negativa a la función de la capacidad reproductora masculina o femenina.
Peligrosos para el medio ambiente	En contacto con el medio ambiente, constituirán o podrían constituir un peligro inmediato o futuro para uno o más componentes del medio ambiente.

Tomada de Secretaría de salud laboral y medio ambiente, 2008 (17).

3.8 Vías, Duración y Frecuencia de la Exposición.

La exposición humana a las sustancias químicas peligrosas puede darse en tres escenarios: (A) en los sitios de su producción, denominados por la Secretaría del Trabajo y Previsión Social (STPS), como centro de trabajo (exposición ocupacional o exposición durante accidentes); (B) durante el transporte de ellos (accidentes); y, (C) en los almacenes o el sitio para su tratamiento. En América Latina y el Caribe las sustancias químicas peligrosas y los residuos, por lo general, se eliminan utilizando métodos inadecuados. Entre ellos podemos listar el depósito en sitios no controlados, la incineración en hornos de pobre tecnología y la disposición en cuerpos de agua. Los lugares donde los residuos peligrosos son manejados sin medidas de prevención ambiental, se convierten entonces en fuentes de contaminación.

Para que una sustancia química penetre en el organismo, debe de superar una serie de defensas que este opone y que están constituidas por una serie de barreras a las que puede

llegar por distintas vías. Las **vías de exposición** o penetración de sustancias químicas en el organismo difieren en situaciones diversas:

- *La vía respiratoria* es la entrada más importante para la mayoría de los contaminantes químicos, cualquier sustancia suspendida en el aire puede ser inhalada, pero solo las partículas que posean un tamaño adecuado llegaran a los alvéolos; así también influirá su solubilidad en los fluidos del sistema respiratorio (19, 21).
- *La vía dérmica:* Es la segunda vía de entrada en importancia en Higiene Industrial. No todas las sustancias pueden penetrar a través de la piel, unas lo hacen directamente y otras vehiculizadas por otras sustancias. También es significativo el número de accidentes de trabajo por los trasvases. En estos procesos se pueden producir accidentes por salpicaduras, proyecciones, contactos dérmicos, intoxicaciones y quemaduras por incendios. (19, 21, 22).
- *Vía digestiva u oral:* Esta vía es de poca importancia en Higiene industrial, salvo en operarios con hábitos de fumar, comer y beber en el puesto de trabajo (22, 23).
- *Vía parenteral:* Es la penetración directa del contaminante en el organismo a través de una herida o punción en la piel (22, 23).

La **duración de la exposición**. Se considera una exposición aguda la que ocurre una o varias veces en un lapso breve de segundos a uno o dos días. Algunos otros autores dicen en un tiempo inferior a 24 horas, Las exposiciones múltiples que persisten por un tiempo mayor se califican como subcrónica a la que va desde semanas e incluso meses y en la crónica implica mayor tiempo, hasta años (16, 24).

Otro factor importante, además de la duración, es la **frecuencia de exposición**, hay evidencia que demuestra que las personas que no solo laboran sino que viven cerca de instalaciones adaptadas para el manejo de sustancias tóxicas, son más susceptibles a toxicidad puesto que condiciona la eliminación del tóxico y la reparación de las lesiones producidas (22, 24, 25).

Las condiciones del puesto de trabajo: condicionan el contacto entre las sustancias y el trabajador/a por causas ajenas al propio contaminante: difusión del agente en el aire, movimientos del aire, tipo de manipulación, tipo de proceso, movimientos y distancia del trabajador/a y los focos de generación y la frecuencia del contacto con la piel (17).

3.9 Factores de riesgo extra laborales.

Independientemente de la sustancia química tóxica y del efecto concreto que produzca tras la exposición al mismo, existen una serie de factores de riesgo que dependen del individuo y pueden condicionar la respuesta a esa exposición. Los más importantes son:

- **Edad:** las hepatitis tóxicas son más frecuentes por encima de los 60 años, aunque algunos autores afirman que esta mayor susceptibilidad aparece a partir de los 40 años. Sin embargo los niños son también susceptibles debido a que son muy

Zamora Martínez Susana Ivette.

vulnerables a los tóxicos desde su concepción (generalmente las dosis de exposición tóxica se calculan para adultos de 70 kg), tienen menor habilidad detoxificante durante la lactancia, ingieren más agua y alimento; así también consumen más aire en relación con su peso corporal que un adulto; juegan en el suelo, alfombras o en el pasto que son reservorios de polvo o plaguicidas y habitan en edificios públicos (escuelas) que son frecuentemente tratados con insecticidas. Por otro lado existen también evidencias que hay niños que son empleados en actividades laborales desde los 5 años. Los niños no pueden, además, discernir cuándo están ante una situación de peligro tóxico y pueden no estar capacitados para evitarla o escapar de ella (15, 26).

- **Sexo:** las mujeres son más susceptibles que los hombres, debido a irregularidades menstruales que pueden originar deficiencias en hierro y la menopausia que se correlaciona con alteraciones en el metabolismo de calcio en los embarazos. En relación a sus hábitos es en la cocción de los alimentos y su exposición a emisiones de combustibles. Esta mayor susceptibilidad se aprecia en las hepatitis agudas, hepatitis aguda con fallo hepático fulminante y hepatitis crónica. El halotano sería uno de los paradigmas de esta mayor susceptibilidad.
- **Estado nutricional:** la obesidad y, concretamente, la presencia de un hígado graso no alcohólico en obesos se ha asociado a un incremento del riesgo para reacciones hepatotóxicas. Sin embargo, los déficits nutricionales o el ayuno se relaciona ya que a mayor desnutrición, mayor susceptibilidad a los efectos tóxicos de los contaminantes, así como un incremento del estrés oxidativo sobre el hepatocito. En la tabla 3, a continuación podemos observar cómo se relaciona el déficit de nutrientes con respecto a los riesgos para la salud.

Tabla 3. DEFICIENCIAS NUTRICIONALES Y RIESGOS EN SALUD

nutriente deficiente	ejemplos de contaminantes para los cuales la deficiencia nutricional representa mayor riesgo
VITAMINA A	aflatoxina hidrocarburos carcinógenos bifenilos policlorados
VITAMINA C	arsénico, cadmio, cromo, plomo, dieldrin, DDT, mercurio monóxido de carbono, ozono, nitritos
VITAMINA E	plomo nitritos dióxido de nitrógeno, ozono
CALCIO	cadmio flúor plomo
HIERRO	cadmio, manganeso plomo hidrocarburos carcinógenos
PROTEINA	DDT plaguicidas diversos solventes industriales

- **Susceptibilidades hepáticas subyacentes:** de origen extra laboral, que pueden superponerse o favorecer el desarrollo de afecciones hepáticas por xenobióticos. Estos factores son fundamentalmente la presencia de afecciones víricas (los mecanismos autoinmunes del daño hepático se observan más frecuentemente en los pacientes con infección del VHC, VHB, y VIH), el uso de medicamentos con potencial hepatotóxico o un consumo de alcohol en cantidades excesivas.
- **Genética:** como se ha indicado, la existencia de polimorfismos en genes que codifican enzimas que intervienen en las fases I y II puede predisponer para el desarrollo de hepatotoxicidad (*Citocromos P450: 2E1, 2D6, C2 y C19; de la fase II: N-acetil-transferasa 2; glutatión sintetasa; glutatión-S-transferasas M1 y T1; tiopurina-S-metil-transferasa*). Al parecer, los antígenos de histocompatibilidad HLA A11 y HLA DR6 se han visto implicados en una mayor incidencia de reacciones hepatotóxicas hacia algunos medicamentos (21, 25, 27).

3.10 Ejemplos de los riesgos laborales, asociados a la exposición ocupacional a sustancias químicas peligrosas.

Los estudios a nivel ocupacional en materia de contaminación laboral son amplios a nivel agrícola pero aún son raros en sitios que manejan sustancias químicas y residuos peligrosos. En esta sección nos enfocaremos a tres casos que pretenden ser ejemplificativos de los riesgos causados por la exposición laboral.

Guadalajara. El trabajo se desarrolló en una estación receptora de residuos industriales, que operó de noviembre de 1990 a julio de 1991. Durante tal lapso se recibieron más de 20 mil toneladas de residuos, los cuales se depositaron al aire libre en tambos y en material a granel. El calor y la lluvia ocasional provocaron derrames del material por lo cual fue necesario establecer un programa emergente de confinación. En el sitio laboraban 78 trabajadores pero solo 22 fueron considerados para el estudio, dado que ellos fueron los individuos más expuestos, al ser los encargados de transportar los tambos de residuos a las celdas de confinamiento. El estudio demostró una ligera exposición al arsénico y exposición a compuestos orgánicos. No se encontró daño hepático o daño renal. Sin embargo, el daño xenotóxico medido como frecuencia de aberraciones cromosómicas fue más significativo entre los trabajadores cuando se comparó contra una población control y también fue más significativo entre los trabajadores que laboraron mayor tiempo en el sitio. Los trabajadores no contaban con equipo de protección y al ser de origen humilde, poca conciencia tenía del riesgo al que se encontraban expuestos. El sitio ahora está clausurado pero deja por lección los riesgos en salud que pueden generarse por una mala administración (depósito al aire libre de tambos y material a granel) y por la carencia de medidas preventivas para el manejo de sustancias peligrosas (19).

Flúor. El segundo ejemplo que presentamos se refiere al caso de trabajadores expuestos al flúor tanto a nivel ocupacional (por laborar en una industria que produce ácido fluorhídrico), como a nivel ambiental (por vivir en la Ciudad de San Luis Potosí cuyo acuífero está contaminado por fuentes naturales de flúor). En la población adulta, el flúor puede ocasionar daños óseos que llevan a un padecimiento denominado fluorosis esquelética. En este padecimiento, los huesos se vuelven más densos y al mismo tiempo se

Zamora Martínez Susana Ivette.

estimula la producción ósea en sitios anómalos, como en las cercanías de las articulaciones. La hiperdensidad ósea y la neo formación de hueso, generan dolores y pueden causar la invalidez a nivel de extremidades. No obstante que la fluorosis dental en los niños de la Ciudad de San Luis Potosí es un problema grave, que ha provocado la difusión de los efectos dentales del flúor entre el grueso de la población, los trabajadores carecían del conocimiento sobre la magnitud del riesgo asociado a una sobreexposición al flúor (recordemos que ellos no solo estaban expuestos a nivel laboral sino también a nivel ambiental -inhalación de flúor por exposición al aire de la industria e ingesta de flúor por el agua contaminada de sus casas). El resultado, presencia de casos de fluorosis esquelética entre los trabajadores. Simples medidas de educación ambiental hubieren bastado para disminuir la exposición al flúor y por consiguiente el riesgo asociado con este mineral (13).

Exposición Agrícola. Son numerosos los casos de exposición ocupacional a los plaguicidas durante las actividades agrícolas. También numerosos son los ejemplos de daño neurológico entre los trabajadores expuestos y menos frecuentes, pero igual de importantes son los casos de daño reproductivo. Sin embargo, probablemente de mayor impacto para el futuro regulatorio de los plaguicidas sean las evidencias que de manera paulatina se han venido acumulando en relación con los diferentes tipos de cáncer asociados a su uso. Una reciente revisión lista los tipos de cáncer más frecuentes, entre ellos: mieloma múltiple, linfomas, estómago, próstata, vejiga y cerebro. Este último destaca porque también se ha correlacionado con el uso de insecticidas domésticos. En general, estos padecimientos no se encuentran asociados al tabaquismo y si a la inmunodeficiencia, por lo cual se abre un área de investigación de sumo interés, el efecto inmunosupresor de las formulaciones comerciales de plaguicidas. Pero un punto merece anotación aparte, se ha encontrado alguna evidencia de que el sarcoma óseo en niños pudiera estar correlacionado con el trabajo agrícola de los padres. De confirmarse estos datos, el riesgo ocupacional sería hereditario y por lo tanto, entre los trabajadores agrícolas habría que aplicar mayores medidas de protección ocupacional y quizá habría que instrumentar un programa de vigilancia preconcepcional. La herencia del riesgo ocupacional es un concepto novedoso que también podría aplicarse a mujeres de fundiciones expuestas al plomo. Se sabe que estas mujeres tienen mayores niveles óseos de plomo y se sabe que durante el embarazo ocurre una movilización del plomo óseo materno a la corriente sanguínea materna y a la corriente sanguínea fetal, dado que el plomo traspasa la barrera placentaria. Es decir, mujeres que durante su etapa pre-reproductiva estuvieran expuestas ocupacionalmente al plomo, después, durante la fase reproductiva, podrían traspasar esta contaminante vía cordón umbilical a su hijo. Quizá este tipo de traspaso del riesgo de una madre a su hijo no sea estrictamente hereditario porque no involucra al material genético, pero el concepto es el mismo: el traspaso al hijo de un riesgo adquirido por el padre o la madre durante su trabajo ¿habría entonces que regular con mayor exigencia la exposición ocupacional? Los efectos en salud, en el ambiente ocupacional, requieren la participación del responsable de la empresa, la participación de los trabajadores, e inclusive la participación de la familia de los trabajadores. En este nuevo escenario, el personal médico deberá estar atento de los riesgos ocupacionales, a nivel empresa, pero también, a nivel familia de los trabajadores (21).

3.11 Exposición ocupacional a disolventes orgánicos.

Los disolventes orgánicos caen dentro de un gran y heterogéneo grupo de compuestos químicos. Son sustancias orgánicas simples, líquidas a temperatura ambiente, casi no son reactivas, y capaces de disolver muchos compuestos orgánicos. La mayoría de ellos son totalmente volátiles y lipofílicos. La exposición a disolventes ocurre principalmente por la vía respiratoria y, en general, en operaciones asociadas al revestimiento de superficies (pinturas, barnices y su eliminación), limpieza y desengrasado, producción química y de combustibles, mezclado y transferencia de compuestos industriales. Estos compuestos incluyen alcoholes, aldehídos, benceno, tolueno, los glicol-éteres, disulfuro de carbono, tricloetileno, percloetileno, n-hexano, formaldehído y tetracloruro de carbono.

Las exposiciones ocupacionales y ambientales a disolventes orgánicos se han asociado con efectos adversos en la salud humana. Aquí se incluye la leucemia y el linfoma en personas expuestas a benceno; cáncer del pulmón y de los senos nasales en personas expuestas a formaldehído; esterilidad masculina con relación a los glicol éteres; daño renal y hepático asociado a percloroetileno y tetracloruro de carbono; neuropatía periférica con relación a n-hexano y metil n-butyl cetona (MBC); encefalopatía crónica asociada a la exposición crónica a una amplia variedad de disolventes orgánicos y enfermedad del corazón, psicosis y suicidio entre trabajadores expuestos a disulfuro de carbono.

La Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos de Norteamérica afirma que aún no ha sido evaluado la toxicidad del 80% de los disolventes industriales; es más, los datos sobre toxicidad para la mayoría de los disolventes evaluados están disponibles sólo por exposición aguda a altas dosis, y no para efectos tóxicos crónicos y retardados a niveles bajos de exposición. Tampoco existe información suficiente sobre los efectos en la salud por la exposición simultánea a más de un disolvente (23).

La exposición a disolventes orgánicos utilizados en numerosos procesos industriales, se considera un riesgo ocupacional que confrontan millones de trabajadores en el mundo. En México existen cerca de 4,500 empresas que manejan disolventes orgánicos del tipo de benceno, tolueno y xileno, en las que laboran aproximadamente 300 mil trabajadores cuyo contacto con estos compuestos aumenta cada año. Aunado a los trabajadores independientes y empresas no reportadas, la cifra aumenta considerablemente.(24).

La exposición a estos disolventes se ha centralizado con mayor atención en torno al benceno y sus derivados (Ej. tolueno), los cuales se consideran peligrosos para la salud inclusive a bajas concentraciones. Aunque en menor escala, en varios países son muchas y variadas las empresas donde están incluidos estos disolventes en sus procesos productivos. Entre ellas, la industria petroquímica, pinturas y tintes, pegamentos, plaguicidas, papel, cueros y calzado. Igualmente, las realizadas en los salones de belleza (cosméticos), laboratorios, tintorerías y hogar (manualidades y limpieza), representando todas fuentes de exposición a: tolueno, xileno, dimetil- cetona, metilisobutilcetona (MIC), etanol, metanol, isobutanol, etc.

Ya que estos disolventes, cuya vía de entrada es la respiratoria y la cutánea, representan un riesgo para la salud de los trabajadores pues son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y producir daño orgánico cerebral por su acción neurotóxica(18, 29).

Alrededor de casi 10.000 sustancias químicas se encuentran actualmente en el comercio y cada año se incorporan de 2.000 a 3.000 nuevas sustancias. El grado en el cual estas exposiciones interrumpen el desarrollo humano y de la vida silvestre es un asunto de considerable importancia y preocupación. Para las relativamente escasas sustancias de las que disponemos datos de neurotoxicidad (< 0,4% del total) se han usado los test animales para predecir los riesgos de exposición humana.

Un gran número de compuestos químicos interfieren con el desarrollo normal del cerebro, entre ellos se incluyen metales pesados, alcohol y otros disolventes, nicotina, narcóticos, cocaína, marihuana, algunos medicamentos, pesticidas. De los cuales solo unos pocos han sido ampliamente estudiados, de la mayoría se ha hecho una investigación mínima (30).

Lamentablemente la exposición a estos disolventes no es exclusiva de las fuentes de trabajo y/o actividades laborales, también existen poblaciones expuestas y en riesgo de presentar enfermedades relacionadas con disolventes y es debido al abuso por inhalación deliberada. Esta práctica se ha estudiado en América Latina, en especial México. Los disolventes de fácil acceso, como los que se encuentran en la gasolina, pegamentos y thiners, son los más populares, aunque también se utilizan otros productos que esconden con facilidad la sustancia, como perfumes y tintas. En general los niños desamparados de 10 a 14 años que abandonan la escuela tienen como práctica el abuso de disolventes por inhalación. Cuando les es posible, estos niños también abusan del tabaco y el alcohol. Las tasas de abuso dependen, en gran medida, de la población estudiada pero puede alcanzar de 20 a 60 % entre los niños de la calle. También se presenta en grupos de población de mayor edad, a pesar que los adultos tienen más capacidad económica, con frecuencia abusan de disolventes; aunque es más común entre los adolescentes (23).

3.12 Enfermedades profesionales o laborales y generalidades.

Definición: «enfermedades profesionales son aquellas que se sabe provienen de la exposición a sustancias o condiciones peligrosas inherentes a ciertos procesos, oficios u ocupaciones».

Desde el punto de vista higiénico entendemos como Enfermedad Profesional a toda alteración o pérdida de salud que tenga su origen en las condiciones ambientales a que el trabajador se halla expuesto en su labor diaria (16, 31).

Estas incluyen una serie de enfermedades profesionales reconocidas internacionalmente, desde enfermedades causadas por agentes químicos, físicos y biológicos hasta enfermedades de origen respiratorio y de la piel, trastornos del sistema osteomuscular y cáncer profesional. Por primera vez se han incluido de manera específica en la lista de la OIT los trastornos mentales y del comportamiento. En las secciones de la lista sobre enfermedades profesionales se incluyen además puntos abiertos.

Los puntos abiertos permiten el reconocimiento del origen profesional de enfermedades que no figuran en la lista siempre y cuando se haya establecido un vínculo entre la exposición a los factores de riesgo que resulte de la actividad laboral y las enfermedades contraídas por el trabajador (16, 31).

La relación causal se establece sobre la base de datos clínicos y patológicos; información básica sobre la ocupación y un análisis del empleo; identificación y evaluación de los factores de riesgo de la ocupación considerada, y el papel que desempeñan otros factores de riesgo (31).

Los datos epidemiológicos y toxicológicos son útiles para determinar la relación causal que existe entre una enfermedad profesional específica y la exposición correspondiente en un entorno de trabajo o actividad laboral específicos (16, 31).

Por regla general, los síntomas no son lo suficientemente característicos para permitir el diagnóstico de una enfermedad profesional si no se conocen los cambios patológicos provocados por los factores físicos, químicos, biológicos o de otro tipo a que están expuestos los trabajadores en el ejercicio de una ocupación (31).

Por lo tanto, es normal que cuanto mejor se conozcan los mecanismos de acción de los factores mencionados, el aumento constante del número de sustancias utilizadas, y las características y variedad de los agentes de los que se sospecha, más fácil resultará hacer un diagnóstico preciso, y al mismo tiempo ampliar la lista reconocida de enfermedades de origen profesional (31).

El reconocimiento de una enfermedad como profesional es un ejemplo concreto de toma de decisión en materia de medicina clínica o de epidemiología clínica aplicada.

Decidir sobre el origen de una enfermedad no es una «ciencia exacta», sino una cuestión de criterio basada en un examen crítico de todas las evidencias disponibles, entre las que se deben incluir las siguientes:

- *Intensidad de la asociación.* Cuanto mayor sean los efectos de la exposición en la frecuencia o el desarrollo de una enfermedad, mayores serán las probabilidades de que exista una relación causal entre la exposición y ese desarrollo o frecuencia.
- *Concordancia.* Diferentes informes de investigación que desembocan en resultados y conclusiones similares en términos generales.
- *Especificidad.* La exposición a un factor de riesgo específico se traduce en un patrón claramente definido de la enfermedad o las enfermedades.
- *Relación o secuencia temporal.* Entre la exposición considerada y la aparición de la enfermedad transcurre un período de tiempo compatible con cualquier mecanismo biológico propuesto.
- *Gradiente biológico.* Cuanto mayor sean el nivel y la duración de la exposición, mayor será la gravedad de las enfermedades o su incidencia.
- *Plausibilidad biológica.* De acuerdo con los conocimientos que hoy se tienen sobre las propiedades toxicológicas y químicas y otras características físicas del riesgo o *identificación y reconocimiento de las enfermedades profesionales:*

CRITERIOS

Peligro estudiado, es racional afirmar, desde el punto de vista biológico, que la exposición conduce al desarrollo de la enfermedad.

- *Coherencia.* Se logra cuando a partir de una síntesis de todas las evidencias (por ejemplo, estudios de epidemiología humana y animal) se deduce la existencia de una relación causal en el sentido amplio y según el sentido común.
- *Estudios de intervención.* En algunos casos, una prueba preventiva básica permite verificar si la supresión de un peligro determinado o la reducción de un riesgo concreto del entorno de trabajo o de la actividad laboral impiden el desarrollo de una enfermedad específica o reduce su incidencia (31).

En la tabla 4 y 5: Se observan a continuación algunos de los ejemplos de enfermedades profesionales y enfermedades centinelas, debido a la exposición laboral a diferentes agentes citada por la Oficina Internacional del Trabajo en el año del 2010 (31).

TABLA 4: Ejemplos de Enfermedades profesionales¹		
Agente causal	Ocupación (exposición)	Enfermedad
Arsénico y sus compuestos	Fabricación de pesticidas - preservante de maderas - Industria del cuero, vidrio etc.	Polineuritis - Disqueratosis palmoplantar- Cáncer piel, bronquial, hígado
Berilio y sus compuestos	Fabricación de productos que contienen Berilio etc.	Beriliosis
Manganeso y sus compuestos	Curtido de pieles - extracción de minerales - Fabricación de pilas o vidrio etc.	Pakinsonismo , Síndrome. Psiquiátrico
Mercurio y sus compuestos	Fabricación de compuestos de mercurio, fulminantes, termómetros etc.	Daño orgánico cerebral crónico Ataxia cerebelosa - Nefritis etc.
Plomo y sus compuestos	Extracción, preparación o empleo del plomo Ej. Pinturas, baterías etc.	Neuropatías, Insuficiencia renal crónica, anemias, hipertensión (Saturnismo - cólico saturnino)
Benceno	Empleo del benceno como solvente, fabricación y uso de barnices, esmaltes, adhesivos etc.	Aplasia medular, Leucemias, mielodisplasias, etc.
Aminas Aromáticas y sus derivados	Preparación de colorantes, productos farmacéuticos etc.	Turnores de vejiga, Asma Metahemoglobinemia ,etc.
Nitroglicerina	Fabricación de explosivos	Angor, Infarto de miocardio
Cloruro de Vinilo	Industria del PVC	Cáncer de Hígado, etc.
Formol	Uso como desinfectante, fabricación de materias plásticas, seda artificial, etc.	Dermatitis, Rinitis, Asma, Cáncer?
Ruido	Todo trabajo con exposición a más de 85 db de NSCE.	Hipoacusia perceptiva
Presión superior a la presión atmosférica estándar	Cámaras submarinas hiperbáricas Buzos, etc.	Daño neurológico por acc. por descompresión. Hipoacusia Etc.
Radiaciones ionizantes	Todos los trabajos que exponen a radiaciones, ej. RX, Radioterapia centrales nucleares, etc.	Anemias, Leucemias, radiodermatitis, cáncer de piel, óseo, broncopulmonar, etc.
Radiaciones Ultravioletas	Trabajos a la intemperie, soldadura de arco, laboratorios bacteriológicos, etc.	Queratitis crónica. Cáncer de piel.
Vibraciones	Uso de herramientas que vibran	Artrosis. Fenómeno de Raynaud Sme angineurótico de la mano

Zamora Martínez Susana Ivette.

Posiciones forzadas y gestos repetitivos	Trabajos que requieren movimientos repetidos o sostenidos de las extremidades	Hombro doloroso, epicondilitis, epitrocleitis, Síme túnel carpiano tendinitis y tenosinovitis, etc.
Sílice	Trabajos de minería y obras que implican perforación. Chorro de arena. Pulido de rocas, etc.	Silicosis
Asbesto	Inhalación de fibras de asbesto en minería, fabricación de fibrocemento, aislantes, cintas y pastillas de freno, etc.	Asbestosis. Cáncer bronco-pulmonar, Mesoteliomas.
Plaguicidas	Trabajos de síntesis, transporte, envasado y almacenamiento de pesticidas. Uso agrícola. Uso sanitario para desinfección, etc.	Intoxicación aguda. Intoxicación crónica.
Brucella	Trabajos pecuarios. Trabajos en laboratorios microbiológicos. Veterinarios. etc.	Brucelosis
Virus Hepatitis A,B y C	Trabajadores de salud, etc.	Hepatitis. Cirrosis
Mycobacterium TBC	Trabajadores de Salud	Tuberculosis
V.I.H.	Trabajadores de Salud	SIDA

Tomada de la Oficina Internacional del Trabajo en el año del 2010 (31).

TABLA 5. listado de eventos centinelas ocupacionales abreviado.

AFECCIÓN	OCUPACIÓN	AGENTE
Infertilidad Masculina	Productores y utilizadores de dibromocloropropano	DBCP y otros plaguicidas
dermatitis por contacto y alérgica	Industria del cuero, calzado, colas, adhesivos, construcción etc.	varios
Neumoconiosis	Trabajadores del carbón, del asbesto, del silicio, del talco, berilio y algodón	Polvo de carbón, asbesto, sílice, talco, berilio, .
Hipoacusia	Exposición al ruido	Ruido
☆ Sme de Raynaud	Utilizadores de herramientas vibrantes, Trabajadores del PVC	Vibraciones . Cloruro de vinilo
Alveolitis Alérgica extrínseca	Granjeros, trabajadores del corcho, del bagazo, cultivadores de hongos, café, soja, harina de pescado, del cuero, de la madera,	Diversos agentes
Asma Extrínseca	Varias	Platino, isocianatos, Cromo, formaldehído, Flúor, Bacilo subtilis
Bronquitis aguda, Neumonitis y edema agudo de pulmón	Varias	Amoníaco, cloro, Dióxido de azufre, cadmio
Hepatitis tóxica	Varias	Tetracloruro de carbono, cloroformo, tricloroetano, fósforo.
Insuficiencia Renal	Fabricas de baterías, plomeros, soldadores, joyeros, odontólogos, extintores	Plomo, Mercurio, Etilenglicol, arsina, tetracloruro de carbono

☆ Sme: Síndrome

☆ Ca: Cáncer

Agranulocitosis	Trabajadores del benceno, pesticidas, colorantes, farmacéutico.	Benceno, fósforo, Arsénico
Metahemoglobinemia	Trabajadores de colorantes y explosivos	Anilina, TNT
Encefalitis Tóxica	Trabajadores de baterías	Plomo, Mercurio
Enfermedad de Parkinson	extracción del manganeso, Fabricación de pilas, soldadores	Manganeso, Monóxido de carbono
Neuropatía periférica	Pesticidas, Pigmentos, medicamentos, solventes, etc.	Arsénico, N-Hexano, TNT, Disulfuro de carbono, Plomo, Mercurio.
Cataratas	Técnicos de microondas, Radiólogos, forjadores,, Herreros, vidrio	Microondas, Infrarrojas, ionizantes
★ Ca. Hueso	Pintores de esfera de reloj. Procesadores de Radium	Radium
★ Ca. Escroto	Trabajadores metalúrgicos en contacto con aceites d corte. Refinadores de petróleo. Destiladores de alquitrán	Aceites d corte, hollín. alquitrán y sus derivados
★ Ca. Riñón	Trabajadores de coke	Emisiones de coke
Leucemia Linfoide aguda	Industria de la goma. Radiólogos	Radium
Leucemia Mieloide Aguda	Trabajadores de Benceno. Radiólogos	Benceno. Radiaciones ionizantes
Anemia hemolítica	Curtiembres, Plásticos, celuloide, colorantes	Cobre, Arsina, Naftaleno
Eritroleucemia	Trabajadores de benceno	Benceno
Angiosarcoma hepático	Trabajadores del PVC o pesticidas arsenicales	PVC . Pesticidas arsenicales
★ Ca. Cavidad Nasal	Trabajadores de la madera, calzado, radium, níquel y cromo	Polvo de maderas duras, cromo, níquel, radium
★ Ca. Laringe	Trabajadores del asbesto	Asbesto
★ Ca. Traquea, bronquios y pulmón	Trabajadores de asbesto, coke, uranio, Flúor, Cromo, Níquel, Galvanoplastia, fundidores	Asbesto, Coke, Radón, Cromo, Níquel, arsénico, Gas mostaza.
Mesoteliomas	Industria y usuarios de asbesto	Asbesto
★ Ca. Vejiga	Trabajadores del caucho y de los colorantes	Bencidina , amiofenilo, nitrofenilo
Tuberculosis	Personal de salud	Micobacterium TBC
Silicotuberculosis	Minería, Vidrio, cerámica	Sílice TBC
Antrax	Carniceros, veterinarios	Bacilo del ántrax
Brucelosis	Carniceros, veterinarios	Brucella
Tétanos	Trabajadores rurales	Clostridium tetani
Rubéola	Personal de salud	Virus rubéola
Hepatitis A	Asistencia social	V.H.A.
Hepatitis B	Personal de Salud	V.H.B
Hepatitis C	Personal de Salud	V.H.C
Rabia	Rurales, veterinarios	Virus de la Rabia
Psitacosis	Veterinarios, criadores	Clamydia Psitacci

Tomada de la Oficina Internacional del Trabajo en el año del 2010 (31).

3.13 Efectos sobre la salud de las exposiciones combinadas o múltiples en el medio de trabajo.

La coexistencia de varios agentes químicos es un hecho habitual en los puestos de trabajo y cobra especial relevancia en determinados sectores u operaciones (tabla 4 y 5). En estas situaciones la toma de decisiones se convierte en un proceso complejo donde influye no sólo el número de agentes y vías de exposición considerados, sino la posibilidad de que existan interacciones de distinta naturaleza entre los agentes, que determinen un nivel o tipo de riesgo distinto al que supondría la exposición independiente a los mismos. Existe poca información toxicológica sobre mezclas y en consecuencia es difícil encontrar directrices que indiquen cómo proceder en tales situaciones. Con carácter general, el procedimiento de actuación es la evaluación independiente de cada agente y la posterior determinación, mediante el análisis bibliográfico, de la necesidad de considerar interacciones entre agentes y en caso afirmativo el estudio de dicha interacción.

En cuanto a la terminología a emplear, la literatura consultada se refiere a *exposición agregada* cuando se considera la exposición a un solo agente por todas las vías de exposición y a *exposición acumulada* cuando se consideran todos los agentes por todas las vías de exposición. Otros términos empleados, sin especificación de las vías consideradas, son coexposición, exposición múltiple, o exposición combinada, siendo más habitual este término cuando se habla de efectos.

Las exposiciones combinadas se definen “como aquéllas sufridas de forma simultánea a varios agentes químicos, siendo la principal vía de exposición en higiene industrial, la inhalatoria”.

La importancia del estudio de los efectos combinados sobre la salud se basa en el hecho de que, en su medio de trabajo, los trabajadores se ven con frecuencia expuestos simultánea o sucesivamente a distintos factores físicos, químicos biológicos y psicosociales; además; hay otros factores como los tratamientos medicamentosos, el hábito de fumar cigarrillos, la ingestión de alcohol, trabajos alternos y enfermedades coexistentes que puedan alterar la susceptibilidad individual a las exposiciones profesionales.

En un reciente informe de la OMS se advierte: “los conocimientos actuales son muy incompletos en lo que se refiere a los efectos que en la salud produce una exposición combinada a diversos factores biológicos, químicos, físicos y psicosociales; hasta ahora no hay datos sobre las respuestas sinérgicas resultantes de la interacción de los diversos factores relacionados con el trabajo, ni acerca de los efectos de la interacción de esos factores con otros independientes del trabajo”. Así pues, los especialistas en salud del medio y del trabajo se enfrentan con un nuevo problema, el de determinar y predecir los efectos de dos o más factores ambientales que actúan simultáneamente o sucesivamente (30-32).

3.13.1 Tipos de Interacciones Investigación en xenobióticos

Normalmente un individuo se ve expuesto, simultánea y/o secuencialmente, a un grupo de sustancias. Esto puede alterar las velocidades de absorción, el grado de unión a proteínas o los grados de biotransformación o excreción de uno o varios de los compuestos que interaccionan. Así, para analizar el riesgo de este tipo de exposición, habrá que considerar las posibles interacciones fisicoquímicas entre las sustancias, la duración, el momento, la vía y las condiciones (concentración, temperatura,...) de la exposición, y el efecto que un xenobióticos (sustancia extraña al organismo) puede tener sobre la exposición del otro (33).

La exposición simultánea a dos o más químicos puede provocar interacciones entre ellos modificando su comportamiento toxicológico, tanto a nivel *toxicocinético* (la forma como actúa el organismo sobre ellos, es decir cambios en la absorción, distribución, transformación y excreción) como a nivel *toxicodinámico* (cambios en los efectos causados sobre el organismo que tienen lugar en los receptores de los órganos diana) (33).

Está demostrado que, con carácter general, la interacción es tanto mayor cuanto más elevadas sean las concentraciones de los agentes presentes.

Ante una exposición mixta de dos o más compuestos a un sistema biológico pueden darse efectos de:

- Adición o aditividad, cuando el efecto combinado de dos compuestos es igual a la suma del efecto de cada agente dado por separado. El tratamiento que se hace de ello en la práctica es la suma aritmética de los índices de exposición. Esto corresponde a una situación de no interacción toxicocinético.
- Sinergismo, cuando el efecto combinado es mayor que la suma de los efectos de los agentes por separado.
- Potenciación, cuando un agente no tóxico aumenta el efecto de un agente tóxico.
- Antagonismo, es la interferencia de un compuesto con la acción de otro disminuyendo su efecto (33).

Los mecanismos de estas interacciones se agrupan en:

- Interacciones químicas: cuando dos compuestos reaccionan entre sí para dar otro que puede ser más o menos tóxico.
- Interacciones toxicocinéticas: cuando un compuesto altera la disposición, y con ella la cantidad, de xenobióticos y metabolitos reactivos que llegan al sitio activo.
- Interacciones toxicodinámicas: cuando la presencia de un compuesto influye sobre la respuesta celular del otro por competición en un mismo centro activo (33).

En caso de no existir interacciones en la actuación de los agentes se habla de “efectos independientes”, y su valoración se realiza también de forma independiente. Pese a lo que pudiera pensarse leyendo las definiciones anteriores, la frontera entre la consideración de efectos independientes y efectos aditivos no está claramente delimitada (33).

A continuación se mencionan una serie de ejemplos, de los efectos más frecuentemente descritos en la bibliografía y son los de potenciación, especialmente en efectos hepáticos, renales y del sistema nervioso. Por ejemplo, la hepatotoxicidad de los disolventes halogenados, ampliamente utilizados como desengrasantes y decapantes, se ve potenciada

por la exposición simultánea a cetonas o a otras sustancias que se metabolizan a cetonas; el efecto neurotóxico del hexano, usado anteriormente en la industria del calzado, se ve potenciado también en presencia de cetonas, aun siendo estas sustancias poco neurotóxicas (33).

En la tabla 6: A continuación podemos observar las interacciones en agentes de la misma familia química y como estos pueden afectar del mismo modo los receptores de los órganos diana, pero ello no constituye una regla general. Normalmente la elevada toxicidad de un agente se asocia a su mayor estabilidad química, por ser moléculas más difíciles de degradar por el organismo. Así, dentro de una misma familia química surgen casos de especial toxicidad, como por ejemplo el benceno en relación al tolueno o el tetracloruro de carbono en relación a otros hidrocarburos clorados (33).

Por otra parte, también existen interacciones entre compuestos muy distintos químicamente que afectan incluso por mecanismos distintos a tales receptores (por ejemplo, metales pesados y disolventes orgánicos halogenados, ambos tóxicos para la función renal) (33).

Tabla 6 Mezclas binarias comunes para las que existe información toxicológica y se ha definido una interacción de supraaditividad o sinergia (listado no exhaustivo)

Mezcla binaria	Órgano o efecto
Etanol / Ácido acetilsalicílico	Sistema nervioso autónomo (inhibición de la colinesterasa)
Etanol / Sales solubles de aluminio	Irritación de las vías respiratorias superiores. Afectación del sistema nervioso central (SNC) Retención de aluminio en varios órganos
Etanol / Polvo y nieblas de cobre	Daños oculares e irritación de las vías respiratorias superiores. Aumento de la hemoglobina y del hematocrito
Etanol / Dimetilformamida	El etanol inhibe el metabolismo de la DMF, causando mayor daño hepático
Etanol / Xileno	Potenciación del efecto neurotóxico del xileno
Tolueno / Xileno	Inhibición del metabolismo de las dos sustancias. Posibles efectos sinérgicos sobre el SNC.
Metiletilcetona / xileno	Inhibición metabólica y posible potenciación de los efectos neurotóxicos
Arsénico / Cadmio	Potenciación de los efectos renales
Dióxido de nitrógeno / Ozono	Daños oculares e irritación de vías respiratorias
Dióxido de carbono / Monóxido de carbono	Transporte de oxígeno y acidosis metabólica
Monóxido de carbono / Nicotina	Sistema nervioso autónomo
Cromo (III) / Cobalto	Potenciación de los efectos en hígado, riñones, pulmones
Cromo (VI) (comp. insolubles en agua) / Ozono	Mayor retención del cromo insoluble en los pulmones
Manganeso y compuestos / Mercurio (compuestos arílicos e inorgánicos)	Hepatotoxicidad y daños al SNC
Manganeso y compuestos / Metilisolbutilcetona	Mayor hepatotoxicidad
Manganeso / Plomo	Sistema hematopoyético e hígado
Níquel (compuestos solubles) / Pentóxido de vanadio	Sistema cardíaco y pulmonar

Tomada de Cavallé O.N., 2011, (33).

La combinación de diversos factores externos dentro o fuera del medio de trabajo puede muy bien ejercer un efecto distinto del que causaría una sola exposición aislada. Y por eso que se promueve el uso de animales de laboratorio que permiten mitigar factores externos en nuestro estudio (28-33).

3.14 Modelos de Investigación en animales.

Modelo animal.

Un modelo animal puede definirse como el uso de un animal de experimentación que reproduce una enfermedad (o procesos de una enfermedad) de manera parecida al humano para permitir su conocimiento o abordaje mediante diferentes técnicas terapéuticas. (29)

Animal de laboratorio.

El animal de laboratorio es “cualquier especie animal que se mantiene bajo condiciones determinadas y se utiliza con fines científicos”.

El reactivo biológico es un animal estandarizado, lo que significa que tiene una composición definida, es criado y mantenido en ambientes controlados que cumplen con los requerimientos específicos para cada especie, los cuales garantizan el bienestar animal. El estado sanitario de los animales de laboratorio está determinado además de la biología del animal, el perfil genético, por las condiciones ambientales del hábitat, manejo y alimento (32, 34)

Con el fin de proveer animales sanitariamente definidos, se han desarrollado animales libres de gérmenes; con flora bacteriana o vírica conocida y libres de gérmenes patógenos específicos. La homogeneidad genética de estos animales permite que la composición genética no tenga que ser considerada como una variable en las investigaciones se puede deber a factores ambientales o metodológicos.

Diseño del modelo animal.

Dentro de los modelos de experimentación sin duda, el ratón es el más conocido y utilizado en la mayor parte de las experiencias “*in vivo*” de biología y medicina, es en general el modelo elegido para conocer la reacción de un organismo mamífero frente a una intoxicación o una infección experimental. Muchos investigadores consideran al ratón como un modelo animal casi perfecto por su corto tiempo de gestación y fácil manejo (33).

Los ratones de laboratorio constituyen entre el 60 y 80% de los mamíferos usados en la investigación, esto debido a su capacidad de adaptación, a los conocimientos que se tienen sobre su fisiología, anatomía. Así como su ciclo corto de vida lo que permite el estudio de muchas generaciones en un lapso de muy pocos años, por lo tanto, el ratón es uno de los animales más importantes y utilizados para la investigación.

A principios del siglo XVIII el ratón fue utilizado en estudios de anatomía comparada, pero la aceleración de la investigación biológica en el siglo XIX, el renovado interés en la genética y las necesidades de un mamífero pequeño, económico, de fácil alojamiento y alimentación fueron los instrumentos para desarrollar el moderno ratón de laboratorio (34).

Sus ventajas:

- Al tratarse de un mamífero, una gran parte de sus procesos bioquímicos son similares al hombre.
- Tienen un tiempo generacional muy corto, son muy prolíficos y se adaptan fácilmente a la vida en los Bioterios.
- Comparte con el hombre el privilegio de ser las especies de mamífero mejor estudiadas desde el punto de vista genético.
- Existe una gran cantidad de líneas genéticamente definidas, además de cientos de mutaciones y un gran número de arreglos cromosómicos disponibles.
- Es relativamente barato en comparación con otros animales experimentales.

Sus desventajas:

- Dificultad en la recolección de material biológico
- Dificultad en la administración del fármaco
- Dificultad en las técnicas quirúrgicas.
- La vida de los ratones es corta y no permite usarlos en modelos de intoxicación crónica.

4.- Fundamento de las técnicas empleadas.

4.1 Determinación de Ceruloplasmina

La Ceruloplasmina, también conocida como ferroxidasa, es una α_2 globulina con una movilidad electroforética de 4.6, tiene un peso molecular de 132 KDa y un punto isoelectrico de 4.4; su tasa normal es de 30mg/100mL.

Esta proteína es la principal transportadora de Cu (cobre) en la sangre, ya que es el encargado de transportar el 90%, mientras que la albumina transporta el 10%. Se sintetiza principalmente en los hepatocitos como una cadena polipéptica simple y se secreta como una α_2 - glicoproteína.

La ceruloplasmina se considera un biomarcador de fase aguda, ya que su síntesis, aumenta la reacción de fase aguda en respuesta a la liberación de mediadores pro inflamatorios como puede ser IL-1, TNF- α . Además, este tipo de reacción genera cambios en el plasma y sus propiedades de tal modo que la velocidad de sedimentación globular se ve aumentada (36).

La presencia de ceruloplasmina se considera predictivo del riesgo a padecer trastornos cardiovasculares, además presenta su acción en la oxidación de sustratos orgánicos e inorgánicos, inhibe el efecto de algunas proteasas, media la respuesta inmune de los patrones humorales, participa en procesos de coagulación, defensa contra el estrés oxidativo y proteínas sensibles a inflamación.

- Padecimientos con valores por debajo de ceruloplasmina: síndrome de Menkes, enfermedad de almacenamiento de cobre de Wilson, hemocromatosis hereditaria,

desnutrición, nefrosis, síndrome de mala absorción, enteropatía exudativa, hepatitis crónica.

- Padecimientos relacionados con valores por arriba de lo normal de ceruloplasmina en los humanos: Embarazo, Linfoma, Infecciones agudas y crónicas, Artritis reumatoide, **Enfermedades hepáticas y pelagra** (34, 35).

La proteína de ceruloplasmina se determina por la técnica de inmunodifusión radial o técnica de Mancini.

Este método se basa en mezclar los anticuerpos en una solución de agarosa mantenida entre 40 y 45°C, al enfriarse, la agarosa gelifica, constituyendo el soporte semisólido donde los anticuerpos interaccionarán con los antígenos homólogos. Los antígenos solubles colocados en las perforaciones practicadas en el gel se difunden radialmente, al tiempo que interaccionan con los anticuerpos incluidos en el mismo, originando, al alcanzarse, las concentraciones de equivalencia, la formación de halos o anillos definidos de precipitación.

Manteniendo constante la cantidad de anticuerpo, el diámetro de los halos de precipitación será proporcional a la concentración del antígeno; al comparar con una curva de calibración, la técnica se torna cuantitativa. Entre más grande sea el diámetro del halo de precipitación de ceruloplasmina presente en la muestra de suero se considera una mayor concentración de ceruloplasmina presente en la muestra (36).

4.2.- Perfil electroforético en acetato de celulosa para determinar proteínas séricas.

La electroforesis es una técnica de separación de moléculas por la carga eléctrica. Se basa en el movimiento de las moléculas cargadas en un campo eléctrico con respecto al pH del medio en el que se encuentre. Esta técnica se aplica en el campo de la Bioquímica a la separación y análisis de compuestos cargados, como aminoácidos, péptidos, proteínas, ácidos nucleicos.

En resumen, puede decirse que cuando una molécula con carga se coloca en un campo eléctrico se desplazará hacia uno u otro electrodo dependiendo de: 1) su carga eléctrica (si tiene carga positiva, migrará hacia el cátodo y la negativa hacia el ánodo) 2) su tamaño, 3) la intensidad del campo eléctrico y 4) la temperatura del medio.

El soporte, consiste en membranas de acetato de celulosa, las cuales presentan varias ventajas, en comparación con el papel y otros soportes como almidón, pevikon, agarosa etc., las cuales son: ser químicamente más homogénea, soportar alto voltaje, captan poco agua y son más susceptibles a la evaporación, se transparentan con las sustancias que se separan y pueden cuantificarse una vez teñidas o reveladas por densitometría. Además son de fácil manipulación, requieren una cantidad muy pequeña de muestra en comparación con otros soportes y la separación es muy rápida (37).

Una de las aplicaciones de la técnica es la separación de las proteínas del suero, lo que se conoce como un proteinograma, mediante esta técnica también es posible identificar hemoglobinopatías, usando patrones de hemoglobinas conocidas y el diagnóstico en el líquido cefalorraquídeo de la esclerosis múltiple y en la orina el diagnóstico de la enfermedad renal poliquística.

La sangre es un tejido que circula dentro de un sistema virtualmente cerrado, el de los vasos sanguíneos. La sangre compuesta por elementos sólidos, eritrocitos, leucocitos y plaquetas, suspendidos en un medio líquido, el **plasma**. El plasma consiste en agua, electrolitos, metabolitos, nutrientes, proteínas y hormonas.

Una vez que la sangre se ha coagulado, la fase líquida remanente se denomina **suero**, este carece de factores de la coagulación, que normalmente están presentes en el plasma, pero que ha sido consumido durante el proceso de coagulación.

Las proteínas que se analizan con mayor frecuencia son las plasmáticas. Sin embargo, también es posible analizarlas en otros líquidos del organismo, como en la orina, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, etc.

La mayoría de las proteínas plasmáticas son sintetizadas en el hígado y la principal excepción son las inmunoglobulinas, que son producidas por las células plasmáticas. Su función es mantener la presión osmótica coloidal del plasma. Esta presión evita las pérdidas de líquidos hacia los tejidos. El contenido en proteínas totales del suero depende del estado nutricional, funcionamiento hepático, funcionamiento renal, errores metabólicos y afecciones como mieloma múltiple (38).

Las proteínas, están compuestas de aminoácidos que poseen grupos ionizables (principalmente $-\text{COO}^-$ y $-\text{NH}_4^+$), pueden encontrarse cargadas positiva y negativamente, o bien permanecer neutras según la proporción de los diversos grupos ionizados a un determinado pH.

La electroforesis en acetato de celulosa separa las proteínas del suero en cinco fracciones, que son la *albumina*, $\alpha_1, \alpha_2, \beta, \gamma$. (18). En el suero humano la composición normal es de albúmina (54-62%), α -globulinas (9-15%), β -globulinas (8-13%), γ -globulinas (14-19%).

En el plasma de ratón, la distribución de la bandas es diferente, separándose solo las β -globulinas y γ -globulinas, ya que no aparecen las bandas α_2 , se expresan en la banda α_1 y β (38, 39). En el cuadro 2, podemos observar cómo están clasificadas las fracciones del proteinograma con respecto a sus componentes.

Cuadro 2. Componentes de suero patrón en la electroforesis (24).

Albúmina	α_1-globulinas	α_2-globulinas	β-globulinas	B y γ-globulinas	x Globulinas
Albúmina	α_1 Antitripsina	α_2 Macroglobulinas	B Lipoproteína	Fibrinógeno	IgG
	α_1 Lipoproteína	α_2 Lipoproteínas	Transferrina		IgA
	α_1 Glicoproteína ácida	Haptoglobulina	Plasminógeno		IgM
		Ceruloplasmina	Complemento		IgD
		Eritropoyetina	Hemopexina		IgE

Tomado de Marroquín S. R., Mora G.J.L, Flores C.Y., 2009, (39).

De acuerdo con la migración de cada proteína y por el engrosamiento o disminución de las bandas del proteinograma se puede asociar con una patología y más algunas pruebas adicionales para obtener un diagnóstico adecuado.

Interpretación de la electroforesis Proteínas séricas

Proteínas séricas encontradas en cada fracción

- 1) Albúmina: es la más abundante del plasma, representa el 50% de las mismas. Transporta numerosas sustancias (aminoácidos, ácidos grasos, enzimas, drogas, hormonas tiroideas y productos tóxicos). También es responsable del control del equilibrio de líquidos entre los compartimentos intravascular y extravascular del organismo, manteniendo la presión coloidosmótica del plasma (la presión osmótica del plasma es la suma de 2 presiones: la oncótica y la hidrostática que es la presión del agua).
 - a. Aumento: en deshidratación
 - b. Disminución: enfermedad renal, enfermedad hepática, infección crónica, neoplasias, hemorragias, inanición, desnutrición.

- 2) α -1-antitripsina: neutraliza las enzimas proteolíticas tripsinas (derivadas de leucocitos, del pulmón, páncreas y otros órganos) y plasmina.
 - a. Aumento: en reacciones inflamatorias.
 - b. Disminución: en enfermedades pulmonares (enfisema).

- 3) α -1-lipoproteínas: transporta el colesterol y vitaminas liposolubles.
 - a. Aumento: hiperlipidemia.
 - b. Disminución: enfermedad hepática.

- 4) α -1-glicoproteína: compuestos formados por proteínas y polisacáridos que se encuentran en tejidos y secreciones mucosas. Cumplen gran variedad de funciones.

- 5) Protrombina: conocida como el factor II, es requerida para la vía de la coagulación sanguínea, donde se convierte en trombina por el factor V.
 - a. Disminución: en enfermedades hepáticas.

- 6) Proteína fijadora de hormonas tiroideas: transporta las hormonas tiroideas por la sangre.
 - a. Aumento: en embarazo, empleo de anticonceptivos orales.
 - b. Disminución: nefrosis y tratamiento con metiltestosterona.

- 7) α -2 macroglobulina: inhibe proteasas, como la tripsina, plasmina y las calicreínas.
 - a. Aumento: síndrome nefrótico, enfisema, diabetes, síndrome de Down, embarazo.
 - b. Disminución: artritis reumatoidea, mieloma.

- 8) Haptoglobina: proteína fijadora de hemoglobina. Los complejos haptoglobina-hemoglobina conservan los depósitos de hierro del organismo para su reutilización.
 - a. Aumento: inflamación, neoplasias, infarto de miocardio, enfermedad de Hodgkin.
 - b. Disminución: enfermedad hepática, anemia hemolítica y megaloblástica.

- 9) Ceruloplasmina: proteína sérica fijadora de cobre (el cobre libre es tóxico).
- Disminución: enfermedad de Wilson (enfermedad congénita donde no se produce ceruloplasmina).
 - Aumento: embarazo, anticonceptivos orales.
- 10) α -2-lipoproteína: transporta lípidos.
- Aumento: hiperlipidemia.
 - Disminución: enfermedad hepática.
- 11) Eritropoyetina: hormona esencial para la eritropoyesis normal.
- Aumento: anemia, hipoxia.
 - Disminución: enfermedad renal y enfermedades autoinmunes.
- 12) Transferrina: Es una glicoproteína transportadora de hierro, sintetizada y metabolizada principalmente en los hepatocitos. Existen modificaciones en la estructura molecular de la transferrina que le confieren su microheterogeneidad, presentando diversas isoformas. Estas isoformas, han sido diferenciadas como consecuencias de tres tipos de variaciones :
- Secuencia de aminoácidos de la cadena polipeptica correspondientes a su polimorfismo genético.
 - Composición de la cadena de carbohidratos.
 - Grado de saturación de hierro.
- Puede producirse variaciones debido a:
- Aumento: anemias ferropénicas.
 - Disminución: enfermedad hepática, nefrosis, neoplasias.
- 13) β -lipoproteínas: transporta colesterol, fosfolípidos y hormonas.
- Aumento: en nefrosis, hiperlipidemias.
 - Disminución: inanición.
- 14) C3 y C4: son componentes de la vía del complemento (sistema complejo formado por 9 proteínas séricas que actúan en las reacciones inflamatorias).
- Disminución: etapas activas de enfermedades inmunes (Lupus, diabetes tipo 1, anemia hemolítica)
- 15) Inactivadores de la estearasa C1: inhibe la actividad de la C1 (proteína del complemento).
- Disminución: edema angioneurótico hereditario.
- 16) Hemopexina: proteína sérica específica transportadora del hemo.
- Aumento: inflamación, neoplasias, infarto de miocardio, enfermedad de Hodgkin.
 - Disminución: enfermedad hepática, anemia hemolítica y megaloblástica.
- 17) Inmunoglobulinas: se conocen hasta el presente 5 clases (IgG, IgA, IgM, Ig D, Ig E).
- Aumento: hipergammaglobulinemia, enfermedades hepáticas, infecciones crónicas, Lupus sistémico, mieloma múltiple, linfoma.

b. Disminución: edad avanzada, leucemia linfocítica crónica, enfermedad de cadenas livianas, gammaglobulinemias, hipogammaglobulinemia.

18) Transtiretina: transporta vitamina A, proteína ligada al retinol, T3 y T4. La proteína de transtiretina es producida en el hígado, y es una mutación de esta proteína la que causa la amiloidosis familiar. Hay otras proteínas con mutaciones que pueden causar amiloidosis familiar. Migra como prealbúmina en el proteinograma.

19) Prealbúmina: glicoproteína sintetizada en el hígado, que ejerce poca influencia sobre el patrón normal de electroforesis debido a su baja concentración. Tiene una vida media corta (dos días) esto la hace un indicador sensible de algunos cambios que afectan su síntesis y catabolismo. Es la transportadora de aproximadamente un tercio de la hormona tiroidea activa. Su concentración normal es de 17 a 42 mg/dl. Disminuye: en los ingresos energéticos restringidos, enfermedades hepatobiliares, inflamación aguda.

La medición en suero de la prealbúmina es útil en las siguientes condiciones:

- Índice para evaluar la desnutrición proteico-calórica.
- Indicador de la respuesta a la terapia durante la alimentación parenteral.
- Marcador bioquímica de la adecuada nutrición en prematuros.
- Índice de función hepática.
- Indicador adicional de inflamación aguda .

Proteínas intracelulares

Gelsolina: proteína fijadora de calcio que rompe los filamentos de actina en una vía regulada, uniéndose a su extremo + y previniendo el intercambio de los filamentos su clivaje por una caspasa genera fragmentos constitutivamente activos. Las fibrillas de fragmentos de gelsolina se deposita en lo vasos sanguíneos y la membrana basal (40).

4.3.- Creatín cinasa

Ck- total

El papel fisiológico de la Creatín cinasa (CK), deriva de que el principal componente fosforilado del músculo es la fosfocreatina, cuando el músculo se contrae, el adenosintrifosfato (ATP) se consume y la creatín cinasa cataliza la refosforilación del adenosindifosfato (ADP) para formar ATP, usando fosfocreatina como reservorio de la fosforilación. La actividad en suero parece estar en función de la masa muscular del individuo.

La elevación de la CK total puede ser causada por necrosis o atrofia aguda del músculo estriado, por cirugía, Parkinson, accidente cerebro-vascular (ACV), alcoholismo agudo, en las últimas semanas del embarazo, en enfermedades del corazón: miocarditis severa, infarto agudo de miocardio; es útil para confirmar el **infarto del miocardio**.

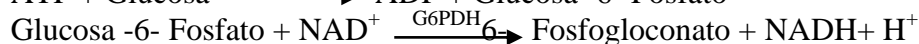
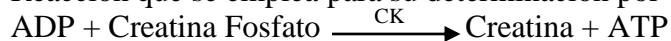
CK-MB

La molécula de creatín cinasa (CK) es un dímero compuesto por dos subunidades monoméricas, no idénticas: M y B. Cada una tiene un peso molecular de 4000 daltons, estas subunidades M y B, son el producto de dos genes estructurales distintos.

La CK-MB, está presente en el músculo cardíaco (de 25 a 46% de la actividad de la creatinquinasa (CK total) y también, en menor grado, en el músculo esquelético (<5%),

aumenta de 3 a 6 horas tras el inicio de los síntomas del infarto agudo al miocardio y el máximo se alcanza entre las 12 y 24 horas después.

Reacción que se emplea para su determinación por espectrofotometría:



La CK cataliza la fosforilación reversible del ADP en presencia de creatina fosfato para formar ATP y creatina. La enzima auxiliar hexocinasa (HK) cataliza la fosforilación de la glucosa usando ATP, para producir ADP y Glucosa-6-Fosfato (G-6-P) se oxida a 6 fosfogluconato con la producción concomitante proporcional a la actividad de CK en suero.

4.4.- Enzimas TGO y TGP

La aspartato aminotransferasa (AST) también conocida como transaminasa glutámico oxalacética (TGO) se encuentra presente en corazón, hígado y tejido muscular, esta enzima cataliza la reacción de transferencia de un grupo amino desde el L-aspartato al 2-oxoglutarato formándose L- glutamato y oxaloacetato, utiliza el piridoxal 5`-fosfato como cofactor, además puede actuar sobre la L-tirosina, L-fenilalanina y L-triptófano, encontrándose en cantidades elevadas en casos de infarto agudo de miocardio, hepatopatía aguda, miopatías, por el empleo de determinados fármacos y en cualquier enfermedad o trastorno en el cual resulten seriamente dañadas las células (36, 37).

La alanino aminotransferasa (ALT) se conoce también con el nombre de transaminasa Glutámico pirúvica (TGP), las aminotransferasas catalizan la formación de ácido glutámico a partir de 2-oxoglutarato mediante la transferencia de grupos amino; la ALT se encuentra en diferentes tejidos aunque sus mayores concentraciones se hallan en hígado y riñón. Se observan concentraciones séricas elevadas de ALT en hepatitis y colestasis, cirrosis, carcinoma metastásico del hígado, delirium tremens, así como después de la administración de algunos medicamentos como opiáceos, salicilatos o ampicilina; también pueden encontrarse concentraciones séricas elevadas de ATL en enfermedades del músculo esquelético o cardíaco (39, 41).

5.- Planteamiento del problema

La Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (EPA) ha clasificado cerca de 35 mil químicos considerados potencialmente dañinos para la salud del ser humano. De acuerdo con la Ley General de Salud en México, una sustancia peligrosa es aquel elemento, compuesto o la mezcla química de ambos, que tiene características de corrosividad, reactividad, inflamabilidad, explosividad, toxicidad, biológico-infecciosas, carcinogenicidad, teratogenicidad o mutagenicidad; por cualquier vía de ingreso, ya sea inhalación, ingestión o contacto con la piel o mucosas, causan efectos adversos al organismo, de manera inmediata o mediata, temporal o permanente, como lesiones funcionales, alteraciones genéticas, teratógenicas, mutagénicas, carcinogénicas o la muerte (28).

En el ámbito laboral, se generan sustancias que pueden ser peligrosas para el ser humano; las largas jornadas laborales ponen en riesgo a los trabajadores por la exposición a dichas sustancias, no solo en la industria, sino también en los diversos sectores laborales. Es por ello la importancia de conocer los efectos que el manejo de algunas sustancias tiene sobre la salud de los operarios en sus condiciones de trabajo.

En la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, los trabajadores del Centro de Desarrollo de Procesos para el Tratamiento de Residuos, laboran bajo medidas de seguridad básicas. Sin embargo no hay estudios que permitan conocer si las medidas de seguridad empleadas, son suficientes para no poner en riesgo la salud del personal que labora en esta área.

Es por ello que el presente estudio en ratones CD1, con una exposición subcrónica a múltiples gases y disolventes liberados durante el tratamiento de las sustancias peligrosas realizadas por el personal que labora en esta área, nos permite plantear la siguiente pregunta de investigación:

¿Existe un efecto tóxico nivel hepático en los trabajadores expuestos en las condiciones dentro Centro de Desarrollo de Procesos para el Tratamiento de Residuos?

6.- Objetivos

General:

Determinar si existen efectos tóxicos provocados por la exposición subcrónica de los ratones ante las emanaciones del manejo de las sustancias en el Centro de Desarrollo de Procesos para el Tratamiento de Residuos.

Particulares:

- Observar los posibles cambios conductuales en los ratones, tales como fatiga, agresividad, convulsiones, salivación, etc., provocados por la aspiración del aire en el Centro de Desarrollo de Procesos para el Tratamiento de Residuos en la FES Zaragoza.
- Determinar si existe alteración en hígado, riñón, corazón o en bazo, mediante los índices de los órganos diseccionados, en su morfología o en la coloración.

- Dependiendo del órgano alterado, se analizará mediante los biomarcadores como: Ceruloplasmina, Electroforesis de proteínas, creatín cinasa, enzimas TGO y TGP; para determinar los efectos tóxicos en los ratones.
- Determinar en suero la concentración de “ceruloplasmina como marcador de fase aguda” ya que se considera un marcador temprano de daño.

7.- Hipótesis

La exposición a disolventes, generará cambios en los indicadores biológicos, principalmente en el hígado de los animales expuestos, debido a que es en éste órgano es donde se metabolizan la mayoría de los xenobióticos.

8.- Diseño experimental.

- **Tipo de estudio:**
Experimental, Prospectivo, transversal.
- **Población de estudio:**
20 ratones machos, cepa CD1, peso aproximado de 25 a 30g.
- **Criterios de inclusión:**
Ratones machos, cepa CD1, peso aproximado de 25 a 30g.
- **Criterios de exclusión:**
Ratones hembras.
Ratones que presenten enfermedad.
- **Criterios de eliminación:**
Ratones tratados por enfermedad.

9.- Variables

Dependientes: Índices de los órganos, concentración de Ceruloplasmina, Proteínas séricas, presencia de indicadores cardiacos.
Independientes: Sexo, tamaño y peso.

10.- Materiales, Equipos y Reactivos.

Materiales, Equipos

Gradillas de metal y unicel	Báscula (TecnoCor)
Cajas Petri vidrio(KIMAX)	Puntas para micropipeta desechables (BIOHIT)
Torundas	Pipetas graduadas (Pyrex) de 1, 5 y 19 ml
Cámaras de éter	Placa de microtitulación
Bisturí (STAINLESS)	Vidrio transparente de 7x10cm
Micropipetas (BIOHIT)	Tubos de ensayo (PYREX) diferentes tamaños
Vortex: (Mixer Scientific Industries)	Vasos de precipitados (PYREX) de 20, 100 y 250ml.
Papel filtro	Espectrofotómetro (Jenway)
Tubos Eppendorf 2ml	Cámara de electroforesis (Sepratek 8-Applicator Gelman Sciences INC)
Placas Falcon (Falcon)	Equipo Sepratek Electrophoresis Chamber (Gelman)
Centrifuga para Eppendorf (HERMLE Z233)	

Zamora Martínez Susana Ivette.

Membranas de acetato de celulosa (Sepaphore, Gelman Instrument Company)

Reactivos utilizados:

Agarosa (Bioxon) al 1%

Solución buffer de fosfatos PBS pH8 (Lab. 1 P.A. UMIEZ, FES Zaragoza)

Azida de Sodio (.J.T. Beaker) grado analítico.

Colorante de rojo de Ponceau (SIGMA) al 5% en solución acuosa de TCA al 7.5%

Ácido acético glacial (.J.T. Beaker) al 5% en agua.

Solución decolorante (solución acuosa al 40% de N-metil pirrolidona)

Buffer de alta resolución (Electra HR Buffer)

Material biológico:

20 ratones machos, cepa CD1.

Suero de conejo anti-ceruloplasmina (Elaborado en Lab. 1 P.A. UMIEZ, FES Zaragoza)

Suero de ratón (muestra a analizar).

11.- Procedimiento.

- Designó el área de manejo de disolventes (área donde se abren los frascos para el tratamiento de disolventes), dentro del Centro de Desarrollo de Procesos para el Tratamiento de Residuos.
- Se pesó y marco 20 ratones CD1, separados en dos grupos de 10 ratones cada uno; un grupo marcado de las colas y en orejas a este grupo se le denomina “grupo expuesto” y el otro grupo marcado solo de las colas, denominado “grupo control”.
- Se expuso el “grupo expuesto” en jornadas de 7 horas diarias por un lapso de 30 días en el área de manejo y tratamiento de sustancias. siendo pesados semanalmente ambos grupos.
- El grupo control se mantuvo en la Oficina del Responsable, área separada al manejo y tratamiento de sustancias.
- Se determinó si existió pérdida de peso en los ratones, se observó si existieron algunos signos como: salivación, convulsiones, fatiga o agresividad.
- Al concluir los 30 días, se pesaron y anestesiaron los ratones con ayuda de una cámara de éter.
- Se sangraron por corte axilar y se sacrificaron los dos grupos de ratones, a los cuales se les extirparon el bazo, corazón, hígado y riñón.
- La sangre recolectada de cada uno de los ratones en tubos Eppendorf, (previamente identificados), se centrifugaron a 5000 rpm durante 5 minutos, se realizó la separación del suero en otro tubo Eppendorf identificado y se congelo hasta su uso a -20°C.
- Se pesó cada órgano de cada ratón y con los datos se determinaron los índices de los órganos diseccionados o también denominado coeficiente de relación órgano/animal mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Índice} = \frac{\text{Peso del órgano}}{\text{Peso del ratón}} * 100$$

- Se comparó estadísticamente mediante t de Student los pesos relativos de cada órgano.
- Dependiendo si existió alguna diferencia significativa, al comparar el tamaño de los órganos mediante el peso relativo órgano/ animal o alguna alteración morfológica visible en los órganos; fue la pauta en la realización de las siguientes pruebas.

12.- Métodos

Determinación en suero de ceruloplasmina:

Preparación de las placas:

- 1.- Se preparó agarosa al 1%, pesando 0.2g de agarosa y se colocó en un matraz de 125mL y se adicionó 20mL de PBS, se dejó disolver a temperatura ambiente por 20min.
- 2.- Se colocó el matraz en el horno de microondas por tres ciclos de 10 segundos cada uno, hasta que se disolviera; se dejó enfriar. Posteriormente se le agregó 1mg de azida de sodio.
- 3.- Se agregó 2mL de agarosa con una pipeta graduada en 6 tubos de ensaye debidamente etiquetados.
- 4.- Se colocaron en un baño María a 45°C durante 10 minutos, se le añadió a cada tubo 150µL de suero de conejo anticerculoplasmina, el cual se agitó ligeramente en un Vortex.
- 5.- El contenido de cada uno de los tubos se vertió a cada uno de los pozos de las placas de Falcon a temperatura ambiente, evitando la presencia de burbujas. Se dejaron reposando hasta alcanzar la solidificación.
- 6.- Se realizó 4 perforaciones aproximadamente 3mm de diámetro y profundidad en cada pozo, extrayendo el agar en sentido de las manecillas del reloj. Debiendo ser utilizadas el mismo día de la preparación.

Procesamiento de la muestra.

- 1.- Se colocaron 5µL de suero problema en el orificio de los pozos de las placas, los cuales se enumeraron de acuerdo a cada muestra. Las placas se refrigeraron durante 48 horas.
- 2.- A las 48 horas se midió el halo de inhibición de cada uno de los orificios con una regla milimétrica y se tomó como referencia una concentración de 21.6mg/dL de Ceruloplasmina con un halo de precipitación de 4mm de diámetro.

Perfil electroforético en acetato de celulosa para determinar proteínas séricas.

1. Se Tomó la membrana de acetato de celulosa y sumergió en el amortiguador de alta resolución durante 10 minutos.
2. Llenó la cámara de electroforesis con el amortiguador de corrimiento.
3. Se secó la membrana con un papel filtro.
4. Se colocó con la ayuda de unas piezas sobre el soporte de la cámara y se tensó.
5. Se tomó con un aplicador múltiple las muestras (suero) y colocó sobre la membrana siguiendo las guías de la cámara.
6. Se conectó la cámara a la fuente y aplicó 200V durante 20 minutos.

Zamora Martínez Susana Ivette.

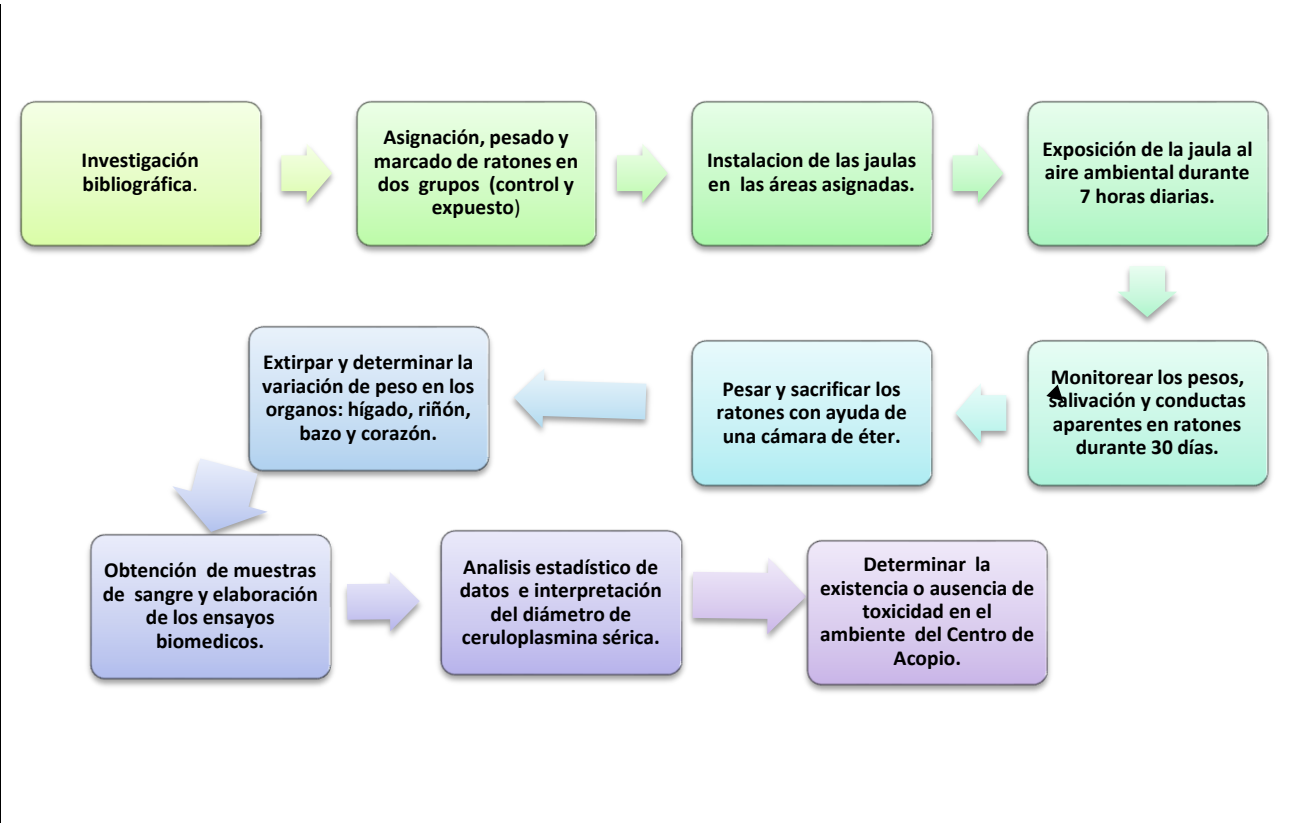
7. La membrana se tiñó con rojo de Ponceau en ácido tricloroacético (TCA) al 7.5% durante 10 minutos.
8. Se eliminó el exceso de colorante sumergiendo la membrana en una solución acuosa de ácido acético al 5%.
9. La membrana se escurrió y se colocó en solución clarificadora durante 5 minutos.
10. Tomó la membrana y colocó sobre un vidrio desengrasado y secó con una secadora de aire hasta lograr que la membrana se transparente.
11. Leyó la membrana en un densitómetro y con la ayuda del programa Image J.

Determinaciones enzimáticas (TGO y TGP)

Estas determinaciones se realizaron de forma automatizada en el equipo "Ilab 650" por medio de Espectrofotometría U.V, en los sueros de los dos grupos de ratones, leído a una absorbancia 340nm.

1. Se separó el suero de ratón y colocó en el plato de muestras en las cubetas marca instrumental laboratory de 0.4*0.4*3cm.
2. Se aplicaron los reactivos en el plato de reactivos del Ilab sin agitar y evitando formación de espuma.
3. Se calibró el Ilab 600 con los sueros control normal y anormal Sera Chem Control Level 1 (Cat. No. 0018162412) y Sera Chem Control Level 2 (Cat. No. 0018162512)
4. Se programó el analizador para la determinación de TGP y TGO las muestras de suero.
5. Una vez terminada la reacción se capturaron los datos y fueron tratados por el programa estadístico SPSS versión 21 y la técnica estadística de t de Student.

13.- Diagrama de flujo



14. Análisis estadístico

Se realizó el análisis estadístico de los resultados mediante el programa estadístico SPSS versión 21 y la técnica estadística de t de Student, que permite identificar si hay diferencias significativas entre el control y el expuesto, con una confianza al 95%.

15. Resultados:

No se observó ningún signo en los ratones como: fatiga, agresividad convulsiones y/o salivación.

En el gráfico 1: Podemos observar los resultados del peso ganado en promedio, durante un mes. Comparando el grupo Control vs Expuesto, el cual muestra una diferencia visible en relación al promedio de los pesos entre ambos grupos. Derivados de las tablas 7 y 8 abajo expuestas.

Tabla 7: Datos de los pesos en las cuatro semanas.

	RATON	INICIAL	SEGUNDA	TERCERA	FINAL
1	1.00	31.00	38.00	40.00	40.00
2	1.00	29.00	41.00	44.00	45.00
3	1.00	28.00	36.00	38.00	39.00
4	1.00	29.00	43.00	43.00	39.00
5	1.00	31.00	36.00	39.00	39.00
6	1.00	32.00	36.00	38.00	39.00
7	1.00	30.00	40.00	40.00	41.00
8	1.00	30.00	39.00	40.00	39.00
9	1.00	32.00	35.00	38.00	37.00
10	1.00	31.00	40.00	42.00	38.00
11	2.00	29.00	38.00	42.00	42.00
12	2.00	28.00	38.00	40.00	44.00
13	2.00	26.00	34.00	35.00	35.00
14	2.00	29.00	34.00	40.00	43.00
15	2.00	25.00	38.00	40.00	44.00
16	2.00	36.00	41.00	42.00	44.00
17	2.00	27.00	38.00	36.00	38.00
18	2.00	26.00	38.00	40.00	42.00
19	2.00	27.00	40.00	40.00	40.00
20	2.00	25.00	38.00	40.00	40.00

Tabla 8: Valores de pesos en promedio ganados en un mes.

Estadísticos de grupo

	RATON	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
INICIAL	CONTROL	10	30.3000	1.33749	.42295
	EXPUESTO	10	27.8000	3.22490	1.01980
SEGUNDA	CONTROL	10	38.4000	2.63312	.83267
	EXPUESTO	10	37.7000	2.21359	.70000
TERCERA	CONTROL	10	40.2000	2.14994	.67987
	EXPUESTO	10	39.5000	2.27303	.71880
FINAL	CONTROL	10	39.6000	2.17051	.68638
	EXPUESTO	10	41.2000	2.97396	.94045

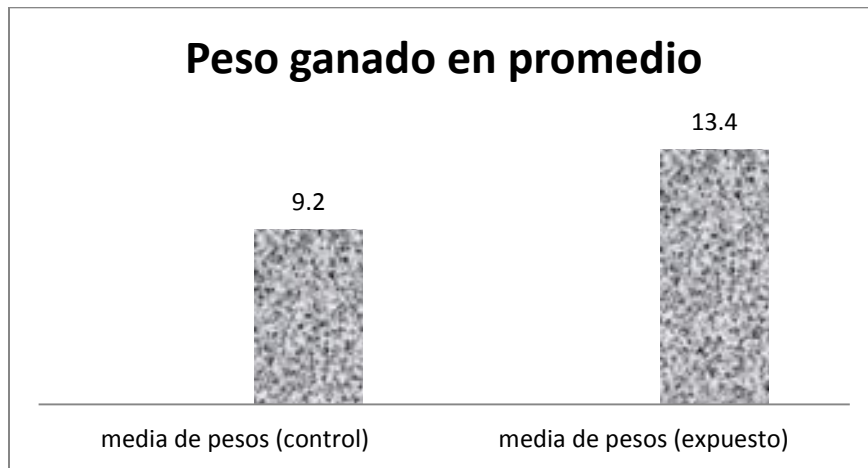


Grafico 1: Los valores representan el promedio de los pesos ganados en cada grupo durante una exposición de un mes.

En la tabla 9: Se encuentran los resultados estadísticos medidos mediante la prueba t de Student, para muestras independientes en donde podemos observar que no hay diferencias significativas al comparar el tamaño de los órganos diseccionados como el hígado, riñón, corazón y en bazo; entre el grupo expuesto y el grupo control.

Tabla 9: Valores estadísticos de los pesos de los órganos diseccionados.

Estadísticos de grupo

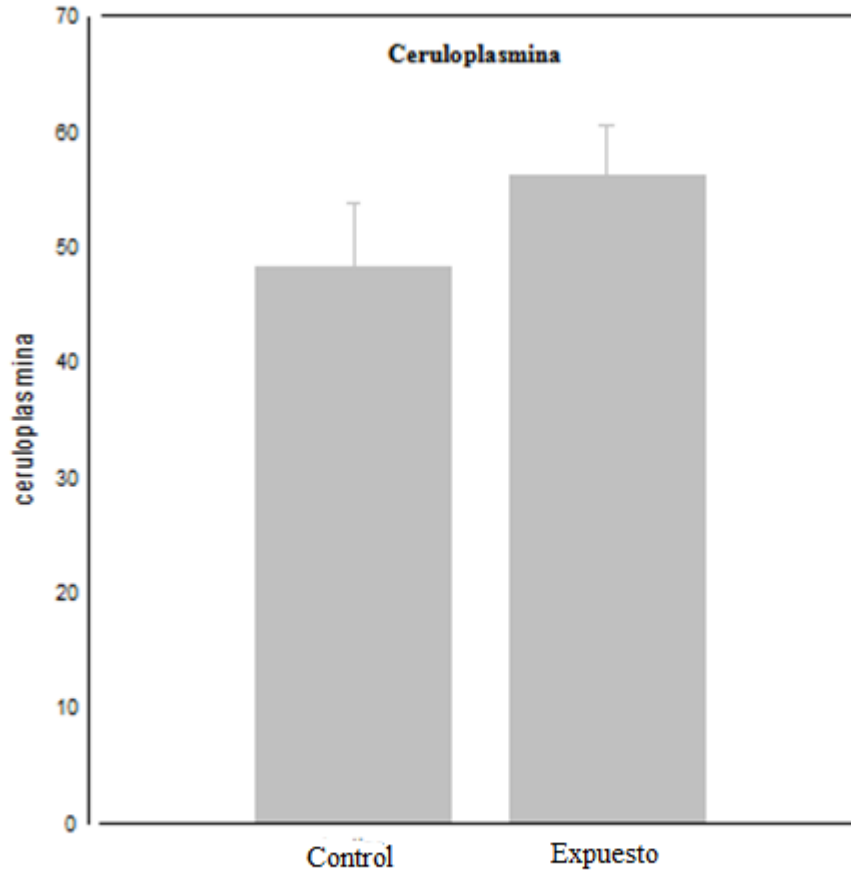
	RATÓN	N	Media	Desviación típ.	Sig. (bilateral)
BAZO	control	10	.550640	.0881097	.623
	expuestos	10	.569140	.0771329	.624
CORAZÓN	control	10	.461340	.0443945	.348
	expuestos	10	.481810	.0503811	.348
RIÑÓN	control	10	1.514600	.0886135	.595
	expuestos	10	1.546050	.1610944	.597
HÍGADO	control	10	6.176530	.5736803	.807
	expuestos	10	6.107370	.6723382	.807

Prueba T.

Los valores corresponden a media \pm desviación estándar (típ).

Con una $P > 0.05$ no hay diferencia estadística entre los grupos.

En la tabla 10 y gráfico 2. Muestra los resultados de la determinación de Ceruloplasmina en suero, se realizó por medio de la técnica de Mancini con una exposición de un mes. Encontrándose una media± la desviación estándar 48.3300± 5.46708 para el grupo testigo y una media± la desviación estándar 56.1600± 4.37218 para el grupo expuesto, con una P=0.002. Pudiendo observar una diferencia estadísticamente significativa, comparando al grupo control vs expuesto.



Gráfica 2. Los valores representan las medias ± la desviación estándar. La exposición fue de un mes. P=0.002

Tabla 10: Concentración de Ceruloplasmina (CP) en cada grupo.

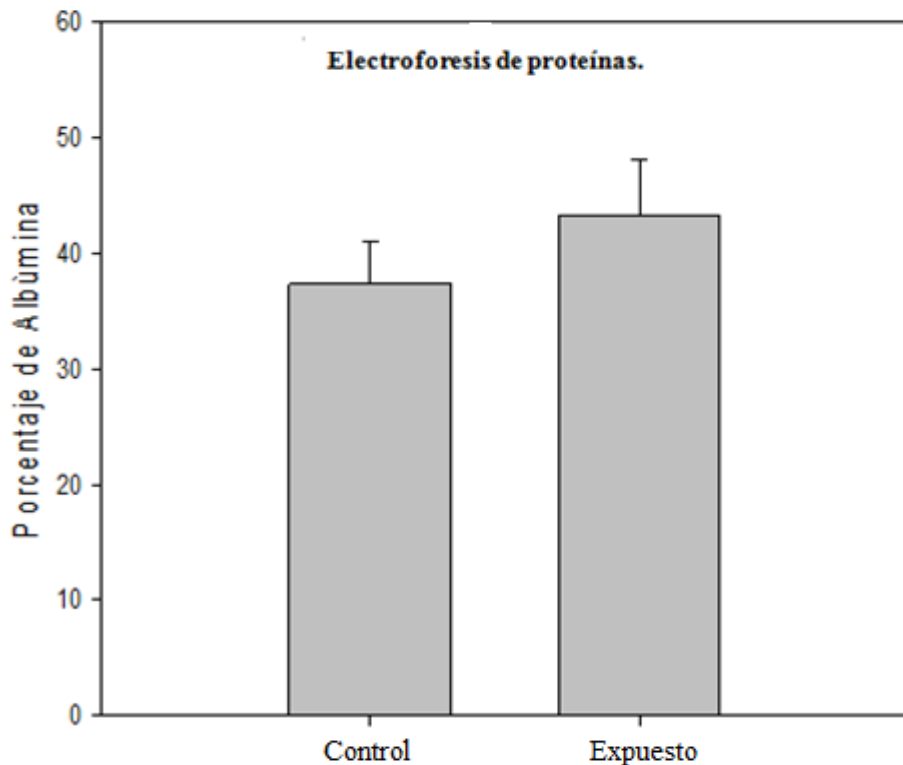
	RATÓN	N	Media	Desviación típ.	Sig. (bilateral)
CP	Control	10	48.3300	5.46708	.002
	Expuesto	10	56.1600	4.37218	.002

Prueba T.

Los valores corresponden a media ± desviación estándar (típ).

Con una P>0.05 no hay diferencia estadística entre los grupos.

Tabla 11 y gráfico 3. Muestra los resultados de la determinación de electroforesis en acetato de celulosa para la determinación de proteínas séricas, con una exposición de un mes. Encontrándose diferencias estadísticamente significativas de las medias \pm la desviación estándar, $P=0.008$ comparando al grupo control vs expuesto en la fracción de Albumina, con una media 37.34667 ± 3.579524 para el grupo control y 43.23270 ± 4.799516 en el caso del grupo expuesto.



Gráfica 3. Los valores representan las medias \pm la desviación estándar. La exposición fue de un mes. $P=0.008$

Tabla 11: Valores de Porcentaje de albumina en cada grupo.

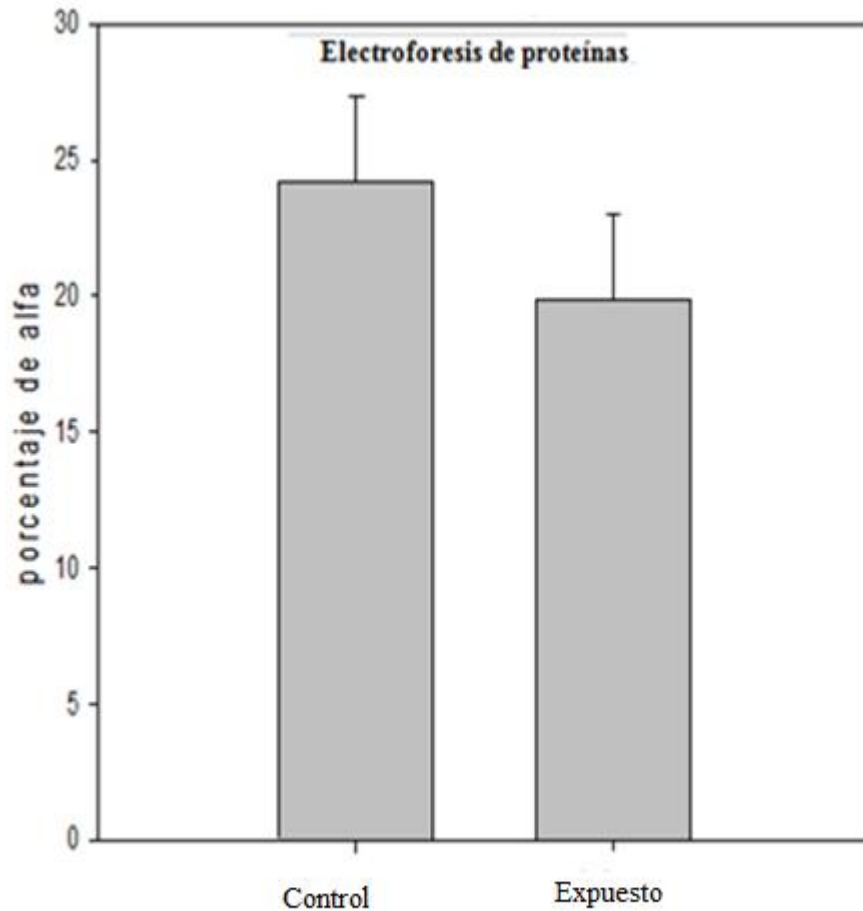
	Tratamiento	N	Media	Desviación típ.	Sig. (bilateral)
Albumina	control	9	37,34667	3,579524	,008
	expuestos	10	43,23270	4,799516	,007
Alfa	control	9	24,21144	3,093290	,008
	expuestos	10	19,89280	3,126800	,008
Beta	control	9	26,86544	3,054109	,804
	expuestos	10	27,20250	2,785411	,805
Gamma	control	9	11,57656	3,327073	,148
	expuestos	10	9,67180	2,072614	,163

Prueba T.

Los valores corresponden a media \pm desviación estándar (típ).

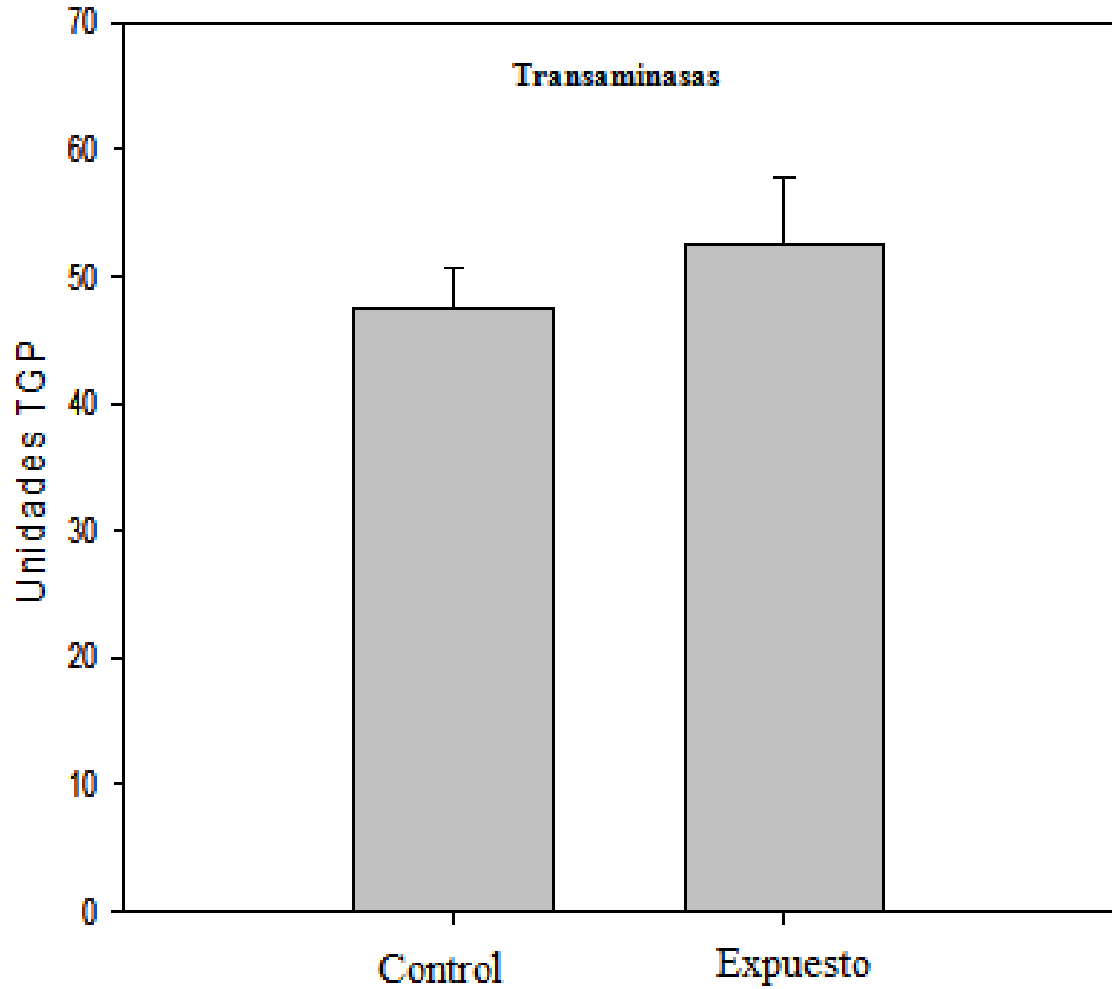
Con una $P > 0.05$ no hay diferencia estadística entre los grupos.

Tabla 11 y gráfico 4. Muestra los resultados de la determinación de electroforesis en acetato de celulosa para la determinación de proteínas séricas, con una exposición de un mes. En la fracción (porcentaje) de Alfa (α), se encontró 24.21144 ± 3.093290 para el grupo testigo y 19.89280 ± 3.126800 en el caso del grupo expuesto. Encontrándose diferencias estadísticamente significativas con una $P=0.008$ comparando al grupo testigo vs tratado expuesto.



Gráfica 4. Los valores representan las medias \pm la desviación estándar. La exposición fue de un mes. $P=0.008$

El gráfico 5. Muestra los resultados de la determinación de Transaminasas en unidades de TGP, con una exposición de un mes. Encontrando para el grupo testigo una media 47.60 ± 3.095 para el grupo testigo y 52.50 ± 5.421 en el caso del grupo expuesto. Observándose diferencias estadísticamente significativas de las medias \pm la desviación estándar, $P=0.023$ comparando al grupo testigo vs tratado.



Gráfica 5. Los valores representan las medias \pm la desviación estándar. La exposición fue de un mes. $P=0.023$

Tabla 12: Valores de concentración de TGO y TGP respectivamente en cada grupo.

	tratamiento	N	Media	Desviación típ.	Sig. (bilateral)
TGO	control	10	141,10	20,534	,239
	expuesto	10	153,50	24,785	,239
TGP	control	10	47,60	3,098	,023
	expuesto	10	52,50	5,421	,026

Prueba T.

Los valores corresponden a media \pm desviación estándar (típ.).

Con una $P>0.05$ no hay diferencia estadística entre los grupos.

16.- Discusión de resultados.

La FES Zaragoza se encuentra dividida físicamente en Campus 1 y Campus 2. La institución cuenta con 7 clínicas (6 de ellas se encuentran en el área conurbana del DF), 3 IMSO (en el DF). En ella se imparten 7 carreras del área de la salud y conducta y del área químico-biológica, carreras que para formación de sus alumnos cuentan con diferentes laboratorios, como son: de análisis de química, biología, farmacia, odontología e investigación; es por ello que en la FES Zaragoza se generan residuos de un amplio espectro, propios de cada profesión, incluidos los considerados como CRETIB (Corrosividad, Reactividad, Explosividad, Toxicidad al ambiente, inflamabilidad y Biológico infecciosas) y que no deben ir por norma al tiradero (42).

Para evitar la acumulación excesiva de los residuos en la institución, el Laboratorio de Desarrollo de Procesos para el Tratamiento de Residuos; mediante dos programas, el programa permanente, que abarca aquellos procesos aplicados a toda basura y el programa específico, abarca procesos aplicados para cada uno de los residuos desde su separación, pasando por su tratamiento o hasta su disposición final. Evitando así la generación de residuos peligrosos, mediante los métodos de calcinación, neutralización, precipitación, reducción, hidrólisis, etc. Con la intención de reducir el volumen, separación y desintoxicación (42).

La calcinación es una técnica para la disposición de residuos peligrosos que contengan compuestos orgánicos, se basa en la oxidación térmica a altas temperaturas (800°C o más), para convertir un material peligroso, en cenizas inertes. Este era el principal método realizado en el laboratorio de Desarrollo de Procesos para el Tratamiento de Residuos, ya que se mezclaban los disolventes con aserrín y posteriormente se incineraban; sin embargo la falta de educación en el etiquetado de los recipientes que llegan al laboratorio no permitían tener la certeza del mejor método para su tratamiento, aunado a que llegaban aproximadamente 5000 frascos sin etiquetar; por lo que se procedía a realizar el mezclado de las sustancias químicas, precipitación y separación (42).

Los resultados de este estudio indican que los ratones expuestos a disolventes tales como acetonas, alcoholes, benceno, tolueno, entre otros disolventes y sustancias químicas (xenobióticos), que llegan al Centro de Desarrollo de Procesos para el Tratamiento de Residuos en la FES Zaragoza para ser tratados y llevados a disposición final han generado la evidencia de un riesgo de toxicidad en el ambiente que se traduce en un riesgo para los trabajadores por la exposición a xenobióticos en su centro de trabajo. Aunado a factores externos como lo son: la edad, sexo, duración de la exposición, estado nutricional, los hábitos personales de cada trabajador (consumo de cigarrillos, consumo de alcohol, dieta hipercalórica, comer en el área de trabajo), trabajos extras y genética; que pudieran influir en la probabilidad de la pérdida de la salud o una enfermedad profesional por la exposición crónica a diferentes xenobióticos. Incluso las exposiciones múltiples o combinadas (aquellas sufridas de forma simultánea a varios agentes químicos) y debido a que no se cuenta con otros estudios en el área que permitan saber que los trabajadores no están expuestos a límites superiores de exposición permisibles.

Los trabajadores de esta área a pesar de contar con su equipo de protección personal, como lo son los guantes, mascarillas; carecen apoyo económico para la realización de métodos necesarios en el tratamiento de disolventes; así como de condiciones de seguridad señaladas en las normas mexicanas.

Los resultados de la evaluación de los índices de los órganos del grupo expuesto, no resultaron significativamente diferentes, comparados con el Peso relativo órgano/animal con respecto al grupo control, esto sugiere que no tiene un efecto tóxico la exposición subcrónica en los animales utilizados medido por la alteración de órganos. Esto se puede apreciar en la tabla 1 “Valores estadísticos de los pesos de los órganos diseccionados”.

Con base en el gráfico 1, se puede observar que el grupo expuesto ganó en promedio más peso que en relación al grupo control, esto nos sugiere que la exposición a disolventes recolectados en la FES Zaragoza, pudiera estresar a los animales expuestos (19) y éstos desarrollar mayor apetito, o bien que los disolventes per se modifiquen la actividad enzimática, tanto de páncreas como del hígado y esto se traduzca en un metabolismo perezoso (21) y un aumento de peso en los animales expuestos.

Con base en el gráfico 3 y 4, en relación al alto porcentaje de albumina en los animales expuestos puede ser indicativo de deshidratación, la deshidratación puede ser resultado del descenso en el consumo o aumento de la pérdida de líquido a nivel nefrótico, o bien puede sugerir que la exposición a disolventes pudiera haber influido en la disminución del porcentaje de alfa debido a alguna alteración hepática, y por tanto verse aumentado el porcentaje de albumina que es un trasportador de aminoácidos, ácidos grasos, enzimas, drogas, hormonas tiroideas y **productos tóxicos** (40).

Con base en el gráfico 5, en relación a los niveles altos en Ceruloplasmina (Cp) y ALT (TGP) en los animales tratados, nos pueden sugerir un aumento en la actividad microsomal de hígado, debido a la metabolización de los disolventes se lleva a cabo justamente en este órgano (28).

17. Conclusión.

La exposición a xenobióticos, sí generó cambios en los indicadores biológicos de los animales expuestos, indicada por un aumento de peso en el grupo expuesto, en relación al grupo testigo, hay un aumento a la actividad microsomal hepática como lo muestran los niveles altos de CP y ALT. La CP es una proteína de fase aguda que se sintetiza principalmente en el hígado, como una respuesta a un proceso inflamatorio y a un aumento a la actividad microsomal de hígado. Siendo esto un indicador de riesgo de toxicidad en el ambiente. Es por ello que consideramos que este trabajo tiene importancia debido a que puede crear conciencia en los trabajadores sobre el uso de su equipo de protección personal; así como el conocimiento y aplicación de las Normas Oficiales Mexicanas.

Concientizar a las autoridades sobre las condiciones de trabajo, los riesgos a la salud de los trabajadores que laboran en el Centro de Desarrollo de Procesos para el Tratamiento de Residuos en la FES Zaragoza, para que justifiquen el implemento de sistemas de ventilación localizada para evitar la contaminación al medio ambiente y al ambiente laboral.

18.- Perspectivas.

- Se recomienda complementar este estudio, con un estudio alterno para la identificación de gases, así como de las sustancias y/o mezclas de sustancias generadas y existentes en el ambiente laboral, debido a su tratamiento en el Centro de Desarrollo de Procesos para el Tratamiento de Residuos en la FES Zaragoza.
- Se recomienda la modificación de los procedimientos de trabajo, para minimizar la generación de contaminantes o la exposición del trabajador.
- Se recomienda implementar sistemas de ventilación por extracción localizada, para evitar la dispersión de los contaminantes al medio ambiente y al ambiente laboral.
- Se recomienda realizar rutinariamente estudios clínicos de los trabajadores de esta área para monitorear su salud. Por ejemplo el determinar periódicamente los marcadores enzimáticos de funcionamiento de hígado, medición en orina de ácido hipúrico y ácido benzoico que son los catabolitos del benceno, esto debido que este disolvente es de los más comunes en los residuos de desecho.

19.- Referencias bibliográficas.

1.-Venegas M. E “Calidad del aire y sus efectos en la salud humana”, éxito empresarial CEGESTI, 2011; No.149, Consultado 23-05-13. Disponible en http://www.cegesti.org/exitoempresarial/publicaciones/publicacion_149_220511_es.pdf

2.- Montoya. C.M.A. “toxicología clínica”, Méndez Editores, 3ª edición, México D.F, 2010: 3-4.

3.- NORMA Oficial Mexicana NOM-010- STPS-1-1999, Condiciones de seguridad e higiene en los centros de trabajo donde se manejen, transporten, procesen o almacenen sustancias químicas capaces de generar contaminación en el medio ambiente laboral, Diario Oficial de la Federación, consultado 120613, disponible en <http://www.ucol.mx/dgrh/uploads/media/NOM-010-STPS-1999.pdf>

4.- NORMA Oficial Mexicana NOM-017-STPS-2008, Equipo de protección personal-selección, uso y manejo en los centros de trabajo. Diario Oficial de la Federación, consultado 120613, disponible en <http://asinom.stps.gob.mx:8145/upload/noms/Nom-017.pdf>

5.- NORMA Oficial Mexicana NOM-018-STPS-2000, Sistema para la Identificación y Comunicación de Peligros y Riesgos por Sustancias Químicas Peligrosas en los Centros de Trabajo. Diario Oficial de la Federación, consultado 011014, disponible en http://www.stps.gob.mx/bp/secciones/dgsst/publicaciones/guias/Guia_018.pdf

6.- NORMA Oficial Mexicana NOM-028-STPS-2012, Sistema para la administración del trabajo-seguridad en los procesos y equipos críticos que manejen sustancias químicas peligrosas, Diario Oficial de la Federación, consultado 010914, disponible en

<http://www.stps.gob.mx/bp/secciones/dgsst/normatividad/normas/Nom-028.pdf>

7.- NORMA Oficial Mexicana NOM-047-SSA1-1993, Que establece los límites biológicos máximos permisibles de disolventes orgánicos en el personal ocupacionalmente expuesto, Diario Oficial de la Federación, consultado 120613, disponible en <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/047ssa13.html>

8.- Secretaria del Trabajo y Previsión Social STPS, “Reglamento Federal de Seguridad e Higiene y Medio Ambiente Laboral (Disposiciones Generales y Obligaciones de los Patrones Y Trabajadores)”, Diario Oficial de la Federación; consultado 181213, disponible en <http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regla/n152.pdf>

9.- Morandi M^a T., ¿Protegen la salud de los trabajadores los límites de exposición laboral? Criterios científicos y otras consideraciones, VI Foro ISTAS de Salud Laboral 2010: 59-62, revisado 29/01/14 disponible en <http://www.istas.ccoo.es/descargas/Protegen%20la%20salud%20de%20los%20trabajadores%20los%201%20C3%ADmites-morandi.pdf>

10.- Lorenzo G. J.” Curso de Higiene Industrial, evaluación de agentes químicos”, Laboratorio de Higiene Industrial MAZ, Centro Politécnico Nacional de España; 30-80 revisado 15-01-14 disponible en <http://www.cps.unizar.es/~proter/Articulos/Curso%20higiene.pdf>

11.- Molina R. H. D., Martínez A. A., Aguilar B. J., “Seguridad e Higiene”, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México; 2010 revisado 11/10/14 disponible en http://www.uaeh.edu.mx/docencia/P_Presentaciones/tepeji/industrial/Seguridad_e_higiene.pdf

12.- Ordóñez G.A “Salud ambiental: conceptos y actividades” Rev. Panamericana Salud Publica/Pan Am J Public Health, vol7 (3), 2000; 138-141 revisado 10-05-13 disponible en <http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v7n3/1404.pdf?iframe=true&width=95%&height=95%>

13.- Peña de T. E., Gómez C. Ma. E, “Introducción y evaluación del riesgo de las sustancias químicas”, 2004: 1-9 revisado 9/10/13 disponible en <http://ritsq.org/wp-content/uploads/cd-toxamb/Documentos/01%20G%F3mez%20FINAL.pdf>

14.- Saladie M. “Trabajos con riesgo de inhalación de contaminantes: partículas, sustancias químicas peligrosas y agentes biológicos”, generalidades de Catalunya, Departamento de Trabajo; Dirección General de Relaciones Laborales, 2006 revisado 11/12/13 disponible en http://www20.gencat.cat/docs/treball/03%20-%20Centre%20de%20documentacio/Documents/01%20-%20Publicacions/06%20-%20Seguretat%20i%20salut%20laboral/Arxius/doc_35308461_2.pdf

15.- Arellano E, Camarena L, Von C, Daesslé W. “Percepción del riesgo en salud por exposición a mezclas de contaminantes: el caso de los valles agrícolas de Mexicali y San Quintín, Baja California”, México. Rev. Fac. Nac. Salud Pública 2009; 27(3): 291-301, revisado 01-09-14 disponible en <http://www.scielo.org.co/pdf/rfnsp/v27n3/v27n3a06>

- 16.- Rostagno H. F., Empresalud “Portal de Prevención de Riesgos del Trabajo”, NOTAPA, Mayo 2008; Revisado 27-10-13 Disponible en <http://www.empresalud.com.ar/nota/toxicologia-laboral>
- 17.- Secretaria de Salud Laboral y Medio Ambiente de UGT-Madrid, “Manual Informativo de Prevención de Riesgos Laborales SUSTANCIAS QUÍMICAS PELIGROSAS”, Madrid, 2008; 21-57. Revisado 05-01-14 disponible en <http://www.ladep.es/ficheros/documentos/Manual%20Informativo%20de%20Prevenci%C3%B3n%20de%20Riesgos%20Laborales%20SUSTANCIAS%20QU%C3%ADMICAS%20PELIGROSAS.pdf>
- 18.- Teitelbaum D. T, MD “Introducción a la toxicología: ocupacional y ambiental” http://ewhighered.mcgraw-hill.com/sites/dl/free/000000821x/980061/Katzung_Farmacologia_12a_capitulo_muestra_c056_Toxicological.pdf
- 19.- Carrizales. L, Batres L, Ortiz M.D, col/ “Efectos en Salud Asociados con la Exposición a Residuos Peligrosos”, Laboratorio de Toxicología Ambiental, Facultad de Medicina Universidad Autónoma de San Luis Potosí, México, consultado 26-08-13, disponible en <http://ambiental.uaslp.mx/docs/FDB-respeligrosos.pdf>
- 20.- Higashida B. “Ciencias de la salud”, Mc Graw Hill, México; 2001; 4: 155-156
- 21.- Vicente G. Ma. T, Ramírez I. T. Ma. V, Capdevila, G.L.M y col Grupo de Investigación en Medicina del Trabajo. GIMT.; “Xenobioticos y salud laboral Toxicología Laboral 1”, publicaciones Lettera, 1997: 1-3 revisado 01/01/14 disponible en <http://www.letterapublicaciones.com/LetteraAdmin/Temp/LetteraNews/108/Docxenobioticos%20y%20salud%20laboral%28I%29.pdf>
- 22.- Lauwerys R. R. “toxicología Industrial e Intoxicaciones profesionales”, Masson, S.A, Barcelona, tercera edición, 1994; 59
- 23.- Markowitz S., Landrigan P., Feo O., Mendes R., Letz R., Moure Rafael., “Disolventes”, editado Landrigan 1994; 2-20, revisado 23-10-14 disponible <http://www.bvsde.ops-oms.org/bvsea/e/fulltext/epidemiology/024977-07.pdf>
- 24.- Vicente G. Ma. T, Ramírez I. T. Ma. V, Terradillos G. J y col Grupo de Investigación en Medicina del Trabajo. GIMT.; “Xenobioticos y salud laboral Toxicología Laboral 2”, 1997: 1-6, revisado 01/01/14, disponible en <http://www.letterapublicaciones.com/LetteraAdmin/Temp/LetteraNews/110/DocToxicologia%20laboral%20y%20xenobioticos%20II%20%28I%29.pdf>
- 25.- Rodríguez M., Squillante G., Rojas M. “Exposición ocupacional a solventes orgánicos en una fábrica de calzado en Valencia, Venezuela”, Gac Méd Caracas 2003; 111(4):294-301 revisado 15-05-13 disponible en <http://www.anm.org.ve/ftpanm/online/gaceta%202003%20octubre-diciembre/trabajos%20originales/05.%20%20rodr%C3%ADguez%20m%20%28294-301%29.pdf>

- 26-Klaassen C.D., Ph.D. "Toxicology, the Basic Science of Poisons", 6th Edition, Mc Graw-Hill, U.S., 2001;1123-1139.
- 27.- Tellerías L.C, PARIS E., "Impacto de los tóxicos en el neurodesarrollo", Revista Chilena de Pediatría, Chile; 2008; 79 Supl (1): 55-63, revisado 16-10-14, disponible en <http://www.scielo.cl/pdf/rcp/v79s1/art10.pdf>
- 28.- Fuertes A. J. J., Martí A., Sanz G. P., "Hepatopatías Tóxicas Laborales", Editado Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el trabajo Torrelaguna, 73 - 28027 Madrid; 2011; 8-61, revisado 10-07-13 disponible en <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasPublicaciones/EN%20CA TALOGO/Hepatopatias/Hepatopatias.pdf>
- 29.- Hernández M.A, "Sustancias peligrosas, riesgo y salud en México, Marco normativo"; Dialnet, 2006; ISBN 970-32-2788-6, 21-68; revisado 08-11-13, Disponible en <http://www.bibliojuridica.org/libros/5/2252/7.pdf>
30. - Committee on Prudent Practices for Handling, Storage, and Disposal of Chemicals in Laboratories, "Prudent Practices in the Laboratory Handling and Disposal of Chemicals", National Research Council, Washington, D.C. 1995:198-209.
- 31.-Oficina Internacional del Trabajo, "Lista de Enfermedades Profesionales, identificación y reconocimiento de las enfermedades profesionales: Criterios para incluir enfermedades en la lista de enfermedades profesionales de la OIT", Serie Seguridad y Salud en el trabajo #74 OIT Ginebra, 2010; 21-75; revisado 08-10-14, Disponible en http://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/@ed_protect/@protrav/@safework/documents/publication/wcms_150327.pdf
- 32.-Organización Mundial de la Salud, "Efectos sobre la salud de las exposiciones combinada en el medio de trabajo", OMS Serie de Informes Técnicos, 1981; 5-9. Revisado 10-11-13, disponible http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_662_spa.pdf
- 33.- Cavallé O. N., "Exposición simultánea a varios agentes químicos: criterios generales de evaluación del riesgo", Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el trabajo", NTP25 España, 2011; 1-8, Revisado 10-10-14, disponible en <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/NTP/NTP/Ficheros/891a925/925w.pdf>
- 34.-Herráez V. Herranz RM. López MIG. ¿Qué es un modelo animal? Gaceta Óptica. No 2004; 382:20-24.
- 35.-Hernández S. El modelo animal en las investigaciones biomédicas. BIOMEDICINA, 2006;27: 252-256.
- 36.- Fernández M. Utilización de modelos animales en investigación del Cáncer. Salud Militar. 2012;31: 55-58

Zamora Martínez Susana Ivette.

- 37.-Yapur V.M., Bustos F.M., Gonzales A.S. col/ “Ceruloplasmina: determinación de su actividad ferroxidasa”. Acta de bioquímica clínica Latinoamericana, 2007; 3 (41): 347-351.
- 38.-Túnez F. I, “Proteínas”, Facultad de Medicina- Córdoba, México, 2000; 3-9, Revisado 5-11-14 disponible en <http://www.uco.es/dptos/bioquimica-biol-mol/pdfs/28proteinas.pdf>
- 39.- Marroquín S. R., Mora G.J.L, Flores C.Y. col/ “manual de prácticas de laboratorio de microbiología para el área de la salud”, FES Zaragoza UNAM, 2009:39-43.
- 40.- Brandan, N., Llanos, C., Barrios, M. B, col/, “Proteínas Plasmáticas”, Universidad Nacional del Nordeste, Facultad de Medicina Cátedra de Bioquímica,2008:3-5, Revisado 9-11-14 disponible en <http://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/Carrera-Medicina/BIOQUIMICA/proteinas.pdf>
- 41.- Roit I.M, Deles P.J, Inmunología Fundamentos, 10a edición. Buenos Aires Panamericana, 2003.
- 42.- Loyo A. E., Rosales R.G., Galvan V. A., “Proyecto de Profesionalización del manejo integral de residuos para controlar el Impacto de estos en el ambiente y la vinculación con las funciones sustantivas de la Universidad: Servicio, Docencia, Investigación y Difusión, Revisado 12-02-15.