



**CENTRO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA**

“Estudio de la toxicidad de xenobióticos contaminantes del ambiente laboral sobre la salud de los trabajadores de una fábrica de sellos de caucho sintético”.

Tesis para obtener el Grado de:
**MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS
EN EL ÁREA DE SALUD OCUPACIONAL**

Que presenta el

LA. RAYMUNDO SOSA VÁZQUEZ

Director de la Tesis:

DR. FERNANDO JARAMILLO JUÁREZ

Coasesora:

DRA. MA. DEL CARMEN TERRONES SALDIVAR

Aguascalientes, Ags., Diciembre de 2008.



UNIVERSIDAD AUTONOMA
DE AGUASCALIENTES

LA. RAYMUNDO SOSA VÁZQUEZ
PASANTE DE LA MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOMEDICAS
AREA SALUD OCUPACIONAL
PRESENTE

Por medio de la presente se le informa que una vez que su trabajo de tesis titulado:

"ESTUDIO DE LA TOXICIDAD DE XENOBIOTICOS CONTAMINANTES DEL AMBIENTE LABORAL SOBRE LA SALUD DE LOS TRABAJADORES DE UNA FABRICA DE SELLOS DE CAUCHO SINTÉTICO"

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y comité tutorial, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de Maestría en Ciencias Biomédicas.

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

ATENTAMENTE
"SE LUMEN PROFERRE"

Aguascalientes, Ags. 11 de Diciembre 2008.

DR. ARMANDO SANTACRUZ TORRES
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS

ccp. C.P. Ma. Esther Rangel Jiménez/ Jefe de Departamento de Control Escolar
ccp. Dr. Fernando Jaramillo Juárez / Tutor de trabajo de tesis.
ccp. Dra. Ma. Del Carmen Terrones Saldivar/ Co- tutor de trabajo de tesis.
ccp. Archivo.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

DR. ARMANDO SANTACRUZ TORRES
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS
P R E S E N T E

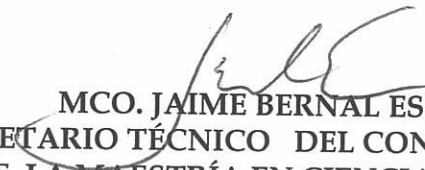
Por medio de la presente le comunico que ha sido evaluado el trabajo de tesis titulado:

"ESTUDIO DE LA TOXICIDAD DE XENOBIÓTICOS CONTAMINANTES DEL AMBIENTE LABORAL SOBRE LA SALUD DE LOS TRABAJADORES DE UNA FÁBRICA DE SELLOS DE CAUCHO SINTÉTICO."

Que presenta el pasante Raymundo Sosa Vázquez para obtener el grado de Maestría en Ciencias Biomédicas Área Salud Ocupacional, se informa que el trabajo cumple con los requisitos solicitados, por lo que por parte del consejo académico no existe inconveniente para continuar con los trámites de titulación.

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E
"SE LUMEN PROFERRE"
Aguascalientes, Ags. 11 de Diciembre 2008.


MCO. JAIME BERNAL ESCALANTE
SECRETARIO TÉCNICO DEL CONSEJO ACADÉMICO
DE LA MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOMEDICAS

ccp. LA. Raymundo Sosa Vázquez / Pasante de la Maestría en Ciencias Biomédicas
ccp. Dr. Fernando Jaramillo Juárez / Tutor de Trabajo de Tesis
ccp. Dra. Ma. Del Carmen Terrones Saldívar / Co- Tutor de Trabajo de Tesis
ccp. Archivo.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

**DR. ARMANDO SANTACRUZ TORRES
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS
PRESENTE.**

De nuestra mayor consideración:

Nos permitimos comunicarle que después haber analizado el trabajo de tesis “Estudio de la toxicidad de xenobióticos contaminantes del ambiente laboral sobre la salud de los trabajadores de una fábrica de sellos de caucho sintético”, realizado por el LA Raymundo Sosa Vázquez, estudiante de la Maestría en Ciencias Biomédicas que se imparte en el Centro a su digno cargo, consideramos que el trabajo:

- 1) Reúne los requisitos de una tesis de Maestría en Ciencias.
- 2) Genera información toxicológica en el área de la salud ocupacional.

Por ello, y dado que este trabajo cumple con el requisito establecido en el Artículo 162-Inciso III del Reglamento General de Docencia de la Universidad Autónoma de Aguascalientes, damos nuestro voto aprobatorio para que la persona antes citada continúe con los trámites necesarios que le permitan presentar su examen de grado.

Aprovechamos este conducto para saludarlo cordialmente.

ATENTAMENTE

Aguascalientes, Ags., a 11 de diciembre del 2008.

“SE LUMEN PROFERRE”

TUTORES


DR. FERNANDO JARAMILLO JUÁREZ


DRA. MA. DEL CARMEN TERRONES S.

c.c.p.- Interesado.

c.c.p.- Archivo.



*A Dios,
por mantener a mí
Ángel de la guarda
a mi lado.*

*A mis hijos,
por ceder su valioso
tiempo.*

*A mis padres y hermanas,
por su interminable ejemplo.*

RECONOCIMIENTOS

Al Dr. Fernando Jaramillo Juárez por su compromiso con este proyecto, su ejemplo es inspirador de las futuras generaciones en el campo de la Toxicología.

A la Dra. Ma. del Carmen Terrones S. por sus valiosas aportaciones.

A la Lic. Ma. Luisa Rodríguez y al Químico Arturo Yáñez por su apoyo incondicional a este proyecto.

A la Dra. Glafira Altamirano por su valiosa cooperación y entusiasmo durante el desarrollo de este proyecto.

A mi empresa por su interés en la prevención y la protección de la salud de los empleados.

RESUMEN.

Es un estudio de la toxicidad de los xenobióticos emitidos en el proceso de producción de sellos de caucho sintético. Las sustancias involucradas en el proceso de producción son polímero EPDM, negro de humo, polvo de zinc, aceite parafínico, recubrimiento y adhesivo. Todas ellas, en un momento del proceso se mezclan y son sometidas a altas temperaturas, lo que favorece su descomposición en partículas capaces de ingresar al organismo de los trabajadores pudiendo alterar su salud.

Con frecuencia las lesiones en vías respiratorias, de los trabajadores de nuevo ingreso, son confundidas con cuadros gripales y aunque los pacientes son atendidos, no se ha actuado de manera preventiva.

Para identificar un posible marcador biológico de exposición y daño, que permita actuar con anticipación a daños irreversibles, se realizó la biometría hemática y se cuantificaron los niveles de malondialdehído (MDA) y trifosfato de adenosina (ATP) en un grupo de trabajadores con tres semanas de exposición al proceso productivo. Así mismo, se realizaron las mismas determinaciones para un grupo de personas no expuestas al proceso productivo, encontrando que, el grupo de expuestos presenta un incremento en los niveles de MDA estadísticamente significativo en comparación con el grupo de trabajadores no expuestos, mientras que el nivel de ATP muestra una disminución significativa en comparación con el grupo de trabajadores no expuestos.

El incremento en la concentración de MDA y la disminución de ATP en sangre, son indicadores de la presencia de estrés oxidativo derivado de la biotransformación de algunos xenobióticos.

Los resultados del estudio muestran que la exposición a los xenobióticos emitidos por los procesos de producción de sellos de caucho sintético generan

estrés oxidativo a nivel celular, que hay un daño en la estructura de las membranas celulares causado por lipoperoxidación, por lo tanto, se considera que la identificación y cuantificación de MDA y ATP en sangre son de utilidad clínica para valorar una afectación en el sistema respiratorio de los trabajadores expuestos.



ÍNDICE GENERAL
CONTENIDO

	PRESENTACIÓN	i
	CARTAS APROBATORIAS	ii
	DEDICATORIA	v
	RECONOCIMIENTOS	vi
	RESUMEN	vii
	INDICE GENERAL	ix
	ABREVIATURAS Y SIGLAS	xii
I	INTRODUCCIÓN	1
I.1	Antecedentes de la toxicología laboral	1
I.2	Marcadores biológicos	2
I.2.1	Marcadores biológicos de exposición	2
I.2.2	Marcadores biológicos de efecto	2
I.3	Industria del caucho	3
I.4	Exposición a los xenobióticos	6
I.4.1	Procesos de absorción, distribución y eliminación	6
I.4.1.1	Absorción de los xenobióticos	7
I.4.1.1.1	Vías de ingreso de los xenobióticos	8
I.4.1.2	Distribución de los xenobióticos	10
I.4.1.2.1	Volumen aparente de distribución	12
I.4.1.3	Eliminación de los xenobióticos	13
I.5	Daño producido por los xenobióticos en las vías respiratorias	14
I.5.1	Sustancias asfixiantes	15
I.5.1.1	Asfixiantes verdaderos	15

I.5.1.2	Asfixiantes tóxicos	15
I.5.1.3	Asfixiantes irritantes	16
I.6	Enfermedades pulmonares de origen laboral	17
1.6.1	Datos para la evaluación de enfermedades pulmonares	17
1.6.2	Asma laboral	18
1.6.3	Neumonitis por hipersensibilidad	20
1.6.4	Fiebre por inhalación de contaminantes laborales	20
1.6.5	Fiebre por inhalación de gases poliméricos	21
II	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
II.1	Perfil toxicológico de sustancias utilizadas	25
III	JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	28
IV	OBJETIVOS	29
IV.1	Objetivo General	29
IV.2	Objetivos específicos	29
V	HIPOTESIS	29
VI	VARIABLES	27
VII	MATERIAL Y METODOS	30
VII.1	Criterios de inclusión	30
VII.2	Criterios de exclusión	30
VII.3	Biometrías hemáticas	31
VII.4	Determinación de malondialdehido (MDA)	31
VII.5	Determinación de trifosfato de adenosina (ATP)	31
VIII	RESULTADOS	32
VIII.1	Valoración de las biometrías hemáticas	32
VIII.2	Valoración del estrés oxidativo	35
VIII.3	Valoración del trifosfato de adenosina	36

IX	DISCUSIÓN	37
X	CONCLUSIONES	41
XI	BIBLIOGRAFÍA	42



ABREVIATURAS Y SIGLAS

ANOVA	Prueba estadística para determinar la similitud o diferencias entre dos o más grupos de datos.
ATP	Trifosfato de adenosina
BH	Biometría hemática
CO	Monóxido de carbono
CO ₂	Bióxido de carbono
Cl	Cloro
°C	Grados Celsius
EPDM	Etileno-Propileno-Dileno no conjugado
ERO	Especies Reactivas de Oxígeno
Fe	Hierro
GSH	Glutation reducido
HCl	Acido Clorhídrico
IL-5	Interleucina 5
Linfocitos T	Linfocitos timodependientes
MDA	Malondialdehido
mg/m ³	miligramo por metro cúbico
NH	Neumonitis por hipersensibilidad
OSHA	Administración de Seguridad y Salud Ocupacional (OSHA , por sus siglas en inglés)
Ppm	partes por millón
SNC	Sistema Nervioso Central
STPS	Secretaria del Trabajo y Previsión Social
µm	micrómetro
Zn	Zinc
ZnO	Oxido de zinc

I. INTRODUCCIÓN.

I.1 Antecedentes de la toxicología laboral.

Desde la publicación del trabajo pionero “*De Morbis Artificum Diatriba*” de Bernardino Ramazzini (1700), considerado el padre de la medicina ocupacional, se reconoció que los trabajadores pueden desarrollar daños severos en la salud y algunas enfermedades por el trabajo que desarrollan (Salas et al, 2005). Algunos de estos problemas de salud han sido bien identificados y, hoy en día, pueden ser reducidos en forma importante o prevenidos totalmente, cuando las concentraciones de los xenobióticos presentes en el ambiente laboral se mantienen por debajo de los valores máximos permitidos, es decir, dentro de una concentración tolerable.

Sin embargo, aún persiste la exposición de los trabajadores a concentraciones relativamente altas de sustancias tóxicas, por lo que el riesgo de los efectos adversos para su salud es elevado. Afortunadamente, en la actualidad es posible proteger a los trabajadores antes de que desarrollen una enfermedad ocupacional, mediante la identificación y evaluación de marcadores de exposición o de daño (*monitoreo biológico*). Con el empleo de estos marcadores, se pueden detectar individuos en los cuales ha ocurrido la absorción alta de algún xenobiótico, personas con alto riesgo a la acción tóxica de las sustancias y sujetos que muestran efectos preclínicos tempranos (Jaramillo et al, 2006). La industria del caucho por su gran consumo de sustancias químicas en los procesos de producción merece especial atención para el desarrollo de marcadores de exposición o daño.

I.2 Marcadores biológicos.

La exposición a los contaminantes ambientales puede ser valorada midiendo la concentración del tóxico en el aire, agua o suelo (monitorización ambiental) o identificando parámetros biológicos en los individuos expuestos: sangre, orina o aire exhalado (monitorización biológica). Con relación al segundo caso, para evaluar la presencia de un xenobiótico en el organismo y sus efectos biológicos se han identificado algunos biomarcadores, entre ellos, los de exposición o daño.

I.2.1 Marcadores biológicos de exposición.

Un elemento importante en el proceso de valoración del riesgo para la salud es demostrar la exposición de un individuo o de una población a sustancias químicas peligrosas. Esto se realiza identificando y cuantificando la presencia del tóxico en el organismo (carga corporal) que proviene de la exposición. Por lo tanto, este tipo de marcadores generalmente consisten en la determinación de la sustancia química, o de un metabolito, en un fluido corporal, tejido o molécula del individuo en estudio (Rampel et al, 1990). Ejemplos de marcadores biológicos de exposición son: la concentración de plomo en la sangre, la concentración de arsénico o mercurio en la orina y la formación de aductos de la sustancia química con proteínas (Henderson, 1998).

I.2.2 Marcadores biológicos de efecto

Un biomarcador de efecto es el parámetro biológico que refleja la interacción de la sustancia química con receptores orgánicos (Henderson, 1998). Por ello, estos marcadores miden alteraciones bioquímicas, fisiológicas o conductuales en un organismo y que, dependiendo de su magnitud, indican efectos biológicos, alteraciones en la salud o la presencia de una enfermedad ocasionada por la exposición a la sustancia tóxica. Como las alteraciones bioquímicas y funcionales

antecedentes al daño estructural, su detección permite identificar de manera temprana la exposición excesiva o peligrosa a los contaminantes ambientales, lo que permite tomar medidas preventivas oportunas. Ejemplos de estos tipos de marcadores biológicos son: a) la determinación de carboxihemoglobina en sangre, la cual se correlaciona con la exposición ambiental al monóxido de carbono y b) la inhibición de la colinesterasa eritrocitaria en intoxicaciones con plaguicidas organofosforados (Hernberg, 1980).

I.3 Industria del caucho.

En México, desde los tiempos de los mayas y los aztecas el caucho fue utilizado en ceremonias religiosas, mientras que en el Amazonas (Brasil) los nativos elaboraban calzado utilizando el caucho natural debido a las características de resistencia y duración de este material. Fue en el siglo XIX, cuando se desarrolló el calzado y el vestido en la Gran Bretaña surgiendo con ello la industria del caucho (LaDou, 1999).

Se debe a Charles Goodyear (1839) la invención del proceso de vulcanización utilizando azufre, aditivos y calor para lograr la unión natural de moléculas de caucho. Sin embargo, la escasez del caucho natural generó adelantos tecnológicos en el desarrollo de polímeros que condujeron a la expansión acelerada del caucho sintético en los años de la Segunda Guerra Mundial (LaDou, 1999). En la actualidad, cerca del 70% de la producción de caucho en el mundo es sintética, siendo la industria automotriz la principal consumidora de caucho. Con el transcurso de los años, las técnicas de producción han cambiado buscando eficientar los procesos.

El caucho sintético es elastómero, material polimérico similar a las resinas plásticas. La diferencia entre estos compuestos se basa en la capacidad de los

elastómeros para estirarse a temperatura ambiente y recuperar su forma original. En su estado crudo, el caucho sintético es termoplástico pero carece de fuerza y elasticidad. La unión cruzada de moléculas utilizando azufre u otros átomos durante la vulcanización origina material durable, termoestable, de potencia y maleabilidad variables (LaDou, 1999). La manufactura de caucho sintético incluye el uso de grandes volúmenes de materiales crudos. Las reacciones de polimerización se llevan a cabo en recipientes cerrados. La vulcanización puede llevarse a cabo en moldes calientes, hornos, autoclaves, calderos o prensas para curación utilizando diversas fuentes de calor. Después de la vulcanización, los productos finales pueden someterse a procesos adicionales, como recubrimiento, pintado y ensamblado.

Los peligros potenciales para la salud de los trabajadores en las operaciones de acabado incluyen la exposición a polvos y vapores de disolventes, traumatismos por movimientos repetidos y el uso de instrumentos y maquinaria afilados (LaDou, 1999). Además, los trabajadores del caucho están expuestos a productos químicos durante la recepción, carga y fugas en el proceso de vulcanización. Al respecto, en años recientes, se han realizado estudios sobre los efectos nocivos de la industria del caucho en el sistema respiratorio. Varios de estos estudios han demostrado anormalidades de la función pulmonar. También, se han identificado enfermedades pulmonares que se relacionan con la exposición a la composición, mezclado, molido y humos durante el proceso de curación (LaDou, 1999).

Con relación a estos problemas, en general, la toxicidad de una sustancia depende de los siguientes factores: dosis (especialmente la relación dosis-tiempo), vía o ruta de exposición, velocidad de absorción y excreción, susceptibilidad

individual y presencia de otros agentes químicos (sinergismos). La dosis es la cantidad de una sustancia que al ingresar al organismo produce un efecto determinado. Al respecto, Paracelso (1493-1541) postuló en su famoso apotegma “*dosis sola facit venenum*” (la dosis hace al veneno) que las propiedades tóxicas de las sustancias químicas se relacionan con la dosis (Klaassen, Watkins, 2001). En efecto, la dosis determina el tipo y la magnitud de la respuesta biológica, lo cual representa un concepto central de la toxicología. Así, la dosis de exposición se define como la cantidad de la sustancia a la que se expone un individuo en un tiempo determinado, de tal manera que el efecto adverso o el daño es función de la dosis y de las condiciones de la exposición: vía de ingreso, duración, frecuencia de las exposiciones y magnitud del contacto con el medio contaminado (Niesink et al, 1996).

A su vez, la ruta de exposición es el camino que sigue un agente químico en el ambiente, desde el lugar donde se emite hasta que establece contacto con la población o el individuo expuesto (Jaramillo et al, 2006). El análisis de la ruta de exposición describe la relación que existe entre la fuente (localización en el ambiente laboral) y los receptores (localización de los trabajadores afectados). Aunque existen factores que indican que las exposiciones iguales a los xenobióticos generan respuestas iguales, también hay otros que las hacen diferentes: uno de ellos es la variabilidad de la respuesta biológica en función de la susceptibilidad individual de los trabajadores (LaDou, 1999). Al respecto, es pertinente señalar que ningún individuo es idéntico a otro y, por tal motivo, las respuestas tóxicas pueden variar entre ellos. Por lo tanto, para identificar y valorar esa variabilidad, la toxicología ocupacional y ambiental evalúan riesgos, es decir, determinan la probabilidad de que se desarrolle un daño cuando los individuos están expuestos a una dosis determinada de una sustancia en un tiempo definido.

En este contexto, se debe subrayar que las diferencias en la respuesta a los xenobióticos entre individuos de la misma especie se deben a diferencias metabólicas, las cuales pueden estar determinadas por el estado fisiológico, nutricional o por la estructura genética de los individuos expuestos (Montoya, 1988).

I.4 Exposición a los xenobióticos.

La exposición es el contacto de un individuo o de una población con un agente químico. La evaluación de la exposición generalmente incluye las fuentes y mecanismos de emisión de los agentes tóxicos, los medios de retención y transporte (difusión en uno o más compartimientos ambientales), el sitio de contacto entre el área contaminada y los individuos, así como la vía de ingreso del tóxico en el organismo (Jaramillo et al, 2006).

I.4.1 Procesos de absorción, distribución y eliminación.

Los mamíferos se protegen de las acciones nocivas de los xenobióticos por diversos mecanismos. Cuando se rebasa la capacidad protectora de estos mecanismos aparecen los efectos adversos de estas sustancias. La magnitud del efecto tóxico de un xenobiótico depende de la cantidad que ingresa en el organismo; para ello, los agentes tóxicos deben cruzar una o varias barreras biológicas que permiten el paso de algunas sustancias y bloquean o disminuyen el acceso de otras. La concentración y la persistencia de los xenobióticos en los tejidos corporales y en el órgano blanco, dependen de sus características toxicocinéticas. La Toxicocinética estudia el curso temporal y el tiempo de permanencia de los xenobióticos en el organismo, es decir, analiza los procesos de absorción, distribución, biotransformación y eliminación de las sustancias bioactivas (Jaramillo et al, 2006).

I.4.1.1 Absorción de los xenobióticos.

Las membranas de las células actúan como barreras de permeabilidad selectiva, permitiendo que algunos xenobióticos pasen con facilidad, otros con dificultad o impidiendo su paso. La selectividad en el paso de las sustancias químicas a través de las membranas celulares es consecuencia de las propiedades fisicoquímicas y de la configuración estructural tanto de los componentes de las membranas como de los xenobióticos. La difusión simple y el transporte activo, son los sistemas de transporte utilizados con mayor frecuencia por los xenobióticos para cruzar estas membranas. La difusión simple de los xenobióticos a través de las membranas de las células se rige por su gradiente de concentración, la liposolubilidad, el grado de ionización y el tamaño molecular. Las sustancias liposolubles difunden con mayor facilidad que las hidrosolubles (Niesink et al, 1996).

Los xenobióticos actúan sobre los seres vivos cuando éstos se exponen a tales sustancias. La acción de un xenobiótico puede ser local o sistémica. Es local cuando las sustancias actúan de manera inmediata en el sitio de contacto: la piel, las mucosas y vías respiratorias. Las sustancias corrosivas pueden destruir los tejidos o bien producir daños como bronquitis, conjuntivitis o dermatitis (Montoya, 1988). En el caso de la acción sistémica las sustancias requieren ser absorbidas para alcanzar luego su sitio de acción. La absorción de un xenobiótico se define como el paso de esa sustancia desde el sitio en que entra en contacto con el organismo hasta que alcanza la sangre.

Los factores que se consideran de importancia durante la exposición a los xenobióticos son:

a) Disponibilidad física. Generalmente los xenobióticos entran en contacto con los seres vivos debido a la contaminación del ambiente o de los alimentos. En el caso de los humanos, el contacto también se realiza por el consumo de

medicamentos. En este contexto, la liberación de las sustancias químicas a la atmósfera se conoce como emisión, mientras que los vertidos sobre las aguas de ríos, lagos o mares se denomina descarga. Para la toxicología laboral y ambiental es muy importante detectar la presencia de sustancias nocivas en el organismo antes de que se manifiesten clínicamente los daños, especialmente en el caso de las intoxicaciones crónicas causadas por la exposición prolongada a tales sustancias en concentraciones bajas (Klaassen, Watkins, 2001).

b) Propiedades físicas y químicas de los xenobióticos. Determinan de manera importante la cantidad absorbida por los seres vivos y, por lo tanto, la magnitud de la toxicidad. Estas propiedades son: liposolubilidad, hidrosolubilidad, grado de ionización y el peso molecular del compuesto (Klaassen, Watkins, 2001).

c) Vías de ingreso. Los pulmones, la piel y el tracto gastrointestinal son las principales vías de ingreso de los xenobióticos en el organismo de los mamíferos.

1.4.1.1.1 Vías de ingreso de los xenobióticos

a) Vía pulmonar. Los pulmones son una ruta importante para la absorción de gases, vapores y partículas presentes en el aire. En las vías respiratorias se pueden identificar tres regiones: nasofaríngea, traqueo bronquial y alveolar. Los alvéolos constituyen una parte altamente especializada de los pulmones y su función primaria consiste en intercambiar el oxígeno del aire por el bióxido de carbono de la sangre (Jefferies, Turley, 1999).

En general, los gases y los vapores son absorbidos rápidamente desde el epitelio alveolar debido a su gran superficie y vascularización, aunque su eliminación también es rápida. La absorción de gases y vapores depende de su solubilidad en la sangre: los compuestos muy solubles se extraen casi por completo del aire inhalado para ser transferidos a la sangre pulmonar; si estos compuestos son además liposolubles, tenderán a acumularse en los depósitos

grasos del organismo. Para los gases que son poco solubles en la sangre, su absorción es limitada. En este caso, una fracción pequeña de la sustancia inspirada con el aire será transferida a la sangre pulmonar durante la respiración (Niesink et al, 1996).

El tamaño de las partículas determina el sitio de la absorción y la retención de la sustancia inhalada; se debe señalar que retención no necesariamente significa absorción. Las partículas de 5 μm de diámetro (o mayores) generalmente se depositan en la región nasofaríngea; si el diámetro de las partículas se encuentra entre 2-5 μm , éstas pueden alcanzar la tráquea y los bronquios; en cambio cuando el diámetro es inferior a 1 μm es posible que lleguen hasta los alvéolos pulmonares (Córdoba, 2001). Luego de ser depositadas en los alvéolos, algunas partículas pueden ser disueltas y absorbidas en el flujo sanguíneo pulmonar, alcanzando así la circulación sistémica.

En relación con el ambiente laboral, otros factores importantes de la cantidad retenida o absorbida son la frecuencia de la respiración y las características del área de trabajo: ventilación, temperatura y humedad (LaDou, 1999).

b) Vía cutánea. La piel representa una barrera para la absorción de los xenobióticos, por su espesor y porque la capa de células epidérmicas es rica en queratina. Las sustancias lipofílicas se absorben mucho mejor que las sustancias hidrofílicas y la facilidad con la que un xenobiótico penetra en la piel se relaciona con su coeficiente de partición lípido/agua (Hodgson, Levi, 1997).

c) Vía oral. El tracto gastrointestinal es una ruta muy importante para la absorción de los xenobióticos, ya que éstos pueden ser ingeridos con los alimentos o el agua de bebida contaminada. La velocidad de la absorción de los xenobióticos depende

de los siguientes factores: a) propiedades fisicoquímicas de la sustancia (peso molecular, coeficiente de partición lípido/agua, naturaleza ácida o alcalina y grado de ionización) y b) características del sitio de la absorción (superficie y espesor de las membranas, flujo sanguíneo regional, pH del medio y motilidad del tubo digestivo). La absorción rápida se favorece por la baja ionización del compuesto, por el valor alto del coeficiente de partición lípido/agua de las formas no ionizadas y por el pequeño radio atómico o molecular de las sustancias hidrosolubles (Hodgson, Levi, 1997).

I.4.1.2 Distribución de los xenobióticos.

Luego de ingresar en la sangre (absorción), los xenobióticos se distribuyen en los tejidos corporales, lo que les permite llegar a su sitio de acción. El proceso de distribución está determinado por las características propias de las sustancias químicas y del organismo. Estas características condicionan el acceso de los xenobióticos hasta el sitio en donde van a actuar. Por ello, cuando cambian algunos de estos factores se modifica también la amplitud del proceso de distribución, lo que a su vez modifica la magnitud del efecto biológico (Klaassen, Watkins, 2001).

En el organismo de los mamíferos hay tres compartimientos acuosos en donde los xenobióticos se pueden distribuir: plasma sanguíneo, líquido extracelular y líquido intracelular. La amplitud del proceso de distribución se rige por la capacidad de los xenobióticos para cruzar las membranas de las células que separan a estos compartimientos.

El volumen de distribución de los xenobióticos se regula por los siguientes factores que rigen su libre difusión transcelular:

- Coeficiente de partición lípido/agua
- Grado de ionización (pKa)

- Fijación de los xenobióticos a las proteínas plasmáticas y tisulares
- Flujo sanguíneo regional y permeabilidad capilar
- Barrera placentaria y hematoencefálica.

La velocidad de ingreso de las sustancias químicas a los tejidos corporales depende de las velocidades relativas del flujo sanguíneo a través de los lechos capilares respectivos y de la permeabilidad de los capilares al xenobiótico en particular (Armijo, 2003). El paso de los xenobióticos hidrosolubles a través de los capilares presenta una relación de proporcionalidad inversa entre el peso molecular del compuesto y la velocidad de difusión. Es decir, entre más pequeña es la molécula mayor es la velocidad de salida.

Las moléculas de las sustancias químicas son transportadas en la sangre disueltas en el agua plasmática o unidas a la albúmina y a las globulinas. La fijación a las proteínas es un proceso reversible, regido por la ley de acción de masas. El grado de fijación de los xenobióticos depende de la concentración de proteínas en el plasma. Además, en los diferentes tejidos corporales existe una gran variedad de proteínas, lo que determina que el grado de fijación de una sustancia varíe de un tejido a otro. Muchos xenobióticos tienen la capacidad de fijarse a determinados tejidos en los que alcanzan concentraciones mayores que en el resto del organismo, esto se conoce como distribución selectiva (Jaramillo et al, 2006).

En el caso de la barrera placentaria, esta conecta al embrión o al feto con la pared uterina de la madre y separa la circulación materna de la circulación fetal. El interior de la placenta contiene cavidades a las que llega la sangre arterial materna y de las que emergen venas que canalizan la circulación de retorno de la madre.

La transferencia de nutrientes y de xenobióticos madre-feto se realiza a través de las células epiteliales de las vellosidades y del endotelio de los capilares

fetales. Es importante conocer los mecanismos que regulan el paso de los xenobióticos a través de la placenta, por la posible toxicidad de estas sustancias sobre el feto. La mayoría de las sustancias químicas cruzan esta estructura por difusión simple y la velocidad del paso depende de: a) las propiedades fisicoquímicas de los xenobióticos, b) la superficie de transferencia y c) el espesor de la placenta (Klaassen, Watkins, 2001).

El cerebro representa el 2% del peso corporal y, sin embargo, recibe cerca de 16% del gasto cardiaco. Algunas sustancias entran al cerebro con facilidad, muchos compuestos lo hacen con lentitud y otros no entran. Este fenómeno se ha relacionado con el concepto de barrera hematoencefálica (Jaramillo et al, 2006).

Los xenobióticos cruzan la barrera hematoencefálica por difusión simple. En general, las sustancias unidas a las proteínas plasmáticas y los compuestos hidrosolubles permanecen en la sangre y no alcanzan el tejido nervioso. La barrera hematoencefálica no es una barrera absoluta para el paso de los agentes tóxicos al SNC, sino que representa un sitio menos permeable que otras áreas del organismo (Klaassen, Watkins, 2001).

1.4.1.2.1 Volumen aparente de distribución.

El volumen de distribución es un parámetro que relaciona la concentración de un xenobiótico en el plasma o suero con su contenido en el organismo. Por ello, si se considera al cuerpo como un compartimiento único en el que se distribuyen los xenobióticos, el volumen aparente de distribución se expresa como la relación entre la dosis del xenobiótico ingerido y su concentración en el plasma. El cociente que resulta representa el volumen en el que parece estar disuelta la dosis consumida del xenobiótico (Bello, López, 2001).

El volumen aparente de distribución es un dato relacionado con la cinética de distribución de los xenobióticos. Indica el volumen que ocuparía la cantidad

ingerida de una sustancia, conociendo su concentración en la sangre. En general, representa la amplitud con la que un xenobiótico se distribuye en el organismo.

I.4.1.3 Eliminación de los xenobióticos.

El organismo dispone de diversas vías para eliminar a los xenobióticos. Las principales son: los riñones, la bilis, las heces fecales, los pulmones, y en menor grado, la leche materna, la saliva y el sudor. Los xenobióticos pueden ser excretados en su forma estructural original o como metabolitos de los mismos. La velocidad de eliminación de los xenobióticos depende de las velocidades con la que es biotransformado y excretado a través de su vía o vías de eliminación (Forn, 1978).

Los riñones contribuyen a mantener constante la composición del medio interno excretando los productos del metabolismo celular y eliminando a los xenobióticos y sus metabolitos. La eliminación de los xenobióticos a través de la orina es el resultado de tres procesos básicos realizados por las nefronas: filtración glomerular, reabsorción tubular y secreción tubular (Klaassen, Watkins, 2001).

El hígado participa de manera importante en la biotransformación de los xenobióticos y en su excreción biliar. La eliminación de las sustancias tóxicas es un proceso muy eficiente para evitar su acumulación y daño en el órgano blanco. Para tal fin, el transporte activo juega un papel importante en algunas células, como los hepatocitos. Por las heces fecales se excretan los xenobióticos que no fueron absorbidos en el tracto gastrointestinal o los metabolitos que se eliminaron por la bilis y que no se reabsorbieron en el intestino (Niesink et al, 1996).

Los pulmones son los órganos encargados de eliminar sustancias volátiles (gases y vapores). La excreción de los xenobióticos por esta vía se realiza de manera pasiva; así, cualquier tóxico volátil presente en la sangre puede pasar

desde este fluido hasta el aire alveolar, para luego ser eliminado. La eliminación pulmonar de los xenobióticos es el fenómeno inverso al de la absorción, de tal manera que la velocidad de eliminación de los tóxicos volátiles depende de su solubilidad en la sangre, de la frecuencia de la respiración y del flujo sanguíneo en los pulmones. Entre los xenobióticos que se eliminan por los pulmones se encuentran los disolventes orgánicos volátiles (Montoya, 1988).

La excreción de los xenobióticos por la leche materna es un fenómeno importante, porque las sustancias excretadas pueden generar efectos indeseables en el niño alimentado por los senos maternos.

I.5 Daño producido por los xenobióticos en las vías respiratorias.

Desde hace varias décadas, los toxicólogos han apoyado a los clínicos a reconocer los principales síntomas y signos causados por las sustancias tóxicas al actuar sobre los órganos blanco (sitio en el que los xenobióticos ejercen sus efectos nocivos). Algunos tóxicos pueden mostrar selectividad por un órgano blanco específico, mientras que otros actúan en diferentes órganos. En el aparato respiratorio, por ejemplo, se ha podido identificar que bajo los efectos de los tóxicos se puede presentar: edema pulmonar agudo, hipoxia (los gases o vapores tóxicos ocupan el lugar del aire en las vías respiratorias), neumonitis por hipersensibilidad, fibrosis pulmonar progresiva tóxica, cáncer pulmonar, asma, enfisema, hiperpnea o hipopnea (Bordow et al, 2003).

Los compuestos químicos que se emiten al ambiente en forma de gases, humos y vapores (plaguicidas, disolventes orgánicos, metales, entre otros) actúan en el organismo fundamentalmente como asfixiantes simples, es decir, interfieren en el intercambio de gases en los alvéolos pulmonares o en el transporte o uso del oxígeno por las células. La consecuencia de estos procesos es la anoxia tisular (Ladou, 1999). La inhalación de gases puede generar efectos tóxicos en minutos u

horas (toxicidad a corto plazo), sin embargo, también se pueden presentar efectos nocivos a largo plazo por exposición severa o crónica. Algunos de estos efectos son inespecíficos, como la lesión cerebral anóxica; o poco comunes, como bronquiolitis obliterante posterior a la inhalación de óxidos de nitrógeno (Roa et al, 2004).

I.5.1 Sustancias asfixiantes.

Constituyen un grupo numeroso de químicos que actúan ocupando el lugar del aire en las vías respiratorias, de ahí el concepto de simples en su mecanismo, aunque no en sus efectos finales. De acuerdo con sus propiedades fisicoquímicas existen tres variedades de asfixiantes simples:

I.5.1.1 Asfixiantes verdaderos.

Generalmente son gases inertes que desplazan al oxígeno sin causar otros efectos en las vías respiratorias, ejemplos, gases nobles, metano, etano, bióxido de carbono, nitrógeno, acetileno, etc. Los asfixiantes simples representan un riesgo laboral potencial en cualquier lugar en donde se presente la exposición a estos gases dentro de un espacio confinado y mal ventilado (Ladou, 1999). Entre los efectos agudos se encuentran: pérdida rápida del estado de conciencia, coma y lesión cerebral por anoxia; a su vez, los efectos crónicos se manifiestan como lesión residual por anoxia.

I.5.1.2 Asfixiantes tóxicos.

Inicialmente se comportan como asfixiantes simples verdaderos, pero dependiendo de la concentración y tiempo de exposición se absorben y pueden originar intoxicaciones sistémicas. En este grupo se encuentra el monóxido de carbono y el cianuro. La intoxicación por monóxido de carbono es la causa

principal de muerte por inhalación de gases. La mayoría de los casos se debe a exposición ambiental más que laboral (Ladou, 1999). La exposición a monóxido de carbono constituye un riesgo potencial cuando ocurre la combustión incompleta. Cualquier fuente de combustión o proceso industrial con uso de combustible de origen carbónico puede generar monóxido de carbono. Durante la intoxicación aguda se presenta: cefalea, malestar general y alteraciones digestivas, isquemia cardíaca, coma y lesión cerebral por anoxia. La intoxicación crónica incluye infarto al miocardio y lesión anóxica residual (Bordow et al, 2003).

I.5.1.3 Asfixiantes irritantes.

Sustancias que además de la asfixia causan efectos cáusticos locales de intensidad variable lo que, en conjunto, incrementa la gravedad del proceso. En este tipo de asfixiantes se encuentra el humo el cual es una mezcla compleja de gases y partículas, cuyos componentes dependen del material quemado, de la temperatura de la combustión y de la cantidad de oxígeno presente. El monóxido de carbono, los gases irritantes (como el ácido clorhídrico) y las partículas de carbón (hollín) son componentes frecuentes del humo. Las manifestaciones clínicas por inhalación de humo incluyen características tanto de asfixia como de daño irritativo (Ladou, 1999).

La mayoría de los inhalantes irritantes tienen un grado de hidrosolubilidad de moderado a alto y producen irritación severa de todas las mucosas con las que entran en contacto (ojos, nariz, boca y garganta). Sin embargo, muchos gases irritantes no originan sintomatología marcada en las mucosas, pero sí causan lesión de las vías respiratorias con inflamación y edema pulmonar. Los irritantes generan daño tisular mediante mecanismos heterogéneos que incluyen a los radicales libres u agentes oxidantes (Ladou, 1999).

I.6 Enfermedades pulmonares de origen laboral.

Con frecuencia, el aparato respiratorio es el sitio de daño de las exposiciones laborales a los xenobióticos. Como ya se describió, el aparato respiratorio está dividido en tres secciones principales: a) vías respiratorias superiores que comprenden las cavidades oronasales y la laringe, b) vías respiratorias inferiores que incluyen al árbol traqueobronquial, y 3) parénquima pulmonar constituido por los alvéolos.

1.6.1 Datos para la evaluación de enfermedades pulmonares.

Las lesiones en las vías respiratorias dependen del sitio donde actúa el xenobiótico y del daño celular producido. La evaluación cuidadosa de los pacientes con enfermedad pulmonar debe incluir la historia clínica, la exploración física y los estudios de imagen.

a) Historia clínica. Deben explorarse acuciosamente las prácticas en el trabajo, especialmente los tipos y duración de las exposiciones, si existen controles ambientales adecuados y si se utilizan mecanismos de protección de vías respiratorias. Deben obtenerse datos actualizados de higiene industrial relacionados con el nivel de exposición y el xenobiótico al que estuvo expuesto el trabajador (Salas et al, 2005).

b) Examen físico. Es útil aunque no es sensible para detectar daños asintomáticos del tracto respiratorio. Deben evaluarse los signos vitales y el nivel de dificultad respiratoria, si es que existe, e identificarse la presencia de cianosis y dedos hipocráticos. La piel y los ojos pueden tener signos de irritación e inflamación; las áreas orofaríngea y nasal deben examinarse para buscar inflamación, úlceras y pólipos (Roa et al, 2004).

c) Estudios de imagen. La radiografía de tórax forma parte del estudio cuando se sospecha enfermedad pulmonar. Las radiografías de los pulmones aparecen muy

anormales en personas expuestas de manera crónica a sustancias como el óxido de hierro o el óxido de estaño. Las anomalías en las radiografías de tórax no necesariamente se correlacionan con el grado de deterioro o incapacidad pulmonar (Salas et al, 2005).

I.6.2 Asma laboral.

El asma es un cuadro patológico caracterizado por obstrucción respiratoria (que es reversible de modo espontáneo o con tratamiento), inflamación e hiperreactividad de las vías respiratorias, ante una gran variedad de estímulos. En el asma laboral existe obstrucción respiratoria variable y/o hiperreacción debida a exposiciones a los contaminantes químicos laborales (Pearsons, Heffner, 2001). La lista de sustancias en el lugar de trabajo que han demostrado ser la causa de asma, crece cada día, conforme se agregan nuevos materiales y procesamientos. El asma de origen laboral representa aproximadamente el 15% de todos los casos de asma. Además, cuando los trabajadores sufren de esta afección e ingresan en una fábrica contaminada por xenobióticos, el asma es agravada por el ambiente laboral (Roa et al, 2004).

Hay dos tipos principales de asma laboral:

- a) Asma inducida por una sustancia sensibilizante, la cual requiere de un tiempo variable para que se manifieste el problema fisiopatológico (proceso de sensibilización a una sustancia presente en el sitio de trabajo).
- b) Asma inducida por irritantes, la cual es causada por exposición intensa durante un corto tiempo a estas sustancias, ocurre sin un periodo de latencia después de la exposición al contaminante (polvo, aerosol, vapor o gas irritante).

El asma inducida por sensibilizantes se caracteriza por una respuesta inmune específica a la sustancia etiológica. El asma inducida por irritantes

involucra una hiperreactividad respiratoria persistente e inespecífica y puede ser causada por una sola exposición intensa, aunque la exposición a concentraciones bajas por periodos prolongados también puede causar la enfermedad (toxicidad crónica). La inflamación de las vías respiratorias actualmente representa la característica principal del asma (Chaparro et al, 1998). En efecto, las vías respiratorias de los pacientes asmáticos se caracterizan por tener: 1) infiltrado con células inflamatorias (en especial eosinófilos), 2) edema y 3) pérdida de la integridad epitelial. Así, en un individuo previamente sensibilizado, la inhalación de un xenobiótico permite que éste interactúe con las células de las vías respiratorias que tienen anticuerpos específicos en la superficie. La interacción inicia una serie de eventos que conducen a la inflamación de las vías respiratorias (Bordow et al, 2003).

La inhalación de la sustancia etiológica específica en un trabajador con asma, inducida por sensibilizantes químicos, a menudo desencadena broncoconstricción de inicio rápido pero autolimitada (respuesta temprana). Además, en los trabajadores sensibilizados ocurre una reacción retrasada de 4 a 8 horas (respuesta tardía), la cual se caracteriza por inflamación de las vías respiratorias, obstrucción persistente e hiperreacción de las mismas (Pearsons, Heffner, 2001). En algunos trabajadores existe una respuesta dual, mientras que en otros solo hay una respuesta tardía aislada. La relación entre el asma y la exposición a los xenobióticos en el lugar de trabajo se apega a cualquiera de los siguientes patrones: 1) los síntomas sólo se presentan cuando el trabajador está en el área de trabajo, 2) los síntomas mejoran durante los fines de semana o vacaciones, 3) los síntomas aumentan de manera progresiva en el transcurso de la semana y 4) los síntomas mejoran después de un cambio en el ambiente de trabajo (Roa et al, 2004).

I.6.3 Neumonitis por hipersensibilidad.

La neumonitis por hipersensibilidad (NH), conocida también como alveolitis alérgica extrínseca, resulta de la respuesta inmunológica a varios antígenos biológicos y químicos inhalados. Ramazzini (1713) describió la NH como un síndrome respiratorio agudo que se presenta en los trabajadores que manejan de forma inadecuada los granos secos de los cereales.

Los antígenos inhalados tienen un tamaño de 1-5 μm y, por lo tanto, el punto de lesión pulmonar se localiza en las vías aéreas distales y en los alvéolos. Hasta un 50% de los individuos con exposición intensa pueden desarrollar anticuerpos a un antígeno inhalado, pero solo un pequeño porcentaje desarrolla la enfermedad. Las tasas de prevalencia se han estimado de 5-15% en una población expuesta y parecen depender del tipo de antígeno y la susceptibilidad del huésped (Bordow et al, 2003).

La NH puede presentarse en forma aguda, subaguda o crónica. La enfermedad aguda, que es la forma más común, se produce después de que un individuo tuvo una exposición sensibilizante previa a un antígeno particular. Aproximadamente, entre cuatro y seis horas después de la reexposición, el individuo experimenta el comienzo súbito de un síndrome parecido a la gripe. Los síntomas incluyen: tos no productiva, fiebre, escalofríos, disnea, mialgia y malestar (Pearsons, Heffner, 2001). Los hallazgos físicos más llamativos son la taquipnea, taquicardia y los estertores inspiratorios en las bases pulmonares. Estos signos y síntomas persisten durante 18-24 horas después de la exposición y luego remiten de forma espontánea.

Los episodios agudos se acompañan típicamente de una leucocitosis. El factor reumatoide se ha detectado en más del 50% de los pacientes que experimentan episodios repetidos. Existe también un aumento considerable en el

número de linfocitos T. La interrupción de la exposición, en las primeras fases de la enfermedad, permite la resolución gradual de las alteraciones de la función pulmonar en un plazo de días a semanas. En la enfermedad avanzada, se puede desarrollar insuficiencia pulmonar progresiva e hipoxia crónica.

I.6.4 Fiebre por inhalación de contaminantes laborales.

Se presenta en varios síndromes caracterizados por síntomas parecidos a la gripe, de corta duración pero debilitantes, después de la exposición a polvos orgánicos, gases poliméricos y metálicos. Además de la fiebre, los síntomas incluyen escalofríos, mialgias, cefalea, malestar, tos y molestias en el pecho (Bordow et al, 2003).

En contraste con el asma laboral y la NH, las cuales requieren de susceptibilidad y/o sensibilización, la tasa de ataques de las fiebres por inhalación es alta; por ejemplo, la mayoría de los trabajadores experimenta los síntomas como resultado de una exposición intensa a las sustancias etiológicas.

I.6.5 Fiebre por inhalación de gases poliméricos.

Las propiedades del teflón (resistencia, estabilidad térmica e inercia química) lo hacen un producto de amplio uso en la manufactura. Al calentarse a temperaturas superiores a 300 °C, se forman numerosos productos de degradación que pueden estar relacionados con el síndrome.

La exposición a concentraciones altas de gases poliméricos causa fiebre durante varias horas. A menudo esto ocurre hacia el fin del turno o en la noche, después de concluir la jornada laboral. Los síntomas, signos y hallazgos de laboratorio de la fiebre por gases poliméricos son: irritación de la garganta, fiebre, escalofríos, mialgias, malestar y tos no productiva, en ocasiones se presentan náuseas, vómitos y dolor de cabeza. El síndrome es autolimitado y se resuelven

entre 12 a 48 horas. Finalmente, la exposición a concentraciones muy altas de gases poliméricos genera neumonitis química grave con edema pulmonar (Fishman et al, 2002).



II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los retos para las empresas manufactureras que utilizan sustancias químicas en sus procesos de producción son enormes, cuando trata de controlar los efectos adversos en la salud de los trabajadores expuestos, ya que la instalación de sistemas de control ambiental, el monitoreo de los niveles de concentración de contaminantes y el equipo de protección personal no son suficientes para garantizar la salud de los trabajadores.

Esta problemática se vuelve compleja al no tener control sobre los hábitos de salud de los trabajadores ajenos a la vida laboral y que potencian las enfermedades profesionales diagnosticadas durante su vida laboral. En relación a nuestro caso de estudio, el proceso de manufactura de sellos implica la exposición a humos y vapores que se escapan durante el proceso de vulcanización del caucho sintético y que provienen de una mezcla de polímeros, óxido de zinc (ZnO), negro de humo, catalizadores y aceites. Además, dependiendo del acabado, se requiere aplicar sobre el sello recubrimiento y adhesivo que contiene xileno, tolueno, etilbenceno y acetona. El material avanza por una línea de hornos a temperaturas entre los 250 y 300°C. La mayor parte de los productos de caucho combinan diferentes materiales. La aplicación de calor y presión inicia las reacciones cruzadas que definirán la forma y características del producto final. La exposición principal de los trabajadores es al humo durante el proceso conocido como curación (mezcla compleja que se produce por la volatilización de compuestos de caucho, aditivos e impurezas).

En la fábrica donde se realizó este estudio, existen más de 50 sustancias químicas que se utilizan en el proceso de producción. Es de señalarse que anualmente, desde el inicio de operaciones hace 10 años, el personal de Seguridad e Higiene Industrial de la empresa, ha realizado estudios de

concentración de sustancias químicas en el ambiente laboral, sin encontrarse que alguna de ellas supere los niveles máximos permitidos por la normatividad nacional e internacional. Por ello, no ha sido sencillo identificar la sustancia(s) que genera(n) los problemas de salud referidos por un 30% de los trabajadores, de acuerdo a los registros existentes en el libro de consultas de Servicio Médico de la empresa. De acuerdo a estos registros, a partir de la tercera semana de haber ingresado a la planta, es decir, haber estado expuesto al ambiente laboral de la planta de producción, el 30% de los trabajadores de nuevo ingreso manifiestan una serie de síntomas los cuales incluyen: dolor de pecho, fiebre, tos y cefalea, y que desaparecen con el paso de unos días.

En los primeros años de operación de la planta, cuando un trabajador presentaba tales síntomas, éstos eran confundidos con un cuadro gripal; posteriormente, se optó por canalizar a los trabajadores para la atención externa y se les recomendó reposo durante tres a siete días, o bien se analizó la posibilidad de un cambio de área, lo cual fue poco factible porque se contaba con una sola nave de producción (esto no retiraba al trabajador de la exposición). Posteriormente, en la fábrica se les atendió con broncodilatadores y sesiones de oxigenación.

A pesar de las medidas anteriores, la prevalencia del problema de salud en el personal de nuevo ingreso aumentó, por lo que se implementó una pausa de reposo adicional al horario de comida, para el personal de nuevo ingreso, durante la cual se realizan ejercicios ventilatorios, lo que dio como resultado una reducción del problema (aunque sin llegar a la eliminación), con manifestaciones de intoxicación en los trabajadores. Por ello, se decidió realizar gasometrías al personal que presentaba el cuadro de intoxicación, encontrándose un cuadro de hiperventilación.

Por lo anterior, surgió la necesidad de desarrollar un estudio toxicológico para identificar manifestaciones de daño temprano en los trabajadores (biomarcadores), por la exposición a la mezcla de xenobióticos presentes en los vapores y humos del ambiente laboral.

II.1 Perfil toxicológico de sustancias utilizadas.

Para subrayar la importancia toxicológica del problema, a continuación se describen las sustancias utilizadas en el proceso de producción de los sellos de caucho sintético y que pueden estar involucradas en la generación de los efectos tóxicos de los trabajadores.

a) Polímero de Etileno-Propileno-Dileno no conjugado (EPDM). Sólido insoluble en agua con temperatura de descomposición mayor a los 200°C. Las rutas primarias de ingreso en los trabajadores son por contacto con la piel, los ojos y la inhalación de gases y humos, emitidos en el procesamiento térmico. Éstos pueden irritar los sitios de contacto. Aunque no existe un límite de exposición a este producto, la OSHA recomienda 15 mg/m³ (en polvos totales) y 5 mg/m³ (fracción respirable). Entre los componentes de esta sustancia se encuentran: 5-etiliden-2-norborneno, ciclohexano y hexano.

b) Negro de humo. Polvo de color negro, se maneja a granel empacado en sacos, insoluble en agua, temperatura de descomposición mayor a 300 °C. Rutas de ingreso en los trabajadores: piel, ojos y vías respiratorias. El contacto con esta sustancia produce irritación de los ojos y molestias en el tracto respiratorio, cuando se rebasan los límites de exposición. La OSHA y la STPS establecen como límite de exposición 3.5 mg/m³

c) Polvo de zinc. Polvo fino de color azul que reacciona con el agua. El 95% de esta sustancia es Zn y el 5% restante es ZnO. Las rutas de exposición son: la piel, los ojos, la ingestión y la inhalación. Produce irritación de los ojos (lagrimeo y enrojecimiento), de la piel (enrojecimiento y comezón), del tracto respiratorio (tos, insuficiencia respiratoria y dolor de garganta) y de las mucosas nasales. Cuando es absorbido genera los síntomas conocidos como “fiebre de humo de metal o temblor de zinc” que incluyen: escalofrío, fiebre, dolor muscular, náusea y vómito. Este proceso es autolimitado.

d) Aceite parafínico. Es un líquido ámbar insoluble en agua, contiene aceite mineral parafínico y aditivos, la temperatura de inflamación es de 298°C. Las rutas de exposición son la piel, los ojos, la ingestión oral y la inhalación. El contacto prolongado puede causar dermatitis y la exposición excesiva a los vapores genera irritación de la nariz y de las vías respiratorias. El límite de exposición es de 5 mg/m³.

e) Adhesivo industrial. Líquido de color café insoluble en agua, su descomposición genera CO₂, CO, Cl y HCl. Las rutas primarias de contacto son: los ojos, la piel, los pulmones y la boca. Puede ser absorbido a través de la piel (la exposición prolongada causa dermatitis). Irrita los ojos y el sistema respiratorio causando una variedad de síntomas como resequedad de garganta, dolor de pecho e insuficiencia respiratoria. Además, puede deprimir al sistema nervioso central generando: dolor de cabeza, mareo, pasos temblorosos, confusión, inconciencia y coma. Aplicado a temperaturas elevadas libera vapores que producen cianosis, en ausencia de suficiente ventilación o protección respiratoria adecuada. Algunos de sus ingredientes y los límites de exposición son: xileno (435

mg/m³), metil-isobutil-cetona (410 mg/m³), tolueno (200 ppm), etilbenceno (435 mg/m³), acetona (2,400 mg/m³).



III. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.

Con esta investigación se busca identificar la presencia de alteraciones fisiopatológicas tempranas en los trabajadores expuestos a los xenobióticos que contaminan el ambiente laboral, durante la fabricación de sellos de caucho sintético. Esto puede conducir a la identificación de marcadores biológicos que permitan prevenir daños mayores o irreversibles al sistema respiratorio de los trabajadores expuestos.

Si lo anterior se demuestra, los resultados de esta investigación pueden beneficiar al personal de las empresas dedicadas a la fabricación de sellos de caucho sintético. Los obreros tendrán información clara sobre los riesgos para su salud por el trabajo que desarrollan, lo que les generará satisfacción y confianza en las medidas que toma la empresa para proteger su integridad física. Además, los directivos y accionistas tendrán información toxicológica confiable para tomar decisiones en aspectos relacionados con: el cambio de materias primas, la inversión en equipos de control ambiental y el personal susceptible de padecer problemas de salud ocupacional. Asimismo, las autoridades de salud y los médicos de empresa podrán tomar medidas preventivas con los pacientes que presenten los signos y síntomas respiratorios.

IV. OBJETIVOS

IV.1 Objetivo General.

Analizar la influencia del ambiente de trabajo en la generación de estrés oxidativo de obreros expuestos a sustancias contaminantes, emitidas durante el proceso de fabricación de sellos de hule de caucho sintético.

IV.2 Objetivos Específicos.

Analizar el daño en la salud de los trabajadores de nuevo ingreso expuestos a xenobióticos contaminantes del ambiente laboral, durante las primeras semanas de ingreso, mediante:

- a) Biometrías hemáticas.
- b) Las concentraciones de malondialdehido (MDA) en sangre.
- c) Las concentraciones de trifosfato de adenosina (ATP) en sangre.

V. HIPOTESIS.

La exposición de los trabajadores de nuevo ingreso a las sustancias que contaminan el ambiente en las fábricas de sellos de caucho sintético, genera un proceso de inflamación de las vías respiratorias acompañado de aumento en el estrés oxidativo celular.

VI. VARIABLES

- Biometrías hemáticas.
- Concentraciones de MDA y de ATP en la sangre.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS.

El estudio se realizó en una población de 28 personas con las características requeridas para ser contratadas por la empresa, tales características son: hombres y mujeres de entre 18 y 35 años, con nivel de escolaridad mínimo de secundaria. Es un muestra por conveniencia, la cual fue dividida en dos grupos: controles (n=12) y expuestos a contaminantes laborales (n=16). Es un estudio descriptivo, observacional, comparativo, transversal.

VII.1 Criterios de Inclusión

Para el grupo de expuestos, se incluyó a las personas que habían cumplido tres semanas de haber ingresado y laborado en diferentes operaciones de manufactura, en el área de producción Planta 1, sin considerar que si manifestaran o no manifestaran síntomas de inflamación en vías respiratorias.

Para el grupo control, se incluyó a personas que fue su primer día en el proceso de inducción a la empresa, el cual se realiza en una sala de capacitación, por lo tanto, no habían sido expuestos al ambiente laboral de producción en Planta 1 y sin datos patológicos.

VII. 2 Criterios de Exclusión

Para el grupo de expuestos, no se incluyó a personal con antigüedad superior a tres semanas ni contratistas que esporádicamente acudieran a realizar algún trabajo en la planta.

Para el grupo control, no se incluyó a personal que en su historia clínica manifestara ser fumador.

En todos ellos se realizaron:

a) Biometrías hemáticas.

Se obtuvieron muestras de sangre de la vena radial y las biometrías hemáticas se realizaron por citometría de flujo con conteo celular por impedancia eléctrica (Contador Electrónico Cell Dyn Modelo 1700), colorimetría y microscopía de campo claro:

- 1) **Serie roja:** eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media, concentración media de hemoglobina corpuscular y morfología de eritrocitos.
- 2) **Serie blanca:** leucocitos, linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos, neutrófilos segmentados y neutrófilos en banda.
- 3) Otros: plaquetas y su morfología.

VII.4 Determinación de malondialdehído en sangre.

La concentración del malondialdehído en sangre se cuantificó por el método espectrofotométrico reportado por Draper y Hadley (1990).

VII.5 Determinación de trifosfato de adenosina (ATP) en sangre.

La concentración de ATP en la sangre se cuantificó mediante el método de bioluminiscencia establecido por Beutler y Baluda (1964).

VIII. RESULTADOS.

Los resultados obtenidos de este trabajo fueron analizados con las pruebas estadísticas de ANOVA y de Tukey-Kramer, utilizando el programa Graph-Pad.

VIII.1 Valoración de las Biometrías hemáticas.

El análisis de las biometrías hemáticas del grupo control y del grupo expuesto a los contaminantes laborales se presenta en los Cuadros 1 y 2 respectivamente.

Grupo Control	Comentario
C-1	BH normal
C-2	Linfocitosis relativa
C-3	Linfocitosis relativa
C-4	Eritrocitosis sin poliglobulia
C-5	Hematocrito en el límite normal superior
C-6	BH normal
C-7	Linfocitosis relativa
C-8	Linfopenia relativa
C-9	BH normal
C-10	BH normal
C-11	Linfocitosis relativa
C-12	BH normal

Cuadro 1.- Análisis de las biometrías hemáticas del grupo control.

Grupo Expuesto	Comentario
E-1	BH normal
E-2	BH normal
E-3	Eosinofilia
E-4	Linfopenia y neutrofilia relativa.
E-5	Anemia macrocítica, hipocrómica, anisocitosis y neutrofilia relativa
E-6	Eosinofilia importante, hipocromia sin anemia
E-7	Anemia normocítica y normocrómica leve
E-8	Neutrofilia relativa. Hipocromia sin anemia
E-9	Linfopenia relativa. Eosinófilos en límite normal superior
E-10	Anemia hipocrómica. Leucocitosis con neutrofilia
E-11	Eosinófilos en límite normal superior
E-12	Eosinófilos en límite normal superior
E-13	Neutrofilia relativa
E-14	BH normal
E-15	Linfocitosis relativa
E-16	Linfocitosis relativa

Cuadro 2.- Análisis de las biometrías hemáticas del grupo de trabajadores expuestos a los contaminantes de una fábrica de sellos de caucho sintético.

La información obtenida de las biometrías hemáticas mostró un incremento significativo en la cuenta de leucocitos, a expensas de los eosinófilos como se puede observar en los gráficos (Figuras 1 y 2):

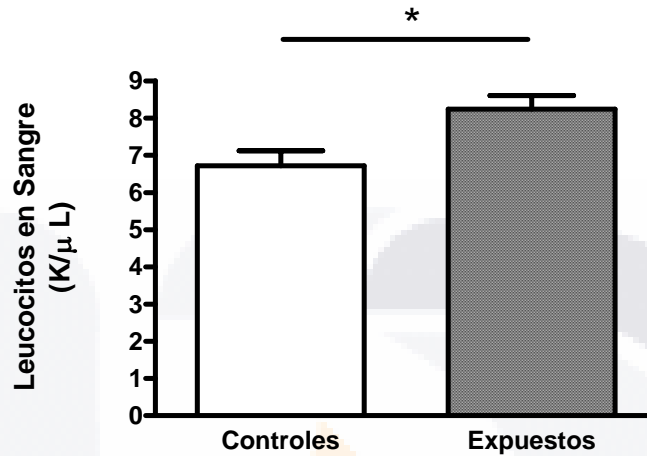


Figura 1. Leucocitos en sangre de trabajadores expuestos a humos y vapores de xenobióticos empleados en la fabricación de sellos de caucho sintético.

Se expresan los valores medios (\pm EEM), (* $P < 0.05$).

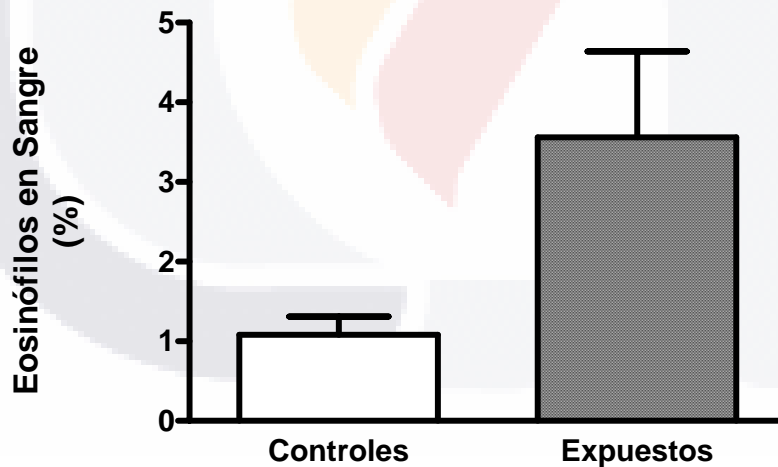


Figura 2. Eosinófilos en sangre de trabajadores expuestos a humos y vapores de xenobióticos empleados en la fabricación de sellos de caucho sintético.

Se expresan los valores medios (\pm EEM).

VIII.2 Valoración del estrés oxidativo.

Con relación al grupo control, en los trabajadores expuestos a los contaminantes del ambiente laboral aumentó de manera significativa la concentración de malondialdehído en la sangre (Figura 3).

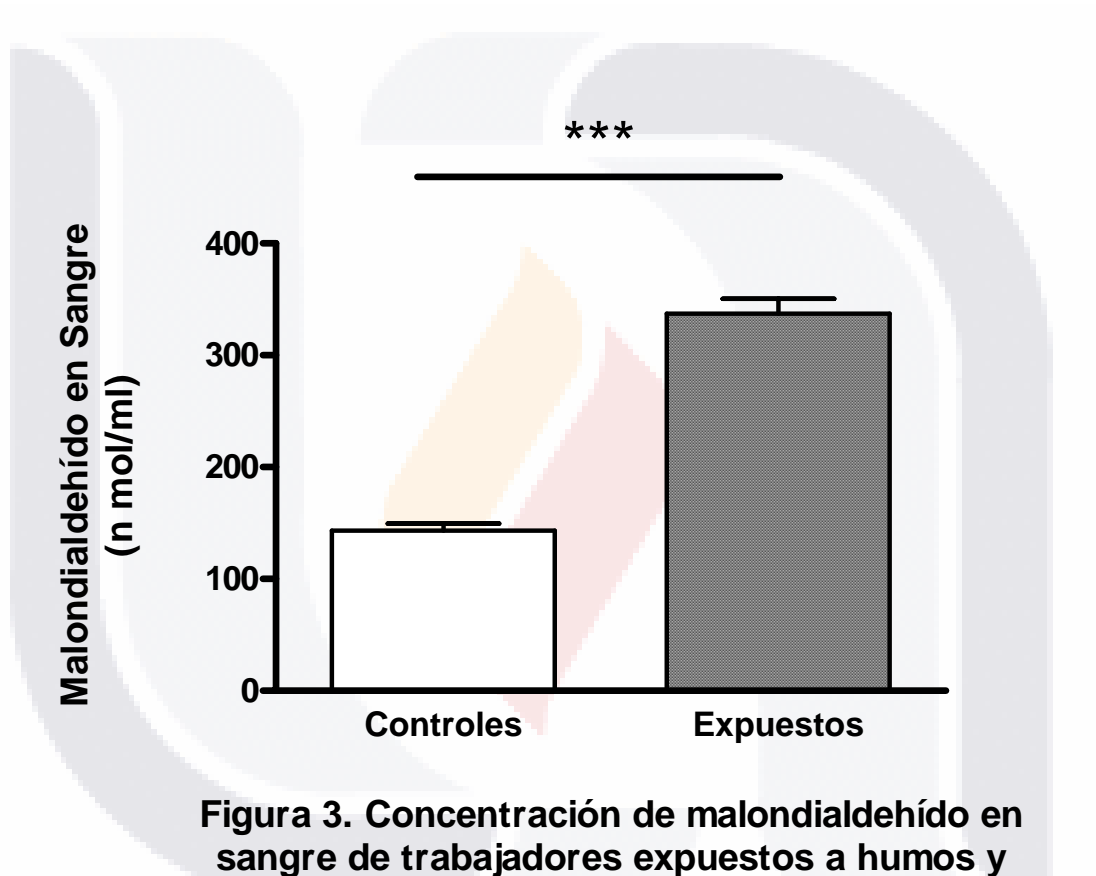


Figura 3. Concentración de malondialdehído en sangre de trabajadores expuestos a humos y vapores de xenobióticos empleados en la fabricación de caucho sintético. Se expresan los valores medios (\pm EEM), (*) $P < 0.0001$).**

VIII.2 Valoración de trifosfato de adenosina.

Además, en los trabajadores expuestos a los contaminantes laborales disminuyó significativamente la concentración de trifosfato de adenosina (ATP) en la sangre (Figura 4).

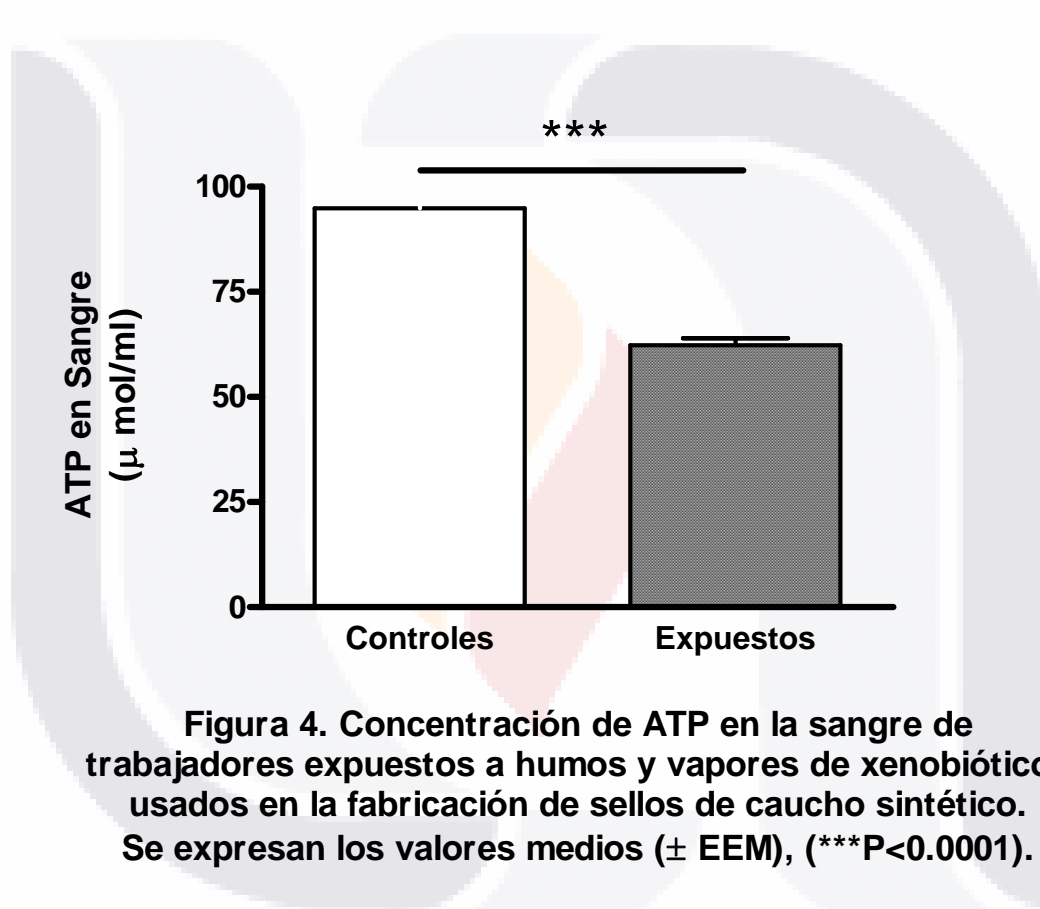


Figura 4. Concentración de ATP en la sangre de trabajadores expuestos a humos y vapores de xenobióticos usados en la fabricación de sellos de caucho sintético. Se expresan los valores medios (± EEM), (*)P<0.0001).**

IX. DISCUSIÓN.

Los obreros que participaron en este estudio estuvieron en contacto con una mezcla de diversos xenobióticos y partículas contaminantes del ambiente laboral que son capaces de irritar o lesionar la piel, las mucosas y los pulmones, entre ellos: negro de humo, óxido de zinc, ciclohexano, hexano, aceite parafínico, adhesivo industrial, xileno, metil-isobutil-cetona, tolueno, etilbenceno y acetona. Entre otras alteraciones, esto posiblemente les generó un proceso inflamatorio de las vías respiratorias acompañado de problemas de hipoxia y repercusiones posibles en el incremento del estrés oxidativo celular.

Debe señalarse que la inflamación es una respuesta fisiológica con la que el organismo se defiende de agresiones producidas por diversos agentes (bacterias, virus, xenobióticos, partículas suspendidas en el aire, etc.). La respuesta inflamatoria consta al menos de tres fases: a) aguda, que es la respuesta inicial al daño de un tejido, b) subaguda, en la que llegan al tejido lesionado células sanguíneas y sustancias de tejidos adyacentes que participan en la inflamación y c) crónica, en la que hay degeneración y fibrosis de los tejidos afectados. El número de células y de sustancias que actúan como mediadores químicos en la inflamación es amplio (Laso y Encinas, 2001).

En este trabajo, la eosinofilia encontrada en los obreros expuestos a los contaminantes del ambiente laboral puede relacionarse con la presencia de un proceso inflamatorio ubicado en las vías respiratorias, ya que los obreros presentaron accesos de tos y manifestaron tener sensación de asfixia, entre otros signos y síntomas. Al respecto, es pertinente señalar que diversos estudios clínicos y experimentales han estudiado la relación entre la inflamación y las alteraciones funcionales de las vías respiratorias. McKusker et al (2002) al colocar solución de ovoalbúmina en la nariz de ratones, demostraron la presencia de inflamación acompañada de concentraciones elevadas de interleucina 5 (IL-5) y de

eosinófilos, tanto en la mucosa nasal como en la bronquial. A su vez, Braunstahl et al (2001) estudiaron la expresión de moléculas de adhesión en biopsias nasales y bronquiales, obtenidas antes de y después del reto nasal con alergenos, en pacientes con rinitis estacional. A las 24 horas, encontraron un aumento significativo de los eosinófilos en el epitelio nasal y bronquial, lo que relacionaron con la expresión de moléculas de adhesión; también encontraron un incremento significativo del número de eosinófilos y de la concentración de IL-5 en las muestras de sangre de las personas estudiadas.

Ahora bien, el incremento de la concentración de malondialdehído y la disminución de la concentración de ATP en la sangre de los trabajadores expuestos a los contaminantes ambientales, son indicadores de la presencia aumentada de estrés oxidativo celular en estos individuos. El estrés oxidativo puede ser producido por especies reactivas de oxígeno (ERO) o por metabolitos muy reactivos (compuestos electrofílicos) derivados de la biotransformación de algunos xenobióticos.

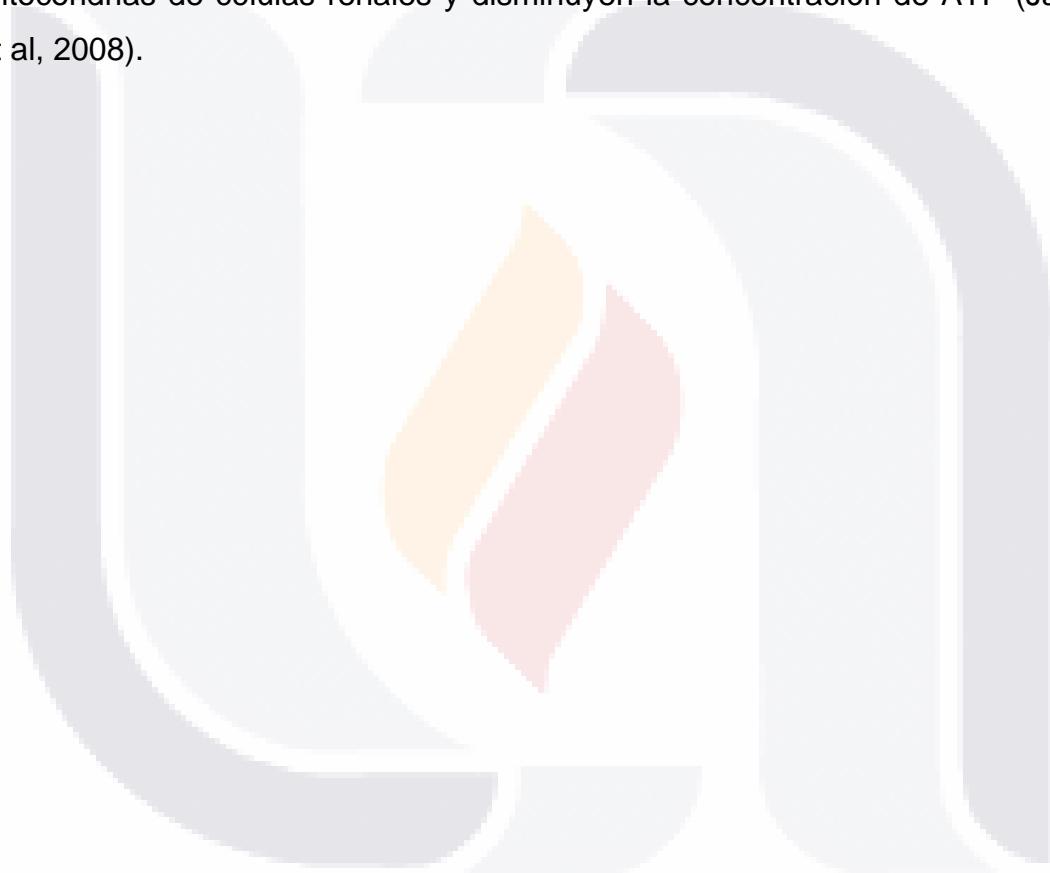
En este contexto, se sabe que las ERO se producen durante la función normal de las células e incluyen al radical hidroxilo, al anión superóxido y al peróxido de hidrógeno. Estas especies son altamente reactivas y pueden lesionar estructuras o moléculas celulares como la oxidación de lípidos de las membranas, de proteínas y del ADN (Matés JM, 2000). En condiciones normales, los sistemas antioxidantes de las células evitan las alteraciones causadas por las ERO; sin embargo, cuando aumenta su generación hasta un nivel que supera a los antioxidantes celulares aparece el *estrés oxidativo*. Los antioxidantes son sustancias que retardan o previenen la oxidación de moléculas o estructuras de las células. La prevención de la oxidación es un proceso esencial en todos los organismos aeróbicos, de tal manera que la disminución de la protección antioxidante puede producir citotoxicidad, alergias, mutagenicidad y/o

carcinogenicidad (Tamagno et al., 1998). Además, se han reportado diversas enfermedades en las que están involucrados los radicales libres derivados de algunos xenobióticos, ejemplos: a) pulmones (asbestosis, enfisema y fibrosis pulmonar), b) cerebro (enfermedad de Parkinson y procesos inflamatorios) y c) ojo (retinopatía y cataratas) (Kehrer J, 1993).

El daño producido por las ERO sobre las membranas de las células es conocido como lipoperoxidación. Durante este proceso, la degradación de los ácidos grasos no saturados genera malondialdehído (MDA), una sustancia utilizada como biomarcador del estrés oxidativo celular. Debe señalarse que la lipoperoxidación aumenta la rigidez de la membrana y disminuye la presencia de enzimas y receptores en esta estructura celular (Kehrer J, 1993). En este contexto, ha sido publicado que la administración de Fe y eritropoyetina para controlar la anemia de pacientes con insuficiencia renal crónica incrementan el estrés oxidativo, lo cual fue identificado por el aumento de la concentración de MDA y la disminución de la concentración de glutatión reducido (GSH) en la sangre (Herrera et al, 2001). Por otra parte, Muntané et al (1995) demostraron que la administración de hierro en animales con inflamación aguda o crónica (producida por carragenina) incrementa la producción de radicales superóxido (O_2^-) y la lipoperoxidación.

Finalmente, conviene señalar que el ATP es un compuesto que almacena y proporciona energía química para un gran número de reacciones celulares. Por ello, la determinación de ATP permite valorar la capacidad energética de las células (Fischbach, 1997). Cuando los radicales libres afectan las membranas de las mitocondrias disminuye la concentración de ATP celular. En efecto, para estudiar la influencia del estrés oxidativo sobre el metabolismo energético y la lipoperoxidación en eritrocitos de humano, éstos fueron incubados con concentraciones crecientes de peróxido de hidrógeno (0.5-10 mM), encontrándose

una disminución dosis-dependiente en la concentración de ATP (Tavazzi et al, 2000). Además, se ha demostrado que la exposición de animales de experimentación a hidrocarburos halogenados, como el tetracloruro de carbono, genera metabolitos altamente reactivos que lesionan la membrana de las mitocondrias de células renales y disminuyen la concentración de ATP (Jaramillo et al, 2008).



X. CONCLUSIONES.

La información generada de este trabajo nos permite concluir que los problemas de salud que se presentan en los trabajadores de nuevo ingreso, expuestos a sustancias contaminantes del ambiente laboral, durante la fabricación de sellos de caucho sintético, se relacionan con:

- a) La posible presencia de un proceso inflamatorio en las vías respiratorias.
- b) La generación de estrés oxidativo tisular.
- c) El daño en la estructura de las membranas celulares causado por lipoperoxidación: aumento en la concentración de malondialdehido (MDA) y disminución en la concentración de ATP en la sangre.

Por lo tanto, consideramos que la identificación y cuantificación del MDA y del ATP en la sangre son de utilidad clínica para valorar los riesgos de la salud de los trabajadores expuestos a los contaminantes laborales ya citados.

Sugerimos incluir la determinación de MDA y ATP en los exámenes médicos periódicos del personal, lo que alertará sobre procesos oxidativos en el organismo de los trabajadores y permitirá prevenir daños irreversibles en la salud de ellos.

XI. BIBLIOGRAFÍA.

- Armijo, JA, Farmacocinética-Absorción, distribución y eliminación de los fármacos, en Farmacología Humana Jesús Flores, editor, Masson, 4ª edición, 2003.
- Bello Gutierrez, J., López de Cerain Salsamendi, A., Fundamentos de Ciencia Toxicológica, Diaz de Santos, editor, 2001.
- Beutler E, Baluda MC: Simplified determination of blood adenosine triphosphate using the firefly system. Blood, 23: 688, 1964.
- Bordow RA, Ries AL, Morris TA, Neumología, Editorial Marban Libros, S.L., Madrid, 598, 2003.
- Braunstahl GJ, Overbeek SE, KleinJan A, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ: Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. J Allergy Clin Immunol, 107: 469-476, 2001.
- Chaparro C, Awad CE, Torres CA, Neumología, Quinta edición, Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, 637, 1998.
- Cordoba, Dario. Toxicología. 4ª Edición. Manual Moderno. Bogota, Colombia. 858. 2001.
- Draper H, Hadley M: Methods of Enzymology, 186: 421, 1990.
- Fischbach FT: Manual de pruebas diagnósticas. Ed. McGraw-Hill Interamericana, 5ª. Edición, México, pp: 1149, 1997.
- Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, Manual of pulmonary diseases and disorders, 3a edición, New York, 1174, 2002.
- Forn, J., Excreción de los fármacos, en: Bases farmacológicas de la terapéutica medicamentosa, Veldecasas FG y Laporte J, editores, 1978.
- Henderson, RF, Finding a biomarker is a first step. Biomarkers: Medical and Workplace Applications, Joseph Henry Press, Washington, DC, 1998.

- Hernández R, Fernández C, Baptista P, Metodología de la investigación, Ed. McGraw-Hill Interamericana, Mexico, DF, 505, 1997.
- Hernberg, S. Biochemical and Clinic effects and Responses as Indicated by Blood Concentration, RL Singhal, JA Thomas Urban, Schwarzenberg, editors, Baltimore, 1980.
- Herrera J, Nava M, Romero F, Rodríguez-Iturbe B: Melatonin prevents oxidative stress resulting from iron and erythropoietin administration. *Am J Kidney Dis*, 37(4): 750-757, 2001.
- Hodgson, E, Levi, E., Absorption and distribution of toxicants, Appleton & Alnge, Second edition, 27-51, 1997.
- Jaramillo JF, Rincón SA, Posadas RA, Toxicología Básica, Universidad Autonoma de Aguascalientes, Univerisidad de Guadalajara, Universidad Juárez del Estado de Durango, Aguascalientes, Guadalajara, Durango, 331, 2006.
- Jaramillo JF, Rodríguez VML, Rincón SA, Martínez MC, Ortiz GG, Llamas VJ, Posadas RA, Reyes JL: Acute renal failure induced by carbon tetrachloride in rats with hepatic cirrhosis. *Annals of Hepatology*, 7(4): 331-338, 2008.
- Jefferies, A., Turley, A., Lo esencial en aparato respiratorio, Ediciones Harcourt, S.A., España, 242, 1999.
- Kehrer JP: Free radicals as mediators of tissue injury and disease. *Critical Reviews in Toxicology*, 23(1): 21-48, 1993.
- Klaassen, Curtis D.; Watkins III, John B. Manual de Toxicología. 5a Edición. McGraw-Hill Interamericana. México. 981. 2001.
- Ladou J. Medicina laboral y ambiental. Traducción a la 2ª edición en ingles. México. Editorial El Manual Moderno. 1999.
- Laso Guzmán FJ, Encinas IP: Formas inespecíficas de la respuesta orgánica-Reacción inflamatoria. En *Fundamentos de Fisiopatología* (Esteller A y Cordero M, Eds.), McGraw Hill-Interamericana, Cap. 1, 3-29, 2001.

- Matés JM: Effects of antioxidante enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. *Toxicology*, 153: 83-104, 2000.
- McCusker Cusker C, Chicoine M, Hamid D, Mazer B: Site-specific sensitization in a murine model of allergic rhinitis. Role of the upper airway in lower airway disease. *J Allergy Clin Immunol*, 110: 891-898, 2002.
- Montoya Cabrera M. A. Intoxicaciones y Envenenamientos, México DF, Intersistemas, S.A. de C.V. 245. 2002.
- Montoya, Miguel A. Toxicología Clínica. Francisco Mendez Cervantes Editor. México, D.F. 400, 1988.
- Muntané J, Puig-Parellada P, Mitjavila MT: Iron metabolism and oxidative stress during acute and chronic phases of experimental inflammation. *J Lab Clin Med*, 126(5): 435-443, 1995.
- Niesink, R, de Vries, J, Hollinger, M. *Toxicolgy, Principles and Applicatios*, CRC Press, Boca Ratón, 1284, 1996.
- Pearsons, PE, Heffner, JE, *Secretos de la Neumología*, Mc Graw Hill Interamericana, México, DF, 558, 2001.
- Rampel, DM, Rosenberg, J, Harrison, RJ, *Biologic Monitoring*, Chapter 34, In: *Occupational Medicine* (L La Dou, editor), Appleton-Lange, 1990.
- Roa, J., Bermudez, M., Acero, R. *Neumología*, Mc Graw Hill Interamericana, Santa Fe de Bogota, 530, 2004.
- Salas J, Chapela R, Vargas M, *Asma: Enfoque Integral para Latinoamerica*, Mc Graw Hill Interamericana, Mexico, D.F., 459, 2005.
- Tamagno E, Aragno M, Boccuzzi G, Gallo M, Parola S, Fubini B, Poli G, Danni O: Oxygen free radical scavenger properties of dehydroepiandrosterone. *Cell Biochem Funct*, 16: 57-63, 1998.
- Tavazzi B; Di pierro D, Amorini AM, Fazzina G; Tuttobene M, Giardina B, Lazzarino G: Energy metabolism and lipid peroxidation of human erythrocytes as a function of increased oxidative stress. *Eur J Biochem*, 267(3): 684-689, 2000.