

18
2ej



**Universidad Nacional Autónoma
de México**



**Facultad de Estudios Superiores
CUAUTITLAN**



**Revisión Bibliográfica de los Efectos Nocivos
Provocados por Algunos Agentes Químicos
en el Ambiente Laboral en México.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A
MARIA LUISA CHAIREZ CASTRILLON**

Asesor: LETICIA ZUÑIGA RAMIREZ

Cuautitlán Izcalli, Edo. de México

1982

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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 está 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.

I N D I C E

	PÁG.
1. INTRODUCCION	1
2. ANTECEDENTES	3
2.1. TOXICOLOGIA OCUPACIONAL	4
2.1.1. RELACION DOSIS-RESPUESTA	4
2.1.2. EXPOSICION	6
2.1.3. NIVEL MAXIMO PERMISIBLE	6
2.1.4. TOXICIDAD	8
2.2. AGENTES QUIMICOS CONTAMINANTES DEL AMBIENTE LABORAL	9
2.3. INTOXICACIONES QUIMICAS	10
2.3.1. CLASIFICACION DE LAS INTOXICACIONES QUIMICAS	12
1. INTOXICACION POR METALES	12
2. INTOXICACION POR DISOLVENTES	13
3. INTOXICACION POR MONOXIDO DE CARBONO	15
4. INTOXICACION POR COMPUESTOS NITROGENADOS	15
5. INTOXICACION POR PLAGUICIDAS	15
6. INTOXICACION POR GASES CAUSTICOS	16
3. OBJETIVO	17
4. AGENTES CONTAMINANTES MAS FRECUENTES EN EL AMBIENTE LABORAL	18
4.1. VIAS DE ENTRADA DE LOS TOXICOS EN EL ORGANISMO	25
4.1.1. VIA RESPIRATORIA	25
4.1.2. VIA CUTANEA	27
4.1.3. VIA DIGESTIVA	28
4.2. ABSORCION	29
4.2.1. FACTORES QUE AFECTAN LA ABSORCION	29
1. TAMANO DE PARTICULA	29
2. COEFICIENTE DE PARTICION	31
3. GRADO DE IONIZACION	33
4.3. DISTRIBUCION Y ACUMULACION	34

I N D I C E

	pag.
4.4. BIOTRANSFORMACION	36
4.5. ELIMINACION	41
4.5.1. ELIMINACION POR VIA RENAL	41
4.5.2. ELIMINACION POR VIA RESPIRATORIA	42
4.5.3. ELIMINACION POR VIA DIGESTIVA	44
4.6. FACTORES QUE CONDICIONAN LA ACCION DE LOS AGENTES TOXICOS INDUSTRIALES	45
5. MECANISMO DE ACCION	48
ACCION HISTICA DIRECTA	49
ACCION POR BLOQUEO ENZIMATICO	50
INHIBICION ENZIMATICA	51
INDUCCION ENZIMATICA	52
5.1. AGENTES CONTAMINANTES: SU MECANISMO DE ACCION, EFECTOS TOXICOS EN EL AMBIENTE LABORAL Y TRATAMIENTO	54
- AGENTES QUE INTERFIEREN EN LA TRANSFERENCIA DE OXIGENO	54
MONOXIDO DE CARBONO	54
CIANURO	55
ANILINA	57
- AGENTES QUE ALTERAN LA SINTESIS DEL GRUPO HEMO	59
HIDROCARBUROS AROMATICOS: BENZENO, TOLUENO Y XILENO	59
PLOMO	61
- AGENTES CONTAMINANTES QUE DESTRUYEN LOS TEJIDOS POR ACCION QUIMICA DIRECTA	64
- AGENTES CONTAMINANTES QUE DEPRIMEN EL SNC	66
DESTILADOS DEL PETROLEO: GASOLINA	66
TETRACLORURO DE CARBONO	67
- AGENTES CONTAMINANTES QUE ACTUAN POR IRRITACION PULMONAR	68
ASBESTO	68
SILICE	69
ZINC	70
NIQUEL	71

INDICE

	pag.
6. LEGISLACION	76
7. DISCUSION	78
8. COMENTARIOS	83
9. GLOSARIO	84
10. REFERENCIAD	87

ABREVIATURAS:

DIGN: delegación

s.o.: surcoeste

PbB: dosis de plomo

ALAU: efecto del plomo

μ : micras

DL: dosis letal

1. - INTRODUCCION

Durante el presente siglo el crecimiento rápido de las industrias metálicas, química y conexas, han tenido como consecuencia la producción y utilización de miles de compuestos químicos. Muchos de ellos son potencialmente peligrosos para la salud. Algunos agentes químicos pueden producir la muerte con pequeñas cantidades (miligramos), siendo considerados como compuestos muy tóxicos. Sin embargo, otros agentes químicos pueden no producir un efecto tóxico, aún si las dosis son muy elevadas, algunos de ellos hasta en gramos.

Los tóxicos químicos, a los cuales podemos estar expuestos en el ambiente laboral, penetran a los tejidos sensibles en el cuerpo, causando malestar, pérdida de la función y cambios a nivel celular, lo que trae como consecuencia una enfermedad en el individuo. Tal es el caso del plomo, plumbismo, siderosis pulmonar por partículas de hierro, bronquitis química por solventes y polvos, entre otras.

La toxicología se ha orientado hacia un conocimiento más profundo de los agentes tóxicos industriales, y esto por varios propósitos; primero, para poner a punto técnicas de detección de los tóxicos en la atmósfera de trabajo o en las excretas de los obreros; segundo, para establecer la toxicidad y el modo de acción de los compuestos hasta entonces poco conocidos y cuya nocividad no se manifestó hasta su empleo industrial; y finalmente para establecer medidas que aseguren la lucha en contra del desarrollo de las enfermedades profesionales.

Por lo que una parte importante de la toxicología es la concerniente a la absorción, distribución, metabolismo y excreción, sistema ADME (38), de cualquier sustancia extraña al organismo.

Así, la toxicología sustenta mucho de nuestro entendimiento de lo ocupacional y ambiental relacionado con las enfermedades profesionales, principalmente las intoxicaciones industriales. La mayor parte de las intoxicaciones por agentes químicos tóxicos, son crónicas, pues resultan de una exposición prolongada a moderadas o bajas concentraciones en el ambiente laboral. Estas son las condiciones que caracterizan a una enfermedad de trabajo.

De aquí, la importancia en el conocimiento de los efectos nocivos provocados por algunos agentes químicos en el ambiente laboral tanto para el diagnóstico rápido de dichas intoxicaciones como para su prevención, tomando en cuenta que la base de la prevención de los riesgos toxicológicos en Salud Ocupacional, es el establecimiento de los Límites Máximos Permisibles de concentraciones de sustancias químicas en el ambiente de trabajo. Estas concentraciones ambientales se establecen sobre la base de información disponible para la toxicidad de las sustancias químicas, tanto experimental como clínica y epidemiológica.

2. - ANTECEDENTES

La Toxicología ha sido parte relevante de la historia del hombre. Uno de los documentos más antiguos relacionados con la medicina y que contiene información acerca de los efectos benéficos y adversos de más de 80 sustancias, lo encontramos en el Papiro de Ebers (1500 a.c.) (13).

Hipócrates hacia el año 400 a.c. ya mencionaba un cierto número de venenos. Dioscorides, realizó el primer intento de clasificación de agentes tóxicos, agrupándolos de acuerdo a su origen en; vegetal, animal y mineral, (87).

Quizá la época más relevante en relación al avance de la toxicología, se encuentra en el Renacimiento (s.XVI) con la presencia de Paracelso (1493 - 1541), quién formuló muchas ideas que aún permanecen como parte integral de la estructura de la toxicología. Promovió y enfocó el término "TOXICON" como sinónimo de agente tóxico diferenciándolo como una entidad química, y fué el primero en describir y nombrar por primera vez en sentido real, el concepto de relación dosis-respuesta (13).

A principios del siglo XIX, se inicia el estudio científico de los tóxicos. Así, el español M. J. Orfila en 1814 en su "Tratado de Toxicología" hace una clasificación de los agentes de acuerdo a sus efectos (87).

Debido a la gran cantidad de agentes químicos presentes en las diferentes actividades humanas, la toxicología puede dividirse en áreas como; toxicología ambiental, de medicamentos, de alimentos, social y ocupacional.

2.1. - TOXICOLOGIA OCUPACIONAL

La Toxicología Ocupacional como parte de la toxicología, se encarga del estudio de los efectos nocivos provocados por los agentes químicos contaminantes en el ambiente de trabajo sobre la salud del hombre. Así, la noción de tóxicos industriales sólo ha adquirido verdadera importancia a partir del gran desarrollo de la industria química.

Como los paradigmas de la toxicología están integrados por: 1. Cada agente químico o físico individual tiene un grado de toxicidad asociado con la exposición a ese agente; 2. La respuesta al agente seguido de una relación general dosis-respuesta (la respuesta se incrementa con la dosis); y 3. La respuesta en animales de laboratorio predice la respuesta en humanos. El conocimiento de relación dosis-respuesta, exposición, ni veles máximos permisibles y toxicidad son necesarios para evaluar los efectos tóxicos que producen los agentes químicos sobre el humano en el ambiente laboral (54).

2.1.1. RELACION DOSIS-RESPUESTA

La relación dosis-respuesta de un compuesto químico se puede representar gráficamente, como en la figura 1. La dosis señalada en la abscisa, está indicada por concentraciones de exposición en el ambiente de trabajo. La duración de la exposición (años de empleo), se puede utilizar como sustituto de la dosis (27); siendo útil en algunos casos, como en los estudios epidemiológicos sobre el cáncer profesional. La figura 1 muestra las curvas que se consideran teóricamente, en la relación dosis-respuesta, en el caso de los efectos toxicológicos o cancerígenos de los

productos químicos. La curva sigmoidea de relación dosis-respuesta se observa en animales en los que las dosis se miden y administran con precisión.

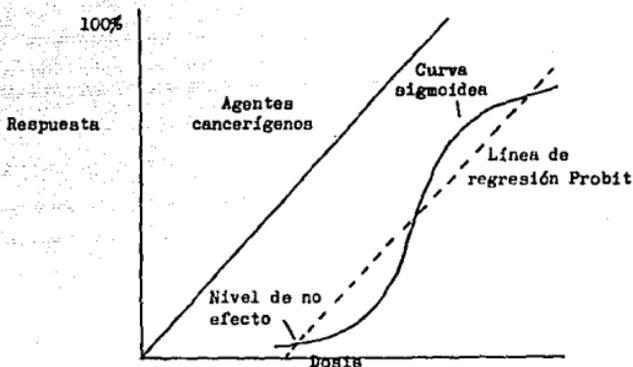


Fig. 1. Curvas teóricas en la relación dosis - respuesta. —relación teórica para los casos de radiación y productos químicos cancerígenos. ---curva lineal recta obtenida por conversión - Probit (27).

En el caso de la exposición profesional, es raro que se obtenga una curva que corresponda exactamente con la forma sigmoidea teórica. Sin embargo, algunos estudios de campo sobre poblaciones trabajadoras, pueden indicar claras relaciones dosis-respuesta que correspondan, estadísticamente, a una curva sigmoidea. En la figura 2 se presenta este caso.

Para calcular el nivel de no efecto de una relación dosis-respuesta la curva sigmoidea, si se obtiene, se puede transformar en una curva lineal de regresión Probit. La curva lineal recta que se obtiene por medio de la conversión Probit cruzará la abscisa en un punto, que es el nivel de no efecto, como en la figura 1 (ver línea punteada) (36).

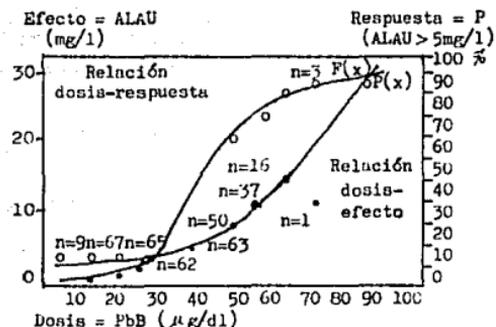


Fig. 2. Relación dosis (PbB) respuesta ($P(\text{ALAU}) > 5\text{mg/1}$) y relación dosis-efecto (ALAU) en trabajadores expuestos al plomo. Clava: $P(x)$; relación teórica dosis-respuesta; círculos abiertos: respuesta observada; círculos firmes: efecto observado (27).

2.1.2. EXPOSICION

La exposición a una sustancia química dada, es una medida del contacto entre una sustancia y el cuerpo humano. La intensidad de una exposición es función de la concentración de la sustancia en contacto con el cuerpo humano y el tiempo de duración.

Un factor importante para caracterizar la exposición, es la frecuencia con que se administra un agente químico. El fraccionamiento de la dosis reduce la intensidad del efecto producido.

2.1.3. NIVEL MAXIMO PERMISIBLE

Las concentraciones ambientales máximas permisibles se establecen en la base de la información disponible sobre la toxicidad de las sustancias tanto experimental como clínica y epidemiológica, en aquellos pa-

ses que disponen de los medios para realizar este tipo de investigaciones. En los países en desarrollo que han introducido estos límites en su legislación, comúnmente se adoptan las concentraciones fijadas en los países industrializados, generalmente en Estados Unidos. Además hay concentraciones máximas recomendadas por la OMS, para una serie de sustancias, valores internacionales que se examinan en el Comité de Expertos de Salud Ocupacional y sobre los cuales hay un consenso (78).

Nivel Máximo Permissible, se refiere a la concentración máxima de un elemento o compuesto químico, que no debe superarse en la exposición de los trabajadores.

Las concentraciones máximas permisibles, deben de entenderse como un valor de referencia, no son valores absolutos, sino niveles por encima de los cuales, aumenta la probabilidad de que se produzcan efectos adversos (enfermedad) y por debajo de los cuales ese riesgo es inexistente o muy bajo. Se presentan tres categorías (75):

- a) Concentración Promedio Ponderada en el Tiempo (CPT). Es aquella concentración, para 8 horas de exposición diaria, a la cual la mayoría de los trabajadores expuestos no presentarán efectos adversos en su salud.
- b) Concentración para Exposición de Corto Tiempo (CCT). Es aquella concentración en la cual el tiempo de exposición no deberá exceder de 15 minutos, hasta 4 veces por jornada y con períodos de no exposición de alrededor de una hora entre dos exposiciones sucesivas.
- c) Concentración Pico. (P). Es aquella concentración que no deberá ser excedida en ningún momento.

2.1.4. TOXICIDAD

Algunos agentes químicos pueden producir la muerte con pequeñas cantidades (miligramos), siendo considerados como muy tóxicos. Otros agentes químicos pueden no producir un efecto tóxico, aún cuando se administren en dosis muy elevadas, por ejemplo, en gramos (68).

Las sustancias tienen toxicidad diferente; así, para producir determinado efecto, como la muerte, son evaluadas a través de la DL_{50} . En base a esto y considerando la dosis letal probable por vía oral para el hombre, los compuestos se pueden clasificar de acuerdo a su toxicidad (27). Véase las tablas siguientes.

GRADOS DE TOXICIDAD	DL probable p/Humanos	AGENTE QUIMICO
1. Relativamente inocuas	15 g/kg	Cemento, jabones y detergentes no iónicos.
2. Prácticamente atóxicas	5 - 15 g/kg	Sflice
3. Ligeramente tóxicas	.5 - 5g/kg	Jabones y detergentes catiónicos
4. Moderadamente tóxicas	50 - 500mg/kg	Benceno, Tolueno y Xileno
5. Altamente tóxicas	1 - 50 mg/kg	Cianuro de sodio, trióxido de arsénico
6. Extremadamente tóxicas	1 mg/kg	Paraoxón (insecticida organofosforado)

Clasificación según la OMS

TOXICIDAD	mg/kg	Persona de 70 kg.
1. Supertóxico	5	7 gotas
2. Extremadamente tóxico	5 - 50	7 gotas - 1 cucharada
3. Muy tóxico	50 - 500	1 cda - 28 g
4. Moderadamente tóxico	500- 5 g	28 g - 1/2 lt.
5. Ligeramente tóxico	5 g- 15g	1/2 lt - 1 lt
6. Prácticamente no tóxico	15 g	1 lt.

Casarett and Doull's Toxicology

La toxicidad es un término cualitativo, ya que sí se producen los efectos o no, dependerá de la cantidad de sustancia química que se absorba (gravedad de la exposición, dosis) (98).

2.2. - AGENTES QUÍMICOS CONTAMINANTES DEL AMBIENTE LABORAL

Con el aumento de la producción y la utilización de compuestos químicos, el hombre ha quedado cada vez más expuesto a los efectos de algunos de éstos, muchos de los cuales son potencialmente tóxicos. Según estimaciones recientes, se han identificado unos seis millones de agentes químicos (92, 93). De ellas, sólo 60,000 se emplean comúnmente y de estas últimas sólo de 600 se conocen los niveles máximos permisibles, así mismo, entran en el mercado cada año cerca de 500 productos nuevos (17).

Los trabajadores de la industria pueden quedar expuestos a estos agentes durante la síntesis, la elaboración, el empaque de estas sustancias, o a causa de su empleo en el trabajo. Presentándose riesgos profesiona -

les que son generales a todas las ramas de la química, tales como; las quemaduras, las intoxicaciones y las afecciones alérgicas. Siendo las intoxicaciones el riesgo potencial más importante en la industria química (3).

2.3. - INTOXICACIONES QUIMICAS

Mientras que las otras industrias tienen por objeto la transformación o apropiación de materiales (por ejemplo; la metalúrgica, la de la madera, el textil), el fin de la industria química es hacer reaccionar entre sí agentes químicos para obtener otros con propiedades totalmente diferentes. Una gran parte de estos agentes químicos, ya sean materias primas, productos intermedios, catalizadores o productos finales, son generalmente peligrosos por ser explosivos, inflamables, corrosivos, tóxicos o sensibilizantes. Según el origen de las materias primas, la naturaleza de los reactivos o la de los productos finales, la clasificación de la industria química, se puede dar de la siguiente manera: química mineral, química orgánica, petroquímica, química de los plásticos, química farmacéutica, etc. (3).

Debido a la naturaleza de los productos manipulados en la industria, muchos de ellos se utilizan precisamente por razón de sus propiedades reactivas. La reactividad química y la actividad biológica muy frecuentemente se corresponden, es lógico pensar que las personas expuestas a estos productos estén sometidas a riesgos especiales. Por esta razón, es necesario estar constantemente en guardia respecto a los posibles efectos tóxicos, a corto y largo plazo, y para mantener las exposiciones de las personas por debajo de los niveles peligrosos. Se considera a un agen

te tóxico o contaminante del ambiente, aquel agente físico y elemento o compuesto químico o biológico, capaz de alterar las condiciones del ambiente del centro de trabajo y que, por sus propiedades, concentración y tiempo de acción puede alterar la salud de los trabajadores (3).

Las intoxicaciones son el riesgo más importante, más característico y a menudo más insidioso de la industria química. El origen de las intoxicaciones puede ser; criminal, suicida y accidental. Entre las intoxicaciones accidentales debemos distinguir la alimenticia, la medicamentosa y la profesional. Estos términos definen por sí mismos las circunstancias en que se ocasionan las intoxicaciones, que pueden ser crónicas y agudas (28).

Una intoxicación aguda se produce cuando hay una exposición de corta duración y el agente químico es absorbido rápidamente, en una o varias dosis, en un período no mayor de 24 horas, apareciendo los efectos de inmediato.

En la intoxicación crónica se requieren de exposiciones repetidas a muy bajas dosis durante períodos largos de tiempo.

Los efectos se manifiestan porque el agente tóxico se acumula en el organismo, es decir, la cantidad eliminada del agente es menor que la absorbida, o porque los efectos producidos por las exposiciones repetidas se suman (78, 56).

La extraordinaria variedad de productos químicos que implican riesgos de intoxicación para los trabajadores expuestos y una falta de registro sistemático nacional de los efectos adversos de agentes químicos específicos, impiden formular por el momento una clasificación precisa y com -

pleta de las intoxicaciones en el ambiente de trabajo que ocurren en nuestro país.

La CLASIFICACION que a continuación se describe fué construida en base a la INTOXICACION observada con mayor frecuencia en la Unidad de Toxicología y Dermatología de la Jefatura de Medicina del Trabajo.

2.3.1. CLASIFICACION DE LAS INTOXICACIONES QUIMICAS MAS FRECUENTES EN EL AMBIENTE LABORAL

El criterio que se utilizó para integrar ésta clasificación excluye a aquellas entidades patológicas que se relacionan con los efectos adversos de los productos químicos que se generan en los sitios de primer contacto con el organismo, como son el aparato respiratorio y la piel (13).

La selección y agrupación de los agentes químicos en las categorías generales que se mencionan enseguida se realizó fundamentalmente con base a su analogía química, propiedades, uso industrial y consumo. Por este motivo, a manera de orientación se adiciona un listado de industrias, procesos o productos industriales que indican las fuentes de exposición laboral más comunes para cada agente.

INTOXICACION	FUENTE DE EXPOSICION
1. - <u>Intoxicación por Metales</u>	
1.1. Compuestos inorgánicos de plomo	Fábricas de acumuladores, fundiciones, soldadura.
1.2. Compuestos orgánicos de plomo	Plomo tetraetilo (detonante de la gasolina).

FUENTE DE EXPOSICION

1.3. Mercurio metálico (elemental)	Fábricas de termómetros, barómetros, laboratorios.
1.4. Arsénico tri y pentavalente	Minería, metalúrgica.
1.5. Cromo hexavalente	Galvanoplastia, industria química.
1.6. Cadmio	Fábricas de baterías alcalinas, pigmentos, plásticos.
1.7. Manganeso	Minería, Fábricas de baterías de celda seca.

Las intoxicaciones por compuestos inorgánicos de metales pueden diferir de las ocasionadas por compuestos orgánicos en su fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento. El "órgano blanco" para cada tipo de compuesto también puede ser distinto según la edad. Por ejemplo, en el niño la intoxicación crónica por plomo inorgánico genera una encefalopatía, y en el adulto produce alteraciones que se deben a una interferencia en la vía de síntesis del hemo. En otros casos el órgano blanco es el mismo en cualquier edad como en la intoxicación por compuestos orgánicos de plomo que dañan severamente al sistema nervioso central (39). La mayor parte de las intoxicaciones por agentes de este grupo son crónicas, existiendo algunos casos de ingestión involuntaria tratándose entonces como accidente de trabajo (11).

FUENTE DE EXPOSICION

2. Intoxicación por Disolventes Orgánicos

2.1. Hidrocarburos alifáticos (C ₅ a C ₈)	Actividades con derivados del petróleo.
--	---

FUENTE DE EXPOSICION

2.2. Hidrocarburos aromáticos (benceno, tolueno, xileno)	Actividades con derivados del petróleo.
2.3. Hidrocarburos halogenados (triclorobenceno, tetracloruro de carbono, cloruro de metileno, etc.)	Desengrasado de piezas metálicas, uso de pinturas. Industria farmacéutica.
2.4. Alcoholes (metílico, etílico, isopropílico, etc)	Uso de pinturas, removedores, lociones. Ind. Farm.
2.5. Aldehidos (formaldehido)	Uso de desodorantes, fijadores de piezas anatómicas.
2.6. Cetonas (acetona, metilcetona)	Ind. Química. Laboratorios
2.7. Glicoles (etilenglicol, derivados)	Actividades de síntesis química.
2.8. Disulfuro de carbono	Fábricas de fibras sintéticas.

La intoxicación por disolventes orgánicos, especialmente entre ellos el thinner, representa la causa más frecuente de atención en la Unidad de Toxicología y Dermatología de la Jefatura de Medicina del Trabajo (93).

Los síntomas de la intoxicación aguda laboral por cualquier tipo de disolvente orgánico, se deben a la irritación de las mucosas expuestas, a los efectos asfixiantes leves y a los efectos por depresión moderada del funcionamiento del sistema nervioso central.

Estas manifestaciones clínicas son únicamente durante la exposición, son poco específicas y desaparecen al retirarse del sitio de trabajo. En cambio, los efectos tardíos de los disolventes orgánicos son específicos para cada tipo de disolvente. Es bien conocida la asociación causal entre exposición a benceno e hipoplasia medular, entre tetracloruro de carbono y hepatonefrotoxicidad, entre el disulfuro de carbono y aterogénesis temprana, etc. El disulfuro de carbono y algunos otros compuestos no

se utilizaban como disolventes, sin embargo se incluyen en este grupo por tener propiedades y efectos biológicos semejantes (33).

FUENTE DE EXPOSICION

3. Intoxicación por Monóxido de Carbono

Hornos, combustión incompleta del carbono.

4. Intoxicación por compuestos Nitrogenados

4.1. Anilinas y derivados

Uso de tintes, colorantes.

4.2. Aminas orgánicas (betanaftilaminas y análogos)

Uso de productos intermedios de síntesis química.

En general, los efectos tóxicos acumulativos sobre el sistema nervioso central, derivados de las intoxicaciones agudas y repetidas por disolventes orgánicos, o bien por monóxido de carbono y compuestos nitrogenados metahemoglobinizantes, producen tardíamente el denominado síndrome cerebral - síntomas mentales graves que aparecen súbitamente como: delirio, estado de confusión, desorientación de tiempo y lugar, distracción, inquietud y excitación. Los cuales son reversibles - (72).

FUENTE DE EXPOSICION

5. Intoxicación por Plaguicidas

5.1. Insecticidas (Organofosforados, carbamatos, organoclorados)

En formulación, transporte, almacenamiento y aplicación agrícola.

5.2. Rodenticidas (sulfato de talio, warfarínicos, fluoroacetato de sodio, arsenicales y mercuriales)

Formulación, transporte, almacenamiento y control de fauna nociva en bosques.

5.3. Nematicidas (nitrogenados heterocíclicos, dipiridilos)

Formulación y aplicación agrícola.

FUENTE DE EXPOSICION

5.4. Herbicidas (dibromocloropropano, ditiocarbamatos)

Formulación y aplicación agrícola.

5.5. Conservadores (pentaclorofenol, cloruro de metilo)

Consevación de madera, granos, fumigación.

Las intoxicaciones por este grupo de compuestos son de tipo agudo, ocasionadas por la ingestión accidental, contaminación o exposición masiva durante la aplicación de plaguicidas y fumigantes.

FUENTE DE EXPOSICION

6. Intoxicación por Gases Cáusticos

Cloro, óxidos de nitrógeno, amoniaco, fósgeno y los ácidos: fluorhídrico, clorhídrico, sulfúrico, crómico, etc.

Fábricas de baterías, tintorerías, limpieza y laboratorios.

Los gases cáusticos provocan, casi todos, la misma sintomatología. Su inhalación puede originar una irritación bronquial inmediata, un edema pulmonar cuyo carácter retardado es equívoco, un edema de glotis y alteraciones digestivas.

3. - OBJETIVO

Recopilar información acerca de los efectos nocivos de los agentes quí
micos sobre el humano en el ambiente laboral en México; las vías de entra
da; mecanismos de acción, así como plantear algunas medidas preventivas
a fin de evitar los riesgos de intoxicación en el trabajo.

4. - AGENTES CONTAMINANTES MAS COMUNES EN EL AMBIENTE LABORAL

Como ya se mencionó, con el aumento de la producción y utilización de compuestos químicos, el hombre ha quedado cada vez más expuesto a los efectos de algunos de éstos agentes, muchos de los cuales son potencialmente tóxicos.

En una revisión de los reportes de 311 empresas, visitadas por el Instituto Mexicano del Seguro Social, a nivel Distrito Federal zona suroeste y área metropolitana, se encontraron los diferentes agentes químicos causantes de las principales enfermedades de trabajo, por el período de 1980 a 1991.

El cuadro 1, muestra los agentes contaminantes más comunes del ambiente laboral, mientras que la tabla 1, muestra los niveles máximos permisibles de concentración de los agentes contaminantes más comunes, en el ambiente de los centros de trabajo, para jornadas de ocho horas.

Dentro de los agentes contaminantes observados en el cuadro 1, se presenta el ruido como uno de los tres tipos de agentes contaminantes más comunes (cuadro 2).

El ruido actúa sobre el órgano del oído y puede provocar efectos fisiopatológicos, los cuales principalmente son: fatiga auditiva, sorderas profesionales y traumatismos acústicos; además de estos efectos específicos existen otros efectos indirectos o no específicos; entre ellos se pueden mencionar las alteraciones del ritmo cardiaco y de la tensión arterial, alteraciones del sistema respiratorio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Otros efectos de caracter general que se presentan son los traducidos en sensaciones de malestar, estado de nerviosismo y sobre todo aumento en la fatiga. Ahora bien dentro de los efectos psicofisiológicos se puede citar que se manifiestan en el sueño, en dolores de cabeza, pérdida del aptito, molestias e insatisfucciones (31).

Cuadro 1. AGENTES CONTAMINANTES MAS COMUNES DEL AMBIENTE LABORAL

SUSTANCIAS QUIMICAS	FOLVOS
Acidos', Grasas, Resinas, Ceras, Sosa, Detergentes, Solventes", Alcoholes"', Pesticidas, CO, Cig nuro, Acido acetyl salicilico, Gasolina, Tetracloruro de carbo- no, Amoniaco, Heptano.	Metálicos: cromo, hierro, níquel, plomo, aluminio, cobre, zinc, estaño. Petroeos: sílice, marmol, cemento. Madera, Algodón, Asbesto, Harina, Papel, Pigmentos.

OTROS: Ruido, Temperatura, Rayos X.

'acético, clorhídrico, crómico, nítrico, sulfúrico, bórico, fosfórico.
"benceno, acetona, Thinner = tolueno 42 %, xileno 30 %, acetona 20 % y al-
cohol 8 %.

"'etilico, isopropilico.

Fuente: Visitas de Calificación de la Jefatura de Servicios Jurídicos del Departamento de Seguridad e Higiene en el Trabajo de la DLGN 3 s.c. del IMSS, por el período 1980-1991.

Cuadro 2. Relación de los Agentes Contaminantes más comunes

Empresas = 311

Agentes Contaminantes = 376'

QUIMICOS = 150'

POLVOS = 113'

RUIDO = 113'



Fuente: Visitas de calificación del Departamento de Seguridad e Higiene en el Trabajo de la DLGN 3 s.o. del IMSS, por el periodo 1980 - 1991, zona sureste del Distrito Federal y área metropolitana.

' reportes; tomando en cuenta que en algunas empresas se da más de un agente contaminante.

En el cuadro 3 se presenta la relación de los agentes contaminantes más comunes de una manera más detallada, en cuanto a agentes contaminantes y zona; Distrito Federal y área metropolitana (estado de México, Iztapalapa, Tlalpan y Vallejo).

En el cuadro 4 se presentan las enfermedades profesionales, es decir, aquellas enfermedades que se obtienen debido a la acción continua de una causa que tiene su origen en el trabajo.

Tabla 1. NIVELES MAXIMOS PERMISIBLES DE CONCENTRACION DE LOS CONTAMINANTES (SOLIDOS, LIQUIDOS Y GASEOSOS) MAS COMUNES, EN EL AMBIENTE DE LOS CENTROS DE TRABAJO, PARA JORNADAS DE OCHO HORAS.

CONTAMINANTE	NMP de concentración	
	ppm	mg/m ³
Acetona -----	1000	2400
Acido acético -----	10	25
Acido fosfórico -----	-	1.0
Acido nítrico -----	2	5
Acido sulfúrico -----	-	1.0
Acido clorhídrico -----	-	1.0
Alcohol etílico -----	1000	1900
Alcohol isopropílico (piel) ---	400	980
Algodón (polvos) -----	-	0.2
Aluminio, metal y óxido -----	-	10
Aluminio (humos de soldadura) ---	-	5
Amoníaco -----	50	35
Anilina y homólogos (piel) ---	2	10
Asbesto -----	5 fibras/cc	5 m
Benceno -----	(10)'	(30)'
Cemento -----	-	5-10
Cianuros (como Cn piel) -----	-	5
Cloro -----	1	3
Cobre, humo, polvo y niebla ----	-	1.0
Cromato de zinc -----	-	0.5'
Cromo metal -----	-	0.5
Estaño compuestos inorgánicos excepto SnH ₄ y SnO ₂ (como Sn) ---	-	2.0
Estaño compuestos orgánicos ----	-	0.1
Hierro, sales solubles -----	-	1.0
n-Heptano (piel) -----	400	1600
Humos de soldadura -----	-	5
Madera, polvo, madera dura ----	-	5
Negro de humo -----	-	3.5
Níquel metal -----	-	1.0
Oxido de zinc, polvos -----	-	5-10
Plomo, polvos inorgánicos, hu- mos y polvos como Pb -----	-	0.15
Silicato de calcio -----	-	5-10
Sílice amorfo -----	706 mppmc"	-
Tetracloruro de carbono -----	10'	65'
Tolueno (toluol piel) -----	200	750
Xileno (o, m, p, piel) -----	100	435

'Cancerígenos potenciales. () el valor de 10 ppm entró en vigor el 28 de mayo de 1987. "mppmc: millones de partículas por metro cúbico. Fuentes Reglamento General de Seguridad e Higiene en el Trabajo, 1992.

Cuadro 3. Relación de los Agentes Contaminantes

	'D.F.		'Área metropolitana	
	Casos	%	Casos	%
Ruido	67	27.5	45	34.1
Solventes	54	22.13	23	17.42
Polvos metálicos	18	7.41	13	9.85
Polvos petreos	24	9.85	8	6.1
Acidos	8	3.28	18	13.63
Algodón	16	6.56	7	5.3
Grasas, Resinas, Ceras	7	2.86	2	1.5
Gasolina	4	1.64	1	0.75
Anilina	5	2.05	2	1.5
Asbesto	6	2.45	2	1.5
Detergentes	8	3.3	1	0.75
Amoniaco			3	2.3
Madera y papel	7	2.86	3	2.3
Monóxido de carbono	3	1.23		
Sosa			2	1.5
Rayos X	1	0.41	1	0.75
Tetracloruro de carbono			1	0.75
Heptano	1	0.41		
Negro de humo	1	0.41		
Pesticidas	1	0.41		
Cianuro	2	0.82		
Aspirina	2	0.82		
Alcohol	2	0.82		
Harina	4	1.64		
Temperatura	3	1.23		
TOTAL	244	100	132	100

Ftes: Visitas de calificación del Departamento de Seguridad e Higiene en el Trabajo de la DIGN S.O. del IMSS, por el período 1980-1991, zona suroeste del D.F. y Área metropolitana.

Total de empresas = 311. Total de reportes de agentes contaminantes=376
 'Empresas en el D.F.= 214 'Empresas en el Área metropolitana = 97.

Cuadro 4. Enfermedades Profesionales más comunes y Agentes Contaminantes que las provocan

AGENTE	ENFERMEDAD PROFESIONAL	PORCENTAJE
Solventes, Acidos	Dermatitis	8.61
Polvos, CO, Humos de soldadura, sílice.	Neumoconiosis	17.24
Solventes, Polvos	Bronquitis	32.18
Ruido	Cardiopatía bilateral	4.02
Ruido	Trauma acústico	25.58
Asbesto, Cemento	Asbestosis	1.72
Ruido	Hipoacusia	2.28
Algodón	Bisinosis	1.72
Solventes: thinner (tolueno, xileno, acetona y alcohol), Benceno	Intoxicación	1.14
Plomo	Plumbismo	0.86
Solventes, CO, y compuestos nitrogenados	Síndrome Orgánico	0.57
Polvos de hierro	Siderosis pulmonar	0.28
Rayos X	Leucopenia	0.28
Ruido	Otitis media	0.57
Temperatura	Enf. por frío	0.86
Polvos	Asma	0.57
Ruido	Sordera	1.14
Benceno	Púrpura trombocitopénica	0.28

Ptes: Visitas de calificación del Departamento de Seguridad e Higiene en el Trabajo de la DLON 3 s.o. del INSS, por el período 1980 - 1991, zona suroeste del D.F. y área metropolitana.

Considerando los datos de cada una de las enfermedades de trabajo anteriores, en la figura 3 se ilustra, de una manera más específica el porcentaje que presentan las diferentes vías de entrada de los agentes tóxicos más comunes, dada la naturaleza de la misma enfermedad.

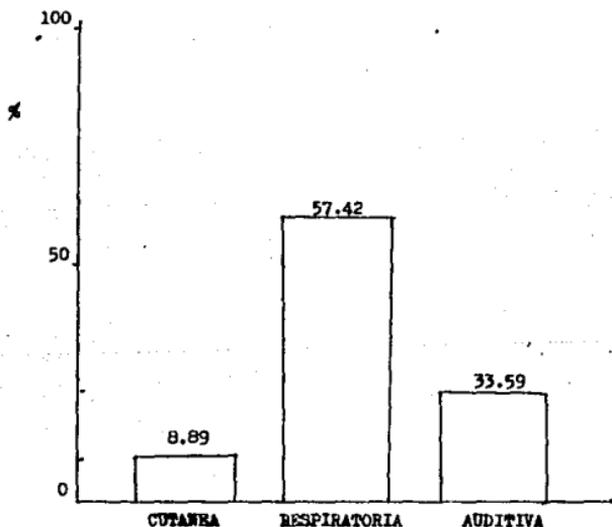


Fig. 3. Porcentaje que presentan las vías de entrada de los agentes tóxicos según el tipo de enfermedad profesional reportada de la revisión de las 311 empresas realizadas por el IMSS por el periodo 1980 - 1991, zona suroeste y área metropolitana.

4.1. - VIAS DE ENTRADA DE LOS TOXICOS EN EL ORGANISMO

Para producir sus efectos nocivos, un tóxico debe estar presente en concentraciones apropiadas en sus sitios de acción. Tomando en cuenta que las concentraciones alcanzadas dependen de la cantidad de tóxico expuesto, el grado y la velocidad de su absorción, distribución (unión o depósito en los tejidos), biotransformación y excreción modifican dichas concentraciones (82).

Las principales vías de entrada de los tóxicos son la vía oral, la pulmonar, cutánea y la mucosa. A pesar del poder de absorción de la mucosa bucal, lingual y faríngea, no es valorable la absorción de los tóxicos por esta vía debido a su tránsito rápido (87).

La vía respiratoria y la cutánea son las que con mayor frecuencia constituyen las puertas de entrada de los tóxicos industriales; sin embargo, una sustancia química inhalada puede ser secundariamente absorbida en pequeñas cantidades por vía digestiva, debido a que los mecanismos de depuración pulmonar pueden transportarla a través del movimiento mucociliar y también por macrófagos a nivel de la laringe, y así, secundariamente, ser deglutida. No obstante, la vía digestiva desempeña un papel muy secundario en la producción de las intoxicaciones profesionales (10).

4.1.1. VIA RESPIRATORIA

El aparato respiratorio sirve para suministrar oxígeno al organismo y eliminar anhídrido carbónico. Consta de las vías respiratorias (fig. 4); nariz-faringe-laringe-tráquea-bronquiolos (formando el "espacio muerto",

con una capacidad de 120-150 ml), y tiene como función conducir, humidificar y calentar el aire, así como captar las partículas de tamaño superior a 3 μ m, y la región alveolar (fig. 4), en donde se lleva a cabo el intercambio gaseoso, $\text{CO}_2 - \text{O}_2$ (27).

La vía respiratoria es la principal en la absorción de los tóxicos industriales, cuando se presentan en forma de gases o vapores (amoníaco, vapores ácidos, óxidos nítricos, acetileno, gases derivados de hidrocarburos como el metano, propano, butano, etc.); humos (se generan por una combustión incompleta, son sólidos más finos de un diámetro de 0.01 - 1 micra: CO, humos de soldadura); neblinas y aerosoles (suspensión de gotas de un líquido en el aire o en algún gas: amog, insecticidas) y polvos finamente divididos que están en suspensión en la atmósfera de los locales de trabajo (plomo, hierro, zinc, sílice, cemento, etc.). La extensa superficie pulmonar (aprox. 100 m^2), el contacto alveolo-capilar a través de una fina membrana epitelial de gran capacidad de difusión y el eludir la barrera hídrica, hacen de esta vía la más importante en la absorción de los tóxicos industriales (68).

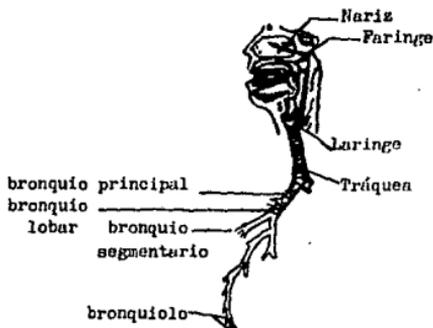


Fig. 4. Diagrama de las vías respiratorias (27)

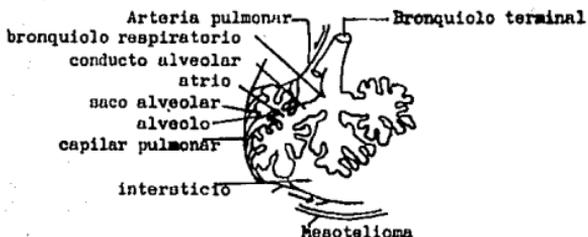


Fig. 5. Diagrama del lóbulo secundario (27).

4.1.2. VIA CUTANEA

En la figura 6 se muestra la constitución de la piel. La vía cutánea tiene importancia en toxicología industrial en cuanto a la absorción de tóxicos, por cuanto existen numerosas sustancias que son capaces de ser absorbidas a través de la piel intacta, como es el caso del mercurio (101), compuestos organometálicos y los solventes orgánicos (82), por sus propiedades físicoquímicas. Y otras, por estar disueltas en disolventes de los lípidos que facilitan su penetración cutánea, como es el caso de la nicotina (102), derivados aromáticos nitrados y aminados (103), disolventes colorados (104), tetraetilo de plomo, plaguicidas organofosforados (105), y derivados inorgánicos como ocurre con algunas sales de talio (106) y de cromo (107).

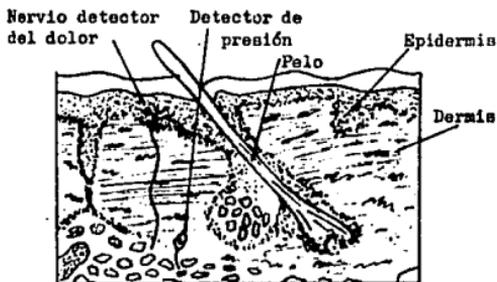


Fig. 6. Constitución de la piel (4).

4.1.3. VIA DIGESTIVA

El sistema digestivo es la ruta normal del alimento ingerido y disminuye el tamaño de las grandes moléculas alimenticias hasta transformarlas en productos finales absorbibles (fig. 7).

Los contaminantes químicos en el agua de beber y/o en la comida penetran a los tejidos humanos vía el tracto gastrointestinal (como plaguicidas en vegetales, y partículas ambientales como; polvos, compuestos orgánicos en el agua) (31). La ingestión también puede contribuir a causa de los químicos que fueron inicialmente inhalados, algunos polvos y partículas ambientales, desde entonces el material depositado en o disuelto en la cubierta de la mucosa bronquial es eventualmente tragado (56).

Aunque la absorción puede ocurrir donde quiera a lo largo del tracto gastrointestinal la región principal para translocaciones efectivas está en el intestino delgado. La enorme capacidad de este órgano es debido a la presencia en la mucosa intestinal de proyecciones o salientes, llamadas vellosidades, cada una de las cuáles contiene una red de capilares, que resultan en una larga y efectiva área de superficie de absorción (15).

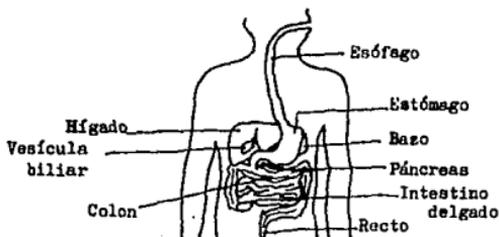


Fig. 7. Sistema Digestivo (27).

4.2. - ABSORCION

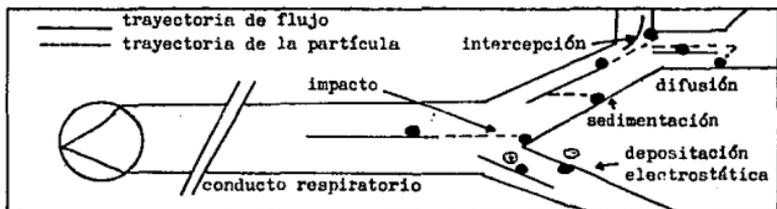
Se entiende por absorción el proceso por el cual una sustancia atraviesa las membranas e ingresan en la circulación sanguínea (74).

Dependiendo de su naturaleza específica, un tóxico químico puede ejercer su acción tóxica en varios sitios del cuerpo. Por la vía de entrada, tracto respiratorio, tracto digestivo, o la piel, el químico puede tener un efecto local. De cualquier modo, para las acciones en otros sitios más allá de la vía de entrada, el químico puede ser absorbido a través de una o más membranas del cuerpo y entrar a la circulación general, desde la cual puede afectar tejidos internos (incluyendo la misma sangre). La distribución primaria de cualquier químico en el cuerpo es, por esto, más altamente dependiente de su habilidad para atravesar membranas biológicas (19).

4.2.1. FACTORES QUE AFECTAN LA ABSORCION

1. TAMAÑO DE PARTICULA

Para partículas atmosféricas, el parámetro más crítico que afecta los modelos y la eficiencia de su depósito en la superficie es el tamaño de partícula. El mecanismo para el depósito de la partícula dentro de los conductos respiratorios se ilustra como sigue:



(Lippmann and Schlesinger 1984) (56)

Las partículas se encuentran generalmente con diámetros no mayores a $0.1\mu\text{m}$. Los gases o vapores y los polvos finamente divididos entran rápidamente en contacto con la superficie de los conductos respiratorios por difusión molecular, es decir, se distribuyen a lo largo de dichos conductos, así la penetración de las partículas dentro de los conductos del pulmón está determinado por flujo convectivo, movimiento del aire en el cual las partículas se encuentran suspendidas (1).

La absorción se efectúa a través de 400 millones de alveolos. A este nivel, se absorben preferentemente gases y líquidos volátiles e incluso partículas más pequeñas que $0.5\mu\text{m}$. Se acepta que el mecanismo de dicha absorción es un transporte pasivo por simple difusión gaseosa, siguiendo una diferencia de presión entre el aire alveolar y la sangre capilar, a través de la membrana alvéolo-capilar. Por lo tanto, cuanto mayor es la concentración del gas en el aire inhalado, mayor es su presión parcial (Ley de Dalton), más rápidamente su difusión (Ley de Fick), mayor su solubilidad en la sangre (Ley de Henry) y mayor su absorción (68).

Para partículas más grandes de $0.5\mu\text{m}$, el depósito por sedimentación ocurre en pequeños y medianos conductos. Para partículas con un diámetro más grande, hasta $2\mu\text{m}$, la inercia de la partícula es suficiente para causar movimiento, para desviarla de la trayectoria de flujo, resultando en un depósito por impacto sobre superficies de bajo flujo en conductos de mediano y gran tamaño (56).

Después de haber sido depositadas en la región alveolar, las partículas pueden ser disueltas y absorbidas en el flujo sanguíneo, penetrando a circulación sistémica. Si las partículas no son fácilmente solubles,

éstas pueden ser fagocitadas por macrófagos alveolares y ser transferidas directamente al sistema linfático, donde pueden permanecer por largo tiempo (51, 20) o ser removidas junto con los macrófagos a la escalera mucociliar de la región traqueobronquial hacia el tracto gastrointestinal para su eliminación (5).

La absorción de partículas tiende a ser más lenta que la absorción de gases o vapores, y parece ser controlada primeramente por la solubilidad y las características de las partículas en transferencia a través de las membranas.

2. COEFICIENTE DE PARTICION

La piel es generalmente una barrera efectiva contra la entrada de agentes químicos ambientales, al ser absorbido por esta ruta (absorción percutánea), un agente químico debe atravesar un número de capas celulares antes de tener acceso a la circulación general (4).

La epidermis representa la barrera primaria para la absorción percutánea, la dermis es libremente permeable para muchos materiales. El pasaje continuo a la epidermis ocurre por difusión pasiva. Los factores principales que afectan la absorción percutánea son el coeficiente de partición de las sustancias químicas, que es la manera de expresar la solubilidad en lípidos de un compuesto; el sitio en el cuerpo; el flujo sanguíneo local y la temperatura de la piel. Químicos tales como el dimetilsulfóxido y el ácido fórmico, alteran la integridad de la piel y facilitan la penetración de otros materiales por incremento en la permeabilidad de la capa de tejido córneo de la epidermis. Cambios moderados en la permeabili-

dad pueden también resultar seguidos de aplicaciones tópicas de acetona, alcohol metílico y alcohol etílico (42).

En resumen los daños cutáneos pueden aumentar la absorción percutánea; sin embargo, algunos detergentes y agentes químicos pueden seguir una ruta accesoria, que es, entrando a través de los folículos pilosos, glándulas sudoríparas y glándulas sebáceas (59). La figura 8; muestra la penetración de agentes tóxicos y sus niveles de acción.

Acción sobre la superficie.	Disolventes, ácidos, anhídridos, bases	Acción disolvente y deshidratante.		Película Hidrolipídica	Efecto tóxico local
Acción local y Acción sistémica	Irritantes Tl, As, Formol, ácido pícrico, metales pesados	Acción tiolprivo, acción tanante coagulante		Epidermis	Efecto tóxico local
	Metales (Hg), compuestos orgánicos, ésteres fosfóricos, nicotina, nitrilos, aminas, fenoles, compuestos organoclorados (insecticidas)	Penetración y distribución por vía sanguínea		Dermis	Efecto tóxico sistémico

Fig. 8. Penetración de agentes tóxicos por vía cutánea; niveles de acción. (Weil, 95).

3, GRADO DE IONIZACION

Aunque la difusión pasiva es el principal proceso de absorción, el sistema de transporte activo también permite atravesar el epitelio intestinal a los nutrientes insolubles en lípidos y a los iones inorgánicos (cloruros, sulfatos, fosfatos), y son responsables del aumento de algunos tóxicos químicos, como en el caso del plomo, ya que puede ser absorbido por la vía que normalmente transporta los iones calcio (19, 62).

Los materiales absorbidos desde el tracto gastrointestinal entran tanto por sistema linfático o por la circulación sanguínea; el material es recreado más tarde al hígado, donde puede ser excretado activamente en la bilis. De aquí es secretado en el intestino nuevamente formando un ciclo conocido como circulación enterohepática, el cual involucra contaminantes que sufren degradación metabólica en el hígado. Por ejemplo, el DDT mediante la circulación enterohepática, un producto de su metabolismo en el hígado es excretado en la bilis, al mínimo en animales experimentales (Hayes, 1965) (56).

Varios factores modifican la absorción por esta vía; así un decremento en la movilidad gastrointestinal aumenta la absorción. Los contenidos específicos del estómago y las secreciones pueden reaccionar con el contaminante, cambiando a éste en sus propiedades fisicoquímicas, por ejemplo la solubilidad e incluso alterando su toxicidad, como ejemplo se tiene que la toxicidad de los nitratos es mayor para los niños de corta edad debido al elevado pH del tracto gastrointestinal (108). El tamaño de partícula ingerido también afecta, debido a que la velocidad de disolución es inversamente proporcional al tamaño de partícula (52).

4.3. DISTRIBUCION Y ACUMULACION

El tóxico una vez que ha ingresado al organismo, se distribuye en éste en función del flujo sanguíneo, de la cantidad de agua en los tejidos, de la solubilidad del tóxico, siguiendo en principio, los gradientes de concentración entre un tejido y la sangre (74).

En la distribución de los agentes químicos influyen diferentes factores como el ejercicio, con el aumento de la velocidad circulatoria, hace llegar más rápido al tóxico a los tejidos, pero este mismo ejercicio aumenta la presión arterial lo que a nivel del riñón, lleva a una mayor filtración y mayor eliminación de los tóxicos, se ha observado que al cesar la exposición y continuar el ejercicio éstos se vuelven al aire espirado y se eliminan más rápido (87).

Otro factor en la distribución es el estado nutritivo, especialmente cuando no hay pánículo adiposo, que al ser un tejido metabólicamente poco activo que puede almacenar una importante cantidad de tóxico sin que se manifiesten efectos. Lo inverso también es posible, un tóxico acumulado en el tejido adiposo puede pasar a la sangre, alcanzar a otros tejidos y provocar una intoxicación en caso de adelgazamiento súbito; esto puede suceder en el curso de otras enfermedades que llevan a la inanición; esto se ha descrito para tóxicos liposolubles como el hexaclorobenceno y el cadmio (78).

En resumen, la solubilidad en lípidos, el tamaño de partícula, el grado de ionización, la afinidad a tejidos específicos o los componentes tisulares, afectan la distribución de un contaminante químico. La distribu-

ción interna puede variar con el tiempo después de la exposición. Por ejemplo, inmediatamente seguido a la absorción en el cuerpo, el plomo inorgánico se encuentra localizado en el hígado, riñón y en los glóbulos rojos. Dos horas más tarde, alrededor del 50 % está en el hígado. Un mes más tarde, aproximadamente el 90 % del plomo remanente está localizado en hueso (Hammond 1969, 55).

Algunos agentes químicos tienden a almacenarse en tejidos específicos debido a propiedades fisicoquímicas, tales como la solubilidad y absorción selectiva o la combinación con macromoléculas, como proteínas. Además el almacenamiento de un agente químico a menudo ocurre cuando la velocidad de metabolismo o excreción. Los sitios de almacenamiento o de enlace pueden no ser los sitios de acción tóxica. Por ejemplo, el plomo inorgánico es almacenado principalmente en hueso pero su acción principal es sobre los tejidos blandos del cuerpo; como el hígado, páncreas, sistema nervioso central; el DDT se acumula en el tejido adiposo (11), pero algunos de sus efectos tóxicos se manifiestan a nivel de enzimas en el hígado y en el riñón (109).

Si el sitio de almacenamiento no es el sitio de acción tóxica, este sitio puede ser un mecanismo protector, y sólo la forma que circula libremente del contaminante es la que produce efectos nocivos. Los contaminantes que son almacenados, pueden permanecer en el cuerpo por años sin efectos. De cualquier modo, la acumulación puede producir enfermedades que se desarrollan lentamente, como el envenenamiento crónico por cadmio (37), el cual consiste en pérdida del sentido del olfato, tos, disnea, pérdida de peso, anemia, lesión hepática y renal.

4.4. - BICTRANSFORMACION

En general, las reacciones de biotransformación pueden ser divididas en dos tipos: reacciones de la fase I y las reacciones de la fase II. Las reacciones de la fase I son reacciones catabólicas (oxidación, reducción e hidrólisis). Las reacciones de la fase II son reacciones de síntesis en las cuales una molécula adicional está enlazada covalentemente a la original o al metabolito en orden para formar un producto conjugado más hidrosoluble (figura 9, 98).

Así, todos los mecanismos de biotransformación están dirigidos hacia la producción de metabolitos, compuestos más polares, que pueden ser rápidamente eliminados del cuerpo.

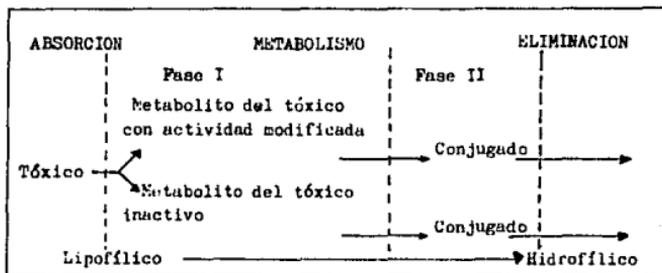


Fig. 9. Reacciones de la fase I y fase II en la biodisposición de los tóxicos y drogas.

Las reacciones de la fase II también pueden preceder a las de la fase I (98).

La biotransformación no necesariamente favorece la eliminación de los agentes tóxicos, sino que transforma los agentes tóxicos en compuestos de mayor toxicidad; como ejemplos, se tiene; en el caso de exposición a metanol, éste se biotransforma en formaldehído, siendo responsable de

producir ceguera; la 2-naftilamina se oxida a 2-naftihidroxilamina, la cual se considera que produce cáncer en la vejiga (103); el tetraetilo de plomo se transforma en trietilo de plomo, produciendo efectos sobre el sistema nervioso como cefalea, irritación, trastornos visuales, encefalitis (alucinaciones, convulsiones, coma), parálisis (39). El fluoracetato y el fluoracetato, que originan fluoracetato, el cual bloquea el ciclo de Krebs (110); el paratión se convierte en paraoxón, siendo éste un inhibidor potente de la acetilcolinesterasa (64). Otros ejemplos son el acetaminofen, cloruro de vinilo, dióxido de etileno y N-hexano (98). Las especies de oxígeno activo, tales como; superóxidos, radical hidroxilo y oxígeno, que en algunos casos pueden ser generados en el hígado por rompimiento de los procesos metabólicos, pueden causar daño al tejido y posibilidad de inicio del proceso de carcinogénesis (16).

Así mismo, la biotransformación puede reducir la toxicidad, como en el caso del cianuro el cual se biotransforma en tiocianato (76); el fenol se conjuga, dando origen al fenilglucurónico el cual se vuelve inerte y es eliminado por la orina (110).

En la tabla 2 se encuentran los diferentes tipos de reacciones en la biotransformación.

En la figura 10 se presentan las reacciones de biotransformación que puede sufrir cada uno de los tóxicos en el hombre, según el tipo de agente químico.

Tabla 2. Reacciones de Biotransformación. Fase I

Tipo de reacción	Cambio estructural	Substrato farmacológico
Oxidaciones Oxidaciones dependientes del citocromo P-450: Hidroxilaciones aromáticas		Acetaminbida, propranolol, fenobarbital, fenitoina, fenilbutazona, amfetamina, warfarina, 17 α -etil-estradiol, naftaleno, benzopreno
Hidroxilaciones alifáticas	$RCH_2CH_3 \rightarrow RCH_2CH_2OH$ $RCH_2CH_2 \rightarrow RCH(OH)CH_3$	Amobarbital, pentobarbital, secobarbital, cloroproparidol, dipropileno, meprobamato, etilfenilol, fenilbutazona, digoxina
Epoxidación		Aldrin
Dealquilación oxidativa N-Dealquilación	$RNHCH_3 \rightarrow RNH_2 + CH_3O$	Morfina, etilmorfina, benzofetamina, aminopirina, cafeína, teofilina
O-Dealquilación	$ROCH_3 \rightarrow ROH + CH_3O$	Codeína, p-nitroanisol
S-Dealquilación	$RSCH_3 \rightarrow RSH + CH_3O$	6-Metilguanine, metitalol
N-Oxidación		
Aminas primarias	$RNH_2 \rightarrow RNHOH$	Andina, clorfeniramina
Aminas secundarias		2-Acetaminofluoreno, acetaminofén
Aminas terciarias		Nicotina, metacualona
S-Oxidación		Tioridacina, cimetidina, clorpromacina
Desaminación	$RCH(NH_2)CH_3 \rightarrow R-C(OH)(NH_2)CH_3 \rightarrow R-C(=O)CH_3 + NH_3$	Amfetamina, diazepam
Desulfuración		Tiopental
Desclorinación	$CCl_4 \rightarrow [CCl_3] \rightarrow CHCl_3$	Tetracloruro de carbono
Oxidaciones independientes del citocromo P-450: Flavín monooxigenasa (enzima de Ziegler)	$R_2N \rightarrow R_2N^+ - O^- \rightarrow R_2N^+ - OH^-$ $RCH_2N-CH_2R \rightarrow RCH_2-N(OH)-CH_2R$ 	Clorpromacina, amitriptilina, benzotriptamina
Oxidaciones que dependen del citocromo P-450		Metimazol, propylthiouracil

(Katzung, 98)

Tabla 2. Reacciones de Biotransformación Fase I (Cont.)

Tipo de reacción	Cambio estructural	Substrato farmacológico
Amino oxidasas	$RCH_2NH_2 \rightarrow RCHO + NH_3$	Feniletilamina, adrenalina
Deshidrogenaciones	$RCH_2OH \rightarrow RCHO$	Etanol, hidrato de cloral
Reducciones		
Reducciones azo	$RN=NR_1 \rightarrow RNH-NHR_1 \rightarrow RNH_2 + R_1NH_2$	Prontosil, tartracina
Reducciones nitro	$RNO_2 \rightarrow RNO \rightarrow RNHOH \rightarrow RNH_2$	Nitrobenzeno, cloramfenicol, clozapam, dantroleno
Reducciones carbonilo	$\begin{array}{c} RCR \\ \\ O \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} RCH_2R' \\ \\ OH \end{array}$	Metirapona, metadona, naloxona
Hidrólisis		
Esteres	$R_1COOR_2 \rightarrow R_1COOH + R_2OH$	Procaina, succinilcolina, aspirina, clofibrato, metilfenidato
Amidas	$RCONHR_1 \rightarrow RCOOH + R_1NH_2$	Procainamida, lidocaina, indometacina

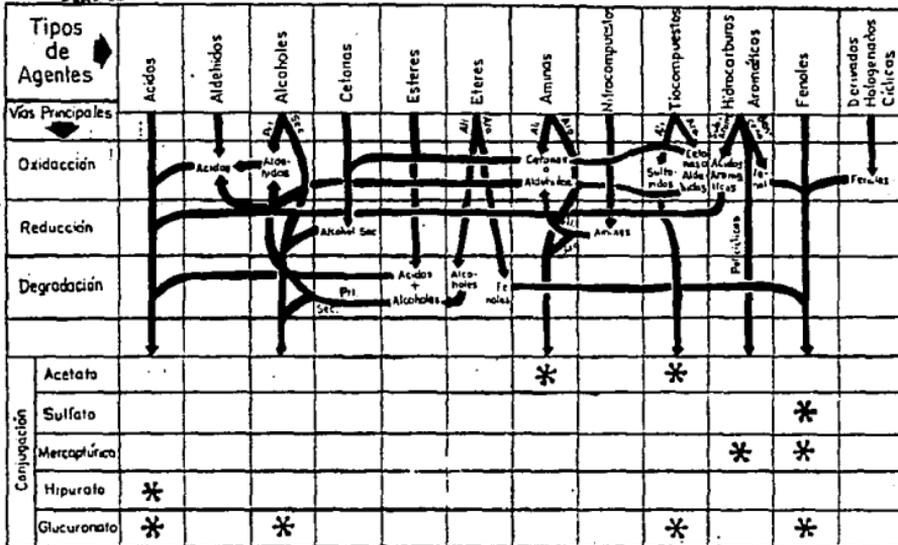
(Katzung, 98)

Tabla 2. Reacciones de Biotransformación Fase II

Tipo de conjugación	Reactivo endógeno	Transferasa (localización)	Tipos de sustratos	Ejemplos
Glucuronidación	UDP ácido glucurónico	UDP-Glucuronil transferasa (microsomas)	Fenoles, alcoholes, ácidos carboxílicos, hidroxilaminas, sulfonamidas	Nitrofenol, morfina, acetaminofén, diazepam, N-hidroxiadipsona, sulfatazol, meprobamato, digitoxina, digoxina
Acetilación	Acetil-CoA	N-Acetil-transferasa (citósol)	Aminas	Sulfonamidas, isoniacida, clonacepam, dapsona, mesalina
Conjugación con glutatión	Glutatión	GSH-S-transferasa (citósol, microsomas)	Epóxidos, óxidos arenos, grupos nitro, hidroxilaminas	Acido etacrínico, bromobenceno
Conjugación con glicina	Glicina	Acetil-CoA glicina transferasa (mitocondrias)	Derivados acetil-CoA de los ácidos carboxílicos	Acido salicílico, ácido benzoico, ácido nicotínico, ácido emameco, ácido colico, ácido desoxicólico
Conjugación con sulfato	Fosfoadenosil fosfo-sulfato	Sulfotransferasa (citósol)	Fenoles, alcoholes, aminas aromáticas	Estrona, anilina, fenol, 3-hidroxicumarina, acetaminofén, metildopa
Metilación	S-Adenosilmetionina	Transmetilasas (citósol)	Catecolaminas, fenol, aminas, histamina	Dopamina, adrenalina, piridina, histamina, tiouracilo

(Katzung, 98)

Fig. 10. REACCIONES DE BIOTRANSFORMACION DE AGENTES TOXICOS EN EL HOMBRE



(Weil, 95)

4.5. - ELIMINACION

La excreción se refiere a la eliminación de sustancias que ya no van a ser utilizadas en el organismo y que proceden de las células y la corriente sanguínea. Las vías excretoras son el aparato respiratorio (aire espirado), aparato renal (orina) y el aparato digestivo (heces, bilis), entre otros (38).

Del funcionamiento de estos aparatos depende en gran medida la capacidad del organismo de eliminar los tóxicos, así una insuficiencia hepática o renal son factores que agravan la exposición a tóxicos y que deben ser considerados en la vigilancia de los trabajadores expuestos (78). Así también, algunas secreciones del organismo tienen la posibilidad de eliminar agentes tóxicos; el sudor sirve como un fluido excretor para algunos compuestos que contienen sulfuro y compuestos que generalmente son solubles en agua (38). La leche es la secreción más importante para la eliminación de algunas sustancias químicas, como el PCB (bifenilo policlorinado), y el alcohol. Las glándulas salivales eliminan pequeñas cantidades de agentes tóxicos como sales de metales pesados, poco ionizadas (41, 2).

4.5.1. ELIMINACION POR VIA RENAL

La vía renal es muy importante en la eliminación de los agentes tóxicos siendo eliminados por esta vía muchos agentes químicos y sus productos de biotransformación (10, 79). Son eliminados a través de la orina por el mismo mecanismo por el cual normalmente se eliminan los productos del metabolismo. Los agentes tóxicos polares, que son solubles en el agua del plasma, son filtrados por el glomérulo, concentrados en los túbulos

y eliminados por la orina. La eliminación renal, depende de la filtración glomerular, y ésta depende de la provisión de sangre al riñón (es relativamente constante en el animal sano) y de la concentración de los agentes tóxicos no unidos a proteínas plasmáticas (57). La concentración del agente tóxico del plasma, disponible para la filtración glomerular, es dependiente de la dosis, de la absorción, de la unión a proteínas plasmáticas y de la polaridad de los compuestos (74). Los compuestos lipofílicos atraviesan más rápido las membranas y se distribuyen en los tejidos en mayor cantidad que los compuestos polares. Todo compuesto lipofílico que es biotransformado a un compuesto más polar se elimina fácilmente, y en este caso el proceso de biotransformación juega un papel importante en la eliminación, así como en la conjugación para formar compuestos más solubles y fácilmente eliminados por la orina (90). Como ejemplo se tiene al cadmio (79), arsénico inorgánico (10) y fenol (110).

4.5.2. ELIMINACION POR VIA RESPIRATORIA

Las sustancias que a la temperatura normal del cuerpo se presentan en forma de gases, son eliminados principalmente por la expiración o vía pulmonar. Debido a que los líquidos están en equilibrio con la fase gaseosa, aquellos pueden también ser eliminados por esta ruta (cloruro de vinilo, dicloroetileno) (9, 73). La cantidad de tóxico eliminado por los pulmones, está relacionado con su presión de vapor, este principio es muy usado para determinar la cantidad de etanol en el organismo. Los tóxicos muy volátiles como el éter etílico, son casi exclusivamente eliminados por vía pulmonar. Esta eliminación se realiza por difusión gaseosa y en proporción inversa al vapor de retención.

Los gases con coeficiente de solubilidad sangre/gas bajo, como el etileno y el óxido nitroso, son fácilmente eliminados, mientras que aquellos con un coeficiente de solubilidad sangre/gas más elevado, se eliminan lentamente, como el éter (41).

El tiempo de tránsito total de partículas depositadas sobre varios bronquiolos terminales va de 2 a 24 horas en humanos sanos, tiempo relativo para la fase de eliminación bronquial (74). La eliminación de partículas mediante macrófagos en el árbol bronquial toma lugar por encima de un período de varias semanas. Las partículas depositadas en los conductos alveolares son fagocitadas por macrófagos dentro de alrededor de 6 horas, pero el movimiento de eliminación puede variar algunas semanas (20). Las partículas que no fueron fagocitadas por macrófagos tienden a ser incorporadas en las células epiteliales intersticiales donde son lentamente eliminadas por disolución o como partículas por la vía linfática (56).

Los tiempos de eliminación por estas fases posteriores dependen fuertemente de la naturaleza química de las partículas y su tamaño, con tiempos medios recorriendo desde alrededor de 30 a 1000 días (55).

Todas las características de los tiempos de eliminación citados se refieren a partículas inertes y no tóxicas en pulmones sanos. Los tóxicos pueden variar drásticamente los tiempos de eliminación, como el de eliminación mucociliar, alveolar. Los materiales inhalados afectan las velocidades de eliminación mucociliar incluidos el ácido sulfúrico, ozono, dióxido de sulfuro y formaldehído. La eliminación alveolar mediante macrófagos está afectada por el dióxido de sulfuro, dióxido de nitrógeno y la sílica. El humo del cigarro se conoce por afectar las fases posteriores de

las zonas de eliminación alveolar en una dosis-dependiente. Los caminos de eliminación también como las velocidades pueden ser afectadas por estos tóxicos químicos, afectando la distribución, la retención de partículas y su dosificación (54).

4.5.3. ELIMINACION POR VIA DIGESTIVA

Después de la administración oral y una vez absorbido, el agente químico pasa al sistema linfático o a la circulación porta. Los agentes químicos que aparecen en la circulación porta, son transportados directamente al hígado. Un gran número de agentes químicos absorbidos en el intestino son eliminados a través de la bilis, produciéndose un ciclo desde el intestino, al hígado, a la bilis y nuevamente vuelve al intestino. A este ciclo se denomina circulación enterohepática. El hígado puede biotransformar a un agente químico, conjugarlo con ácido glucurónico o sulfatos y eliminarlo a través de la bilis al intestino (90) y ser nuevamente reabsorbido en la circulación porta. Varios plaguicidas organoclorados entran en la circulación enterohepática. Entre los ejemplos tenemos al DDT, dieldrín, eldrín y metoxicloro (61, 64).

Aunque el hígado no excreta a muchos compuestos diferentes como lo hace el riñón, el hígado está en posición ventajosa con respecto a la excreción, particularmente de metabolitos.

Hay por lo menos tres sistemas de transporte activo desde el hígado a la bilis; uno para ácidos orgánicos, uno para bases orgánicas y uno para compuestos neutrales orgánicos. Es probable la existencia de un sistema de transporte para metales. Por ejemplo, el 5-fluoruracilo es absorbido

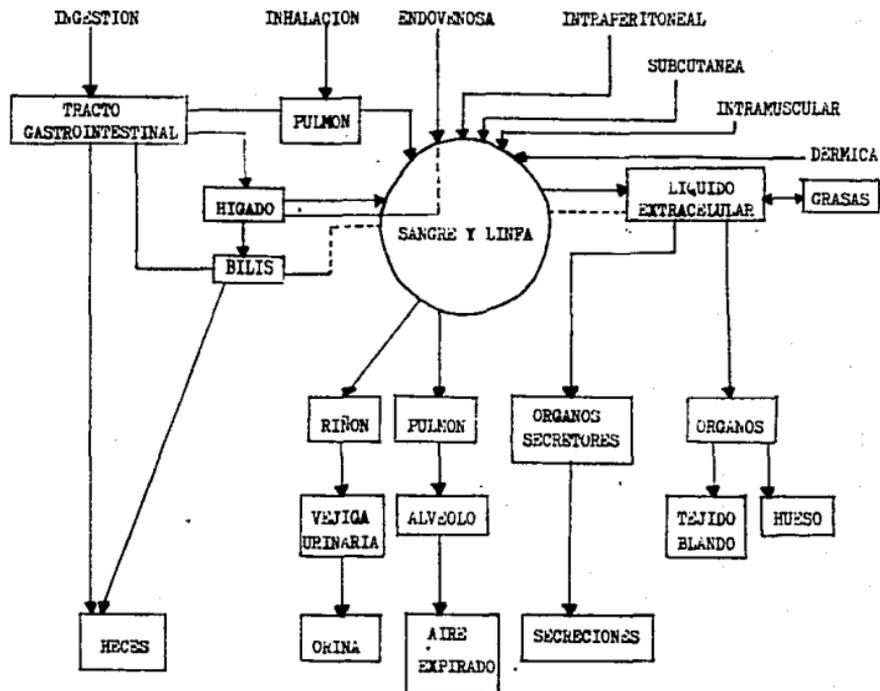


Fig. 11. Vías de Absorción, Distribución, y Eliminación agentes tóxicos en el organismo humano (Casarett, L.J.).

por el mismo sistema de transporte que la pirimidina (19); el talio es transportado por el sistema que normalmente usa el hierro (53); mientras que el plomo puede ser absorbido por el mismo sistema que el del calcio (62).

En general, parece que los compuestos con pesos moleculares más grandes que 300 o 325 son más frecuentemente encontrados en la bilis, mientras que los compuestos con peso moleculares más pequeños son encontrados con más frecuencia en la orina, (38).

Las enfermedades del hígado pueden producir una reducción en la capacidad excretora así como también la capacidad metabólica del hígado. Un número de fármacos incrementan la velocidad de excreción hepática por aumento en la velocidad de flujo biliar. Por ejemplo, el fenobarbital produce un incremento en el flujo biliar que no se relaciona a su habilidad para inducir enzimas metabolizantes (74).

En la figura 11 se ilustran mejor las vías de absorción, distribución y eliminación de los agentes tóxicos en el organismo humano.

4.6. - FACTORES QUE CONDICIONAN LA ACCION DE LOS AGENTES TOXICOS INDUSTRIALES

La toxicidad puede expresarse en términos mecánicos, o sea, el resultado de dos reacciones opuestas; la sustancia tóxica actúa sobre el organismo humano, el organismo humano actúa sobre la acción de la sustancia tóxica; la respuesta del organismo representa solamente una pequeña parte del potencial del tóxico ingerido (47).

Algunos factores afectan la toxicidad de un compuesto o la respuesta de un individuo a un agente tóxico; las variables fisicoquímicas que son los estados químicos y físicos del compuesto y que van a ser los responsables de que dicho agente pueda atravesar las membranas biológicas, llegar al sitio de acción y ejercer su efecto, pero no solo de sus propiedades fisicoquímicas va a depender que el agente tóxico ejerza su acción sino de las variables fisiológicas como la absorción, distribución, metabolismo y excreción, que como se menciona en incisos anteriores van a afectar la acción de los agentes tóxicos. Así, el rompimiento de los procesos fisiológicos puede alterar marcadamente la toxicidad de los agentes químicos, particularmente químicos ambientales marcando ellos mismos menor o mayor toxicidad dependiendo de los cambios en la fisiología del huésped, (38).

Además existen otros factores que pueden modificar el efecto de una sustancia tóxica y que no garantizan que las personas expuestas a una misma concentración de la sustancia no presentarán daño a su salud. Estos factores pueden ser de diversa índole, agrupándolos de la manera siguiente:

FACTORES INDIVIDUALES

- Genéticos
- Edad
- Sexo
- Estado de Nutrición deficiente
- Ingestión de fármacos
- Enfermedades intercurrentes; aquellas que ocurren en el curso de otro padecimiento con el cual no guarda relación.

FACTORES AMBIENTALES

- Temperatura
- Humedad
- Presión atmosférica
- Fatiga; trabajos físicos intensos, trabajos puramente visuales, privación del sueño, etc.

Otros factores dentro del ambiente laboral pueden ser los relacionados a la exposición a los agentes tóxicos en relación a la duración y frecuencia de la exposición, concentración y dosis del agente, la vía y sitio de exposición, el tiempo de exposición y el tiempo de vida media (relación que existe entre el volumen y la depuración y la forma más útil en el cálculo de la dosificación de un fármaco o de un agente tóxico).

Según el tiempo de exposición, las propiedades de las sustancias químicas y las características biológicas del órgano afectado, las lesiones podrán ser transitorias o permanentes y los daños podrán o no remediarse mediante un proceso de regeneración.

5. - M E C A N I S M O D E A C C I O N

Al conocer como actúan en el organismo las sustancias tóxicas, pueden interpretarse los hechos químicos y clínicos y deducir el tratamiento terapéutico de la intoxicación. El estudio del modo de acción de un tóxico, ha sido instrumento de investigación bioquímica y fisiopatológica de otras funciones orgánicas, no obstante, existen muchas lagunas en esta área, y se puede afirmar, que son muy pocos los elementos o compuestos químicos cuyo modo de acción se conoce completamente. Ello ocurre no sólo con los tóxicos tradicionales de la industria, sino también y con mayor frecuencia, en los innumerables compuestos químicos que cada año se incorporan a los procesos tecnológicos industriales, que como ya se mencionó son cerca de 500 los compuestos que cada año se incorporan al mercado industrial (98).

En la figura 12 se encuentra simbolizada la ruta por medio de la cual

un tóxico produce un efecto.

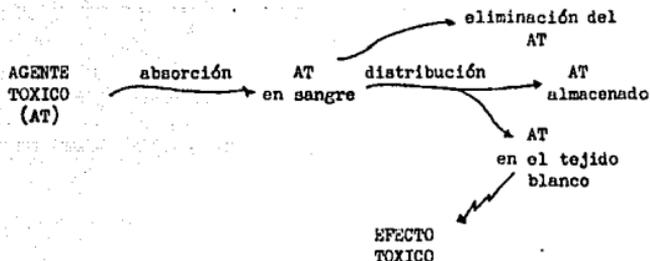


Fig. 12. El agente tóxico (AT) es absorbido en el flujo sanguíneo, del cual puede ser eliminado y/o distribuido a varios tejidos donde puede ser almacenado o ejercer su efecto tóxico (tejido blanco) (37).

Los mecanismos principales de acción toxicológica son los siguientes:

- Acción Histica Directa del Tóxico.
- Bloqueo Enzimático.
- Inhibición Enzimática.
- Estimulación Enzimática.
- Acción por Hipersensibilidad.

ACCION HISTICA DIRECTA

La acción tóxica sobre los tejidos se ejerce por fijación del tóxico sobre los elementos celulares impidiendo sus funciones bioquímicas específicas o alterando profundamente su estructura. Dentro de este mecanismo se encuentran los agentes que interfieren en la transferencia de oxígeno, como por ejemplo, ocurre en la intoxicación por monóxido de carbono, ácido

cianhídrico, anilina y por hidrógeno sulfurado. Debido a que su acción es directamente sobre los elementos celulares, como la hemoglobina, impidiendo sus funciones bioquímicas como lo es el transporte de oxígeno celular (72, 74).

ACCION POR BLOQUEO ENZIMATICO

El bloqueo enzimático es, quizás, el principal mecanismo de acción de los tóxicos industriales, y es conocida como la teoría del receptor, la cual asume que el compuesto debe combinarse con un receptor para actuar. El receptor no es una estructura imaginaria. Este puede ser un sitio de enlace a una proteína de transporte, o parte de una membrana, o el sitio activo de una enzima (37).

Así, se tiene que, sea cual fuere la naturaleza y el tipo del receptor, éste se ocupa por una molécula activa para iniciar el efecto. El efecto se presume a ser reversible. Así tan pronto como el tóxico es disociado desde el receptor, el efecto cesa. Por lo tanto, la teoría del receptor no describe el mecanismo de acción de los compuestos que actúan irreversiblemente, tales como los carcinógenos (16).

Los compuestos exógenos farmacológicamente activos, y muchos que son toxicológicamente activos, actúan por enlace a sitios importantes, sobre enzimas o sobre las macromoléculas regulatorias. El sitio en el cual los compuestos exógenos se enlazan, es uno altamente especializado para aceptar compuestos endógenos, ya sea un intermediario metabólico o una molécula regulatoria tal como un neurotransmisor u otra hormona. Así, un com

puesto debe llenar ciertos requerimientos de tamaño, configuración, y - carga eléctrica antes de poderse enlazar al sitio receptor. El receptor altamente selectivo puede ser activado solamente por compuestos exógenos que se parezcan al activador natural, o agonista (94).

La ocupación de un receptor por un tóxico puede realizarse por inhibición o por inducción enzimática. Como ejemplos se tienen a los hidrocarburos aromáticos como el benceno, tolueno y xileno, además del plomo (33, 22).

INHIBICION ENZIMATICA

La inhibición enzimática consiste, (valga la expresión), en evitar las reacciones bioquímicas de la enzima ejercida por el tóxico. Puede ser competitiva y reversible cuando la acción inhibitoria se ejerce desplazando al sustrato propio de la enzima por otro sustrato con el cual no ejerce su normal comportamiento bioquímico. La acción inhibitoria de tipo no competitiva e irreversible es cuando se ejerce por enlace covalente del tóxico con la enzima, y aunque este nuevo compuesto no es de gran estabilidad química, comportan casi siempre la irreversibilidad (37).

En algunos casos, esta acción de bloqueo enzimático también puede realizarse por desplazamiento de un activador o cofactor, necesario para la síntesis o acción de una determinada enzima. Así ocurre con el desplazamiento o captación de algunos oligoelementos metálicos, indispensables para que se completen algunas reacciones enzimáticas, como ocurre con los grupos sulfhidrilos, por los metales pesados y el arsénico normal (53,69).

INDUCCION ENZIMATICA Y ESTIMULACION

Es un mecanismo de acción toxicológica de bloqueo enzimático mediante inducción, y consiste en la alteración de la regulación de la velocidad de síntesis de una enzima clave, en un ciclo metabólico por un compuesto químico. La acumulación celular del compuesto final del ciclo inhibe, a su vez, directamente a la enzima clave (inhibición por retroacción) y de síntesis de nuevas moléculas de enzimas (represión del producto final). Mientras la inhibición por retroacción es un mecanismo de acción rápida, la inhibición por represión es de acción lenta, porque la enzima que queda es potencialmente activa (37).

En ambos casos, la inducción o la inhibición están limitadas por la disponibilidad de los sitios receptores, como lo muestra la figura 13; la concentración de un tóxico al sitio receptor, X , está representada gráficamente contra la fracción; el efecto esperado por encima del máximo efecto, θ/θ_m . La curva mostrada es una hipérbola. Esta relación se expresa más fracuentemente como en la figura 14, la curva dosis-respuesta es sigmoidea; nótese que la sección media aproximadamente lineal puede ser ajustada a lo largo de la curva, desde el 20 al 80 por ciento de máximo efecto (74).

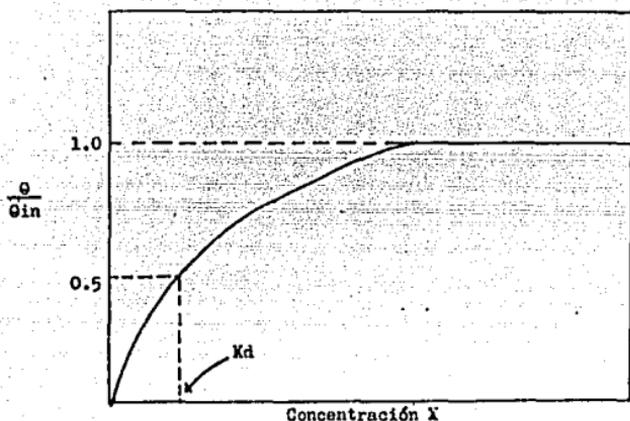


Fig. 13. La dependencia de la fracción de máximo efecto sobre la concentración del tóxico, K_d es la constante de disociación para el enlace del tóxico al sitio receptor crítico. (O'Flaherty 1981, 37).

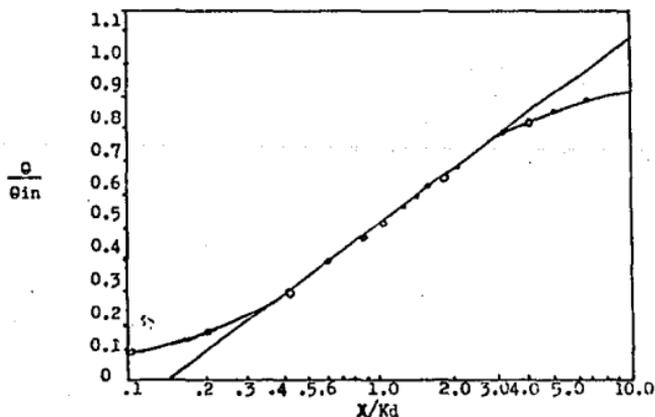


Fig. 14. El log. dosis-efecto teórico de la relación de máximo efecto. El efecto y la concentración son expresados en formas dimensionales, como fracción de máximo efecto, θ/θ_{in} , y como fracción de la constante de disociación, X/K_d respectivamente. (O'Flaherty 1981, 37).

ACCION POR HIPERSENSIBILIDAD

La hipersensibilidad es el estado en el que el cuerpo o parte de él reacciona en forma exagerada a los estímulos externos de diversos compuestos químicos, la toxicidad de un compuesto químico en parte se debe a factores hereditarios como la poca actividad o ausencia de una determinada enzima. Quizás el caso más demostrativo sea el del mecanismo de acción tóxica de los nitro y amino derivados de los hidrocarburos cíclicos, siendo causa de su acción metahemoglobinizante una disminución de origen hereditario de la glucosa-6-fosfatasa (74).

5.1. - AGENTES CONTAMINANTES: SU MECANISMO DE ACCION, EFECTOS TOXICOS EN EL AMBIENTE LABORAL, Y TRATAMIENTO.

AGENTES CONTAMINANTES QUE INTERFIEREN EN LA TRANSFERENCIA DE OXIGENO

Los agentes químicos que actúan por este mecanismo son monóxido de carbono, anilina y ácido cianhídrico (37).

MONOXIDO DE CARBONO

El monóxido de carbono (CO), es producido por la combustión incompleta del carbono o materiales carbonados. La fuente más común de monóxido de carbono son los gases de automóviles, gas de calefacción, estufas de keroseno, hornos, además, se sabe que la combustión incompleta de gas natural o combustibles del petróleo, pueden contener hasta un 5 % de CO (99).

El monóxido de carbono se combina con la hemoglobina transformándola en carboxihemoglobina (COHb), la cual es incapaz de transportar oxígeno

y trae como consecuencia anoxia tisular. La afinidad del CO para la hemoglobina humana, es alrededor de 210 veces mayor que para el oxígeno (O₂) y por ello el CO desplaza al O₂ combinado con la Hb al estado de carboxi hemoglobina (COHb) (72):



En la molécula de COHb, el hierro está como Fe²⁺, además la determinación de la cantidad de COHb en la sangre es un dato valioso para detectar la exposición al monóxido de carbono.

La intoxicación por CO puede provocar cefalea leve, irritabilidad, fatiga, vómitos, confusión, incoordinación, desvanecimiento transitorio o convulsiones e incontinencia (incapacidad para controlar las funciones excretoras, como la defecación o la micción) y hasta la muerte por paro respiratorio (99).

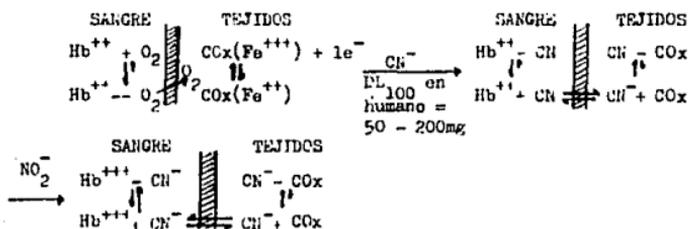
Tratamiento; retirar al paciente de la exposición, administrar oxígeno a 100%, con mascarilla, hasta que la carboxihemoglobina sanguínea se encuentre a bajo de la cifra peligrosa. La concentración de carboxihemoglobina debe bajar a 50% en una hora o dos. Si la cifra sanguínea de ésta excede al 20%, considérese la administración de oxígeno hiperbárico.

ACIDO CIANHIDRICO

El ácido cianhídrico (HCN) es usado como fumigante y en diversas síntesis químicas. Las sales de cianuro son usadas para limpiar, endurecer y refinar metales, además, se utiliza para la recuperación del oro de los minerales (99).

Aparentemente, el mecanismo por el cual el cianuro causa envenenamiento, es la inhibición del sistema citocromo oxidasa el cual es necesario para la utilización del oxígeno en las células. El ión cianuro se combina con el Fe^{3+} de la citocromo oxidasa, último eslabón de la cadena respiratoria, bloqueando así la respiración celular. El radical cianuro puede ser inhibidor de numerosas enzimas que contienen hierro y cobre (76).

La citocromo oxidasa es la enzima más sensible al cianuro; in vitro una concentración de cianuro de 10^{-8} M es suficiente para producir una reducción del 50% de la actividad enzimática (68), el esquema siguiente muestra el mecanismo de acción tóxica del cianuro y de su antagonismo por nitrito.



Esquema, mecanismo de acción tóxica del cianuro y de su antagonismo por nitrito, (Ariens, 115).

En la intoxicación aguda; la ingestión o inhalación de grandes cantidades de cianuro (10 veces la DL 0,5mg/kg) causa inconsciencia inmediata, convulsiones y muerte en 1 a 15 minutos. La ingestión, inhalación o absorción cutánea de una cantidad cercana a la dosis letal causa vértigo, respiración rápida, vómito, bochornos, cefalea, pulso rápido e inconsciencia. En la intoxicación crónica, la inhalación repetida de pequeñas cantidades de cianuro causa, entre otras cosas, vértigo, debilidad, congestión pulmo

nar, pérdida de apetito, de peso y deterioro mental (99).

Tratamiento, se administra, en este caso, nitrito de amilo o de sodio a fin de transformar la hemoglobina en metahemoglobina; una concentración del 10 al 20% de metahemoglobina no representa un riesgo. El ión cianuro se combina con el Fe^{3+} de la metahemoglobina para producir cianometahemoglobina y libera la citocromo oxidasa. La administración de tiosulfato de sodio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) estimula la formación de tiocianato (SCN^-) que es eliminado por vía renal:

$$\text{S}_2\text{O}_3^{2-} + \text{CN}^- \longrightarrow \text{SO}_3^{2-} + \text{SCN}^-$$

Los compuestos de cobalto tienen gran afinidad por el cianuro (94). El EDTA-Co se ha utilizado en experimentación, obteniéndose buenos resultados como antídoto contra la intoxicación por cianuro (57).

ANILINA

La anilina es usada en tintas de imprenta, tintas para marcar ropa, pinturas, removedores de pinturas y en la síntesis de tintes (99).

La ingestión de 1g de anilina ha causado la muerte, aunque ha habido recuperación después de ingerir 30g. La DL en animales de experimentación (ratones) es de 400mg/kg (99). La anilina actúa a través de un intermediario para transformar la Hb en metahemoglobina que es incapaz de fijar al O_2 . En un sujeto, 65mg de anilina aumentarían la cifra de metahemoglobina en 16% en menos de 2 horas. La intensa metahemoglobinemia puede producir asfixia lo suficientemente grave como para lesionar las células del SNC. Estos compuestos a veces provocan hemólisis (103).

Los hallazgos patológicos en muertes producidas en forma aguda por la anilina incluyen sangre color chocolate, lesiones en el riñon, hígado y

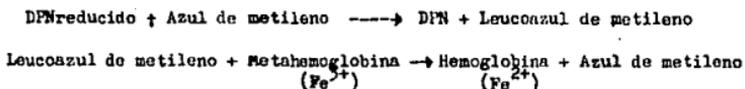
bazo, así como hemólisis. Pueden ocurrir ulceraciones en la pared de la vejiga y necrosis. La β -naftilamina, que contamina a la anilina comercial, causa papilomas en la vejiga después de una exposición de uno a treinta años. Estos papilomas se hacen malignos si no son extirpados. (16).

Las principales manifestaciones en el envenenamiento con estos compuestos son cianosis e ictericia (60).

Tratamiento; intoxicación aguda, remover el tóxico de la piel lavándola completamente con agua y jabón. Si el tóxico fué ingerido, extraerlo mediante lavado gástrico o emesis y considérese el empleo de carbón activado. El carbón activado es el absorbente más eficaz, cada gramo de carbón activado absorbe de 100 a 1000 mg del tóxico (103).

Para la metahemoglobinemia grave, administrar azul de metileno, 0.1ml/kg (1mg/kg) de una solución a 1% IV lentamente, para revertir la metahemoglobina a hemoglobina normal.

El hierro férrico de la metahemoglobina puede ser reducido a hierro ferroso (hemoglobina) más prontamente por la administración de azul de metileno. Después de la administración, el azul de metileno es convertido rápidamente a una leucobase por medio de la acción de la coenzima difosforidín-nucleotido (DPN). Esta leucobase reduce rápidamente la forma férrica (Fe^{3+}) a la forma ferrosa (Fe^{2+}) del hierro. Las reacciones son como sigue:



La reacción continúa en presencia de DPN reducido. En ausencia de met

hemoglobina, la administración de azul de metileno convertirá una pequeña porción de hemoglobina en metahemoglobina (99).

AGENTES CONTAMINANTES QUE ALTERAN LA SINTESIS DEL GRUPO HEMO

Los agentes químicos que actúan por este mecanismo son hidrocarburos aromáticos como el benceno, tolueno y xileno y el plomo.

HIDROCARBUROS AROMATICOS: BENCENO, TOLUENO Y XILENO

Estos compuestos se utilizan comúnmente como solventes en cementos de hule y plásticos. El tolueno es el ingrediente usual en el cemento que se utiliza para intoxicarse inhalándolo. En animales experimentales, las toxicidades del benceno, tolueno y los tres xilenos, son similares ya sea por inyección o inhalación, y la concentración mortal varía de 2-5g/kg; el benceno es el más tóxico. La toxicidad del benceno en el hombre es al rededor de 0.2g/kg y para el tolueno y xileno es de 0.5-1g/kg. En la práctica, la baja de vapor de xileno reduce el peligro de inhalación de esta sustancia (90, 82).

En grandes cantidades, estos compuestos deprimen al SNC; la exposición repetida a pequeñas cantidades de benceno o tolueno deprimen la médula ósea (111).

Por inhalación o ingestión; los síntomas producidos por la exposición leve son vértigo, debilidad, euforia, cefalea, náusea, vómito, opresión torácica e inestabilidad en la marcha. Si la exposición es más intensa, los síntomas progresan hacia visión borrosa, temblores, irregularidad en el latido ventricular, incluyendo fibrilación ventricular, parálisis bul-

bar, inconsciencia y convulsiones.

Después de la exposición al benceno o tolueno aparecen anemia, petequias y hemorragias anormales. La anemia puede progresar hasta la aplasia completa de la médula ósea, especialmente después de envenenamiento por benceno. La mayoría de los síntomas se deben a que el benceno puede alterar la síntesis del grupo hemo, debido a que se ha evidenciado que este compuesto estimula la síntesis de la δ -ALA-sintetasa, lo que produce un aumento en la concentración hepática del δ -ALA y como consecuencia de otros precursores del hemo. Como la vía metabólica directa que lleva a la formación del grupo hemo no puede usar todos estos precursores, éstos serán desviados a la formación de productos secundarios, como consecuencia habrá un incremento en las porfirinas produciéndose lo que se conoce como Porfiria Hepática en la cual puede haber dolor abdominal intenso, con dilatación del abdomen y vómitos, acompañado todo ello en ocasiones por alguna manifestación neurológica, como crisis epilépticas. En la figura 15 se muestra la regulación de la síntesis del grupo hemo y en que etapa se desarrolla la Porfiria Hepática (97).

En los centros de trabajo en que se utiliza el benceno, se debe contar siempre con una ventilación adecuada. La concentración de benceno en el aire debe ser verificada frecuentemente (47).

Tratamiento; retirar al enfermo del lugar y dar respiración artificial con oxígeno. Eliminar el hidrocarburo ingerido mediante lavado gástrico, teniendo cuidado de evitar la aspiración (99).

Controlar la excitación o convulsiones con diazepam, 0.1mg/kg/IV aplicado lentamente. Mantener al paciente en reposo absoluto en cama hasta -

que se restablezca la respiración normal (47). Tratar la anemia mediante transfusiones repetidas de sangre.

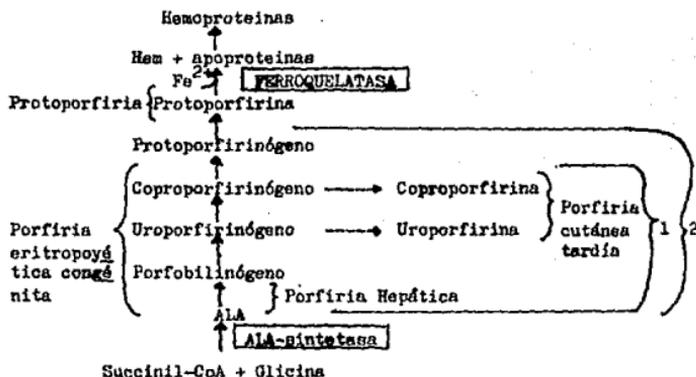


Fig. 15. Patrones de excreción de porfirina y precursores de porfirina en la orina, en las porfirias, en relación con la vía de biosíntesis del hem. Los intermediarios de la vía, excretados en exceso durante la fase aguda de cada una de las porfirias, se encuentran colocados dentro de las llaves. ALA = ácido δ -aminolevulínico. 1. Coproporfirina hereditaria, 2. Porfiria variegata (98).

PLOMO

El plomo es usado como metal de imprenta, en acumuladores, pinturas industriales, soldaduras, forros para cables eléctricos, en esmaltado de alfarería, hule, juguetes, gasolina y aleaciones de latón (99).

La dosis mortal del plomo absorbido se calcula en 0.5g. Los efectos tóxicos más graves son el resultado de la acción del plomo sobre el encefalo y sistema nervioso periférico. Pero como se elimina muy lentamente tiende a acumularse también en hueso, hígado, páncreas, dientes y encías.

Este agente químico ejerce su acción tóxica inhibiendo enzimas neces

rias para la síntesis del grupo hemo y las principales atepas de esta sin tesis son las que se indican en la figura 16.

Los efectos producidos por la acción del plomo a esos niveles son: aumento de la protoporfirina IX en eritrocitos, inhibición de la δ -aminolevulinicodehidratasa (δ -ALAD) en los eritrocitos, eliminación urinaria de ácido δ -ALA superior a lo normal (22).

Los síntomas de la intoxicación crónica aparecen gradualmente, y consisten en fatiga, dolor de cabeza, irritabilidad y respiración difícil debido a la anemia. Si está afectado el intestino, suele haber estreñimiento, náuseas y un fuerte dolor abdominal. Así mismo, es posible que se produzcan trastornos nerviosos y lesión cerebral permanente (39). La intoxicación aguda produce intensos calambres, vómitos, diarrea negra o sanguinolenta, dolor abdominal agudo, convulsiones, delirio y coma (99).

Tratamiento; el antídoto más usado contra esta intoxicación es el EDTA cálcico-disódico (EDTA-Ca-Na₂), aunque en México no se comercializa con calidad de antídoto y en su lugar se ocupa la d-penicilamina (112).

Esta última tiene mayor afinidad por el metal por lo que se considera menos efectiva. Algunos estudios recientes indican que el EDTA-Ca-Na₂ puede tener efectos secundarios indeseables, por lo que se ha propuesto el EDTA-zinc como alternativa terapéutica (113). Algunos autores reportan el uso del ácido dimercaptosuccínico como antídoto para el plomo (114).

La intoxicación por ingestión debe tratarse mediante lavado gástrico con sulfato de magnesio diluido o con solución de sulfato de sodio, o bien por medio de emesis. Trátase el edema cerebral con manitol y prednisona (99).

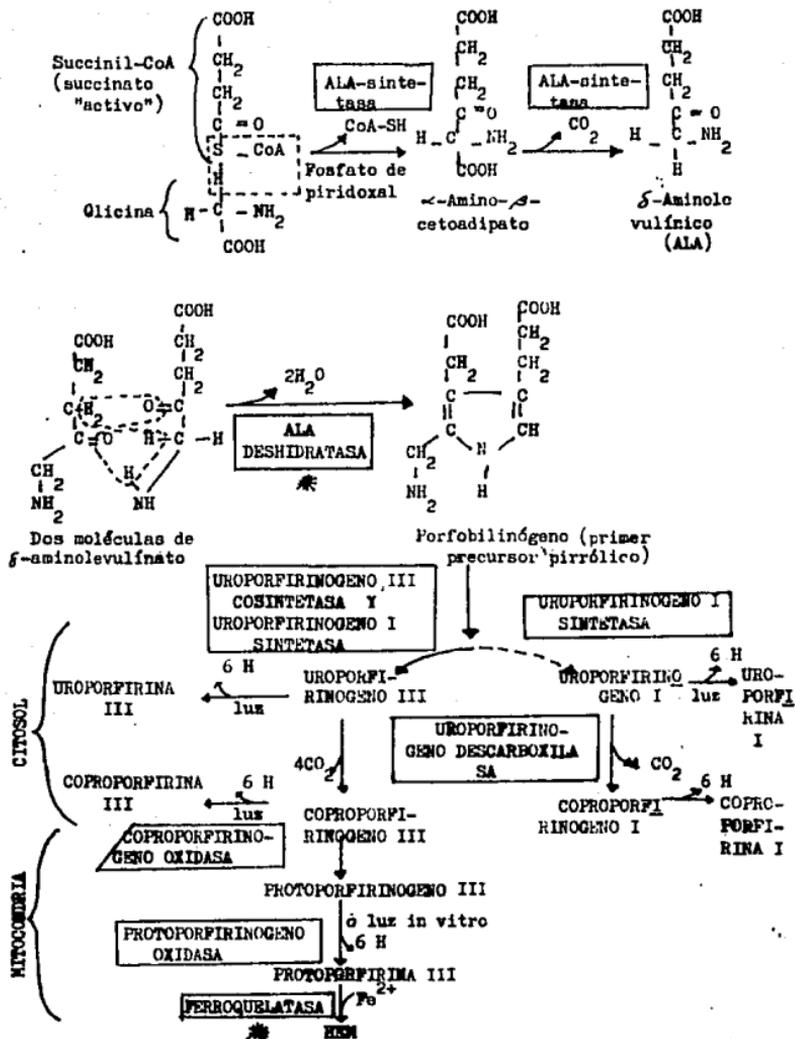


Fig. 16. Síntesis del grupo HEM. El plomo induce grandes trastornos en la biosíntesis del grupo hem, provocando la excreción de porfirinas y sus precursores en la orina. Las enzimas más sensibles a su acción son la deshidratasa del ácido δ -amino-levulínico y la ferroquelatasa (98).

AGENTES CONTAMINANTES QUE DESTRUYEN LOS TEJIDOS POR ACCION QUIMICA DIRECTA

Los agentes que actúan por este mecanismo son los ácidos y las sustancias corrosivas similares como los álcalis. Generalmente estas sustancias son usadas para limpiar metales y otros productos, así como en una variedad de reacciones químicas (60).

Los ácidos corrosivos destruyen los tejidos por acción química directa. La proteína tisular es convertida en proteínato ácido, el cual se disuelve en el ácido concentrado. La hemoglobina es convertida en hematina ácida y oscura y es precipitada (la hematina es la sustancia que da color característico y las propiedades de transportar oxígeno de la hemoglobina). La intensa estimulación por el ácido causa pérdida del reflejo del tono muscular (99, 60).

Los hallazgos patológicos son corrosión e irritación. Después de la ingestión, frecuentemente se encuentra la perforación por corrosión del esófago y estómago. El área en contacto se tinte de color pardo o negro excepto en el caso de los ácidos nítrico y pícrico, que producen una mancha amarilla. A menudo se encuentra sangre precipitada en el estómago. El epitelio del esófago puede descamarse en partes o totalmente. El ojo muestra denudación del epitelio corneal y, en casos graves, edema y necrosis de los tejidos más profundos (47).

La inhalación de vapores ácidos o gases irritantes causa tos, sensación de ahogo y síntomas variables de cefalea, vértigo, esputo espumoso y cianosis. Los hallazgos físicos concomitantes son estertores húmedos, hipo e hipertensión arterial (99).

Por contacto cutáneo los síntomas son dolor intenso y manchas pardas o amarillentas. Las quemaduras usualmente penetran en su totalidad el grosor de la piel, tienen bordes definitivos y sanan lentamente con formación de cicatriz. En el cuadro 5 se muestra las sustancias ácidas y corrosivas similares, dosis letal, efecto corrosivo y efecto pulmonar.

Cuadro 5. ACIDOS Y SUSTANCIAS CORROSIVAS SIMILARES

ACIDOS Y SUSTANCIAS CORROSIVAS (' álcalis)	DOSIS LETAL (g o ml)	EFECTO CORROSIVO	EFECTO PULMONAR
Acido acético (glacial)	5	3	3
Acido clorhídrico	1	4	4
Acido crómico	5	4	4
Acido fosfórico	1	4	
Acido sulfúrico	1	4	4
Cloro	1	4	4
Amoniaco'	30	4	4
Cemento'	60 g	3	
Hidróxido de sodio'	5	4	
Jabones y Detergentes' no iónicos	20 g	2	1
Jabones y Detergentes' catiónicos	1 y 3g	2	1

1. irritación ligera y enrojecimiento, tos.
2. irritación intensa y eritema, vesicación.
3. destrucción superficial de piel o mucosas.
4. destrucción completa de piel o mucosas.

(Dreßsbach,99)

Los álcalis se combinan con las proteínas para formar proteínatos y con las grasas para formar jabones; de esta manera al contacto con los tejidos producen áreas de reblandecimiento, necrosis y penetración profunda. La solubilidad permite una mayor penetración, la cual puede conti

nuar durante varios días. La estimulación intensa ejercida por los álcalis causa pérdida del reflejo del tono vascular e inhibición cardíaca.

Tratamiento; en el caso de una intoxicación crónica, retirar al paciente de nuevas exposiciones. En el caso de contacto cutáneo, eliminar el ácido lavando la piel con cantidades copiosas de agua, por lo menos durante 15 minutos. No utilizar antidotos químicos. Tratar la dermatitis.

En el caso de inhalación, dar respiración artificial, tratar la insuficiencia circulatoria (desmayo o colapso con hipotensión arterial), tratar el edema pulmonar (99).

AGENTES CONTAMINANTES QUE DEPRIMEN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

Los agentes que deprimen el sistema nervioso central son los derivados del petróleo (gasolina) y el tetracloruro de carbono.

DESTILADOS DEL PETRÓLEO: GASOLINA

Los destilados del petróleo tienen efectos tóxicos mayores cuando son aspirados por el árbol traqueobronquial que cuando son simplemente ingeridos; la ingestión de 500 a 1000ml puede producir sólo síntomas menores, pero aspirar una cantidad de 1 ml causa neumonitis química arrolladora. La presencia de benceno en la gasolina incrementa su toxicidad (111).

Los productos destilados del petróleo son solventes de las grasas y alteran la función de los nervios produciendo depresión, coma y en ocasiones convulsiones. Los efectos sobre el hígado, riñones y médula ósea pueden ser debidos a la presencia de productos contaminantes como el benceno.

Los destilados del petróleo con puntos de ebullición por encima de 150°C tienen escasa toxicidad. La aspiración directa de estas sustancias a los pulmones durante su ingestión parece ser la causa principal de irritación pulmonar. Debido a que estos hidrocarburos del petróleo tienen baja tensión superficial y baja viscosidad, pequeñas cantidades se extenderán sobre grandes superficies, tales como el pulmón (33).

Los hallazgos patológicos en el envenenamiento agudo incluyen edema pulmonar, bronconeumonía e irritación gastrointestinal. Después de la inhalación por tiempo prolongado de estos compuestos a altas concentraciones, ocurren cambios degenerativos en el hígado y riñones, así como hipoplasia de la médula ósea. Las principales manifestaciones del envenenamiento con estos agentes son la irritación pulmonar y la depresión del sistema nervioso central (33, 99).

Tratamiento; dar respiración artificial con oxígeno si hay depresión respiratoria. Sólo los hidrocarburos que con solventes de un agente tóxico, o por sí mismos son venenosos, necesitan ser evacuados; la mayor parte de los hidrocarburos no son tóxicos per se (99).

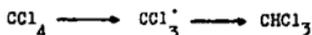
TETRACLORURO DE CARBONO (CCl₄)

El tetracloruro de carbono se utiliza como solvente y compuesto intermedio en diversos procesos industriales. Este compuesto debería ser reemplazado por otros solventes menos tóxicos para usos tales como remover cinta adhesiva (99).

La dosis letal en adultos por ingestión o inhalación es de 3 a 5ml, el tetracloruro deprime y lesiona a casi todas las células del organismo, in

cluyendo las del SNC, hígado, riñones y vasos sanguíneos. El mecanismo de toxicidad se debe al desdoblamiento intracelular del CCl_4 a compuestos intermedios más tóxicos incluyendo los epóxidos, sobre todo en el hígado.

Por medio de la reacción de dechlorinación sufre un cambio estructural que lo convierte en cloroformo, el cual se ha encontrado que es carcinógeno en los animales (104).



El músculo cardíaco puede ser deprimido, y se pueden presentar arritmias ventriculares. La ingestión de alcohol etílico con CCl_4 incrementa el efecto de éste tóxico sobre todos los órganos.

Las principales manifestaciones del envenenamiento con tetracloruro de carbono son coma, oliguria e ictericia. En el envenenamiento agudo se presenta dolor abdominal, náusea, vómito, desvanecimiento y confusión.

Tratamiento; en caso de que se haya inhalado tetracloruro de carbono, debe darse respiración artificial hasta que el paciente vuelva en sí. Si se ha ingerido, se debe eliminar mediante lavado gástrico o emesis (99).

AGENTES CONTAMINANTES QUE ACTUAN POR IRRITACION PULMONAR

Los agentes químicos que actúan por irritación pulmonar son generalmente polvos como los de asbesto y sílice. Vapores como los de zinc y el níquel.

ASBESTO

La palabra asbesto se utiliza para cualquier mineral que se fragmente en fibras. La forma más comúnmente usada, la crisolita, es serpentina fi

brosa, un silicato de magnesio que contiene 40 % de sílice. Otras formas incluyen crocidolita, la amosita, la antofilita y la tremolita-actinolita. El uso de las diferentes formas de asbesto son en ropa, balatas, productos de cemento, papel, juntas, pavimento y pinturas (99).

El asbesto al igual que otras sustancias irritantes puede provocar la liberación de mediadores que contraen el músculo liso de las vías respiratorias por efecto directo y por activación parasimpática eferente (figura 17) (51).

El asbesto es un polvo irritante, que puede causar asbestosis y destrucción gradual del tejido pulmonar. Los hallazgos patológicos incluyen la fibrosis lineal de los pulmones, las adherencias pleurales, tumores, y la calcificación de la pleura (51).

La manifestación principal es la disnea. La fibrosis pulmonar, hace su aparición 20-40 años después del comienzo de la exposición. Los síntomas incluyen dificultad para respirar, hipocratismo de los dedos y reducción de la capacidad del pulmón para la captación de oxígeno. El derrame pleural espontáneo y súbito, ocurre algunas veces en los trabajadores expuestos al asbesto, años antes de que pueda hacerse el diagnóstico de asbestosis. Las cánceres del revestimiento mesotelial de la cavidad pleural son raros, excepto como resultado de la exposición al asbesto (99).

Tratamiento; reducción de la exposición a una cifra menor del límite de exposición (ver tabla 1).

SILICE

El polvo que contiene sílice es producido al cortar roca en perforación

nes, trituraciones, pulverizaciones, minería, manufactura de abrasivos, fabricación de alfarería, en los procedimientos de la tierra de diatomeas y erupciones volcánicas. El talco contiene silicato de magnesio (45).

Las partículas de sílice de menos de $5\mu\text{m}$ de diámetro son capturadas en los alveolos por las células fagocitarias, las cuales viajan por los conductos linfáticos hacia los ganglios linfáticos. Algunos de estos fagocitos no llegan a los ganglios linfáticos sino que se depositan formando nódulos a lo largo de los conductos linfáticos. Esos nódulos aumentan gradualmente de tamaño debido a la proliferación de tejido fibroso, hasta llegar a constituir el nódulo silicótico. El examen post mortem revela la fibrosis nodular de los pulmones (99).

El sílice es un polvo irritante, que puede causar silicosis y destrucción gradual del tejido pulmonar. La manifestación principal de la silicosis es la disnea. El progreso de la tuberculosis se facilita grandemente en la silicosis, pero la susceptibilidad a ella aparentemente no aumenta (43, 45).

La inhalación de polvo que contiene sílice en concentración mayor que el límite de exposición, durante 6 meses a 25 años causa tos seca progresiva, disnea de esfuerzo y disminución de la expansión torácica.

Tratamiento; la exposición a los polvos de sílice se debe ajustar a los límites de seguridad, no se recomienda el cambio radical de ocupación.

ZINC

Los vapores de zinc son producidos al soldar, al cortar metal y al fundir aleaciones de zinc o hierro galvanizado. Las sales solubles de zinc,

tales como el cloruro de zinc, son usadas en generadores de humo (99).

Los vapores o sales solubles de zinc irritan los pulmones, provocando la liberación de mediadores que contraen el músculo liso de las vías respiratorias por efecto directo y por activación parasimpática eferente, figura 17 (1).

La manifestación principal del envenenamiento con vapores de zinc es dolor muscular y fiebre. El envenenamiento crónico no ocurre. La inhalación de vapores de óxido de zinc causa fiebre, escalofrío, náusea, vómito, dolores musculares y debilidad. El cloruro de zinc causa edema pulmonar con cianosis y disnea.

Tratamiento; administrar prednisona, 25-50mg diariamente por vía bucal, para disminuir la respuesta tisular al vapor de zinc inhalado (99).

NIQUEL CARBONILO

El níquel carbonilo se usa en el refinamiento del petróleo y en el refinamiento del níquel. Una vez inhalado se descompone en níquel metálico, el cual se deposita en el epitelio pulmonar donde provoca la liberación de mediadores que contraen el músculo liso de las vías respiratorias por efecto directo y por activación parasimpática eferente (fig. 17).

La manifestación principal del envenenamiento con níquel es la disnea tos, vértigo, cefalea y malestar La muerte sobreviene por paro respiratorio. Como tratamiento, administrar dimercaprol y evitar nuevas exposiciones (99)(1).

En la figura 17 se muestra el mecanismo de respuesta a los agentes irritantes inhalados, mientras que en la figura 18 se muestra el modelo inmunológico de la patogenia de hipersensibilidad inmediata debida a la

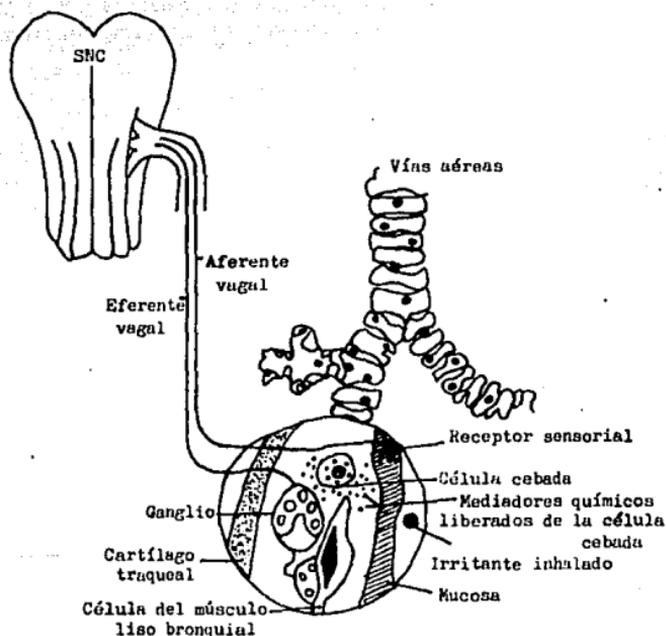


Fig. 17. Mecanismo de respuesta a los irritantes inhalados. Las vías respiratorias están representadas microscópicamente por una sección transversal de la pared con la ramificación de las terminaciones vagales sensoriales yaciendo junto con la luz. Las vías aferentes de los nervios vagos viajan al SNC; las vías eferentes del SNC viajan a los ganglios eferentes. Las fibras postganglionares liberan acetilcolina (O), la cual se une a los receptores muscarínicos en el músculo liso de las vías respiratorias.

Los irritantes inhalados pueden originar broncoconstricción mediante diversos mecanismos. Primero, pueden desencadenar la liberación de mediadores químicos de las células cebadas. Segundo, pueden estimular los receptores aferentes para iniciar broncoconstricción refleja o liberar taquicinas (por ejemplo, sustancia P) que estimulan en forma directa la contracción del músculo liso, (98).

exposición a determinadas productos químicos.

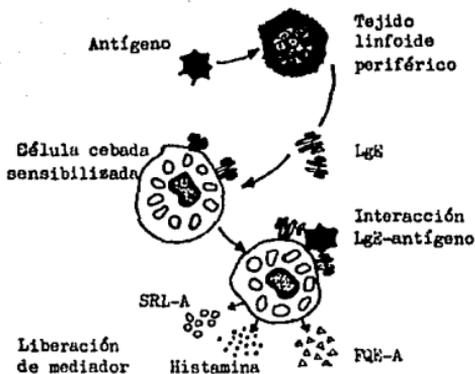


Fig. 18. Modelo inmunológico de la patogénesis de la hipersensibilidad inmediata. La exposición al antígeno produce síntesis de IgE, que se une a las células cebadas en el órgano blanco. Al reexponerse al antígeno produce la interacción antígeno-anticuerpo en la superficie de la célula cebada libera mediadores de la anafilaxia. (SRL-A = sustancias de reacción lenta de la anafilaxia; FQE-A = factor quimiotáctico de eosinófilos de la anafilaxia). (Katzung, 98).

En los cuadros 6, 7, y 8 que se muestran a continuación se observan los venenos poco comunes, los efectos de la inhalación de partículas y los carcinógenos ambientales para el hombre.

Cuadro 6. VENENOS POCO COMUNES'**EFFECTOS**

HUMOS DE SOLDADURA	Irritación, daño pulmonar
POLVOS DE HIERRO	Conjuntivitis, coroiditis y retinitis
POLVOS DE COBRE	Fiebre de los fundidores, estornudos, náusea
RESINAS DE EPOXY	Edema pulmonar

'se encuentran principalmente en el ambiente laboral. (Dreisbach)

Cuadro 7. EFECTOS DE LA INHALACION DE PARTICULAS'**DATOS CLINICOS**

HUMOS DE SOLDADURA DE ALUMINIO	Irritación
POLVOS DE ALGODON	Disnea progresiva, enfisema. Binsosis
POLVOS DE ALUMINIO	Enfisema intersticial, fibrosis no nodular
POLVOS DE MADERA DURA Y SUAVE	Conjuntivitis, lagrimeo, queratinitis, irritación de las vías respiratorias superiores
TALCO	Similar a la silicosis

'Ninguno de estos polvos son tóxicos cuando se ingieren. (Dreisbach)

Cuadro 8. CARCINOGENOS AMBIENTALES PARA EL HOMBRE'

ORGANO AFECTADO	CONFIRMADO	SOSPECHADO
APARATO DIGESTIVO	Asbesto	Alimentos ahumados
BOCA	Alcohol, betel, tabaco	
CAVIDAD PLEURAL	Asbesto	
CEREBRO	Cloruro de vinilo	
ENDOMETRIO	Estrógenos	
ESCROTO	Hidrocarburos policíclicos, hollín y alquitrán	Cloropreno

(Dreisbach).

Cuadro 8. CARCINOGENOS AMBIENTALES PARA EL HOMBRE' (Cont.)

ORGANO AFECTADO	CONFIRMADO	SOSPECHADO
ESOFAGO	Alcohol, lejía, humo del tabaco	
FARINGE	Alcohol, humo del tabaco	
HIGADO	Aflatoxina, alcohol, esteroides anabólicos	Aldrín, dieldrín, DDT, CCl ₄ , CHCl ₃
HUESO		Berilio
LARINGE	Alcohol, asbestos, cromo, humo del tabaco	
MUCOSA NASAL	Cromo, formaldehído, alcohol isopropílico, níquel	
PANCREAS		Bencidina, PCB's
PERITONEO	Asbesto	
PIEL	Arsénico, aceites para corte, hidrocarburos policíclicos, hollín, alquitrán, vapores de coque.	
PROSTATA	Cadmio	
PULMON	Arsénico, asbestos, éter bis (clorometílico), éter metilclorometílico, cromo, níquel, vapores de coque, hidrocarburos policíclicos, hollín, humo de tabaco, cloruro de vinilo.	Berilio, cadmio, cloropreno, plomo
RIÑON	Vapores de hornos de coque	Plomo
TEJIDO HEMATOPOYETICO (leucemia)	Agentes alquilantes: ciclofosfamida, melfalán, benceno, estireno butadieno, y otras sintéticas.	
TEJIDO LINFATICO		Arsénico, benceno
VEJIGA	Agentes alquilantes: beta-naftilamina, humo del tabaco, bencidina.	Auramina, magenta-4-nitrodifenil

'Modificado de Key, M.M. y cols.: Occupational Diseases, A Guide to Their Recognition. DHEW Publication No. (NIOSH) 77-181. US Department of Health, Education and Welfare, 1977. (Dreisbach)

* Tanto para el ambiente natural como el laboral.

6. - LEGISLACION

El éxito de las industrias depende, en parte, de la salud de los trabajadores de ahí que la primera obligación de un país es mantener sus industrias en condiciones saludables y seguras.

La seguridad es considerada en general como una simple cuestión de aplicar rutinas específicas. En muchos casos estas medidas son simples repeticiones, a pesar de las evidentes señales de su propia debilidad. Se necesita de una comprensión del hecho de que las fuentes de daño tienen orígenes básicos, aunque sus consecuencias resultan diferentes en su carácter y gravedad. Este punto de vista nos ayuda a comprobar que los riesgos no son de forma alguna los agentes más estrechamente identificados con las lesiones resultantes. El regularlos simplemente no es el camino más seguro para limitar sus efectos. En realidad es necesario en primer lugar emplear los medios para controlar las causas responsables de la presencia de los agentes nocivos (8).

A partir del siglo XVI, los gremios ejercieron una enorme influencia en la vida de los trabajadores que los integraban; primordialmente, estos gremios se formaron para la protección y jerarquización de los oficios. Sin embargo, el uso de la maquinaria cambió integralmente el cuadro industrial en el siglo XVII. A partir del XIX, época en la cual surgió la teoría del riesgo profesional (83).

Debido a la gran trascendencia que los accidentes y especialmente las enfermedades de trabajo representan, la investigación en seguridad en el trabajo debe ser motivo de preocupación para autoridades, empresarios,

organizaciones gremiales, instituciones educativas y de investigación, para el trabajador mismo (26).

Las normas de salud ambiental tienen por objeto proteger a los individuos, las poblaciones humanas y su progenie de los efectos producidos por los factores ambientales peligrosos, incluidas las sustancias químicas (75).

En nuestro país existe una legislación específica al respecto, que obliga a patrones, trabajadores y comisiones mixtas de seguridad e higiene, a aceptar como responsabilidad común la salud y la seguridad de los trabajadores, así como cumplir y hacer cumplir las disposiciones legales y reglamentarias en la materia (85).

El Reglamento General de Seguridad e Higiene en el Trabajo y sus 23 instructivos complementarios, reconocen la salud ocupacional como el elemento esencial para mejorar la calidad de vida y establece un sistema de derechos, obligaciones y garantías derivadas de la Ley Federal del Trabajo que tienden a justificar y sentar las bases para establecer un programa de seguridad e higiene, el IMSS realiza en forma promocional y como apoyo a patrones y trabajadores, las estrategias básicas del programa institucional que se han situado en mantener una relación directa con los cambios en los ámbitos laborales para que las recomendaciones sean avaladas por la actividad diaria de los trabajadores en los procesos industriales (75).

7. - D I S C U S I O N

Un trabajador puede exponerse, debido a las actividades propias de su labor; a la inhalación de gases o vapores irritantes en dos condiciones: en forma continua durante semanas, meses o años a pequeñas dosis de contaminante o en forma accidental durante segundos o minutos, en una sola ocasión, a concentraciones muy elevadas del mismo (intoxicación aguda).

Es así, que uno de los problemas de salud que está adquiriendo una gran dimensión en México y en el mundo son las intoxicaciones por sustancias químicas a nivel laboral.

En países como Francia, Gran Bretaña y Alemania, desde 1930, se cuenta con estadísticas que demuestran la importancia de algunas de estas intoxicaciones tales como el plumbismo (saturnismo) o la silicosis (32), tabla 3.

Tabla 3. Enfermedades Profesionales en diferentes países, en 1930

	<u>FRANCIA</u>	<u>GRAN. BRETAÑA</u>	<u>ALEMANIA</u>
Plomo	1,682	265	1,801
Cromo		95	
Mercurio	21	3	99
Sílice	47		
Arsénico	11	1	29
Alcalía y cáusticos	50		
Vapores ácidos	13		
Anilina y derivados	11	24	48
Alquitranes, brea y petróleo	2	194(36)	130
Oxido de carbono	9	94(10)	195
Acido sulfúrico	3	5	187
Cloro, Oxidocloruro de carbono	11	6	
Amoníaco		2	
Benceno		6(1)	111
Gasolina de petróleo	6	1	6
Tricloroetileno y solventes	2	1	
Acido cianhídrico		1(1)	
Rayos X			13
TOTAL	1,868	698	2,619

(Entre paréntesis se indican los casos mortales) (32).

En la actualidad en países como Finlandia de 40,847 casos registrados por el período de 1978 a 1984, el 26.1% de los casos, fueron debidos a compuestos tecnoquímicos como solventes, aceites, monóxido de carbono, y pesticidas. Además, alrededor de 3 casos por cada 100,000 habitantes por año corresponden a intoxicación por agentes corrosivos (48). Mientras que en Estados Unidos se presentan casos aislados como los debidos a mezclas de solventes (tolueno y etilmetilcetona) (96), óxido de etileno (30, 46), ácido fluorhídrico (89), plomo (39), monóxido de carbono (42), cadmio y cobre (37, 7).

Así mismo, la legislación sobre seguridad en países como Inglaterra, Alemania y Suiza surgió desde 1867 e incluía la inspección de ciertas fábricas, las enfermedades profesionales más frecuentes, la inspección médica y la protección contra accidentes, entre otras medidas. En cambio en los Estados Unidos, la principal nación industrial del mundo, se estableció en 1908 una ley federal sobre enfermedades profesionales.

En el caso de México, como país dependiente, se tiene presente dentro del índice global de su patología laboral a las enfermedades derivadas del proceso de industrialización. Desde 1917, en el artículo 123 constitucional ya se mencionan las principales disposiciones en materia de seguridad e higiene en el trabajo, pero es hasta 1978 que en la Ley Federal del Trabajo, publicada en 1970, que entran en vigor las disposiciones sobre seguridad e higiene que rigen hoy día. Por lo que nos damos cuenta que en México el problema de seguridad e higiene en el trabajo va adquiriendo un mayor auge, por tal motivo, se debería prestar especial atención a garantizar la identificación de todos los peligros relacionados

con el equipo, las sustancias y los procedimientos químicos que se emplean, así como la adopción de medidas eficaces para controlarlos.

Como ejemplo de lo anterior tenemos el informe de un caso de un trabajador que se expuso accidentalmente a una mezcla irritante de gas cloro y vapores de ácido clorhídrico, presentando broncoalveolitis química, debido a que se modificó el procedimiento que se realizaba y en vez de usar 10 ml se utilizaron 1600 ml con el propósito de agilizar el proceso (116).

Pese a que no existe un registro estadístico que informe acerca de la frecuencia real de estas intoxicaciones, tanto en su forma crónica como aguda, algunos reportes indican que la frecuencia de los cuadros de envenenamiento es importante en nuestra población.

Hay que mencionar que los reportes proporcionados por el IMSS muestran un porcentaje bastante elevado de las intoxicaciones más frecuentes, tanto en el D.F. como en el área metropolitana, sin embargo, dicho porcentaje es muy impreciso ya que es por un periodo bastante largo de tiempo, de 1980-1991, y no muestra claramente si existe un aumento o se ha logrado una disminución; lo que sí muestran es que el problema de los efectos nocivos de las sustancias químicas se encuentra presente en el ambiente laboral al que se exponen los trabajadores diariamente y al cual hay que prestar debida atención para tratar de solucionar.

Para controlar este problema es necesario contar con una legislación adecuada, se menciona que en nuestro país existe una legislación específica pero en nuestro caso no presenta los avances descritos, encontrándose al respecto que sólo existen algunas normas relacionadas a las condi-

ciones de trabajo en el Reglamento General de Seguridad e Higiene en el Trabajo, las cuales no se han logrado establecer a la fecha, como lo es la normatividad respectiva a las concentraciones o dosis máximas permisibles de los agentes contaminantes existentes en el ambiente laboral que sea "tipo" de nuestra industria, ya que en los países en desarrollo comúnmente se adoptan las concentraciones fijadas en los países industrializados generalmente Estados Unidos.

Así mismo, en la actualidad no se cuenta con la infraestructura técnica necesaria para realizar investigaciones cuidadosas y científicas sobre los daños a la salud que se están presentando, tales como intoxicaciones, sordera y problemas en la piel. Con estas limitantes y con la infraestructura parcialmente deficiente resulta claro que no se cuenta con algún seguimiento sistemático de las enfermedades ocupacionales de los centros de trabajo, provocando con ello que el tiempo que transcurre entre la detección de la peligrosidad potencial de los agentes y el establecimiento de las medidas de control en nuestro país sea sumamente largo, con muchos obstáculos y en ocasiones se resuelva sólo parcialmente y/o con poca o nula efectividad.

Esto comúnmente se observa en la forma en que son atendidos los reportes de la Jefatura de Medicina del Trabajo (visitas de calificación) por parte de los técnicos del IMSS del departamento de Seguridad e Higiene DLGN J s.o. específicamente, quienes son los encargados de estimar si el trabajador realmente se encuentra, en su ambiente laboral, en condiciones que puedan alterar su estado físico o que la enfermedad que presenta sea profesional, es decir, debida a su trabajo. En algunos de los reportes en

los que se tiene que realizar mediciones de agentes químicos, polvo o ruido lo que se observó fue que se basan en percepciones sensoriales, o sea, si ellos no detectan la presencia de algún polvo, gas o sustancia química en el ambiente no realizan dichas mediciones y su resultado es que no consideran la existencia de agentes tóxicos, ni partículas que pudieran dañar al trabajador.

Con esto nos damos cuenta que se necesita tomar conciencia, que si un trabajador, presenta síntomas que indiquen que sufre una enfermedad la que pudo deberse a su trabajo, se debe investigar más a fondo para evitar que a otros trabajadores les ocurra lo mismo o se provoque un accidente mayor.

Cabe destacar que la mejora de la seguridad y la salud en las industrias químicas contribuye a incrementar el desarrollo nacional y también influye en la productividad.

Como medidas de seguridad, se debería prestar especial atención a garantizar la identificación de todos los peligros relacionados con el equipamiento, las sustancias y los procedimientos químicos que se empleen. Así mismo, los trabajadores y sus representantes y organizaciones deberían cooperar y participar plenamente en la preservación de su seguridad personal y la de los demás trabajadores, en la observancia de los reglamentos e instrucciones de seguridad y salud así como en la utilización de las medidas de control y de los equipos y ropas de protección proporcionados. Los equipos y ropas deben adaptarse al físico de los trabajadores, adecuarse a las condiciones climáticas y sujetarse a los reglamen-tos de seguridad y salud y a los requisitos del trabajo.

6. - COMENTARIOS

Por lo observado anteriormente, tenemos que:

Las principales vías de entrada de los tóxicos causantes de las enfermedades profesionales son la respiratoria y la cutánea.

Los efectos nocivos a los que principalmente se exponen los trabajadores en su ambiente laboral son: intoxicaciones, sordera y problemas de la piel. Siendo los de mayor importancia las intoxicaciones principalmente las debidas a disolventes orgánicos, metales y polvos pétreos.

Las enfermedades profesionales pueden manifestarse mucho después de la exposición a sustancias que se han venido empleando durante muchos años. Además, sustancias tales como los metales pesados perduran en el organismo y pueden plantear problemas de salud mediante efecto acumulativo producidos por bajos niveles de exposición durante largos periodos.

Los efectos sinérgicos de la exposición simultánea a varias sustancias químicas puede también poner en peligro la salud del trabajador. Sería necesario identificar estos efectos tóxicos mediante estudios epidemiológicos y pruebas toxicológicas más completas.

Una legislación apropiada, infraestructuras y medios de aplicación adecuados constituyen una necesidad fundamental para proteger a los trabajadores de la industria química.

9. - G L O S A R I O

Alergia: estado en el que el cuerpo reacciona con hipersensibilidad ante una o varias sustancias determinadas.

Asma: trastorno en el que el paciente siente dificultad para respirar - acompañada de ligera sibilancia (silbido) y opresión en el pecho. El asma aparece casi siempre en forma de una alergia.

Bronquitis: inflamación de los bronquios, conductos por los que pasa el aire a los pulmones, que puede ser aguda o crónica y aparece con frecuencia tras un catarro común o una infección de nariz y garganta. Se agrava con la contaminación ambiental por productos químicos, humos o polvos y con el consumo del tabaco.

Cianosis: coloración azulada, en especial de la piel y las mucosas, por concentración excesiva de hemoglobina reducida en la sangre.

Dermatitis: inflamación de la piel debida a diversos factores incluidos los agentes químicos.

Diseas: se denomina así a la respiración dificultosa. La característica esencial de la disnea es que la dificultad de respirar puede aparecer sin ejercicio físico excesivo. Síntoma frecuente de enfermedad.

Edema: hinchazón local o generalizada debida a la retención de líquido de los tejidos corporales.

Emesis: acción de vomitar.

Estertor: sonido anormal percibido por el médico e indica cierto trastorno patológico. El estertor húmedo es el producido por la presencia de líquido en los bronquios.

Eritema: enrojecimiento de la piel producido por congestión de los capilares, que puede deberse a diversas causas incluidas los agentes químicos.

Fibrilación ventricular: sacudida rápida e irregular de las fibras musculares, de las cavidades inferiores del corazón (ventrículos).

Fibrosis: formación de tejido fibroso cicatrizal como reacción normal a una infección o lesión.

Hipoacusia: sensibilidad auditiva algo disminuida, con umbrales de la audición por arriba del límite normal.

Hipoplasia: desarrollo incompleto de un órgano o un tejido o de los productos celulares de un órgano o de un tejido.

Intoxicación: estado de envenenamiento. El término se aplica con frecuencia a trastornos producidos por un exceso de alcohol, pero también suele referirse al envenenamiento por fármacos o drogas y al estado de confusión y delirio debido a la fiebre, o a la introducción en el organismo, por ingestión, inhalación, inyección o absorción percutánea de cualquier sustancia que merme o impida su funcionamiento normal.

Ictericia: trastorno caracterizado por la aparición de un color amarillento en la piel y en la parte blanca de los ojos.

Leucopenia: reducción del número normal de leucocitos de la sangre, se produce en casos de infección vírica aguda e intoxicación por productos químicos que provocan agranulocitosis, es decir, disminución de granulocitos (tipo de glóbulos blancos).

Necrosis: muerte de una zona limitada de tejido dentro de un órgano.

Neumoconiosis: término usado para designar una serie de trastornos pulmonares causados por la inhalación de partículas de polvo. Son enfermedades laborales. Se distinguen tres tipos: a) Neumoconiosis simple que resulta del depósito del polvo inerte en los pulmones y es

aparentemente inofensivo. b) Los polvos irritantes como; sílice y a mianto, pueden causar Silicosis o Asbestosis y destrucción gradual del tejido pulmonar. c) Los polvos orgánicos pueden dar lugar a reacciones alérgicas. Por ejemplo la Hisinosis está causada por el polvo de la fibra de algodón.

Papiloma: tumor benigno no canceroso de la piel, membranas mucosas o conductos glandulares.

Parálisis bulbar: parálisis de los músculos de la lengua, labios, paladar y garganta, causada generalmente por una infección aguda que dificulta la función de los centros de coordinación del cerebro.

Plumbismo: se denomina así a la intoxicación por plomo.

Porfirias: grupo de trastornos del metabolismo de las porfirinas. Se caracteriza por la excesiva secreción de porfirinas en la sangre o el hígado. Las porfirinas son compuestos orgánicos nitrogenados necesarios para unirse con hierro y la proteína globulina y formar así la hemoglobina.

Pleura: membrana que rodea a los pulmones y reviste la superficie interna de la cavidad torácica.

Púrpura trombocitopénica: enfermedad hemorrágica caracterizada por la diminución de plaquetas, elementos que ayudan a la coagulación de la sangre.

Siderosis: cualquier enfermedad que produzca un exceso de hierro en los tejidos. Por lo general se debe a la inhalación de polvos o humos que contengan partículas de hierro.

Vesicación: proceso de formación de vesículas, ampollas pequeñas circunscritas de la epidermis, que contienen líquido seroso.

10. - REFERENCIAS

1. Alarie, Y. "Irritating properties of airborne materials to the upper - respiratory tract". Arch. Environ. Health. 13, 433 - 49 (1966).
2. Albert, L. "Residuos de plaguicidas organoclorados en leche materna y riesgo para la salud". Biol. Of. Sanit. Panam. 21, 15-59 (1981).
3. Andlaver, P. El EJERCICIO de la MEDICINA del TRABAJO. Edit. Científica Médica. Barcelona, 1980; 154-182.
4. Arenas, R. "Anatomía y Fisiología de la piel". ICYT..Información Científica y Tecnológica. Vol. 12, 160-161, 22-23 (1990).
5. Battista, S. P. and Keusler, C. J. "Mucus production and ciliary transport activity". Arch. Environ. Health. 20, 326-38 (1970).
6. Becci, P.J.; Hess, F.H.; Gallo, M.A.; Johnson, W.D. and Babish, J.C. "Subchronic feeding study of grape colour extract in beagle dogs". - Food Chem. Toxicol. 21, 75-77 (1983).
7. Bentur, Y.; McGuigan, M.; and Spieldberg, S. "An unusual skin exposure to copper, Clinical and Pharmacokinetics evaluation". Clin. Toxicol. 25, (516), 371-380 (1988).
8. Bloomfield, J. J. INTRODUCCION a la HIGIENE INDUSTRIAL. Edit. Reverté, México, 1964. Cap.1.
9. Brugnone, P.; Perbellini, L.; Apostoli, P.; Belloni, M. and Caretta, D. "Isopropanol exposure: Environmental and biological monitoring in a - printing work". Br. J. Ind. Med. 40, 160-168 (1983).
10. Buchet, J.P.; Lauwerys, R.R. and Foel, H. "Urinary excretion of inorganic arsenic and its metabolites after repeated ingestion of sodium meta-arsenite by volunteers". Int. Arch. Occup. Environ. Health. 48, 111 -118 (1981).
11. Cabbott, D.; Collins, G.B.; Goulding, R. and Hoodles, R.A. "Organochlorine pesticide residues in human fat in the United Kingdom 1976-1977". Brit. Med. J. 283, 1425-28 (1981).

12. Carlos Celso do Amaral e Silva. "Problemas ambientais e de Saúde Pública associada a o processamento, armazenamento e transporte de produtos químicos perigosos". Companhia Estadual de Tecnologia de Saneamento Ambiental. CETQSB. Sao Paulo, SP-Brasil, 1985.
13. Clasificación de las Intoxicaciones de Trabajo más frecuentes. Departamento de Seguridad e Higiene en el Trabajo del IMSS, 1988.
14. Collins, G.B.; Holmes, D.C.; and Hoodles, R.A. "Organochlorine pesticides and residues in human milk in Great Britain, 1979-1980". *Human Toxicol.* 1, 425-31 (1982).
15. Crane, R.K. "Intestinal structure and function related to toxicology". *Environ. Health Perspect.* 33, 3-8 (1985).
16. Crouch, E. and Wilson, R. "Regulations of Carcinogens". *Risk. Anal.* 1, 47 - 57 (1981).
17. Curso de Técnicos Medios del IMSS sobre Seguridad. Hospital Shrinners, 1992.
18. Curtes, J.P.; Develay, P. and Hubert, J.P. "Late peripheral neuropathy due to an acute voluntary intoxication by organophosphorus compounds". *Clin. Toxicol.* 18, 1453-62 (1981).
19. Chhabra, R.S. "Intestinal absorption and metabolism of xenobiotics". *Environ. Health Perspect.* 33, 61-69 (1981).
20. Christman, C.A. and Schwartz, LW. "Enhanced phagocytosis by alveolar macrophages induced by short-term ozone insult". *Environ Res.* 28, 241-250 (1982).
21. De Beer, J.O.; Dierickx, P.J. and De Bruyn, A. "Indications for the presence of sulfate esters as considerable metabolites of sunset yellow PCF and orange GGN in the rats faeces". *Toxicol. Lett.* 15, 309 - 316 (1983).
22. Denton, J.E.; Porter, G.D. and Santalucita, J.A. "Comparison of skull and femur lead levels in adult rats". *Environ. Res.* 23, 264 - 269 (1980).

23. Dong-Zong Hung; Jou-Fang Deng; and Wei-Jain Tsai. "Dermatitis caused by dimethyl cyanocarbonimidodithioate". Clin. Toxicol. 30 (3); 351-358 (1992).
24. Dossing, N.; Aelun, J.B.; Hansen, S.H.; Ludovist, G.R. and Andersen, N.T. "Urinary hippuric acid and orthocresol excretion in man during experimental exposure to toluene". Br. J. Ind. Med. 40, 470-73 (1983).
25. Doull, J.; Klaasen, C.D. and Amdur. Cassarett and Doull's Toxicology: The BASIC SCIENCE of POISONING. 2^o ed. Edit. McMillan Publ. Co. Cap. 1, 2 y 5; 3-30 y 70-83. U.S.A. 1987.
26. Earl D. Gregory. "Motivational management techniques for safety and - Health". Professional Safety, January 1991.
27. Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo. Organización Internacional del Trabajo. Ministerio de Trabajo y Seguridad Social. Vol. 3 Madrid, 1989.
28. Enciclopedia Práctica Jackson, W.M. Jackson INC. Editores. Tomo XI, 259 - 65 U.S.A, 1953.
29. Estadísticas: Riesgos de Trabajo en la República Mexicana de la Jefatura de los Servicios de Salud en el Trabajo del IMSS por el período 1980 - 1991.
30. Estrin, W.J.; Bowler, R.M.; Lash, A.; Becker, C.E. "Neurological evaluation of hospital sterilizer workers exposed to ethylene oxide". Clin. Toxicol. 28 (1), 1-20 (1990).
31. Fabrè, R. TOXICOLOGIA. OIKOS - TAUS Editores. Barcelona, 1972. 36-117.
32. Fabregas, A. ESTUDIO para la PREVENCIÓN de los RIESGOS de TRABAJO en la INDUSTRIA TEXTIL. Edit, IMSS. México, 1983. 149-57.
33. Farid El Massiou; Françoise Lille; Nicol Lesecre; Paul Hazeman; Robert Garnier. "Sensory and Cognitive event related potentials workers chronically exposed to solvents". Clin. Toxicol. 28 (2), 203-219 (1989).
34. Fairchild, E. "International Perspectives in Occupational Health Standards and FL's". Speech material presented at the American Industrial Hygiene conference. May. 31, 1979. Chicago, Ill, U.S.A.

35. Farin, I. and Leach, L.J. "The effect of SO₂ on lung clearance of TiO₂ particles in rats". American Industrial Hygiene Association Journal. 24, 260-63. (1973).
36. Finney, D.J. PROBIT ANALYSIS. 2nd ed. Edit. Cambridge University Press. London 1952.
37. Fuortes, L.; Leo, A.; Ellerbeck, P.G. and Friell, L. "Acute respiratory fatality associated with exposure to sheet metal and cadmium fumes" Clin. Toxicol. 29(2), 279-283 (1991).
38. Gallo, M.; Gochfeld, M. and Goldstein, B. BIOMEDICAL ASPECTS of ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY. Toxic Chemicals Health and Environment. Edit. Johns Hopkins University press. U.S.A. 1987.
39. Gary Pasternak; Charles, E.; Becker, A.; Bowler, R.; William, J. and Law, D. "Cross-sectional neurotoxicology study of lead exposed cohort". Clin. Toxicol. 27 (182); 37-51 (1989).
40. Gaultier, M. TOXICOLOGIA RADIOPATOLOGICA. ESPAXS, Barcelona. 1975. - 71 - 77.
41. Goodman, G. Las BASES FARMACOLOGICAS de la TERAPEUTICA. Edit. Médica - Panamericana. 6^a ed. México, 1981.
42. Heckering, P.; Leiskin, J.B.; Terzain, CH.C. and Mature, A. "Occult CO poisoning in patients with neurologic illness". Clin. Toxicol. 28 (1); 29 - 44 (1990).
43. Jammet, H. ; La Fuma, J.; Nenot, J.C.; Chameaud, M.; LeBouffant, M; Le feyd, M. and Martin, H. "Lung clearance silicosis and anthracosis. In Pneumoconiosis: Proceedings of the international Conference". Johans burg 1969, edit. Shapiro, Capetown: Oxford Press.
44. Kachulis, C.J. "Secondhand cigarette smoke, as a cause of chronic carbon monoxide poisoning". Postgrad. Med. 70, 77-79 (1981).
45. Kilpikari, L. and Savolainen, H. "Increased urinary excretion of thioether in new rubber workers". Br. J. Ind. Med. 39, 401-03 (1982).
46. Klees, J.E.; Lash, A. and Becker, Ch.G. "Neuropsychologic impairment in a cohort of hospital workers chronically exposed to ethylene oxide" Clin. Toxicol. 28(1), 29-31 (1990).

47. Laubly, Ch. "Sustancias peligrosas en la industria". Higiene y Seguridad. Julio, Vol. IX; 7, 3-7 (1969).
48. Lamminpää, A. "Hospitalizations chronically due to poisonings in Finland 1978-1984". Clin. Toxicol. 29 (1), 111-129 (1991).
49. Lanz, H.; Wallace, P.C. and Hamilton, J.G. "The metabolism of arsenic in laboratory animals using As⁷⁴ a tracer". Univ. California Publ. Pharmacol. 2, 263-82 (1950).
50. Lee, K.P.; Kelly, D.P. and Kennedy, G.L. "Pulmonary response to inhaled Kevlar aramide fibers in rats". Toxicol. Applied Pharmacol. 71, 242-253 (1982).
51. Lemkin, P.; Lipkin, L.; Merrill, C. and Shifrin, S. "Protein abnormalities in macrophages bearing asbestos". Environ. Health Perspect. 34, 75-89 (1980).
52. Levander, O.A. "Lead toxicity and nutritional deficiencies". Environment Health Perspect. 29, 115-35 (1979).
53. Leopoldi, G.; Farujawa, E.; Forth, W. and Rummel, W. "Comparative studies of absorption of heavy metals in vivo and in vitro". Arch. Pharmacol. Exp. Pathol. 264, 275-76 (1979).
54. Lester, B.L. TOXIC CHEMICALS, HEALTH and the ENVIRONMENT. Edit. Johns Hopkins University Press. U.S.A. 1987.
55. Lippman, M.; Schlesinger, R.B.; Leikaut, G.; Spektos, D. and Albert, R. "Effects of sulphuric acid aerosols on the respiratory tract air ways". Annals. of Occupational Hygiene. 26, 677-90 (1982).
56. Lippmann, M. TOXIC CHEMICAL EXPOSURE and DOSE to TARGET TISSUES. Toxic chemicals, Health and the Environment. Edit. J.H. University P. 1987.
57. López, F.; Kravsov, J.; Ríos, G.; Altagracia, M. y Salgado, H. "Evaluación experimental de la eficiencia de antidotos contra la intoxicación por cianuro". XXIV, Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas. Rev. Mex. de Ciencias Farmacéuticas. 22(3); 58. (1991).
58. Lynch. METODOS de LABORATORIO. Edit. Interamericana. México, 1987. C.2.

59. Knaibach, H.; Feldman, R.; Milby, T. and Serat, W. "Regional variation in percutaneous penetration in man". Arch. Environ. Health, 23, 208 - 211 (1971).
60. Manual de Prevención de Accidentes para Operaciones. C.I.S. Edit. MAP-FRE, 1974.
61. McCarron, M.; Gaddis, G. and Tritter, A. "Acute yellow phosphorus poisoning from pesticides pastes". Clin. Toxicol. 18, 693-711 (1981).
62. Meredith, P.; Moore, M. and Gross, E. "Frog palate mucociliary apparatus. Structure, Function and Response to Formaldehyde gas". Fundamental and Applied Toxicology. 4,; 58-68 (1984).
63. Morgan, K.; Patterson, D. and Goldberg, A. "The effect of calcium on lead absorption in rats". Biochem. J. 166, 531-37 (1977).
64. Murphy, R.; Kutz, F. and Trassman, S. "Selected pesticides residues or metabolites in blood and urine specimens from a general population survey". Environ. Health Perspect. 48, 81-86 (1983).
65. Mrvos, R.; Dunn, B. and Kren, E. "High pressure injection injuries: a serious occupational hazard". Clin. Toxicol. 25 (4); 297-304 (1987).
66. Kilda, A. de Ferricola. NOCIONES BASICAS de TOXICOLOGIA. Lecturas Complementarias. OMS, OPS. 1985.
67. Nilda, A. de Ferricola. NOCIONES BASICAS de TOXICOLOGIA. OMS, Méx. 1985.
68. Narang, APS. "Arsenicosis in India". Clin. Toxicol. 25 (4), 287-95(1987)
69. Olguín, A.; Jauge, P.; Cebrián, M. and Albores, A. "Arsenic levels in blood, urine, hair and nails from a chronically exposed human population". Proc. West. Pharmacol. Soc. 26, 175-177 (1983).
70. OMS. Conclusiones sobre las repercusiones de las nuevas tecnologías sobre la seguridad y protección de la Salud en las industrias Químicas. Publicación en Offset. No. 62. Ginebra, 1968.
71. Ongand, C. and Lee, W. "Interaction of calcium and lead in human erythrocytes". Br. J. Ind. Med. 37, 70-77 (1980).

72. Peterson, J. and Stoward, R. "Absorption and elimination of carbon monoxide by inactive young men". Arch. Environ. Health 21, 165-71 (1970).
73. Phalen, R.; Kenover, J.; Crocker, T. and McClure, T. "Effects of sulfate aerosols in combination with ozone on elimination of tracer particles inhaled by rats". J. of Toxicol. and Environ. Health 6, 797 - 810 (1980).
74. Phillips L. Williams. INDUSTRIAL TOXICOLOGY (Safety and Health applications in the work place). Edit. Van Nostrand Reinhold. New York, 1985.
75. Reglamento General de Seguridad e Higiene en el Trabajo e Instructivos 3ª ed. Edit, IMSS. 1992.
76. Ríos, C.; Altagracia, M.; Kravzov, J. y Monroy, A. "Situación de los Fármacos antidotos en México y las intoxicaciones por agentes no medicamentosos. Vol. 23. #3 Agosto-Sept. 1992. Asoc. Farm. Mexicana.
77. Rogan, W. and Gladen, B. "Monitoring breast milk contamination to detect hazards from waste disposal". Environ. Health Perspect. 48, 87 - 91 (1983).
78. Sandoval, H. "Exposición a tóxicos y Exposiciones múltiples". Hospital del trabajador - ACES. Santiago de Chile, 1985.
79. Saugther, B.; Groot, G.; Loeber, J.; Denke, H. and Savelkoul, T. "Urinary excretion of cadmium, protein beta-2-microglobulin and glucose in individuals living in a cadmium polluted area". Human Toxicol. 3, 7 - 21 (1984).
80. Saul, R. and Archer, M. "Nitrate formation in rats exposed to nitrogen dioxide". Toxicol. Applied Pharmacol. 67, 284-91 (1983).
81. Schlesinger, R.; Keumann, B. and Chen, L. "Physiological and Histological alterations in the bronchial mucociliary clearance system of rabbits following intermittent oral or nasal inhalation or sulfuric acid mist". J. of Toxicol. and Environment. Health. 37, 205-18 (1976).
82. Sedivec, V. and Flek, J. "The absorption, metabolism and excretion of xylene in man". Int. Arch. Occup. Environ. Health. 12, 441 -65 (1983).

83. Serie de apoyo técnico No. 9. ELEMENTOS BASICOS de un PROGRAMA de SEGURIDAD e HIGIENE EN EL TRABAJO. INSS, 1989.
84. Serie de apoyo técnico No. 10. ERGONOMIA. (Fatiga) . INSS, 1989.
85. Serie de apoyo técnico No. 11. PRODUCTIVIDAD y RIESGOS de TRABAJO. - INSS, 1989.
86. Sjoegren, B.; Lundberh, L. and Lidmus, V. "Aluminium in the blood and urine of industrially exposed workers". Br. J. Ind. Med. 40, 301-4(1983).
87. S. Quer-Brossa. TOXICOLOGIA INDUSTRIAL. Edit. Salvat. España, 1983.
88. Steenhout, A. "Kinetics of lead storage in teeth and bones; and epidemiologic approach". Arch. Environ. Health. 37, 225-30 (1982).
89. Sunkarsk, W.; Kout-Ming Chun and Creer, M. "Fatality due to acute hydrofluoric acid exposure". Clin. Toxicol. 25 (4); 333-339 (1987).
90. Tajima, K.; Yamamoto, K. and Mituzami, T. "Identification and determination of glutathione and glucuronide conjugates formed from butylated hydroxytoluene in rats". Chem. Pharm. Bull. 31, 3671-77 (1983).
91. Takei, G.; Kauhikama, S. and Leong, G.H. "Analysis of human milk samples collected in Hawaii for residues of organochlorine pesticides and polychlorobiphenyls". Bull. Environ. Contam. Toxicol. 30, 606-13 (1983).
92. Vega, S. EVALUACION EPIDEMIOLOGICA de RIESGOS CAUSADOS por AGENTES QUIMICOS AMBIENTALES. Toxicología 1 cinética y efectos de los contaminantes tóxicos del ambiente. O. M. S. , 1985.
93. Visitas de Calificación del INSS, DLGN 3 s.o. por el período 1980-1991.
94. Way, J.L. "Cyanide intoxication and its mechanism of antagonism". Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 24; 451-481. 1984.
95. Weil, E. ELEMENTS de TOXICOLOGIE INDUSTRIELLE. Paris, Massonet. Cie. # editores, 1975.
96. Wolff, R.; Dolovic, M.; Obminski, G. and Newhouse, M. "Effect of sulfur dioxide on tracheobronchial clearance at rest and during exercise". Inhaled particles IV, edit. W.H. Walton. Oxford; Pergamon (1977).

TELIS CON
FALLA DE ORIGEN

97. Welch, L.; Kirshner, H. and Broyles, R. "Chronic Neuropsychological and Neurological impairment following acute exposure to solvent mixture of toluene and metyletylcetone". Clin. Toxicol. 19(4), 435-45 (1991).
98. Katzung, B.G. FARMACOLOGIA BASICA Y CLINICA 4ª ed. Edit. El Manual Moderno, México, 1991.
99. Dreisbach, R.H. MANUAL de TOXICOLOGIA CLINICA, PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO y TRATAMIENTO, 6ª ed. Edit. El Manual Moderno. México, 1992.
100. Albert, A. SELECTIVE TOXICITY. 3ª ed. 1965.
101. Walberg, J.E. "Percutaneous toxicity of metalcompound". Arch. Environ. Health. 11, 201-04 (1965).
102. S. H. Gelbahg; W.A. Williams and Freeman, S.L. "Protective clothing as a means reducing nicotine absorption in tobacco, harvesters". Arch. Environ. Health. 34, 11-14 (1979).
103. Baranovska, B. and Dutkiewicz. "Skin absorption of aniline from aqueous solution in man". Toxicol. Lett. 10, 367-72 (1982).
104. Steward, R. and Dodd, H. "Absorption of carbon tetrachloride, trichloroethylene, tetrachloroethylene, methylene chloride and 1,1- trichloroethane through the human skin". Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 25, 439-46, (1964).
105. Kilgore, W. and Skinner, C. "Acute dermal toxicities of various organophosphate insecticides in mice". J. Toxicol. Environ. Health. 9, 491-97 (1982).
106. Kasantkis, G. "Thallium". Handbook of the Toxicology of metals. L. Friberg; G.F. Nordberg and V.H. Vouk Editores. Elsevier/Nort Holland 1980.
107. Baranovska, B. - Dutkiewicz. "Absorption of hexavalent chromium by - skin in man". Arch. Toxicol. 47, 47-50 (1981).
108. Environmental Health Criteria # 5. "Nitrates, nitrites and N-nitrosos compounds". WHO, Geneva, 1977.
109. Saigal, S. and Malviya, A. N. "Effect of selected pesticides on alkaline and acid phosphatase in the rat". Toxicol. Lett. 12, 177-80 (1982).

110. José A. Babor. QUIMICA GENERAL MODERNA. Edit. EDESA, México, 1977 pag. 777.
111. Rao, G.S. and Pandya, K.P. "Hepatic metabolism of heme in rats after exposure to benzene, gasoline and kerosene". Arch. Toxicol. 46, 313-317 (1980).
112. González-Ramírez; Zúñiga-Charles and Navarro-Juárez "Mobilization of lead in patients with chronic intoxication by this metal. Oral penicillamine". Arch. Invest. Med. (Mex). 21: 279-283. (1990).
113. Monroy, A.; Kravzov, T.; Ríos, C. y Altagracia, M. "Prevención del efecto hemático tóxico del plomo por la administración de EDTA-Ca y EDTA-Zn en la rata". XXIV Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas; Rev. Mex. Cien. Farm. 22 (3); 58 (1991).
114. Klaasen, C.D. TOXICOLOGIA: METALES PESADOS; en Goodman y Gilman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 8ª ed. Edit. Médica-Panamericana. 1537-1558. 1991.
115. Ariens. INTRODUCCION a la TOXICOLOGIA GENERAL. Edit. Diana. 2ª ed. enero, 1981. México.
116. María Martha Méndez Vargas, Luis Maldonado Torres y Alicia González Zepeda. "Broncoalveolitis por exposición accidental a cloro. Informe de un caso". Rev. Med. IMSS (Méx) 1991, 29:261-263.