

Conferencia Interamericana de Seguridad Social



**Centro Interamericano de
Estudios de Seguridad Social**

Este documento forma parte de la producción editorial de la Conferencia Interamericana de Seguridad Social (CISS)

Se permite su reproducción total o parcial, en copia digital o impresa; siempre y cuando se cite la fuente y se reconozca la autoría.



Toxicología Laboral

Carlos Pérez Lucio



**Conferencia Interamericana
de Seguridad Social**

Serie Estudios

51



Secretaría General

Conferencia Interamericana de Seguridad Social

Genaro Borrego Estrada
Presidente

María Elvira Contreras Saucedo
Secretaría General

Luis José Martínez Villalba
Director del CIESS

Coordinación Técnica de la Secretaría General

Ma. del Carmen Alvarez García
Adolfo Bohórquez López
Ana Luz Delgado Izazola
Octavio Jiménez Durán
Antonio Ruezga Barba

Este libro fue publicado por la Secretaría General de la Conferencia Interamericana de Seguridad Social. Su contenido es responsabilidad exclusiva de su(s) autor(es) y no refleja necesariamente la posición de la CISS. Está permitida la reproducción total o parcial de su contenido sólo con mencionar la fuente.

Derechos reservados conforme a la ley

ISBN 968-7346-78-7

Toxicología Laboral

Toxicología Laboral

Carlos Pérez Lucio

Coordinación y Asesoría

Adolfo Bohórquez López

Serie Estudios 51

Conferencia Interamericana de Seguridad Social
Secretaría General

Apoyo editorial:

José Alberto Cabrera García

Apoyo técnico:

Jannet Hernández Rueda

Arcelia Martínez Ramos

INDICE

PRESENTACION7
CAPITULO I. GENERALIDADES DE TOXICOLOGIA 09
Fases de la Acción Tóxica	
Toxicocinética	
Acciones Tóxicas Primarias	
Tipos de Efectos Tóxicos	
CAPITULO II. INTOXICACIONES POR METALES PESADOS23
Fuentes de Exposición	
Plomo	
Arsénico	
Mercurio	
Cromo Hexavalente	
Cadmio	
Manganeso	
CAPITULO III. INTOXICACIONES POR DISOLVENTES ORGANICOS61
Consideraciones Generales	
Usos Industriales	
Aspectos Toxicológicos	
Efectos Tóxicos Agudos	
Efectos Tóxicos Crónicos	
Indicadores Biológicos de Exposición	
CAPITULO IV. INTOXICACIONES POR PLAGUICIDAS89
Clasificación General	
Insecticidas Orgánico-Fosforados	

CAPITULO V. CARCINOGENOS QUIMICOS 115

Aspectos Generales
Clasificación
Métodos de Investigación

**CAPITULO VI. VIGILANCIA DE LA SALUD DE
TRABAJADORES EXPUESTOS A
CONTAMINANTES QUIMICOS** 135

Marco de Referencia
Selección del Objeto de la Vigilancia Epidemiológica
Programa de Vigilancia Epidemiológica
Categorías de Riesgo
Criterios de Notificación
Acciones Preventivas

LECTURAS RECOMENDADAS 153

Presentación

La Conferencia Interamericana de Seguridad Social (CISS), es un organismo internacional que pretende contribuir al desarrollo de la seguridad social de los países americanos y promueve la cooperación y el intercambio de experiencias entre las diversas instituciones.

La Secretaria General de la Conferencia, desarrolla su programa Editorial, que contempla, entre otros, la publicación de la Serie denominada Estudios.

En la Serie Estudios, se han integrado los trabajos de profesionales, que por su contenido y actualidad de los temas, contribuyen en forma efectiva al avance del conocimiento en los diversos ámbitos de la seguridad social.

En los últimos tiempos se han llevado a cabo enormes avances respecto a las técnicas industriales y, simultáneamente, se ha producido un notable incremento en el número y características de exposición en la población trabajadora que utiliza durante su desempeño laboral productos químicos. Por lo que paralelamente se ha venido ampliando el campo de acción de la toxicología industrial hasta el punto de que en la actualidad resulta lógico observarla como un campo en el que se interrelacionan una gran variedad de disciplinas.

En sus inicios las investigaciones toxicológicas estaban limitadas a materias básicas como la química, la patología o la farmacología y a la observación de los trabajadores en su medio ambiente laboral. Sin embargo, su expansión, sistematización, comparación y clasificación de los conocimientos, considera que la solución satisfactoria de los problemas relacionados con la toxicología laboral sólo se logrará mediante la colaboración de equipos multidisciplinarios conformados por expertos de distintas áreas.

En la presente publicación, se incluyen temas básicos para todo profesional de la salud, seguridad e higiene del trabajo, como son lo concerniente a las fases de la acción tóxica, las intoxicaciones mas frecuentes por metales pesados, disolventes orgánicos, plaguicidas, cáncer de trabajo y lo relacionado con la vigilancia de la salud de población expuesta a productos químicos.

La Secretaria General considera relevante dentro del marco que privilegia a la prevención de los riesgos en el trabajo en las empresas de la región, la publicación de un texto que espera sea de utilidad para los interesados en los problemas de salud de los trabajadores, entendidos de que el capital humano representa un sistema abierto que intercambia materia y energía con el medio ambiente, o exposición a sustancias tóxicas que existen en el medio ambiente general y laboral, que pueden provocar alteraciones de mayor o menor importancia, reversibles o irreversibles de las que habrá que estar atentos en forma permanente.

MARIA ELVIRA CONTRERAS SAUCEDO

CAPITULO I

GENERALIDADES DE TOXICOLOGÍA

Introducción

La practica moderna de la Salud en el Trabajo en el mundo, difiere radicalmente de la que se realizaba en forma tradicional durante varias décadas en los servicios médicos, tanto de las instituciones como de las empresas, en que se dedicaban en forma preponderante a los aspectos de carácter asistencial y de registro de los accidentes y enfermedades de trabajo, a la atención medica inmediata de los lesionados y al manejo administrativo legal .

La orientación moderna se distingue en el sentido de enfatizar a la promoción y conservación de la salud de los trabajadores, en que la prevención en su acepción mas amplia e integral , constituye la actividad central , que en forma distintiva privilegia a los servicios de salud en el trabajo en cualquier lugar en que se desarrollen.

La participación de los profesionales y técnicos relacionadas con las acciones de salud en el trabajo no deben ser improvisadas, es indispensable el fortalecimiento cada vez mayor de la formación y actualización en la materia.

Por su importancia en las empresas de la región, los agentes químicos representan los de mayor utilización en todas las actividades productivas o de servicios, sin exagerarse, no existe actividad humana en cuyos operaciones o procesos, en que deje de apreciarse algún producto o subproducto de tipo químico. Por lo tanto, es fundamental describir las bases y aspectos mas relevantes aplicables al conocimiento, desarrollo e investigación de sistemas que faciliten el estudio de la toxicología de los agentes químicos mas frecuentemente utilizados en el ámbito del trabajo.

1. Fases de la Acción Tóxica

Toxicocinética

La exposición a sustancias químicas en el medio ambiente de trabajo, es el punto de partida de una serie compleja de procesos biológicos que pueden dar lugar en los trabajadores afectados, a diversos efectos adversos en su salud, es decir, efectos tóxicos; que en su conjunto caracterizan a las intoxicaciones de origen laboral.

De manera convencional la totalidad de la acción tóxica se divide en: Exposición, Fase Toxicocinética y Fase Toxicodinámica.

En tanto que las dos primeras fases incluyen todos los procesos involucrados en la relación entre la disponibilidad en el ambiente o concentración del contaminante y la concentración de la sustancia en los diferentes compartimentos del cuerpo; la tercera fase, corresponde al proceso de intoxicación propiamente dicha, es decir, a la interacción bioquímica con el receptor o el blanco de toxicidad.

En particular la fase toxicocinética se refiere a las características en la trayectoria, transformación y transporte de los tóxicos en el organismo desde su ingreso hasta su eliminación y comprende a su vez las etapas siguientes:

Absorción

Se inicia en el momento de la exposición y contacto o desplazamiento del tóxico en las vías de entrada al organismo, seguido de su transporte a través de las membranas y compartimentos que separan al medio exterior del lecho vascular, a partir del cual se efectúa la distribución a otros sitios de la economía.

Las vías de ingreso de los tóxicos en las condiciones del medio ambiente de trabajo son predominantemente el aparato respiratorio y en forma secundaria la superficie expuesta de la piel.

El ingreso de los tóxicos por vía respiratoria resulta facilitado por sus características anatómicas y fisiológicas, en particular la gran superficie de absorción, aproximadamente 70 metros cuadrados, proporcionada por el conjunto de alvéolos pulmonares y por otra parte la corta distancia de translocación en la membrana alvéolo capilar, del orden de 0.5 a 1 micra.

La distribución de las moléculas químicas en el aparato respiratorio, su depósito y absorción dependen de las propiedades fisicoquímicas del tóxico, en particular del estado de agregación molecular en que llega al espacio alveolar y de su solubilidad.

Para las partículas en estado sólido, polvos y humos, tiene importancia su tamaño. En general se retienen en las vías respiratorias superiores las

partículas con un diámetro mayor de 10 micras, de las cuales una parte son expelidas al exterior con la expectoración y otra porción alcanza la parte superior del esófago por deglución retrofaríngea de moco, con posibilidad de ser absorbida posteriormente por vía intestinal.

Las partículas muy pequeñas, con diámetro menor de una micra que llegan en suspensión al aire alveolar, generalmente no alcanzan a depositarse sobre la superficie de los alvéolos y son arrastradas por el flujo de corriente del aire exhalado, fracción respirable, sin ser absorbidas. Las partículas de 5 micras en promedio, son las que más fácilmente se absorben.

Las propiedades de solubilidad de los tóxicos en la capa líquida de la superficie alveolar, determinan su capacidad de transporte a través de la membrana alvéolo capilar y por otra parte, su naturaleza química, la capacidad de reaccionar y formar productos secundarios nocivos, al ejercer un efecto irritante severo sobre la mucosa en los diversos segmentos en el árbol respiratorio.

El ingreso de tóxicos a través de la piel, es en general menos efectiva que la anterior, debido a su área de superficie más reducida, 1.7 metros cuadrados, y a una mayor distancia de translocación, 100 micras. Por otra parte, existe cierta selectividad para la absorción de sustancias lipofílicas, como los disolventes orgánicos y algunos plaguicidas, que penetran más fácilmente que los compuestos hidrofílicos. Entre las condiciones laborales que favorecen un incremento de la absorción de los tóxicos por la piel se mencionan; hiperhidrosis, maceración, microtraumatismos, efecto local de disolventes orgánicos y detergentes, aumento de la temperatura de la piel y otros.

Distribución

Una vez que los tóxicos alcanzan la circulación sanguínea, se asocian en mayor proporción a las proteínas plasmáticas formando complejos de tóxico y proteína, que les permite viajar a los órganos blanco de toxicidad, en donde se separan de la fracción proteica, para ser transportados a través de las membranas y alcanzar el interior de las células, en donde producen efectos nocivos.

Una pequeña cantidad del tóxico, viaja en forma libre en el plasma sanguíneo. El transporte de tóxicos a través de las membranas biológicas ocurre

fundamentalmente por los mecanismos de difusión libre o pasiva y transporte activo, en menor proporción por difusión facilitada y pinocitosis. Una propiedad que influye en la distribución de los tóxicos en el organismo, es el coeficiente de partición, que se refiere a la concentración que alcanza una sustancia química al entrar en contacto con dos fases diferentes, por ejemplo agua y lípido. Así, cuando la mayor concentración se localiza en la fase acuosa se denomina a la sustancia como hidrofílica y si es en la fase lípida, se dice que es lipofílica.

Almacenamiento

Algunos tóxicos tienen la propiedad de acumularse en mayor cantidad en ciertos tejidos, en donde se depositan en forma inerte o en algunos casos, pueden producir efectos adversos cuando se acumulan en forma inerte, suelen liberarse paulatinamente al torrente sanguíneo, para ser eliminados posteriormente por las diferentes vías de excreción, como ocurre por ejemplo con los compuestos inorgánicos de plomo, que se depositan en los canaliculos de Havers de los huesos o con los insecticidas clorados que se acumulan en la grasa corporal, de donde pueden ser movilizados por efecto de la acidosis o del metabolismo lípido, respectivamente.

Biotransformación

Es el conjunto de transformaciones químicas que sufre el tóxico en su estructura, por efecto de los procesos metabólicos celulares del organismo. El sistema enzimático responsable de la biotransformación de los tóxicos, se encuentra en el retículo endoplásmico liso, en fracciones denominadas microsomas, principalmente en las células hepáticas. Estas enzimas microsomales requieren de un sistema constituido por los siguientes elementos: fosfato dinucleótido de nicotinamida adenina reducido (NADPH), oxígeno molecular, una hemoproteína denominada citocromo P-450 y magnesio como cofactor. La reacción química de estos elementos permite que las enzimas actúen sobre los tóxicos para biotransformarlos. En menor escala la biotransformación puede llevarse a cabo en otros sistemas y tejidos:

La acción final de las reacciones es introducir una molécula de oxígeno al tóxico invasor, lo cual da como resultado la hidroxilación de anillos aromáticos,

remoción de grupos alquílicos, éteres, aminas secundarias y terciarias, oxidación de sulfhidrilos y otros.

La biotransformación ocurre en dos fases, denominadas Fase I o de Presíntesis y Fase II o de Síntesis. Las reacciones de la Fase I son todas aquellas clasificadas como oxidaciones, reducciones e hidrólisis. Las reacciones de la Fase II son clasificadas como conjugaciones, principalmente glucuroconjugación, sulfoconjugación, tiosulfoconjugación y conjugación con glicina.

Entre ambas fases las diferencias más aparentes son las siguientes; en la Fase de Presíntesis se producen gran variedad de reacciones, la actividad tóxica de los productos de la biotransformación o metabolitos comúnmente aumenta, en pocos casos disminuye o se modifica en relación a la del compuesto original. Cuando se efectúa en los microsomas hepáticos predominan las reacciones de oxidación y reducción. En general las reacciones pasan a la fase II.

Por su parte, en la Fase II o de Síntesis, se produce un número limitado de reacciones y los tóxicos habitualmente se inactivan. Cuando se efectúa en los microsomas hepáticos la reacción que predomina es la conjugación glucurónica y los metabolitos no pueden pasar a la fase I.

La biotransformación de tóxicos puede ser inhibida o estimulada por efecto de algunas drogas; SKF-525, inhibidores de la MAO y otras

Excreción

Es la etapa final de la fase toxicocinética y se efectúa fundamentalmente por las siguientes vías; renal, para la mayor parte de los tóxicos; respiratoria, en el caso de tóxicos volátiles y de menor importancia por heces, sudor y saliva.

Los tóxicos son excretados en la orina bajo la forma del compuesto sin biotransformar, de productos biotransformados en fase I o en forma de conjugados. La proporción en que se excretan estos tres tipos de productos depende de varios factores; naturaleza química, concentración, especie, sexo y condiciones ambientales.

Cuando un tóxico es biotransformado en el organismo se convierte en un compuesto de mayor polaridad, lo que permite su excreción rápida por el riñón. La reabsorción tubular de ácidos y bases débiles, depende del grado de ionización y por tanto del pH de la orina. Las bases débiles se ionizan poco en una orina alcalina y se reabsorben en mayor proporción, prolongándose su eliminación; en tanto, en orina con pH ácido la ionización es mayor, su reabsorción menor y su eliminación será rápida. Para tóxicos con pH de tipo ácido débil, el proceso ocurre en forma inversa.

Por vía biliar se eliminan aniones, cationes y moléculas no ionizadas de peso molecular superior a 300, entre estas las que contienen grupos polares como las sustancias lipofílicas. Cuando el compuesto se biotransforma en fase I y es eliminado por la bilis, existe la posibilidad de que sea reabsorbido a nivel del intestino y establecerse así un ciclo enterohepático, responsable de la persistencia del tóxico en el organismo.

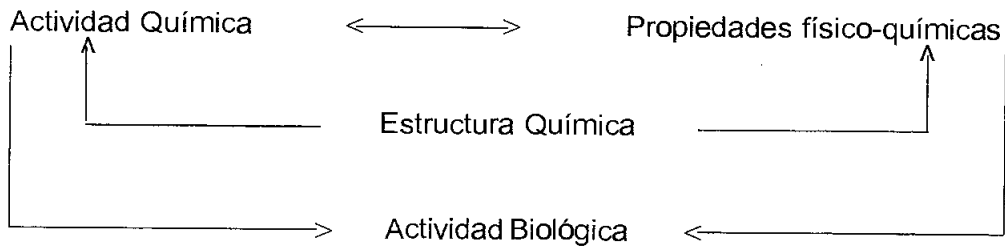
La liposolubilidad de los tóxicos es un factor que puede determinar su vía de eliminación; en términos generales los compuestos más liposolubles se eliminan por vía biliar y los hidrosolubles por vía renal.

Toxicodinámica

Se denomina toxicodinámica a la tercera fase de la acción tóxica de las sustancias químicas y se refiere al modo de acción o mecanismos de interacción molecular de la sustancia original o de sus metabolitos, con los sistemas biológicos del huésped, a partir de las cuales se producen los efectos tóxicos.

Su objetivo esencial es definir el mecanismo de acción tóxica, es decir, describir la lesión inicial (efecto crítico) responsable de las alteraciones bioquímicas y funcionales que se presentan en la historia natural de la intoxicación; información útil en los diversos campos de aplicación de la toxicología, para el desarrollo de procedimientos de prevención, detección precoz, diagnóstico y tratamiento de intoxicaciones.

Las diferencias en la acción tóxica de los diversos productos químicos son debidas principalmente a diferencias en la estructura química de sus moléculas y por supuesto de sus propiedades físico-químicas, cuyas interrelaciones se ilustran en la figura siguiente.



El efecto tóxico puede resultar de una reacción química entre las sustancias y un cierto sustrato químico del organismo. Al mismo tiempo, la actividad biológica de la sustancia puede verse influida directa o indirectamente por sus propiedades físico-químicas.

2. Acciones Tóxicas Primarias

Un esquema convencional para clasificar los mecanismos generales de acción tóxica de los productos químicos industriales más comunes se presenta a continuación.

- **Interferencia con el transporte de oxígeno por la hemoglobina.**

El bloqueo de la capacidad de la hemoglobina para transportar oxígeno puede ser ocasionado al menos por tres mecanismos: formación de carboxihemoglobina, formación de metahemoglobina y procesos hemolíticos masivos.

La carboxihemoglobina se produce por la acción sobre la hemoglobina del monóxido de carbono, con el cual, tiene una gran afinidad, 201 veces mayor que la del oxígeno, al que desplaza de su combinación con la hemoglobina y en consecuencia, disminuye su capacidad de transportar oxígeno.

La metahemoglobina, se forma por la acción de productos químicos oxidantes, como los nitro y amino derivados; que transforman el estado de oxidación del Fe⁺⁺ (ion ferroso) del grupo hemoporfirínico de la hemoglobina normal, a Fe⁺⁺⁺ (ion férrico) propio de la hemoglobina alterada, denominada metahemoglobina, que tiene una menor capacidad para transportar oxígeno.

La hemólisis masiva se produce por productos químicos como la arsina o hidrógeno arseniado que se produce de manera insospechada en diversos procesos industriales, al inhibir a la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, imprescindible para mantener la integridad normal de los glóbulos rojos de la sangre.

- **Bloqueo en la utilización del oxígeno por los tejidos.**

En presencia de cantidades normales de oxígeno en la sangre, algunos compuestos entre los que destaca el cianuro, producen hipoxia tisular debido a que interrumpen el transporte normal de electrones en la cadena de citocromos, al inhibir el paso del citocromo al citocromo aa3 o citocromo oxidasa, enzima que interviene en el paso último de los electrones al oxígeno molecular.

- **Interferencia con el funcionamiento de sistemas enzimáticos.**

Es uno de los mecanismos de la acción tóxica más importante de los productos químicos a nivel molecular, por el que se pueden afectar diversas vías metabólicas:

a) Inhibición de sistemas enzimáticos.

Entre las situaciones más comunes de inhibición de la actividad enzimática, se encuentra la producida por productos químicos anticolinesterásicos y los metales.

La inhibición enzimática por anticolinesterásicos (plaguicidas orgánicos, fosforados y carbamatos), se realiza por su combinación en el sitio esterásico del centro activo de la enzima, con formación de un complejo de enzima fosforilada (unión irreversible) o carbamilada (unión reversible); lo cual disminuye la hidrólisis de acetilcolina y su acumulación progresiva en las sinapsis, con estimulación de las respuestas de los receptores muscarínicos en los órganos efectores autónomos (acción muscarínica) y músculo esquelético (acción nicotínica) y estimulación inicial del Sistema Nervioso Central (SNC).

El blanco de toxicidad de muchos metales son, entre otros, los sitios activos de sistemas enzimáticos ricos en grupos sulfhidrilo, cuya inhibición produce

interferencia en alguna de las vías metabólicas, como ocurre con ciertos metales como el plomo, arsénico y mercurio .

b) Interferencia con la producción celular de energía.

La fosforilación oxidativa puede ser desacoplada por compuestos como los nitrofenoles y algunos elementos como el arsénico y el cadmio.

- **Interferencia con las funciones generales de la célula.**

El mecanismo más simple por el cual una sustancia puede alterar las diversas funciones celulares, es por una combinación directa con grupos activos de la estructura celular.

La acción depresora sobre el sistema nervioso central que ocasionan los disolventes orgánicos y otros compuestos con características físico-químicas similares, esta relacionada con su propiedad lipofílica al interferir con la fluidez de la membrana de neuronas centrales, en tanto que la acción neurotóxica de los insecticidas clorados, se atribuye a la interferencia por cierre de los canales de sodio, lo que altera la regularización de las membranas y en consecuencia la neurotransmisión.

Los blancos preferentes de los radicales libres, especies químicas de gran reactividad, son los ácidos grasos insaturados (constituyentes de los fosfolípidos de la membrana) los grupos tioles y los ácidos nucleicos cuya desintegración puede llevar a la muerte celular.

Entre las sustancias que ejercen su acción tóxica por la generación de radicales libres, se encuentran: tetracloruro de carbono, ozono, dióxido de nitrógeno, fosgeno y el herbicida paraquat..

- **Interferencia con el sistema inmunitario.**

Los productos químicos de origen industrial sobre el sistema inmunitario pueden ocasionar tres categorías de alteraciones; inmuno depresión (dioxinas, bifenilos policlorados, bifenilos policromados, asbesto y derivados del etano), inmuno estimulación (benceno) y afecciones alérgicas (diisocianato de tolueno, metales, otros).

- **Alteraciones en el equilibrio Acido-Básico.**

En el hombre un ejemplo característico de este mecanismo de acción es la intoxicación por metanol, el cual al oxidarse se transforma en ácido fórmico que al acumularse produce acidosis metabólica.

- **Irritación química directa de los tejidos.**

Varios tipos de sustancias destruyen la organización y la capacidad funcional de las membranas celulares, las partículas subcelulares y las proteínas. En general reaccionan directamente con los tejidos en los sitios de primer contacto con el organismo; mucosas (ocular, nasal, faríngea, bronquial, alveolar) y piel.

Algunos ejemplos de sustancias con este tipo de acción sobre las vías respiratorias son: gas cloro, bióxido de azufre, bióxido de nitrógeno y ozono. En altas concentraciones los gases lacrimógenos producen irritación severa de conjuntivas, dolor ocular y secreción excesiva de lágrimas, a dosis altas edema pulmonar.

Sobre la piel sustancias muy alcalinas o ácidas, producen daño directo, entre las que se mencionan las soluciones de hidróxido de sodio, ácido nítrico concentrado, ácido fluorhídrico.

La clasificación del mecanismo de acción predominante de una sustancia química en un solo proceso o sitio de acción, no excluye la posibilidad de otras acciones diferentes simultáneas.

La acción primaria de una sustancia tóxica puede generar una cadena de reacciones secundarias o independientemente producir modificaciones lógicas colaterales, que pueden dar lugar a diversos tipos de efectos tóxicos.

3. Tipos de Efectos Tóxicos

Los efectos tóxicos en relación con la exposición a contaminantes químicos pueden dividirse en dos grandes categorías: efectos locales y sistémicos, al margen de su presentación inmediata (efectos agudos) o tardía, (efectos crónicos), criterios que también se utilizan para diferenciar los diversos tipos

de efectos tóxicos. Así, se denominan efectos locales a las alteraciones que se producen en el sitio de primer contacto de la sustancia con el organismo, que para la situación de un siniestro químico corresponden en orden de importancia, al aparato respiratorio, la piel, mucosas expuestas y al aparato digestivo. En el caso de sustancias químicas suspendidas en el aire bajo la forma de polvos, humos, vapores o neblinas, su inhalación produce como efectos locales inmediatos una respuesta inflamatoria en región nasofaríngeo, traqueobronquial o pulmonar, de magnitud variable de acuerdo a la dosis de exposición y propiedades físico-químicas de la sustancia.

Los efectos sistémicos son las alteraciones que producen las sustancias químicas, en sitios distantes a su punto de entrada en el organismo, una vez que han sido absorbidas y distribuidas en los tejidos, órganos y sistemas corporales, es decir, en los órganos blanco de toxicidad.

CAPITULO II

INTOXICACIONES POR METALES PESADOS

1. Fuentes de Exposición

El término metal designa un cuerpo simple que, a excepción del mercurio, se presenta sólido a la temperatura ordinaria y que se caracteriza por su brillo, opacidad, dureza, ductilidad y maleabilidad. Otras propiedades físicas que caracterizan al estado metálico de la materia son su elevada densidad, buena fusibilidad y los altos coeficientes de conductibilidad calorífica y eléctrica. De los más de cien elementos químicos que forman el sistema periódico tres cuartas partes son de naturaleza metálica.

En general para los compuestos metálicos susceptibles de ser absorbidos pueden reconocerse dos grandes fuentes de exposición; laboral y extralaboral. A manera de orientación, para la identificación de las fuentes de exposición más comunes, se anotan las industrias o procesos industriales en donde es frecuente la exposición de trabajadores.

Metales	Fuentes de Exposición
1. PLOMO 1.1 Compuestos inorgánicos 1.2 Compuestos Orgánicos	Soldadura, estañado Fábricas de acumuladores Fundición de plomo Losa artesanal Gasolina (antidetonante) Tetraetilo y tetrametilo de Plomo
2. ARSENICO 2.1 Oxidos de Arsénico (trióxido y pentóxido) 1.2 Arsina	Estaño y Plomo Fabricación de plaguicidas Refinación de metales
3. MERCURIO 3.1 Elemental o metálico 3.2 Compuestos Inorgánicos; Hg(+), Hg(++) 3.3 Compuestos Orgánicos; metil, etil y fenil mercurio	Fabricación de termómetros, barómetros, etc. Laboratorios de investigación clínicos, etc. Fabricación de pilas Manufactura de productos químicos Formulación y aplicación agrícola
4. CROMO HEXAVALENTE	Galvanoplastia Industria química
5. CADMIO	Fabricación de baterías alcalinas Metalurgia Pigmentos
6. MANGANESO	Industria del ferromanganeso (Aceros especiales) Minería (pirolusita) Fabricación baterías de celda seca

En principio, es conveniente tomar en cuenta que las intoxicaciones por compuestos inorgánicos de los metales difieren de las ocasionadas por los compuestos orgánicos, en cuanto a su fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento.

El blanco de toxicidad para cada tipo de compuesto también suele ser distinto, de acuerdo a la edad del paciente, así por ejemplo en el niño la intoxicación crónica por compuestos inorgánicos de plomo ocasiona una encefalopatía, en tanto que en el adulto, produce alteraciones resultantes de la interferencia del plomo en la vía de síntesis del hemo o por su acción desmielinizante en nervios periféricos.

En algunos casos el blanco de toxicidad es similar para cualquier edad o sexo, tal como ocurre en la intoxicación por compuestos orgánicos de plomo (derivados alquilicos) que dañan severamente al sistema nervioso central.

Es importante destacar en relación a las condiciones habituales de exposición laboral, que la mayor parte de las intoxicaciones por metales son de tipo crónico, dado que resultan de una exposición relativamente prolongada, a humos o polvos en concentraciones ambientales moderadas o bajas.

En una proporción menor de casos las intoxicaciones por metales, son agudas, derivadas de una exposición a concentraciones muy elevadas o en la condición más común, por la ingesta accidental o intencional de estos compuestos.

Características físico-químicas de los metales relacionados con su toxicidad.

Los metales presentan una amplia variedad de propiedades físicas y químicas que dependen de la presión, temperatura y otras condiciones. La especie química del metal puede ser un factor importante, no solo para la absorción pulmonar o gastrointestinal, sino en términos de distribución corporal y efectos tóxicos.

El tamaño de las partículas metálicas influyen en la retención mucociliar del aparato respiratorio, ya que solo partículas con diámetro entre 0.5 y 5 micrómetros pueden penetrar a las vías respiratorias terminales y alvéolos, en donde pueden ser absorbidas.

Otros factores relevantes que modifican la toxicidad de los metales son: su solubilidad y el estado de oxidación de sus compuestos.

Algunos metales son esenciales para la vida, otros no tienen una función biológica conocida pero tienen un bajo potencial para producir enfermedad y algunos como los metales pesados, por lo contrario tienen un alto potencial para producir efectos nocivos en los organismos vivos.

Aún cuando se pueden presentar concentraciones excesivas de metales en el agua ó en el suelo como resultado de su depósito natural, el uso tecnológico de estos materiales no biodegradables contribuyen de manera importante a su acumulación en el ambiente y por tanto a entrar en la cadena alimenticia.

Por principio, los metales rara vez forman interfases con sistemas biológicos en la forma elemental, por el contrario se presentan como compuestos que varían considerablemente en su facilidad para cruzar las membranas biológicas. Las sales solubles de metales se disocian rápidamente en el ambiente acuoso de las membranas biológicas y por tanto facilitan su transporte como iones metálicos. Las sales insolubles por lo contrario son pobremente absorbidas, particularmente si se presentan en superficies de absorción biológica en un estado polimérico de agregación. Ciertos factores modifican la absorción de sales metálicas solubles. Así, una sal soluble puede interactuar con un organismo en presencia de aniones, que favorecen la formación de sales insolubles.

Por ejemplo, un alto contenido de fosfato en la dieta reduce la absorción gastrointestinal de plomo, debido a la formación de sales de fosfato de plomo altamente insolubles.

La solubilidad también es muy importante para determinar el depósito de metales en las vías aéreas. Los compuestos metálicos insolubles son más fácilmente depurados del lecho pulmonar por movimiento retrogrado a la faringe con salivación subsecuente. Durante este movimiento la absorción sistémica es mínima.

Algunos metales se presentan en el ambiente como alquil metales, en los que el metal se encuentra fuertemente unido al carbono, por lo que permanecen intactos durante mucho tiempo en el ambiente biológico. Puesto

que son liposolubles pasan rápidamente a través de las membranas biológicas inalteradas por el medio circundante.

Después de su absorción son lentamente desalquiladas y se distribuyen en el organismo de acuerdo con sus características liposolubles. El ejemplo más notable son los compuestos como el metil mercurio y el tetraetilo de plomo. Sus propiedades toxicológicas son bastantes diferentes de los compuestos inorgánicos ya que son entidades moleculares distintas.

La atracción entre iones metálicos y ligandos metálicos tiene implicaciones de su biodisponibilidad para la absorción, ya que influye en la acumulación de metales en el organismo y en su tasa de excreción. Así, el plomo y el radio tiene una fuerte afinidad por el tejido óseo, mientras que el cadmio y el mercurio por el riñón.

1. Plomo

El plomo es un elemento que pertenece al grupo IV B de la tabla periódica, cuya configuración electrónica es $6s^2 6p^2$ y que tiene las características físicas y químicas de los metales. Su número atómico es 82; su peso atómico, 207.19 uma; su punto de fusión, 327.3°C; su punto de ebullición 1 751 C; su densidad como sólido, 11.34 g/cm³, y su estado de oxidación más importante, +2.

El plomo es un componente natural de la corteza terrestre que normalmente se encuentra en el aire, el agua, el suelo, los animales y las plantas. Sin embargo su presencia en los tejidos y líquidos del organismo humano es consecuencia de la contaminación, pues a diferencia de otros metales, el plomo no desempeña actividad fisiológica esencial alguna, y hasta la fecha no hay evidencias que le confieran importancia biológica.

El aumento mundial de la concentración ambiental de plomo ha tenido un incremento brusco en los últimos decenios, lo que asocia a una mayor actividad industrial.

En México, con excepción de las zonas del sureste, se han localizado yacimientos de minerales que contienen plomo y su explotación se realiza en veintidós de ellos. Su producción lo coloca en el primer lugar de América Latina y el Caribe. El mineral de plomo más común es el sulfuro de plomo o galena (PbS). El plomo se recupera de los minerales por fundición de hornos,

y también se obtiene plomo secundario de diversos productos de desecho, como baterías, láminas, tubos y placas, los cuales se funden y refinan para la producción de plomo refinado o para realizar aleaciones con otros metales. La mayor parte de los compuestos de plomo que se utilizan en la industria se preparan a partir de monóxido o litargirio (PbO).

Aproximadamente 45% de la producción total de plomo se utiliza en la industria de acumuladores; 10% en la producción de compuestos orgánicos, en particular tetraetilo y tetrametilo de plomo, los cuales se adicionan a las gasolinas por sus propiedades antidetonantes, y 45% tiene múltiples aplicaciones, entre las que destacan como fuentes de exposición humana la producción y el uso de soldadura, cables, municiones, pigmentos, pinturas, tipos de imprenta, láminas de revestimiento y de blindaje, cerámica, cristales y esmaltes especiales.

La producción de cerámica artesanal reviste particular importancia en diversos países, pues en ella se utiliza óxido de plomo (litargirio) o carbonato de plomo (cerusita) para el vidriado de loza de uso doméstico, lo que constituye una importante fuente de exposición tanto para los artesanos que la fabrican como para la población que destina esos recipientes para depósito, preparación y consumo directo de alimentos y bebidas.

Toxicocinética

Bajo las condiciones de exposición laboral, la principal vía de ingreso de plomo al organismo, es la inhalación de partículas suspendidas en el aire. Un ingreso adicional ocurre por la absorción intestinal de las partículas retenidas en las secreciones de las porciones altas del aparato respiratorio como consecuencia del proceso mucociliar y que son deglutidas por vía retrofaringea.

Cuando las condiciones de higiene prevalentes en el proceso de trabajo son inadecuadas, el plomo además puede ingresar al organismo como resultado de hábitos personales deficientes cuando el trabajador fuma o consume alimentos o bebidas contaminadas por el metal en el ambiente de trabajo y aún al llevarse a la boca objetos, escoria o residuos metálicos con altas concentraciones de plomo. En épocas pasadas se pensaba que la leche actuaba como antídoto a neutralizar sus proteínas la acidez gástrica pero posteriormente se ha probado que en realidad aumenta la acidez gástricas y por tanto la solubilidad del plomo en el estómago. Por otra parte, la absorción

de plomo se relaciona con el tipo de alimentos en la dieta; los vegetales la disminuyen, en tanto que la carne la aumenta. Una vez absorbido, el plomo, en función del flujo sanguíneo se distribuye en los diversos tejidos y se establece un intercambio dinámico entre sus compartimientos. Una importante proporción de plomo circulante (95 %) viaja unido a la membrana del eritrocito y una pequeña fracción variable, en relación no lineal con respecto al total de plomo en sangre, queda libre en el plasma.

Esta fracción de plomo biológicamente activa es la que contribuye a la intoxicación inmediata. De la carga corporal total de plomo, la mayor cantidad (80 -90 %) se encuentra en los tejidos duros (hueso denso, dientes, pelo) y una parte relativamente baja (< 10 %) se une a tejidos blandos (cerebro, riñón, médula ósea).

En el hueso, el plomo se incorpora dentro de los cristales de hidroxapatita, bajo la forma de fosfato tribásico de plomo, de donde puede ser movilizado solo muy lentamente.

El plomo trabecular inestable, tiene una importancia mas considerable que el plomo insoluble fijado de manera mas estable. En el hueso el plomo se acumula selectivamente en la zonas metafisiarias activas, en donde forma depósitos opacos.

Los factores que favorecen la liberación de calcio, como la disminución de la concentración de plomo en sangre, el suministro de paratohormona o de yoduro; provocan incremento de plomo ionizado en sangre y tejidos blandos, lo que puede ocasionar efectos biológicos y aún clínicos. La acumulación de plomo en el tejido óseo provoca un depósito importante que mantiene una concentración significativa de plomo en los tejidos.

El plomo se elimina del organismos principalmente por las heces y la orina, en menor cantidad por el sudor, la saliva, etc. El plomo que no experimenta transformación alguna durante su paso por el intestino, es eliminado por las heces ; en tanto que una parte del plomo solubilizado por el pH gástrico, sufre la acción de las secreciones biliares y se vuelve asimilable bajo la forma de quelatos.

La determinación de plomo en heces tiene un interés práctico limitado, pues solo refleja la cantidad de plomo que transita por la vías digestivas. En el

hombre, la excreción urinaria de plomo es una vía más importante y su concentración es directamente proporcional a la del plasma, si bien está sujeta a diversos factores de variabilidad.

La vida media biológica del plomo, calculada con un modelo ampliado de 3 compartimientos, para incluir los pulmones y el tracto gastrointestinal (Batschelet y col.), permitió precisar a partir de los valores previamente conocidos (30, 40 y 104 días), los correspondientes a plomo en sangre (15.5 días), tejidos blandos (34.7 días) y hueso (22.6×10^3 días).

La concentración de plomo en sangre después del retiro de la exposición, generalmente muestra una declinación inicial relativamente rápida, seguida por una declinación lenta en el transcurso de varios años lo que refleja una eliminación rápida de plomo del compartimiento de tejidos blandos, seguida de una eliminación muy lenta del compartimiento profundo óseo.

La declinación de la concentración de plomo puede ser ampliamente diferente, de acuerdo a la cantidad específica de plomo en los diferentes compartimientos, de tal manera que no siempre es aplicable la noción simple de que la concentración de plomo en sangre refleja la exposición reciente y declina siempre con una vida media de 40 días.

Toxicodinámica

El mecanismo de acción tóxica del plomo en el organismo humano adulto se atribuye a su afinidad para unirse en forma covalente a los grupos tioles (-SH) de las proteínas, principalmente enzimas, con alteración de su sitio activo o lugar de regulación alostérica, lo que resulta en una inhibición, no competitiva, de su actividad.

La principal ruta biosintética sobre la que actúan los compuestos inorgánicos de plomo, aunque no excluye la afectación de otros procesos celulares, es la biosíntesis del grupo prostético hemo, con alteraciones en el metabolismo porfirínico.

En el sistema nervioso central el plomo puede penetrar en las neuronas e interrumpir la comunicación neuronal y el almacenamiento de memoria a través de acciones, en diversos blancos moleculares:

La regulación de iones sodio-potasio mediante adenosintrifosfatasa (ATP-asa) y los canales de conducción. almacenamiento intracelular de calcio y su liberación. Las proteínas mensajeras secundarias intraneuronales como la adenilciclase y proteína cinasa C.

En el sistema nervioso periférico el plomo produce desmielinización segmentaria, con alteraciones morfométricas y de conducción nerviosa que se asocia con edema intrafascicular, que ocurren antes de que se establezca la degeneración axonal. Se han descrito con menor precisión otras acciones tóxicas, del plomo en células de túbulos renales, cromosomas, etc.

Efectos tóxicos del Plomo

El plomo produce primordialmente efectos tóxicos en los sistemas gastrointestinal, hematopoyético, nervioso (central y periférico) y renal.

Los efectos tóxicos críticos varían en función de la edad, de tal manera que las manifestaciones clínicas de la intoxicación en el adulto son diferentes a la del niño.

La intoxicación plúmbica se clasifica en aguda o crónica, de acuerdo con el tiempo en que aparecen las manifestaciones clínicas y la duración de la exposición.

La intoxicación plúmbica aguda se presenta por la ingestión de una dosis única excesivamente grande de sales de plomo. Las manifestaciones que se producen son similares en el niño y en el adulto.

La acción local del plomo (compuestos solubles en ácido) después de su ingestión, produce sobre el sistema gastrointestinal sabor metálico, astringencia bucal marcada, sed, náusea, y dolor abdominal seguido de vómito, cuyo contenido puede ser blanquecino por la presencia de cloruro de plomo. Las heces fecales pueden ser oscuras por la presencia de sulfuro de plomo y puede haber diarrea y desequilibrio hidroelectrolítico. En algunos casos se ha descrito constipación intestinal. Si se absorben rápidamente grandes cantidades de plomo se puede desencadenar un cuadro de choque. Los síntomas relevantes del sistema nervioso central incluye parestesias, debilidad muscular y dolor. Algunas veces se producen crisis hemolíticas, con anemia severa y hemoglobinuria. Cuando se produce daño renal se hacen

evidentes la oliguria y alteraciones en la orina. La muerte puede ocurrir en 24 a 48 horas. Si el paciente sobrevive al episodio agudo, aparecen los síntomas de la intoxicación crónica.

La intoxicación plúmbica crónica ocurre por la exposición repetida a dosis bajas de compuestos inorgánicos de plomo, generalmente durante tiempo prolongado.

La intoxicación crónica por compuestos inorgánicos de plomo en el niño se debe comúnmente al fenómeno conocido como "pica, trastorno de la maduración afectiva propia de la etapa preescolar que se manifiesta por un afán desmesurado por ingerir objetos no comestibles. Así, el niño frecuentemente rasca e ingiere pinturas con plomo de paredes, muebles, tuberías, juguetes y otros objetos. La intoxicación reviste de manera predominante la forma encefalopatía, clínicamente indistinguible de las causadas por otra etiología.

En el adulto la intoxicación crónica se observa en trabajadores expuestos a polvos y humos de compuestos inorgánicos de plomo, en particular en los que trabajan en áreas de producción de acumuladores automotrices, fundición y refinado para obtención de óxidos de plomo, así como en actividades industriales que requieren en algún punto de su proceso de la aplicación de soldadura de estaño, la cual en diversas proporciones corresponde a una aleación con plomo.

Como se mencionó, la utilización doméstica de loza vidriada en la población general representa en nuestro medio la fuente de exposición más importante.

La exposición crónica a compuestos inorgánicos de plomo ocasiona un incremento paulatino de la concentración del metal en el organismo. De acuerdo con la dosis, tal incremento origina efectos adversos en múltiples sistemas biológicos; los cuales, por ser indeseables, se denominan efectos tóxicos independientemente de su extensión o gravedad. Con el criterio anterior, una intoxicación se define por cualesquiera de los efectos nocivos derivados de una exposición dada. En consecuencia, algunos autores consideran que la intoxicación plúmbica crónica puede ser metabólica o clínica, sean evidentes alteraciones bioquímicas exclusivamente o existan además manifestaciones clínicas.

Otro aspecto relacionado con los conceptos anteriores y que han suscitado polémica internacional es el referente a la intoxicación plúmbica subclínica, misma que se define como la causa de la morbilidad o mortalidad por exposición sin aparición de los signos o síntomas típicos de la intoxicación plúmbica clínica.

Este criterio se ha empleado en el campo de la salud pública para sustentar, mediante estudios epidemiológicos comparativos entre poblaciones rurales y urbanas, que la exposición ambiental a bajas concentraciones de plomo se asocia con otras enfermedades, en particular con alteraciones en el desarrollo psicomotor de la población infantil.

En el campo de acción de la medicina del trabajo continúa vigente el criterio que establece que las alteraciones bioquímicas en trabajadores expuestos a compuestos inorgánicos de plomo constituyen indicadores de alteraciones precoces de la salud, aplicables para la evaluación y adopción de medidas preventivas de higiene del trabajo. Por otra parte, el diagnóstico de intoxicación plúmbica crónica se establece con un criterio clínico que toma como base primordial los signos y síntomas de enfermedad, y secundariamente los exámenes de laboratorio, que en este caso conservan su categoría de auxiliares de diagnóstico. A este respecto debe subrayarse que basar un diagnóstico de intoxicación plúmbica exclusivamente en las alteraciones indicadas por los resultados de exámenes de laboratorio comúnmente da lugar a un tratamiento médico errático y en ocasiones a lesiones yatrogénicas, pues dicho tratamiento puede movilizar innecesariamente el plomo inerte de los sitios donde éste se deposita.

Cuadro clínico

La intoxicación crónica por compuestos inorgánicos de plomo en el adulto se manifiesta clínicamente por tres grandes síndromes; gastrointestinal, neuromuscular y tóxico en general. Es relativamente frecuente que durante la anamnesis se haga evidente la participación de un factor desencadenante del cuadro de intoxicación, en particular ingestión de bebidas alcohólicas, infecciones agudas, ejercicio físico extenuante, descompensación metabólica en pacientes diabéticos, exposición laboral excesiva o combinación de alguno de éstos. En otros casos el cuadro clínico se presenta en forma insidiosa: durante algunos días o semanas hay cefalea, astenia, adinamia, hiporexia, pérdida de peso, insomnio, nerviosismo y malestar general.

En la modalidad clínica más significativa predominan manifestaciones gastrointestinales, cuyo síntoma principal es dolor abdominal de tipo cólico difuso o localizado en el mesogastrio, generalmente continuo, de intensidad moderada a elevada, progresivo, sin irradiaciones características, que no remite espontáneamente y que se modifica poco con la ingestión de analgésicos o antiespasmódicos de empleo común. Casi siempre se acompaña de estreñimiento intestinal pertinaz y excepcionalmente de evacuaciones diarreicas. También es común que el paciente refiera sabor metálico dulce, náusea de predominio matutino, generalmente sin vómito, y rara vez meteorismo y pirosis.

El síndrome neuromuscular se caracteriza por parestesias, disminución de la potencia muscular, mialgias en las extremidades y dolor en huesos largos y articulaciones grandes sin reacción inflamatoria; en algunos casos puede apreciarse aumento del tono muscular y contracturas musculares intermitentes en antebrazos, piernas o segmentos distales de las extremidades. En etapas más avanzadas ocurre paresia o parálisis de los músculos extensores de la muñeca, por lo común de tipo asimétrico, con predominio en los grupos musculares que se utilizan más activamente; ello da lugar a la denominada “mano en péndulo” o “mano en gota”, que corresponde a una limitación funcional muy acentuada, de la lenta recuperación y en ocasiones de naturaleza irreversible. Por lo general no existen alteraciones sensitivas, lo que permite establecer el diagnóstico diferencial con otras neuropatías periféricas.

Las manifestaciones tóxicas sistemáticas se hacen evidentes con la exploración física por la denominada facies saturnina, que en términos clásicos se describe por una apariencia exterior con expresión de dolor intenso, palidez terrosa, adelgazamiento o caquexia y actitud forzada de tipo antálgico “en gatillo”.

En pacientes con aseo bucal deficiente puede observarse la llamada “línea de plomo” o signo de Burton, que consiste en la pigmentación azul violácea del borde libre gingivodentario de una o ambas arcadas, predominantemente en los incisivos superiores. Este cambio de coloración en las encías se debe a la formación de sulfuro de plomo por acción de las bacterias de la cavidad oral.

Es menos frecuente observar este cambio de coloración en la mucosa correspondiente a la desembocadura del conducto de Stenon, junto a los segundos premolares superiores; este signo se conoce como de Gubler.

En ocasiones se atribuye a ambos signos un valor diagnóstico que no tienen, pues en realidad indican exclusivamente que el paciente se encuentra expuesto al plomo, pero de manera alguna se correlacionan con la presencia de intoxicación plúmbica.

En todos los casos deberá realizarse examen muscular comparativo de la extremidades para determinar el grado y la extensión de las limitaciones funcionales correspondientes al daño específico en cada nervio afectado.

Es importante señalar que cuando el dolor abdominal alcanza su punto máximo en los casos de intoxicación plúmbica, el cuadro puede confundirse con otros padecimientos que evolucionan con síndrome agudo. En estas condiciones, la ausencia de signos de irritación peritoneal y el alivio del dolor durante la palpación profunda son, entre otros, datos que apoyan la etiología plúmbica.

Entre los efectos biológicos que se consideran patognomónicos de intoxicación plúmbica se encuentra la formación de cuerpos de inclusión intranuclear, constituidos por un complejo de proteína y plomo, localizados en el epitelio tubular proximal renal y en células hepáticas, los cuales pueden removerse de los núcleos por efecto del tratamiento con ácido etilendiaminotetracético (EDTA). Este cambio corresponde a la máxima excreción urinaria de plomo.

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio son útiles como auxiliares del diagnóstico clínico. Para su correcta interpretación médica es necesario considerar que ninguna de ellas tiene sensibilidad y especificidad requeridas para caracterizar en forma unívoca el estado de intoxicación plúmbica.

En los casos de exposición crónica a compuestos inorgánicos de plomo, se reconocen dos categorías de pruebas de laboratorio:

Indicadores de absorción de plomo

Plomo en sangre (PbS)

Plomo en orina (PbO)

Indicadores de respuesta bioquímica al efecto del plomo

Coproporfirinas urinarias (CPU)

Acido de deltaminolevulínico urinario (AALU)

Deshidratasa del ácido deltaminolevulínico (DAAL)

Protoporfirina eritrocítica Zn (PE Zn)

Hemoglobina (Hb)

Reticulocitos

Punteado basófilo en eritrocitos

Los valores normales de estos indicadores se señalan en el siguiente cuadro

Valores normales en individuos sin exposición laboral*	
Indicador Biológico	Valores Normales
Plomo en la sangre	17.01 + 4.8 /ug/100 g
Plomo en la orina	22.00 + 6.6 /ug/l
Coproporfirinas urinarias	
Cuantitativas	75 /ug/100 ml
Semicuantitativas	Negativas (escala 0 a +++)
Acido deltaminolevulínico urinario	7 /ug/ml
Deshidratasa del AAL	100%
Protoporfirina eritrocítica Zn	51 g/100 ml
Hemoglobina	15 g/100 ml
Punteado basófilo en eritrocitos	0-1/100 hematíes
* Valores normales según literatura internacional y las experiencias de la Jefatura de Servicios de Medicina del Trabajo del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).	

Durante muchos años el valor relativo de estas pruebas de laboratorio, útiles en la vigilancia preventiva de trabajadores expuestos a la intoxicación plúmbica, suscitó debates en varios países. Actualmente la opinión general es la medición de la concentración de plomo en la sangre es superior como indicador cuantitativo de exposición a la realizada en la orina.

La concentración de coproporfirinas urinarias y la de ácido deltaminolevulínico urinario reflejan mejor la respuesta biológica al efecto característico del plomo en la síntesis de porfirina, es decir, son indicadores cuantitativos de la respuesta del organismo a ese metal. Estas pruebas han reemplazado gradualmente a la determinación de reticulocitos y al punteado basófilo en eritrocitos en el estudio de trabajadores expuestos al plomo.

Diversos autores recomiendan la determinación del AALU debido a la mayor sensibilidad y especificidad de esta técnica, en tanto que otros prefieren la determinación de coproporfirinas urinarias. Estas opciones tienen como base estudios transversales en los que no se consideran la reproducibilidad de las pruebas ni sus resultados en etapas tempranas de la exposición. Los estudios longitudinales, que agregan una nueva dimensión al estudio del valor relativo de estos indicadores han demostrado claramente que la determinación de coproporfirinas urinarias es igualmente sensible o mayor que la de AALU.

Si bien en grupos de trabajadores expuestos es evidente una correlación más precisa entre absorción y respuesta con la determinación cuantitativa en coproporfirinas urinarias que con la semicuantitativa, el conjunto de factores que permiten decidir de su empleo, tales como confiabilidad, simplicidad del método y costo relativo, señalan que como procedimiento de selección de trabajadores afectados ninguna prueba de laboratorio resulta más apropiada que la simple estimación semicuantitativa de coproporfirinas urinarias.

La medición de la actividad de la deshidratasa del ácido deltaminolevulínico es una prueba de gran sensibilidad a la acción del plomo, lo cual la hace poco útil para su aplicación en higiene del trabajo, pues en las condiciones de exposición industrial se manifiesta una considerable disminución de su actividad mucho antes de que se presenten cambios en los indicadores de absorción de plomo; cuando esto ocurre, la inhibición de la enzima es casi completa y apenas se modifica al aumentar la dosis.

En consecuencia, su mayor utilidad se encuentra en el campo de la salud pública, en estudios de grupos de población general expuesta a la contaminación ambiental, en la cual la concentración de plomo es comparativamente de bastante menor magnitud y se correlaciona más estrechamente con la inhibición de la actividad enzimática.

La determinación de protoporfirinas es otro indicador de efecto biológico, útil en la vigilancia de trabajadores expuestos a plomo. La protoporfirina se acumula en los eritrocitos durante su estancia en la médula ósea debido a que la protoporfirina forma quelatos principalmente con zinc.

La medición de protoporfirinas Zn se efectúa fácil y rápidamente con un hematofluorómetro. Sin embargo, entre sus desventajas relativas se cuenta que no es específica para el plomo, que sus valores aumentados pueden estar asociados con anemia por deficiencia de hierro, y además, que no es suficientemente sensible a incrementos recientes, bajos o moderados, en la exposición plúmbica. De cualquier manera, la determinación de la tasa PE Zn/Hb parece ser el método disponible más fácil y rápido para evaluar grupos de trabajadores con exposición prolongada a compuestos inorgánicos de plomo.

La reducción en la hemoglobina por efectos de la exposición plúmbica ocurre en la mayoría de los adultos bajo condiciones de nutrición normal y sin otros padecimientos coadyuvantes, cuando los valores de plomo en sangre son superiores a 100 $\mu\text{g}/100\text{ g}$.

La determinación de granulaciones bastillas en eritrocitos es una prueba que ha caído en desuso como índice de exposición o respuesta a plomo inorgánico en grupos de trabajadores ya que es poco sensible en bajas exposiciones a plomo, presenta valores anormales en varios tipos de anemias hemolíticas y su técnica resulta complicada en comparación con otras; sin embargo, puede ser particularmente útil para la vigilancia individual de trabajadores sobrepuestos, en quienes un brusco aumento puede ser indicio de intoxicación clínica inminente.

En la práctica ha resultado imposible sugerir datos adecuados de la relación dosis-respuesta por compuestos inorgánicos de plomo para la población humana. En el mejor de los casos solo es factible estimar un cierto porcentaje de trabajadores afectados a una determinada concentración de algún indicador de "dosis interna", por ejemplo, plomo en la sangre.

Diagnóstico

En el marco operativo de la medicina del trabajo el diagnóstico de la intoxicación plúmbica se establece invariablemente a partir de un estudio clínico completo.

En la mayor parte de los casos la investigación de los antecedentes laborales y la descripción cronológica detallada de las actividades en el puesto específico; así como de las condiciones, naturaleza y magnitud de la exposición a compuestos inorgánicos de plomo, permitirán estimar con aceptable aproximación el potencial de riesgo tóxico, especialmente si el médico está familiarizado con el proceso de producción industrial implicado, y mejor aun cuando ha realizado visitas previas a la empresa de donde procede el paciente o a otras similares.

Además de asentar por escrito los datos obtenidos en el interrogatorio sobre la sintomatología, deben anotarse la fecha y las condiciones del principio del padecimiento, con objeto de definir si la aparición de las manifestaciones se debió exclusivamente a una sobreexposición laboral, si concurren factores desencadenantes o si ha habido intoxicaciones previas. En este último caso deberá señalarse la duración y el tipo de tratamiento instituido, la respuesta clínica y la fecha de aparición del último cuadro.

Por otra parte, en los pacientes con intoxicación franca el diagnóstico no ofrece grandes dificultades: el antecedente comprobado de exposición al metal, la constipación intestinal pertinaz, el dolor abdominal continuo y progresivo con las características referidas antes, la conservación de los signos vitales dentro de los límites normales en la exploración física, así como la obtención de datos negativos de irritación peritoneal, son elementos que casi siempre permiten establecer el diagnóstico correcto.

Los exámenes de laboratorio que indican aumento en la absorción del metal (PbS) y su efecto sobre la síntesis sanguínea (CPU, AALU y otras) confirman el diagnóstico, y sus valores iniciales se toman como referencia para evaluar la respuesta al tratamiento. Sin embargo, las cifras anormales en los indicadores de absorción o efecto no son obligadamente sinónimo de enfermedad. A este respecto es importante distinguir entre intoxicación (manifestaciones clínicas, absorción y efecto aumentados) y absorción aumentada de plomo, dado que el tratamiento específico con quelantes solo está indicado en la primera. En la absorción aumentada de plomo el tratamiento debe ser conservador y consistir en el retiro temporal del trabajador de la fuente de exposición.

Tratamiento

El personal médico de los servicios operativos de medicina del trabajo deberá familiarizarse con el manejo y tratamiento de los pacientes expuestos a compuestos inorgánicos de plomo, a fin de establecer el programa terapéutico que se requiera de acuerdo con la etapa en la historia natural de la intoxicación de que se trate. En la intoxicación plúmbica del adulto el tratamiento específico consiste en suministrar compuestos que al combinarse con el plomo (quelación) forman complejos estables (quelatos) que se excretan fácilmente por la orina.

Los agentes quelantes que más se han utilizado son el ácido etilendiaminotetracético cálcico disódico (EDTA Ca Na₂) o versenato y la beta, beta dimetilcisteína o D-penicilamina.

El tratamiento de elección en la intoxicación plúmbica es el versenato cálcico disódico, que se presenta en forma de ampolletas de 5 ml de solución con un gramo de sal activa. Se recomienda suministrarla por vía intravenosa, diluida en 500 ml de solución glucosada al 5% o de solución salina isotónica, dosis que se debe aplicarse en dos horas.

Cuando por la intensidad del dolor abdominal se requiera de analgesia, el medicamento más efectivo es la solución al 10% de gluconato de calcio, que se suministra adicionando una ampolleta de 10 ml a los 50 ml finales de la solución con versenato cálcico disódico y cuya infusión se completa en goteo lento, con lo cual cede rápidamente el cólico abdominal ocasionado por la intoxicación, si bien en algunos casos la remisión es temporal. El tratamiento con versenato cálcico disódico se repite diariamente hasta completar una serie de cinco dosis.

Por otra parte, es necesario recolectar durante los cinco días de tratamiento la primera orina de la mañana y enviarla al laboratorio de toxicología para determinación de plomo y coproporfirinas urinarias, cuyos resultados permitirán evaluar la excreción del metal y de manera indirecta la respuesta a la terapéutica.

En términos generales, en casos de intoxicación plúmbica de adultos solo se requiere de un tratamiento quelante seriado para lograr la mejoría clínica. Sin

embargo, en algunos pacientes severamente intoxicados será necesario suministrarlo por segunda vez.

A fin de evaluar la indicación para repetir el tratamiento quelante, se deberán considerar la persistencia del síndrome gastrointestinal propio de la intoxicación y los resultados de los exámenes de laboratorio, en particular de los indicadores de efecto, con el mismo criterio diagnóstico de la valoración inicial.

Los exámenes de laboratorio deberán solicitarse de siete a diez días después de la fecha de término del tratamiento quelante, que corresponde al periodo de estabilización inmediata, principalmente en la redistribución y el equilibrio metabólico del metal del organismo.

La D-penicilamina es un agente quelante que puede suministrarse en la intoxicación plúmbica del adulto como una opción de tratamiento diferente. La penicilamina es un compuesto activo con dos estructuras estereoisómeras. Una es la D-penicilamina, aminoácido azufrado muy activo y poco tóxico, y la otra es la L-penicilamina, sumamente tóxica, que inhibe numerosas reacciones dependientes de la piridoxina.

La D-penicilamina se presenta en tabletas de 300 mg, y la dosis se calcula a razón de 25 mg por kg de peso corporal. Si se considera la frecuencia de efectos indeseables con esta dosis y la aceptable respuesta terapéutica lograda con cantidades menores, en la mayor parte de los casos es aconsejable no rebasar la dosis de 1 200 mg diarios. Esta dosis se mantiene durante 7 días, de acuerdo con los mismos criterios de manejo descritos para EDTA Ca Na₂.

Los principales efectos indeseables con este quelante son: urticaria, eritemas, prurito, diarrea, leucopenia, trombocitopenia y nefropatía por complejos inmunes.

La terapia con agentes quelante, aunada a un régimen higiénico dietético adecuado, con la exclusión absoluta de bebidas alcohólicas, lleva a la remisión clínica de la mayoría de los pacientes intoxicados en un tiempo promedio de seis semanas.

De acuerdo con la historia natural de la intoxicación plúmbica, en la etapa clínica inicial son evidentes solo algunos síntomas y signos generales que

justifican la recomendación de alejar temporalmente al trabajador de la exposición, pero no siempre la de indicar tratamiento quelante debido al riesgo de desencadenar un cuadro de intoxicación severa al movilizar innecesariamente el plomo de sus depósitos en el organismo.

Así, en condiciones en que las evidencias clínicas resulten insuficientes para indicar tratamiento específico, un manejo cauteloso con retiro de la exposición y vigilancia estrecha de la evolución clínica resulta a nuestro juicio la mejor alternativa.

La reincorporación inmediata del paciente a sus condiciones habituales de exposición laboral puede dar lugar a la aparición del cuadro clínico de intoxicación, al igual que la aplicación precipitada de tratamiento quelante, denominada antiguamente “prueba de movilización”.

2-. Arsénico

Toxicocinética

El arsénico aerotransportado es predominantemente óxido de arsénico trivalente. Se deposita en las vías aéreas y su absorción en los pulmones depende del tamaño de la partícula y forma química. También se absorbe en el tracto gastrointestinal cuando se degluten las partículas eliminadas de las vías respiratorias altas.

Las formas solubles de arsénico trivalentes y pentavalentes aparentemente se absorben en forma casi completa. La arsina ó hidrogeno arseniado producto de mucha importancia en la industria por la extrema gravedad de la intoxicación y por su insospechada producción, se absorbe fácilmente por vía respiratoria.

La distribución del arsénico en el organismo depende del tipo de compuesto. Se almacena principalmente en el hígado, riñón, pared del tracto gastrointestinal bazo y pulmones. La piel y uñas debido a su alto contenido en grupos sulfhidrilos en la queratina, almacenan altas concentraciones de arsénico que pueden persistir por años. En el hueso también puede retenerse por largos períodos. El arsénico cruza rápidamente la barrera placentaria y puede producir daño fetal.

El arsénico trivalente puede oxidarse a pentavalente y en dirección inversa. La biotransformación de las formas inorgánicas de arsénico por metalización producen metil y dimetilarsénico, metabolito este último que es rápidamente formado y excretado.

La excreción del arsénico absorbido se realiza principalmente por vía urinaria. En las heces se elimina en pequeñas cantidades. También es excretado por descamación de la piel y en el sudor. En las uñas produce las líneas de Mees que son bandas de color blanquecino que cruzan las uñas de los dedos de las manos, aparecen aproximadamente seis semanas después de los síntomas de toxicidad y su grosor se relaciona con el tiempo de exposición. La vida media biológica del arsénico inorgánico ingerido es aproximadamente 10 hrs, y del 50% al 80% se elimina en tres días.

La vida media biológica del arsénico metilado es de 30 hrs. Se requiere aproximadamente 10 días para completar la eliminación de una dosis única y más de 70 días al repetir la administración. Esta excreción lenta es la base de la acción tóxica acumulativa del arsénico.

Toxicodinámica

Los compuestos trivalentes de arsénico son la principal forma tóxica y los compuestos pentavalentes tienen poco efecto sobre la actividad enzimática. Diversos sistemas enzimáticos y proteínas que contienen grupos tioles pueden ser afectados por el arsénico. El arsénico inhibe enzimas mitocondriales y la respiración tisular, como resultado de la reacción con el ácido dihidrolipoico, cofactor necesario para la oxidación del sustrato, lo que probablemente se relaciona con su toxicidad celular.

Por otra parte, el arsénico también inhibe la actividad de la deshidrogenasa succínica y desacopla la fosforilación oxidativa; lo que trae como resultado estimulación de la actividad de la ATPasa mitocondrial. Se ha propuesto que el arsénico inhibe las funciones ligadas con la energía de las mitocondrias en dos vías; competencia con el fosfato durante la fosforilación oxidativa e inhibición de la reducción del NAD.

La arsina se une a los eritrocitos y los hace excesivamente frágiles a la hemólisis, por inhibición de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa,

desintegración de la glucosa del hematíe por carencia del glutation reducido, y formación de metahemoglobina.

Efectos tóxicos agudos

Los efectos tóxico agudos se producen cuando se ingieren grandes dosis de arsénico (70 a 180 mg) y pueden ser fatales. Los síntomas de la ingestión aguda son: anorexia, vomito, evacuaciones diarreicas severas, sensación de ardor y sequedad de las cavidades bucal y nasal, irritación, formación de vesículas y necrosis de mucosas.

También se pueden presentar constricción faringe, dificultad para deglutir y dolor gástrico agudo. El paciente por lo común presenta espasmos musculares acentuados, sed intensa, edema facial y palpebral evidentes.

Al haber perdida de líquidos, aparecen síntomas de choque, vértigo, delirio, convulsiones, coma y muerte, que en casos severos ocurre durante la primera hora pero comúnmente en el intervalo de 24 hrs.

Efectos tóxicos crónicos

Los compuestos inorgánicos de arsénico a pequeñas dosis producen vasodilatación moderada. Las dosis altas producen dilatación y aumento de la permeabilidad capilar de manera mas pronunciada en el área esplácnica. De manera tardía puede ocurrir daño arteriolar y miocárdico, así como falla profunda de la presión arterial sistémica y arritmia cardiaca.

Dosis grandes de arsenicales trivalentes causan vesiculación de la mucosa gastrointestinal. La ruptura de fragmentos epiteliales son descargados en la luz del intestino, tienen una acción catártica, lo que da lugar con el aumento de líquidos a la formación de heces "en harina de arroz", que posteriormente se hacen sanguinolentas. También suele ser evidente la estomatitis.

La acción del arsénico sobre los capilares, túbulos y glomérulos puede causar severo daño renal. El efecto inicial se presenta en los gloméluros seguido a continuación de diversos grados de necrosis tubular. La orina es escasa y contiene proteínas, glóbulos rojos y cilindros.

La exposición crónica causa hiperqueratosis e hiperpigmentación, eventualmente atrofia, degeneración y posiblemente cáncer. Los compuestos inorgánicos de arsénico y rara vez los orgánicos producen neuritis periférica.

Los arsenicales inorgánicos afectan la médula ósea y alteran la composición celular de la sangre, causan cambios morfológicos con megalocitos y microcitosis. Pueden suprimir también la producción de leucocitos.

El hígado es particularmente susceptible al efecto de los compuestos de arsénico. En algunos casos hay atrofia amarilla del hígado y muerte. Aunque por lo general las lesiones son del parénquima hepático en algunos casos las lesiones principales son colangitis y trombos biliares en las raíces más finas.

El arsénico causa rupturas cromosómicas en cultivos de leucocitos humanos y efectos teratogénicos en hámsters. Sin embargo se desconoce si tales efectos ocurren en el hombre. Existen evidencias epidemiológicas de la ingesta crónica de Arsénico por contaminación del agua predispone a carcinomas de la piel (de células escamosas intraepidérmicas y de células basales superficiales). En los trabajadores de la metalurgia se ha encontrado una fuerte correlación entre la intensidad y duración de la exposición a arsénico y el cáncer pulmonar.

Cuadro clínico

Los síntomas tempranos más comunes de la intoxicación crónica por Arsénico son: diarrea, pigmentación especialmente del cuello, párpados, pezones y axilas. Puede existir dermatosis irritativa localizada en pliegues axilares, inguinales, y escroto. En algunos casos alrededor de la mascarilla de protección personal. En las mucosas puede presentarse conjuntivitis, coriza y faringitis. Es frecuente la perforación de la porción cartilaginosa del tabique nasal y la producción de úlceras dolorosas.

La melanosísis puede presentarse en región temporal, párpados y cuello, de color bronceada en tórax y abdomen. De manera característica se produce hiperqueratosis en las palmas de las manos y plantas de los pies, así como las líneas de Mees en las uñas.

La polineuropatía periférica tiene un patrón mixto, sensitivo y motor, caracterizado por parestesias en las extremidades y disminución de la fuerza muscular con trastornos de la motilidad.

Las lesiones hepáticas, especialmente la cirrosis y las alteraciones renales se producen principalmente en la intoxicación crónica de tipo hídrico y en trabajadores expuestos a plaguicidas arsenicales. Se han descrito lesiones vasculares del tipo de la endarteritis obliterante y acrodermatitis. En algunos casos pancitopenia. La incidencia de cáncer por Arsénico se estima como relativamente baja. La presencia de concentraciones extraordinariamente altas de Arsénico en el agua y el suelo se han relacionado con una forma severa de arteriosclerosis periférica (enfermedad de los pies negros) observada en Taiwan, sin embargo también se observó en algunas familias sin niveles altos de Arsénico.

Evaluación de la Exposición

Evaluación ambiental

El método preferible es la vigilancia regular mediante muestreo personal. Si por alguna razón no pudiera utilizarse este método, debe realizarse en muestreo de área, preferiblemente en la zona de respiración.

Evaluación biológica

El material más idóneo para la determinación del Arsénico es la orina. En los sujetos no expuestos laboralmente la concentración de Arsénico en la orina no suele exceder de 30 microgramos/litro. Los pescados y moluscos incrementan de manera muy ostensible la concentración de Arsénico en la orina, por lo que deben evitarse por lo menos los dos días anteriores al análisis. Una concentración de Arsénico en orina de 1000 microgramos/litro corresponde aproximadamente a una concentración media ponderada en tiempo, de 250 microgramos/m³ de Arsénico en el aire. Para la determinación de exposiciones anteriores puede ser útil el análisis del Arsénico en el pelo.

3.- Cadmio

El cadmio se presenta solo en estado de oxidación 2+ y no forma compuestos alquilo estables, ni otros compuestos orgánicos de significancia toxicológica conocida.

Toxicocinética

La absorción por vía respiratoria de cadmio, bajo la forma de polvo y humo, es de aproximadamente 15% a 20 %. La exposición a cadmio en el ambiente de trabajo es particularmente peligrosa.

Alrededor del 60% del cadmio depositado en las vías respiratorias bajas en forma de óxido de cadmio puede absorberse, aunque la absorción es inferior en compuestos de escasa solubilidad como el sulfuro de cadmio.

La absorción de cadmio gastrointestinal es menor que la respiratoria, aproximadamente 5% a 8%. En la sangre se transporta unido a los eritrocitos y proteínas plasmáticas de alto peso molecular, particularmente albúmina, se deposita en pulmón, hígado, páncreas, tiroides y unido principalmente a la metalotionina, proteína de bajo peso molecular, en los riñones. La placenta sintetiza metalotionina y puede servir como barrera para el cadmio materno, pero el feto puede exponerse al aumentar la exposición materna.

Aproximadamente el 50% a 75% de la carga corporal de cadmio se encuentra en el hígado y los riñones. La vida media biológica en el organismo no se conoce con precisión pero se estima entre los 10 y 30 años, se considera el contaminante ambiental con mayor tendencia a acumularse. En la exposición crónica el cadmio se elimina principalmente por la orina y en menor cantidad por otras vías, como la excreción biliar, aunque en la exposición aguda, podría ser a la inversa.

Toxicodinámica

En términos generales se considera que el cadmio por inhibición de grupos tioles y por bloqueo de la fosforilación oxidativa en relación con la de los succinatos y citratos mitocondriales.

En la intoxicación aguda los mayores efectos tóxicos son debido a la irritación local en las vías respiratorias y en las digestivas.

La patogénesis del enfisema inducido por cadmio y la fibrosis no es bien conocida, aunque se ha observado necrosis de los macrófagos alveolares, liberación de enzimas, daño irreversible a la membrana basal alveolar, ruptura de tabiques y fibrosis intersticial. La osteomalacia observada en las pacientes con la enfermedad de Itai-Itai puede ser debido a interferencia con la regulación renal de cadmio y el balance de fosfato.

En la exposición crónica, el órgano crítico (lugar donde se producen los primeros trastornos funcionales) es el riñón. A nivel de los túbulos los cambios morfológicos son inespecíficos y en los estados iniciales, consisten en degeneración celular, reacción inflamatoria intersticial y fibrosis. La concentración crítica de cadmio en la corteza renal que produce disfunción es de 200 a 300 microgramos/kg. La proteinuria es principalmente tubular, consiste de proteínas de bajo peso molecular cuya reabsorción tubular ha sido impedida por lesión del cadmio sobre las células túbulares, proximales de revestimiento. La proteína predominante es una beta-2-microglobulina. Las proteínas de elevado peso molecular en la orina, como albúmina y transferrina, sugieren además un efecto glomerular. La patogénesis de la lesión glomerular en cadmio no ha sido comprendida a la fecha.

La acumulación de cadmio en el riñón sin efecto tóxico aparente es posible debido a la formación de tioneína-cadmio ó metalotionina, un complejo de proteína-metal con bajo peso molecular (aproximadamente 6500 dalton). La composición amino-ácida de la metalotionina se caracteriza por cisteína en aproximadamente 30% y la ausencia de aminoácidos aromáticos. La unión de cadmio como metalotionina dentro de los tejidos aunque no es tóxica, cuando los niveles de cadmio exceden la concentración crítica, se hace tóxica. A este respecto se han propuesto dos hipótesis:

1. La nefrotoxicidad se atribuye a la fracción de cadmio dentro de las células que no esta unida a metalotionina, que se presenta cuando el nivel de cadmio excede a la metalotionina disponible para unión.
2. El cadmio extracelular unido a metalotionina es tóxico. La metalotionina-cadmio es filtrada en el glomélulo renal y reabsorbida por las células tubulares

proximales de revestimiento, donde es catabolizada liberando iones cadmio, los cuales causan daño renal.

El seguimiento de trabajadores expuestos a cadmio ha mostrado que la proteinuria (beta- 2-microglobulinuria) es irreversible y hay un aumento significativo de creatinina en suero con el tiempo, que sugiere una glomeluropatía progresiva.

Efectos tóxicos del Cadmio.

Los efectos tóxicos agudos por inhalación de humos u otros materiales que contienen cadmio producen una neumonitis química aguda y edema agudo pulmonar.

Cuando la intoxicación aguda se produce por ingestión de concentraciones relativamente altas de cadmio por contaminación de alimentos ó bebidas, se produce náusea, vómito y dolor abdominal; generalmente con recuperación rápida y sin efectos tóxicos tardíos aparentes.

Los principales efectos de la exposición de larga duración a bajas concentraciones de cadmio, son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el enfisema y la enfermedad tubular renal crónica.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica resulta de bronquitis crónica, fibrosis progresiva de las vías aéreas bajas y acompañando a daño alveolar, el enfisema. La enfermedad pulmonar se manifiesta por disnea, reducción de la capacidad vital y aumento del volumen residual.

Los cambios esqueléticos asociados probablemente se relacionan con la pérdida de calcio e incluye dolor óseo, osteomalacia y la osteoporosis. Los cambios óseos son parte de un síndrome reconocido en mujeres multíparas posmenopáusicas que vivieron en Japón (Fuchu), antes y durante la segunda guerra mundial, que consistía en deformaciones óseas severas y enfermedad renal crónica.

La osteomalacia se informó en algunos trabajadores industriales con exposición a cadmio acentuada y en personas con enfermedad de Itai-Itai, exclusivamente mujeres. Sin embargo el cuadro y hallazgos bioquímicos son

similares, excepto que en pacientes con Itai-Itai también suele haber osteoporosis.

Por otra parte algunos estudios epidemiológicos sugieren que el cadmio es un agente etiológico de la hipertensión arterial esencial y otros estudios en Japón que la tasa de mortalidad por enfermedad vascular cerebral es el doble entre personas con proteinuria inducida por cadmio que entre personas de áreas contaminadas por cadmio sin proteinuria.

De la revisión efectuada por la IARC (1987) se ha concluido que la exposición a cadmio de larga duración puede contribuir al cáncer pulmonar pero que es necesario descartar otros factores de confusión, como exposición a Arsénico, Níquel, y otros carcinógenos, incluso humo de tabaco, antes de llegar a una conclusión definitiva. Para el cáncer prostático, el riesgo parece debatible.

Evaluación de la Exposición

Evaluación ambiental

Deben medirse las concentraciones de polvo, tanto respirable como total y preferiblemente mediante un muestreador personal. Habida cuenta de que el cadmio puede ser ingerido y absorbido por el tracto gastrointestinal, su concentración en el aire puede no reflejar necesariamente la cantidad absorbida.

Evaluación biológica

En ausencia de lesión renal, el nivel de cadmio en la orina refleja sobretodo la carga corporal. La concentración de cadmio en la sangre indica ante todo la exposición a cadmio durante los meses anteriores al análisis de sangre. En los adultos que no están expuestos al metal por razones profesionales, es sumamente infrecuente hallar concentraciones que superen los valores de 0.5 microgramos de cadmio por 100ml de sangre entera y 2 microgramos de cadmio por litro de orina (corregidos para el peso específico de la orina de 1016 ó una concentración de creatinina de un gramo/ litro).

4.- Mercurio

Toxicocinética

Los vapores de mercurio elemental cruzan las membranas fácilmente y es absorbido rápidamente a través de los pulmones. Después de su absorción el vapor disuelto es rápidamente oxidado en los eritrocitos para producir un catión mercurio divalente. En las horas siguientes el depósito del vapor de mercurio inhalado es similar al que ocurre después de la ingestión de sales de mercurio con una diferencia importante, que consiste en la entrada de una gran cantidad de mercurio al cerebro ante de su oxidación. La toxicidad sobre el S.N.C. es por tanto más prominente después de la exposición a vapores de mercurio que a las formas divalentes del metal.

Las sales inorgánicas de mercurio (Hg^{++}) solubles pueden ingresar al organismo cuando son ingeridas, si bien una porción considerable (80 a 90%) permanece unida a la mucosa digestiva y al contenido intestinal. La mayor concentración de mercurio inorgánico se encuentra en los riñones donde el metal se retiene por más tiempo que en otros tejidos. Los mercuriales inorgánicos no cruzan fácilmente la barrera hematoencefálica y placentaria. Las principales vías de excreción son la orina y las heces. La carga corporal de mercurio en el hombre tiene una vida media de aproximadamente 60 días.

Los compuestos orgánicos de mercurio por ser más hiposolubles, se absorben rápidamente en el tracto gastrointestinal y tienen un menor efecto sobre la mucosa. Cerca del 90% de metilmercurio se absorbe en el intestino, cruza fácilmente la barrera cerebral y placentaria, y por tanto produce efectos neurológicos y teratogénicos mayores que las sales inorgánicas. Su concentración en eritrocitos es cinco veces mayor en los eritrocitos que en el plasma, lo que permite diferenciar la intoxicación por compuestos orgánicos de la intoxicación por compuestos inorgánicos, en la que la distribución de mercurio es similar en eritrocitos que en el plasma. La excreción del metilmercurio en el hombre se realiza principalmente en la heces, menos del 10% aparece en la orina. La vida media biológica en el hombre del metilmercurio es aproximadamente 65 a 70 días.

Toxicodinámica

Los trastornos bioquímicos esenciales del mercurio no son totalmente conocidos, se ha observado que el mercurio forma rápidamente uniones covalentes con el azufre ya que tiene una particular afinidad por ligandos, que tienen grupos sulfhidrilos, en consecuencia dentro de las células se une a diversos sistemas enzimáticos incluso las de microsomas y mitocondrias, con producción de lesiones inespecíficas o muerte de las células afectadas.

En las células hepáticas, el metilmercurio forma complejos solubles con la cisteína y el glutatión, los cuales, son secretados en la bilis y reabsorbidos en el intestino.

Los diuréticos organomercuriales son absorbidos en los túbulos proximales y se unen a receptores específicos que inhiben el transporte de sodio. Los compuestos mercúricos, pero no el metilmercurio, inducen la síntesis de metalotionina en el riñón, pero a diferencia del complejo cadmio-metalotionina, el de mercurio tiene una vida biológica corta.

Efectos Tóxicos

Vapores de Mercurio

La intoxicación aguda por ingestión de compuestos de mercurio inorgánicos, especialmente cloruro de mercurio, ocasiona precipitación de las proteínas de las mucosas y causa rápidamente una coloración gris-ceniza de la boca, faringe y mucosa gástrica, con dolor intenso que se agravará con el vómito. Si el estomago con vómito se vacía rápidamente, el diagnóstico de sobrevida es mayor. El efecto local sobre el intestino produce diarrea severa, profusa y sanguinolenta, y fragmentos de mucosa intestinal se encuentran en la heces. Finalmente se presenta choque profundo y la muerte, Los signos sistémicos de intoxicación aguda por cualquier tipo de compuesto mercurial incluyen los referentes al S.N.C; letargia, excitación, hiperreflexia y temblor. Las lesiones renales más amplias afectan a los túbulos pero los glomérulos, también se pueden encontrar dañados. Cuando se extiende el daño renal aparece oliguria y finalmente anuria.

El vómito, la diarrea y la diuresis producen hipovolemia y generalmente acidosis. La excreción de mercurio en el colon da lugar a colitis que intensifica y prolonga la diarrea.

La inhalación de vapores de mercurio pueden producir bronquitis corrosiva aguda y neumonitis intersticial que si no conduce a la muerte, puede asociarse con síntomas del sistema nervioso central. En el medio industrial es rara la intoxicación aguda y subaguda, y por su frecuencia es más importante la intoxicación crónica.

La intoxicación por mercurio metálico generalmente es de tipo crónico, las manifestaciones se localizan en los órganos de eliminación; en la boca (estomatitis), en el colon (colitis) y en el riñón. Existen además manifestaciones neurológicas, cutáneas, oculares y auditivas.

La gingivitis es la manifestación más aparente en la intoxicación crónica por mercurio, las encías se encuentran edematosas, tumefactas, fácilmente sangrantes y se acompañan de sabor metálico desagradable. Una higiene bucal pobre favorece su aparición.

En casos de mayor severidad se presenta estomatitis úlcero-membranosa que se caracteriza por aumento de la salivación, ardor y malestar en la boca al comer y beber, halitosis y formación de lesiones ulcerativas que se infectan.

La causa de la estomatitis es el depósito de sulfuro mercurio con el ácido sulfhídrico producido por las bacterias de la boca, lo cual ocasiona lesión de las células de la mucosa con infección bacteriana secundaria. En algunos casos se observa la línea mercurial en las encías, de color azul violáceo que recuerda a la línea de Burton, algunas veces es de color café oscuro y afecta también al paladar y cara interna de los carrillos. Los tejidos de apoyo de los dientes frecuentemente se encuentran dañados, con periostitis alveolodentaria lo que ocasiona que se caigan solos. Puede encontrarse faringitis con hiperemia intensa, con finas arborizaciones vacuolares en amígdalas y velo del paladar.

Las manifestaciones de colitis son: tenesmo, cólico abdominal y evacuaciones disminuidas de consistencia, en algunos casos, mucosanguinolentas. La lesión renal se manifiesta por albuminúria cilindrúria y poliuria. Cuando existe

exposición directa de la piel se presenta eritema papular con ligera hiperqueratosis que afecta el dorso de manos.

Las manifestaciones neurológicas pueden coincidir o continuar con las del tracto digestivo. El síntoma más característico aunque tardío, es el temblor mercurial, se inicia en los dedos, se extiende a las manos, antebrazos, miembros pélvicos, músculos faciales, y en algunos casos a la lengua, labios y párpados. Es de corta duración, intencional, desaparece durante el sueño, se exacerba con la fatiga, frío, hambre, ira etc. y puede asociarse con calambres. Suele haber el fenómeno de miotonía que consiste en la imposibilidad para abrir la mano al asir un objeto o saludar. Existe disartria, los vocablos son entrecortados, torpes y la voz de baja intensidad. El sueño suele ser superficial, prolongado y frecuentemente perturbado por calambres, en otros casos hay insomnio.

En la escritura existe disgrafia, en algunos casos se observa parkinsonismo que se manifiesta por marcha vacilante, espasticidad, incoordinación motora, espasmos y facies de jugador de póker.

En el área psiquiátrica que observa el cuadro descrito como “eretismo mercurial”, que se caracteriza por labilidad emocional acentuada, nerviosismo, conducta antisocial, alteraciones de la memoria, depresión y aún alucinaciones, síntomas que actualmente integran el denominado Síndrome Orgánico Cerebral.

La lesión metabólica básica en las neuronas parece ser la misma, cualquiera que sea el tipo del compuesto absorbido, aún cuando los compuestos orgánicos de mercurio tienen un mayor efecto tóxico que el mercurio inorgánico. Los síntomas y signos del sistema nervioso central tienen como base el daño focal de la capa granular del cerebro y destrucción neuronal masiva de la corteza cerebral, ataxia cerebral y sordera por lesión del VIII par, esta última posiblemente por alteraciones de la célula del ganglio collear.

Se ha descrito que los hijos de madres con efectos mínimos de intoxicación pueden encontrarse severamente afectados. Por microscopía electrónica se encuentran marcadas alteraciones del retículo endoplásmico rugoso con dispersión y disminución de los ribosomas antes de observarse degeneración de las fibras nerviosas, las cuales se acompañan de producción disminuida de RNA en las neuronas. Atkinson en 1943 describió un nuevo signo de

aparición precoz en la intoxicación por mercurio, el denominado "mercurialentis" que consiste en el depósito de opacidades puntiformes finas de mercurio en la cápsula anterior del cristalino, el cual en la exploración con la lámpara de hendidura se muestra como una coloración gris rojiza. Por otra parte puede encontrarse también disminución del campo visual por lesión central alta de la vías ópticas o escotoma central.

5.- Cromo

Toxicocinética

Aunque el aparato respiratorio se considera como la vía de entrada más importante de cromo en la exposición laboral, el conocimiento sobre su absorción es fragmentario. Por lo general los compuestos de cromo trivalente se absorben en mayor medida que las hexavalentes. Los aerosoles de las neblinas de ácido crómico cuyas partículas suelen ser menores de un micrómetro tienen una máxima penetración alveolar. La mayor solubilidad en agua aumentan la absorción y toxicidad de los compuestos de cromo. En el organismo los compuestos de cromo hexavalente se reducen al estado trivalente, de acuerdo a la presencia de agentes reductores, factor que influye en la toxicidad y excreción de los compuestos hexavalentes, la cual se realiza principalmente por la orina y las heces.

Efectos tóxicos

El cromo puede existir en varios estados de oxidación, sin embargo, solo las formas trivalentes y hexavalentes son biológicamente significativas. Sus efectos tóxicos se explican principalmente en función de su potencia oxidante. Los efectos a corto y mediano plazo que produce son fundamentalmente de naturaleza local y relacionados con el cromo hexavalente.

Las alteraciones de la piel son multiformes y oscilan desde una dermatitis folicular benigna hasta dermatitis por sensibilización (reacción tipo IV, Gell y Coombs), que se inicia como una placa eritematosa, con aparición de vesículas, prurito intenso diurno y nocturno, en algunas áreas hay formación de costras amarillentas o serohemáticas, piel seca, liquenificada, con fisuras sangrantes.

Una lesión característica es la lesión que se produce en el dorso de las manos, en las líneas interfalángicas o en los antebrazos. Suele iniciarse alrededor de un folículo piloso, en los pliegues de los nudillos o en los espacios interdigitales. La pérdida de sustancia se inicia por una pequeña abrasión que se profundiza y ensancha a medida que los bordes van adquiriendo espesor y forman una úlcera crónica, indolente en sacabocado.

Un efecto de necrosis tóxica similar puede afectar la mucosa que cubre el cartílago nasal, hay destrucción de la misma y la membrana nasal, con necrosis y perforación paulatina del cartílago, favorecido por el rascado digital de la costra.

El mayor riesgo de adenocarcinoma pulmonar por cromo se atribuye a la exposición a cromo hexavalente insoluble en agua y soluble en ácido. La relación con cáncer en otros sitios no es clara.

Evaluación de la Exposición

Evaluación ambiental

El método más fiable para valorar la exposición es la medición de la concentración atmosférica de cromo. Cuando se recogen compuestos hexavalentes en filtros, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que se reduzcan al estado trivalente antes de su análisis. Deben determinarse tanto la fracción respirable como la concentración total. Esto es importante especialmente en el caso de los aerosoles con escasa solubilidad en el agua (como el carbonato de cromo, el cromato de plomo o en zinc y los humos de soldaduras) pues en ellos

las partículas de mayor tamaño salen de las vías respiratorias sin haber sido absorbidas. En lo que se refiere a los compuestos de cromo de alta solubilidad (por ejemplo, el acetato o dicromato potásico y sódico), todas las partículas, cualquiera que sea su tamaño, tienen interés toxicológico, ya que las partículas grandes que se depositan en las vías aéreas altas se disuelven y pueden ser absorbidas.

La máxima penetración alveolar se produce cuando las partículas tienen un diámetro aproximado de 1 (μ m) o menos. Sin embargo, el depósito en los espacios pulmonares, que es casi del 100% con partículas de 2 (μ m), se reduce

cuando el tamaño de las partículas desciende de ese valor y llega a un valor mínimo con las partículas de aproximadamente 0.5 (m).

Evaluación biológica

Los intentos de relacionar las concentraciones de cromo en la orina con la concentración de cromo en la atmósfera del lugar de trabajo no han producido criterios fiables para la determinación del nivel de exposición. Para determinar la dosis o el nivel de exposición puede ser útil la determinación de la concentración de cromo en el plasma o en la sangre entera dentro de las 24 horas siguientes a una única ingestión accidental por vía oral o a una exposición breve por inhalación a altas concentraciones de cromatos. La determinación de la concentración de cromo en los eritrocitos puede ser útil indicador de la exposición incluso hasta 7-8 semanas después de una exposición única a una dosis elevada.

6.- Manganeseo

Toxicocinética

Es un metal para el hombre y su requerimiento nutricional es mínimo, aproximadamente 2 a 3mg, diarios.

En la exposición laboral, la vía de ingreso predominante es la inhalatoria y de manera secundaria la deglución de las partículas sólidas provenientes de la depuración mucociliar en el aparato respiratorio, con absorción subsecuente en la mucosa gastrointestinal.

El manganeseo cruza la barrera hematoencefálica unido probablemente a una transferrina y se concentra en mayor proporción en los ganglios basales.

La depuración de manganeseo en la sangre es rápida. En el hombre considerando el organismo total, la vida media biológica (T1/2) es de 37 días. Los huesos y el cerebro son los compartimientos en donde la eliminación de manganeseo es más lenta. La mayor parte del manganeseo absorbido, 95% a 98%, se elimina a través de la bilis por la heces y constituye un eficiente mecanismo de hemeostasis en el organismo.

Toxicodinámica

Los mecanismos de acción tóxica son poco conocidos. La similitud clínica entre Manganismo y el Parkinsonismo, así como la excelente respuesta de pacientes intoxicados por manganeso, al tratamiento como L-DOPA, indican que la fisiopatología puede ser común en ambos padecimientos.

Los estudios relacionados con los efectos neurotóxicos del exceso de manganeso, en diferentes estados de oxidación, con respecto a inhibición de la actividad enzimática en la síntesis y metabolismo de la Dopamina, indican que existe interferencia con el sistema gabaminérgico y de la oxidación de catecolaminas en el sistema nervioso central, aunque son aún insuficientes para explicar la lesión bioquímica inicial en la intoxicación mangánica.

Efectos tóxicos

Las manifestaciones agudas son inespecíficas y similares a las producidas por irritación de mucosas del aparato respiratorio por otros polvos metálicos.

Las principales manifestaciones asociadas a la exposición crónica a manganeso se refieren al sistema nervioso central y consisten en un cuadro clínico similar, en su inicio y evolución, al síndrome de Parkinson, con temblor de reposo, bradiquinesia, rigidez y alteraciones posturales. En ocasiones se acompaña de trastornos psíquicos.

En la descripción clásica de la intoxicación por manganeso en mineros, Rodier, señala tres fases clínicas subsecuentes en la instalación del cuadro.

Período Prodrómico	Fase Intermedia	Fase Final
Astenia Dolor muscular Excitabilidad mental Torpeza de movimientos	Trastornos del lenguaje Dificultad para la marcha Temblor del reposo Hiperreflexia Adiadococinesia	Marcha Afásica Retropulsión Hipertrofia muscular Facies Inexpresiva Adiadococinesia

El nivel crítico para efectos sobre el sistema nervioso central es desconocido, aún cuando algunos resultados indican que el límite permisible de exposición a manganeso, de 5 mg/m³, como el vigente en nuestro país, no es suficiente

para proteger a los trabajadores de efectos nocivos sobre el sistema nervioso central.

Evaluación de la Exposición

Evaluación ambiental

Deben realizarse mediciones periódicas de las concentraciones de manganeso en el aire del lugar de trabajo (tanto del polvo total como de la proporción respirable), de preferencia por muestreo personal. Sin embargo, la correlación entre la concentración atmosférica y el grado de daño para la salud del trabajador es ciertamente débil.

Evaluación biológica

La determinación del manganeso en la orina y en sangre no es de gran utilidad, La concentración media de manganeso en la orina medida en un grupo guarda relación aproximada con la concentración atmosférica media pero en las mediciones individuales esa relación se debilita. En personas no expuestas profesionalmente al manganeso, la concentración de manganeso no supera los 20 (g/litro de sangre, los 2 (g/litros de orina y los 3 mg/kg de pelo. Se ha propuesto como indicador de exposición profesional al manganeso una concentración de 60 mg/kg de heces.

CAPITULO III

INTOXICACIONES POR DISOLVENTES ORGÁNICOS

Presentación

La exposición a disolventes orgánicos ocurre de manera común en diferentes actividades industriales y en múltiples procesos de trabajo. Su presencia, como contaminantes del ambiente de trabajo, representan sin duda un importante riesgo potencial para la salud de millones de trabajadores en todo el mundo.

Los efectos deletéreos a la salud de la población trabajadora -resultantes de la exposición cotidiana a los disolventes orgánicos de diversos grupos químicos funcionales utilizados en actividades relacionadas con los procesos de trabajo, industriales o de otra índole-, son de la mayor trascendencia a nivel individual, por la amplia variedad de órganos que son capaces de dañar.

La naturaleza de las lesiones originadas por la acción tóxica de estos productos químicos varía desde alteraciones de tipo local en los sitios de primer contacto con el organismo -generalmente en la piel y en las mucosas expuestas-, hasta trastornos sistémicos, reversibles o irreversibles, a nivel del sistema nervioso central y periférico, hemático, hepato-renal y en particular de otros órganos blanco de toxicidad, de acuerdo con el grupo químico específico implicado.

En comparación con los países desarrollados, en México las enfermedades de trabajo relacionadas con los efectos tóxicos de estas sustancias se diagnostican con una frecuencia relativamente baja. De acuerdo con la información registrada en el Instituto Mexicano del Seguro Social, en el intervalo comprendido entre los años de 1986 a 1990, en los servicios de Salud en el Trabajo se identificaron 918 casos de un total de 15,254 enfermedades de trabajo determinadas, lo que representa apenas el 6%.

Se ha estimado que esta escasa detección de los efectos tóxicos por disolventes orgánicos en trabajadores laboralmente expuestos probablemente se deba al desconocimiento médico de los aspectos toxicológicos de los contaminantes químicos del ambiente de trabajo.

En consecuencia, es fundamental que el personal de salud disponga de información toxicológica básica sobre los disolventes orgánicos de mayor uso en nuestro medio, y del tipo de efectos esperados en la salud de los trabajadores expuestos a su acción.

Aspectos Generales

Definición

La denominación de disolventes orgánicos se utiliza de manera genérica en el medio laboral para referirse a un grupo de sustancias que tienen dos propiedades fundamentales en común, a saber:

Son compuestos químicos de tipo orgánico, es decir, estructuras moleculares conformadas con base en el elemento carbono. Son utilizadas o tienen al menos el potencial para disolver sustancias-

En particular, el término disolvente se refiere al medio en el cual se dispersan sustancias sólidas, líquidas o gaseosas en menor cantidad, conocidas como soluto, para constituir mezclas homogéneas.

Por razones prácticas para su identificación toxicológica, es importante señalar que muchos de estos compuestos no tienen utilidad primaria o abuso como disolventes, sino como gases anestésicos, propelentes, productos químicos intermedios y otros usos.

Propiedades

Las características de los disolventes orgánicos en función de su toxicidad, definida esta como la capacidad inherente de las sustancias para producir efectos adversos- están determinadas en cierta medida por sus propiedades fisicoquímicas.

Dos constantes fisicoquímicas de los disolventes: la presión de vapor y el coeficiente de partición, revisten importancia en el comportamiento de los disolventes orgánicos, en su interacción biológica, como sustancias volátiles capaces de ingresar y distribuirse en el organismo de los individuos expuestos.

La volatilidad de los disolventes orgánicos, determinada por su presión de vapor, es uno de los factores condicionantes de su movilidad en el ambiente de trabajo y, en consecuencia, de la disponibilidad real de sus vapores en la denominada "zona respiratoria" del trabajador.

Los coeficientes de partición específicos de los disolventes orgánicos que expresan su distribución en diferentes fases (por ejemplo, gas/sangre, agua/lípido) se han correlacionado con su mayor facilidad de absorción en el aparato respiratorio y en la piel, con su distribución y acumulación en órganos con alto contenido de lípidos y aun con su efecto depresor o narcótico en el sistema nervioso central.

Otras propiedades fisicoquímicas, como la presión de vapor, el punto de ebullición, el punto de ignición y otras similares al margen de implicaciones toxicológicas, tienen una gran importancia desde el punto de vista del manejo seguro de los disolventes orgánicos y de la disminución del peligro relacionado con su utilización en los procesos de trabajo.

Clasificación

En su mayor parte, los disolventes orgánicos son compuestos que pertenecen a la familia de los hidrocarburos y sus derivados por sustitución, por lo cual -para efectos prácticos de identificación toxicológica- se agrupan de acuerdo con los lineamientos generales de clasificación química de los compuestos.

Este criterio es útil en términos de nomenclatura y para destacar propiedades típicas comunes a las series homologas de compuestos y de manera relevante a sus grupos funcionales; sin embargo, no se debe perder de vista que la exposición laboral generalmente tiene lugar en sitios donde se dan mezclas de disolventes orgánicos, y solo por excepción de un solo disolvente o grupo químico. En consecuencia, la exposición de los trabajadores puede caracterizarse bajo el rubro de mezcla de disolventes orgánicos.

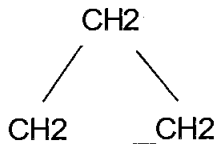
Hidrocarburos alifáticos

Son cadenas lineales o ramificadas de átomos de carbono, saturadas con hidrogeno.

Hidrocarburos de cadena cerrada o cíclicos

Son cadenas de átomos de carbono que se han enlazado por los extremos para constituir estructuras cerradas o anulares, saturadas o insaturadas con hidrógeno.

ejemplo:

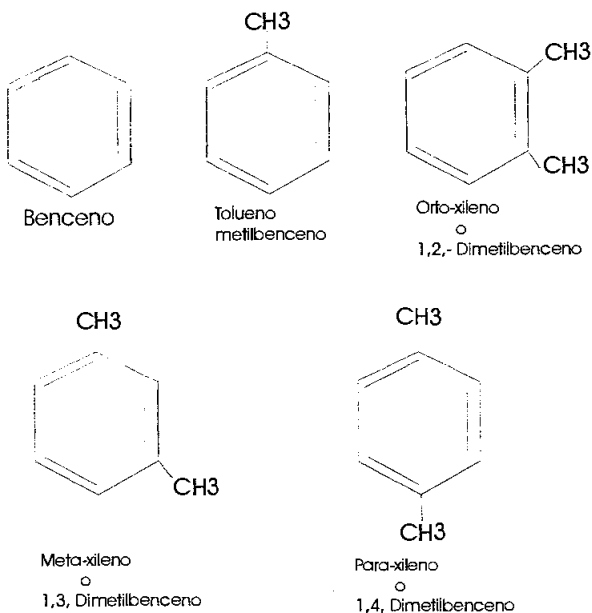


Esta familia, formada exclusivamente por unidades C-C, es llamada también de los naftenos o de las cicloparafinas.

Hidrocarburos aromáticos

Esta denominación se aplica a todos los compuestos cíclicos que contengan el anillo bencénico –estructura anular de seis carbonos con hidrógeno en cada carbono o anillos con propiedades semejantes-, unidos de diversas maneras para formar estructuras de resonancia, determinantes del comportamiento aromático de estos compuestos.

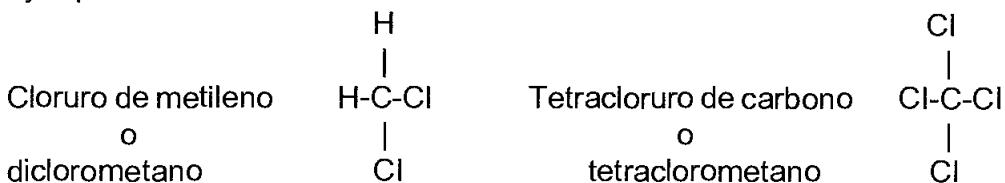
Ejemplos:



Hidrocarburos halogenados

Son compuestos que resultan de reacciones químicas de adición o sustitución de un átomo de halógeno por uno o más de hidrogeno del hidrocarburo.

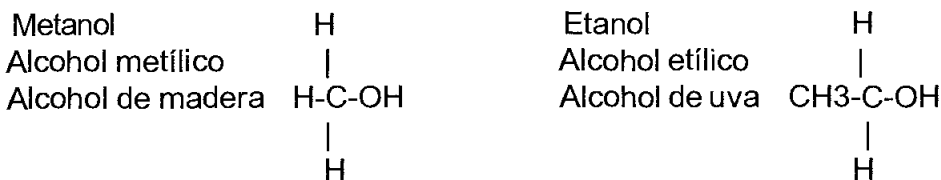
Ejemplos:



Alcoholes

Se consideran derivados de un hidrocarburo por sustitución del átomo de hidrogeno (H) por el grupo hidroxilo (-OH).

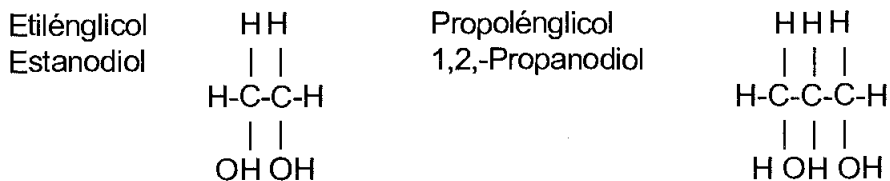
Ejemplos:



Glicoles

Son dialcoholes en los que se presentan los dos grupos hidroxilo (-OH) enlazados a diferentes átomos de carbono.

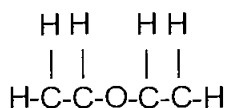
Ejemplos



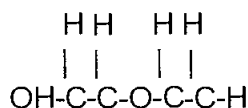
Eteres

Son compuestos en los que los dos átomos de hidrogeno del agua (H-O-H) han sido reemplazados por radicales alifáticos o aromáticos.

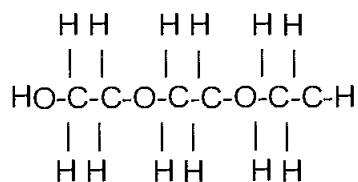
Ejemplos:



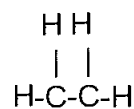
Eter etílico
Eter sulfúrico



Eter monoetílico
etilénico
cellosalve



Eter monoetílico de dietilénico
Carbitol

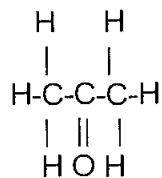


O
Oxido de etileno

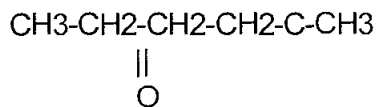
Cetonas

Son compuestos que resultan de la oxidación de un carbono secundario, con formación de un grupo carbonilo (-C=O), que genéricamente se denomina grupo ceto.

EJEMPLOS



Propanona
acetona

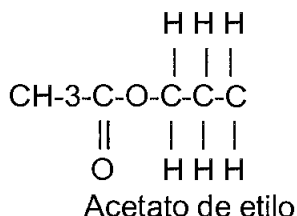


Metilbutil cetona

Esteres

Son compuestos que resultan de la reacción entre un ácido carboxílico y un alcohol.

Ejemplos:



Misceláneas

Se incluye en esta categoría a las sustancias de importancia industrial con estructuras químicas diversas no incluidas en las familias anteriores, pero que presentan las propiedades fisicoquímicas de los disolventes orgánicos, tales como el disulfuro de carbono (C S), el óxido nítrico y otros similares.

2. Usos Industriales y Fuentes de Exposición Laboral

Usos industriales

Los disolventes orgánicos tienen una vasta aplicación en la industria y en un sinnúmero de procesos y operaciones de trabajo. Se utilizan como diluyentes de pinturas, barnices, lacas, tintas, pigmentos, pegamentos, desmanchadores de telas, desengrasantes de piezas metálicas, fijadores de materia orgánica, anticongelantes, desecadores en la fabricación de fibras sintéticas, anestésicos, agentes de limpieza, reactivos de laboratorio, materia prima para la síntesis de compuestos orgánicos y muchas otras operaciones.

Fuentes de exposición laboral

Las industrias, actividades y procesos de trabajo más comunes que implican exposición de los trabajadores a los disolventes orgánicos, se muestra en el

listado siguiente, que lejos de ser limitativo debe considerarse solo un marco de referencia general de las principales fuentes de exposición a estos compuestos químicos.

INDUSTRIA/ OCUPACION	PROCESO	DISOLVENTES
Fabricación de artículos de limpieza de partes de maquinaria.	Operación de desengrasado	Hidrocarburos clorados; tricloroetileno, tetracloruro de carbono, etc. Hidrocarburos alifáticos n-hexano, heptano, etc. Cetonas: acetonas, etc.
Refinería de petróleo	-Corte de metales -Transporte y carga -Tanques de almacenamiento	Aceites de corte sintéticos y clorados Diversas mezclas de hidrocarburos aromáticos y alifáticos
Industria de viscosa rayón	-Unidades de pirólisis claderas, válvulas y bombas. Torres de enfriamiento -Hilados y operadores de rodillos	Disulfuro de carbono Benceno
Síntesis de plásticos	-Monitoreo industrial y personal de mantenimiento	Hidrocarburos aromáticos, Metil n-butyl cetona
Impresión y artes gráficas	Impresores, cuartos de revelado, formulación de tintas	Mezclas de hidrocarburos alifáticos y aromáticos, tolueno, n-hexano, metanol, cloruro de metileno, metilcloroformo, nafta, alcohol amílico, hidrocarburos clorados, metil-etil cetona, metil n-butylcetona
Industria hulera	Torno de moldeado de hule por extrusión o enrollado de hojas - Aplicación y mezcla de "cemento"	Xileno, tolueno, benceno, tricloroetileno y alifáticos
Artes y oficios	Pinturas, estampado, artes plásticas, restauración, etc	Tetracloruro de carbono, benceno, trementina, lacas, "thinner", xileno, tolueno, n-hexano, cloruro de metileno, dicloruro de etileno

3. Aspectos Toxicológicos

Muchos disolventes orgánicos son compuestos de alta volatilidad; en consecuencia, ingresan fácilmente al organismo de los trabajadores expuestos a través de la vía respiratoria; alguna fracción es excretada por la misma vía. La cantidad que ingresa a través de la piel es considerable cuando la piel se encuentra en contacto directo con los disolventes orgánicos en forma líquida, en tanto que es insignificante cuando la exposición ocurre solo a los vapores de los disolventes contenidos en el aire.

Después de su inhalación, los vapores de los disolventes orgánicos se difunden en la sangre de los capilares de los alveolos pulmonares y son transportados a través del organismo por el sistema circulatorio para su distribución en diversos tejidos corporales.

Alguna porción de los vapores de disolventes son biotransformados enzimáticamente por el sistema microsomal, en sus metabolitos con funciones de tipo polar, y finalmente excretados en la orina después de su conjugación con compuestos hidrosolubles, como los ácidos glucorónico y sulfúrico.

Algunas fracciones regresan a los pulmones por medio de la sangre venosa y contribuyen al proceso de equilibrio que ocurre en los alvéolos. Muchos disolventes orgánicos son eliminados sin cambio en el aire espirado.

El factor más importante que controla la absorción y la excreción pulmonar es el coeficiente de partición entre el aire y la sangre.

El paso de disolventes de la sangre arterial a los tejidos está determinado por la presión parcial del disolvente en la sangre arterial y en los tejidos, por la solubilidad del disolvente en los tejidos y por la tasa a la cual el disolvente es distribuido a los tejidos en función del flujo sanguíneo.

Algunos autores han propuesto modelos matemáticos para caracterizar cuantitativamente el ingreso, distribución, biotransformación y eliminación de disolventes orgánicos, con base en esquemas de compartimiento que representan grupos de tejidos con tasa de perfusión sanguínea parecidas, y disolventes orgánicos con coeficientes de partición tejido/sangre similares.

Como fue señalado anteriormente, las principales vías de eliminación de los disolventes orgánicos absorbidos son la excreción urinaria, en mayor porcentaje, y la excreción pulmonar, en bastante menor proporción.

La biotransformación de los disolventes orgánicos, como la de otros compuestos químicos, es importante en cuanto a que juega un papel decisivo en la determinación de su vida media biológica ($t_{1/2}$) y, por otra parte, algunas veces, resulta en la formación de productos intermedios de reactividad elevada que pueden unirse por enlace covalente a los componentes críticos de las células blanco y causar daño irreversible.

La acción tóxica de los disolventes orgánicos puede corresponder a dos categorías:

Inducida por los compuestos químicos originales; es decir, sin biotransformar. Se refiere a los efectos estructuralmente inespecíficos de los disolventes orgánicos, los cuales son determinados de manera preponderantemente por sus propiedades fisicoquímicas; por ejemplo: el efecto narcótico o anestésico debido a la acción depresora de los disolventes liposolubles, que dan lugar a interferencia temporal de las funciones generales de las neuronas a nivel del sistema nervioso central.

Determinada por los metabolitos resultantes de la biotransformación presintética (fase 1) de los disolventes orgánicos. Corresponde a los efectos estructuralmente específicos relacionados fundamentalmente con su estructura química; por ejemplo: el efecto hepatotóxico del tetracloruro de carbono, inducido por la formación de radicales libres, o bien la acción mielotóxica del benceno por la formación de su epóxido.

El peligro potencial de los disolventes orgánicos para la salud de los trabajadores expuestos varía ampliamente en relación a los tipos de compuestos químicos considerados, por lo cual, a manera de guía práctica, se ha propuesto clasificarlos en las categorías siguientes:

Disolventes relativamente inocuos: pentanos, heptanos, alcohol etílico, éter etílico.

Disolventes poco tóxicos, debido a su baja volatilidad y cuyas condiciones de uso son rara vez peligrosas: etilenglicol, butilglicol, dibutilpftalato.

Disolventes moderadamente peligrosos, los que pueden ser tolerados por los trabajadores dentro de las concentraciones máximas permisibles, por periodos cortos, sin alteraciones notorias o efectos peligrosos posteriores: tolueno, xileno, percloroetileno, naftas, nitro etano, alcohol butílico, acetato de propilo, ciclohexano.

Disolventes definitivamente peligrosos, los cuales no pueden ser tolerados por los trabajadores ni aun por periodos cortos, excepto a concentraciones extremadamente pequeñas; estos disolventes no representan la posibilidad de efectos peligrosos posteriores o lesiones que disminuyan la capacidad de trabajo: Benceno, disulfuro de carbono, tetracloruro de carbono, alcohol metílico, óxido de etileno, tricloroetileno, nitrobenzeno, metil n-butilcetona.

Algunos factores ambientales pueden modificar la toxicidad de los disolventes orgánicos. En principio, cabe considerar que los trabajadores, por lo común, se exponen simultáneamente a más de un disolvente en el ambiente de trabajo, lo que puede dar lugar a interferencia o acentuación de los efectos tóxicos, especialmente en concentraciones de exposición elevadas.

La cantidad y calidad de los alimentos consumidos por los trabajadores en la víspera de la exposición laboral a disolventes orgánicos produce efectos substanciales sobre su biotransformación hepática y su toxicidad.

La ingesta reciente de etanol juega un importante papel en la acentuación de la biotransformación hepática de los disolventes orgánicos y, en consecuencia, la bioactivación o biotoxicación de metabolitos, con lo cual, por ejemplo, se agravan las alteraciones hematopoyéticas por el benceno.

4. Efectos Tóxicos Agudos

Las alteraciones en la salud que resultan de la exposición a los disolventes orgánicos varían considerablemente de acuerdo con el patrón de exposición, en cuanto a su duración y a la concentración ambiental en el sitio de trabajo. En términos prácticos, se distinguen efectos tóxicos por exposición aguda y crónica.

La toxicidad aguda se refiere al conjunto de efectos adversos que ocurren dentro de un breve lapso con posterioridad a la exposición única o múltiple en

un intervalo de 24 horas, y que en principio se deben a la acción del disolvente orgánico en su composición química original antes de su biotransformación.

Los efectos primarios de la exposición aguda corresponden a las alteraciones generales sobre el organismo, que se denominan efectos comunes de los disolventes orgánicos, los cuales son inespecíficos y se relacionan directamente con sus propiedades fisicoquímicas, en particular con su comportamiento lipofílico, lo cual determina su rápido y fácil acceso a las células blanco del sistema nervioso central y el efecto depresor inmediato a este nivel, característica esencial de la intoxicación aguda por estos compuestos.

La acción depresora de los disolventes orgánicos sobre el sistema nervioso central durante la exposición aguda se atribuye a la interferencia en el intercambio iónico necesario para la despolarización de la membrana de las células nerviosas, lo que reduce su excitabilidad.

El efecto depresor agudo de los disolventes orgánicos afecta a las neuronas en forma generalizada, cuya expresión es de sedación inicial, seguida por hipnosis; de acuerdo con la intensidad de la exposición, se manifiestan los periodos clínicos descritos por Guedel para los anestésicos generales, que pueden desembocar en estado de coma y muerte.

En el ambiente de trabajo, la exposición a disolventes orgánicos ocurre por lo común a concentraciones relativamente bajas o moderadas, los efectos agudos que producen en los trabajadores se manifiestan clínicamente por algunos de los síntomas prenarcóticos siguientes:

- Cefalea
- Euforia
- Confusión mental
- Sensación de ebriedad
- Acúfeno-Vértigo
- Náusea
- Vómito
- Transtorno de la marcha-Hiporexia
- Somnolencia
- Intolerancia al alcohol
- Alucinaciones

La exposición aguda a concentraciones elevadas de vapores de disolventes orgánicos, superiores a 60,000 mg/m³ que llegan a producirse en tanques o depósitos cerrados con estas sustancias, generalmente suele ser fatal para el hombre en cinco a diez minutos, y en media hora, aproximadamente, a concentraciones de 24,000 mg/m³.

Durante la exposición aguda, los disolventes orgánicos también ejercen una acción irritativa de tipo local en las mucosas expuestas, la cual -en función de la concentración de los vapores en el ambiente de trabajo, la duración del contacto y algunos factores de susceptibilidad individual, entre las que destaca el tabaquismo- da lugar a una reacción inflamatoria aguda del revestimiento epitelial expuesto a los vapores de estos compuestos, con manifestaciones clínicas caracterizadas por ardor ocular, hiperemia conjuntival, lagrimeo, hipersecreción nasal mucohialina, ardor faríngeo y tos seca.

Si la exposición a disolventes orgánicos ocurre de manera masiva, a concentraciones elevadas, se presentan alteraciones irritativas inmediatas en las vías aéreas que se asocian generalmente con el efecto asfixiante simple, por desplazamiento del contenido de oxígeno en el volumen de aire inhalado, así como con el efecto anestésico, que en conjunto determinan el cuadro clínico denominado "gaseamiento".

5. Efectos Tóxicos Crónicos

En el contexto laboral, la toxicidad crónica de los disolventes orgánicos se refiere a las alteraciones que producen en la salud de los trabajadores por lo menos tres meses después de la exposición cotidiana o repetida a concentraciones relativamente bajas o moderadas de estos compuestos químicos en el ambiente de trabajo.

En virtud de la cinética de los disolventes orgánicos que, a diferencia de los metales pesados y otros contaminantes químicos comunes en los procesos de trabajo, no se retienen por tiempo prolongado en el organismo, su toxicidad crónica está determinada fundamentalmente por la acumulación de los efectos nocivos, debidos a la acción del disolvente orgánico en su composición original o de sus metabolitos.

En las vías respiratorias, la exposición prolongada a vapores de disolventes orgánicos, como efecto local, produce alteraciones de tipo irritativo en la mucosa bronquial y porciones altas del aparato respiratorio, de evolución crónica, que conducen a la instalación de un cuadro de bronquitis química.

En la piel, el contacto directo con disolventes orgánicos en estado líquido se asocia con las manifestaciones clínicas propias de una dermatitis de contacto por irritantes primarios, en otros casos con un proceso de sensibilización alérgica.

Los disolventes orgánicos pueden causar sequedad de la piel simplemente por su acción como agentes desengrasantes, con remoción de la capa barrera exterior que evita la pérdida de agua, la cual es fácilmente emulsificada y ofrece sólo protección transitoria para muchos disolventes. El contacto repetido puede ocasionar eccema crónico con eritema, agrietamiento y liquenificación.

Los aceites lubricantes con un elevado punto de ebullición tienen mayor tendencia para producir foliculitis, hiperpigmentación y efectos queratoplásticos, en comparación con sus efectos irritantes.

La severidad del efecto irritativo de los disolventes orgánicos sobre la piel depende también de la susceptibilidad individual, la duración del contacto y la concentración del agente irritante.

La dermatitis de contacto por sensibilización de la piel en los trabajadores expuestos a disolventes orgánico es poco común, ya que la mayoría de estos compuestos son irritantes primarios, excepto en la industria del plástico y el hule, en donde los productos químicos utilizados, lacas, barnices, aditivos, pueden estar implicados en una reacción de sensibilización.

Los efectos tóxicos sistémicos, específicos para cada tipo o grupo químico de disolvente orgánico, generalmente mediado por metabolitos reactivos que dan lugar a daño acumulativo en diversos órganos y sistemas, se resumen en el cuadro siguiente:

INTOXICACIONES POR DISOLVENTES ORGANICOS

EFFECTOS TOXICOS SISTEMICOS POR DISOLVENTES ORGANICOS			
ORGANO O SISTEMA	TIPO DE LESION	ENFERMEDAD SINDROME	DISOLVENTES
1. Sistema nervioso - Central - Periférico	Daño neuronal Desmielinización Degeneración axónica	Daño orgánico Cerebral Adicciones Polineuropatía periférica	Disulfuro de carbono Mezclas Metil n-butil cetona n-Hexano
2. Hematopoyético	Mielotóxica	Hipoplasia de médula ósea	Benceno
3. Hígado	Necrosis centrolobulillar	Hepatitis tóxica	Tetracloruro de carbono
4. Riñón	Daño agudo de túbulos renales Daño glomerular	Insuficiencia renal aguda Glomerulonefritis crónica, nefropatía membranosa	Tetracloruro de carbono Hidrocarburos aromáticos y halogenados Hidrocarburos alifáticos y mezclas
5. Cardiovascular	Cardiotóxica Sensibilización a catecolaminas endógenas Vasculotóxica	Fibrilación ventricular y otras arritmias Aterosclerosis temprana	Hidrocarburos clorados Disulfuro de carbono
6. Reproductor	Genotóxica en células germinales	Mutagénesis Tetratogénesis	Benceno, dimetilsulfoxido, tricloroetileno
7. Otros	Genotóxica en células somáticas	Mutagénesis Carcinogénesis Leucemias Angiosarcoma hepático	Benceno, Cloruro de vinilo

Efectos neurotóxicos

En tanto que numerosos disolventes orgánicos a dosis elevadas son capaces de ocasionar un efecto narcótico agudo de naturaleza reversible, por otra parte, bajo condiciones específicas de exposición laboral, pocos disolventes son capaces de producir de manera inequívoca cambios irreversibles o de larga duración en la estructura o en la función del sistema nervioso.

En lo que toca a disolventes orgánicos con propiedades neurotóxicas probadas, el tipo de daño neurológico se relaciona estrechamente con la estructura del agente químico, mientras que el grado de incapacidad y la reversibilidad se relacionan con la potencia, la dosis y la duración de la exposición al disolvente implicado.

Los disolventes orgánicos que cumplen los criterios de inclusión propuestos por Spencer como neurotóxicos humanos probados se muestran en el cuadro siguiente:

Disolvente orgánico	Efecto
1. Disulfuro de carbono	Psicosis (H), Neuropatía (H.A.), Parkinsonismo tardío (H)
2. N-hexano + Metiletilcetona	Neuropatía periférica (H.A.)
3. Metil n-butilcetona + Metiletilcetona	Neuropatía periférica (H.A.)
4. Tolueno (sólo como substancia de abuso)	Disfunción irreversible; cerebral, cerebelosa, piramidal y de otros tipos (H), auditiva (A)
5. Tricloroetileno impuro	Neuralgia del trigémino (H) Mielopatía transversa (H) Degeneración cerebral (A)

No se incluyen en esta lista el metanol y el etanol debido a que sus efectos adversos visuales y neurológicos, respectivamente, son bien conocidos.

(P:S Spencer 1985)

H=Humanos A=Animales

Los datos obtenidos en estudios con animales de experimentación y la existencia de un patrón uniforme de disfunción neurológica (psicosis y neuropatía) en humanos proporcionan una base sólida que permite caracterizar al disulfuro de carbono como un neurotóxico crónico en humanos.

El n-hexano y la metil n-butilcetona son disolventes orgánicos cabalmente identificados como neurotóxicos crónicos en humanos, a partir de la asociación observada entre brotes de enfermedad neurológica y la exposición laboral a mezclas de disolventes que los contienen, así como en inhaladores excesivos de este tipo de compuestos. El efecto neurológico se circunscribe a una neuropatía periférica motora o sensoriomotora, sin cambios en las funciones mentales superiores, cuyo patrón fisiopatológico es reproducible en animales expuestos a n-hexano y a metil n-butilcetona puros.

Ambos compuestos, el n-hexano y la metil n-butilcetona, se biotransforman en una dicetona gama: la 2,5-Hexanodiona, un metabolito común con gran potencia neurotóxica.

Los disolventes cetónicos que no forman metabolitos de este tipo, como la acetona, la metil-isobutilcetona y la metil-etilcetona no producen neuropatía; sin embargo, se estima que la última cetona referida podría potenciar la acción neurotóxica del n-Hexano y la metil n-butilcetona.

El tricloroetileno es un disolvente utilizado como desengrasante que desde hace varias décadas se ha relacionado con la neuropatía del trigémino, lentamente reversible. A diferencia de las neuropatías asociadas con disulfuro de carbono, n-hexano y metil n-butilcetona, la neuropatía por tricloroetileno es de tipo mixto, ya que existe pérdida sensorial (disestesia facial) y motora (músculos de la masticación) en la distribución del nervio trigémino. Este tipo de neuropatía craneal se ha atribuido a un producto de descomposición espontánea del tricloroetileno, denominado dicloroacetileno.

Sin confirmación actual, existe información publicada que relaciona la producción de mielopatía transversa con la exposición corta, a concentraciones ambientales de tricloroetileno suficientes para causar narcosis.

Muchos otros disolventes y mezclas diversas de ellos son neurotóxicos sospechosos en humanos, entre los cuales se han señalado al cloruro de

etileno, estireno, nitrobenzono, xileno, piridina, tetraclorohexano, percloroetileno y otros; sin embargo, se requiere la realización de nuevos estudios para confirmar o descartar su acción neurotóxica y las características de exposición bajo las cuales se presenta.

Efectos Hematológicos

En nuestros países, la exposición crónica de trabajadores expuestos a benceno en la industria petroquímica, estaciones de servicios de gasolina y en particular en procesos y operaciones diversas en las que se utilizan mezclas de disolventes orgánicos que pueden contener benceno, bajo la denominación de "Thinner", se ha asociado con la pancitopenia o sus variantes; y por otra parte, con la inducción de leucemia mielógena aguda y sus variantes.

La acción tóxica del benceno ocurre en los estadios tempranos de la hematopoyesis, durante la diferenciación y proliferación celular en la médula ósea, en relación con el ciclo celular. Por otra parte, es capaz de producir daño en los linfocitos y otras células inmunocompetentes, lo que explica en parte su efecto hematotóxico.

Las alteraciones hematológicas observadas en los trabajos expuestos a benceno incluyen leucopenia, trombocitopenia, hiperplasia, hipoplasia de la médula ósea, anemia aplásica y leucemia. El efecto más común es la pancitopenia; sin embargo, la respuesta a la exposición crónica es impredecible y con grandes variaciones individuales de su susceptibilidad.

Aparentemente, el efecto hematotóxico del benceno en el hombre ocurre a concentraciones en el ambiente de trabajo mayores de 50 p.p.m; sin embargo, por su potencial carcinogénico incuestionable, derivado de su capacidad para generar radicales libres.

Entre los mecanismos de la acción carcinogénica del benceno se han invocado tanto eventos genotóxicos como no genotóxicos.

Efectos Hepáticos

El disolvente orgánico con acción hepatotóxica bien definida y que ha sido más ampliamente estudiado es el tetracloruro de carbono.

En la intoxicación por este disolvente, las evidencias de participación hepática en el proceso tóxico aparecen generalmente 48 a 72 horas después de la exposición aguda, con manifestaciones clínicas de ictericia, hepatomegalia discreta y elevaciones masivas de enzimas hepáticas. La patología hepática muestra dos procesos diferentes: acumulación de lípidos por daño del retículo endoplásmico, con falta de acoplamiento y de transporte de triglicéridos, y por otra parte, necrosis centrolobular, relacionada con la liberación intracelular de enzimas lisosómicas y daño mitocondrial, con pérdida de fuente de energía.

Esta destrucción es causada por metabolitos, radicales libres del tetracloruro de carbono, puesto que inductores metabólicos como el etanol y el fenobarbital magnifican el daño celular.

Efectos Renales

A nivel del riñón, los efectos tóxicos de los disolventes orgánicos pueden ser agudos o crónicos, con lesión de los túbulos o de los glomérulos.

La exposición de corta duración a disolventes como hidrocarburos halogenados, destilados del petróleo, etilenglicol, éteres de etilenglicol, dietilenglicol y dioxano puede causar necrosis tubular, caracterizada por oliguria y retención de productos azoados.

La lesión tubular debida a exposición aguda a disolventes ocurre rápidamente después de la exposición, con un periodo de latencia generalmente menor de dos días, por lo cual la relación etiopatogénica no crea mucho problema. Los cambios patológicos se circunscriben a los túbulos; los glomérulos permanecen intactos. En la intoxicación por glicoles, es típica la presencia de cristales de oxalato en la luz de los túbulos.

La mayoría de los disolventes nefrotóxicos son previamente activados en el organismo por biotransformación. Para el tetracloruro de carbono se ha sugerido que el evento tóxico crítico posterior a su activación en el radical libre triclorometilo ($\cdot\text{CCl}_3$) y su enlace covalente a lípidos microsomales, es un trastorno en la homeostasis intracelular del calcio.

La recuperación puede ser completa, dependiendo de la severidad de la intoxicación y del estado previo de la función renal. Aun cuando pueda persistir algún grado de insuficiencia renal. Colateralmente, pueden agregarse afectos

con otros órganos; por ejemplo: daño hepático después de la exposición a tetracloruro de carbono.

El síndrome de Goodpasture, caracterizado por la triada de glomerulonefritis, hemorragia pulmonar intralveolar y la demostración de anticuerpos antimembrana basal de glomérulos, se ha asociado con la exposición excesiva, aguda o subaguda a disolventes orgánicos halogenados, así como a la exposición baja o moderada de cloruro de metileno y 1,1,1, tricloroetano.

El mecanismo de la lesión se considera que pueda ser la inducción de daño químico por la inhalación de los vapores del disolvente en la membrana basal del alvéolo, con producción de anticuerpos en este último sitio y posteriormente, a través de una reacción cruzada, contra la membrana basal del glomérulo.

Existen casos publicados que sugieren que la inhalación repetida de disolventes que contienen tolueno puede llevar a una tubulopatía renal, proximal y distal, con aminoaciduria, glucosuria, acidosis hiperclorémica, hipokalemia, hipocalcemia, hipofosfatemia e hipouricemia.

Aun cuando no hay pruebas suficientes en cuanto a que la exposición repetida a disolventes orgánicos no sustituidos pueda conducir al desarrollo de diferentes tipos histológicos de glomerulonefritis, los datos epidemiológicos actualmente disponibles (Lauwerys, R. 1985) sugieren la existencia de esta asociación.

Efectos Cardiovasculares

Los efectos tóxicos atribuidos a la exposición crónica a disolventes orgánicos en el ambiente de trabajo, como factores etiológicos determinantes o agravantes de alteraciones cardiovasculares, son motivo de controversia.

Las primeras muertes relacionadas con la inhalación de disolventes orgánicos fueron informadas en la década de los años 60. En la mayoría de estos casos, los productos químicos implicados fueron hidrocarburos como isobutano, tolueno, tricloroetileno y fluorocarbonados. La exposición fue a concentraciones muy elevadas, del orden de 350, 000 p.p.m, las cuales en la industria sólo pueden ocurrir bajo circunstancias excepcionales.

La mayoría de las muertes se presentaron de manera típica después de ejercicio físico súbito, lo cual explica que el disolvente orgánico sensibiliza al miocardio, de tal manera que la descarga de catecolaminas producida por la actividad súbita induce arritmia ventricular.

El tricloroetileno es uno de los disolventes orgánicos a los que se les reconoce una mayor potencia de sensibilización cardíaca.

Las interacciones metabólicas con otros disolventes, incluso etanol, pueden incrementar la incidencia de arritmias.

El disulfuro de carbono, contaminante del proceso de fabricación de viscosa rayón, es un disolvente orgánico al que se atribuyen efectos sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos, la coagulación sanguínea y la pared de los vasos arteriales, con incremento del proceso de aterosclerosis.

Los estudios de mortalidad de trabajadores expuestos a disulfuro de carbono muestran un incremento específico en la mortalidad por enfermedad isquémica del corazón.

Los efectos del disulfuro de carbono sobre mortalidad por enfermedad coronaria fueron independientes de las cifras de presión sanguínea distólica y de la edad. Es posible que estos resultados reflejen la importancia de factores genéticos, nutricionales y ambientales.

Efectos Mutagénicos

En años recientes, se ha incrementado el conocimiento sobre el potencial mutagénico, teratogénico y carcinogénico de los disolventes orgánicos.

El benceno es un compuesto químico de la serie aromática que induce aberraciones cromosómicas, micronúcleos e intercambio de cromátidas hermanas en cálculas de mamíferos, tanto en pruebas in vitro como in vivo, aun cuando, por otra parte, los estudios sobre su capacidad de inducir mutación de genes son escasos.

Por otra parte, se acepta que el benceno es un compuesto mielotóxico y leucemogénico en humanos, con potencial para producir también tumores en varios órganos de roedores.

Algunos derivados del benceno, utilizados comúnmente como disolventes orgánicos, el tolueno (metilbenceno) y los xilenos (dimetilbencenos en posición orto, meta o para) han mostrado resultados negativos en pruebas de mutagenicidad microbiana y de daño cromosómico en roedores. La evaluación de su capacidad para producir efectos mutagénicos en humanos no son concluyentes.

El cloruro de vinilo, después de ser bioactivado en su epóxido, asimétrico, adquiere un potencial mutagénico significativo. La exposición a este monómero del cloruro de polivinilo se ha relacionado, en estudios epidemiológicos, con abortos espontáneos y con la producción de angiosarcoma hepático en trabajadores, laboralmente expuestos al producto.

De acuerdo con la Agencia Internacional de Investigaciones sobre el cáncer (O.M.S.), la evaluación del riesgo carcinogénico del cloruro de vinilo para el hombre lo clasifica en la categoría de evidencia suficiente como producto carcinogénico.

6. Indicadores Biológicos de Exposición

Para prevenir las alteraciones a la salud que resultan de la exposición laboral a disolventes orgánicos, es indispensable definir si las condiciones de exposición implican un riesgo para la salud de los trabajadores.

A fin de corroborar si la exposición laboral a estas sustancias se mantienen en un nivel en el que el riesgo de alteraciones a la salud es insignificante, los médicos del trabajo y los higienistas industriales deben comparar los datos relativos a la exposición, reciente integrada en el tiempo, de los trabajadores con los niveles de exposición permisibles desde el punto de vista reglamentario.

Durante muchos años, la evaluación de la exposición laboral a sustancias químicas se realizó a través de la medición de la concentración de las sustancias en el ambiente de los puestos específicos de trabajo. Las limitaciones e inconvenientes de este procedimiento son bien conocidos. Por el contrario, la evaluación por un método biológico de la cantidad de sustancia efectivamente absorbida (dosis interna), de su fracción metabólicamente activa

o de la fijada en los sitios de acción tóxica, permite el control de algunos factores individuales de variabilidad en la exposición.

La mayoría de las pruebas actualmente utilizadas para la vigilancia biológica de la exposición a los tóxicos industriales en general, y a los disolventes orgánicos en particular, se basan en la determinación de la sustancia original o de sus metabolitos en medios biológicos, principalmente en orina, sangre y aire alveolar.

En la práctica, la determinación de metabolitos en orina, como indicadores de exposición a disolventes orgánicos, es más común que en sangre o en aire alveolar, debido a su mayor facilidad en la recolección, transporte y almacenamiento. Sin embargo, es importante considerar que la concentración de metabolitos en orina no es sólo una función de la concentración del disolvente en el ambiente de trabajo, sino también una función del tiempo de exposición.

En la tabla siguiente se muestran las principales determinaciones biológicas actualmente disponibles para identificar a los trabajadores o grupos de ellos expuestos de manera excesiva a disolventes orgánicos de uso común en los procesos de trabajo. (Lauwerys, 1983)

Principales pruebas biológicas para el seguimiento de la absorción de sustancias industriales		
AGENTE QUIMICO DISOLVENTES ORGANICOS	SUSTANCIAS ANALIZADAS	MEDIO ANALIZADO
1. N-Hexano	Hexanol 2,5 Hexanodiona n-Hexano n-Hexano	Hexanol 2,5 Hexanodiona n-Hexano n-Hexano
2. Benceno	Fenol Benceno Benceno	Orina Aire espirado Sangre
3. Tolueno	Acido Hipúrico O-Cresol Tolueno Tolueno	Orina Orina Sangre Aire espirado
4. Estireno	Acido mandélico Acido finilgloxílico Estireno Estireno	Orina Orina Sangre Aire espirado

AGENTE QUIMICO DISOLVENTES ORGANICOS	SUBSTANCIAS ANALIZADAS	MEDIO ANALIZADO
5. Xileno	Acido metilhipúrico Xileno Xileno	Orina Aire espirado Sangre
6. Cloruro de vinilo	Acido tioglicólico	Orina
7. Tricloro de etileno	Tricloro etanol Acido tricloroacético Tricloro etanol, Tricloro etileno Acido tricloroacético Tricloroetileno	Orina Orina Plasma Aire espirado Plasma Sangre
8. 1,1,1-Tricloroetano (metilcloroformo)	Tricloroetano + ácido Tricloroacético Tricloroetanol Tricloroetanol Tricloroetano Tricloroetano	Orina Orina Sangre Sangre Aire espirado
9. Tetracloroetileno	Tetracloroetileno Tetracloroetileno	Aire espirado Sangre
10. p-Diclorobenceno	p-diclorobenceno 2,5-diclorofenol	Orina Orina
11. Halotano	Acido trifluoroacético Acido trifluoroacético Halotano	Orina Sangre Orina
12. Otros hidrocarburos halogenados (tetracloruro de carbono, cloroformo, etc.)	Substancias	Aire espirado Sangre
13. Alcohol metílico (metano)	Metano Metano Acido fórmico Acido fórmico	Orina Sangre Orina Sangre
14. Alcohol isopropílico (isopropanol)	Acetona Isopropanol	Orina Aire espirado
15. Etilenglicol	Acido oxálico Etilenglicol	Orina Suero
16. Metil cellosolve	Acido metoxiacético	Orina
17. Etilenglicol monometil éter (etilcellosolve)	Acido etoxiacético	Orina
18. Mono butil éter de etilenglicol (butil cellosolve)	Acido butoniacético	Orina

INTOXICACIONES POR DISOLVENTES ORGANICOS

AGENTE QUIMICO DISOLVENTES ORGANICOS	SUBSTANCIAS ANALIZADAS	MEDIO ANALIZADO
19. Dioxano	Acido B- hidroxietoxiacético	Orina
20. Acetona	Acetona Acetona Acetona	Orina Sangre Aire espirado
21. Metil etilcetona	Metiletilcetona	
22. Metil n-butilcetona	2,5-Hexanodiona	Orina
23. Furfural	Acido furoico	Orina
24. Dimetil formamida	N-metilformamida Dimetilformamida N-metilformamida Dimetilformamida	Orina Sangre Sangre Aire espirado
25. p-terbutilfenol	p-terbutilfenol	Orina
26. Disulfuro de carbono	Prueba de la iodoazida de sodio Acido 2-tiotiazolidina 4-carboxílico	Orina Orina
27. Anhídrido ftálico	Acido ftálico	Orina
28. Disocianato de tolueno	Toluendiamina	Orina

Para la mayor parte de estas sustancias se han definido valores normales, así como valores permisibles de referencia, los cuales se recomienda que sean considerados para efectos preventivos sin excesiva rigidez.

CAPITULO IV

INTOXICACIONES POR PLAGUICIDAS

Presentación

Es innegable que el uso adecuado de algunos plaguicidas ha sido una medida auxiliar de considerable valor para el desarrollo de la agricultura, favoreciendo la obtención de cosechas más abundantes, y también en el campo del control sanitario de algunas enfermedades transmisibles de tipo endémico. Este recurso ha permitido la erradicación temporal de algunos vectores, con un franco descenso en la morbilidad humana, sin embargo, un balance más actual de riesgo asociado con el uso irrestricto de estos agroquímicos, fomentado por las empresas industriales que los fabrican o favorecido por quienes desconociendo sus efectos nocivos permiten su uso indiscriminado ha llevado en algunos países a la necesidad de adoptar medidas para limitar o aún abolir su utilización, con base en un registro de información cada vez mayor sobre los daños causados por los plaguicidas sobre la población humana y en general sobre los ecosistemas en diversas regiones de nuestro planeta.

En México los plaguicidas sintéticos se empezaron a utilizar en cantidades significativas a partir de 1948, al substituirse el sistema tradicional de producción agrícola por una nueva estrategia tecnológica conocida como "Revolución Verde" implantada con el propósito de mejorar la producción de alimentos en ambientes controlados por el hombre, con apoyo en el uso de fertilizantes, control químico de plagas y de hierba que prospera con el exceso de ello, así como en las campañas sanitarias para erradicación del paludismo.

Su efectividad inicial y el aparente beneficio del control químico de plagas en la agricultura permitió una rápida expansión de la capacidad de producción industrial de plaguicidas, situación que llevó a una creciente incorporación de nuevos agroquímicos, algunos cuya nocividad de riesgo ecológico y en particular para la salud humana, no ha sido totalmente evaluada.

En esta verdadera avalancha de nuevas sustancias activas en la agricultura con diferentes categorías de potencia tóxica para el hombre, el médico clínico, el médico sanitarista, el productor, el distribuidor y el aplicador de estos productos químicos, necesitan mantenerse continuamente informados y alertas para atender adecuadamente los problemas de intoxicación que surgen, ya sea aisladamente o en verdaderos brotes epidémicos.

1. Clasificación General

Se denomina plaga a cualquier organismo vivo que por su abundancia causa daño al hombre en sus cultivos y cosechas. En este rubro se incluyen insectos, roedores, nematodos, hongos, maleza y otras formas de plantas terrestres, acuáticas o vida animal, así como bacterias, virus y otros microorganismos, excepto aquellos que viven dentro del hombre.

Los plaguicidas y en general los agroquímicos se definen como toda sustancia o mezcla de sustancias que se usan para prevenir, destruir, repeler o mitigar cualquier plaga o como reguladores de plantas, defoliantes o disecantes.

En función de la plaga que se pretende controlar, se clasifican en las siguientes categorías generales.

PLAGUICIDAS		
1. INSECTICIDAS Anticolenesterásticos a.-Organicofosforados b.-Carbamatos Organoclorados a.-Derivados clorados del etano b.-Ciclodienos c.-Hexaclorociclohexanos Derivados del piretro a.-Piretrinas b.-Piretroides	2. RODENTICIDAS Warfarínicos Compuestos metálicos a.-Sulfato de Talio b.-Arsenicales c.-Mercuriales Fósforos a.-Zn, Al, Ca	3. NEMATICIDAS Halogenados a.-D.B.C.P. b.-Bromuro de metilo c.-Dibromuro de etileno
4. FUNGICIDAS Ditiocarbamatos Cúpricos	5. HERBICIDAS Hormonales a.-2-4-D, 2-4-5-T Bipiridilo b.-Paraquat, Diquat Carbámicos Nitrogenados heterocíclicos a.-Triazinas b.-Derivados de la urea Grupos diversos a) Derivados del ácido propiónico b) Derivados de las anilidas c) Clorofenólicos d) Derivados de las tiazinas e) Derivados del Cresol y Fenol	

Los efectos nocivos de estos plaguicidas para la salud humana, comprenden un amplio espectro de mecanismos de acción y diversos órganos blanco de toxicidad.

Insecticidas Orgánico-Fosforados

Exposición Laboral

Entre el amplio grupo de plaguicidas en uso, los insecticidas orgánico fosforados representan la causa más común de intoxicaciones agudas en trabajadores agrícolas, personal de brigadas para erradicación o control de vectores durante campañas sanitarias y en los trabajadores de las industrias que se dedican a la fabricación o formulación de estos productos.

Los trabajadores con mayor riesgo de intoxicación por insecticidas fosforados son aquellos que en su puesto específico de trabajo realizan actividades básicas que implican la manipulación directa de insecticidas. En esta categoría se encuentran los trabajadores que realizan la aplicación del rociado manual o mecánico, la aplicación aérea, especialmente pilotos y bandereros, fumigación de sitios, formulación, transporte y venta de estos productos.

En otra categoría, con un riesgo proporcionalmente menor, se encuentran los trabajadores que a pesar de no manejar directamente los insecticidas, tienen una exposición eventual cuando ingresan a los campos de cultivo agrícola o en términos generales a las áreas contaminadas para realizar cualquier otro tipo de actividades.

Vias de Ingreso

Los insecticidas orgánico fosforados pueden ingresar al organismo por inhalación de vapores, rocíos o polvos, por absorción gastrointestinal y aún por penetración a través de la piel y de las mucosas expuestas.

La absorción por vía respiratoria ocurre principalmente durante la aplicación manual, mecánica o aérea de insecticidas. Los factores que influyen en su ingreso al organismo son fundamentalmente las características físicas y químicas de las partículas suspendidas en el aire, las de su comportamiento aerodinámico y las de su depósito en el aparato respiratorio. Es una vía de

ingreso importante en las operaciones de fumigación de silos y en algunas etapas del proceso de formulación industrial en las que se produce contaminación significativa con partículas respirables en condiciones de ventilación deficiente.

La absorción de insecticidas por vía gastrointestinal ocurre de manera predominante por la ingestión accidental o intencional de estos productos; en algunas ocasiones a través del consumo de frutos o verduras contaminadas en los propios campos de cultivo recién fumigados. En las condiciones normales de trabajo agrícola el ingreso de plaguicidas por esta vía, se asocia comúnmente con deficientes hábitos higiénicos personales, especialmente la falta de aseo de las manos después de manipular estas sustancias, la costumbre de fumar o tomar alimentos y bebidas en las áreas de faena agrícola o del proceso industrial de formulación, así como mediante el contacto directo al llevarse a la boca, de manera inadvertida o por procedimientos de trabajo inadecuados, piezas contaminadas del material de preparación de insecticidas o del equipo utilizado para su aplicación.

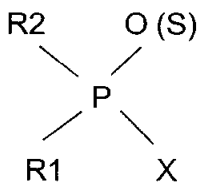
Los insecticidas orgánico fosforados, sobre la base de su liposolubilidad y de otras propiedades fisicoquímicas que favorecen su penetración, pueden ingresar al organismo en cantidades significativas por absorción percutánea a través de la piel íntegra y con mayor facilidad cuando existen condiciones de daño previo en la función barrera de este órgano.

Normalmente existen grandes diferencias en la absorción percutánea de insecticidas de una región anatómica a otra. Así, por ejemplo, se ha estimado que la absorción de paratión es mínima a nivel de antebrazos y palmas de las manos, significativamente alta a nivel de las axilas y máxima a nivel del escroto, distribución que probablemente se relaciona con la abundancia relativa de glándulas sebáceas en cada una de estas regiones anatómicas. Estos resultados destacan la importancia de evitar, mediante el uso de equipo de protección personal adecuado, el contacto de estos sitios con insecticidas líquidos a través de la ropa contaminada.

Características Químicas

En su mayor parte los insecticidas orgánico fosforados son ésteres de ácido fosfórico, tiofosfórico o pirofosfórico. La fórmula básica de su estructura química general se representa en la siguiente figura, en la cual R1 y R2 corresponden

a diversos grupos funcionales; Amidas, alcoholes, mercaptanos, fenoles, alquilos, etc, y en donde X puede ser halógeno, paranitrofenol, derivados fenilamónicos, fosfatos, etc.



Desde el punto de vista toxicológico es importante considerar el comportamiento del átomo de fósforo como especie química deficiente en electrones que le permite efectuar un ataque electrofílico contra el átomo rico en electrones del grupo ácido protonado, en el sitio activo de algunas enzimas con la formación de complejos de enzimas fosforilada, y por otra parte la condición común de labilidad en el enlace P-X, que permite la liberación subsecuente del grupo X, como producto HX, al reaccionar con el potron del residuo aminoácido del sitio activo de la enzima, de acuerdo al siguiente esquema general de reacción.

Clasificación

Los insecticidas Orgánico fosforados en su conjunto abarcan un amplio intervalo de potencia tóxica, determinada por las características de su estructura molecular y por la afinidad particular de cada tipo de compuesto en la interacción con el sitio activo de la acetilcolinesterasa, enzima sobre la cual estos tóxicos actúan de manera específica. Actualmente para la mayoría de los plaguicidas técnicos se dispone de información sobre la Dosis letal 50 en animales de experimentación, que generalmente sirve de base para clasificarlos en distintas categorías de toxicidad aguda, en un intervalo que va de la categoría de ligeramente tóxicos (5-15 g/kg) a la de extremadamente tóxicos (5-50 mg/Kg).

Para caracterizar a los plaguicidas en relación al peligro en su uso, es decir a la probabilidad de que causen efectos adversos bajo las condiciones en que se producen o utilizan, se consideran otros criterios adicionales para su ajuste.

Algunos ejemplos de insecticidas orgánico fosforados clasificados con este criterio se presentan en la siguiente Tabla:

<i>Extremadamente peligrosos</i>	<u>DL₅₀Oral</u> (mg/Kg)
Ciantoato	3.2
Clorfenvinfós	10.0
Clortiofos	9.1
Disulfotión	2.6
Fensulfotión	3.5
Fosfamidón	17.0
Leptofóas	50.0
Mevinfós	4.0
Paratión	13.0
<i>Altamente peligrosos</i>	<u>DL₅₀Oral</u> (mg/Kg)
Azinfós	12.0
Diclorvos	56.0
Dioxatión	23.0
Edinfós	150.0
Frentión	330.0
Isotiato	150.0
Ometoato	50.0
Triazofós	82.0
<i>Moderadamente peligrosos</i>	
Bromofós	720.0
Cianofós	610.0
Clorpirifós	135.0
Diazinón	300.0
Diclorfention	270.0
Fenitrotión	503.0
<i>Ligeramente peligrosos</i>	
Malatión	2,100.0
Triclorfon	560.0

Ejemplos de insecticidas orgánico fosforados clasificados por categorías de peligrosidad.

Mecanismos de Acción

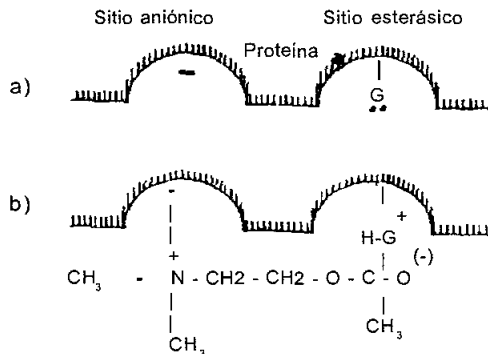
La acción tóxica específica de los insecticidas orgánico fosforados tiene lugar a nivel sináptico, en donde al enlazarse en forma covalente con la acetilcolinesterasa inhiben su actividad enzimática normal de hidrólisis de acetilcolina, lo que da como resultado la acumulación excesiva de este neurotransmisor y en consecuencia una estimulación sostenida de los órganos efectores colinérgicos.

En condiciones normales la transmisión del impulso nervioso a nivel de la sinápsis se realiza por medio de la liberación hacia la hendidura sináptica de unidades multimoleculares o cuantos de acetilcolina contenidos en vesículas adheridas a la membrana presináptica, en un proceso mediado por el influjo de iones Ca^{2+} .

La acetilcolina liberada de esta manera interactúa con los receptores colinérgicos localizados en la membrana postsináptica, lo que da lugar a cambios en la conformación de las proteínas que en un sistema acoplado (ionóforo) determina la translocación de iones Na y K^{+} a través de la membrana, lo que permite la transducción de energía a este nivel.

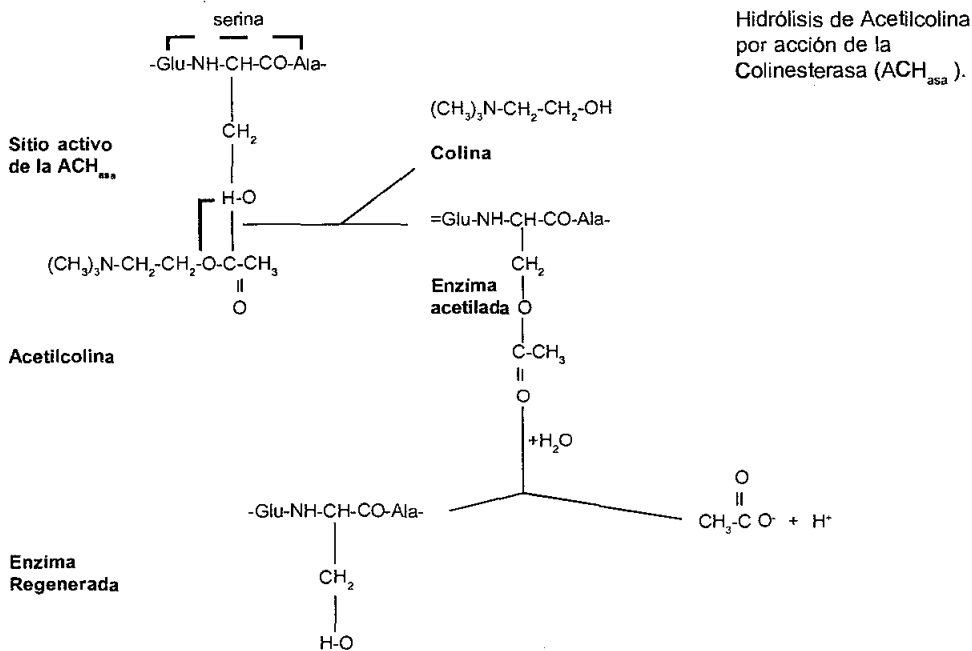
Una vez que cesa el efecto de la estimulación, la enzima acetilcolinesterasa, que se encuentra presente en la membrana postsináptica, ejerce su acción sobre la acetilcolina, catalizando su hidrólisis a colina y acetato. La colina por medio de un mecanismo de alta afinidad es reincorporada al terminal nervioso en donde por acción de la enzima colinoacetil-transferasa, se utiliza para nueva síntesis de acetilcolina.

En la interacción de la acetilcolina con la enzima acetilcolinesterasa, se acepta generalmente que esta enzima tiene dos sitios activos de enlace, separados entre sí aproximadamente 5 Å; un sitio aniónico que forma la unión iónica con los nitrógenos catiónicos de los ésteres de la colina y su sitio esterásico que posee un grupo ácido protonado ($-G-H$), en el cual se acetila transitoriamente la enzima.

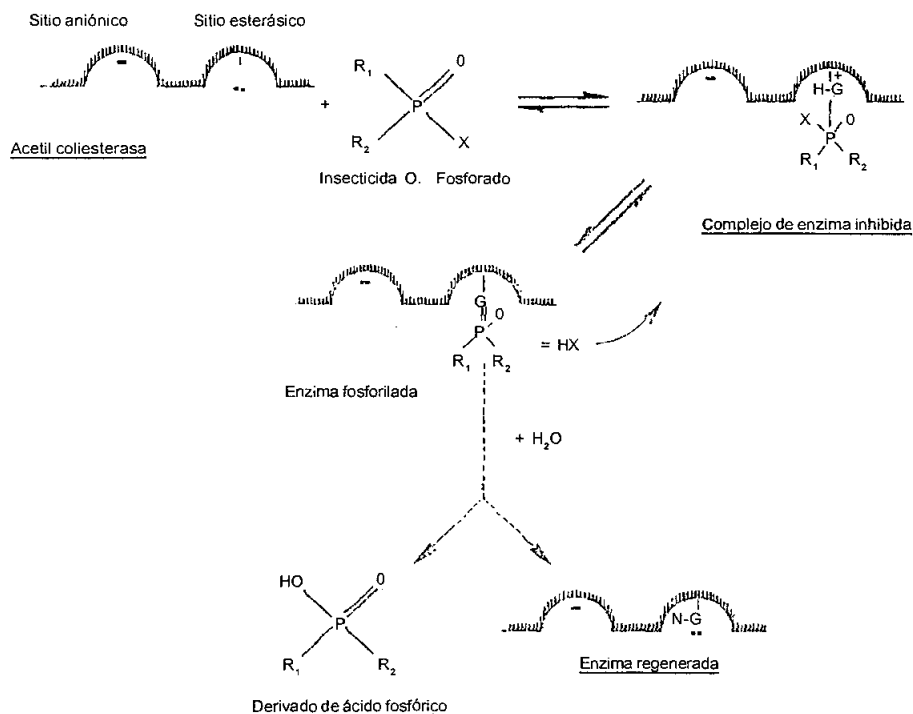


a) Sitios activos de enlace de la acetilcolinesterasa
b) Interacción con acetilcolina.

La naturaleza del sitio reactivo de la enzima (-G) no ha sido bien definido pero se asume que posee un sistema de dobles enlaces conjugados, tal como se cumple con el grupo N-imidazol de histidina, aún cuando otros estudios señalan la participación de un grupo hidroxilo constituyente de la serina. Se considera que la interacción inicial es una donación de electrones al átomo de carbono del carbonilo, que es transferido al grupo hidroxilo de la serina y se libera la colina. En un paso subsecuente, la enzima transitoriamente acetilada reacciona con el agua, liberando el ácido acético y regenerando la enzima.



La combinación de los compuestos orgánico fosforados con la colinesterasa se realiza en el sitio esterásico del centro activo de la enzima para formar un complejo irreversible de enzima inhibida, sin modificación del sitio aniónico en el proceso de enlace. El complejo de enzima inhibida se disocia subsecuentemente, lo cual implica la liberación del grupo X, como HX, y la formación de enzima fosforilada. Eventualmente la enzima fosforilada puede ser hidrolizada para formar el derivado libre de ácido fosfórico, con recuperación de la actividad enzimática normal. Sin embargo, dada su estabilidad la hidrólisis espontánea se realiza de manera extremadamente lenta, por lo cual se considera en términos prácticos que el bloqueo de colinesterasa es irreversible y que la actividad enzimática depende totalmente de nueva síntesis de enzima.



Mecanismo de inhibición de la Acetilcolinesterasa por insecticidas O. Fosforados.

Acción Anticolinesterasica

Algunos insecticidas orgánico fosforados, en su estado original ejercen una acción directa de inhibición sobre la actividad enzimática de la colinesterasa en tanto que otros, denominados de acción indirecta para actuar significativamente sobre la enzima requieren ser biotransformados a nivel del sistema microsomal, en los metabolitos responsables de su acción anticolinesterásica, por ejemplo, el paratión y el malatión muestran su mayor acción sobre la colinesterasa después de ser biotransformadas por oxidación en sus metabolitos respectivos, paraoxón y malaoxón.

En relación a los sitios de inhibición enzimática que se producen en la intoxicación por insecticidas o fosforados, es conveniente distinguir previamente que entre las enzimas de función esterasa que catalizan la hidrólisis de los ésteres de colina, existe una colinesterasa específica o acetilcolinesterasa denominada también colinesterasa verdadera, que actúa solo en la acetilcolina, a diferencia de la pseudocolinesterasa, colinesterasa inespecífica o butirocolinesterasa, más ampliamente distribuida y que cataliza la hidrólisis de muchos otros ésteres de colina.

La acetilcolinesterasa se localiza principalmente en los eritrocitos y de manera específica en las uniones sinápticas a nivel del tejido nervioso y muscular, esto es, en los sitios donde ocurren fenómenos bioeléctricos.

La pseudocolinesterasa se distribuye de manera predominantemente en el plasma y en el páncreas. Su síntesis se realiza en el hígado, por lo que la medición de su actividad se ha utilizado como índice de función hepatocelular.

TIPÓS DE COLINESTERASA		
	A. Acetilcolinesterasa	B. Butirolinesterasa
Sinónimos	Colinesterasa verdadera o específica	Pseudocolinesterasa o colinesterasa inespecífica
Localización	Sinapsis, placa neuromuscular, eritrocitos	Suero (plasma), páncreas, hígado
Función	Regula la neurotransmisión al inactivar a la acetilcolina	Participa en la hidrólisis de otros ésteres de colina
Actividad Disminuída	Intoxicación por compuestos orgánicos fosforados (inhibición irreversible)	Idem (inhiición irreversible)
	Intoxicación por carbamatos (inhibición reversible)	Idem (inhibición reversible) Insuficiencia Hepatoceleular

Diversos compuestos con acción anticolinesterásica, entre ellos los insecticidas orgánico fosforados y los carbamatos, a concentraciones bajas tienen la propiedad de inhibir la actividad enzimática de ambas colinesterasas. Sin embargo, en tanto que la enzima fosforilada forma un complejo estable; la enzima carbamilada rápidamente se disocia de manera espontánea, con lo cual se recupera a corto plazo la actividad normal de las colinesterasas. Por este motivo en el tratamiento de la intoxicación por insecticidas carbamatos resulta innecesario el suministro de reactivadores de colinesterasa.

En condiciones normales los valores sanguíneos de actividad de colinesterasa presentan gran variabilidad individual, con desviaciones hasta de 40% para la plasmática y de 25% para la eritrocítica además de las pequeñas fluctuaciones individuales cotidianas. Este factor representa un importante problema para estimar adecuadamente la disminución en la actividad de colinesterasa debida a la exposición laboral a insecticidas orgánico fosforados, lo que hace necesario realizar para efectos de vigilancia una determinación basal en cada individuo para comparar con los valores que se obtengan en mediciones sucesivas, a diferentes intervalos de exposición. La determinación única con referencia al valor promedio normal se considera menos significativa.

En la intoxicación por insecticidas orgánico fosforados se produce una disminución paralela de la actividad de ambas colinesterasas. En intoxicaciones severas la colinesterasa plasmática, y probablemente la eritrocítica, alcanzan valores tan bajos como 5% a 10% del valor normal, no obstante es difícil determinar la relación precisa entre niveles de colinesterasa plasmática y su correspondiente a nivel tisular puesto que algunos pacientes pueden tener niveles de colinesterasa plasmática tan bajos como 15% y no presentar manifestaciones clínicas de intoxicación.

Estas observaciones han llevado a considerar que en la intoxicación por insecticidas anticolinesterásicos es tan significativo el grado de inhibición final de la enzima como su tasa de declinación.

Como quiera que sea, se estima que los niveles de colinesterasa eritrocítica son la guía más importante para estimar las desviaciones a la salud por insecticidas o fosforados en la exposición laboral, dado que reflejan con mayor aproximación el grado de inhibición de la colinesterasa sináptica.

En la práctica la determinación de colinesterasa plasmática ofrece ventajas debido a que su medición resulta más simple que la de colinesterasa eritrocítica. Entre sus principales inconvenientes se encuentran los referentes a su interpretación, toda vez que sus valores se modifican en relación con enfermedad hepática, consumo de fenotiacinicos y otros factores.

El establecimiento de un valor crítico confiable de acetilcolinesterasa no ha podido fijarse con certeza. De hecho para efectos del diagnóstico de la intoxicación aguda, frente a la indicación definitiva de iniciar el tratamiento de manera inmediata, se recomienda evitar su demora en espera de los resultados de laboratorio.

Generalmente los signos y síntomas de intoxicación aguda ocurren cuando la actividad de colinesterasa eritrocítica o plasmática disminuye al 50% del valor medio normal.

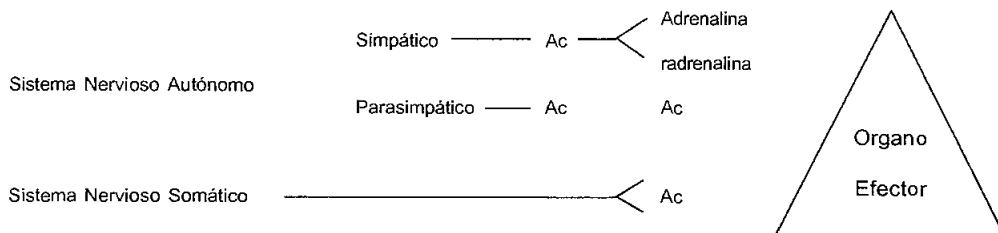
En trabajadores expuestos a insecticidas anticolinesterásicos, en términos generales se acepta el criterio de considerar el valor de 25% de disminución en la actividad de colinesterasa, como índice de toxicidad mínima incipiente y que se toma como referencia para retiro temporal de la exposición. En la exposición crónica a insecticidas o fosforados, los efectos de inhibición de colinesterasa son acumulativos en el tiempo y suelen acompañarse de síntomas digestivos, neurológicos centrales y periféricos, que pueden persistir por semanas, meses o años, sin disminución prolongada del nivel de colinesterasa. En otros casos cuando la inhibición de colinesterasa es lenta y progresiva, al rebasarse bruscamente su valor umbral, pueden aparecer las manifestaciones clínicas de la intoxicación aguda.

Para efectos de vigilancia de trabajadores expuestos a insecticidas fosforados la determinación de colinesterasa representa la prueba toxicológica más adecuada y de bajo costo para efectuar la detección precoz de los efectos sobre la salud, encaminada a evaluar la adecuada protección de los trabajadores o evitar la presentación de intoxicaciones graves.

Efectos Colinérgicos

La acetilcolina es un mediador químico relacionado específicamente con la conducción nerviosa de las diversas fibras colinérgicas a los órganos efectores. Actúa como transmisor de todas las fibras preganglionares del

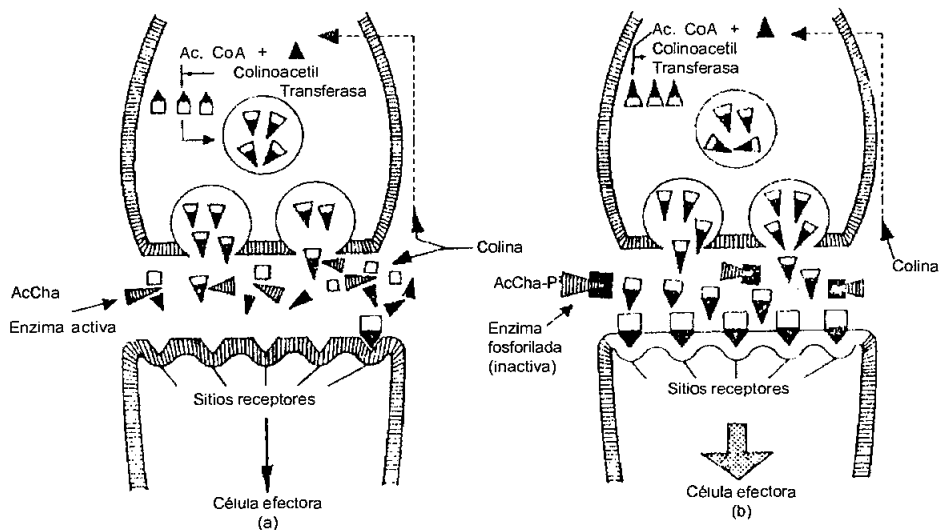
sistema nervioso autónomo, de todas las fibras postganglionares del sistema nervioso simpático, como las que inervan a las glándulas sudoríparas. Además es el transmisor químico en todos los nervios motores del sistema nervioso somático.



Esquema simplificado. Localización de transmisión colinérgica.

La acción de la acetilcolina en los terminales axónicos es controlada por el mecanismo dual de su hidrólisis por acetilcolinesterasa y su resíntesis por colinoacetiltransferasa.

La inhibición de acetilcolinesterasa por insecticidas o forforados disminuye la hidrólisis de acetilcolina, la cual se acumula en las sinapsis.



Esquema de la neurotransmisión normal (a) y de la acumulación de Acetilcolina en las sinapsis por inhibición de la actividad de Colinesterasa al formarse complejos de enzima fosforilada (b).

La acumulación excesiva de acetilcolina origina estimulación de las respuestas de los receptores muscarínicos en los órganos efectores autónomos (acción muscarínica), estimulación inicial seguida de parálisis en la transmisión de los ganglios autónomos y músculo esquelético (acción nicotínica) y estimulación con depresión subsecuente del Sistema Nervioso Central. Estos efectos se manifiestan por los síndromes muscarínico, Nicotínico y neurológico central, que en conjunto configuran el cuadro clínico de la intoxicación aguda.



Síndrome Muscarínico

- 1. S. Oculares; Miosis, anisocordia, visión borrosa, cefalea (dolor ciliar).
- 2. S. Glandurales; Sudoración, lagrimeo, salivación, hipersecreción faríngeo y bronquial.
- 3. S. Broncopulmonar; Constricción torácica, tos productiva, disnea, cianosis, prob. edema pulmonar.
- 4. S. Cardiovasculares; Bradicardia, hipotensión arterial, vasodilatación de piel y mucosas.
- 5. S. Gastrointestinales; Anorexia, náusea, vómito, tenesmo, dolor abdominal, diarrea, incontinencia fecal.
- 6. S. Urinarios; Polaquiuria, incontinencia urinaria.

Síndrome Nicotínico

- 1. S. de Músculo estriado; fatiga, debilidad muscular, contracturas espasmódicas. Fasciculaciones.
- 2. S. Ganglionares sinápticos; taquicardia, hipertensión arterial, palidez (vaso-constricción de piel y mucosas).

Síndrome Neurológico Central

Ansiedad, vértigo, labilidad emocional, insomnio, somnolencia, cefalea, pesadillas, temblor, apatía, dificultad para la concentración, confusión, trastornos del lenguaje, ataxia, alucinaciones, convulsiones, coma, areflexia, respiración de Cheyne Stokes, depresión, circulatoria y respiratoria.

Respuesta de Organos Efectores

Los carbamatos producen el mismo efecto colinérgico que los insecticidas fosforados, con la diferencia de que la unión carbaril-enzima se disocia más rápidamente que la unión fosforil-enzima, por lo cual tienen una menor potencia tóxica.

Diagnostico

El diagnóstico de la intoxicación aguda por insecticidas orgánico fosforados se establece con base en el antecedente de exposición a estos compuestos, en las 24 horas previas, o excepcionalmente 48 hrs; a la presentación de los síntomas y signos correspondientes a los síndromes antes referidos. Bajo

estas condiciones, especialmente cuando existió sobreexposición aguda es necesario y de vital importancia no demorar el tratamiento en espera de resultados de laboratorio.

En la intoxicación severa las manifestaciones que ameritan mayor atención, debido a que constituyen generalmente la causa inmediata de muerte, son las relacionadas con insuficiencia respiratoria la cual se presenta como resultado de broncoconstricción, depresión del centro respiratorio, aumento de secreciones bronquiales y parálisis de músculos respiratorios. Otras alteraciones concomitantes que influyen en la evolución crítica del intoxicado grave son el compromiso cardiovascular, las crisis convulsivas y el estado de coma.

En la intoxicación moderada o leve, los signos que ayudan al diagnóstico por estar presentes casi siempre son las fasciculaciones musculares y la miosis, esta última debida tanto al efecto de la exposición local como a la respuesta colinérgica sistémica; en asociación con otras manifestaciones muscarínicas o nicotínicas, como sudoración excesiva, salivación, lagrimeo, dolor abdominal, vómito, diarrea, debilidad muscular, etc.

Entre los estudios de laboratorio, la disminución de la actividad de colinesterasa plasmática o eritrocítica, representa la evidencia más satisfactoria y generalmente disponible de absorción excesiva de insecticidas orgánico fosforados, como fue mencionado antes.

En la intoxicación aguda se encuentra una franca disminución de la actividad de colinesterasa, por lo común con valores menores de 20%. De hecho se considera que esta prueba es un procedimiento de valor confirmatorio más que de diagnóstico. En la intoxicación por exposición crónica a insecticidas orgánico fosforados deberán considerarse además de síntomas neurológicos centrales y periféricos persistentes otros efectos tardíos asociados con la exposición al principio bioactivo y al vehículo utilizado en su formulación, entre los cuales en nuestro país se han caracterizado los referentes a hipoplasia de Médula Osea por benceno, hidrocarburo aromático que puede encontrarse en el vehículo. Otros efectos asociados, sobre los cuales existen pocos estudios epidemiológicos se refieren a su potencial de daño cromosómico.

En la intoxicación por carbamatos la enzima comúnmente regresa a la normalidad en poco tiempo, por lo cual no hay indicadores de laboratorio

seguros, ya que puede existir intoxicación aún cuando la actividad de la colinesterasa sanguínea sea normal.

Tratamiento

El tratamiento de la intoxicación aguda por insecticidas orgánico fosforados se realiza con carácter urgente mediante acciones generales inmediatas, encaminadas tanto a disminuir o limitar la absorción del tóxico como a mantener las funciones vitales, en combinación con acciones específicas basadas en la oportuna aplicación de los principios de terapia antidotal.

Medidas generales

1. Si la intoxicación tuvo lugar por la inhalación excesiva de polvos, humos o rocíos en sitios deficientemente ventilados deberá retirarse de inmediato al trabajador del ambiente contaminado.
2. Cuando la vía de ingreso predominantemente es la piel y mucosas expuestas, efectuar su descontaminación inmediata por medio de lavado profuso de las áreas contaminadas utilizando exclusivamente abundantemente agua y jabón.
Se recomienda no efectuar fricción excesiva durante el lavado y prescindir del uso de detergentes, acciones que podrían incrementar la absorción cutánea.
3. Si la contaminación de la superficie corporal fue profusa, desnudar al paciente y lavar piel y cabello con abundante agua y jabón. Cubrirlo con ropa limpia y mantenerlo en reposo. Evite contaminarse o contaminar a otras personas con las ropas o el agua que se utilizó para lavar al paciente.
4. Cuando exista contaminación de globos oculares irríguelos con suficiente agua para eliminar los residuos de insecticida depositados en los sacos conjuntivales.
5. Si el plaguicida fue ingerido, no inducir el vómito, a menos que el paciente se encuentre en total estado de alerta y el insecticida no contenga hidrocarburos en su formulación, los procedimientos más comunes para provocar el vómito consisten en introducir dos dedos por la boca para estimular el reflejo nauseoso, suministrar por la vía oral un vaso con agua

tibia mezclada con una cucharadita de sal de mesa o bien suministrar de media a una cucharada (15-30 ml) de jarabe de ipecacuana seguida de dos vasos con agua simple. Si se trata de niños utilizar la mitad de este volumen. En caso de no presentarse el vómito después de 15 minutos puede repetirse la misma dosis.

6. Cuando el paciente no se encuentra en franco estado de alerta, se deberá asegurar en primer término la permeabilidad de sus vías aéreas. Retire dentadura postiza, lave la boca, proceda a colocar intubación endotraqueal, aspire secreciones y coloque al paciente en decúbito lateral izquierdo. A continuación coloque intubación nasogástrica y efectúe el lavado gástrico utilizando solución salina o bicarbonato de sodio. Al final del lavado gástrico instile una suspensión de 30 gramos de carbón activado disuelto en 100 ml de agua, a efecto de favorecer la adsorción del tóxico remanente en el intestino.
7. Mantenga permeable la vía endovenosa con solución glucosada al 15%.
8. Traslade al paciente al centro hospitalario más cercano.
9. Si durante el manejo inicial el paciente presenta paro respiratorio, proceda a afectar respiración artificial de boca en boca, para lo cual es recomendable cubrir la boca del paciente con una gasa para evitar que usted se contamine con el tóxico. En condiciones ideales respiración artificial con equipo de presión positiva hasta la restauración espontánea de la respiración. La inhalación de oxígeno al 50% puede ser benéfica.

Terapia Específica

1. Tan pronto como desaparezca la cianosis suministrar a la mayor brevedad posible sulfato de atropina por vía parental, de preferencia endovenosa, a dosis de 0.4 a 2 mg por Kg de peso corporal. En pacientes con intoxicación por insecticidas orgánico fosforados existe amplia tolerancia a elevadas dosis de atropina.
2. Repetir la misma dosis cada 15 a 30 minutos hasta que aparezcan signos de atropinización y mantener esta condición con dosis subsecuentes cada 2 a 12 hrs; de acuerdo a la severidad de la intoxicación. Para evaluar la atropinización es de utilidad práctica considerar simultáneamente la

aparición de sequedad de mucosas, rubor, midriasis, ya que en la mayoría de los pacientes no existe correlación entre la aparición de este signo y la mejoría clínica. La atropina antagoniza los efectos muscarínicos al interactuar con los receptores de la acetilcolina responsables del efecto parasimpático y del S.N.C., tienen sólo una acción ligera en los ganglios autónomos y prácticamente ninguna en la placa neuromuscular. Resulta especialmente útil para antagonizar la constricción bronquiolar y las secreciones bronquiales excesivas, sin embargo debe tenerse presente en un paciente cianótico puede inducir la fibrilación ventricular.

3. La eficiencia del tratamiento con atropina puede mejorarse mediante el suministro de compuestos sintéticos denominados Oximas que tienen la capacidad de reactivar a la acetilcolinesterasa inhibida por el insecticida fosforado o de neutralizarlo antes de que actúe sobre el sitio activo de la enzima. Una de las Oximas más utilizadas es el Cloruro de Pralidoxima o Protopan, que en los pacientes con intoxicación severa se aplica por vía endovenosa lenta, sin exceder la cantidad de 0.5 g. Por minuto. Si se prefiere puede suministrarse diluída en 250 ml de solución salina para perfundir en un lapso de 30 minutos. La dosis inicial para el adulto es de 1 gramo y para niños de 20 mg por Kg de peso corporal.

El tratamiento con Oximas revierte los efectos nicotínicos de la intoxicación cuando se aplica en las primeras doce horas, antes de que la enzima fosforilada pase de su forma inestable a la estable ("envejecida"), la cual no puede ser reactivada. Si una hora después de la dosis inicial de Pralidoxima persisten la debilidad muscular y las fasciculaciones, se recomienda repetir la misma dosis hasta por tres ocasiones, con intervalos de 10 a 12 horas en caso necesario.

Las Oximas producen su efecto terapéutico en 5 a 10 minutos y pueden utilizarse hasta en un lapso máximo de 48 horas si la intoxicación fue severa.

4. Cuando existan crisis convulsivas suministrar diazepam utilizando la vía endovenosa, a dosis de 5 a 10 mg para adultos y 0.1 a 2 mg por Kg de peso corporal en niños menores de 6 años.
5. En la intoxicación por insecticidas anticolinesterásicos del tipo carbamato, en donde la hidrólisis espontánea de la acetilcolinesterasa carbamilada es

mucho más rápida, no está indicado el tratamiento con oximas, ya que la atropina y las medidas generales son suficientes.

6. Está específicamente contraindicado el empleo de morfina, teofilina, aminofilina, reserpina, furozemide, barbitúricos y fenotiacina.
7. Una vez que se obtiene mejoría del cuadro de intoxicación aguda es necesario mantener en vigilancia estrecha al paciente las primeras 24 horas correspondientes al periodo crítico, ya que frecuentemente ocurre agravación clínica por continuar la absorción del compuesto orgánico fosforado o por disiparse los efectos del tratamiento antidotal.
8. Después de 48 hrs a 72 hrs., de observación, los pacientes que muestren recuperación clínica deberán mantenerse alejados de la exposición a insecticidas orgánico fosforados durante varias semanas, hasta que sus cifras de actividad de colinesterasa regresen a valores entre 75% y 100% de lo normal y además cuando se encuentren asintomáticos, a riesgo de sufrir otra intoxicación grave.
9. En la intoxicación por carbamatos el tratamiento específico es similar al recomendado para las intoxicaciones por insecticidas fosforados, con la notable excepción de que no está indicado el suministro de oximas, al existir normalmente una rápida reversibilidad del complejo carbamato-acetilcolinesterasa.

Prevención

El panorama preventivo respecto del uso indiscriminado y poco racional de plaguicidas no puede considerarse optimista. La falta de previsión en el control o la regulación oportuna de sus efectos sobre el ambiente y la salud ha llevado a diversos países, al sumarse con otros procesos determinantes de la contaminación química, a desequilibrios potencialmente irreversibles del ecosistema y en consecuencia de sus repercusiones en la salud del hombre.

En este nivel es necesario la adopción de medidas preventivas o correctivas al alcance general en diversas áreas; legislación, educación, publicidad, comercialización, reglamentación y de otros aspectos relacionados con el uso de plaguicidas, en un proyecto estructurado de políticas y programas

para el control efectivo en la utilización de estos agroquímicos, cuyo solo análisis rebasa los límites de este texto.

Las medidas recomendadas para la prevención de riesgos de trabajo, en la agricultura o en la industria, deben considerar tanto las condiciones ambientales como el factor humano.

En la agricultura, la selección de plaguicidas, métodos, tiempo de aplicación y otras prácticas asociadas con el control de plagas son siempre importantes. En algunas situaciones particulares de producción industrial de plaguicidas está indicados procedimientos de protección mediante sistemas de ventilación, aislamiento, rotación de trabajadores, equipo de protección personal y en general las diversas estrategias de la higiene del trabajo orientadas a disminuir la exposición.

En relación al uso seguro de plaguicidas en operaciones específicas de trabajo existen recomendaciones de carácter general sobre la necesidad de permitir la manipulación de estos productos sólo a personas debidamente capacitadas sobre sus riesgos y precauciones, evitar el almacenamiento en los sitios de trabajo donde exista movimiento regular de personas, no exponer a trabajadores con estados patológicos previos en la piel, oculares, hematológicos, hepáticos, alcoholismo y otros que los predispongan a la intoxicación, así como recomendaciones específicas en el transporte, almacenamiento, preparación, aplicación, uso, desecho de residuos, destrucción de envases, higiene personal, del equipo y ropa contaminados.

Es relevante destacar que si bien es cierto que las recomendaciones citadas anteriormente son necesarias para proteger la salud de la población expuesta, un recurso de gran importancia para asegurar su adecuada protección es el establecimiento de un programa de vigilancia epidemiológica para la detección precoz y el diagnóstico oportuno de los trabajadores expuestos a plaguicidas orgánicos fosforados, con la finalidad de evitar la presentación de intoxicaciones graves que con frecuencia tienen desenlace fatal.

A diferencia de ciertos agentes químicos en los cuales la forma más importante de vigilancia la constituye el estudio ambiental, bajo las condiciones del uso agrícola de plaguicidas. Este procedimiento es complejo, difícil y extremadamente costoso, por lo que rara vez se realiza, aún en economías relativamente desarrolladas. Por lo contrario, la vigilancia mediante indicadores

biológicos (medición de acetilcolinesterasa sanguínea) constituye el instrumento de estudio básico para evaluar posibles efectos en la salud de los trabajadores y su adecuada protección.

El sistema de vigilancia es un programa de pruebas periódicas dirigidas a grupos de trabajadores potencialmente expuestos a sustancias tóxicas, en este caso los plaguicidas.

El propósito del programa es detectar problemas en el trabajo o equipo, que exponen a los trabajadores a cantidades nocivas de plaguicidas y no esperar a que se presenten casos de intoxicación grave. El programa trata de descubrir los problemas precozmente, permitiendo así que la situación pueda ser corregida.

Mediante el sistema de vigilancia todos los trabajadores potencialmente expuestos en cada lugar de trabajo deben ser examinados utilizando las pruebas biológicas que ponen en evidencia signos precoces de exposición a plaguicidas. Con frecuencia, los trabajadores consideran que un moderado estado de malestar es el precio normal de su trabajo y no se quejan de sus síntomas, aunque ya se evidencien signos de exposición excesiva en los análisis practicados. La primera etapa en el programa de vigilancia consiste en detectar los problemas de exposición, posteriormente la vigilancia regular permanente permite verificar si los problemas han sido solucionados, cuidando de los nuevos que puedan surgir.

En el diseño de este sistema es importante tener en cuenta los siguientes aspectos: seleccionar el tipo apropiado de prueba, señalando su periodicidad y conociendo la interpretación de los resultados; definir los grupos de trabajadores que serán examinados; establecer programas de educación para trabajadores expuestos y supervisores; obtener el equipo y personal necesario y establecer un sistema de información.

Con el fin de planear el programa de vigilancia, es preciso identificar en primer lugar los grupos objetos de estudio, indicando cuáles de ellos deben tener valores previos (de base).

La periodicidad de los análisis posteriores dependerá tanto de los niveles estimados de exposición, como de los resultados de la primera prueba practicada luego de la exposición. Si se encuentra que ciertos grupos

presentan una inhibición de colinesterasas no esperada, habrá que practicar exámenes con más frecuencia al menos hasta que se suprima el problema. Por último, con el fin de obtener un uso racional de los recursos, es necesario desarrollar planes para la adecuada utilización de los mismos para la vigilancia en la cobertura de los trabajadores del campo y de otros grupos con moderada exposición.

Insecticidas Orgánicos Clorados

Cuadro clínico

Los síntomas prodrómicos de intoxicación, son cefalea, vértigo, somnolencia, heperirritabilidad y malestar general, éstos aparecen como resultado de contacto con pequeñas dosis repetidas, y son bastante inespecíficos, sin embargo deben tomarse en cuenta cuando surgen en un individuo expuesto a este tipo de compuestos. En la intoxicación franca, a los síntomas mencionados se agregan aprehensión, excitabilidad, vértigo, desorientación, debilidad muscular, parestesias, contracciones musculares, temblor, convulsiones tonico-clónicas frecuentemente epileptiformes y en ocasiones puede sobrevenir depresión respiratoria y coma.

Si el tóxico ha sido ingerido se presentan náuseas y vómito con mucha frecuencia.

La depresión respiratoria es causada tanto por los plaguicidas como por los disolventes en los cuales se encuentran disueltos, generalmente del tipo de los hidrocarburos alifáticos y aromáticos. La cianosis por lo común es debida a la interferencia de la respiración ocasionada por las convulsiones.

Otros Plaguicidas

Herbicidas Bipiridilos (Paraquat)

Cuadro clínico

La ingestión de paraquat generalmente produce sensación inmediata de quemadura en la boca y faringe, debido a su severa acción irritante. Las manifestaciones subsecuentes son vómito, dolor abdominal, diarrea, dificultad para la deglución, enrojecimiento y ulceraciones de boca y faringe. Con dosis

masivas, la muerte puede ocurrir en pocas horas, en coma e insuficiencia cardiorespiratoria, sin embargo en caso de sobrevivida, uno a tres días después se presentan hematuria, oliguria e ictericia, como resultado del severo daño renal y hepatocelular.

En relación con la cantidad de paraquat ingerida, dos a tres días después puede presentarse sintomatología pulmonar, caracterizada por tos, disnea y taquipnea, sin embargo la aparición de estos síntomas pueden retardarse hasta 14 días. La cianosis progresiva revela un deterioro en el intercambio gaseoso causado por congestión de los sacos alveolares, por aumento de los fibroblastos, e incremento de la celularidad en la pared de los alvéolos, en casos fatales se presenta también formación de membrana hialina, pérdida del surfactante y fibrosis pulmonar. También se ha descrito anemia aplásica fatal como complicación tardía.

La exposición dérmica a paraquat concentrado ocasiona severa irritación de la piel con quemaduras y ulceraciones en el sitio de contacto, sequedad, grietas, eritema e hiperemia. Las uñas de las manos expuestas al producto concentrado se resquebrajan y se desprenden del lecho ungueal. El contacto de las uñas con las soluciones diluídas produce la formación de manchas blancas. La salpicadura de paraquat en los ojos produce hiperemia conjuntival, formación de ampollas y aún necrosis corneal que al cicatrizar queda opacificada por leucomas más o menos densos.

Rodenticidas

Sulfato de Talio

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de la intoxicación por talio en la mayoría de los casos se presentan varias horas o días después de su ingestión. En términos generales, los primeros síntomas en aparecer son dolor abdominal, náusea, vómito transitorio y evacuaciones diarreicas, seguidas por manifestaciones neurológicas periféricas y centrales. Inicialmente se presentan parentesias dolorosas en las extremidades de predominio en piernas y pies, particularmente en las plantas, sobre los brazos y las manos que se encuentran menos afectadas. En la intoxicación severa pueden encontrarse ataxia y alteraciones en los pares craneales, con neuripatía óptica, ptosis

palpebral, anisocoria y nistagmus. El nervio facial frecuentemente se encuentra dañado. Otras manifestaciones desfavorables y de mal pronóstico son los temblores, movimientos coreiformes, alucinaciones, crisis convulsivas y coma profundo.

Las manifestaciones dermatológicas son de presentación tardía, generalmente en la tercera o cuarta semana. El dato clínico de mayor importancia diagnosticada es la caída difusa del pelo, adicionalmente se presentan placas de eritema, pústulas y edema parolabial, y a nivel de las uñas aparecen bandas blanquecinas transversales denominadas líneas de Mees. La muerte no es frecuente pero en los casos severos se presenta por edema pulmonar, bronconeumonía o daño-tubular renal.

Fluoroacetato de Sodio (compuesto 1080)

Cuadro clínico

Las manifestaciones principales de la intoxicación aguda por fluoroacetato son náusea, vómito y convulsiones. Después de la ingestión de fluoroacetato los síntomas aparecen rápidamente con vómito, excitabilidad, alucinaciones auditivas, temblor facial, entumecimiento de la cara, nistagmo, convulsiones tónico-clónicas, irregularidades cardiacas, cianosis, coma y muerte por fibrilación ventricular o insuficiencia respiratoria,

Fosfuro de Zinc

Cuadro clínico

La ingestión de fosfuro de zinc produce síntomas de severa irritación gastrointestinal, caracterizada por náuseas, vómitos, evacuaciones diarreicas profusas y en algunos casos sanguinolentas, así como dolor abdominal intenso. Estos síntomas son seguidos de tos, disnea, cianosis, irritabilidad y estado de choque. La muerte suele sobrevenir por edema agudo pulmonar. En caso de sobrevida puede haber daño hepático y renal.

CAPITULO V

CARCINÓGENOS QUÍMICOS

Presentación

La relación causal entre la exposición a productos químicos y el desarrollo de cáncer en humanos fue notificada por primera vez a la comunidad médica hace más de 200 años como resultado de una observación efectuada precisamente en el campo de la patología laboral.

En efecto, en el año de 1775, Percival Pott en Inglaterra atribuyó acertadamente la aparición de cáncer del escroto en deshollinadores a la retención de hollín en las arrugas de la piel escrotal de estos trabajadores.

A partir de esa fecha, observaciones aisladas de médicos clínicos, evidencias experimentales y especialmente estudios epidemiológicos realizados en trabajadores expuestos, han revelado de manera reiterada y contundente que algunos productos químicos industriales se asocian, sin lugar a duda, con una mayor incidencia de cáncer. Una generalización más amplia ha llevado a considerar que el incremento en la incidencia de cáncer que se registra en los países más industrializados, en mayor o menor grado, esta relacionada directamente con la exposición a contaminantes ambientales generados en la industria o, indirectamente a la dependencia y consumo excesivo de productos químicos en formas diversas, que caracteriza al estilo de vida más común en la sociedad contemporánea.

Al margen de una comprobación fehaciente de la premisa anterior y en apego estricto al campo que primordialmente nos interesa, es conveniente hacer notar que a pesar de los avances actuales en la investigación científica y los considerables esfuerzos encaminados a esclarecer las causas y la naturaleza de la transformación neoplástica, la información útil disponible hasta el momento es insuficiente aún para estimar con certeza el riesgo de carcinogénesis en grupos específicos de trabajadores expuestos a productos químicos, con la notable y desafortunada excepción del riesgo realizado o esperado en trabajadores expuestos a carcinogénesis química, parcialmente confirmados por resultados experimentales a nivel de su biología molecular, de hecho continúa vigente la afirmación que señala al cáncer como el mayor reto de la medicina moderna.

En consecuencia, el difícil y complejo problema de su prevención primaria, probablemente la única solución efectiva a esta temible patología preocupa

muy justificadamente a los gobiernos, instituciones y especialistas responsables de promover y preservar la salud de los trabajadores.

1. Aspectos Generales

Con la finalidad de hacer una breve reseña de los conceptos y variables más relevantes de la carcinogénesis química en el contexto de la salud en el trabajo, se mencionan a continuación algunas premisas generales en este campo.

Se denomina carcinógeno a cualquier agente, en este caso producto químico, que actuando solo o en combinación con otros agentes, tiene la capacidad de aumentar el riesgo de neoplasias malignas en una población, cuando se compara con otra población no expuesta a ese agente o expuesta a una dosis menor. A partir de la definición anterior, se pueden derivar algunos conceptos básicos que ayudan a comprender en alguna medida las características de la carcinogénesis ligada con la exposición laboral a productos químicos.

- a) Los efectos de los carcinógenos químicos en sistemas experimentales o en el hombre, presentan dependencia tanto de tiempo como de dosis, es decir, varían en función de la dosis total acumulada a lo largo del tiempo de exposición.
- b) Se estima que en la causalidad del cáncer interviene la acción combinada de factores endógenos y factores ambientales, generales y de trabajo, que se suman o potencian en su efecto carcinogénico, de donde resulta que a los potenciales de causa endógena se superponen los de carcinógenos ambientales, generados directa o indirectamente de la actividad industrial y adicionalmente en el caso particular de trabajadores se agrega el riesgo específico de exposición a productos químicos con potencia carcinogénica.
- c) A diferencia de otros efectos tóxicos por agentes químicos que se manifiestan a corto plazo y en relación obvia con la magnitud y naturaleza de la exposición individual, el efecto carcinogénico por lo contrario, en función de su prolongado tiempo de latencia y de su carácter multifactorial, en una primera instancia, ha requerido para su caracterización de la comparación estadística entre la incidencia de cáncer en la población de

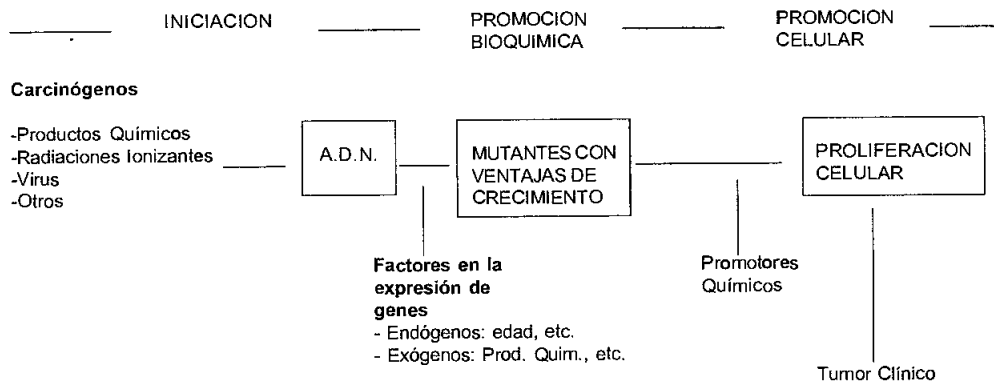
trabajadores expuesta al agente químico y la de otro grupo de la población general sin esa exposición.

- d) Otro aspecto importante en relación al proceso de carcinogénesis es la noción generalmente aceptada de un modelo multiepisódico que en principio distingue un evento indicador de la carcinogénesis de otro subsecuente que promueve esta acción.

La etapa de iniciación implica la participación de un blanco crítico en la acción de carcinógenos químicos, el cual de acuerdo con las teorías sobre mecanismos de acción que tienden a dar una explicación unificadora, se localiza básicamente en el ADN, es decir, la iniciación corresponde a un efecto irreversible (mutación), sobre el ADN de las células afectadas, las cuales permanecen latentes o pueden producir células cancerosas bajo el estímulo de un agente que las promueva.

La etapa de promoción está íntimamente ligada con la proliferación celular, transmisión de la mutación y aparición de células capaces del crecimiento autónomo y destructivo característico del tumor clínico. Los agentes promotores aunque por sí mismos no producen cáncer también se consideran carcinógenos potenciales ya que tienen la capacidad de favorecer o aumentar finalmente el número de tumores.

Estadios de la carcinogénesis



2. Clasificación

En el año de 1980, Weisburger y Williams, desarrollaron un sistema de clasificación para agentes carcinógenos que los divide en dos grandes categorías; agentes genotóxicos y agentes epigénéticos. (ver tabla)

Agentes Genotóxicos

Los agentes genotóxicos son aquellos productos químicos que en su forma original o después de biotransformarse en el organismo actúan como reactantes electrofílicos y que en base a esta propiedad interactúan con ADN y otras macromoléculas celulares, En consecuencia se considera que las alteraciones que provocan en el ADN crean el potencial de su carcinogenicidad, en este grupo se distinguen tres categorías:

- 1- Carcinógenos de acción directa o primaria
- 2- Procarcinógenos o carcinógenos secundarios
- 3- Carcinógenos inorgánicos

Los carcinógenos de acción directa o primaria, debido a su capacidad alquilante o acilante, reaccionan en los sitios nucleofílicos de proteínas, ácidos nucleicos, o en otras macromoléculas celulares, sin necesidad de ser biotransformados. Si bien en este grupo se encuentran productos que se han utilizado, principalmente con fines de investigación, es de interés señalar dos importantes excepciones, por una parte el bisclorometiléter que se asocia con cáncer pulmonar, el cual es posible que pueda formarse espontáneamente en cualquier operación que haga uso de formaldehído y cloro iónico, se ha encontrado en la industria textil, en la manufactura de papel y en ambientes médicos.

Por otra parte, el D.B.C.P, utilizado como nematocida del suelo, al cual estuvieron expuestos trabajadores de nuestro país, en los que se encontró como efecto inmediato la existencia de oligospermia y azospermia en una considerable proporción de ellos y permanece sin definirse si, a largo plazo presentarán datos de malignidad, tal como ocurre en estudio experimentales.

Los procarcinógenos o carcinógenos secundarios son compuestos que requieren ser activados mediante su biotransformación en compuestos electrofílicos, para que en su oportunidad puedan reaccionar con los sitios

nucleofílicos de la célula, en particular macromoléculas implicadas en la transferencia de información genética. En este grupo se encuentran la mayoría de los carcinógenos importantes del medio ambiente; hidrocarburos policíclicos aromáticos, aminas aromáticas, pigmentos aminoazoados, aflatoxinas y otros carcinógenos que existen de manera natural.

Clases de Carcinógenos Químicos

Tipo	Modo de Acción	Ejemplo
a) Genotóxicos		
1. Carcinógenos de acción primaria o directa	Compuestos orgánicos electrofílicos, genotóxicos, interactúan con ADN	Etilenimia D.B.C:P., bis (clorometil) éter
2. Procarcinógenos o Carcinógenos secundarios	Requieren conversión por el a) huesped o b) in vitro, mediante activación metabólica al tipo I	Cloruro de vinilo, benzopireno 2-naftilamina y para b) dimetilnitrosamina
3. Carcinógenos Inorgánicos	No directamente genotóxicos, conducen a cambios en el ADN por alteración selectiva de replicación del ADN	Niquel, Cromo
b) Epigenéticos		
4. Carcinógenos en estado sólido	El mecanismo exacto es desconocido, generalmente sólo afecta células y tejidos mesenquimatosos. Su forma física es fundamental	Polímeros, hojas metálicas, asbestos
5. Hormonas	Generalmente no genotóxicas, alteran fundamentalmente el balance del sistema endócrino y la diferenciación, por lo común actúan como promotores	Estradiol, dietilestilbestrol
6. Inmunosupresores	Generalmente no genotóxicos, principalmente estimulan neoplasias "viralmente" inducidas, transplantadas o metastásicas	Azatioprina, suero antilinfocitos
7. Cocarcinógenos	No genotóxicos ni carcinogénicos, aumentan el efecto de los agentes tipo I o tipo 2 cuando se dan al mismo tiempo. Pueden modificar la conversión de tipo 2 a tipo I	Esteres de Phorbo!, pireno, catecol, etano, n-dodecano, SO ₂
8. Promotores	No genotóxicos ni carcinogénicos, aumentan de los agentes tipo I o tipo 2 cuando se dan subsecuentemente	Antralina, ácidos biliares metabólicos del triptofano, sacarina

Los hidrocarburos aromático, son biotransformados por monoxigenasas inespecíficas de la familia p-450, localizadas en el reticuloendoplásmico o fracción microsomal de las células, especialmente del hígado.

Las evidencias actuales señalan a un epóxido-diol como la principal forma activa, puesto que ciertos compuestos de este tipo muestran gran actividad mutagénica y su reacción de síntesis con ADN proporcionará un producto similar al que se aísla en cultivos de células tratadas con expóxido-diol.

La vía éóxido es importante no solo para los hidrocarburos aromáticos, sino también para otros carcinógenos, por ejemplo la aflatoxina B1 y algunas olefinas halógenas como el cloruro de vinilo.

En México los productos químicos de este grupo que por las condiciones de su utilización han implicado riesgo para los trabajadores expuestos son: cloruro de vinilo, aminas orgánicas y de manera significativa por su amplia distribución, el benceno.

Los compuestos inorgánicos tienen un mecanismo de acción carcinógeno poco conocido, si bien, existen evidencias de que algunos iones metálicos conducen a cambios en el ADN por alteración selectiva en la fidelidad de replicación.

La exposición humana a ciertos compuestos metálicos como los cromatos aparentemente tienen un alto riesgo de cáncer, particularmente del aparato respiratorio, en tanto que ciertos derivados del níquel, compuestos inorgánicos de pequeñas moléculas, se asocian con cáncer pulmonar y tumores de la cavidad nasal.

Los compuestos inorgánicos de arsénico, se han asociado con la presentación de cáncer de pulmón, piel y linfomas, sin embargo, estas evidencias no se han considerado concluyentes, toda vez que por lo común suelen acompañarse de exposición a otros agentes carcinógenos, en particular metales radioactivos.

Agentes Epigenéticos

Los agentes epigenéticos por si mismos no dañan al ADN, actúan a través de mecanismos indirectos, aumentando la susceptibilidad de las células o

estimulando la acción carcinogénica de un agente genotóxico, se incluyen en esta categoría promotores, cocarcinógenos, inmunosupresores y mediadores hormonales.

A diferencia de los agentes genotóxicos que por su efecto sobre el material genético tienen un riesgo definitivo para los humanos, los agentes epigenéticos son menos efectivos en exposiciones cortas, actúan de manera acumulativa y en asociación con otros carcinógenos que tengan el mismo organotropismo.

En esta categoría resulta de particular interés en nuestro campo, el grupo de carcinógenos en estado sólido, el cual pertenece al asbesto, del cual a la fecha existen pocos datos en relación a su mecanismo de acción a nivel celular, si bien se ha considerado que puede ser parecido al que se observan en condiciones de experimentación con otro tipo de fibras que afectan generalmente tejidos mesenquimatosos, y en donde sus propiedades físicas juegan un papel fundamental, sin que existan por otra parte evidencias francas de genotoxicidad.

Se considera importante destacar por su trascendencia, el criterio de los autores en cuanto a la explicación de este sistema de clasificación como base para estructurar acciones de tipo preventivo.

En términos generales para genotóxicos potentes la meta sería la no exposición humana, en tanto que para productos químicos epigenéticos en los que el riesgo de exposición puede ser de naturaleza cuantitativa, es posible establecer un límite permisible de exposición hasta en tanto sea dilucidado su mecanismo de acción.

Una de las áreas de mayor controversia sobre la exposición de trabajadores a productos potencialmente carcinogénicos estriba en el concepto de que al igual que para la radiación ionizante no existe umbral para la carcinogenicidad por sustancias químicas, como lo indican los resultados de estudios en animales y de epidemiología humana. Este problema ha sido objeto de debate permanente entre los higienistas industriales quienes para el control de la exposición utilizan precisamente tecnología basada en límites permisibles de exposición.

Frente a la imposibilidad de eliminar productos químicos en el ambiente de trabajo para garantizar su inocuidad, se ha optado en algunos países por

lograr concentraciones de exposición a carcinógenos tan bajas como sea factible cuanto exista la razonable certidumbre de un “riesgo aceptable”. Es obvio que esta solución puede ser satisfactoria para algunos países, pero de ninguna manera es un objetivo ideal.

3. Métodos de Investigación

Los métodos posibles de investigación para el estudio indirecto de la causalidad y prevención del cáncer por exposición a productos químicos en el ambiente de trabajo son básicamente de tres tipos:

1. Estudios epidemiológicos retrospectivos, prospectivos y combinados de trabajadores expuestos. Este tipo de estudios representan la contribución más efectiva para estimar el riesgo de carcinogénesis en poblaciones humanas expuestas, sin embargo, tiene limitaciones naturales y metodológicas que restringen su realización. La limitación natural del estudio epidemiológico que mayor dificultad ofrece para investigar la asociación de cáncer con la exposición a productos químicos, radica fundamentalmente en el prolongado tiempo de latencia entre el inicio de la exposición y la presentación de manifestaciones clínicas. En función de la potencia del carcinógeno y de la intensidad de exposición el promedio del período de latencia puede ser de 10 a 40 años. Esto significa que los resultados obtenidos hasta el momento reflejan la exposición que ocurrió hace varias décadas y que la posible carcinogenicidad de nuevos productos químicos, para el mejor de los casos, sólo podrá ser demostrada epidemiológicamente en un futuro lejano. En consecuencia algunos autores han planteado que considerando su elevado costo social en pérdida de vidas humanas, bajo ninguna circunstancia se deben esperar los resultados de estudios epidemiológicos para tomar medidas en el control de nuevos productos químicos potencialmente carcinogénicos. Otras limitaciones se refieren a la escasa sensibilidad para identificar agentes de baja o moderada potencia carcinogénica, efectos sinérgicos en la exposición a varios agentes, movilidad de la población trabajadora, industrial y geográficamente, selección adecuada de cohortes, datos válidos de la magnitud de la exposición, certeza diagnóstica, incremento paulatino de mutagenos ambientales, tamaño de las poblaciones expuestas a cualquier factor no controlado, que contribuyen a reducir el valor informativo y la validez del estudio epidemiológico.

En general se atribuye utilidad al estudio epidemiológico sólo cuando se investigan carcinógenos de potencia elevada que se asocian con tumores poco frecuentes o raros en la localidad en que se realizan, tal como aconteció con el asbesto y el cloruro de vinilo.

2. Los estudios experimentales tienen la ventaja de reproducir y evaluar en animales el cáncer observado en humanos pero su extrapolación está sujeta a numerosas variables, entre las cuales se mencionan las diferencias en la biotransformación de productos químicos, mayor resistencia o susceptibilidad del hombre, genéticamente más heterogéneo que los animales, dificultad para reproducir las condiciones de exposición industrial, la influencia de las características y estado nutricional que potencializan o antagonizan la acción carcinogénica de sustancias y en relación a los niveles sin efecto, probados en animales de experimentación, el comportamiento diferente de las poblaciones humanas a dosis bajas de carcinógenos. Sin menoscabo de la enorme importancia que para el estudio del cáncer tiene la experimentación en animales, existen por otra parte, argumentos sólidos para recomendar que no se utilicen estos resultados con la finalidad de establecer límites de permisibilidad para la exposición laboral.
3. Investigación genética y citogenética; los avances en este campo han permitido el desarrollo de algunos métodos útiles para el monitoreo de la exposición humana a mutágenos químicos, con el objeto de ayudar en la fase preventiva a la evaluación del potencial carcinogénico de nuevas sustancias que se generan en la industria o para aquellas que a pesar de haberse utilizado desde épocas pasadas se carece de información sobre sus efectos mutagénicos o de transformación celular. A pesar de que no existe una correlación absoluta entre la actividad mutagénica y carcinogénica, estas pruebas de fácil aplicación y con resultados a corto plazo, ofrecen la posibilidad práctica de predecir en alguna medida el potencial carcinogénico de muchos productos químicos y permiten identificar los metabolitos activos de los carcinógenos indirectos. Por su adquisición reciente, su validez para predecir un riesgo mutacional en humanos es objeto de comprobación en varios países.

En algunos países, con fines prácticos se han elaborado listas de carcinógenos para que las autoridades gubernamentales, empleadores y trabajadores analicen la problemática de la carcinogénesis desde su propia perspectiva.

Estas listas de productos químicos se estructuran de acuerdo a uno o más de los siguientes criterios:

- Carcinógenos en humanos o en animales de experimentación.
- Carcinógenos de potencia alta, moderada y baja.
- Carcinógenos permitidos o poscritos en el ambiente de trabajo.

A nivel mundial merece especial atención la actividad que desarrolla la Agencia Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (AIIC), de la O.M.S., con sede en Lyon, en su programa de Evaluación del Riesgo Carcinogénico para el hombre de sustancias químicas, el cual tiene por objeto; examinar críticamente los datos relacionados a la carcinogenicidad de productos químicos que implican exposición humana, evaluarlos con la ayuda de expertos en carcinogénesis química, epidemiología y disciplinas relacionadas, a efecto de tener información disponible para la prevención primaria del cáncer.

En 1979 publicaron una versión condensada de la información de 20 monografías previas sobre la evidencia de carcinogenicidad para diversas sustancias químicas, de manera condensada y uniforme para facilitar las comparaciones.

En la siguiente tabla se muestra la información correspondiente al grado de evidencia de carcinogenicidad para humanos de productos químicos o procesos industriales, compilada por dicha Agencia.

Clasificación del grado de evidencia de carcinogenicidad para humanos de productos químicos o procesos industriales. (monografías AIIC, volúmenes 1 al 30)

Producto químico o proceso industrial	Grado de Evidencia 1		Evaluación del riesgo carcinogénico para humanos
	En humanos	En animales de experimentación	
1. Acrilonitrilo	Limitada	Suficiente	2B
2. Aflatoxinas	Limitada	Suficiente	2a.
3. 4-aminobifenilo	Suficiente	Suficiente	1
4. Amitrol (Aminotriazol)	Inadecuada	Suficiente	2B

CARCINOGENOS QUIMICOS

Producto químico o proceso industrial	Grado de Evidencia 1		Evaluación del riesgo carcinogénico para humanos
	En humanos	En animales de experimentación	
5. Arsénico y sus compuestos	Suficiente	Inadecuado	1
6. Asbestos	Suficiente	Suficiente	1
7. Auramina	Limitada	Limitada	2B
8. Manufactura de Auramina	Suficientes	No aplicable	1
9. Beneceno	Suficiente	Inadecuado	1
10. Bencidina	Suficiente	Suficiente	1
11. Berilio y sus compuestos	Limitada	Suficiente	2B
12. N, N-Bis (2-Cloroetil) 2-naftalina	Suficiente	Limitada	1
13. Bis (clorometil) éter y Clorometil	Suficiente	Suficiente	1
14. Cadmio y sus compuestos	Limitada	Suficiente	2A
15. Tetracloruro de carbono	Inadecuada	Suficiente	2B
16. Clorambucil	Limitada	Suficiente	2A
17. Cloranfenicol	Inadecuada	Sin datos	3
18. Clordano y Heptaclor	Inadecuada	Limitada	3
19. Cloropreno	Inadecuada	Inadecuada	3
20. Cromo y sus compuestos	Suficiente	Suficiente	1
21. Ciclosfosfamida	Limitada	Suficiente	2A
22. Diclorodifeniltricloroetano (D.D.T.)	Inadecuada	Limitada	3
23. Dieldrin	Inadecuada	Limitada	3
24. Dietilestilbestrol	Suficiente	Suficiente	1
25. Cloruro de Dimetilcarbamilo	Inadecuada	Suficiente	2B

TOXICOLOGIA LABORAL

Producto químico o proceso industrial	Grado de evidencia 1		Evaluación del riesgo carcinogénico para humanos
	En humanos	En animales de experimentación	
26. Sulfato de Dimetilo	Inadecuada	Suficiente	2B
27. Epiclorhidrina	Inadecuada	Limitada	3
28. Oxido de Etileno	Limitada	Inadecuada	2B
29. Hematita	Inadecuada	Negativa	3
30. Minería subterránea de hematita	Suficiente	No aplicable	1
31. Hexaclorociclohexano	Inadecuada	Limitada	3
32. Hierro dextrán	Inadecuada	Suficiente	2B
33. Isoniácida	Inadecuada	Limitada	3
34. Aceites de isopropilo	Inadecuada	Inadecuada	3
35. Manufactura de alcohol isopropilica (proceso ácido fuerte)	Suficiente	No aplicable	1
36. Plomo y sus compuestos	Inadecuada	Suficiente	3
37. Melfulan	Suficiente	Suficiente	1
38. Gas mostaza	Suficiente	Limitada	1
39. 2-naftilamina	Suficiente	Suficiente	1
40. Niquel y sus compuestos	Limitada	Suficiente	2A
41. Refinamiento de niquel	Suficiente	No aplicable	1
42. Oximetolona	Limitada	Sin datos	3B
43. Fenacetina	Limitada	Limitada	2B
44. Fenobarbitona	Limitada	Limitada	3
45. N-fenil-2-naftilamina	Inadecuada	Inadecuada	3

CARCINOGENOS QUIMICOS

Producto químico o proceso industrial	Grado de evidencia 1		Evaluación del riesgo carcinogénico para humanos
	En humanos	En animales de experimentación	
46. Fenitoina	Limitada	Limitada	3
47. bifenilos policlorados	Inadecuada	Suficiente	2B
48. Reserpina	Inadecuada	Inadecuada	3
49. Hollín, alquitrán y aceites minerales	Suficiente	Suficiente	1
50. Estireno	Inadecuada	Limitada	3
51. Tricloroetileno	Inadecuada	Limitada	3
52. Tris (aziridinil) parabenzoquinona	Inadecuada	Limitada	3
53. Tlotepa	Limitada	Suficiente	.2A
54. Cloruro de vinilo	Suficiente	Suficiente	1

Grupo 1

El producto químico, grupo químico o proceso industrial es carcinogénico para humanos. Esta categoría fue usada solo cuando hubo evidencia suficiente para sustentar la asociación causal entre exposición y cáncer.

Grupo 2

El producto químico o grupo químico probablemente es carcinogénico para humanos- Esta categoría incluye productos químicos para los cuales la evidencia de carcinogenicidad humana casi suficiente, así como productos químicos para los cuales solo es sugestiva, para reflejar este rango, ésta categoría se dividió en alto (grupo A), o bajo (grupo B), grado de evidencia.

Los datos de los estudios de experimentación animal juegan un papel importante en la asignación de productos químicos a la categoría 2 y particularmente en el grupo B.

Grupo 3

El producto químico o grupo no puede ser clasificado en cuanto a su carcinogenicidad para humanos.

Nota aclaratoria:

La clasificación para cualquier producto químico puede cambiar cuando se disponga de nueva información.

El hecho de que un producto químico no haya sido evaluado no quiere decir que no sea carcinógeno.

El grado de evidencia sobre la carcinogenicidad en humanos se expresa en tres categorías:

1. Evidencia suficiente, indica una asociación causal entre exposición y cáncer humano.
2. Evidencia limitada, indica un posible efecto carcinogénico en humanos, aún cuando los datos no son suficientes para demostrar una asociación causal.
3. Evidencia moderada, indica que los datos son cualitativa o cuantitativamente insuficientes para admitir alguna conclusión sobre carcinogenicidad para humanos.

Se recomienda por otra parte que en ausencia de datos adecuados en humanos es razonable para propósitos prácticos, considerar a los productos químicos para los cuales hay evidencias suficientes de carcinogenicidad (asociación causal), en animales, como si presentarán riesgo de carcinogenicidad en humanos.

Indice de productos químicos por posibles órganos blancos en humanos. (Monografías AICC, volúmenes 1 al 20)

<p>Faringe</p> <p>Cromo y sus compuestos *Gas Mostaza</p> <p>Tracto gastrointestinal</p> <p>Acrilonitrilo (colón) *Asbestos Cloropreno Oxido de etileno Plomo y sus compuestos *Hulla, alquitranes y aceites minerales</p> <p>Hígado</p> <p>Aflatoxinas Arsénico y sus compuestos Tetracloruro de Carbono Oximetolona Fenobarbitona Fenitoina 2,3,7,8-Tetraclorodibenzo-para-dioxina *Cloruro de vinilo (angiosarcomas)</p> <p>Peritoneo (Mesotelioma)</p> <p>*Asbestos</p> <p>Pulmón</p> <p>*Minería subterránea de Hematita Isoniacida Hexaclorociclohexano Plomo y sus compuestos *Gas mostaza Niquel y sus compuestos *Refinamiento de niquel *Hulla, alquitrán y aceites minarales 2,3,7,8,-Tetraclorodibenzo-para dioxina *Cloruro de vinilo Cloruro de vinilideno</p>	<p>Pleura (Mesotelioma)</p> <p>*Asbestos</p> <p>Hueso</p> <p>Berilio y sus compuestos</p> <p>Tejido Conectivo</p> <p>Hierro Dextrán</p> <p>Piel</p> <p>*asénico y sus compuestos Cloropreno Bifenilos policlorados (melanoma) *Hulla, alquitranes y aceites minerales</p> <p>Glandulas Mamarias</p> <p>Dietilestilbestrol Reserpina</p> <p>Sistema Hematopoyético</p> <p>Arsénico y sus compuestos *Benceno Clorambucil Cloamfenicol Cloropreno Ciclofusfamida *Orto y para-Diclorobenzeno Epiclorhidrina Oxido de etileno Hexaclorociclohexano *Melfalán Oxidofenbutazona Fenobarbitona Fenilbutazona Fenitoina Estireno Tricloroetileno Tiotepa *Cloruro de vinilo</p>
---	--

<p>Nariz y senos nasales</p> <p>Cromo y sus compuestos Aceites isopropilo *Manufactura de alcohol isopropilico Gas mostaza Niquel y sus compuestos *Refinación de niquel</p> <p>Laringe</p> <p>*Asbestos aceites isopropilo Manufactura de alcohol isopropilico Gas mostaza Niquel y sus compuestos Refinación de niquel Hulla, alquitrones y aceites minerales</p> <p>Pulmón</p> <p>Acrilonitrilo Amitrole *Arsénico y sus compuestos *Asbestos Berilio y sus compuestos *Bis (clorometil) eter y clorometilmetileter Cadmio y sus compuestos Cloropreno *Cromo y sus compuestos Dimetilsulfato Epiclorhidrina *Hematita (óxido férrico)</p> <p>AP. Genital Femenino</p> <p>Endometrio-Dietilestilbestrol Ovario-Dietilestilbestrol *Vagina-Dietilestilbestrol</p>	<p>Próstata</p> <p>Cadmio y sus compuestos</p> <p>Vejiga</p> <p>*4-Aminobifenilo Auramina *Manufactura de auramina *Bencidina *N;N-Bis (2-naftilamina *Orto y para-toluidina *Hulla, alquitrones y aceites minerales</p> <p>Riñón</p> <p>Cadmio y sus compuestos Plomo y sus compuestos (tracto urinario) Fenacetina</p> <p>Sistema Nervioso Central</p> <p>Clordano y Heptaclor Fenobarbitona Fenitoina *Cloruro de vinilo</p> <p>Todos los sitios, neoplasias</p> <p>Amitrol Anestésicos, inhalación Plomo y sus compuestos Bifenilos policlorados *Productos químicos con evidencia suficiente de carcinogenicidad para el sistema orgánico consignado</p>
---	--

Nota aclaratoria:

La lista no implica una asociación causal entre la substancia y los tumores de los órganos anotados, sino solo que este sistema orgánico fue mencionado en la literatura.

Es notorio que cualquier sistema de clasificación de carcinógenos químicos y en particular de criterios para la clasificación del cáncer como enfermedad de trabajo, propuestas en la etapa actual de nuestro conocimiento, son susceptibles de ser modificados en la medida que surjan nuevas evidencias en esta materia como resultado de la investigación científica.

Se ha enfatizado que uno de los problemas básicos en la utilización de los datos sobre cáncer en humanos, deriva de nuestro conocimiento incompleto de su prevalencia en la población general. Sin estadísticas confiables que describan la presentación de cáncer en la población en general, se tiene una gran desventaja cuando se quiere atribuir un aumento relativo en la aparición de neoplasia en un grupo expuesto laboralmente, por esta razón, el establecimiento de un registro nacional del cáncer, viene a ser un recurso de gran importancia en esta materia.

Es fundamental, cuando se recopilan datos sobre incidencia de tumores, tomar en cuenta los antecedentes de exposición laboral, capítulo frecuentemente ignorado en el estudio clínico de estos pacientes por inercia médica, hospitalaria o indiferencia condicionadas tal vez por una falsa apreciación sobre la naturaleza inescrutable del cáncer y de la alternativa de su prevención.

De manera similar al comportamiento que se lleva para tumores de otra etiología, en el cáncer relacionado con la exposición laboral, el análisis de los factores de riesgo es un aspecto de la mayor relevancia para establecer programas de control.

En la exposición laboral a carcinógenos, el grado de riesgo esta relacionado con la potencia carcinogénica y con el nivel de exposición. Entre los factores importantes para la valoración del riesgo se encuentran, la intensidad de la dosis, su distribución en el tiempo, la duración de la exposición total y el tipo de contacto con los contaminantes en el proceso de trabajo.

El análisis de los factores, tanto etiológicos como modificadores del efecto carcinogénico, ha permitido proponer recomendaciones para la prevención del cáncer relacionado con la exposición laboral, las que en términos generales comprenden aspectos legislativos sobre la prohibición de algunos productos químicos de alto potencial carcinogénico, modificaciones en la tecnología química, sustitución por sustancias no carcinogénicas, vigilancia médica especial en función de los órganos blancos de la acción carcinogénica, detección precoz y tratamiento temprano de lesiones incipientes y vigilancia epidemiológica que incluye la revisión cuidadosa de la mortalidad por cáncer y la eficacia de las medidas preventivas.

CAPITULO VI

VIGILANCIA DE LA SALUD DE TRABAJADORES EXPUESTOS A CONTAMINANTES QUÍMICOS

1. Marco de Referencia

La vigilancia epidemiológica del proceso salud-enfermedad en el trabajo se ha orientado esencialmente a la identificación y seguimiento de los factores determinantes y condicionantes de la salud y de la enfermedad del colectivo de trabajadores, con un enfoque multicausal.

Los factores que determinan o favorecen la situación de salud en el trabajo convencionalmente se denominan factores de beneficio, como contraparte de los factores de riesgo, que ocasionan o coadyuvan a la producción de alteraciones en la salud de los trabajadores.

En términos prácticos, las alteraciones en la salud de los trabajadores comprenden las enfermedades de trabajo, los accidentes de trabajo y los accidentes en tránsito, en concordancia con lo dispuesto en los códigos laborales vigentes.

La información recopilada sobre el proceso salud-enfermedad en el trabajo se utiliza para tomar decisiones y realizar acciones de intervención concentrada en las empresas que llevan al fortalecimiento de la salud de los trabajadores o, en su caso, a la prevención, control y eliminación de los riesgos y daños en la salud de los trabajadores.

La atención a la salud de los trabajadores implica la participación multidisciplinaria del equipo de salud y, de manera fundamental, la corresponsabilidad de empleadores, trabajadores y sus organizaciones para la promoción de la salud y la prevención de los riesgos en su ambiente de trabajo.

Un aspecto complementario en el proceso salud-enfermedad en el trabajo se refiere a las enfermedades o accidentes no relacionados con el trabajo, configurados particularmente por enfermedades crónico degenerativas.

Por otra parte, la información sobre factores de riesgo en el trabajo es relativamente escasa, ya que sólo hasta fecha reciente se recopilan datos sobre las características de exposición a contaminantes físicos, químicos, biológicos y ergonómicos en el ambiente de trabajo, con el propósito de delimitar un perfil epidemiológico del tipo de exposición en las empresas en relación con su actividad económica, con fines preventivos. Así mismo, se

dispone de datos parciales referentes a participación de los trabajadores en el cuidado y protección de su salud, capacitación y adiestramiento en materia de prevención, pautas de comportamiento relacionadas con estilos de vida y otros factores socioeconómicos y culturales relevantes.

De acuerdo con lo expuesto, el presente capítulo tiene el propósito de proporcionar al profesional de la salud en el trabajo una guía para la formulación de programas de vigilancia epidemiológica congruente con los recursos en materia de prevención y control epidemiológico de alteraciones en la salud de los trabajadores, así como para el incremento de su nivel de salud.

La vigilancia epidemiológica es una de las aplicaciones del método epidemiológico y de un conjunto de técnicas y estudios en la práctica rutinaria de los servicios de salud.

La vigilancia en general, cualquiera que sea el campo o disciplina que la use, corresponde a un proceso sistemático, ordenado y planificado de observación y medición de ciertas variables definidas, para luego describir, analizar, evaluar e interpretar tales observaciones y mediciones con propósitos definidos.

La vigilancia epidemiológica se define como el proceso por medio del cual se identifica, registra, analiza, evalúa y difunde información sobre el proceso salud-enfermedad en la población y se toman decisiones sobre los determinantes, la distribución y el comportamiento de dicho proceso.

En términos operacionales, la vigilancia epidemiológica de la salud en el trabajo es un sistema continuo de información estratégica que orienta las decisiones y las acciones para el control de factores de beneficio y de riesgo en el trabajo en las empresas.

Es conveniente destacar que la gran mayoría de las enfermedades que afectan al hombre tienen un sustrato causal, condicionante y desencadenante que es de carácter ambiental; sólo una baja proporción de ellas obedece exclusivamente a razones genéticas, biológicas y esenciales.

En el contexto ambiental se deben considerar los factores relacionados con hábitos, estilos de vida, modos y medios de trabajo, formas de organización y condiciones del ambiente de trabajo.

Por lo anterior, la vigilancia puede centrarse en el ambiente, en el ser humano, en la dinámica demográfica, en los organismos vivos, en un elemento particular, en instituciones. Cuando se centra específicamente en el ambiente, se denomina *vigilancia ambiental*; si se centra en algún componente ambiental en particular, se podrá llamar *vigilancia del agua*, *vigilancia de los alimentos*, *vigilancia del ambiente de trabajo*, *vigilancia de los factores de riesgo*, según sea el caso; si su interés está en las enfermedades de las poblaciones humanas, se denomina *vigilancia epidemiológica*.

2. Selección del objeto de vigilancia epidemiológica

En términos operativos, el punto de partida para la formulación de un programa de *vigilancia epidemiológica de salud en el trabajo*, es el análisis del diagnóstico de salud en el trabajo, con la finalidad de identificar, clasificar y seleccionar las condiciones relevantes del proceso salud-enfermedad que serán objeto de *vigilancia epidemiológica*.

Los datos mínimos disponibles del proceso salud-enfermedad que se requieren son:

1. Localización de la empresa, grado de riesgo, fracción o actividad económica, nombre o razón social, domicilio y número de trabajadores.
2. Indicadores del nivel de salud de los trabajadores en la empresa.
3. Número de trabajadores expuestos a factores de riesgo.
4. Número de riesgos de trabajo.
5. Tasas de accidentes de trabajo, enfermedades de trabajo y accidentes en trayecto.
6. Tasas de incidencia por riesgos de trabajo y número de trabajadores .
7. Diagnósticos más frecuentes por tipo de riesgo, región anatómica afectada y ocupación.

8. Tasa de incapacidad permanente y diagnóstico más frecuente por tipo de riesgo, región anatómica afectada y ocupación.
9. Tasas de incapacidad permanente y diagnóstico más frecuentes por tipo de riesgo, de acuerdo a grupos de edad, sexo y ocupación.
10. Tasas de defunción y diagnósticos por tipo de riesgo.
11. Principales diagnósticos de invalidez por enfermedad general, por grupos de edad y sexo.
12. Resultados de las encuestas de factores de riesgo aplicadas en la empresa.

Para la selección del objeto de la vigilancia epidemiológica de la salud en el trabajo, se deberán realizar las siguientes actividades:

- Análisis de la información
- Identificación de problemas del proceso salud-enfermedad en la empresa.
- Jerarquización de los problemas identificados de acuerdo a criterios de magnitud, trascendencia, vulnerabilidad y factibilidad.
- Determinación de los problemas prioritarios para su abordaje en un programa de vigilancia epidemiológica.
- Selección del problema que se someterán a vigilancia epidemiológica.
- Definición de las variables mediante las cuales se vigilará el problema.

3. Programa de Vigilancia Epidemiológica

Los capítulos básicos de un programa de vigilancia epidemiológica son: título, introducción, justificación, objetivos, políticas, organización, categorización, criterios de notificación y control.

Título

El título del programa debe informar claramente el objeto de la vigilancia epidemiológica y las variables temporo-espaciales de aplicación.

Introducción

Al formular el programa, se recomienda incluir en este capítulo los comentarios referentes a las bondades, ventajas o limitaciones de la vigilancia epidemiológica como sistema de control del objeto considerado, sean casos terminados de daños a la salud con motivo del trabajo, enfermedades de orden general o factores de riesgo identificados como problemas prioritarios de salud en el trabajo.

Justificación

Se relaciona con los argumentos que llevaron a considerar el objeto de la vigilancia epidemiológica seleccionado. Es conveniente señalar también los aspectos de magnitud, trascendencia, vulnerabilidad, factibilidad y variabilidad del problema prioritario y las razones que sustentaron la decisión de su control bajo un esquema de vigilancia epidemiológica.

En primer término, deberá tomarse en cuenta si en efecto se trata de un problema o condición de alta incidencia, para sectores amplios de la población de trabajadores.

En segundo término, deberá considerarse su vulnerabilidad, que se refiere al grado de susceptibilidad a las intervenciones promocionales, preventivas o correctivas de control que son factibles de realizar en el contexto de la empresa con la participación comunitaria.

Finalmente se estimará la capacidad, en términos del personal participante, de los recursos materiales y de la organización para cumplir de manera completa y oportuna las actividades de seguimiento y control epidemiológico.

Objetivos

Una vez definidas las prioridades locales en materia de vigilancia epidemiológica de la salud en el trabajo, con un enfoque de beneficio o de riesgos para la salud de los trabajadores, se procederá a establecer los objetivos que se pretende alcanzar como resultado de las acciones de promoción y prevención primaria o secundaria, para modificar o controlar las condiciones del proceso salud-enfermedad consideradas.

En este punto resulta esencial el planteamiento de objetivos de atención primaria a la salud, tanto para el fortalecimiento o protección de la salud y el mejoramiento del ambiente de trabajo como para la disminución del riesgo y la prevención del daño, ya que la vigilancia epidemiológica de la salud en el trabajo pretende anticiparse a la presentación de problemas de salud de los trabajadores y no sólo responder a ellos.

Políticas

Son postulados que indican el ámbito de aplicación del programa, definen las responsabilidades de los participantes implicados en su desarrollo, hacen alusión al sustento normativo de la actividad y establecen la vigencia y plazo para su revisión.

Organización

Una parte esencial del programa de vigilancia epidemiológica de salud en el trabajo es una estructura organizacional que permita definir de manera clara y concisa las actividades que deberán llevarse a cabo en cada uno de los niveles que constituyen el sistema.

El sistema de vigilancia epidemiológica de salud en el trabajo implica dos o tres niveles básicos de organización: operativo, intermedio y central.

El nivel operativo está conformado por los equipos multidisciplinarios de salud y seguridad en el trabajo.

Para la vigilancia epidemiológica de salud en el trabajo, las actividades que se realizan en el nivel operativo comprenden:

1. Detectar factores de beneficio en la empresa y notificarlos.
2. Detectar factores de riesgo en las empresas seleccionadas y notificarlos.
3. Notificar y registrar casos terminados de riesgo de trabajo y de factores de riesgo
4. Analizar la información que se genera a través del sistema.

5. Promover y asesorar acerca de las acciones de promoción, prevención y control.
6. Promover y asesorar el programa de salud, higiene y seguridad de la empresa con servicios preventivos.
7. Mantener actualizado el conocimiento sobre la materia e informar sobre éste al nivel intermedio.

El nivel intermedio comprende al Jefe de los Servicios de Salud en el Trabajo y sus actividades son:

1. Supervisar y asesorar al nivel operativo sobre los aspectos específicos de operación del programa.
2. Capacitar al personal de los servicios de Salud en el trabajo en el desarrollo de programas de vigilancia epidemiológica.
3. Concertar, analizar y evaluar la información del programa y difundirla a los niveles central y operativo.
4. Valorar y sancionar las medidas de promoción, prevención y control que recomiende el nivel operativo de la empresa.
5. Gestionar los insumos necesarios para la operación oportuna y eficiente del sistema.
6. Evaluar los programas de vigilancia epidemiológica y las diversas intervenciones relacionadas con éstos.

El nivel central está representado por la gerencia y sus actividades son:

1. Normar y asesorar a los niveles intermedio y operativo sobre el diseño y operación del programa.
2. Concentrar, procesar, analizar y difundir la información de los programas de vigilancia epidemiológica de Salud, Seguridad e Higiene en el Trabajo.

3. Promover la capacitación del personal y difundir la información actualizada sobre la materia.

Definiciones Operacionales

Para el adecuado funcionamiento del programa de vigilancia epidemiológica, es necesario definir operacionalmente los conceptos y criterios utilizados, con la finalidad de simplificar y homogeneizar la recopilación, clasificación, categorización y notificación de los datos requeridos en el programa, factores de beneficio y factores de riesgo

Se denominan factores de beneficio para la salud en el trabajo las condiciones y circunstancias que protegen o favorecen el bienestar físico, mental o social de los trabajadores; entre éstos se cuentan la alimentación suficiente y balanceada, la actividad física que mantenga en nivel óptimo la fuerza muscular y los ciclos de descanso que permitan la recuperación total de la fatiga física y mental, por citar algunos.

En contraste, se consideran factores de riesgo en el trabajo las condiciones y circunstancias del ambiente del trabajo, del trabajador o de los agentes potencialmente nocivos, que se asocian con una mayor probabilidad de efectos nocivos en la salud de los trabajadores.

Hay varios tipos de factores de riesgo en el trabajo, entre los que destacan:

- a) Los del ambiente físico, relacionado con la exposición a los agentes físicos, químicos o biológicos en el proceso de trabajo.
- b) Los personales del trabajador, relacionados con la hipersusceptibilidad genéticamente determinada o adquirida como resultado de estados patológicos previos o concomitantes a la exposición.
- c) Los socioculturales, relacionados con una cultura preventiva deficiente, con falsas creencias frente a los peligros del ambiente de trabajo.
- d) Los del estilo de vida, como los relacionados con el alcoholismo, el tabaquismo y otras adicciones, la nutrición inadecuada, el sedentarismo y otros.

- e) La falta de disponibilidad o de acceso a servicios médicos preventivos en la empresa, que proporcionen información específica sobre los procedimientos preventivos en el trabajo.

4. Categorías de Riesgo

En el diseño de programas de vigilancia epidemiológica de salud en el trabajo, la formulación de categorías de riesgo es un paso que reviste particular importancia en la medida que permite unificar los conceptos y criterios para cuantificar o clasificar convencionalmente la magnitud del riesgo en el trabajo, es decir, para definir las condiciones que permiten la delimitación clara de diferencias en la probabilidad de daño.

Así, de los múltiples factores de riesgo identificados, se hará un análisis para evaluar su valor relativo en la determinación de alteraciones en la salud de los trabajadores y la viabilidad de su modificación y control, criterios que permitirán seleccionar los factores de riesgo, objeto de la vigilancia epidemiológica.

Una vez seleccionado el factor de riesgo, se procederá a su categorización. Por ejemplo, se decide vigilar la exposición excesiva a disolventes orgánicos, se requiere establecer categorías de exposición acordes con el tipo de evaluación ambiental que se pretende realizar.

Si la evaluación ambiental se realiza mediante reconocimiento sensorial, un esquema que ha sido propuesto para la categorización del riesgo es el siguiente:

Categorías de riesgo	Características
1. Exposición baja	<ul style="list-style-type: none"> - Apenas perceptible o contacto mínimo. - Manejo poco frecuente de las sustancias. - Trabajo en áreas de la planta en donde la sustancia se encuentra en sistemas cerrados.
2. Exposición moderada	<ul style="list-style-type: none"> - Claramente perceptible, sin manifestaciones por irritación local de mucosas expuestas. - Contacto diario. - Manejo regular de disolventes con presión de vapor baja en áreas sin ventilación o disolventes con presión de vapor elevada en áreas con ventilación. (*)
3. Exposición alta	<ul style="list-style-type: none"> - Francamente perceptible, con manifestaciones por irritación local de mucosas expuestas. - Contacto masivo. - Manejo de disolventes con alta presión de vapor. (*)

*Se considera alta presión de vapor, la mayoría de 100 mm de Hg para cada disolvente, consultar "Hojas de riesgo"

Cuando la evaluación de la exposición se realiza con equipo de muestreo específico para vapores de disolventes orgánicos, pueden definirse las siguientes categorías de riesgo:

Categorías de riesgo	Características
1. Exposición baja	- Cifras del 10 al 50% de la concentración máxima permisible de disolventes orgánicos en ambiente de los centros de trabajo (*)
2. Exposición moderada	- Cifras del 50 al 100% de la concentración máxima permisible de disolventes orgánicos en el ambiente de los centros de trabajo (*)
3. Exposición alta	- Cifras mayores al 100% de la concentración máxima permisible de disolventes orgánicos en el ambiente de los centros de trabajo (*)

En particular, como se señaló antes, para los disolventes orgánicos existen indicadores biológicos de exposición que permiten establecer categorías de riesgo, de acuerdo a condiciones de exposición baja, moderada o alta, cuando las cifras corresponden a los intervalos de 10 a 50, de 50 a 100 ó mayores de 100% respectivamente, de los valores permisibles recomendados a nivel internacional para la exposición laboral.

Por otra parte, los factores de riesgo relacionados con la susceptibilidad determinada por la existencia en los trabajadores de estados patológicos previos o concomitantes a la exposición, pueden tener como categoría de riesgo la ausencia o presencia de daño previo o actual en órganos o sistemas que favorecen un mayor efecto tóxico; así, por ejemplo, en la exposición a disolventes orgánicos potencialmente hepatotóxicos, del tipo de los hidrocarburos halogenados, se podrían establecer las siguientes categorías de riesgo:

Categoría de riesgo	Características
Sospecha de susceptibilidad a daño hepatotóxico	- Trabajador con diagnóstico previo o concomitante de hepatopatía: cirrosis, hepatitis viral u otra con lesión hepatocelular.
Probablemente susceptible a daño hepatotóxico	- Antecedentes de hepatopatía. Elevación de aminotransferasas por arriba de 2.5 veces el valor del límite superior normal.

Establecimiento del grado de riesgo epidemiológico a la salud de acuerdo con los siguientes grados y parámetros

Riesgo superior

Cuando en el monitoreo ambiental y/o individual, el resultado de la evaluación se encuentra por arriba del valor máximo permisible, obtenida como promedio de por lo menos siete muestras bajo condiciones normales de producción durante un año para jornadas equivalentes a 8 horas con las pruebas de laboratorio acreditadas.

En caso de carcinógenos, teratógenos, mutágenos y sensibilizantes, se consideran de riesgo superior con una sola evaluación ambiental por arriba del valor máximo permisible.

Cuando en el monitoreo biológico el resultado de la evaluación se encuentra por arriba del valor máximo permisible de dos determinaciones consecutivas o de la mitad más uno de las determinaciones efectuadas en un año.

Cuando se demuestre en las evaluaciones personales de salud un efecto organoléptico, bioquímico celular o funcional que pueda dejar un daño permanente o irreversible a pesar de un tratamiento médico.

Riesgo medio

Cuando los resultados de la evaluación ambiental y/o individual sean menores al valor máximo permisible y superior al 50% de éste, como promedio de por lo menos siete muestras bajo condiciones normales de producción, durante un año para jornadas de 4 a 8 horas, con pruebas de laboratorio acreditadas.

Cuando se demuestre en las evaluaciones periódicas de salud efecto organoléptico, bioquímico, celular o fisiológico temporal corregible o controlable aún sin tratamiento médico oportuno.

Cuando en el monitoreo biológico el resultado de la evaluación se encuentre permanentemente por debajo del valor máximo permisible.

El valor máximo permisible, en cada caso, será considerado de acuerdo con la Norma Oficial correspondiente vigente según el agente químico, físico o biológico y el tipo de indicador de exposición o daño.

Para los factores de riesgo relacionados con el estilo de vida en particular el etilismo y otras adicciones a productos o medicamentos psicotrópicos, así como el consumo de cigarrillos, las categorías de riesgo pueden definirse de acuerdo a patrones de frecuencia y cantidad. Así, por ejemplo, en el consumo de alcohol se han definido categorías por la combinación de datos de frecuencia y cantidad de alcohol.

Frecuencia de consumo cantidad máxima mensual	Alta (+200 ml)	Cantidad de alcohol media (100-200 ml)	Baja (-100 ml)
Frecuencia alta (una o más a la semana)	Alta-alta	Alta-media	Alta-baja
Frecuencia media (una a tres veces al mes)	Media-alta	Media-media	Media-baja
Frecuencia baja (menos de una vez al mes)	Baja-alta	Baja-media	Baja-baja
Abstención	---	---	---

Para los efectos prácticos de la vigilancia epidemiológica de este factor de riesgo, puede simplificarse el esquema y utilizarse simplemente categorías extremas.

Con respecto a los factores socioculturales en el trabajo, entre los que destaca la actitud de los trabajadores y los empleadores hacia la prevención, las categorías de riesgo pueden definirse en su modalidad más simple en la dicotomía de actitudes favorables a la prevención y de resistencia o contrarias a ella.

En la medida en que se recabe información, directa o por encuesta, de los hábitos higiénicos del trabajador o de otras pautas de comportamiento en el proceso de trabajo y se identifiquen otros factores de riesgo socioculturales específicos en los trabajadores o en los empleadores, podrán formularse

categorías de riesgo adecuadas para identificar diferentes condiciones de riesgo que ameriten una intervención correctiva y preventiva.

Si los factores de riesgo identificados en el campo de la atención médica preventiva de los trabajadores fueran la carencia o la inoperancia de los servicios en las empresas dedicadas a la protección de la salud de los trabajadores, las categorías de riesgo podrían expresar simplemente su existencia o inexistencia, o bien, en términos de suficiencia de las actividades preventivas, se podrían caracterizar condiciones de funcionamiento excelente, satisfactorio o insuficiente.

Sin lugar a duda, las categorías de riesgo a la salud se enriquecerán con la estimación del riesgo a la salud a partir de modelos matemáticos y de investigación epidemiológica.

5. Criterios de Notificación

Una vez definidas las categorías de riesgo que se utilizarán, es necesario seleccionar el tipo de información que se registrará en la forma de registro, de recolección, de procesamiento y de distribución de la información.

Si se opta por la vigilancia de los riesgos de trabajo ocurridos, es conveniente, por razones de oportunidad de la información, considerar de manera inmediata los riesgos de trabajo que corresponden a los casos calificados recientes.

De acuerdo al tipo de información, se diseñarán los formatos de notificación del nivel operativo, intermedio y central.

El nivel intermedio, representado es responsable de integrar y procesar la información del programa y de autorizar oportunamente las acciones que se realizarán en materia de prevención.

6. Acciones Preventivas

En términos generales, las diversas modalidades de acciones preventivas pueden englobarse en los apartados siguientes:

- a) Recomendaciones técnicas para control de la contaminación del ambiente de trabajo.
- b) Recomendaciones médicas para la vigilancia de la salud de los trabajadores
- c) Acciones educativas para fortalecer factores de beneficio que favorezcan el incremento de la salud o que disminuyan los factores de riesgo en sus diversas vertientes.

EVALUACION

1. Utilidad

Se refiere a la utilidad de la información que el sistema produce, respecto a si las conclusiones obtenidas están llevando a la adopción de medidas o programas de prevención o control.

2.- Calidad

Algunos criterios permiten valorar la calidad, eficacia y eficiencia de un sistema de vigilancia epidemiológica.

Sensibilidad. Representa la capacidad para detectar correctamente los casos que tienen una enfermedad o un factor de riesgo determinado. El sistema es más sensible mientras mayor sea el número de casos verdaderos que descubra.

Especificidad. Será la capacidad para identificar correctamente a las personas que no están realmente enfermas, o que no poseen el factor de riesgo que se busca (capacidad para detectar los falsos positivos); si los errores son muy frecuentes, significa que el sistema tiene baja especificidad, es decir, que la definición de casos ha sido poco precisa.

Representatividad. Está asociada al grado de cobertura de la población que interesa vigilar. Conforme aumenta el registro en el tiempo y en el espacio de casos y de factores de riesgo de interés para el sistema, más representativo será en relación al total de individuos que debieran ser vigilados.

3.- Oportunidad.

Puede entenderse de dos modos:

- a) Referente a la ocurrencia del evento y a la recepción de la notificación en la unidad de vigilancia.
- b) Tiempo que media entre el registro del evento y el de diseminación de la información y de las sugerencias para adoptar medidas de control y prevención.

Simplicidad. Es una característica deseable de los sistemas, tanto por su ejecución como por su costo.

Flexibilidad. Es la capacidad para acomodarse a los insumos, a los recursos y a los procesos.

Aceptabilidad. Característica dada por la actitud de las personas que administran y coordinan el sistema y por las que generan la información

4.- Costo

Resulta relevante calcular el costo beneficio que deriva del sistema y de las acciones de prevención y control que éste ha recomendado.

5.- Control

El nivel intermedio integrará la información de las unidades participantes y la remitirá con periodicidad mensual al nivel central (gerencial), con la información correspondiente a la notificación, en un formato específico que diseñe para este efecto, el cual incluirá en todo caso la información suficiente sobre indicadores de desempeño, eficacia, productividad y calidad.

La información sobre las actividades preventivas realizadas en la (s) empresa (s) bajo vigilancia epidemiológica en el trabajo, se hará del nivel operativo al nivel intermedio, con la periodicidad señalada en cada programa específico.

**LECTURAS
RECOMENDADAS**

- ACGIH, *Thresbold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents, Biological Exposure Indices*, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, OH, 1998.
- ARECHIGA, Hugo y Col., "La investigación médica en México", *Gaceta Médica de México*, volumen 126, número 4, julio-agosto, 1990, pp. 265-282.
- ATHERLEY, G. "Biomedical surveillance: rights conflicts with rights", *J. Occup Med*, oct. 1986; 28 (10): 958-966.
- BAKER, E.L., "Role of medical screening in the prevention of occupational disease", *J Occup Med*, Sep. 1990; 32 (9): 787-788.
- BEAGLEHOLE, R., Bonita, R., Kjellström, T., *Epidemiología básica*, organización Panamericana de la Salud, Washington D.C., 1994, pp. 98-101.
- BODEN, LI., "Impact of workplace characteristics on costs and benefits of medical screening", *J Occup Med*, Aug. 1986; 28 (9): 751-757.
- BOHORQUEZ López Adolfo, *Identificación de problemas y necesidades en materia de formación de recursos humanos para la salud en el trabajo*, Memoria del Primer Foro Internacional de Planificación sobre Salud en el Trabajo en América, (Reunión de expertos) CIESS, 1988.
- BOHORQUEZ, L., Pérez L., Godínez R., "Clasificación del grado de riesgo de las empresas de acuerdo con el Instituto Mexicano del Seguro Social", en *Prevención y preparación de la respuesta en caso de accidentes químicos en México y en el mundo*, (Series Monografías N° 5), SEDESOL, México, 1994, p. 135.
- BOHORQUEZ López Adolfo, *Algunas consideraciones sobre investigación de salud en el trabajo*, XVI Reunión Técnica de la Comisión Americana de Prevención de Riesgos en el Trabajo, nov., 1990.
- BOHORQUEZ López Adolfo, *La investigación multidisciplinaria para la prevención de los riesgos de trabajo*, Comisión Americana de Prevención de Riesgos en el Trabajo, Memoria del Primer Foro Internacional sobre Participación Multidisciplinaria en Prevención de Riesgos de Trabajo, 1988.

- BOHORQUEZ López Adolfo, *Salud en el Trabajo*, CISS, Secretaría General, (Serie Estudios N°46), 1999.
- BRUNN y Campbell, "Evaluación of Occupational Exposure: A proposed Sampling Method", *Am. Ind. Hyg. Assoc.*, J. 47 (4) 229-235, 1986.
- CACHA, C.A., *Research design and statistics for the safety and Health Professional*, Van Nostrand Reinhold, 1997.
- CARCOBA, A.C., Manzano F.S., *De la Seguridad e Higiene en el Trabajo a la Salud de los Trabajadores, Pasado, presente y futuro de la Seguridad y Salud en el Trabajo*, Salud y Trabajo, España, 1996.
- CONFERENCIA INTERNACIONAL DEL TRABAJO, *La organización de los servicios de medicina del trabajo en los lugares de empleo*, Cuadragésima segunda reunión, Ginebra, 1968.
- Convenio 161 sobre los servicios de salud en el trabajo, Ginebra, 1985.
- Recomendación 171 sobre los servicios de salud en el trabajo, Ginebra, 1985.
- CONSEJO INTERAMERICANO DE SEGURIDAD, *Manual para controlar los accidentes ocupacionales*, Englewood N.J., CIS, 1981.
- CORN, M., "Strategies of Air Sampling", *Scand. J. Work Environ. Health II*, 1985, pp. 173-180.
- CORN, M. y Esmen N.A., "Workplace exposure zones for classification of employee exposure to physical and chemical agent", *Am. Ind. Hyg. Assoc.*, J. 40, 1979, pp. 47-57.
- DAUGHERTY, J.E., *Assessment of Chemical Exposures: calculation methods for environmental professionals*, Lewis Publishers, 1998.
- DE Koning, H.W., *Establecimiento de Normas Ambientales, pautas para la adopción de decisiones*, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 1988.

- DENTON, D.K., *Seguridad Industrial, Administración y Métodos*, McGraw-Hill, México, 1985.
- DINARDI, S.R. (ed.), *The Occupational Environment- Its Evaluation and Control*, American Industrial Hygiene Association, Fairfax, Virginia, 1997.
- FILOV, V.A., "The relationships between structure and toxicity", en: *Quantitative Toxicology* (selected topics), 1a. ed. New York, John Wiley, 1979, p. 312.
- FLEMING, A.J., *Modern occupational medicine*, 2a. ed., Philadelphia, Lea & Febiger, 1960.
- FRIEDMAN, G.D., *Primer of Epidemiology*, McGraw-Hill Inc., New York, 1994, pp. 299-306.
- GRIMALDI, J.V. Simonds, R.H., *La Seguridad Industrial, su Administración*, México, Representaciones y Servicios de Ingeniería, S.A., 1978.
- GROOT, Y., O'Toole C., "Review of 30 years of screening practices", *J Occup Med*, Aug. 1986; 28 (8): 778-781.
- HALPERIN, W., "Medical screening in the workplace: proposed principles", *J Occup Med*, Aug. 1986; 28 (8): 547-542.
- HARRIS, R.L., "Guideline for collection of Industrial Hygiene Exposure Assessment Data for Epidemiologic Use", *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 10 (4) April, 1995.
- HENNEKENS, Ch, Buring JE., *Epidemiology in medicine*, Little, Brown and Company, Boston/Toronto, 1987, pp. 327-347.
- HUMPREY, J., "The who, why, where and when of screening", *J Occup Health*, Mar 1990; 32 (3): 75-78.
- INTERNATIONAL LABOUR OFFICE, *Encyclopedia of occupational Health and Safety*, 3a. edición, volumen 2, 1983.
- JANANIA, C.A., *Manual de Seguridad e Higiene Industrial*, Ed. Limusa, 1989.

- JAYJOCK, M.A. and Hawkins N.C., "A proposal for Improving the role of Exposure Modeling in Risk Assessment", *Am. Ind. Hy. Assoc.*, J 54 (12), pp. 733-741, 1993.
- JOHNSTONE, T.R., *Medicina del trabajo e higiene industrial*, México, Noba, 1955.
- KLAASSEN D.C., "Principles of Toxicology", en: *Casarett and doull's. Toxicology. The Basic Science of Poisons*, New York, Pergamon Press, 1991, p. 26.
- KOSNETT, M.D., "Unanswered questions in metal chelation", *Clinical Toxicology*, 1992, 30, 529-547.
- LAUWERYS, R.R., *Toxicologie Industrielle et Intoxications professionnelles*, 13a. ed. Paris, Editorial Masson, 1994, p. 44.
- LEGASPI, V.J.A., Bohórquez, L., "De la medicina del trabajo a la salud en el trabajo. Papel de la industria y de la seguridad social", del libro *La salud en el trabajo*, México, 1988.
- LEVY, B., *Occupational Health, screening for occupational disease*, Little Brown and Co., Boston/Toronto, 1988, pp. 69-80.
- MAIZLISH, N., Feo, O., "Alteraciones neuropsicológicas en trabajadores expuestos a neurotóxicos", *Salud de los Trabajadores*, 1994, 2.1., pp. 5-31.
- MILLAR JD., "Screening and monitoring: tools for prevention", *J Occup Med*, aug., 1986; 28 (8): 544-546.
- MORENO AL., Cano VF., García RH., *Epidemiología clínica*, Interamericana-McGraw-Hill, México, 1994, pp. 143-168.
- NATIONAL SAFETY COUNCIL, *Handbook of Occupational Safety and Health*, Chicago, Illinois, NSL, 1971.
- NESS, S.A., *Air Monitoring for toxic Exposure and Integrated Approac*, Van Nostrand Reinhold, New York, 1991.

ORGANIZACION INTERNACIONAL DEL TRABAJO, *Introducción a las condiciones y medio ambiente de trabajo*, Ginebra, OIT, 1987.

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD, "Principios y Métodos para evaluar toxicidad de las sustancias químicas", *Criterios de salud ambiental*, OPS/OMS, 1980.

---- *Detección precoz del deterioro de la salud debido a la exposición profesional*, Ginebra, 1975.

PARIAS, H.L., *Historia general del trabajo*, v. IV, México, Grijalbo, 1965.

PARMEGGIANI, Luigi, "Evolución y tendencias actuales de la medicina del trabajo", en: *Revista Internacional del Trabajo*, Ginebra, v. LXCIII, n. 2, 1963, p. 1-27.

PERALES y Herrero, N., *Los servicios de medicina del trabajo en las empresas*, Madrid, XIV Congreso Internacional de Medicina del Trabajo, 1963.

PEREZ L.C., *Intoxicaciones Laborales*, Subdirección General Médica del IMSS, 1992.

---- *Guía para la Vigilancia Epidemiológica de la Intoxicación Plúmbica*, Subdirección General Médica del IMSS, 1993.

---- Mateos P.R., *Intoxicaciones Laborales por Disolventes Orgánicos*, Subdirección General Médica del IMSS, México, 1994.

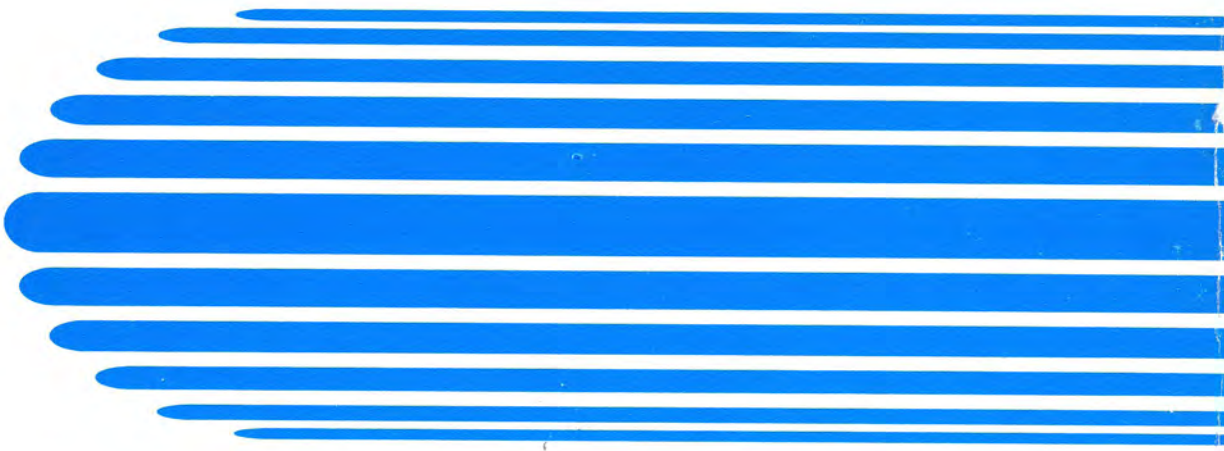
---- Villegas R.E., Velez Z.N., "Intoxicación Crónica por exposición laboral a Manganeseo en México. Informe de cuatro casos", *Revista Médica del IMSS*, 1998, 38 (3): pp. 281-287.

---- Mateos P.R., *Guía para la Vigilancia Epidemiológica de efectos tóxicos por exposición laboral a Disolventes Orgánicos*, Subdirección General Médica del IMSS, México, 1995.

PERKINS, J.L., *Modern Industrial Hygiene, recognition and Evaluation of Chemical Agents*, vol. 1. Van Nostrand Reinhold, New York, 1997.

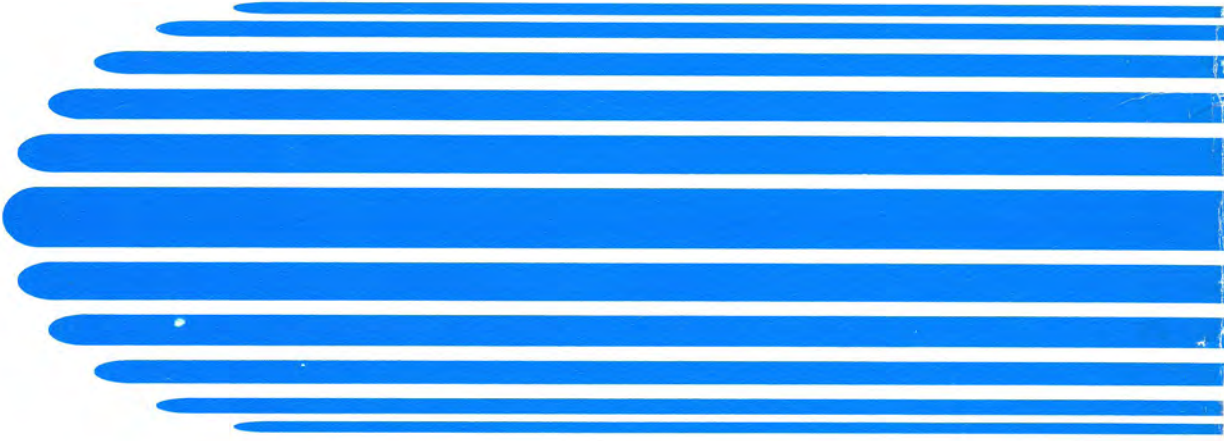
- QUE, Hee S. (ed.), *Biological Monitoring an Introduction*, Van Nostrand Reinhold, 1993.
- QUER-BROSSA, S., *Toxicología Industrial*, 1a. ed. Barcelona, Salvat Editores, 1983, III.
- REIST, P.C., *Aerosol Science and Technology*, 21 ed., McGraw-Hill, Inc., 1993.
- RODRIGUEZ, M.J., Pérez L.C., *Vigilancia Epidemiológica de Salud en el Trabajo. Formulación de Programas*, Dirección de Prestaciones Médicas del IMSS, México, 1996.
- SPENCER, P.S., Schaumburg, H.H., "Organic solven Neurotoxicity; fact and research needs", *Scand. J. Work Environ health*, Supl. 1: 53. 985.
- TAYLOR, L., *Occupational sociology*, Oxford University Press, 1968.
- TIFFIN, J., *Industrial psychology*, 5a. ed. Englewood Cliffs, New Jersey, Prentice Hall, 1965.
- VINCENT, J.H., *Aerosol Science for Industrial Hygienists*, Elsevier Science Inc., New York, 1995.
- WALDRON, H.A., *Occupational Health Practice*, 3a. ed., Butterworths & Co., 1989.
- WILSON, J.M.G., Hileboe HE., *Public-Health Papers- Mass health examinations*, World Health Organization, Geneve, 1971, p. 99.
- Jungner B., *Public Health Papers- Principles and practice on screening for disease*, World Health Organization, Geneve, 1986, p. 163.

La presente edición es de 350 ejemplares y se terminó de imprimir en el mes de octubre de 1999 en los talleres de Editorial Piensa S.A. de C.V. Villa del Mar No. 2, Barrio de San Antonio, San Lorenzo Tezonco, Iztapalapa. México D.F. 09900



El programa editorial de la Conferencia Interamericana de Seguridad Social (CISS), se integra por los libros de las series estudios y monografías, la revista seguridad social y el boletín informativo. Mediante estas publicaciones, la Conferencia cumple con una de sus finalidades, que es la de recopilar y difundir investigaciones, documentos y programas de la seguridad social.

La *Serie Estudios*, de la que forma parte este libro, cuenta con varios títulos que presentan el desarrollo y los avances de la seguridad social en sus distintas ramas. Su publicación se realiza conforme al programa aprobado por el Comité Permanente Interamericano de Seguridad Social.



Conferencia Interamericana de Seguridad Social
Secretaría General
México, D.F.
1999