



**CENTRO PANAMERICANO DE ECOLOGIA HUMANA Y SALUD
PROGRAMA DE SALUD AMBIENTAL
ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD
ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD**

**SECRETARIA DE ESTADO DE LA SALUD - São Paulo - Brasil
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS - UNESP**

**NOCIONES GENERALES
DE
TOXICOLOGIA OCUPACIONAL**

Paulo Eduardo de Toledo Salgado

Nilda A.G.G. de Fernícola



**CENTRO PANAMERICANO DE ECOLOGIA HUMANA Y SALUD
PROGRAMA DE SALUD AMBIENTAL
ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD
ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD**

**SECRETARIA DE ESTADO DE LA SALUD - São Paulo - Brasil
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS - UNESP**

**NOCIONES GENERALES
DE
TOXICOLOGIA OCUPACIONAL**

PAULO EDUARDO de TOLEDO SALGADO

Profesor Adjunto del Departamento
de Principios Activos Naturales y Toxicología.
Facultad de Ciencias Farmacéuticas de Araraquara - UNESP
São Paulo
Brasil

NILDA A.G.G. de FERNICOLA

Consultora en Toxicología del Centro
Panamericano de Ecología Humana y Salud.
Organización Panamericana de la Salud

El Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud como parte del Programa de Salud Ambiental de la Organización Panamericana de la Salud, junto con la Secretaría de Estado de la Salud-Sao Paulo-Brasil y la Universidad Estatal Paulista-Campus de Araraquara (SP)-Brasil, participan en la publicación del presente material didáctico.

Dentro de la serie de publicaciones que ECO ha realizado en el área de Toxicología; con el objeto de cubrir los aspectos de toxicología básica, ambiental y de alimentos, esta cuarta publicación sobre Toxicología Ocupacional complementa a las anteriores.

Las enfermedades profesionales son causadas por la exposición a agentes nocivos, ya sean químicos, físicos o biológicos, en los lugares de trabajo. En muchos casos las enfermedades profesionales suelen ser graves, pero bajo ciertas condiciones pueden ser prevenidas. Ello se debe por una parte a que los agentes causales, potencialmente, se pueden identificar, medir y controlar. Por otra parte, las poblaciones expuestas, en ocasiones, son de fácil acceso para vigilarlas y tratarlas. Además, las alteraciones iniciales son con frecuencia reversibles si son tratadas a tiempo, poniéndose de manifiesto la gran importancia de la detección precoz de toda enfermedad profesional.

La Toxicología, según Truhaut, no es una ciencia contemplativa, sino una ciencia de acción más específicamente una ciencia de acción preventiva. Por lo tanto, la prevención del efecto nocivo es el objetivo final de la Toxicología, y en especial de la Toxicología Ocupacional, en lo relativo a agentes tóxicos presentes en el ambiente de trabajo.

El desarrollo del interés en la Toxicología Ocupacional, entre los profesionales involucrados en un grupo multidisciplinario contribuirá, sin duda, a alcanzar la meta de salud para todos en el año 2000.

Dr. Jacobo Finkelman,
Director, ECO

PREFACIO

La demanda creciente de productos en el área agropecuaria e industrial, y la necesidad cada vez mayor de aumentar las exportaciones, ha llevado a los países en desarrollo a adoptar como meta prioritaria la obtención de mayores producciones.

Al procurar nuevas soluciones tecnológicas en el sector industrial, las alteraciones que se producen están generalmente acompañadas de la introducción de nuevos agentes químicos. Los riesgos relacionados con ellos representan nuevos problemas, con posibles consecuencias psicofisiológicas y sociales. Esto justifica investigaciones y otros esfuerzos para controlar los factores patogénicos y promover condiciones de trabajo más adecuadas y seguras.

Es necesario que las responsabilidades de los sectores público y privado estén bien definidas, para que las deficiencias existentes se puedan solucionar de manera efectiva, con la adopción de medidas preventivas y dar oportunidad a los trabajadores de que tomen conciencia de los riesgos existentes en sus actividades ocupacionales y así contribuir a la preservación de su salud.

El propósito de esta publicación sobre NOCIONES GENERALES DE TOXICOLOGIA OCUPACIONAL, es el de ofrecer de forma sencilla los conocimientos básicos, necesarios para los profesionales que mantienen un contacto directo con el trabajador, o que desempeñan actividades relacionadas con la Toxicología Ocupacional en organizaciones a nivel gubernamental.

Estamos conscientes de que los problemas relacionados con la Toxicología Ocupacional solamente serán identificados y solucionados si son tratados de forma multiprofesional. Para ello es necesario que los profesionales involucrados tomen conciencia y tengan un nivel mínimo de conocimiento uniforme en Toxicología Ocupacional.

La presente publicación está destinada prioritariamente a cursos de 40 horas, y no tiene como finalidad ofrecer un texto para la solución de todos los problemas relacionados con las actividades ocupacionales, ya sean del área de ingeniería, bioquímica o médica.

En este material se incluyen cuestionarios y temas para discusión relacionados con el contenido didáctico. Las discusiones tendrán como principal finalidad promover el intercambio de información entre los participantes.

Deseamos que se logren los objetivos propuestos y que haya estímulo para que se alcancen nuevos logros con la finalidad común de solucionar los problemas relacionados con la Toxicología Ocupacional.

En el Anexo VI listamos los profesionales que brindaron una colaboración inestimable en la revisión del texto.

Indice

CAPITULO 1

1.	INTRODUCCION	1
1.1	Toxicología: evolución histórica, áreas de aplicación y toxicología ocupacional	1
1.2	Agente tóxico e intoxicación	4
1.3	Clasificación de los agentes químicos	5
	1.3.1 Clasificación en cuanto a características físicas	6
	1.3.2 Clasificación en cuanto a características químicas . .	8
	1.3.3 Clasificación en cuanto al tipo de acción tóxica	8
1.4	Agentes químicos presentes en el lugar de trabajo	9

CAPITULO 2

2.	EXPOSICION E INTRODUCCION DE AGENTES QUIMICOS EN EL ORGANISMO HUMANO	12
2.1	Vía respiratoria	12
	2.1.1 Depósito de las partículas en el sistema respiratorio y eliminación	18
2.2	Vía cutánea	21
	2.2.1 Generalidades	21
	2.2.2 Sustancias químicas que atraviesan el tejido cutáneo y actúan sobre los sistemas orgánicos	24
2.3	Vía digestiva	25
2.4	Dosis, efecto y respuesta	27
2.5	Curvas dosis-efecto y dosis-respuesta	28
2.6	Toxicidad	28
	2.6.1 Generalidades	28
2.7	Clasificación de las sustancias en cuanto a toxicidad . .	31
2.8	Efectos tóxicos producidos por exposiciones a corto y a largo plazo	33
2.9	Riesgo y seguridad	33

CAPITULO 3

3.	FASE TOXICOCINETICA	39
----	----------------------------------	----

3.1	Absorción	39
3.1.1	Factores relacionados al proceso de absorción ..	39
3.1.1.1	Factores relacionados al agente químico	39
3.1.1.2	Factores relacionados con la membrana biológica ..	44
3.1.2	Principales mecanismos de transporte	45
3.1.3	Proporción de difusión	48
3.1.4	Barreras hematoencefálica y placentaria	49
3.2	Distribución y acumulación	50
3.2.1	Sitios de acumulación	50
3.3	Biotransformación de agentes tóxicos	52
3.3.1	Generalidades	52
3.3.2	Ejemplos de reacciones de oxidación	54
3.3.3	Ejemplos de reacciones de reducción	55
3.3.4	Ejemplos de reacciones de hidrólisis	55
3.3.5	Ejemplos de reacciones de conjugación	56
3.3.6	Inductores e inhibidores enzimáticos	59
3.4	Eliminación	59
3.4.1	Renal	59
3.4.2	Pulmonar	61
3.4.3	Biliar	62
3.4.4	Sudor y saliva	63
3.4.5	Leche	63
3.4.6	Vía gastrointestinal	64

CAPITULO 4

4.	FASE TOXICODINAMICA	67
4.1	Introducción	67
4.2	Clasificación en cuanto a la acción tóxica de los agentes químicos de interés en Toxicología Ocupacional ..	69
4.2.1	Irritantes	70
4.2.1.1	Irritantes primarios	70
4.2.1.2	Irritantes secundarios	71
4.2.2	Asfixiantes	71
4.2.2.1	Asfixiantes simples o mecánicos	71
4.2.2.2	Asfixiantes bioquímicos	72
4.2.3	Anestésicos y narcóticos	72
4.2.4	Sistémicos	73
4.2.5	Carcinógenos	74

4.2.6	Causantes de neumoconiosis	74
4.2.7	Alergenos	75
4.3	Tipos de interacción entre agentes tóxicos	75
4.4	Mecanismos de acción tóxica de algunos agentes	76
4.4.1	Monóxido de carbono	76
4.4.2	Cianuros	76
4.4.3	Sulfuro de carbono	78
4.4.4	Anilina	79
4.4.5	Plomo	80
4.4.6	Arsénico	81
4.4.7	Insecticidas organofosforados	83

CAPITULO 5

5.	LIMITES DE EXPOSICION EN EL AMBIENTE DE TRABAJO	89
5.1	Introducción	89
5.2	Límites de tolerancia: finalidad, restricciones y dificultades en su aplicación	90
5.3	Métodos utilizados para establecer límites de exposición	93
5.3.1	Requisitos mínimos	93
5.3.2	Estudios preliminares	93
5.3.2.1	Evaluación preliminar de la toxicidad del agente químico	93
5.3.2.2	Información preliminar sobre las condiciones actuales de exposición al agente químico	94
5.3.3	Experimentos con animales	94
5.3.3.1	Información básica obtenida en experimentos con animales	94
5.3.3.2	Restricciones relativas a experimentos con animales	95
5.3.3.3	Realización de los experimentos	95
5.3.3.4	Efectos relativos a la exposición	96
5.3.4	Observación en trabajadores	97
5.3.4.1	Investigación en voluntarios	97
5.3.4.2	Estudios epidemiológicos	98
5.4	Límites de exposición propuestos y adoptados por algunos países	100

5.4.1	Introducción	100
5.4.2	Unidades utilizadas	100
5.4.3	Límites de exposición adoptados en la URSS . . .	101
5.4.4	Límites de exposición propuestos en EUA por la ACGIH	102
5.4.4.1	Categorías de TLV	102
5.4.4.2	Connotaciones importantes de las tablas propuestas por la ACGIH	104
5.4.5	Límites de tolerancia adoptados en Brasil	104
5.4.6	Comparación entre los valores MAC (URSS, 1977) y TLV-TWA, TLV-STEL (EUA, ACGIH, 1976)	104
5.5	Límites de exposición profesional recomendados por razones de salud	105

CAPITULO 6

6.	LIMITES BIOLOGICOS DE EXPOSICION	111
6.1	Introducción	111
6.2	Control biológico	112
6.3	Límites de tolerancia biológicos (LTB)	113
6.4	Dificultades existentes en la utilización de los índices biológicos	113
6.5	Ventajas de la utilización de los índices biológicos . . .	115
6.6	Ejemplos de índices biológicos y límites de tolerancia biológicos	116

CAPITULO 7

7.	ACTIVIDADES OCUPACIONALES Y AGENTES QUIMICOS	123
----	-------------------------------------------------------------------	------------

ANEXO	I	136
ANEXO	II	145
ANEXO	III	147
ANEXO	IV	154
ANEXO	V	155
ANEXO	VI	159

CAPITULO 1

1. INTRODUCCION

1.1. Toxicología; evolución histórica, áreas de aplicación y toxicología ocupacional

El concepto de Toxicología no es tan simple como parece, por el hecho de que, como ciencia, se constituye en un campo de estudio multidisciplinario y los conceptos generalmente apenas reflejan áreas de estudio.

La palabra Toxicología tiene su origen en el griego "toxikon" que significa arco. Las flechas envenenadas fueron, probablemente, una de las primeras aplicaciones intencionales de las sustancias tóxicas al hombre.

La evolución histórica de la Toxicología como ciencia nos da información sobre su desarrollo científico. Las primeras referencias de sustancias tóxicas se encontraron en el papiro de Ebers (1500 A.C.).

Algunos siglos después, Hipócrates (400 A.C.), además de redactar algunos principios instruyendo sobre el uso terapéutico de sustancias químicas, hizo alusión a las enfermedades que surgían durante determinadas actividades profesionales.

Plinio (23 a 70 D.C.) está considerado el primero en sugerir la utilización de máscaras protectoras durante las exposiciones ocupacionales.

La primera clasificación que se conoce, divide los agentes tóxicos de la época en cuanto a sus orígenes, en vegetal, animal y mineral, y fue elaborada por Dioscórides (50 D.C.) de la corte del emperador Nerón.

La búsqueda de los antidotos surge con leyendas como la de Mitrídates, rey del Ponto, que periódicamente ingería una mezcla de 36 ingredientes, 54 según Galeno, con la finalidad de protegerse contra eventuales tentativas de intoxicación.

Las ciencias, incluyendo la Toxicología, evolucionaron poco hasta la Edad Media, cuando surgieron algunos personajes como Agricola (1494-1553), que describió enfermedades asociadas con el mineraje y la metalurgia, sugiriendo métodos de prevención, incluso la ventilación de las minas.

Paracelso (1493-1541), alquimista, además de relatar la ocurrencia de intoxicaciones en actividades de mineraje y refinación de metales, introdujo postulados fundamentales que dieron una nueva visión a la Toxicología como ciencia. Paracelso enfatizó que: la experimentación es esencial para examinar respuestas biológicas provocadas por sustancias químicas; hay una distinción entre propiedades terapéuticas y tóxicas; esas propiedades son algunas veces indistinguibles, excepto por la dosis; y las sustancias químicas presentan un grado de especificidad en cuanto a los efectos terapéuticos y tóxicos. Bernardino Ramazzini (1633-1714), médico florentino, describió en 1700 varias enfermedades profesionales, lo que justifica sea considerado el precursor de la Medicina del Trabajo.

En el Siglo XVIII, Sir Percival Pott fue el primero en describir la ocurrencia de cáncer profesional en los limpiadores de chimeneas que presentaban cáncer en el escroto.

La Toxicología moderna como ciencia multidisciplinaria, fue definida por Orfila (1787-1853), que al correlacionar los problemas toxicológicos bajo el punto de vista bioquímico intentó asociarlos a la jurisprudencia, o sea, a la necesidad de los análisis toxicológicos como prueba legal de las intoxicaciones. Orfila introdujo la metodología cuantitativa en los estudios experimentales con animales, al procurar elucidar las acciones tóxicas de los productos químicos y, además de asociarlos con efectos, desarrolló terapias adecuadas en el tratamiento de las intoxicaciones.

Marsh (1836) al describir el primer método analítico para la caracterización del arsénico en material biológico, inició una nueva fase de la Toxicología, o sea, la necesidad de hacer pruebas de laboratorio para el diagnóstico de las intoxicaciones.

La Toxicología moderna, evolucionó rápidamente a partir de Orfila y hoy es una ciencia que necesita de conocimientos relativos a innumerables disciplinas y campos como Física, Química, Biología, Bioquímica, Fisiología, Estadística, Salud Pública, Patología y Farmacología, entre otras.

La Toxicología, hoy es desarrollada por especialistas con diversas formaciones profesionales, ofreciendo cada uno contribuciones en una o más áreas de actividad permitiendo así el perfeccionamiento de los conocimientos y el desarrollo de sus áreas fundamentales, o sea, la Toxicología Ambiental, Toxicología Ocupacional, Toxicología de Alimentos, Toxicología Social y Toxicología de Medicamentos.

La Toxicología Ocupacional es una de las áreas de la Toxicología

que tiene como principal objetivo prevenir el que ocurran daños a la salud del trabajador durante el desempeño de sus actividades, por la exposición a los agentes químicos. Actualmente, algunos autores incluyen el estudio de las radiaciones y los materiales radiactivos como área de especialización de la Toxicología, particularmente de la Toxicología Ocupacional.

Esos objetivos se alcanzarán solamente si las condiciones de exposición y los riesgos relacionados con los agentes químicos se controlan o eliminan, de tal manera que no produzcan efectos nocivos a la salud del trabajador.

“La Salud Ocupacional tiene como objetivos la promoción y el mantenimiento del más alto grado de bienestar físico, mental y social de los trabajadores, en todas sus ocupaciones; la prevención de las alteraciones a la salud causadas por las condiciones de trabajo; la protección de los riesgos resultantes de los factores adversos a la salud; la ubicación y protección del trabajador adaptadas a las aptitudes fisiológicas y psicológicas, en suma, la adaptación del trabajo al hombre y de cada hombre a su actividad”.

En las industrias químicas y en todas las actividades en las que se usan sustancias químicas, es muy importante para la salud del trabajador, considerar los riesgos de intoxicaciones. Cómo prevenir la ocurrencia de intoxicaciones y de todas las enfermedades profesionales y accidentes, es una de las finalidades de la Salud Ocupacional y en esa área se presenta con mayor relevancia la Toxicología Ocupacional.

Varios tópicos de interés son estudiados por los especialistas dedicados a la Toxicología Ocupacional. Mencionamos entre otros:

- los agentes químicos más comunes en el ambiente de trabajo;
- las propiedades físicas y químicas de esas sustancias;
- las principales vías de introducción en el organismo;
- aspectos toxicocinéticos;
- toxicidad de las sustancias;
- mecanismos de acción tóxica;
- estudio y establecimiento de métodos para el control ambiental y biológico, especialmente los límites de tolerancia ambiental e índices biológicos de exposición;
- evaluación y control ambiental y biológico; y diagnóstico, tratamiento y prevención de las intoxicaciones.

En los estudios relativos a la Toxicología moderna y que son comunes a sus áreas, tres elementos están interrelacionados: 1) el agente químico capaz de producir un efecto; 2) el sistema biológico con el cual pueda interactuar el agente químico para producir un efecto y 3) el efecto, que debe considerarse dañino al organismo.

Hay, por lo tanto, necesidad de que existan condiciones para que las sustancias químicas y el sistema biológico interactúen entre sí.

1.2 Agente tóxico e intoxicación

La mayoría de las sustancias químicas, consideradas como agentes tóxicos, son sustancias exógenas conocidas como xenobióticos. Mientras que compuestos endógenos y aún elementos esenciales, cuando son administrados en dosis elevadas, como por ejemplo glutamato, tiroxina y selenio, son tóxicos.

El elemento fundamental estudiado en Toxicología es el agente tóxico, definido como todo o cualquier agente químico que, introducido en el organismo y absorbido, provoca efectos considerados nocivos para el sistema biológico.

Con relación a los efectos debemos considerar que los mismos resultan no solamente de acciones sistémicas, las que mejor definen el fenómeno toxicológico, sino también de acciones locales.

La intoxicación corresponde al conjunto de signos y síntomas que revelan el desequilibrio orgánico producido por la interacción del agente tóxico con el organismo.

En cuanto a la intensidad, las intoxicaciones pueden ser: letales, graves, moderadas o leves. Considerando sus efectos pueden ser: agudas, subagudas o crónicas; en cuanto a la duración de la exposición al agente químico, en el ambiente de trabajo, las intoxicaciones pueden ser: a corto, a mediano o a largo plazo.

Las intoxicaciones por exposición a corto plazo, tienen lugar en las exposiciones de corta duración, habiendo absorción rápida del agente tóxico. La dosis es única o múltiple, en un período máximo de 24 horas. Generalmente las manifestaciones de la intoxicación se desarrollan rápidamente. Citamos como ejemplos las intoxicaciones agudas provocadas por el monóxido de carbono y el ácido cianhídrico.

Las intoxicaciones por exposición a mediano plazo resultan de exposiciones frecuentes o repetidas a los agentes químicos, durante

periodos de varios días o semanas. Por ejemplo, las intoxicaciones subagudas provocadas por el mercurio, plomo o sulfuro de hidrógeno.

Las intoxicaciones por exposición a largo plazo resultan de exposiciones que ocurren por periodos largos, meses o años, muchas veces durante toda la vida profesional del trabajador. Generalmente, se tiene acumulación de la sustancia tóxica, con los efectos manifestándose posteriormente o hasta con efectos aditivos como consecuencia de exposiciones sucesivas. Podemos ejemplificar con las clásicas intoxicaciones provocadas por el plomo (saturnismo), mercurio (mercurialismo), benceno (bencenismo), anhídrido sulfuroso, sulfuro de carbono y otras.

Una serie de procesos complejos que incluyen al agente químico y al organismo resultan en la manifestación del efecto tóxico. El entendimiento de los mecanismos responsables de estas manifestaciones sólo es posible a través de la comprensión de los procesos bioquímicos. Por lo tanto, es fundamental que se conozcan las fases que anteceden al apareamiento de los efectos tóxicos, o sea, la fase de exposición, la fase toxicocinética y la fase toxicodinámica (Figura 1).

Los principales agentes químicos contaminantes de la atmósfera de trabajo son generalmente gases, vapores y material particulado o todos juntos y, por lo tanto, la fase de exposición corresponde a la presencia de esas sustancias químicas en el ambiente de trabajo, y pueden introducirse, principalmente, por la vía respiratoria.

La fase toxicocinética corresponde a la absorción, distribución, biotransformación, acumulación y eliminación del agente químico.

La sustancia química, una vez absorbida por el organismo, interactúa con moléculas específicas provocando desde leves desequilibrios hasta la muerte, caracterizando así la fase toxicodinámica.

La fase clínica corresponde a la aparición de signos y síntomas que caracterizan los efectos tóxicos y evidencian la presencia del fenómeno de la intoxicación.

1.3 Clasificación de los agentes químicos

Existen diversas maneras de clasificar los agentes químicos presentes en el ambiente de trabajo, lo difícil sería presentar una como la mejor.

Se atenderán las clasificaciones en cuanto a las características físicas y químicas, y en cuanto al tipo de acción tóxica.

1.3.1 Clasificación en cuanto a características físicas.

Se basa en la forma física en que se presentan los agentes químicos en el ambiente de trabajo.

- Gases: son fluidos sin forma, que permanecen en estado gaseoso en condiciones normales de presión y temperatura. Ejemplos: monóxido de carbono (CO), sulfuro de hidrógeno (H₂S), óxidos de nitrógeno (NO y NO₂), ozono (O₃), anhídrido sulfuroso (SO₂), y otros.
- Vapores: son las formas gaseosas de sustancias normalmente sólidas o líquidas en las condiciones ambientales; vuelven a sus estados originales después de alteraciones de las condiciones de presión, temperatura o ambos. Ejemplos: vapores resultantes de la volatilización de disolventes orgánicos como benceno, sulfuro de carbono, tetracloruro de carbono, tolueno, xileno, alcoholes, éteres, y otros.
- Partículas o aerodispersoides: están constituidos por partículas de tamaño microscópico, en estado sólido o líquido, dispersas en el aire atmosférico. Con relación a las partículas sólidas se consideran los polvos y los humos.

Los polvos se forman por la desagregación mecánica de sólidos como por ejemplo minerales, maderas, cereales, amianto, durante los procesos de corte y pulido del granito.

Los humos se generan en la superficie de fusión de metales, por la condensación del estado gaseoso, implicando procesos químicos de oxidación. Generalmente son partículas pequeñas de 0,001-0,5 μm. Ejemplos: óxido de plomo (PbO), óxido de hierro (Fe₂O₃), óxido de cadmio (CdO).

Con relación a las partículas líquidas, se consideran las neblinas y las nieblas.

Las neblinas resultan de la condensación de sustancias líquidas que se volatilizaron. Las nieblas se forman por la subdivisión de materia líquida. Ejemplos: nieblas de aceite formadas durante el corte y molienda de semillas oleaginosas, durante procesos de galvani-

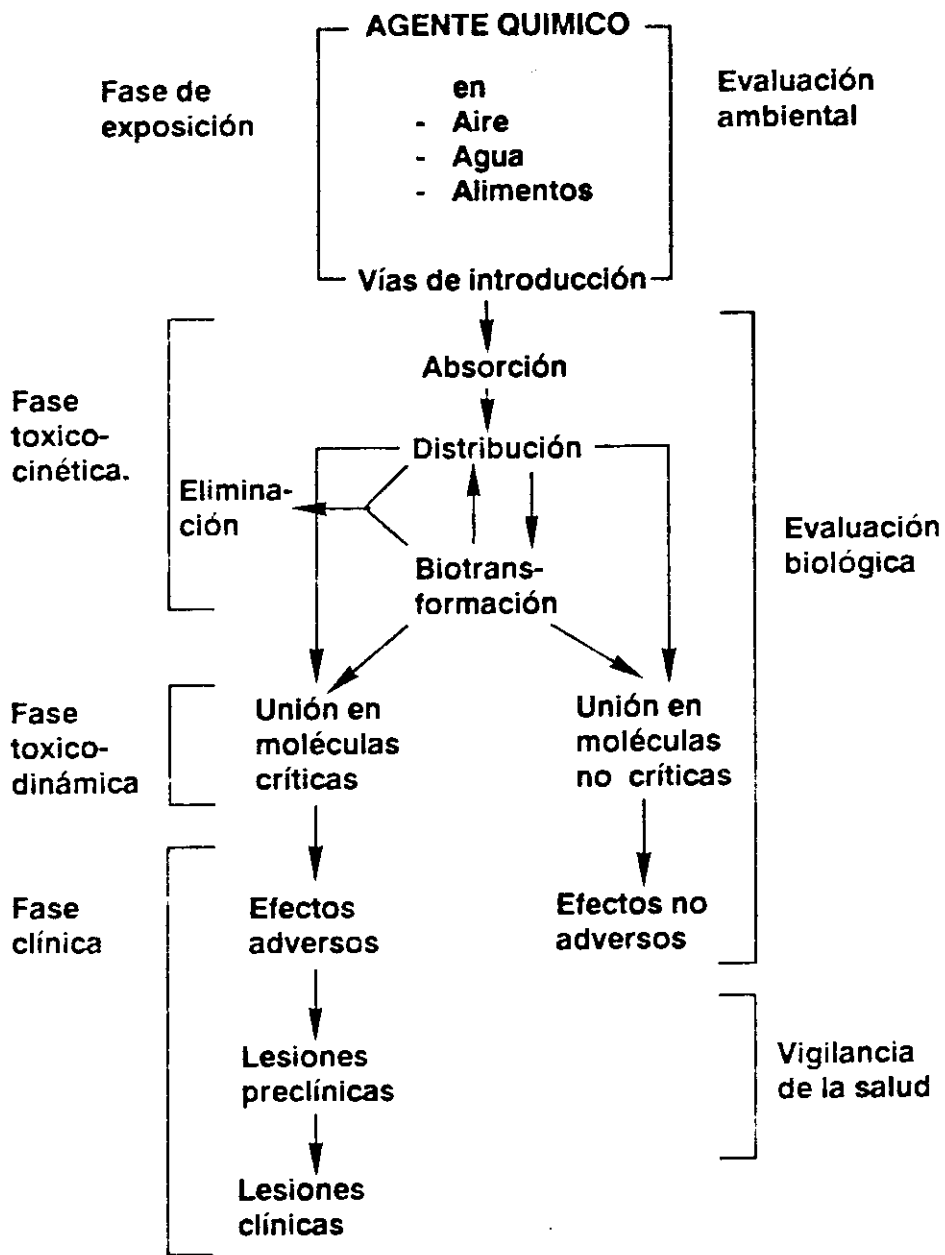


Figura 1. Fases de la intoxicación (Bernard, A y Lauwerys, R 1984, modificado)

zación; pinturas en aerosol, nieblas de H_2SO_4 en los ambientes en donde se cargan baterías eléctricas.

Con relación a las fumaradas, las mismas están constituidas por gases, vapores, partículas sólidas y líquidas, resultantes de la combustión incompleta de materiales carbónicos, tales como carbón y aceite. Esas partículas generalmente son menores de 0,1 μm .

1.3.2 Clasificación en cuanto a las características químicas.

Esta clasificación se basa en la estructura química de los principales contaminantes del ambiente de trabajo. Las sustancias que más se destacan, en cuanto al interés toxicológico, fueron agrupadas de tal forma que se pudieran asociar algunos signos y síntomas, en forma genérica.

Se trata de una clasificación cuya finalidad es la de auxiliar principalmente a supervisores de seguridad, ingenieros y químicos que son en realidad los profesionales que mantienen un contacto más directo con los trabajadores en el propio local de actividad.

A continuación presentamos los principales grupos de agentes químicos: halógenos; productos alcalinos; compuestos inorgánicos de O, N y C; hidrocarburos alifáticos, alicíclicos, aromáticos y halogenados; fenoles y compuestos fenólicos; alcoholes, glicoles y derivados; compuestos epoxi; éteres; cetonas; aldehídos; ácidos orgánicos y anhídridos; ésteres; fosfatos orgánicos; cianuros y nitrilos; compuestos de nitrógeno; y metales (ver Anexo I).

1.3.3 Clasificación en cuanto al tipo de acción tóxica

Se basa fundamentalmente en la acción tóxica ejercida por los agentes químicos del ambiente de trabajo. No es una clasificación satisfactoria, pues varios factores podrán interferir en cuanto al lugar y la intensidad de esas acciones en el hombre y didácticamente es imposible agrupar un número tan elevado de agentes químicos bajo ese aspecto. Esta clasificación será provista en el capítulo que se refiere a la fase toxicodinámica.

1.4 Agentes químicos presentes en el local de trabajo

En la realidad, cuando los trabajadores desempeñan sus actividades, las sustancias químicas contaminantes de ese ambiente específico de trabajo se presentan en número limitado y así, se vuelve menos complicado clasificarlas, principalmente en cuanto a sus acciones tóxicas.

Recomendamos que se elabore una ficha técnica de orientación para cada sustancia contaminante semejante a las ya existentes, pero que mencionen también los índices biológicos que puedan ser controlados, incluyendo valores normales y límites de tolerancia biológicos, y cuando se adopten, sean los propuestos por entidades oficiales, o por grupos de investigadores.

Ese material deberá ser accesible a todos los profesionales que componen los equipos de seguridad y medicina del trabajo y utilizados en forma adecuada, junto con otros materiales, en un proceso continuo de información y educación del trabajador.

A ese respecto, el Programa Internacional de Seguridad de las Sustancias Químicas (PISSQ), desarrollado conjuntamente por el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA), por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y por la Organización Internacional del Trabajo (OIT), ha elaborado guías sobre salud y seguridad para diferentes agentes químicos.

Cabe destacar la importancia de dichos documentos en la prevención de accidentes y en la ocurrencia de intoxicaciones, especialmente aquellas de gran magnitud, relacionadas con sustancias químicas.

CUESTIONARIO

- ¿Cuáles son los principales tópicos estudiados por la Toxicología Ocupacional?
- ¿Cómo se definen agente tóxico e intoxicación?
- ¿Cuáles son las principales fases de la intoxicación?
- Mencione los agentes químicos usados por la empresa en que trabaja o con los cuales haya tenido alguna experiencia profesional.
- ¿Ejerce sus actividades profesionales realizando un intercambio de conocimientos con otros profesionales ligados a la Toxicología Ocupacional?, ¿por qué?. En caso afirmativo, ¿cómo?

TEMAS PARA DISCUSION

- Situación de la Toxicología Ocupacional en el país.
- Principal información toxicológica que debería ser conocida por los profesionales ligados al área ocupacional y transmitida a los trabajadores.

BIBLIOGRAFIA BASICA

- ANDERSON K. y Scott R. **Fundamentals of industrial toxicology**. Michigan, Ann Arbor, Science Publ., 1981.
- ARIENS E.J., Simon A.M. y Offermeier R.J. **Introduction to general toxicology**. New York, Academic Press, 1976.
- BERNARD A. y Lauwerys R. General principles of biological monitoring of exposure to organic chemicals. *In: A.C.S. Meeting*, St. Louis, 1984.
- BRASIL. Ministério do Trabalho. Portaria No. 12 de 6 de junho de 1983. Diário Oficial, Brasília, 14 jun, 1983. Seção 1. p. 10288.
- BROWING K.B. y Flury F., eds. **Toxicology and Hygiene of industrial solvents**. Baltimore, Williams and Wilkins, 1943.
- CASARETT L.J. y Doull S.J. **Toxicology: the basic science of poisons**. New York, McMillan, 1980.
- HAMILTON A. y Hardy H.L. **Industrial toxicology** 3 ed. Acton, M.A. Publ. Science Group, 1974.
- INTERNATIONAL CONGRESS ON OCCUPATIONAL HEALTH, 19., Dubrovnik, Yugoslavia, 1978. **Chemical and occupational health**, 1980.
- LAUWERYS R.R. **Précis de toxicologie industrielle et intoxications professionnelles**. Gembloux, Ed. J. Ducolot, 1972.
- LOOMIS T.A. **Essentials of toxicology**. 3.ed. Lea Febiger, 1978.
- MORAES, E.C.F. Índices biológicos de exposição a agentes químicos. Rev. Brasil. **Saúde Ocupacional**, 1981 **9** (33):7-12.
- PATTERSON C.C. Contaminated and natural lead environments of man. **Arch. Environ. Health**, 1965 **11**: 344-63.
- RABINOWITZ M.B., Wetherill G.W. y Hopple J.D. Lead metabolism in the normal human: stable isotope studies. **Science**, 1973 **182**: 725-7.
- TASK GROUP ON METAL ACCUMULATION. Accumulation of toxic metals with special reference to their absorption, excretion and biological half-lives. **Environ. Physiol. Biochem.** 1973, **3**:65-107.
- WEIL, E. **Eléments de toxicologie industrielle**. Paris, Masson Ed., 1975.

CAPITULO 2

2. EXPOSICION E INTRODUCCION DE AGENTES QUIMICOS EN EL ORGANISMO HUMANO

La fase de exposición es fundamental para que tenga lugar el fenómeno toxicológico, pues representa la disponibilidad de los agentes químicos en el ambiente de trabajo.

Las exposiciones ocurren por la presencia de sustancias químicas en el local de trabajo, cuando los compuestos químicos se utilizan como materias primas, como productos intermedios o finales de procesos industriales, o cuando se originan subproductos.

Muchas veces los trabajadores utilizan productos industrializados con finalidades específicas, como los plaguicidas en el sector agropecuario.

Debemos tener en consideración que no siempre son previstas las exposiciones, pues el que ocurran accidentes, como el derrame de compuestos químicos o ruptura de tuberías, determinan exposiciones excesivas. Otras veces, impurezas desconocidas están presentes en los productos químicos o se producen diferentes compuestos en la atmósfera por descomposiciones o por interacciones.

La intensidad de la exposición depende, entre otros factores, de la concentración del agente tóxico en el local de trabajo, del tipo e intensidad del trabajo, de la duración diaria de la exposición a lo largo de la vida profesional, de la frecuencia de la exposición del trabajador y de las condiciones ambientales (temperatura, humedad, ventilación).

Ocurriendo la exposición, el agente químico podrá introducirse al organismo a través de una o más vías, ya sea respiratoria, cutánea o digestiva.

2.1 Vía respiratoria

La vía respiratoria (Figura 2), como vía de introducción de agentes químicos en el organismo humano, asume fundamental importancia en Toxicología Ocupacional principalmente:

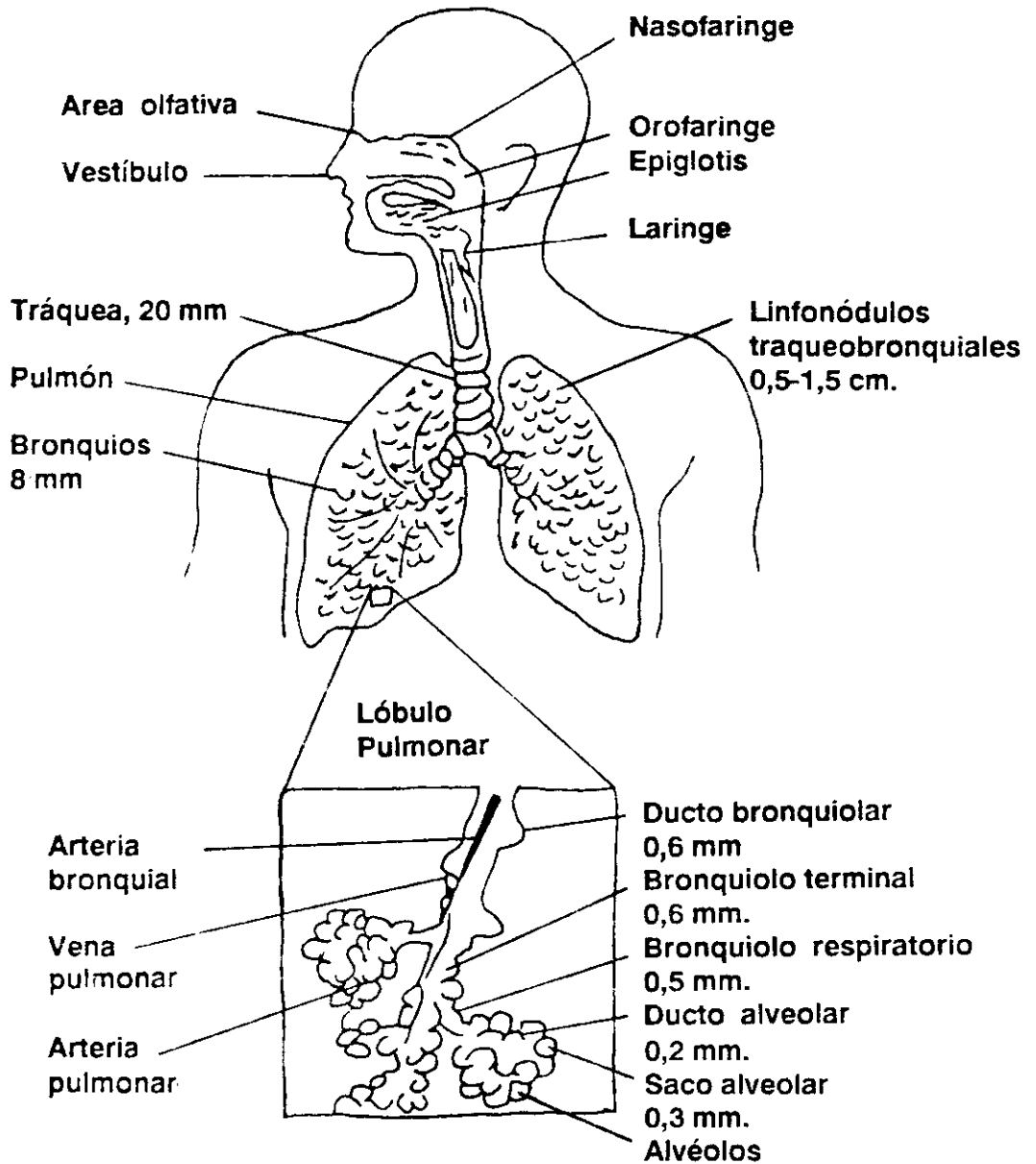


Figura 2. Vía respiratoria (Josephson, J., 1983)

- por el estado físico de los agentes químicos más comúnmente encontrados en el ambiente de trabajo: gases, vapores y partículas;
- por el constante contacto que mantiene el sistema respiratorio con el ambiente externo, realizando su función esencial a la vida, la respiración. Un volumen considerable de aire alcanza las vías respiratorias: 5 a 6 L/min estando el organismo en reposo y hasta 30 L/min dependiendo de la actividad y esfuerzo físico del trabajador, facilitando así la cantidad de agente químico que se introduce por esta vía;
- por la extensa área pulmonar, con cerca de 90 m² y superficie alveolar de aproximadamente 70 m² manteniendo, por lo tanto, un íntimo contacto con los contaminantes presentes en el aire;
- por ser permeable y ricamente vascularizada, permitiendo generalmente una absorción rápida y eficiente;
- porque ocurre una retención de agentes químicos en las vías superiores; y
- por el hecho de que el agente químico absorbido, puede alcanzar centros vitales, sistema nervioso central y otros órganos, sin pasar por el sistema hepático.

De esta manera, las sustancias químicas presentes en el aire atmosférico al entrar en contacto con las vías respiratorias, podrán actuar localmente provocando irritación, inflamación, edema pulmonar y otras alteraciones o bien podrán ser absorbidas actuando a nivel sistémico.

Los gases y vapores que son más solubles en agua, presentan una mayor retención en la mucosa respiratoria y ejercen su acción en el propio lugar con más intensidad, como por ejemplo los irritantes.

Los gases y vapores en contacto con el medio acuoso podrán hidrolizarse, formando productos de toxicidad diferentes al original, por ejemplo, el tricloruro de fósforo liberando ácido fosfórico y ácido clorhídrico y el cloruro de azufre descomponiéndose en anhídrido sulfuroso y ácido clorhídrico.

Al nivel alveolar están presentes dos fases: una gaseosa, formada por el aire alveolar y otra líquida constituida por la sangre. Las fases están separadas una de otra por una doble barrera, el epitelio alveolar y el endotelio capilar, con espesor de aproximadamente 10

μm . La enorme área alveolar y la gran vascularización permiten intercambios gaseosos de 6 a 8 m³ de aire por día.

Según la ley de Dalton, cada gas y cada vapor ejerce en el aire una presión, llamada parcial, que le permite un comportamiento cual si estuviese aislado. En una mezcla, la presión total corresponde a la suma de las presiones parciales. Así, cuanto mayor sea su concentración, mayor será su presión parcial. Por lo tanto, la presión parcial será:

$$P_x = P_B \cdot C_x$$

En donde:

P_x = presión parcial de la sustancia X, gas o vapor.

P_B = presión barométrica.

C_x = concentración de la sustancia X, en %.

La ley de Henry dice que la cantidad de gas o de vapor disuelta es directamente proporcional a la presión ejercida por el gas o vapor sobre la superficie del líquido.

Concluimos que cuanto mayor sea la presión parcial, o sea, a mayor concentración de gas o vapor, mayor será la concentración de gas o vapor disuelto en la sangre.

Entre la fase gaseosa (aire alveolar) y la líquida (sangre capilar) hay un flujo de moléculas, del medio con mayor presión hacia el medio con menor presión, hasta que se alcance el equilibrio dinámico.

Así, cuando la presión de un gas o vapor en el alvéolo (P_{Ax}) sea mayor que la presión del gas o vapor en la sangre (P_{Sx}), se produce la absorción. Contrariamente, cuando $P_{Ax} < P_{Sx}$, se tiene la eliminación del agente absorbido.

Como la sangre está constituida por 75% de agua, se presenta como un excelente disolvente para muchas sustancias. Las sustancias con buena solubilidad en sangre, conducen a una concentración elevada, indicando un rápido paso a través de los alvéolos.

En la Tabla I se presentan algunos agentes químicos y sus solubilidades en el agua (g/L).

**TABLA 1 - SOLUBILIDAD DE ALGUNOS GASES Y VAPORES
EN EL AGUA, g/L (Weil, 1975)**

Agente químico	Solubilidad
Acetato de amilo	2
Amoniaco	798
Benceno	68
Bromo	66
n-Butanol	77
Cloro	6,8
Clorobenceno	0,5
Cloroformo	8,2
Cloruro de metileno	20
Dicloroetano	9
Eter	75
Hidruro de arsénico	0,17
Sulfuro de carbono	2
Sulfuro de hidrógeno	2,5
Tetracloroetano	1,3
Tetracloruro de carbono	1
Tolueno	0,6
Tricloroetileno	1

Por otro lado, debemos destacar la importancia del concepto de coeficiente de distribución.

El coeficiente de distribución es la relación entre la concentración de un agente químico, gas o vapor, en un volumen definido de aire alveolar y la concentración de ese agente en el mismo volumen de sangre, o sea:

$$\text{Coeficiente de distribución} = \frac{\text{Concentración del agente químico en un volumen definido de aire alveolar}}{\text{Concentración del agente químico en el mismo volumen de sangre}}$$

en el momento en que se alcanza el estado de equilibrio, durante el proceso del paso del agente químico del aire alveolar a la corriente sanguínea.

Cuando el valor del coeficiente de distribución es bajo, indica que el denominador de la fracción, la concentración del agente químico en un volumen de sangre determinado, es mayor que el numerador y, por lo tanto, el agente químico tiene buena solubilidad sanguínea, alcanzando elevadas concentraciones en la sangre. Sin embargo, el proceso de saturación de la sangre por el agente químico es lento, produciendo una distribución tardía en el organismo. Este tipo de comportamiento ocurre con los agentes químicos muy solubles en agua.

Cuando el valor del coeficiente de distribución sea próximo a la unidad, se tiene el proceso inverso, con rápida saturación sanguínea y eficiente distribución del agente químico en el organismo. Es lo que ocurre con las sustancias liposolubles, como la mayoría de los disolventes orgánicos.

Además del paso a través de los alvéolos la distribución del agente químico en el plasma o eritrocito, se hace en función de su liposolubilidad. Los hidrocarburos aromáticos, por ejemplo, poseen particular afinidad por los eritrocitos, más ricos en lípidos que el plasma.

En la Tabla 2 se presentan algunos valores de coeficientes de distribución para disolventes orgánicos.

TABLA 2 - COEFICIENTE DE DISTRIBUCION, AIRE ALVEOLAR/ SANGRE, PARA ALGUNOS DISOLVENTES ORGANICOS (Weil, 1975)

Agente químico	Coefficiente de distribución
Benceno	1/6,6
Cloroformo	1/10
Eter	1/15
Sulfuro de carbono	1/2,5
Tetracloroetano	1/2
Tetracloruro de carbono	1/1,8 a 1/2,5
Tolueno	1/6,5
Tricloroetileno	1/2,6

2.1.1 Depósito de las partículas en el sistema respiratorio y eliminación

El depósito de partículas en las vías respiratorias, está asociado a varios factores:

- características físicas de las partículas;
- configuración morfológica del tracto respiratorio; y
- características de ventilación: volumen, flujo y velocidad del aire inspirado.

Con relación a la partícula, debemos considerar, además de sus características higroscópicas, la forma, la densidad y el tamaño de la misma.

El depósito de partículas ocurre en tres regiones fundamentales como podemos observar en las Figuras 3a y 3b:

- Nasofaringe, en esta región ocurren cambios bruscos en la dirección del aire inhalado. Debe recordarse que en esa región el aire inhalado alcanza su máxima velocidad. Las partículas con un tamaño de 5-30 μm , se depositan prácticamente en su totalidad, por el proceso denominado impactación inercial. La presencia de pelos nasales y de las adenoides, facilita el depósito de dichas partículas.
- Traqueobronquial, las vías respiratorias en esta región son menos tortuosas, la velocidad del aire inhalado es menor y la acción de la fuerza de gravedad es importante para el depósito de partículas de 1-5 μm . por el proceso llamado sedimentación.
- Alveolar, la velocidad del aire es prácticamente cero. los cambios de dirección no son significativos y la acción de la gravedad no es importante, pues partículas menores de 1 μm llegan con facilidad a este nivel de profundidad. Estas se depositan por difusión. Partículas inferiores a 7-8 μm también llegan a este nivel, pero con mayor dificultad.

Las partículas mayores de 30 μm , en razón de la fuerza de gravedad, alcanzan una velocidad elevada. Así, las posibilidades de depósito son pocas, si son inhaladas en las condiciones normales de

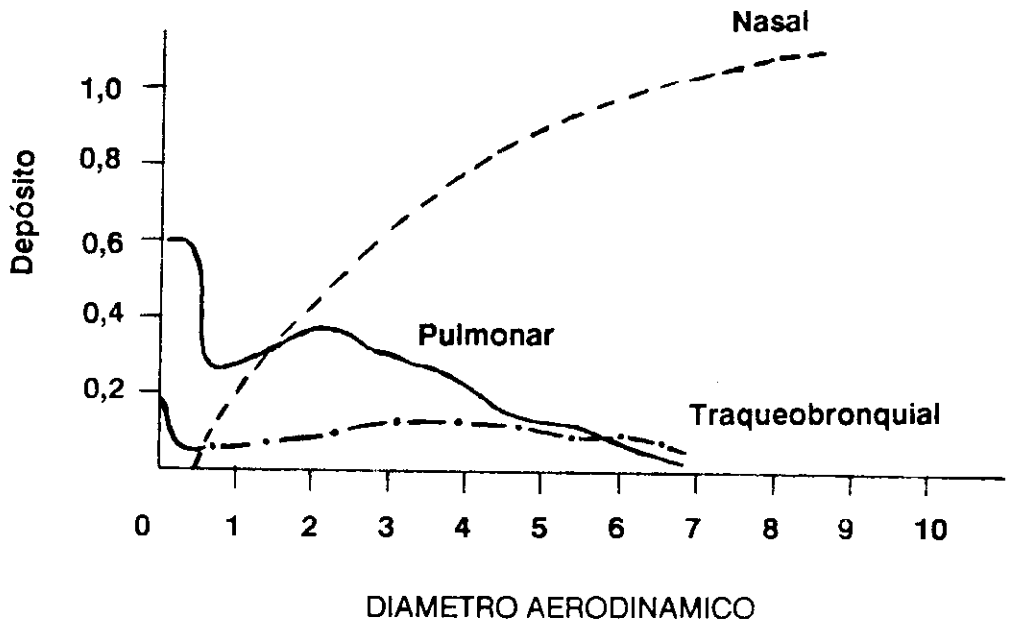


Figura 3a. Depósito de partículas en las vías respiratorias en función del tamaño, para 15 respiraciones/min. y 1450 cm³ de volumen residual (Grupo de Trabajo en Dinámica Pulmonar en el Comité 2; orig. pág. 23 del ICRP, 1966)

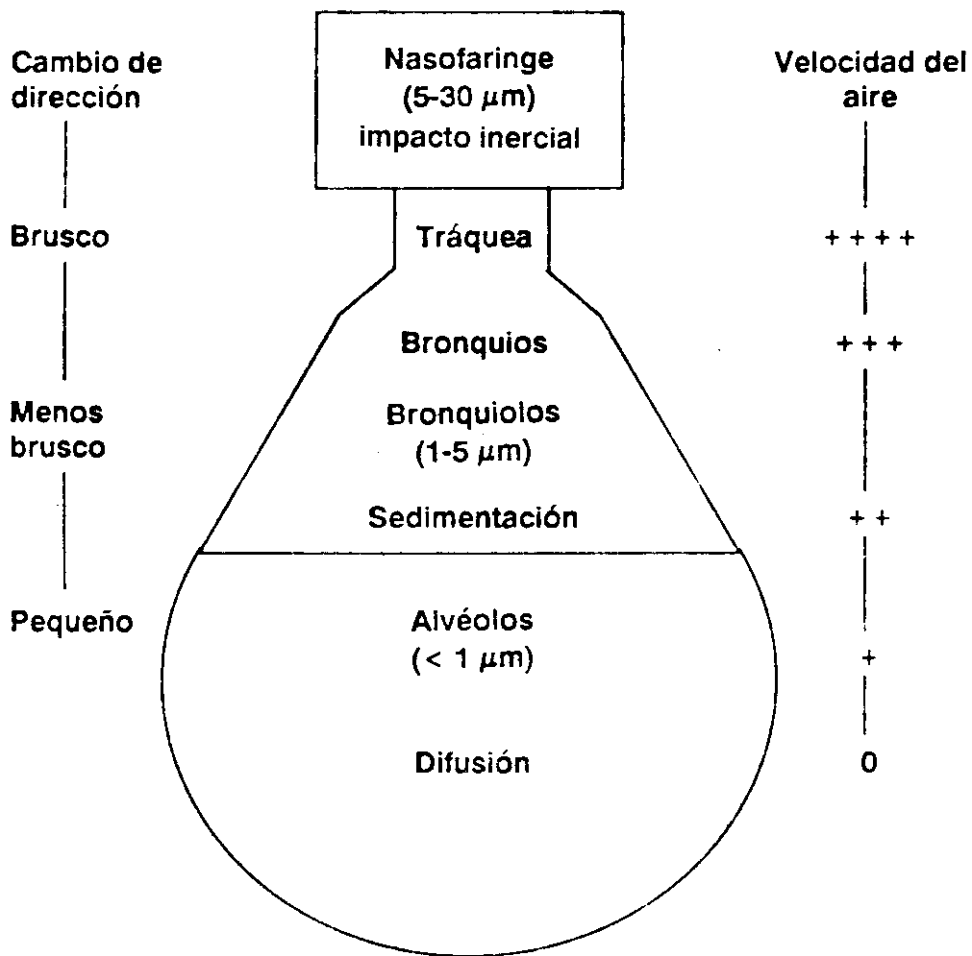


Figura 3 b. Depósito de partículas en el sistema respiratorio (Blood, F.R., 1972).

inspiración, a no ser que el trabajo exija grandes esfuerzos físicos que modifiquen las características de ventilación.

Las partículas depositadas en la región nasofaríngea podrán eliminarse hacia el exterior a través de procesos fisiológicos, como la tos y la expectoración o incluso deglutidas junto con el moco, mientras que las solubles se absorberán después de la solubilización en el moco.

- Traqueobronquial, a través de movimientos ciliares y de la presencia de secreciones de las mucosas, moco, las partículas depositadas podrán ser removidas hasta la glotis y posteriormente expectoradas o deglutidas.
- Alveolar, a través de movimientos propios de los alvéolos y auxiliados por secreciones de esa región, algunos autores destacan que las partículas podrán alcanzar la región traqueobronquial, a través de movimientos ciliares y secreciones de esa región, llegarán a la glotis y serán expectoradas o deglutidas.

Por otro lado, ocurre también fagocitosis por los macrófagos alveolares, que podrán remover las partículas hasta el epitelio ciliado. Normalmente, los macrófagos penetran en el sistema linfático, vía intersticial.

Partículas muy pequeñas, cuyas dimensiones se aproximan a las moléculas gaseosas, se difunden alcanzando la corriente sanguínea.

Las partículas solubles rápidamente llegan a la corriente sanguínea; las partículas poco solubles, sufren un lento proceso de desintegración hasta que puedan absorberse o eliminarse.

2.2. Vía Cutánea

2.2.1. Generalidades

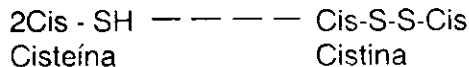
Como tejido cutáneo se puede incluir todo aquel que recubre el cuerpo, junto con membranas mucosas y membranas semimucosas tales como labio, conjuntiva, canal auditivo externo, mucosa gingival y bucal, mucosa del recto y la vagina además de los anexos, pelos y uñas (Figura 4).

El tejido cutáneo representa el 16% del peso corporal, con un área de cerca de 1,80 m² y espesores que varían desde 0,15 mm en los párpados, hasta 0,8 mm en las palmas de las manos y 1,4 mm en las plantas de los pies.

La vía cutánea está constituida fundamentalmente por epidermis y dermis. La epidermis corresponde a la región más externa y posee una cobertura hidrolipídica compuesta por agua y electrolitos, sudor, secretado por las glándulas sudoríparas y por grasa, constituida principalmente por ácidos grasos, secretados por las glándulas sebáceas.

La epidermis está formada por varios estratos, denominados respectivamente: córneo, granuloso, espinoso y germinativo.

La capa córnea es la principal barrera en la penetración de agentes químicos; está formada por proteínas diversas, principalmente por la queratina, muy rica en cistina con uniones disulfuro, -S-S- resultantes de la oxidación de dos moléculas de cisteína:



La protección que ejerce al organismo podrá ser alterada por agentes químicos que interfieren en ese mecanismo de formación de ligaduras disulfuro, como por ejemplo los llamados tiolprivos, en el caso de los metales.

En seguida de la epidermis, está la dermis, que está constituida por el tejido conjuntivo, encontrándose ahí las glándulas sudoríparas, y sebáceas, folículos pilosos, vasos sanguíneos y linfáticos.

La permeabilidad cutánea puede alterarse por una serie de factores y condiciones, y entre ellos mencionamos:

- propiedades fisicoquímicas del agente químico, tales como hidrosolubilidad, liposolubilidad, peso molecular y tamaño molecular;
- transpiración;
- presencia de tensoactivos, como por ejemplo el laurilsulfato de sodio;
- espesor del tejido;
- temperatura ambiental;
- circulación periférica;
- edad;
- integridad de la barrera;

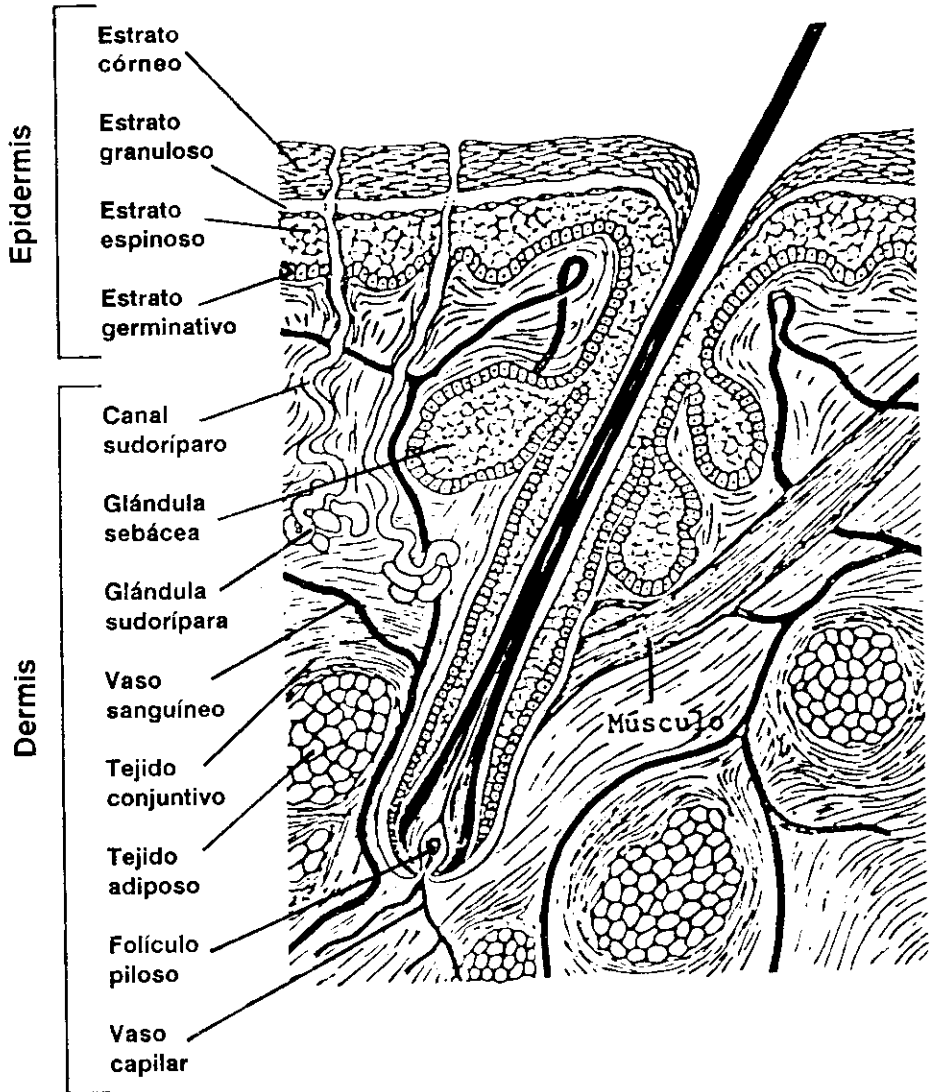


Figura 4. Corte transversal de la piel humana.
(CASARETT, L. J. y DOULL, J., 1980)

- capacidad de los agentes químicos para unirse a los constituyentes del tejido; y
- potencial de biotransformación del tejido cutáneo.

La rica vascularización de la dermis permite una eficiente absorción de los agentes químicos que consiguen llegar hasta ella.

El tejido subcutáneo, situado después de la dermis, es rico en lípidos y además de servir como reserva energética, funciona como amortiguador de choques.

Del contacto del agente químico con el tejido, pueden tener lugar cuatro hechos:

- la epidermis, con una película de grasa y sudor, actúa como barrera efectiva y el agente químico no es capaz de alterarla o dañarla;
- el agente químico reacciona con la superficie cutánea provocando irritaciones;
- el agente químico penetra, reacciona con proteínas del tejido y produce sensibilización, reacción alérgica; y
- el agente químico se difunde en la epidermis, glándulas sebáceas, sudoríparas, folículos pilosos e ingresa en la corriente sanguínea para una posterior acción sobre los sistemas.

2.2.2 Sustancias químicas que atraviesan el tejido cutáneo y actúan sobre los sistemas orgánicos

En el área ocupacional el tejido cutáneo casi siempre está expuesto a concentraciones de gases y vapores, pequeñas o moderadas, y menos frecuentemente a un contacto directo con las formas líquidas.

La penetración de disolventes puros en el estado líquido, demostró ser considerable en muchos casos. Gases como dióxido de carbono, oxígeno, nitrógeno y helio, penetran en la piel a razón de 0,1 a 1,0 μmol por centímetro cuadrado por hora.

Se presenta en el Anexo II, una relación de los principales agentes químicos que son absorbidos por el tejido cutáneo (Weil, 1975; Birmingham, 1977; Riihimake, 1978), considerándolos en los siguientes grupos: hidrocarburos, compuestos oxigenados y nitrogenados, derivados organometálicos y otros.

Las sustancias químicas presentes en el ambiente de trabajo podrán provocar efectos locales, desde un pequeño enrojecimiento hasta prurito, erupciones e inflamación del tejido cutáneo.

Existen centenas de productos que ejercen acción irritante y entre ellos se mencionan: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, permanganato de potasio, anhídridos, ácido perclórico, ácido oxálico, ácido pícrico, fenol, clorofenol, amoníaco y otros. Los jabones y disolventes se consideran irritantes suaves, habiendo necesidad de exposiciones repetidas para que provoquen irritación.

Agentes químicos como resinas epoxi, colorantes azóicos, derivados del alquitrán de hulla, metales (níquel, cromo y cobalto) diisocianatos, etilamina, trietilamina, trietilendiamina, peróxido de benzoilo, dietilanilina, y anhídrido ftálico, entre otros, podrán producir reacciones alérgicas debidas a la sensibilización.

El arsénico, al favorecer la síntesis de melanina, produce hiperpigmentación. La plata al depositarse, produce el mismo efecto.

Los herbicidas y detergentes fenólicos provocan la aparición de lesiones semejantes al vitiligo, a través de un mecanismo posiblemente relacionado con la síntesis de melanina.

2.3 Vía digestiva

La tercera vía de introducción, de menor importancia para la Toxicología Ocupacional, es la vía digestiva (Figura 5).

Algunos agentes químicos como ácidos y álcalis, al introducirse por la vía digestiva, provocan efectos locales sobre el tejido mientras que otros son absorbidos y actúan sobre los sistemas.

Cuando no existen condiciones de higiene adecuadas, tales como comer, beber o fumar en el mismo local de trabajo, o también no lavarse las manos y el rostro antes de las comidas, los agentes químicos presentes en el ambiente de trabajo podrán introducirse por el tracto gastrointestinal.

Cuando las partículas se depositan en las vías aéreas son transportadas hasta la región bucal a través de procesos fisiológicos normales como tos y expectoración, y eventualmente deglutidas.

Cuando los agentes químicos se introducen por la vía digestiva, los riesgos son menores principalmente por: la baja absorción en la corriente sanguínea; el hecho de que los agentes químicos estén sujetos al pH ácido del estómago (pH = 1 a 2); el pH alcalino de la

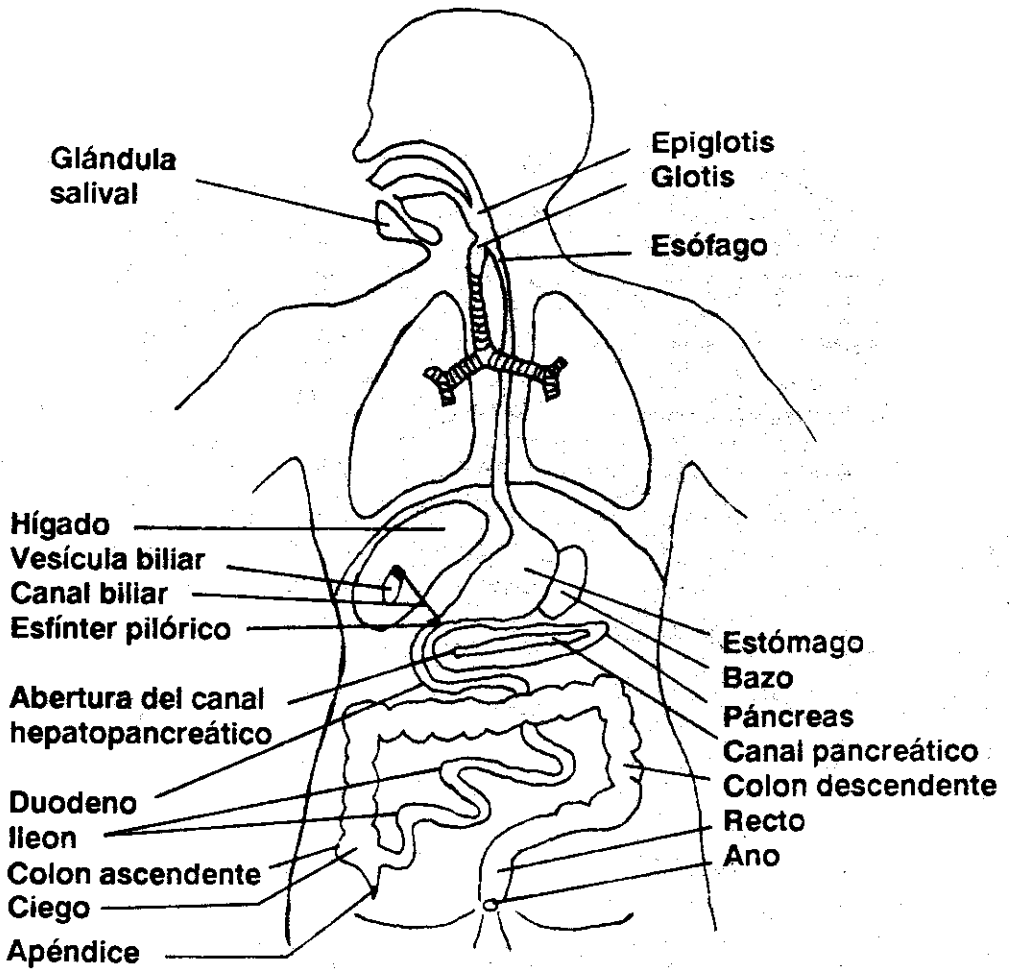


Figura 5. Vía Digestiva humana y órganos anexos.

secreción pancreática en el intestino delgado y la acción de enzimas digestivas.

Debemos también considerar que la baja absorción ocurre por: dilución de los agentes químicos con agua y alimentos, y formación de productos menos solubles por interacción con dichos alimentos; haber selectividad en la absorción intestinal y alcanzar el sistema hepático, sometiéndose a los procesos de biotransformación antes de ser distribuidos.

Entre tanto, no debemos olvidar que la vía digestiva es una vía complementaria de introducción de agentes químicos, pues la mayor parte de los agentes tóxicos se introducen por las vías respiratoria y cutánea.

2.4 Dosis, efecto y respuesta

- Dosis, corresponde a la cantidad de la sustancia introducida por una de las vías, sea principalmente oral, cutánea, dérmica e intraperitoneal.
La dosis se expresa generalmente en mg, g ó mL por kg de peso corporal. Cuando la sustancia se introduce por la vía respiratoria, se utiliza el parámetro concentración, expresándose en mg/m³ de aire o ppm (partes por millón). Esta última denominación no es recomendable pero hacemos mención a ella en razón de su uso tradicional, todavía no abolido.
- Efecto, corresponde a las alteraciones bioquímicas, morfológicas o fisiológicas producidas por la exposición a las sustancias químicas. No siempre los efectos son mensurables a través de escalas de intensidad pues, en determinadas situaciones apenas se menciona su presencia o ausencia, como en el caso de la muerte.
- Respuesta, indica la proporción de la población que manifiesta un determinado efecto definido. En la realidad corresponde a la tasa de incidencia del efecto.

La manera más común de expresar la toxicidad de las sustancias es a través de los estudios de toxicidad aguda, mostrándose generalmente por:

- DL₅₀, dosis letal 50. Corresponde a la cantidad, mg de

sustancia por kg de peso corporal, mg/kg necesaria para provocar la muerte en el 50% de un grupo de animales sometidos al experimento.

- CL_{50} , concentración letal 50. Corresponde a la concentración, mg de la sustancia por m^3 de aire mg/m^3 , ppm de una sustancia química en la atmósfera capaz de provocar la muerte al 50% de los animales sometidos al experimento, en un tiempo determinado.
- DE_{50} , dosis efectiva 50. Corresponde a la dosis de una sustancia química que provoca un determinado efecto en el 50% del grupo de animales utilizados en el experimento.
- CE_{50} , concentración efectiva 50. Corresponde a la concentración de una sustancia química en el aire, mg/m^3 o ppm, que provoca un determinado efecto en 50% de los animales utilizados en el experimento.

2.5 Curvas dosis-efecto y dosis-respuesta

La concentración de una sustancia química es un indicador útil de la dosis solamente cuando se relaciona de manera definida con la concentración en el lugar o lugares de acción. Por ejemplo, los contenidos de plomo en la sangre (Pb - S) se correlacionan bien con los aumentos de la excreción urinaria del ácido -aminolevulínico en la orina (-ALA-U), debido a la inhibición de la enzima -ALA-D por el plomo, en los eritroblastos de la médula ósea.

Al relacionar Pb-S con -ALA-U, obtenemos una curva del tipo dosis-efecto (Figura 6).

A través de la relación dosis-respuesta se puede establecer, por ejemplo, cuáles tasas de la población presentan excreciones urinarias de -ALA-U superiores a 5,0 mg/L y 10,0 mg/L en función de la plumbemia (Figura 7).

2.6 Toxicidad

2.6.1 Generalidades

La toxicidad de un agente químico puede definirse como la capacidad de dicho agente para provocar daños a un organismo

(NAS/NRC, 1970).

Esas manifestaciones que evidencian los efectos tóxicos de las sustancias químicas sobre los sistemas biológicos, son resultantes de las acciones consideradas como sistémicas.

Los efectos locales y consiguientemente las acciones locales, ocurren en el sitio del primer contacto de la sustancia con el organismo, como por ejemplo después de la ingestión de sustancias cáusticas o la inhalación de sustancias irritantes.

Los efectos sistémicos ocurren después de la absorción y distribución del agente tóxico, en lugares generalmente distantes de la vía de introducción. Gran número de agentes químicos contaminantes del ambiente de trabajo tienen efectos sistémicos, mientras que algunos ejercen acción tanto local como sistémica. Es el caso del plomo tetraetilo, que después de absorbido, actúa en el sistema nervioso central y en otros sistemas del organismo.

Es sabido que las sustancias químicas provocan daños o incluso la muerte de sistemas biológicos, dependiendo de la cantidad absorbida por el organismo. Paracelso (1493-1541) ya había dicho: "Todas las sustancias son tóxicas, no hay ninguna que no lo sea. La dosis correcta distingue al tóxico del remedio".

El conocimiento de la toxicidad de las sustancias químicas se obtiene a través de experimentación de laboratorio utilizando animales. Estos métodos básicos de investigación se emplean con todo criterio científico y nunca se realizan únicamente con la finalidad de cumplir con exigencias legales sino para brindar información relativa a los mecanismos de las acciones tóxicas, a los efectos tóxicos y principalmente para evaluar riesgos que puedan ser extrapolados al hombre.

Igualmente, la extrapolación para el hombre solamente será posible, aun con limitaciones, si se siguen algunos criterios básicos indispensables durante la realización de los experimentos. Podemos citar entre otros, algunos de esos criterios: a) utilizar especies y linajes de animales que sean susceptibles a la inducción de los efectos que se desean observar; b) utilizar el número adecuado de animales; c) utilizar, en la experimentación animal, la vía de exposición más común para el hombre; d) utilizar la sustancia química en el estado físico y en la forma química en que se encuentra en las exposiciones ocupacionales y e) observar la posible presencia de efectos secundarios y enfermedades que puedan surgir posteriormente.

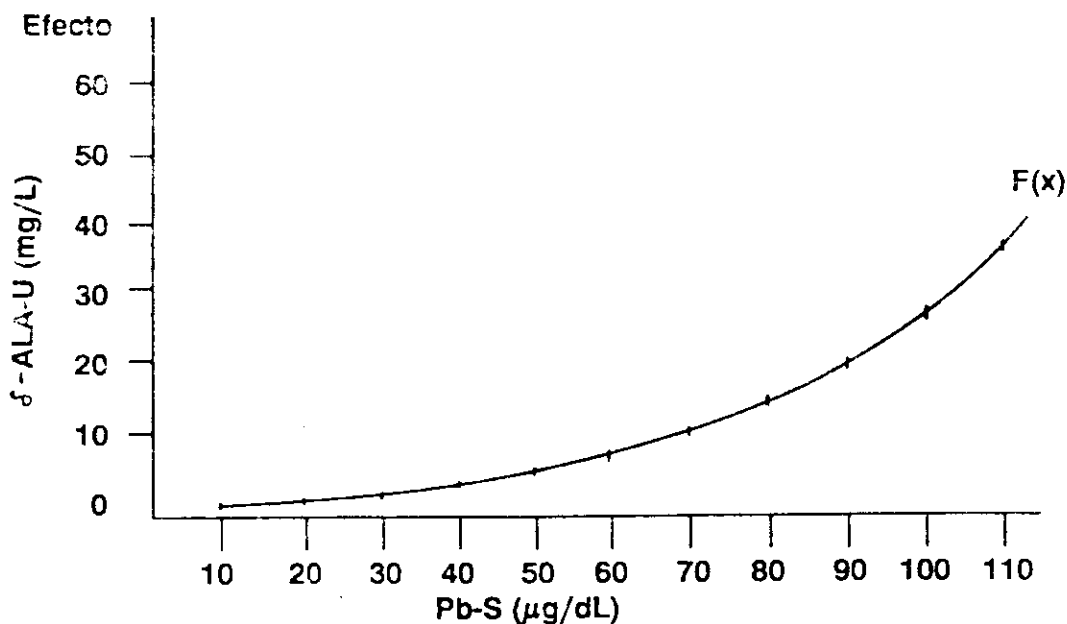


Figura 6. Curva dosis-efecto. La dosis está representada por la concentración de plomo en la sangre (PS-S) y el efecto, por la excreción urinaria de δ -ALA-U

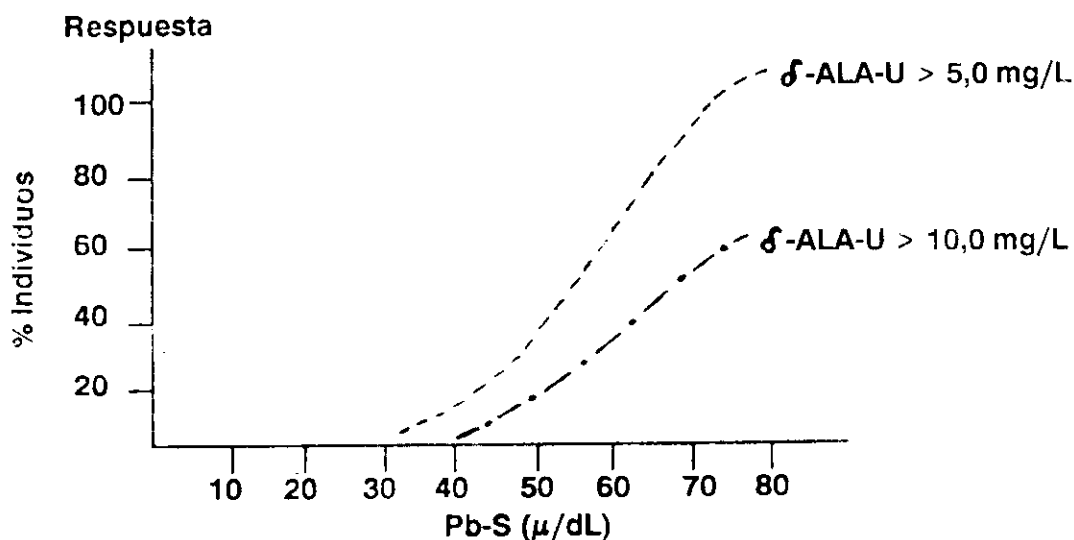


Figura 7. Curva dosis-respuesta. La dosis está representada por la concentración de plomo en la sangre (Pb-S) y la respuesta por el porcentaje de individuos que presentaron el efecto referido.
(δ -ALA-U > 0,5 mg/L y δ -ALA-U > 10,0 mg/L).

2.7 Clasificación de las sustancias en cuanto a toxicidad

En las Tablas 3 y 4 se presentan las clasificaciones preconizadas por Hodge y Sterner (1944), basadas en valores de DL_{50} y CL_{50} y categorías de toxicidad. Estas clasificaciones se utilizan para consultas rápidas, cualitativas, con la finalidad de obtener información relativa a la toxicidad intrínseca de las sustancias.

TABLA 3 - CLASIFICACION EN CUANTO AL GRADO DE TOXICIDAD (Hodge y Sterner, 1944)

Grado de toxicidad	DL_{50} -Rata (dosis oral, única)	Ejemplos
extremadamente tóxico	< 1 mg/kg	fluoracetato de sodio, tetraetilpirofosfato (TEPP)
altamente tóxico	1-50 mg/kg	fluoruro de sodio, cianuro de potasio y paratión
moderadamente tóxico	50-500 mg/kg	DDT
ligeramente tóxico	0.5-5 g/kg	acetanilida
prácticamente no tóxico	5-15 g/kg	acetona
relativamente atóxico	> 15 g/kg	glicerol

TABLA 4 - CLASIFICACION EN CUANTO AL GRADO DE TOXICIDAD (Hodge y Sterner, 1944)

Grado de toxicidad	CL ₅₀ -Rata (4 horas) ppm	Ejemplos
extremadamente tóxico	< 50	acroleína, ozono, fosfina, pentaborano, arsenamina, etilenimina
altamente tóxico	50-100	fosgeno, dióxido de nitrógeno
moderadamente tóxico	100-1 000	formaldehído, ácido cianhídrico, anhídrido sulfuroso, bromuro de metilo
ligeramente tóxico	1 000-10 000	amoníaco, dicloruro de etileno
prácticamente no tóxico	10 000-100 000	acetona, tolueno
relativamente atóxico	> 100 000	freón

2.8 Efectos tóxicos producidos por exposiciones a corto y a largo plazo

El efecto agudo por exposiciones a corto plazo, ocurre cuando hay una simple exposición o múltiples exposiciones en un período de tiempo relativamente corto, 24 horas o menos. Para innumerables sustancias los efectos tóxicos de las exposiciones a corto plazo son diferentes de los producidos en las exposiciones a largo plazo. En las exposiciones a corto plazo, las sustancias químicas se absorben rápidamente y los efectos producidos son generalmente inmediatos; con todo, algunas veces se nota que ocurren efectos retardados, similares o no a los efectos producidos en las exposiciones a largo plazo. Por ejemplo, el efecto producido por el cloroformo y el tetracloruro de carbono en las exposiciones a corto plazo es la depresión del sistema nervioso central y en las exposiciones a largo plazo, la hepatotoxicidad.

La simple exposición a un agente químico produce un determinado efecto, con todo, si esa misma exposición se fracciona, los efectos producidos serán de menor intensidad.

Esta menor intensidad de los efectos, ocurre porque hay tiempo suficiente para que la sustancia se elimine hasta que se absorba una nueva dosis o para que los daños producidos sean parcial o totalmente revertidos en los intervalos de las dosis. Los efectos crónicos aparecen cuando el agente tóxico se acumula en el organismo pues la absorción excede a la eliminación del agente químico, inalterado o biotransformado. La Figura 8 ilustra este tipo de caso, que puede ejemplificarse con las intoxicaciones por plomo o por DDT, que se acumula en los tejidos.

Los efectos crónicos surgen cuando el tiempo para que se recupere el organismo del efecto provocado por la dosis, es insuficiente dentro del intervalo en que ocurren las exposiciones. Tenemos, por lo tanto, acumulación de efectos (Figura 9). Por ejemplo, los efectos tóxicos provocados en las exposiciones ocupacionales a largo plazo por el sulfuro de carbono.

2.9 Riesgo y seguridad

En situaciones prácticas, no debe considerarse solamente la toxicidad de las sustancias, representada generalmente por las DL_{50}

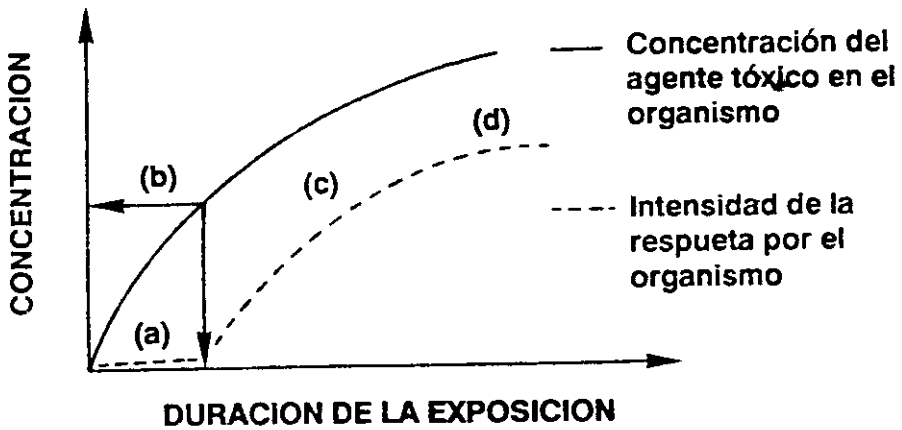


Figura 8. Depósito de agentes tóxicos (LAUWERYS, 1972)

(a): Inicio de las alteraciones bioquímicas o fisiológicas.
 (b): Concentración umbral, manifestación de primer efecto tóxico.
 (c): Aparición de los síntomas clínicos.
 (d): Muerte del organismo.

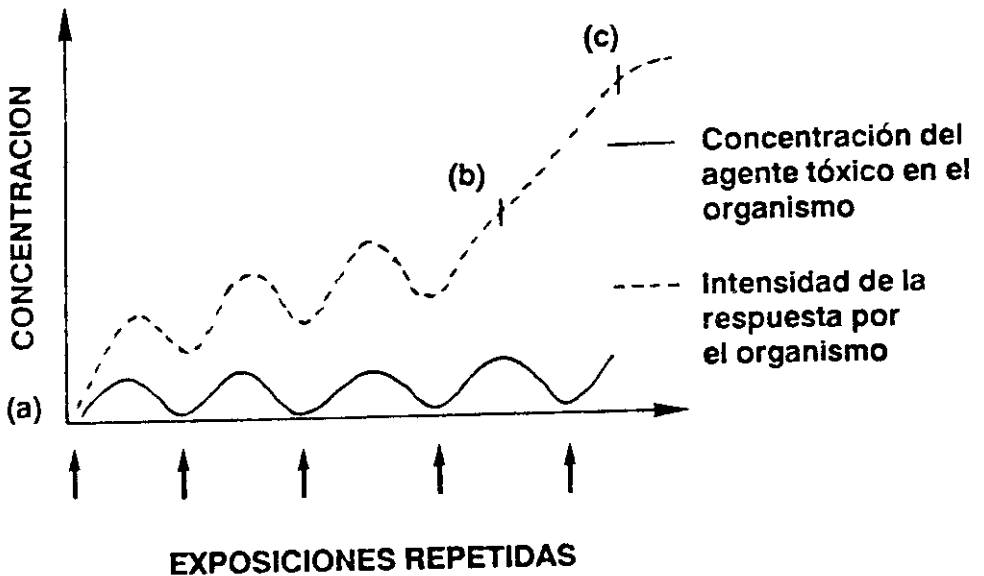


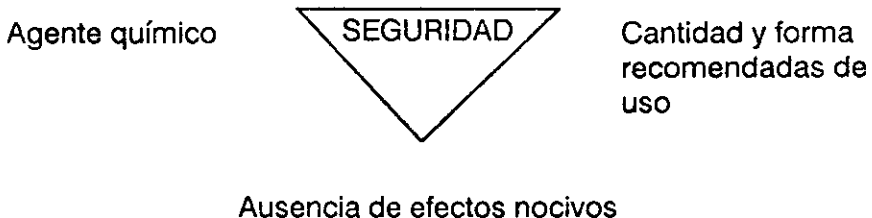
Figura 9. Acumulación de efecto tóxico (LAUWERYS, 1972)

(a) → (b): Alteraciones bioquímicas o fisiológicas que se acentúan después de cada exposición.
 (b): Aparición de signos y síntomas clínicos.
 (c): Muerte del organismo.

toxicidad de las sustancias, representada generalmente por las DL_{50} y CL_{50} , sino el riesgo existente al utilizar agentes químicos. Por lo tanto, el término riesgo asociado a una sustancia química, se define como la probabilidad de que dicha sustancia produzca daños a un organismo bajo condiciones específicas de exposición.



Existiendo riesgo asociado al uso de sustancias químicas, hay necesidad de establecer condiciones de seguridad. La seguridad es la certeza práctica de que no resultarán efectos adversos para un organismo si se emplea una determinada sustancia en la cantidad y forma recomendadas para su uso.



Se concluye que, dependiendo de las condiciones en que una sustancia química es utilizada, aun siendo de elevada toxicidad, podrá ser menos peligrosa que otra sustancia menos tóxica.

CUESTIONARIO

- ¿Cuál es la importancia de las vías respiratoria y cutánea en las exposiciones ocupacionales?
- ¿En qué situaciones tiene importancia la vía digestiva en la exposición ocupacional?
- Mencionar algunas medidas que pueden minimizar las exposiciones ocupacionales, tomando en consideración únicamente las vías de introducción. ¿Se adoptan y aplican constantemente estas medidas?
- ¿Qué entiende por acción local y acción sistémica? Ejemplificar.
- ¿Cuál es la utilización de las curvas dosis-efecto y dosis-respuesta?
- ¿Podría mencionar otros ejemplos además de los del texto?
- ¿Qué entiende por acumulación de agente tóxico en el organismo y de efectos tóxicos?
- ¿Para qué sirven las clasificaciones que presentan grados de toxicidad en función de DL_{50} y CL_{50} ?
- ¿Qué es riesgo en relación a los agentes químicos?
¿Qué es seguridad?

TEMAS PARA DISCUSION

- ¿Cuál es la importancia de la fase de exposición?
- ¿Cuál es la importancia del conocimiento de la toxicidad de los agentes químicos en la Toxicología Ocupacional?
- ¿Cómo se aplica ese conocimiento en el área en que usted actúa?

BIBLIOGRAFIA BASICA

- ANDERSON K. y Scott R. **Fundamentals of industrial toxicology**. Michigan Ann Arbor, Science Publ., 1981.
- BATTISTA S.P. y Keusler. Mucus production and ciliary transport activity. **Arch. Environ. Health**. 1970, 20:326-38.
- BLOOD F.R., ed. **Essays in toxicology**. New York, Academic Press, 1972. v. 3.
- DEICHMANN W.B. y Gerarde H.W. **Toxicology of drugs and chemicals**. New York, Academic Press, 1969.
- DOULL J., Klaasen C.D. y Amdur M.O. **Casarett and Doull's toxicology. The basic science of poisons**. 2. ed. New York, MacMillan Publ., 1980.
- DRILL V.A. y Lazar P., eds. **Cutaneous toxicity**. New York, Academic Press, 1977, 53-62 pp.
- ENGSTRONK., Husam K. y Riihimake V. Percutaneous absorption of m-xylene in man. **Int. Arch. Occup. Environ. Health**. 1977, 39:181-9.
- GILMAN M.R. Skin and eye testing in animals. *In*: HAYES, A.W., (ed). **Principles and methods of toxicology**. New York, Raven Press, 1982, 209-22 pp.
- GRIFFITH J.F. y Buehler E.U. Prediction of skin irritancy and sensitizing potential by testing with animals and man. *In*: Drill, V.A. y Lazar, P., (eds). **Cutaneous toxicity**. New York, Academic Press, 1977, 63-81 pp.
- HODGE H.C. y Sterner J.H. Tabulation of toxicity classes. **Ind. Hyg. Quart.** 1949, 10:94-7.
- HOOD D.B. Practical and theoretical considerations in evaluating dermal safety. *In*: Drill, V.A. y Lazar, P., ed. **Cutaneous toxicity**. New York, Academic Press. 1977, 15-30 pp.
- JOSEPHSON J. Exposure pathways of workplace contaminants. **Environ. Sci. Technol.** 1983, 17:168-72.
- KENNEDY Jr., G. y Trochimowicz H.J. Inhalation toxicology. *In*: HAYES, A.W., (ed.). **Principles and methods of toxicology**. New York, Raven Press, 1982, 185-207 pp.
- LAUWERYS R.R. **Précis de toxicologie industrielle et des intoxications professionnelles**. Gembloux, Ed. J. Ducolot. 1972, p. 609.

- LOOMIS T.A. **Essentials of toxicology**. 3. ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1978.
- ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. **Métodos utilizados para establecer niveles admisibles de exposición profesional a los agentes nocivos**. Ginebra, CH: OMS. 1977, p. 74 (Serie de Informes Técnicos, No. 601).
- RIIHIMAKI V. y Pfaffle P. Percutaneous absorption of solvent vapor in man. **Scand. J. Work Environ. and Health**. 1978, **4**:73-85.
- STOKINGER H.E. Routes of entry and modes of action. *In*: NIOSH. **Occupational diseases: a guide to their recognition**. Washington, DC, 1977. 11-42 pp.
- TASK GROUP ON LUNG DYNAMICS TO ICRP COMMITTEE 2. Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory tract. **Health physics**. 1966, **12**:173-207.
- TSUCHIYA K., Sugita, M. y Sakurai H. Dose-response relationships at different exposure levels-necessity of reevaluation in establishing no-effect levels. **Arch. Hig. Rada Toksikol**. 1979, **30** (suppl.):123-32.
- ULANDUA P.I. Toxicometry and prophylactic toxicology. *In*: OMS. **Methods used in the URSS for establishing biologically safe levels of toxic substances**. Geneva, 1975, 45-55 pp.
- WEILE E. **Eléments de toxicologie industrielle**. Paris, Masson Ed., 1975.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Principles and methods for evaluating the toxicity of chemicals**. Geneva, 1984, Pte. 1. p. 177 (Environmental Health Criteria, 6).
- ZIELHUIS R.L. Dose-response relationships for inorganic lead. **Int. Arch. Occup. Health**. 1975, **35**:1-35.

CAPITULO 3

3. FASE TOXICOCINETICA

3.1 Absorción

Los agentes químicos presentes en la atmósfera de trabajo, generalmente gases, vapores o partículas, se introducen en el organismo principalmente a través de las vías respiratoria, cutánea y digestiva.

Después de introducirse, los agentes químicos atraviesan las membranas biológicas y alcanzan la corriente sanguínea, siendo por lo tanto, absorbidos.

3.1.1. Factores relacionados al proceso de absorción.

La absorción depende de factores relacionados al agente químico y al organismo.

3.1.1.1. Factores relacionados al agente químico.

- Solubilidad

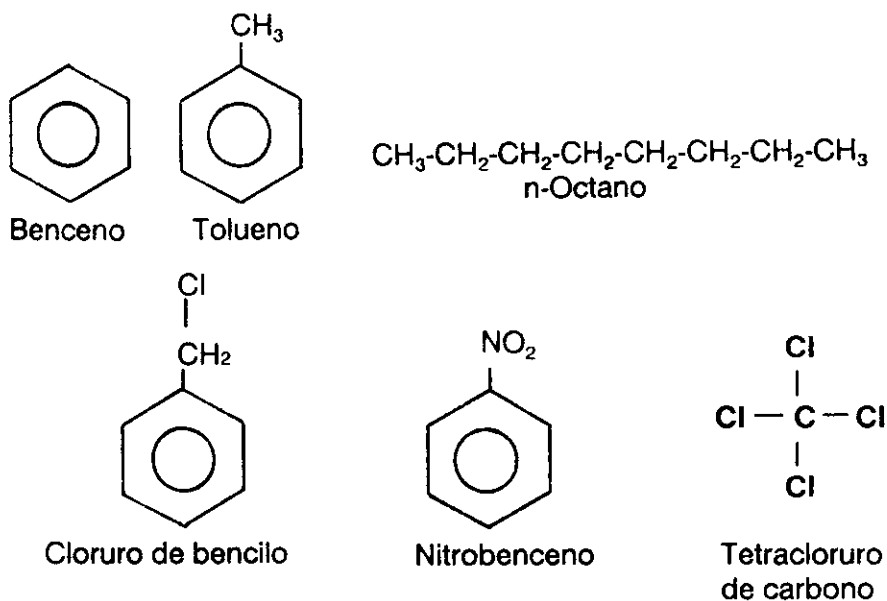
El paso de los agentes químicos a través de las membranas biológicas, de constitución proteínica y lipídica, estará influido por su mayor o menor liposolubilidad. Los compuestos liposolubles atraviesan rápidamente las membranas y ocurre lo contrario con los de baja liposolubilidad.

Cuando la molécula del agente químico posee elementos estructurales que posibilitan la formación de puentes de hidrógeno con el agua, se tiene una disminución de la liposolubilidad y aumento de las propiedades hidrofílicas o polares. Entre los grupos funcionales que aumentan las propiedades hidrofílicas, citamos: -OH; -COOH; -NH₂; -NR₃; -SO₂H; -SO₂NH₂; y con menor intensidad los grupos: -COOCH₃; -CONH₂ y -OCH₃

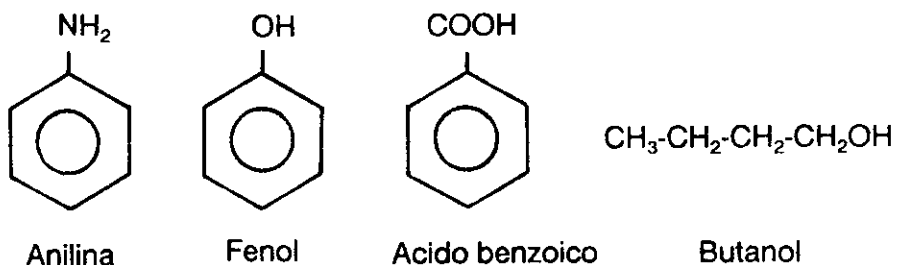
La liposolubilidad de la molécula está determinada por la presencia de grupos lipofílicos (hidrofóbicos) o no polares, y esta propiedad aumenta, por ejemplo, con la extensión del grupo alquilo $-\text{CH}_3 < \text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-} < \dots < \text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n$, con la presencia del grupo fenilaromático, el grupo naftilo y halógenos ligados a las cadenas alifáticas y aromáticas.

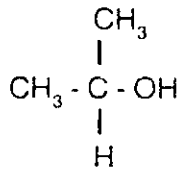
Se mostrarán algunos ejemplos de agentes químicos con diferentes grados de liposolubilidad. Basta observar sus estructuras químicas para verificar la presencia de grupos lipofílicos e hidrofílicos. La prevalencia de grupos lipofílicos hará que la molécula sea más liposoluble.

Ejemplos de agentes químicos altamente lipofílicos:

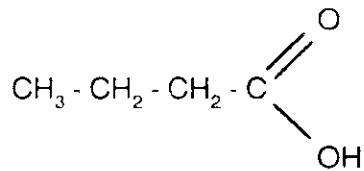


Ejemplos de agentes químicos moderadamente lipofílicos:





Isopropanol



Acido butírico

Como los agentes químicos poseen diferentes grados de liposolubilidad, concluimos que aun siendo ellos altamente liposolubles, serán siempre parcialmente hidrosolubles.

El coeficiente de partición del agente químico, corresponde a la relación liposolubilidad/hidrosolubilidad. Cuanto mayor sea la solubilidad del agente químico en los lípidos (liposolubilidad), menor será su solubilidad en el agua (hidrosolubilidad) y, por lo tanto, mayor será el valor del coeficiente de partición.

Los agentes químicos liposolubles atraviesan con mayor facilidad las membranas biológicas y por eso son más fácilmente absorbidos.

- Grado de ionización

La mayor parte de los agentes químicos son ácidos débiles o bases débiles y poseen uno o más grupos funcionales capaces de ionizarse. El grado de ionización depende del pKa del compuesto y del pH de la solución. Las membranas biológicas son permeables a la forma no ionizada (NI) de la molécula del agente químico si son suficientemente liposolubles, y relativamente impermeables a las formas ionizadas(I).

La cantidad del agente químico, ácido orgánico débil o base orgánica débil, en la forma no ionizada depende de su constante de disociación. El pKa es la expresión aritmética, similar al pH, y corresponde al logaritmo negativo de la constante de disociación ácida. El grado de disociación y de ionización de un ácido débil o base débil depende del pH del medio.

La expresión pH corresponde al potencial de hidrógeno del medio acuoso en que se encuentra el agente químico.

Cuando el pH de la solución, o mejor, el pH del medio en que el

agente químico está disuelto, es igual al pKa del agente químico, la mitad de las moléculas están en la forma no ionizada y la mitad en la forma ionizada.

El valor aislado pKa no indica si el agente químico es un ácido o una base.

Empleando la ecuación de Henderson-Hasselbalch, se puede determinar cuál es el porcentaje o fracción del agente químico que se encuentra en la forma no ionizada (NI), liposoluble, en un determinado medio biológico, en condiciones de atravesar las membranas.

Ecuaciones de Henderson-Hasselbalch:

a) Para un ácido débil: $R-COOH \rightleftharpoons R-COO^- + H^+$

$$pKa - pH = \log \frac{[R - COOH]}{[R - COO^-]}$$

ó

$$pKa - pH = \log \frac{[\text{ NI }]}{[\text{ I }]}$$

b) Para una base débil: $R - NH_3^+ \rightleftharpoons R-NH_2 + H^+$

$$pKa - pH = \log \frac{[R-NH_3^+]}{[R-NH_2]}$$

ó

$$pKa - pH = \log \frac{[\text{ I }]}{[\text{ NI }]}$$

Ejemplos:

- a) Acido débil, ácido benzoico (pKa = 4)
En el estómago con pH = 2, tendremos:

$$pKa - pH = \log \frac{[NI]}{[I]}$$

$$4 - 2 = \log \frac{[NI]}{[I]}$$

$$2 = \log \frac{[NI]}{[I]} \cdot \frac{[NI]}{[I]} = 10^2 = 100$$

Por lo tanto, la forma no ionizada (NI) del ácido benzoico es la que se presenta en el estómago en mayor concentración, siendo en ese lugar fácilmente absorbido.

- b) Base débil, anilina (pKa = 5)
En el estómago con pH = 2 tendremos:

$$pKa - pH = \log \frac{[I]}{[NI]}$$

$$5 - 2 = \log \frac{[I]}{[NI]}$$

$$3 = \log \frac{[I]}{[NI]} \cdot \frac{[I]}{[NI]} = 10^3 = 1000$$

Por lo tanto, la forma ionizada (I) de la anilina se presenta en el estómago en mayor concentración, siendo la anilina poco absorbida en ese lugar.

Utilizando las ecuaciones de Henderson-Hasselbalch podremos estimar cuales son los porcentajes del agente químico en las formas ionizada y no ionizada en los líquidos biológicos como plasma, orina y leche materna.

El conocimiento de dichas propiedades del agente químico, actuando como agente tóxico en el organismo humano, permite al médico clínico realizar con mayor eficiencia el tratamiento de las intoxicaciones. Así, para acelerar la eliminación urinaria de agentes tóxicos en la forma ionizada más hidrosoluble, se emplea una diuresis forzada en combinación con un ajuste del pH de la orina.

- Tamaño y forma de la molécula

Se ha observado que muchas moléculas atraviesan la membrana más fácilmente de lo esperado en función de la liposolubilidad; sin embargo, la permeabilidad de la membrana parece ser inversamente proporcional al tamaño molecular. Así, la membrana celular actúa como un tamiz molecular. Las moléculas grandes encuentran mayores dificultades para atravesar las membranas biológicas en comparación con las moléculas menores.

En cuanto a la forma, las moléculas esféricas presentan una mayor facilidad para atravesar las membranas biológicas que las moléculas no esféricas.

3.1.1.2 Factores relacionados con la membrana biológica

La membrana celular es de naturaleza lipídica, conteniendo gran cantidad de fosfolípidos, colesterol y lípidos neutros en asociación con proteínas.

La pared celular mide aproximadamente 10 nm de espesor, presentando espaciadamente pequeños poros prellenados con agua, midiendo entre 0,4 a 4 nm.

Así, los compuestos liposolubles prácticamente se “disuelven” en la membrana, atravesándola con gran facilidad.

Esquemáticamente podemos representarla según la Figura 10.

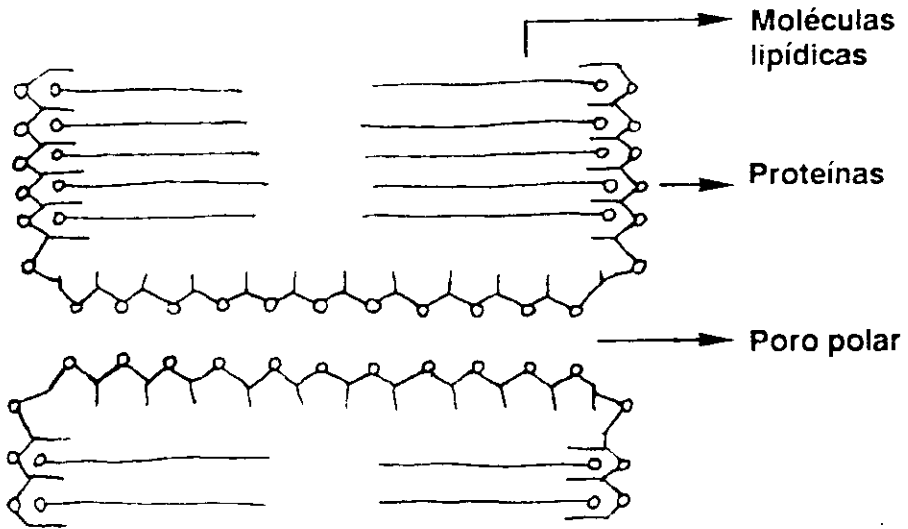


Figura 10. Representación esquemática de la membrana biológica.

3.1.2 Principales mecanismos de transporte

- Difusión simple o pasiva

La mayor parte de los agentes químicos que poseen cierto grado de liposolubilidad, atraviesan las membranas del organismo por difusión simple.

El paso por este mecanismo depende del gradiente de concentración del agente químico y de su solubilidad en los lípidos, que se caracteriza por el coeficiente de partición lípido/agua (Figura 11).



Figura 11. Transporte a través de la membrana por difusión simple.

- Filtración

Si se considera un flujo de agua que atraviesa un poro de la membrana, cualquier soluto de tamaño molecular suficientemente pequeño existente en solución, será transportado por un proceso de filtración (Figura 12).

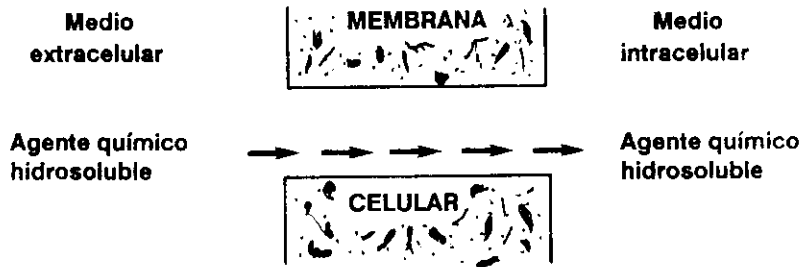


Figura 12. Transporte a través de la membrana por filtración.

El proceso de filtración depende del tamaño de la molécula, de la hidrosolubilidad del compuesto, de la interacción agente químico-membrana y del tamaño de los poros de las membranas, que son relativamente grandes en los glomérulos renales y en los capilares (cerca de 4 nm) y pequeños en los eritrocitos (0,8 nm).

Por acción de la presión hidrostática o del gradiente osmótico, pequeñas moléculas solubles del agente químico pasarán a través de los poros, del medio extracelular al medio intracelular.

Este proceso es utilizado por el agua, el metanol, la urea y otras moléculas hidrosolubles.

- Transporte especial

Algunas membranas biológicas tienen la capacidad de facilitar el transporte de moléculas grandes, no liposolubles o aun ionizadas, por medio de procesos especializados (Figura 13).

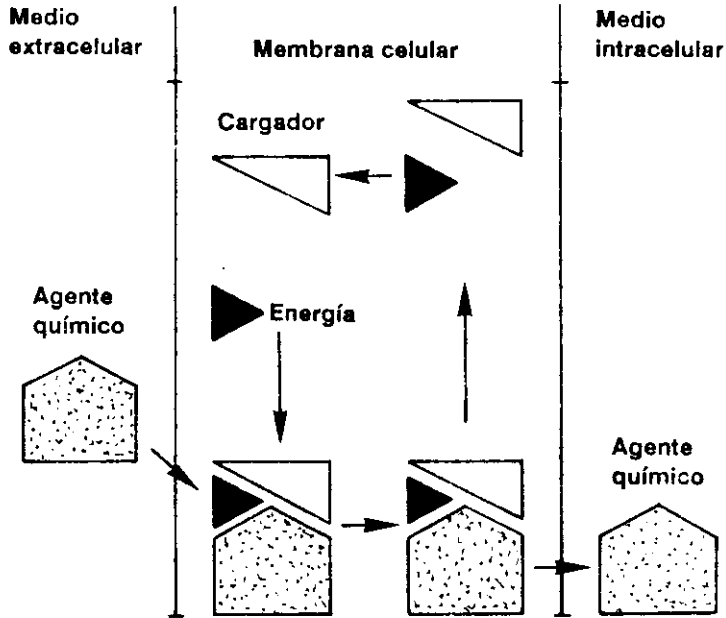


Figura 13. Paso a través de la membrana por transporte especial, activo.

Se realiza a costa de un cargador de un lado de la membrana que forma un complejo con el agente químico; ocurre la difusión del complejo hacia el otro lado de la membrana donde el agente químico es liberado, después de lo cual el cargador regresa a su lugar original, en condiciones de dar continuidad al proceso. Cuando requiere energía y se realiza contra un gradiente de concentración, se denomina transporte activo; cuando no requiere energía y no se mueve contra un gradiente de concentración, se denomina transporte facilitado.

- Pinocitosis y fagocitosis

La pinocitosis y la fagocitosis son procesos especializados en los cuales la membrana celular invagina y envuelve respectivamente líquidos y sólidos, liberándolos en seguida en el otro lado de la membrana (Figura 14).

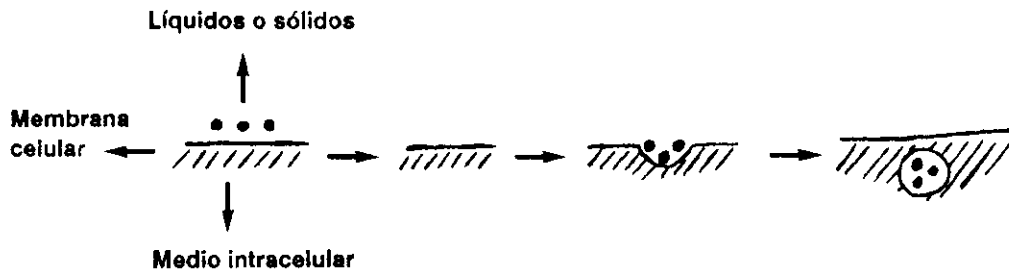


Figura 14. Paso a través de la membrana por procesos de pinocitosis y fagocitosis

La pinocitosis y la fagocitosis desempeñan importantes funciones en la captación de material particulado, como por ejemplo en los pulmones (macrófagos alveolares), en el tejido subcutáneo (leucocitos e histiocitos), en el hígado (células de Kupffer) y en el tracto gastrointestinal (células epiteliales).

3.1.3 Proporción de difusión

El transporte de agentes tóxicos a través de las membranas depende, principalmente, de las diferencias de concentraciones de dichos agentes en los medios extracelulares e intracelulares. Los agentes tóxicos se mueven del medio de mayor hacia el de menor concentración. Este proceso se denomina difusión y está definido por Fick, así:

$$\text{Proporción de difusión} = K \frac{RA(C_1 - C_2)}{d}$$

en donde:

- K = coeficiente de difusión
- R = partición de la molécula entre la membrana y la fase acuosa.
- A = superficie (área) de la membrana transpuesta.
- C_1 = concentración del agente tóxico en el medio extracelular.
- C_2 = concentración del agente tóxico en el medio intracelular.
- d = espesor de la membrana.

Cuando el agente químico es removido rápidamente C_2 puede ignorarse, o sea, $C_1 \gg C_2$.

3.1.4. Barreras hematoencefálica y placentaria

La barrera hematoencefálica es la barrera del organismo menos permeable al paso de agentes tóxicos de la sangre hacia el sistema nervioso central, debiéndose este hecho a razones de índole anatómofisiológicas (Figura 15).

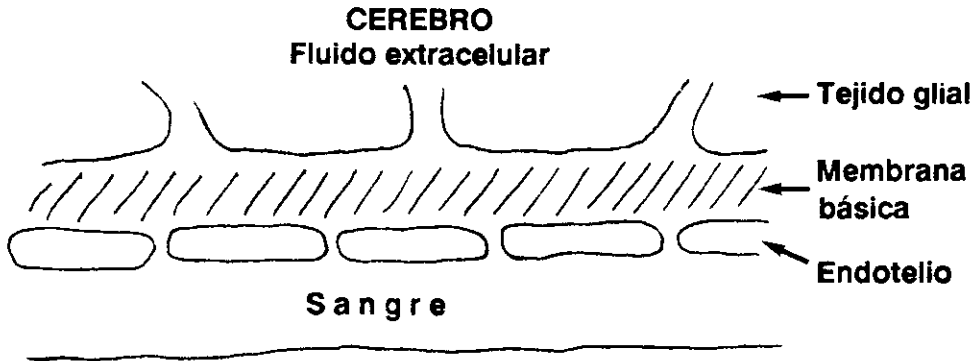


Figura 15. Representación esquemática de la barrera hematoencefálica (Cserr H., 1965)

El paso de los agentes tóxicos a través de esta barrera sigue, en general, los mismos principios que orientan dicho paso en otras áreas del organismo, que ocurren con el agente tóxico en la forma libre y liposoluble.

Son ejemplos de agentes tóxicos que traspasan la barrera hematoencefálica: insecticidas organofosforados, insecticidas organoclorados, sulfuro de carbono, tetracloruro de carbono, cloroformo, monóxido de carbono, plomo tetraetilo, compuestos organomercuriales, mercurio, arsénico y otros.

La importancia toxicológica de la barrera placentaria está relacionada con el feto, o sea, con el nuevo organismo en formación. Los mecanismos de transporte implicados son: difusión simple, difusión facilitada, transporte activo, pinocitosis y a través de hendiduras de la membrana placentaria.

Ejemplos de agentes tóxicos que atraviesan la barrera placentaria, son: DDT, tricloroetileno, plomo, mercurio, cadmio y otros.

3.2 Distribución y acumulación

Los agentes tóxicos, después de ser absorbidos, son distribuidos en el organismo y esa distribución está condicionada a varios factores, asociados tanto al agente tóxico como al propio organismo. Mencionaremos los factores más importantes:

- solubilidad del agente químico (hidrosolubilidad y liposolubilidad);
- grado de ionización del agente tóxico;
- afinidad química del agente tóxico con las moléculas orgánicas;
- mayor o menor vascularización de determinadas áreas del organismo;
- composición acuosa y lipídica de los órganos y tejidos;
- capacidad de biotransformación del organismo; y
- condiciones orgánicas (existencia o no de lesiones).

Los agentes tóxicos se distribuyen fundamentalmente en tres compartimientos primarios: plasmático, intersticial e intracelular.

Así, un agente tóxico en un líquido orgánico, como la sangre, se distribuye tanto en el compartimiento plasmático como en el intracelular (eritrocitario). Por ejemplo, el mercurio orgánico, el plomo, el cadmio y el selenio, después de la absorción, se concentran más en los eritrocitos que en la fracción plasmática.

Los agentes tóxicos después de ser distribuidos en el organismo, se acumulan en el propio sitio de acción (carboxihemoglobina) o incluso se acumulan en sitios específicos (plomo en los huesos) o finalmente son transportados a órganos con capacidad de biotransformarlos y eliminarlos.

A su vez el proceso de distribución está condicionado inicialmente a la mayor o menor capacidad del agente químico de unirse a las proteínas plasmáticas.

3.2.1. Sitios de acumulación

- Proteínas plasmáticas

La mayoría de los agentes tóxicos presentes en la sangre se transportan unidos a las proteínas plasmáticas, especialmente a la

albúmina, a través de ligaduras reversibles (fuerzas de van der Waals, puentes de hidrógeno y ligaduras iónicas). Siempre existe un equilibrio entre el agente tóxico en la forma libre y la ligada; sin embargo, solamente la fracción libre es la activa y se distribuye a los tejidos. La fracción ligada a las proteínas se comporta como un depósito, por lo tanto, sin actividad (inerte).

Además de la albúmina, la ligadura ocurre también con lipoproteínas y glicoproteínas de la sangre.

La importancia de esta ligadura, en la toxicidad de los compuestos puede entenderse a través del ejemplo del paratión etílico y el paraoxón etílico. El primero se convierte en el organismo en su correspondiente forma oxón, responsable de la actividad anticolinesterásica y además de este aspecto, es importante para el entendimiento de la toxicidad del paratión la diferente afinidad de los dos compuestos, con las proteínas plasmáticas, que explica también el aumento de toxicidad resultante de la formación endógena del paraoxón. Resultados experimentales indican, en valores de pH 7,2, una afinidad del paratión con la albúmina del suero de $2,7 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$, mientras que el paraoxón presenta un valor significativamente bajo, de $6,0 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$, quedando así más libre.

Podemos citar varios ejemplos de agentes químicos que se ligan con proteínas plasmáticas: p,p'-DDT y p,p'-DDE a la albúmina, el hierro a α_2 -globulina (transferrina), el cobre a la ceruloplasmina, el dieldrín a las α y β lipoproteínas.

-Lípidos

La liposolubilidad es una característica de innumerables agentes tóxicos y además de permitir la rápida absorción y distribución en el organismo, confiere también una mayor capacidad para que se acumulen.

El isómero del insecticida organoclorado hexaclorociclohexano es de baja toxicidad desde el punto de vista de toxicidad aguda; no obstante, es capaz de condicionar una intoxicación a largo plazo más fácilmente, después de su liberación de la acumulación en los tejidos lipídicos.

Agentes tóxicos como clordano, DDT, bifenilos policlorados y bifenilos polibromados, al distribuirse, también se acumulan en el tejido lipídico.

-Huesos

Algunos agentes químicos se acumulan en los huesos, como por ejemplo plomo (cerca del 90%), fluoruro, estroncio y uranio. En el caso del plomo, la acumulación en los huesos no se caracteriza como sitio de acción tóxica, mientras que para el fluoruro sí, pues su presencia provoca la fluorosis ósea.

- Hígado y riñones

Estos órganos, además de la capacidad de acumular agentes tóxicos, son importantes en el proceso de eliminación de esos agentes por el organismo. El hígado, por ejemplo, realiza los procesos de biotransformación con gran eficiencia, mientras que los riñones son los principales responsables de la eliminación de agentes tóxicos.

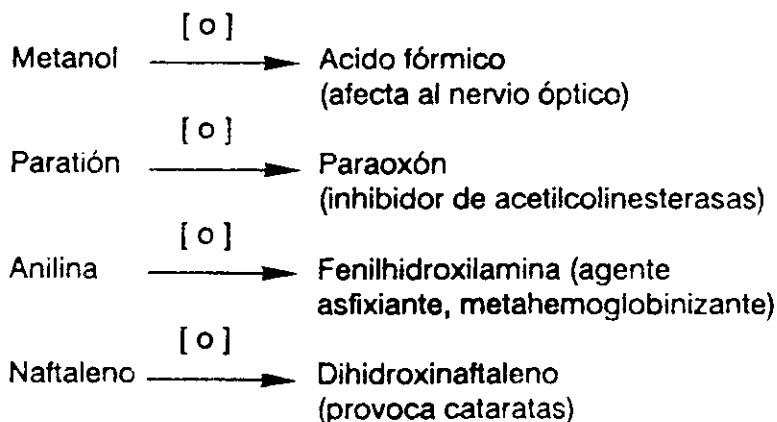
Los mecanismos a través de los cuales se producen acumulaciones en estos órganos no están todavía bien definidos, sin embargo, hay indicaciones de la implicación de transporte activo y posteriores ligaduras con moléculas orgánicas.

3.3. Biotransformación de agentes tóxicos

3.3.1 Generalidades

Los agentes tóxicos liposolubles, para ser fácilmente excretados por la vía renal, deben ser transformados en compuestos más polares, o sea, solubles en agua; en caso contrario, serán reabsorbidos. Esos productos formados, además de ser menos liposolubles, son menos capaces de unirse a las proteínas plasmáticas y a las moléculas orgánicas.

De ahí la idea que se tiene de que el metabolismo de agentes tóxicos, más correctamente denominado biotransformación, siempre resulta en la inactividad del agente tóxico. Mientras que, en algunos casos, la biotransformación lleva a la formación de productos más tóxicos. Citaremos algunos ejemplos de este fenómeno:



El hígado es el principal órgano implicado en la biotransformación de agentes tóxicos aunque otros órganos participan también de esa función en grado variable.

La mayoría de las reacciones de oxidación de agentes tóxicos es realizada por la llamada fracción microsomal, localizada en el interior de las células, asociada al sistema retículo endoplásmico. Son enzimas que constituyen el sistema CITO Cromo P-450, reciben esta denominación porque, al combinarse con el monóxido de carbono presentan absorción máxima en la longitud de onda de 450 nm.

Otras fracciones celulares, como la mitocondrial, soluble y el plasma sanguíneo, presentan enzimas con la capacidad de biotransformar agentes tóxicos.

Las principales reacciones implicadas en el proceso de biotransformación son las de oxidación, reducción, hidrólisis y de conjugación.

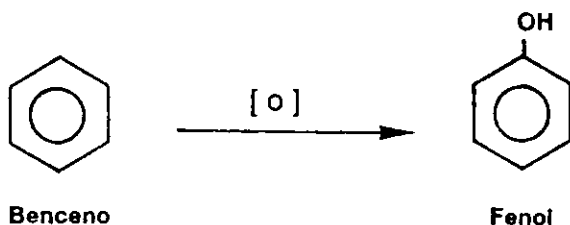
Las reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis forman parte de la fase presintética, mientras que las reacciones de conjugación corresponden a la fase sintética.

Las reacciones presintéticas podrán producir activación, inactivación o alteración de la actividad del agente tóxico. Las reacciones sintéticas o de conjugación ocurren entre los agentes parcialmente biotransformados, productos de las reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis y el sustrato endógeno, formando compuestos inactivos, altamente hidrosolubles y fácilmente eliminados por la orina.

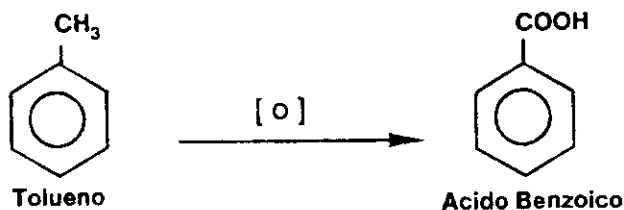
Se presentan algunos ejemplos de reacciones presintéticas, para que sea posible el entendimiento de las alteraciones estructurales que ocurren con los agentes tóxicos en el organismo.

3.3.2 Ejemplos de reacciones de oxidación.

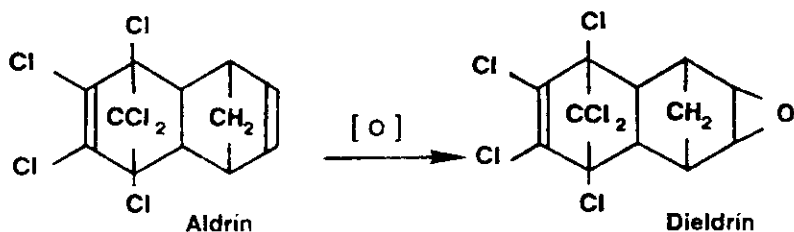
- Oxidación del anillo aromático



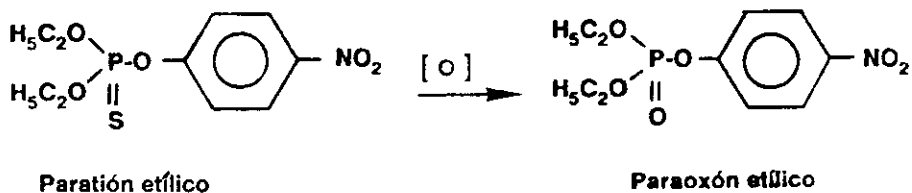
- Oxidación de la cadena alifática



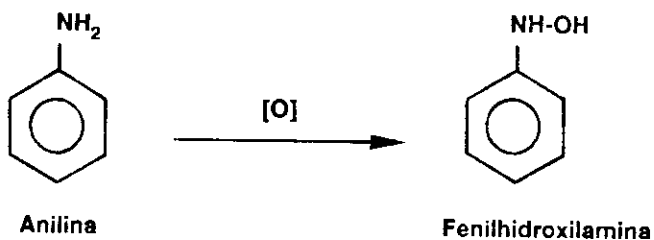
- Epoxidación



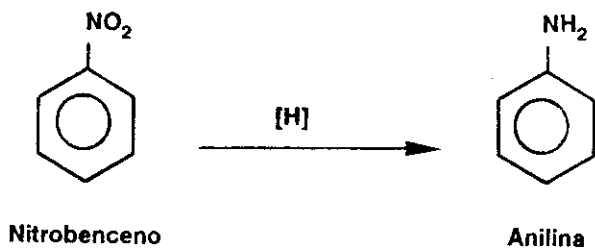
- Desulfuración oxidativa



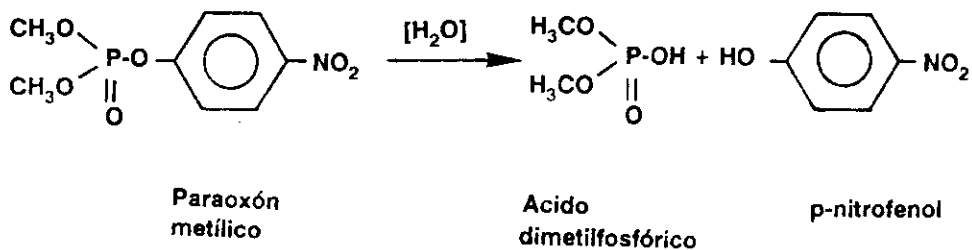
- N-oxidación



3.3.3 Ejemplos de reacciones de reducción



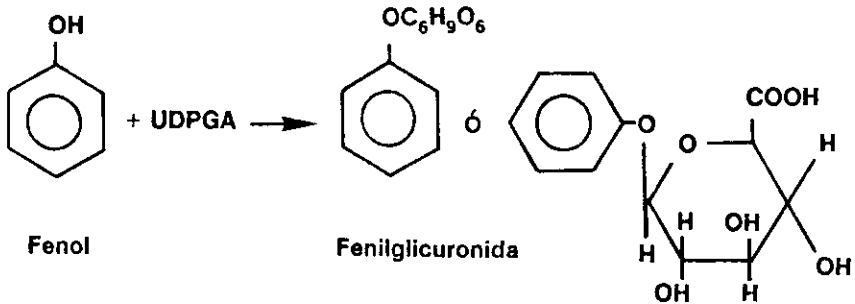
3.3.4 Ejemplos de reacciones de hidrólisis



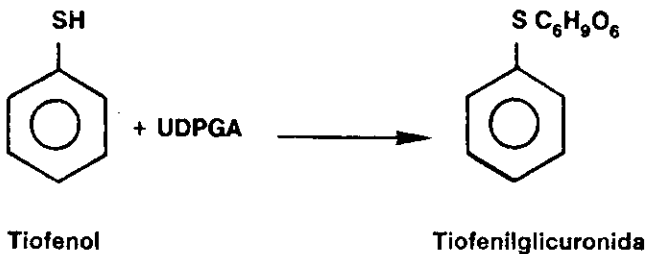
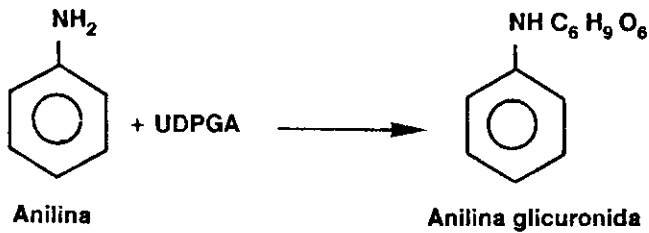
3.3.5 Ejemplos de reacciones de conjugación

- Conjugación con ácido glicurónico-udpga

Los agentes tóxicos absorbidos por el organismo que poseen en sus estructuras los grupos: hidroxilo (-OH), carboxilo (-COOH), amino (-NH₂) y sulfhidrilo (-SH), o que después de que ocurren las reacciones presintéticas, pasan a poseerlos, estarán sujetos a ser conjugados por el ácido glicurónico, por sustitución del hidrógeno.

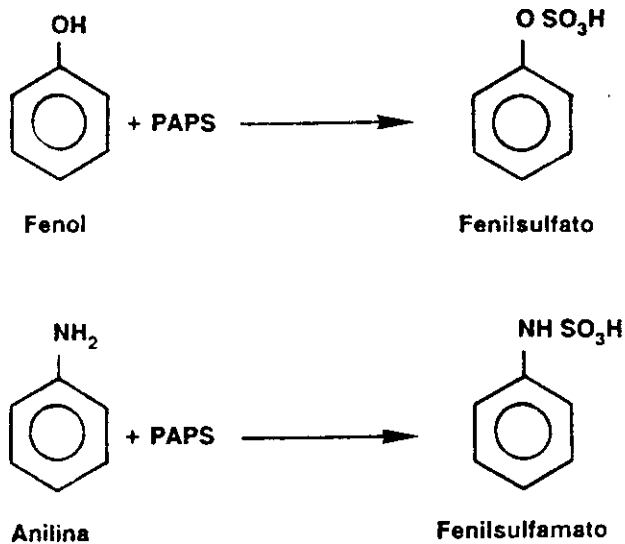


UDPGA = Acido Uródindifosfatoglicurónico.



- Conjugación con sulfato-PAPS
(PAPS = 3-fosfoadenosina-5-fosfosulfato)

De forma análoga la conjugación con sulfato ocurre con alcoholes, fenoles y aminas primarias por sustitución del hidrógeno.

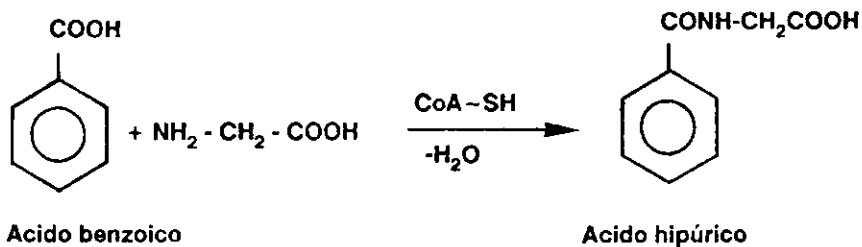


Las conjugaciones con el ácido glicurónico y sulfato son las más comunes, pero además se presentarán otros tipos de conjugación.

Debe observarse que los productos formados son altamente hidrosolubles y esa hidrosolubilidad está conferida por la presencia de grupos hidrofílicos.

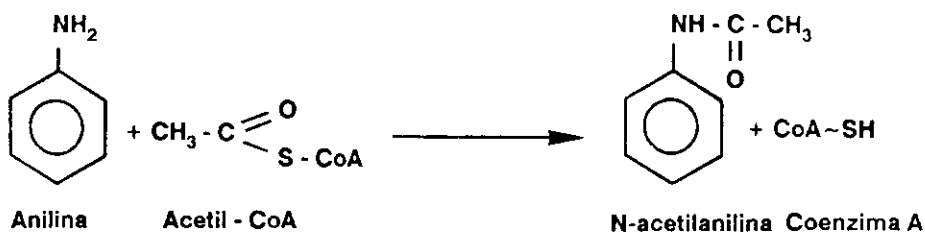
- Conjugación con glicina

Los ácidos carboxílicos son conjugados con el aminoácido glicina.



- Acetilación

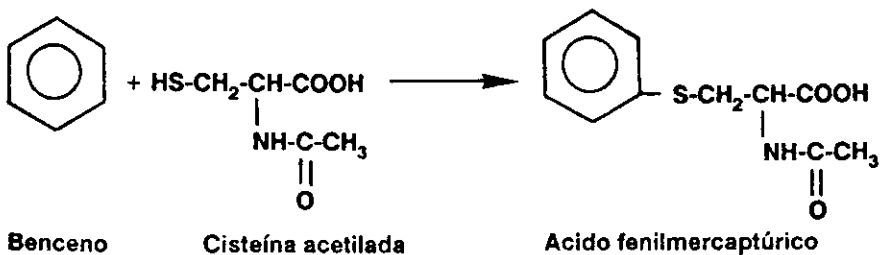
Las aminas aromáticas son acetiladas por la acetilcoenzima A.



- Conjugación mercaptúrica

Hidrocarburos aromáticos, como el benceno y naftaleno, además de hidrocarburos aromáticos halogenados (clorobenceno) y nitrobenzenos halogenados, tienden a formar derivados mercaptúricos al conjugarse con residuos de cisteína acetilada.

Ejemplo:



- Otras conjugaciones

Existen otras conjugaciones como metilaciones al nivel del nitrógeno (N-metilación), del oxígeno (O-metilación) y del azufre (S-metilación), además de las denominadas conjugaciones fosfato.

3.3.6 Inductores e inhibidores enzimáticos

Las enzimas responsables del proceso de la biotransformación podrán tener aumentadas sus actividades por determinados agentes químicos, como por ejemplo, fenobarbital, alcohol etílico, insecticidas organoclorados, hidrocarburos policíclicos aromáticos, que actúan como inductores. Esta inducción resulta siempre en una aceleración del proceso de biotransformación, interfiriendo así en la acción tóxica y en la eliminación de los agentes químicos absorbidos.

Los inhibidores afectan la velocidad de biotransformación por disminución de la actividad de enzimas implicadas en esos procesos.

Como ejemplos citaremos el disulfiram, inhibidor de la aldehído-deshidrogenasa; el mercurio, inhibidor de la monoaminooxidasa (MAO), y los insecticidas organofosforados inhibidores de la acetilcolinesterasa.

3.4. Eliminación

Los agentes químicos absorbidos por el organismo son eliminados inalterados, o en la forma de productos de biotransformación.

Las principales vías de eliminación son:

3.4.1 Renal

La eliminación de los agentes tóxicos a través de la orina, ocurre por procesos de filtración glomerular pasiva, difusión tubular pasiva y secreción tubular activa. La filtración glomerular está limitada por el tamaño, forma, solubilidad, pKa del agente tóxico y por el pH del medio, orina. El filtrado es conducido al interior del túbulo proximal,

asa de Henle y túbulo distal antes de penetrar en el ducto colector, pelvis renal, uréter y vejiga (Figura 16). Eventualmente puede ocurrir reabsorción de las moléculas filtradas por el proceso de difusión pasiva o por transporte activo, del interior hacia la sangre.

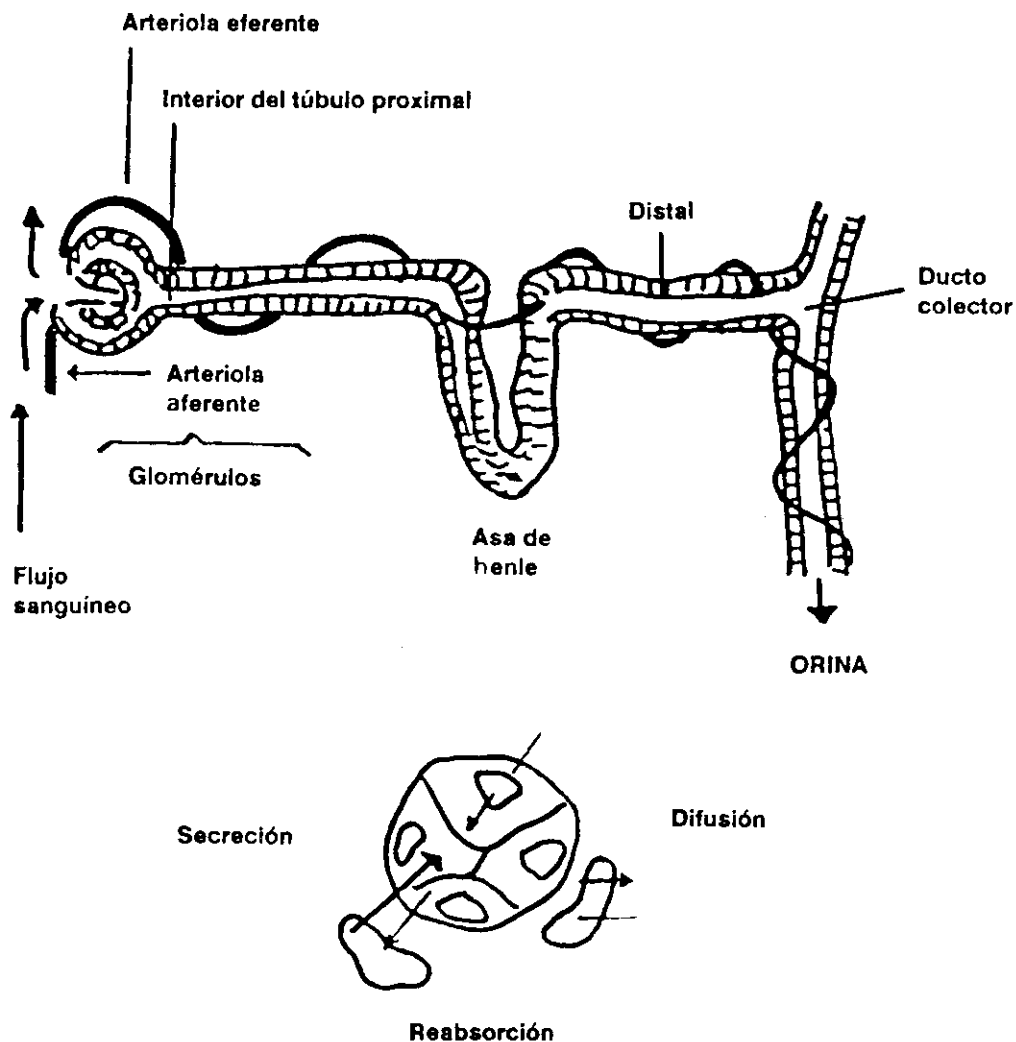


Figura 16 Diagrama de la unidad nefrón y sección transversal del túbulo proximal y capilares adyacentes. (CAFRUNY, E. J., 1972).

Las moléculas presentes en la sangre, en los capilares próximos a los túbulos, pueden atravesar la membrana celular por difusión pasiva o por transporte activo.

Los agentes tóxicos con coeficiente de partición elevado, liposolubles, serán reabsorbidos por difusión pasiva, mientras que los hidrosolubles son incapaces de difundirse siendo, por lo tanto, eliminados a través de la orina.

Se citaron algunos ejemplos de compuestos eliminados a través de la orina: fenol, producto de biotransformación del benceno; tricloroacético y tricloroetanol, productos de biotransformación del tricloroetileno; ácido hipúrico, producto de biotransformación del tolueno; p-nitrofenol, producto de biotransformación del nitrobenceno y de otros compuestos.

3.4.2 Pulmonar

Los agentes químicos que pueden eliminarse por la vía pulmonar son los gases, vapores y partículas. En el caso de los gases y vapores en la forma inalterada o bajo la forma de productos de biotransformación.

La eliminación de gases y vapores parece que se hace por difusión simple, no existiendo un sistema especial de transporte. La proporción del agente tóxico eliminado bajo la forma inalterada es bastante variable y depende, entre otros factores, de la intensidad de la ventilación pulmonar, de la perfusión pulmonar, de la solubilidad del agente en la sangre, del coeficiente de difusión, de la tensión de vapor del agente tóxico en la sangre, de la presión del agente en el aire alveolar y de la velocidad de biotransformación.

Así la eliminación ocurre cuando la presión alveolar de un gas o vapor (X) es menor que la presión de los mismos a nivel sanguíneo ($P_{AX} < P_{SX}$).

Agentes tóxicos poco solubles en la sangre, como el óxido nitroso y el etileno, son rápidamente eliminados; contrariamente, agentes como etanol, halotano y metoxifluorano, muy solubles en la sangre, son eliminados lentamente por vía pulmonar.

En la tabla 5 se presentan agentes tóxicos eliminados inalterados por vía pulmonar y sus porcentajes medios de eliminación.

TABLA 5. PORCENTAJES MEDIOS DE ELIMINACION PULMONAR DE ALGUNOS AGENTES TOXICOS BAJO LA FORMA INALTERADA (Weil, 1975)

Agente tóxico	Eliminación %
Acetona	7
Anilina	1
Benceno	40
Clorohexano	5
Cloroformo	90
Estireno	2
Eter	90
Hidrocarburos alifáticos	92
Metanol	50
Sulfuro de carbono	10
Tetracloroetano	98
Tolueno	18
Tricloroetileno	19

3.4.3 Biliar

Los agentes tóxicos absorbidos por la vía gastrointestinal alcanzan rápidamente el hígado antes de ser distribuidos en el organismo por la sangre. Como el hígado es el principal órgano de biotransformación, los agentes tóxicos absorbidos y biotransformados, podrán ser excretados por la bilis sin ser distribuidos.

Mientras, esos agentes tóxicos podrán hidrolizarse en el intestino, formando productos poco hidrosolubles, reabsorbibles, completando el ciclo enterohepático.

La eliminación vía biliar implica sistemas de transporte por secreción activa, difusión simple y transporte activo.

Agentes tóxicos como: mercurio, talio, cobalto, plomo, arsénico, manganeso y cromo, son eliminados por vía biliar.

Los agentes tóxicos liposolubles como los solventes orgánicos, son poco eliminados en la forma inalterada. por la vía biliar.

3.4.4 Sudor y saliva

La eliminación de agentes tóxicos por estas vías es de poca importancia en términos cuantitativos. Esta eliminación depende, entre otros factores, de la mayor o menor liposolubilidad de los agentes.

La eliminación por el sudor de agentes tóxicos como yodo, bromo, ácido benzoico, plomo, arsénico, mercurio, alcohol, es conocida desde hace muchos años. Esta vía de eliminación tiene importancia en el caso de dermatosis.

La eliminación de agentes tóxicos por la saliva resulta en una posterior ingestión de dichos agentes.

3.4.5 Leche

En términos cuantitativos esta vía no es de gran interés, pero su importancia está en el hecho de que los agentes tóxicos absorbidos por el organismo materno podrán pasar de la madre al hijo.

Este hecho, más el paso de varias sustancias a través de la barrera placentaria, lleva a algunos países a adoptar una legislación rígida impidiendo el trabajo de mujeres expuestas a los agentes químicos.

Los agentes tóxicos pasan a la leche por difusión simple y, siendo el medio rico en lípidos, facilitará la concentración de esos agentes.

Como el pH de la leche es aproximadamente 6,5 y el de la sangre aproximadamente 7,2 los agentes tóxicos de carácter alcalino tienden a concentrarse en la leche. Tenemos como ejemplo los insecticidas organoclorados, bifenilos policlorados y bifenilos polibromados, metilmercurio, plomo y tetraclorodibenzo-p-dioxinas.

Los compuestos polares que tienen una vida media biológica corta, aun siendo eliminados por la leche en pequeñas concentraciones, merecen atención pues la continua exposición de la madre, permite la absorción del agente por el hijo en cantidades peligrosas.

Por otro lado, agentes lipofílicos con vida media biológica larga, son detectados en la leche en concentraciones elevadas, lo que lleva a una mayor ingestión por el infante.

3.4.6 Vía gastrointestinal

Los agentes tóxicos aparecen en las heces cuando no son absorbidos, cuando son excretados por vía biliar y no son reabsorbidos integralmente y cuando son secretados por el tracto gastrointestinal.

Los compuestos liposolubles son poco y lentamente eliminados por vía fecal pues están sujetos a ser reabsorbidos e integrarse a la circulación enterohepática.

CUESTIONARIO

- ¿Por qué determinados agentes tóxicos son mejor absorbidos que otros?
- ¿Los disolventes orgánicos permanecen por tiempo prolongado en la corriente sanguínea?
- Importancia de la biotransformación en la eliminación de agentes tóxicos del organismo. Comentar.
- Comentar los aspectos toxicológicos asociados a las barreras hematoencefálica y placentaria.
- Mencionar algunos procesos de biotransformación.

TEMAS PARA DISCUSION

- ¿Cuál es el interés, en la práctica, de conocer la fase toxicocinética para la solución de un problema de exposición ocupacional? Discutir el asunto propuesto en sus varios aspectos.
- ¿Cuál es la importancia, a su entender, del proceso de biotransformación?

BIBLIOGRAFIA BASICA

- ARIENS E.J., Simons A.M. y Offermeir J. **Introduction to general toxicology**. New York, Academic Press, 1976.
- CAFRUNY E.J. Renal excretion of drugs. *In*: LA DU, B.N. *et al.* **Fundamentals of drug disposition**. Baltimore, The Williams and Wilkins, 1972. 119-30. pp.
- DAUTERMAN W.C. Metabolism of toxicants: phase II reactions. *In*: Hodgson, E. y Guthrie F.E. **Introduction to biochemical toxicology**. New York, Elsevier, 1980. 92-105, pp.
- DOULL J., Klaasen C.D. y Amdur M.O. **Casarett and Doull's toxicology. The basic science of poisons**. 2.ed. New York. MacMillan Publ. 1980.
- DRILL V.A. y Lazar P., (eds.). **Cutaneous toxicity**. New York. Academic Press, 1977, 53-62 pp.
- GUTHRIE F.E. Absorption and distribution *In*: Hodgson E. y Guthrie F.E. **Introduction to biochemical toxicology**. New York, Elsevier, 1980. 10-39, pp.
- HODGSON, E. y CAUTERMAN, W.C. Metabolism of toxicants: phase I reactions. *In*: Hodgson, E. y Guthrie, F.E., ed. **Introduction to biochemical toxicology**. New York, Elsevier. 1980. 67-91, pp.
- MORGAN, D.P. ROAN, C.C. y PASCHAL, E.H. Transport of DDT and dieldrin in human blood. **Bull. Environ. Contam. Toxicol.** 1972 **8**:321-6.
- PLAA G.L. Biliary and other routes of excretion of drugs. *In*: LA DU, B.N., ed. *et al.* **Fundamentals of drug metabolism and drug disposition**. Baltimore, Williams and Wilkins, 1972. 131-45, pp..
- REEVES A.L. The metabolism of foreign compounds. *In*: **Toxicology: principles and practice**. New York, John Wiley. 1981. v. 1. 1-28, pp.
- TASK GROUP ON METAL ACCUMULATION. Accumulation of toxic metals with special reference to their absorption, excretion and biological half-lives. **Environ. Physiol. Biochem.** 1973 **3**:65-107.
- WEIL E. **Eléments de toxicologie industrielle**. Paris, Masson et Cie. Ed., 1975.

CAPITULO 4

4. FASE TOXICODINAMICA

4.1. Introducción

La fase toxicodinámica se caracteriza por la presencia, en sitios específicos, del agente tóxico o de su producto de biotransformación. Al interactuar con moléculas orgánicas producen alteraciones bioquímicas, morfológicas y funcionales que caracterizan al proceso de intoxicación.

Las acciones sistémicas son las que mejor definen la fase toxicodinámica, aunque los agentes químicos también actúan en los lugares de contacto como la piel, ojos, vía digestiva y vías respiratorias.

En las exposiciones ocupacionales a varios agentes químicos, las reacciones adversas producidas en el organismo son múltiples, pues los mecanismos de acción son innumerables.

Los mecanismos implicados en los procesos de interacción agente tóxico-sistema biológico no se conocen completamente, con todo, la intensidad de la acción tóxica depende, entre otros factores, de la concentración del agente en el lugar de acción, de la reactividad del agente con el organismo y de la susceptibilidad orgánica a los efectos adversos.

El efecto crítico corresponde al primer efecto funcional adverso, reversible o irreversible, que ocurre a nivel celular, de tejido u órgano, resultante de la interacción del agente tóxico con estructuras biológicas.

La concentración del agente tóxico asociada al efecto crítico, se denomina concentración crítica. En realidad, la concentración crítica a nivel de órgano es la concentración media en el órgano en cuestión. en el momento en que se alcance la concentración crítica en las células más sensibles. Con todo, se debe considerar que la concentración crítica para un determinado órgano podrá ser mayor o menor que la concentración crítica para un tipo de célula en particular. Esto es verdad, pues el tipo de célula que primeramente presenta la concentración crítica no es necesariamente aquella que alcanzó la mayor concentración.

En virtud de las diferencias individuales, determinadas principalmente por factores biológicos, la concentración crítica en un órgano, para un determinado trabajador, podrá no ser la misma para otro trabajador e incluso otro órgano podrá ser el crítico.

El órgano crítico y el efecto crítico serán diferentes, en razón principalmente de la estructura química, de la concentración y de la duración de la exposición.

El mercurio es un buen ejemplo, pues cuando la exposición ocurre con altas concentraciones de vapores, a corto plazo, el órgano crítico es el pulmón. Cuando la exposición ocurre a largo plazo, el órgano crítico es el sistema nervioso central. En la ingestión de compuestos inorgánicos de mercurio, solubles, el órgano crítico es el riñón.

Algunas veces, cuando los niveles de exposición no son suficientes para alcanzar una concentración crítica en un determinado órgano, aparecen efectos cuyas intensidades no evidencian, de forma clara, daños a las funciones celulares. Estas concentraciones se denominan subcríticas y los efectos resultantes son subcríticos.

El efecto crítico irreversible provocado por el cadmio a nivel renal, obliga a que sean detectados precozmente efectos denominados subcríticos.

Estas observaciones son fundamentales, pues evidencian que ocurren exposiciones y son útiles para prevenir situaciones más graves, permitiendo que sean puestas en práctica medidas preventivas.

La selectividad para que un determinado órgano sea el crítico, está relacionada con varios factores. Se presentan algunos de ellos a continuación:

- **Vía de exposición**

La vía de introducción utilizada por el agente químico, dependiendo de su reactividad química, podrá ser el propio lugar de acción. Los agentes tóxicos introducidos y absorbidos en los sistemas respiratorio y cutáneo, podrán distribuirse por la sangre sin que hayan pasado por el sistema hepático. Este hecho contribuye para que los agentes tóxicos puedan actuar de forma selectiva en determinados órganos.

- **Distribución**

Los agentes químicos hidrosolubles, después de ser absorbidos, además de llevarles un largo tiempo para saturar los líquidos orgánicos, son fácilmente eliminados por la orina. Como

regla general, la toxicidad de estos agentes depende fundamentalmente de la existencia de elevadas concentraciones sanguíneas, que reflejan altos niveles intracelulares. Los agentes químicos liposolubles, saturan rápidamente la sangre, son poco excretados y, por lo tanto, son bien distribuidos, depositándose en tejidos ricos en lípidos.

Sin embargo, la insolubilidad de determinados agentes químicos no siempre es una indicación de su toxicidad, como acontece con los compuestos de sílice.

También debemos considerar que los órganos que reciben mayor provisión de sangre, son generalmente los órganos críticos.

- **Metabolismo**

Innumerables agentes tóxicos ejercen sus efectos interfiriendo en el metabolismo orgánico, de forma genérica o específica. bloqueando actividades vitales. Como ejemplo, se citan entre otros: arsénico, mercurio, plomo, cianuro e insecticidas organofosforados.

- **Eliminación**

El hígado y los riñones son dos importantes vías de eliminación, con todo, estos órganos presentan cierta selectividad para que determinados agentes tóxicos se concentren en ellos, provocando mayores daños en esos lugares.

4.2 Clasificación en cuanto a la acción tóxica de los agentes químicos de interés en toxicología ocupacional

Esta clasificación no es ideal, presenta una serie de fallas como consecuencia de las características de los agentes químicos al provocar acciones tóxicas, muchas veces complejas y múltiples. Con todo, es la preferida de varios investigadores del área. El lugar e intensidad de la acción tóxica depende fundamentalmente de:

- la concentración del agente químico en la atmósfera;
- el tiempo de exposición al agente químico;
- el estado físico de los agentes químicos contaminantes;
- la solubilidad, hidrosolubilidad y liposolubilidad;
- la afinidad del agente tóxico con moléculas orgánicas; y
- la susceptibilidad individual.

Esta clasificación es la preconizada por Henderson y Haggard modificada y se refiere tanto a la acción local, en las vías respiratorias, como también a varios mecanismos sistémicos, considerándose sin embargo, la principal acción de la sustancia química.

4.2.1. Irritantes

Los irritantes son agentes químicos que ejercen acción inflamatoria en la mucosa de la vía respiratoria por contacto directo. Son productos corrosivos y la intensidad de la acción depende fundamentalmente de la concentración de dichas sustancias. El lugar de las vías respiratorias en que ocurre la acción irritante depende principalmente de la mayor o menor solubilidad en el agua, de la sustancia considerada.

Se pueden dividir en primarios y secundarios.

4.2.1.1 *Irritantes primarios*

Son considerados primarios por el hecho de que la acción irritante local es la más evidenciada, de inmediato, después de la inhalación.

En cuanto al lugar de las vías respiratorias más afectado podemos subdividirlo en:

° Irritantes principalmente de las vías superiores.

Son los más solubles en agua:

- nieblas y polvos alcalinos
- amoníaco
- ácido crómico
- ácido clorhídrico
- ácido fluorhídrico
- anhídrido sulfuroso y otros.

° Irritantes tanto de las vías superiores como de las vías profundas, tejido pulmonar:

Con solubilidad intermedia en el agua:

- halógenos (Br_2 , Cl_2 , I_2)
- bromuro de cianógeno

- cloruro de cianógeno
 - dimetilsulfato
 - ozono
 - cloruro de azufre
 - tricloruro de fósforo
 - pentacloruro de fósforo y otros
- ° Irritantes de las vías profundas, principalmente vías respiratorias terminales y alvéolos:
Son poco solubles en agua:
- tricloruro de arsénico
 - dióxido de nitrógeno
 - tetraóxido de nitrógeno
 - fosgeno y otros

4.2.1.2 *Irritantes secundarios*

Los irritantes secundarios además de ejercer acción irritante local, ejercen acción sistémica. Ejemplos:

- sulfuro de hidrógeno (irritante local y depresor del centro respiratorio)
- fosfina (irritante local, neurotóxico)

4.2.2. Asfixiantes

Son agentes químicos que provocan una deficiencia de oxigenación sin interferir con el mecanismo de la ventilación.

4.2.2.1 *Asfixiantes simples o mecánicos.*

Son considerados fisiológicamente inertes y actúan principalmente por estar presentes en concentraciones considerables en el aire del ambiente de trabajo y así, disminuyen la presión parcial de oxígeno en el aire inhalado. El contenido de oxígeno en la atmósfera no deberá ser inferior a 18% en las condiciones normales de presión atmosférica, equivalente a la presión parcial de 135 mmHg, y temperatura.

Ejemplos:

- etileno
- acetileno
- nitrógeno
- hidrógeno
- metano y etano
- helio
- neón
- propano
- propileno y otros.

4.2.2.2 *Asfixiantes bioquímicos*

Son agentes químicos que provocan asfixia por actuar bioquímicamente, evitando el transporte eficiente de oxígeno en la corriente sanguínea o impidiendo la utilización normal de O₂ por los tejidos.

Ejemplos:

- monóxido de carbono, interactúa en el transporte de oxígeno por la hemoglobina, combinándose con la misma y formando la carboxihemoglobina;
- cianuro, inhibe la utilización de oxígeno por los tejidos, actuando en la cadena respiratoria por inhibición del sistema citocromooxidasa;
- agentes metahemoglobinizantes: anilina, metilanilina, dimetilanilina, toluidina, nitrobenzenu y nitritos, que actúan a nivel de la hemoglobina formando metahemoglobina, interfiriendo, por lo tanto, en el transporte de oxígeno.

4.2.3. Anestésicos y narcóticos

Presentan acción depresora del sistema nervioso central, cuya intensidad depende principalmente de la concentración del agente tóxico y de su acción específica.

Ejemplos:

- eter etílico y éter isopropílico
- hidrocarburos parafínicos: desde propano a decano
- cetonas alifáticas: desde acetona a octanona

- alcoholes alifáticos: etílico, propílico, butílico y amílico
- ésteres, que se hidrolizan en el organismo a ácidos orgánicos y alcoholes.

4.2.4 Sistémicos

Son aquellos que actúan en varios sistemas después de ser absorbidos y distribuidos.

- Agentes hepatotóxicos.
Ejemplos:
 - cloroformo
 - tetracloruro de carbono
 - bromotriclorometano
 - cloroacetaldehído
 - benceno halogenado
 - fósforo
 - cloruro de vinilo
 - TCDD (tetraclorodibenzo-p-dioxina)
- Agentes nefrotóxicos
Ejemplos:
 - cloroformo y tetracloruro de carbono, además de ser hepatotóxicos
 - mercurio, cadmio y cromo
 - PCB (bifenilospoliclorados)
 - hidrocarburos policíclicos
 - α -naftilamina y β -naftilamina
- Agentes neurotóxicos.
Ejemplos:
 - sulfuro de carbono
 - tricloruro de nitrógeno
 - alcohol etílico
 - manganeso
 - mercurio orgánico
 - bromuro de metilo
 - DDT
 - compuestos organofosforados (DFP = diisopropilfluor fosfa-

to, leptofos y mipafos)

- Agentes con acción a nivel sanguíneo o sistema hematopoyético.

Ejemplos:

- benceno y homólogos
- nitritos, anilina y toluidina
- arsina

Los metales tienen gran capacidad de interacción con los sistemas biológicos, a través de la afinidad que poseen con determinadas estructuras orgánicas. Esa afinidad parece ser mayor en los elementos con menor radio atómico y con varios estados de valencia, pudiendo ligarse a grupos nucleofílicos como: sulfhidrilo (-SH), hidroxilo (-OH), amino (-NH₂) y carboxilo (-COOH).

Poseen, por lo tanto, mecanismos de acción diversos, desencadenando alteraciones en el sistema biológico. Ejemplos: arsénico, cadmio, plomo, cobre, cromo, estaño, manganeso, mercurio y otros.

4.2.5 Carcinógenos

Ejemplos:

- bencidina
- -naftilamina
- 4-nitrodifenilo
- cromo(6⁺)
- níquel
- cloruro de vinilo

4.2.6 Causante de neumoconiosis

Generalmente son materiales particulados originados en varias actividades ocupacionales, como por ejemplo en el mineraje, construcción, pavimentación, fabricación de cerámica, pigmentos y cosméticos, donde se originan agentes como sílice, asbesto, grafito, talco, óxidos de hierro, carburos de tungsteno, titanio, tántalo y aluminio.

4.2.7 Alergenos

Son agentes químicos o productos que provocan reacciones alérgicas. Ejemplos: aceites, resinas, polen, fibras de algodón y del bagazo de caña y diisocianato de tolueno (TDI).

4.3 Tipos de interacción entre agentes tóxicos

Las interacciones generalmente ocurren cuando el hombre está expuesto a dos o más agentes químicos, resultando en alteraciones de la toxicocinética y toxicodinámica que les son características.

- Acción independiente, cuando los agentes tóxicos tienen distintas acciones y producen diferentes efectos.
- Efecto aditivo, ocurre cuando la magnitud del efecto producido por dos o más agentes tóxicos es cuantitativamente igual a la suma de los efectos producidos individualmente. Ejemplo: acción aditiva del plomo y del arsénico en la biosíntesis del hemo, produciendo aumento en la excreción de coproporfirina.
- Sinergismo, ocurre cuando el efecto de dos o más agentes tóxicos que se produce en forma combinada, es mayor que el efecto aditivo. Ejemplo: el insecticida fosforado EPN (o-etil o-p-nitrofenil fenilfosforotioato) aumenta la toxicidad del malatión, por inhibición de la enzima carboxilesterasa, responsable de la biotransformación del malatión.
- Potenciación, ocurre cuando un agente tóxico tiene aumentado su efecto por actuar simultáneamente con un agente no tóxico. Por ejemplo, el propanol que no es hepatotóxico, aumenta significativamente la hepatotoxicidad del tetracloruro de carbono.
- Antagonismo, ocurre cuando el efecto producido por dos agentes tóxicos es menor que el efecto aditivo, uno reduce el efecto del otro. Existen varios tipos de antagonismo: competitivo, químico, no competitivo y funcional. Ejemplos: acción del plomo y del cinc sobre la actividad enzimática del ácido α -aminolevulínico deshidratasa (α -ALA-D), en la biosíntesis del hemo. Podemos mencionar también el antagonismo entre O_2 y CO así como la acción de los quelantes sobre los metales.

4.4 Mecanismos de acción tóxica de algunos agentes

A continuación se presentan algunos mecanismos de acción tóxica considerados clásicos en Toxicología.

4.4.1 Monóxido de carbono

El monóxido de carbono compite con el oxígeno por la hemoglobina. Cuando se inhala, a nivel del alvéolo pulmonar, se combina reversiblemente con la hemoglobina para formar la carboxihemoglobina (Figura 17). La afinidad del monóxido de carbono con la hemoglobina es cerca de 240 veces la del oxígeno.

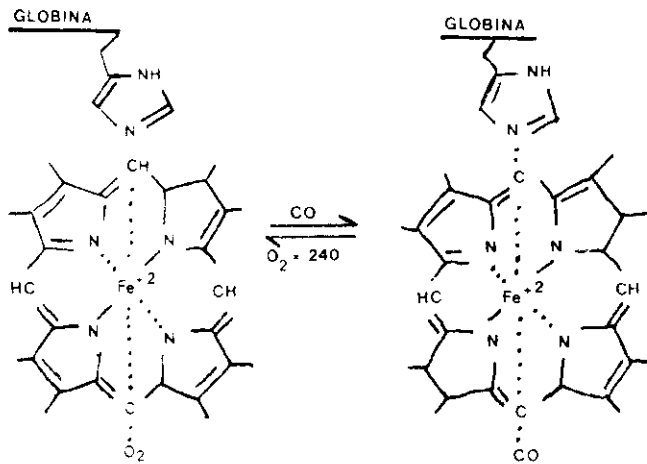


Figura 17. Formación de la carboxihemoglobina

4.4.2 Cianuros

El cianuro tiene la capacidad de inhibir enzimas poseedoras de metales en sus estructuras, especialmente el hierro y el cobre.

El ion cianuro tiene especial afinidad con la citocromooxidasa, enzima de la fase final del mecanismo de transferencia de electrones para el oxígeno molecular. La respiración celular es inhibida, ocurriendo una hipoxia histotóxica. El cianuro se liga al hierro trivalente (Fe³⁺) formando el complejo citocromooxidasa (Figura 18).

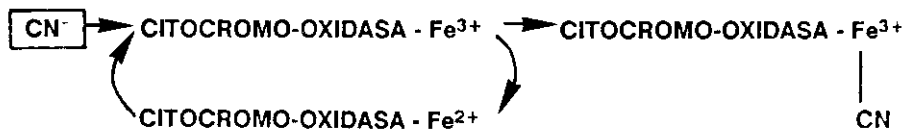
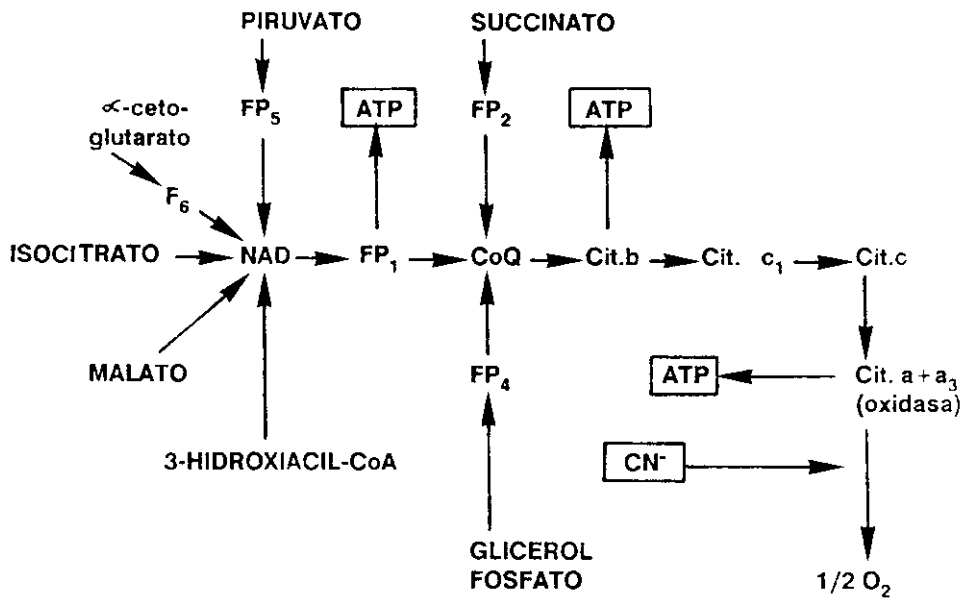


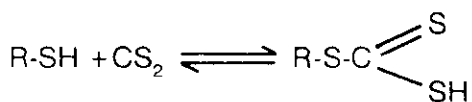
Figura 18. Cadena respiratoria e inhibición de citocromo-oxidasa por el ion cianuro.

4.4.3 Sulfuro de carbono

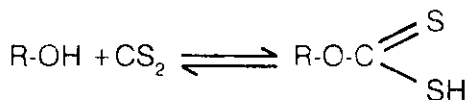
El sulfuro de carbono reacciona con los agentes nucleofílicos; estos se caracterizan por la presencia de un par de electrones libres en la molécula. Reacciona con los grupos: amino (-NH₂), mercapto (-SH) e hidroxilo (-OH), según las ecuaciones:



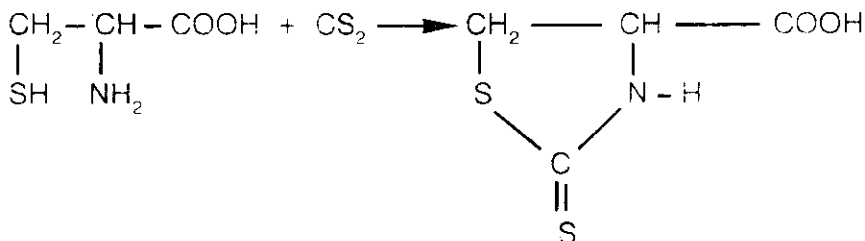
Acido ditiocarbámico



Acido tritiocarbámico



Acido xantogénico

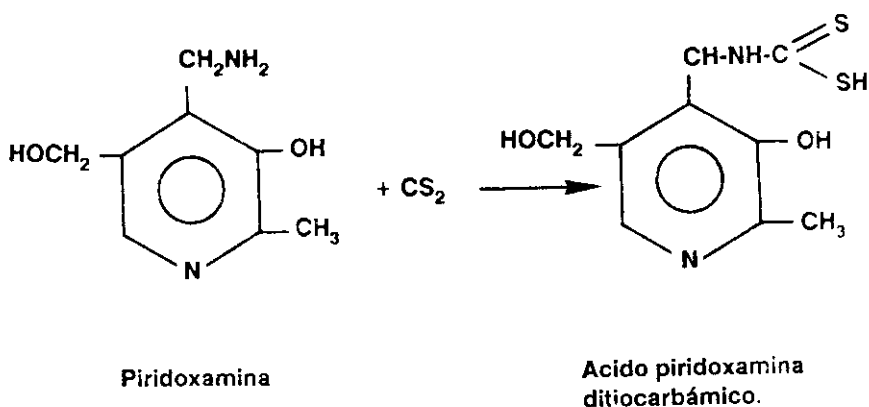


Acido 2-tiotiazolidona-4-carboxílico

Las sustancias químicas de interés bioquímico o sea, principalmente aminoácidos y aminor biogénicas, poseen estos grupos nucleofílicos, pudiendo reaccionar con el sulfuro de carbono. Los productos formados, ditiocarbamatos y tiotiazolidona, a través de sus grupos sulfhidrilos, tienen la capacidad de formar quelatos con metales esenciales, especialmente cobre y cinc.

Otra acción tóxica del sulfuro de carbono ocurre probablemente con la piridoxamina, una de las formas fundamentales de la vitamina B₆, provocando inhibición de los sistemas enzimáticos en que la vitamina B₆ está implicada como coenzima.

A continuación se presenta la reacción química correspondiente:



4.4.4 Anilina

El efecto metahemoglobinizante de la anilina es debido a la acción de sus productos de biotransformación, la fenilhidroxilamina y nitrobenzeno, sobre la hemoglobina (Figura 19).

La metahemoglobina no puede transportar oxígeno y, por lo tanto, una metahemoglobinemia elevada es incompatible con la vida. Cuando uno o más de cuatro átomos de hierro de la hemoglobina son oxidados al estado férrico, la afinidad del oxígeno con los otros átomos de hierro, disminuye.

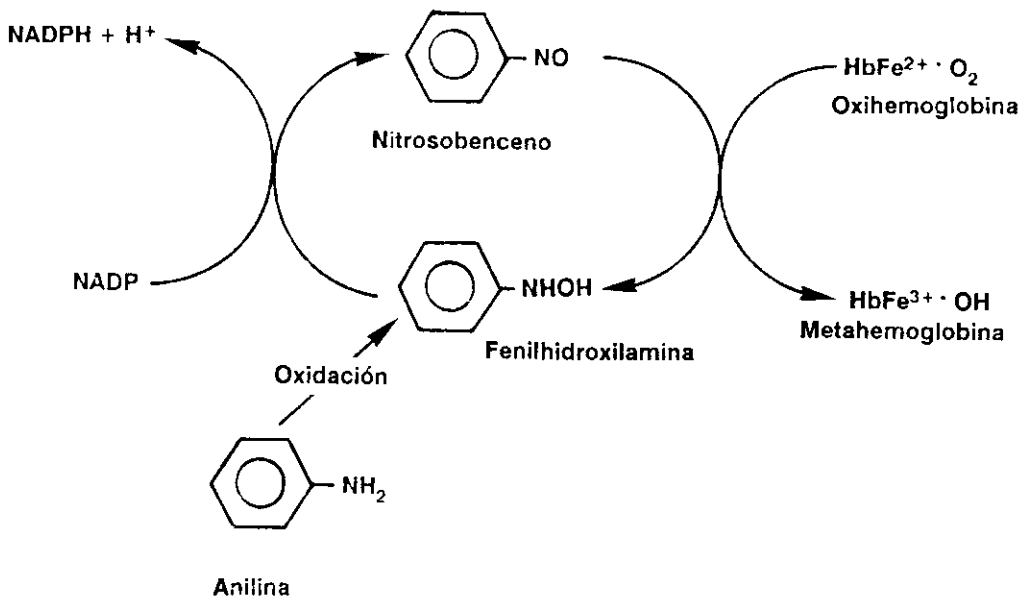


Figura 19. Acción metahemoglobinizante de la anilina.

4.4.5 Plomo

El plomo provoca diversas alteraciones bioquímicas, todas ellas nocivas, y no existe prueba de que cumpla alguna función esencial en el organismo humano.

El plomo tiene la capacidad de formar ligaduras covalentes, principalmente con átomos de azufre de moléculas biológicas y también con grupos amino ($-\text{NH}_2$) y carboxilo ($-\text{COOH}$). Así, este agente provoca alteraciones de la estructura terciaria de moléculas orgánicas, además de alterar y dañar funciones bioquímicas.

Interfiere en varias fases de la biosíntesis del hemo (Figura 20), destacándose las inhibiciones de la ácido δ -aminolevulínico deshidratasa (δ -ALA-D) y hemosintetasa y probablemente de la coproporfirinógeno descarboxilasa. En consecuencia, después de estas interferencias, se tiene: aumento de excreción urinaria del ácido δ -aminolevulínico (δ -ALA-U), aumento de excreción urinaria de coproporfirina (COPRO-U), aumento de los niveles eritrocitarios de protoporfirina libre (PEL).

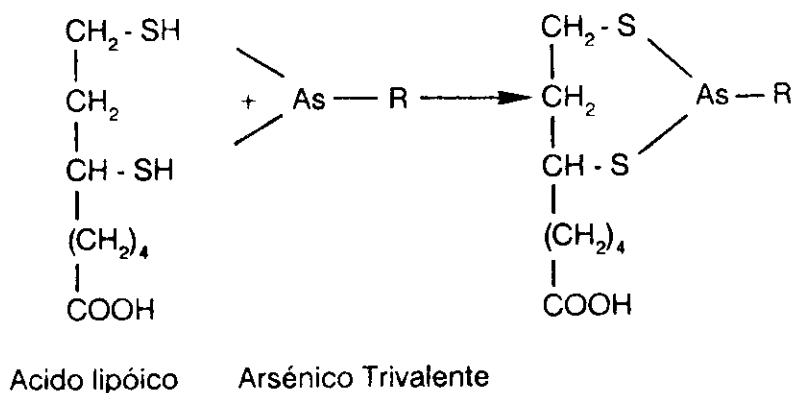
Estas alteraciones se utilizan como indicador biológico de exposición.

4.4.6 Arsénico

Los efectos evidenciados en la intoxicación por arsénico se explican por su acción sobre el sistema responsable de la descarboxilación oxidativa de los ácidos cetónicos, especialmente del ácido pirúvico. Hay evidencias experimentales de que un número significativo de sistemas enzimáticos esenciales para la homeostasia son alterados y fue demostrado que todos estos sistemas poseen grupos sulfhidrilos (-SH), como factor común.

En la descarboxilación del ácido pirúvico, el arsénico trivalente inhibe el ácido lipóico, responsable de la conversión del piruvato a AcetilCoA.

A continuación se representa la ecuación general en que el arsénico trivalente reacciona con el ácido lipóico.



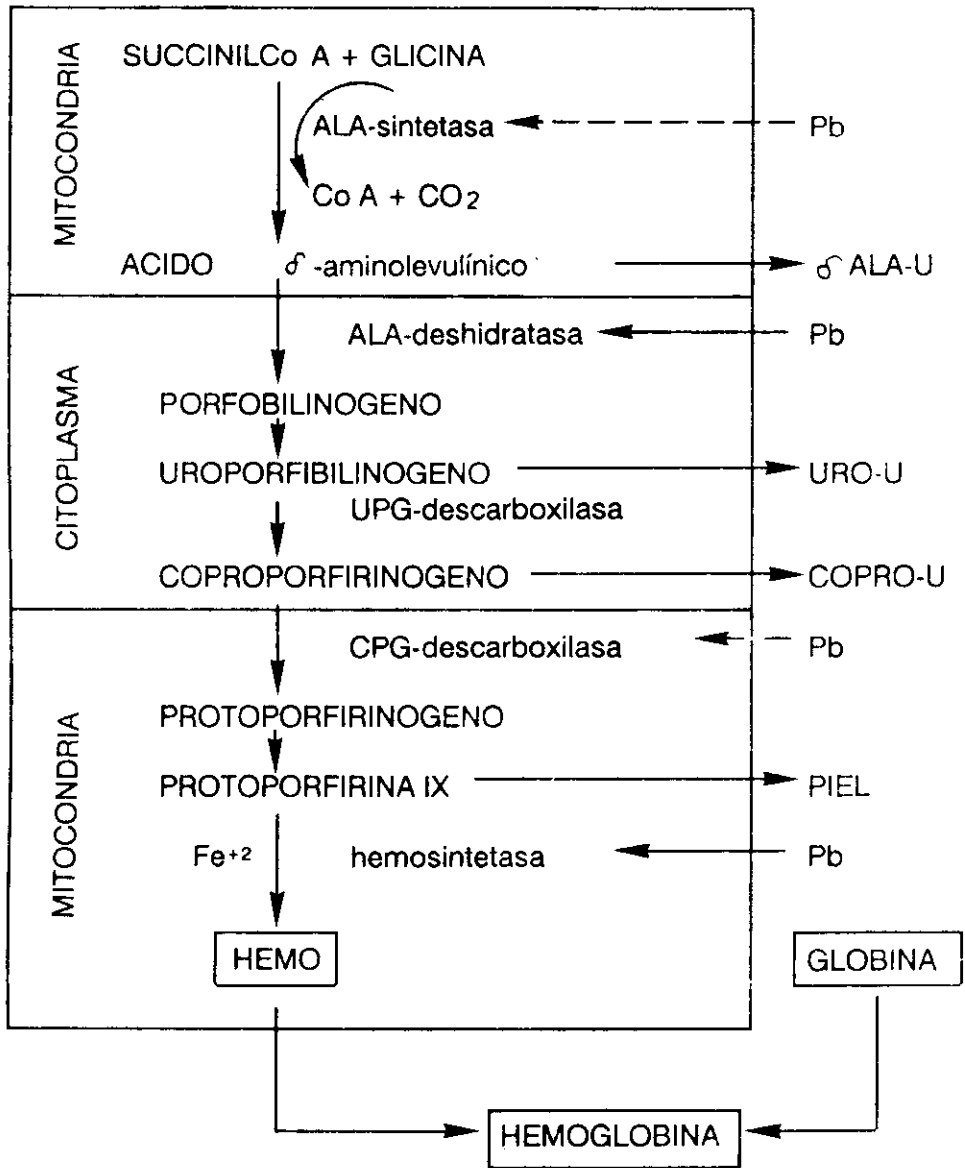


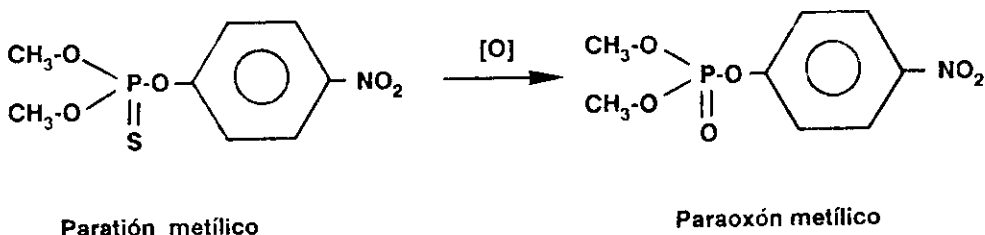
Figura 20. Esquema de la biosíntesis del hemo (NAS/IRC, 1977).

Como consecuencia, se tiene una acumulación de ácido pirúvico en la sangre y alteraciones en la formación de la AcetilCoA (acetilcoenzima A) en varios tejidos, produciendo alteraciones principalmente en el sistema nervioso central.

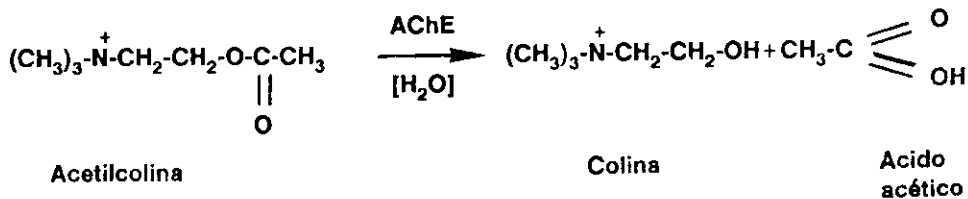
4.4.7 Insecticidas organofosforados

Los insecticidas organofosforados provocan la inhibición de la acetilcolinesterasa (AChE) de las terminaciones nerviosas colinérgicas.

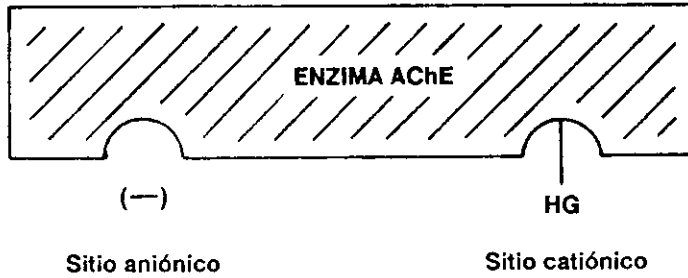
Para explicar el mecanismo se considerará el paratión, que para ser inhibidor de la acetilcolinesterasa, debe primeramente ser bio-transformado en su forma análoga oxón (paraoxón), a través de desulfuración oxidativa.



La acetilcolinesterasa tiene la función de hidrolizar la acetilcolina, mediador del sistema nervioso en las terminaciones de las fibras postganglionares y en los ganglios del sistema parasimpático de la unión neuromuscular y del sistema nervioso central, produciendo colina y ácido acético.



La molécula de la enzima acetilcolinesterasa tiene dos sitios activos, un sitio aniónico y un sitio catiónico o esterásico:



El sitio aniónico atrae el nitrógeno cuaternario, cargado positivamente, de la acetilcolina y el sitio esterásico ejerce su acción hidrolítica como se puede observar en la Figura 21, a continuación:

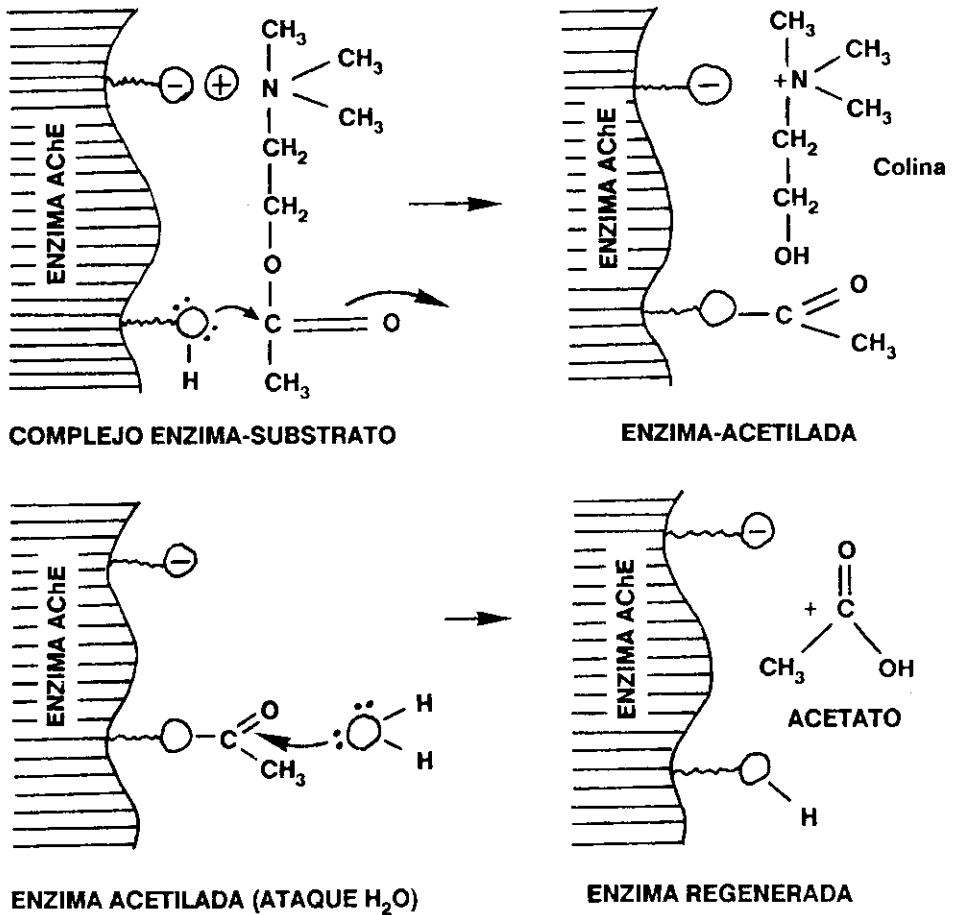
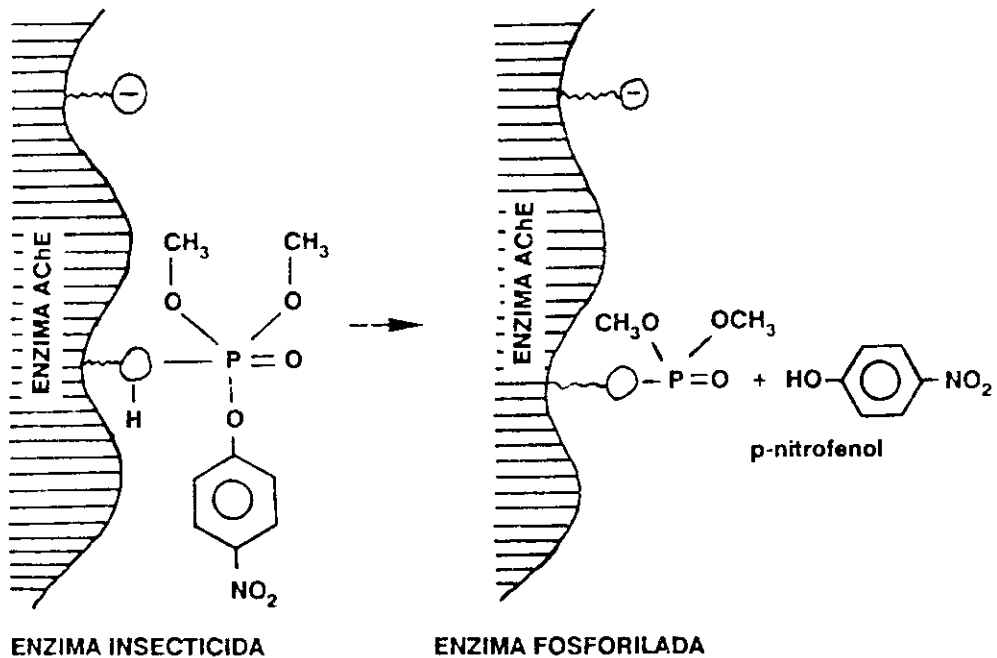


Figura 21. Proceso normal de hidrólisis de la acetilcolina.

Con los insecticidas organofosforados (forma oxón) lo que acontece con la acetilcolinesterasa, es análogo a la situación de la acetilcolina; con todo, el sitio más común de reacción es el esterásico. La diferencia básica es que la enzima fosforilada es reactivada por hidrólisis lenta, bloqueando así el acceso de la enzima al sustrato natural acetilcolina. Las signos y síntomas comunes a estas intoxicaciones ocurren por acumulación de acetilcolina en los receptores.



Los efectos provocados por la acumulación del neurotransmisor en las sinapsis son bloqueados por el inhibidor competitivo, atropina, en el receptor.

La enzima AChE fosforilada es reactivada por oximas, como la pralidoxima o 2-PAM. Las oximas dislocan el fosfato ligado a la enzima.

CUESTIONARIO

- ¿Qué son los asfixiantes simples, y los bioquímicos?
- ¿Cuál es la diferencia entre sinergismo y antagonismo?
- ¿Cuáles son los mecanismos de acción de los agentes tóxicos: monóxido de carbono, cianuros, sulfuro de carbono, anilina, plomo, arsénico e insecticidas organofosforados?
- ¿Cuál es la importancia de conocer los mecanismos de acción tóxica de los agentes químicos?

TEMAS PARA DISCUSION

- Presente un problema ocupacional del que tenga conocimiento o vivencia y en el que los conceptos relativos a la fase toxicodinámica hayan sido fundamentales para su solución.

BIBLIOGRAFIA BASICA

- ANDERSON K. y Scott R. **Fundamentals of industrial toxicology.** Michigan Ann Arbor, Science Publ., 1981.
- BRIEGER H. y Teisinger J., (eds.). **Toxicology of carbon disulphide.** Amsterdam, Excerpta Medica Foundation, 1967. 35-41 pp.
- EL-GAZZAR R. *et al.* Changes in zinc and serum proteins due to carbon disulphide exposure. **Brit. J. Ind. Med.**, 1973 **30**:284-288.
- GOODMAN L.S. y Gilman A., (eds). **The pharmacological basis of therapeutics.** 7. ed. New York, McMillan, 1985.
- HARRIS E.J. y Achenjang F.M. Energy-dependent uptake of arsenite by rat liver mitochondria. **Biochem. J.**, 1977 **168**: 129-132.
- HOMBURGER F., (ed). *et al.* **A guide for general toxicology.** Basel, Karber, 1983. p. 410.
- JOHNSON M.K. Organophosphorus esters causing delayed neurotoxic effects-mechanism of action and structure activity studies. **Arch. Toxicol.**, 1975 **34**:259-88.
- JOURMARD R. *et al.* Mathematical models for the uptake of carbon monoxide on hemoglobin at low carbon monoxide levels. **Environm. Health Perspect.** 1981 **41**:277-89.
- KAGAWA Y. y Kagawa A. Accumulation of arsenate-76 by mitochondria. **J. Biochem.**, 1969 **65**:105-12.
- LAUWERYS R.R. **Précis de toxicologie industrielle et des intoxications professionnelles.** Gembloux, Ed. J. Ducolot, 1972. p. 609.
- NAKAO K. *et al.* Delta-aminolevulinic acid dehidratase activity in erythrocytes for the evaluation of lead poisoning. **Clin. Chem. Acta**, 1968 **19**: 319-25.
- RICHARDSON R.J. Toxicology of the nervous system. *In*: Reeves, A.L., ed. **Toxicology: principles and practice.** New York, John Wiley, 1981. v. 1.
- RUGHTON P. J.W. The equilibrium of carbon monoxide with human hemoglobin in whole blood. **Ann., N.Y. Acad. Sci.**, 1970 **174**: 177-188.
- SASSA S., *et al.* Studies in lead poisoning. I. Microanalysis of erythrocyte protoporphyrin levels by spectro fluorometry in the detection of chronic lead intoxication in the subclinical range. **Biochem. Med.**, 1973 **8**:135-48.

- SECCHI G.C. y Alessio L. Laboratory results of some biological measures in workers exposed to lead. **Arch. Environ. Health**, 1974 **29**:351-5.
- SMITH J.E. y BEUTLER E. Methemoglobin formation and reduction in man various animal species. **Am. J. Physiol.**, 1966 **210**:347-350.
- SMITH R.P. y Kruszyna H. Nitroprusside produces cyanide poisoning via a reaction with hemoglobin. **J. Pharm. Exp. Ther.** 1974 **191**:557-6.
- STOLK J.M. y Smith R.P. Species differences in methemoglobin reductase activity. **Biochem. Pharmacol.**, 1966 **15**:343-51.
- TOLA S. *et al.* Parameters indicative of absorption and biological effect in new lead exposure: a prospective study. **Brit. J. Ind. Med.**, 1971 **30**:134-41.

CAPITULO 5

5. LIMITES DE EXPOSICION EN EL AMBIENTE DE TRABAJO

5.1 Introducción

La demanda cada vez mayor de productos industrializados y agrícolas, y por consiguiente de sustancias químicas, motivó un rápido crecimiento de estos sectores productivos haciendo que un gran número de trabajadores se expongan a millares de agentes químicos potencialmente tóxicos.

Históricamente, no se conoce con exactitud el período en que se inició la adopción de medidas preventivas en higiene industrial. Se especula que después de la decadencia del imperio romano, provocada por innumerables causas, incluidas las intoxicaciones con plomo, fue que se adoptaron medidas de prevención. En aquella época, según informaciones disponibles, los mineros utilizaban vejigas de animales con la finalidad de proteger las vías respiratorias del polvo producido durante los procesos de mineraje.

Plinio, Agrícola, Paracelso y Ramazzini entre otros, dieron importancia al establecimiento de las relaciones causa-efecto en las compilaciones de casos de intoxicación, mientras que en aquella época sólo se consideraban los signos y síntomas evidentes de las intoxicaciones o la muerte.

Lehman, del Departamento de Higiene de Munich, Alemania, publicó en 1895 la primera lista conteniendo algunas sustancias químicas de interés ocupacional.

En Estados Unidos de América, la primera relación de agentes químicos fue publicada por la American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) en 1945 y presentaba una serie de agentes químicos contaminantes del ambiente industrial y los valores de concentración máxima permitidos.

Un número cada vez mayor de países ha intentado establecer "límites de tolerancia" siguiendo orientaciones principalmente de organizaciones internacionales como la Organización Mundial de la Salud, la Organización Internacional del Trabajo y la Comisión Permanente y Asociación Internacional de Salud Ocupacional, compi-

lando datos publicados en países como Estados Unidos de América, Alemania, Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas (URSS) y Francia.

Para aproximadamente 60 000 agentes químicos referidos por la Environmental Protection Agency (EPA), el National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) de Estados Unidos de América publicó registros de sustancias químicas y efectos tóxicos (RETECS) para cerca de 39 000 sustancias químicas.

Otras agencias americanas, a su vez, publicaron relaciones con datos completos y reglamentados para aproximadamente 600 sustancias químicas, incluyendo sales, isómeros y derivados. Por lo tanto, un porcentaje muy bajo, considerando el gran número de sustancias químicas usadas en el área ocupacional.

Los límites de tolerancia son generalmente transcritos y adoptados por otros países que no los establecieron o a veces son sometidos a pequeñas alteraciones que procuran adaptarlos a las condiciones de trabajo de los países en cuestión.

Estas conductas no son completamente válidas pues debemos considerar que algunos factores, como las características individuales de los trabajadores, formación profesional, nivel educativo y condiciones tecnológicas, entre otros, tendrán que ser observados al proponerse y adoptarse límites de tolerancia.

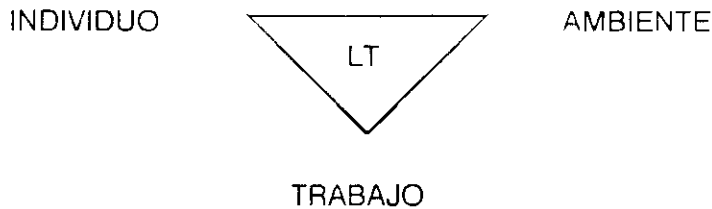
5.2 Límites de tolerancia: finalidad, restricciones y dificultades en su aplicación

El establecimiento de límites de tolerancia y su aplicación de forma adecuada, tiene como finalidad primordial establecer condiciones para que la incidencia de efectos adversos disminuya o incluso desaparezca pues, a través de su aplicación se procura mantener un estado óptimo de bienestar físico, mental y social de la población trabajadora.

Los límites de tolerancia se establecen a partir de informaciones confiables, obtenidas en estudios experimentales con animales, en estudios epidemiológicos con trabajadores y en estudios clínicos basados en casos de enfermedad o intoxicación ya ocurridos.

Cuando se propone un valor para el límite de tolerancia (LT), ese valor en realidad no representa un límite entre una atmósfera

insalubre y una saludable, sino una concentración que debe interpretarse en función de varios aspectos relacionados con el individuo, ambiente y trabajo.



Cuando las exposiciones a agentes químicos provocan la aparición de efectos adversos, hay indicaciones de que los niveles de esas sustancias contaminantes están por encima de los considerados como recomendables o que no son seguros.

Por consiguiente, tendrán que adoptarse medidas preventivas, ya sea con el alejamiento del trabajador del ambiente de trabajo, o con la aplicación de soluciones que proporcionen protección efectiva al trabajador expuesto.

Se comentarán a continuación algunas dificultades que tendrán que considerarse en el establecimiento y aplicación de los límites de tolerancia:

- cuando se establece un límite de tolerancia se refiere a una única sustancia y, por lo tanto, no puede aplicarse sin las debidas correcciones cuando haya una mezcla de agentes químicos en el ambiente. La interpretación de los resultados exige considerar las posibilidades de que ocurran interacciones entre los constituyentes de la mezcla en el ambiente y en el organismo;
- cuando la composición de una mezcla es compleja, las exigencias analíticas son mayores, pues se deben utilizar en el análisis de esos agentes, métodos específicos y precisos;
- algunas sustancias se analizan con exactitud y precisión, otras con restricciones y algunas otras no se analizan por problemas analíticos de muestreo y de instrumental;
- también se encuentran dificultades cuando se quiere definir el tipo recomendable de muestreo, pues el mismo podrá ser instantáneo o por tiempo prolongado;
- el trabajador muchas veces realiza sus actividades profesiona-

- les en un mismo lugar, otras veces el trabajo exige desplazamientos. Este hecho significa que el trabajador no siempre está expuesto a concentraciones uniformes y, por lo tanto, es conveniente el uso de aparatos de muestreo individual;
- ciertas alteraciones en las condiciones de trabajo, como la presión (Ley de Boyle-Mariotte) y temperatura (Ley de Gay-Lussac) en el ambiente, interfieren en el volumen ocupado por la masa gaseosa y, por lo tanto, en las concentraciones ambientales de los agentes químicos presentes. Esto exige que se hagan correcciones de los valores encontrados;
 - la vía de introducción de agentes contaminantes del ambiente de trabajo es la respiratoria, aun así las vías cutánea y digestiva tendrán que ser consideradas. Los límites de tolerancia establecidos y la aplicación de los mismos, consideran principalmente la vía respiratoria;
 - los límites de tolerancia se establecen para jornadas de trabajo diario de 8 horas, semanal de 40 horas, exigiendo intervalos mínimos de 16 horas para que el organismo pueda readquirir el equilibrio alterado por las exposiciones a los agentes químicos. Cualquier alteración en la duración de la jornada, o cambio en la secuencia del turno de trabajo, imposibilita la aplicación del límite establecido; y
 - finalmente, se debe considerar que además de las exposiciones ocupacionales, el trabajador está expuesto a otros agentes químicos existentes en la atmósfera no ocupacional, en el agua, en los alimentos y relacionados con la utilización de medicamentos, especialmente en la autoprescripción y en la farmacodependencia. Por lo tanto, las posibilidades de que ocurran interacciones son numerosas.

A pesar de todas estas dificultades y restricciones, el control del ambiente ocupacional es una tarea imprescindible, pues a través de él se puede evitar que grupos de trabajadores estén expuestos a agentes químicos contaminantes del ambiente de trabajo.

5.3 Métodos utilizados para establecer límites de exposición

En virtud del gran número de agentes químicos contaminantes ambientales y de la escasa información existente, se vuelve prácticamente imposible establecer límites de exposición para todos.

Se dará a continuación, de forma abreviada, la principal información científica necesaria para el establecimiento de dichos límites de exposición propuestos por la OMS, en 1977.

5.3.1 Requisitos mínimos

- Conocer las propiedades físicas y químicas del agente químico, inclusive el tipo y la concentración de las impurezas;
- disponer de investigaciones toxicológicas referentes a las pruebas de toxicidad aguda, subaguda y crónica, a través de la administración del agente químico por las vías respiratoria, digestiva y cutánea;
- realizar un examen minucioso de todos los datos humanos disponibles.

5.3.2 Estudios preliminares

5.3.2.1 *Evaluación preliminar de la toxicidad del agente químico*

Exige la siguiente información:

- fórmula química
- peso molecular
- peso específico
- índice de refracción
- punto de ebullición y de fusión
- presión de saturación del vapor a una determinada temperatura
- solubilidad en el agua, aceites y otros disolventes
- coeficiente de solubilidad del vapor en el agua a una determinada temperatura
- estado de agregación y estabilidad de las partículas

- productos de desagregación y otros productos formados en la atmósfera; e
- impurezas y composición de los productos utilizados.

5.3.2.2 *Información preliminar sobre las condiciones actuales de exposición al agente químico*

Se debe conocer:

- la forma en que se utiliza la sustancia química;
- la forma en que se fabrica la sustancia química;
- la forma en que se almacena la sustancia química;
- la existencia de subproductos y su toxicidad;
- el proceso de producción;
- las concentraciones previstas en el ambiente de trabajo; y
- si el agente químico es una materia prima, subproducto o producto final. En el caso de ser materia prima, se exigirá información sobre la etapa del proceso de producción en que es introducida, inclusive su función y capacidad de reacción o de combinarse con otras sustancias. Si fuera subproducto o producto final, habría necesidad de estudiar detalladamente los procesos de producción y uso.

5.3.3 Experimentos con animales

5.3.3.1 *Información básica obtenida en experimentos con animales*

Los experimentos con animales permiten:

- evaluar la uniformidad de la exposición, pues se mantienen la intensidad y la duración de la exposición con la máxima regularidad;
- verificar efectos tóxicos mediante biopsia, exámenes de alteraciones anatómicas macroscópicas y modificaciones histopatológicas; y
- predecir riesgos graves, por ejemplo cáncer, mutaciones y trastornos en la reproducción. Estos efectos nocivos pueden ser provocados por la introducción de nuevas sustancias químicas o procesos, o por los ya existentes y aún no conocidos.

5.3.3.2 *Restricciones relativas a experimentos con animales*

La interpretación de los experimentos con animales se dificulta por:

- diferencias de susceptibilidad a los agentes químicos atribuidos al sexo, edad, especie y raza del animal;
- diferencias de longevidad entre el hombre y el animal;
- diferencias de los efectos entre el hombre y el animal;
- imposibilidad de obtener datos sensoriales; y
- grandes diferencias en las evaluaciones de los efectos producidos por inhalación cuando se comparan con la administración oral.

5.3.3.3 *Realización de los experimentos*

Los estudios toxicológicos se realizan con:

- la sustancia pura;
- el mismo producto técnico que va a ser utilizado en la práctica; y
- la misma formulación que se utilizará en los procesos.

Los experimentos de evaluación de toxicidad se realizan para:

- **toxicidad aguda.** La toxicidad aguda es producida por exposición única, repetida o continua, durante un período de 24 horas o menor. Comprende administración oral o parenteral, pruebas de inhalación o contacto cutáneo por períodos de hasta 24 horas. Los animales son observados por 14 días consecutivos; y
- **toxicidad subaguda.** Estos experimentos se realizan por períodos que duran hasta la décima parte de la vida media normal del animal.

Los objetivos de los experimentos son:

- definir en una o más especies de animales, el grado de exposición que, basado en los parámetros morfológicos, fisiológicos y bioquímicos, no ejerce efecto nocivo al animal expuesto a la sustancia química;
- conocer en un período relativamente corto los posi-

- posibles efectos de la sustancia en estudio; y
 - detectar los órganos y sistemas que son afectados con la finalidad de realizar posteriormente experimentos de cronicidad.
- **toxicidad crónica.** En este tipo de experimento se mantiene a los animales expuestos a la sustancia química la mayor parte de su vida y de esta manera se pueden estimar con mayor precisión los efectos que sobrevendrán de las exposiciones prolongadas. Estos experimentos tienen tres objetivos:
- determinar la relación absorción-respuesta;
 - calcular la concentración con ausencia de efecto y la concentración que no provoca efecto adverso, dentro de los límites de un plano experimental específico; y
 - conocer el mecanismo de acción.

Observación: se recomienda utilizar al menos dos especies animales por existir diferencia entre ellas.

5.3.3.4 Efectos relativos a la exposición

El estudio de los efectos toxicológicos constituye la principal finalidad de los experimentos con animales y cualquiera que sea el período de exposición, los efectos nocivos pueden ser: locales o generales, agudos o crónicos.

Entre los efectos, podemos citar algunos como:

- irritación
- sensibilización cutánea
- alteraciones funcionales del sistema nervioso
- carcinogénesis y mutagénesis
- alteraciones del sistema reproductor.

Los experimentos con animales auxilian también en la identificación de los mecanismos de biotransformación y de acción tóxica.

5.3.4 Observaciones en trabajadores

Las informaciones obtenidas a través de observaciones en trabajadores, tienen doble finalidad: complementar los datos compilados en los experimentos con animales utilizados en el establecimiento de los límites de exposición y facilitar la obtención de informaciones que validen los límites de exposición previamente establecidos. Las observaciones en trabajadores se podrán realizar a través de:

- datos estadísticos sobre morbilidad obtenidos por el estudio de las historias clínicas de los individuos expuestos;
- estudios de los resultados obtenidos en los programas de Salud Ocupacional con la inclusión de los exámenes médicos de admisión y periódicos de los trabajadores;
- estudio de trabajadores a través de cuestionarios sobre su estado de salud en relación al trabajo. Estas indagaciones deben planearse y ejecutarse con mucho cuidado, procurando evitar posibles errores en la interpretación de los cuestionarios y durante la entrevista;
- estudio de los resultados de los exámenes clínicos funcionales y bioquímicos; y
- estudio de los efectos de la exposición controlada en trabajadores.

En todos los estudios es importante:

- registrar las concentraciones ambientales de los agentes químicos; y
- anotar el uso de equipo de protección, cuando lo haya, por ejemplo: máscaras y ropas especiales o si se utiliza cualquier medida de seguridad adicional.

5.3.4.1 Investigación en voluntarios

Los estudios de toxicidad realizados con animales, a pesar de ser útiles, no pueden extrapolarse al hombre. Por lo tanto, hay necesidad de estudiar los mecanismos de biotransformación en el hombre con la finalidad de compararlos con los obtenidos con animales. Por esta razón, podrá ser necesario efectuar pruebas de corta

duración con voluntarios. Estos experimentos y pruebas se rigen por una serie de principios éticos y jurídicos proclamados internacionalmente en 1964 por la Asociación Médica Mundial en la Declaración de Helsinki y revisados en 1975.

Los siguientes principios son fundamentales:

- el experimento en el individuo debe ser voluntario;
- se deben efectuar experimentos preliminares en animales para determinar el umbral de irritación y de otros efectos agudos. El objetivo de esta conducta es evitar experimentos en seres humanos con sustancias químicas que tengan por resultado efectos irritantes o de elevada toxicidad;
- debe tenerse la seguridad de que el riesgo para el hombre es insignificante; y
- los voluntarios tendrán que someterse a minuciosos exámenes clínicos preliminares y también posteriores.

La biotransformación y la detección de olores son dos asuntos que requieren investigación en humanos.

5.3.4.2 Estudios epidemiológicos

El principal objetivo de los estudios epidemiológicos es establecer una correlación entre las condiciones ambientales y el estado de salud de los trabajadores expuestos. Los estudios deben suministrar datos cuantitativos, estadísticamente fidedignos y de suficiente duración para que sean válidos.

Cuando existen registros de las condiciones de salud y del grado de exposición de los trabajadores, el estudio epidemiológico completo, permite establecer de forma satisfactoria, la relación absorción respuesta en el hombre. Sin embargo, raras veces se dispone de registros completos y así, los límites de exposición generalmente recomendados son extrapolaciones teóricas, basadas en datos fragmentados, a partir de resultados de experimentos en animales.

La selección de áreas adecuadas en el ambiente de trabajo, la realización de estudios clínicos y de higiene del trabajo, se dificulta principalmente por la exposición a múltiples agentes químicos pre-

sentos y por la existencia de otros factores ajenos al ambiente de trabajo.

En los estudios epidemiológicos deben considerarse los siguientes aspectos:

- la sustancia tóxica en estudio debe ser el único agente químico presente o, por lo menos el predominante, al cual debe estar expuesto el hombre;
- las demás sustancias presentes deben ser identificadas, conociéndose sus concentraciones y los límites de exposición, así como los efectos tóxicos que deben ser diferentes de aquellos de la sustancia en estudio;
- la concentración de la sustancia en estudio, en el ambiente de trabajo, debe ser relativamente constante y de preferencia de una magnitud que no sobrepase el límite de exposición provisional. Se debe prever que ocurran variaciones de la concentración de la sustancia en el ambiente durante los procesos de producción;
- se debe excluir la absorción de la sustancia en estudio por otra vía de introducción, especialmente la cutánea;
- el número de trabajadores estudiados debe ser suficientemente grande para que variables como la edad, sexo y condiciones de vida, puedan analizarse;
- siempre que sea posible, se deben estudiar dos o tres industrias semejantes, estando, sin embargo, los trabajadores expuestos a diferentes concentraciones de la sustancia.

Por lo tanto, antes de iniciar la investigación, se tiene que establecer un plan de estudio pormenorizado incluyendo los aspectos anteriormente presentados para que las condiciones sean las más válidas posibles.

5.4 Límites de exposición propuestos y adoptados por algunos países

5.4.1 Introducción

La expresión “límites de exposición” surgió en la Convención de la OIT número 148 sobre Protección de los trabajadores contra los riesgos profesionales (contaminación del aire, ruido y vibraciones) y fue adoptada por la Conferencia Internacional del Trabajo en 1977. La literatura internacional mientras tanto, menciona varios términos, tales como: “maximum allowable concentration”(MAC), “threshold limit value”(TLV), “permissible level”, “limit value”, “average limit value”, “permissible exposure limit”(PEL), “time-weighted average”(TWA) e “industrial hygiene standards”.

Los criterios y los métodos utilizados para determinar los límites de exposición no son los mismos en los diferentes países, aun así, varían desde el más exigente, utilizado en la URSS, MAC, donde no se permite que ocurran alteraciones biológicas o funcionales y el más elástico propuesto por la ACGIH (EUA), donde el TLV permite compensaciones.

5.4.2 Unidades utilizadas

Los límites de exposición se expresan para gases y vapores, en partes por millón (ppm) o en miligramos por metro cúbico (mg/m^3). Ambas unidades son válidas en la mayoría de los países europeos, a 20 °C y 760 mmHg de presión y a 25 °C y 760 mmHg en EUA.

Las fórmulas utilizadas para transformar mg/m^3 en ppm o ppm en mg/m^3 , son:

a 20 °C y 760 mmHg

$$\text{mg/m}^3 = \frac{\text{Peso molecular}}{24,04} \times \text{ppm}$$

$$\text{ppm} = \frac{24,04}{\text{Peso molecular}} \times \text{mg/m}^3$$

y, a 25 °C y 760 mmHg

$$\text{mg/m}^3 = \frac{\text{Peso molecular}}{24,44} \times \text{ppm}$$

$$\text{ppm} = \frac{24,44}{\text{Peso molecular}} \times \text{mg/m}^3$$

Los límites de exposición para partículas presentes en el aire generalmente se expresan en miligramos por metro cúbico (mg/m^3), a veces por el número de partículas por unidad de volumen como por ejemplo, millones de partículas por metro cúbico (mp/m^3) o por pies cúbicos (mp/p^3), o aún partículas por centímetro cúbico (p/cm^3).

5.4.3 Límites de exposición adoptados en la URSS

En la URSS las normas se expresan en la forma de "concentración máxima aceptable" (MAC), y se entiende como la concentración

máxima de una sustancia dañina presente en el aire, en el área de trabajo, cuyo efecto sobre los trabajadores, durante ocho horas diarias por toda la vida profesional, no causa alguna enfermedad o desviaciones del estado normal de salud. Estos efectos, detectados por métodos de investigación, sea durante el trabajo o por largo tiempo y en las generaciones actual y futura.

5.4.4 Límites de exposición propuestos en EUA por la ACGIH

Los “Threshold Limit Value (TLV)” se refieren a las concentraciones de sustancias dispersas en el aire y representan condiciones bajo las cuales se cree que casi todos los trabajadores puedan estar repetidamente expuestos, día tras día, sin presentar efectos adversos. Sin embargo, debido a las amplias variaciones individuales de susceptibilidad, un pequeño porcentaje de trabajadores podrá presentar molestias en presencia de algunas sustancias químicas en las concentraciones consideradas límite de tolerancia o incluso debajo de ellas; y otros, en menor porcentaje podrán ser afectados más seriamente por agravación de condiciones preexistentes o por el desarrollo de alguna molestia profesional.

5.4.4.1 *Categorías de TLV*

Se utilizan tres categorías de TLV:

- TLV-TWA (TLV-Time Weighted Average), valor umbral límite media ponderada en función del tiempo; corresponde a un valor medio de concentración aplicado al ambiente de trabajo, para el día de trabajo de 8 horas y 40 horas semanales, al cual casi todos los trabajadores pueden estar repetidamente expuestos, día tras día sin efectos adversos.

- Cálculo del TLV-TWA

El día de trabajo está dividido en períodos, basados en observaciones de los procesos de producción de los locales de trabajo, considerados homogéneos en términos de exposición. La medición del agente químico se realiza en cada fase y el cálculo se hace de acuerdo con la fórmula:

$$TWA = \frac{C_1 T_1 + C_2 T_2 \dots + C_n T_n}{8}$$

Donde,

C_n = concentración del agente químico medido en la fase n

T_n = duración, en horas, de la fase n ($T=8$)

- ° TLV-STEL (TLV-Short Term Exposure Limit), valor umbral límite-límite de exposición de corta duración; es la concentración a la cual los trabajadores podrán permanecer expuestos continuamente por un período corto de tiempo, sin sufrir:
 - irritación
 - daños tisulares crónicos o irreversibles, o
 - narcosis de grado suficiente que pueda provocar aumento de predisposición a accidentes, dificultar el auto-salvamento o reducir la eficiencia en el trabajo. No es un límite de exposición independiente sino complementario del TWA. El STEL se define como una exposición media ponderada en un tiempo de 15 minutos, que no deberá exceder en ningún momento, durante el día de trabajo, aunque el TWA esté dentro del valor TLV.
Las exposiciones STEL no podrán ocurrir por más de 15 minutos y no se podrán repetir más de cuatro veces al día con intervalos de 60 minutos como mínimo.
- TLV-C (TLV-Ceiling), valor umbral límite-techo, es la concentración que no deberá ser excedida aunque sea por un instante.

Los agentes químicos que presentan concentraciones límite-señaladas con la denominación "ceiling", techo, no podrán presentar en ningún momento valores superiores a los establecidos. Para gases irritantes, por ejemplo, se aplica solamente TLV-C; mientras que para otras sustancias se pueden considerar una o más categorías de TLV, dependiendo de la acción fisiológica de la sustancia. Es importante observar que si uno de los tres TLV es excedido, existirá riesgo para la salud.

5.4.4.2 *Connotaciones importantes de las tablas propuestas por la ACGIH*

Presentamos en el Anexo III algunas connotaciones que auxiliarán en el mejor entendimiento de las tablas referentes a límite de exposición de la ACGIH.

5.4.5 Límites de tolerancia adoptados en Brasil

La legislación establecida para límites de tolerancia está reglamentada por el Decreto número 3 214, del 8 de junio de 1978 (NR-15, anexo número 11), del Ministerio del Trabajo.

Esta norma reguladora hace mención a los "agentes químicos cuya insalubridad se caracteriza por límite de tolerancia e inspección en el local de trabajo", se consideran jornadas de trabajo de hasta 48 horas semanales, inclusive.

Ese decreto establece:

- Valores límites de tolerancia (LT) para agentes químicos, considerándose la absorción sólo por la vía respiratoria;
- "Valor techo" para agentes químicos cuyos límites de tolerancia no pueden sobrepasarse en momento alguno de la jornada de trabajo;
- los agentes químicos que son absorbidos por la vía cutánea y las exigencias de protección individual;
- concentración mínima de oxígeno de 18% en volumen para los asfixiantes simples; y
- la forma de evaluación de las concentraciones ambientales de los agentes químicos y una interpretación de los resultados obtenidos.

5.4.6 Comparación entre los valores MAC (URSS, 1977) y TLV-TWA, TLV-STEL (los, US. ACGIH, 1976).

Se dispone de valores actualizados de los límites admisibles, sin embargo, con el intento de comparar las diferencias existentes entre los países, presentamos algunos ejemplos obtenidos en la publicación de la International Labour Office, en 1977 (Anexo IV).

5.5. Límites de exposición profesional recomendados por razones de salud

Un programa internacional planeado por la Organización Mundial de la Salud en 1976, con la participación de la Organización Internacional del Trabajo y con la colaboración de instituciones especializadas.

Entre los marcos de referencia más importantes que antecedieron al programa internacional planeado por la OMS en 1976, se puede hacer referencia al artículo: "Papel de los límites permisibles para sustancias peligrosas en la atmósfera del ambiente de trabajo en la prevención de enfermedades profesionales", publicado en el Boletín de la OMS en 1972 (Hatch, 1972) y al Informe de la Comisión de Especialistas sobre "Evaluación ambiental y biológica en Medicina del Trabajo" publicado en 1973 (WHO, 1973).

Los valores recomendados en los diferentes países y especialmente los establecidos por EUA y URSS, presentaban grandes diferencias como por ejemplo, en algunos casos los valores admitidos por un país eran diez veces superiores a los admitidos por otro.

La determinación del grado de exposición que permite confirmar la presencia de un indicador en el organismo o que permite detectar alteración de cualquier tipo en el organismo, conduce a valores diferentes. A esta diferencia de criterios de evaluación de alteraciones que se consideran precoces, se añadían las diferencias metodológicas para evaluar la toxicidad, las diferentes formas para extrapolar los resultados de investigación animal y la de utilizar la epidemiología.

El Programa internacional sobre límites de exposición profesional a sustancias peligrosas, pretende establecer límites de exposición a agentes peligrosos basado solamente en criterios de salud, relegándose otros, tales como las posibilidades tecnológicas de control y las económicas.

La Comisión de Especialistas de la OMS en métodos utilizados para establecer niveles admisibles de exposición profesional a agentes nocivos, recomendó la creación de una Comisión para establecer los patrones internacionales basados en criterios de salud.

Esa Comisión debería considerar solamente datos científicos, valores experimentales y epidemiológicos, relacionando la exposi-

ción con el efecto y con la respuesta, no tomando en cuenta factores económicos, operacionales o estudios sobre costo-beneficio. En los casos en que el acuerdo no fuera posible, la Comisión debería informar de forma clara, las razones de las diferencias.

El contenido de la Resolución OMS, EB 60.R2 de 1977 incitó el establecimiento de diversos límites basados en criterios de salud, fijados en las reuniones anuales de la Comisión con el acuerdo unánime de los especialistas incluidos los de EUA y de la URSS.

Después del informe contenido en la publicación de la Serie de Informes Técnicos No. 601 de la OMS en 1977, esta Organización divulgó diversos límites de exposición. Entre ellos se pueden referir los siguientes:

- Límites de exposición profesional de los metales pesados que se recomiendan por razones de salud. (OMS, 1980); se consideran el cadmio, el plomo inorgánico, el manganeso y el mercurio inorgánico.
- Límites de exposición profesional a determinados solventes orgánicos recomendados por razones de salud (OMS, 1982 a); se consideran específicamente tolueno, xileno, disulfuro de carbono y tricloroetileno.
- Límites de exposición profesional a los plaguicidas recomendados por razones de salud (OMS, 1980).
- Límites de exposición profesional que se recomiendan por razones de salud: algunos polvos vegetales (OMS, 1983).
- Límites de exposición profesional que se recomiendan por razones de salud: sustancias irritantes de las vías respiratorias (OMS, 1984).
- Límites de exposición profesional recomendados por razones de salud para algunos polvos minerales (sílice y carbón) (OMS, 1986).

CUESTIONARIO

- ¿Qué es el límite de tolerancia?
- ¿Cuál es la finalidad de su establecimiento?
- Mencione algunas dificultades y restricciones en cuanto a la aplicación de los límites de tolerancia.
- ¿Cuáles son las principales restricciones existentes en los experimentos con animales?
- ¿Cuál es la importancia de las observaciones en humanos?

TEMAS PARA DISCUSION

- La información relativa a los principales agentes químicos presentes en el ambiente de trabajo, obtenida en las empresas, permanece generalmente en secreto. Se sabe que tal información es importante en el establecimiento y aplicación de los límites de tolerancia. ¿Cuál es la mejor manera de solucionar el problema referido? ¡Dé sugerencias!
- Discutir las normas establecidas para la aplicación de los límites de tolerancia.

BIBLIOGRAFIA BASICA

- AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS. **Cincinnati. Threshold limit values for substances in the work environment adapted by ACGIH for 1986-87.** Cincinnati, US. ACGIH 1986.
- BAIER, E.J. Do occupational guidelines and standards protect workers? **Am. J. Ind. Hyg. Assoc.** 1982, **43**:629-33.
- CRALLEY, L.J. y Cralley L.V., (eds). Theory and rationale of industrial hygiene practice. *In: **Patty.s industrial hygiene and toxicology.*** New York, John Wiley,. 1979. V. 3. p. 752.
- HATCH, T.F. The role of permissible limits for hazardous airborne substances in the working environment in the prevention of occupational. **Bull. World Health Org.** 1972 **47**:151-159.
- INTERNATIONAL LABOUR OFFICE, **Permissible levels of toxic substances in the working environment.** Geneva, 1970. (Occupational Safety and Health Series, No. 20).
- INTERNATIONAL LABOUR OFFICE, **Occupational exposure limits for airborne toxic substances: a tabular compilation of values from selected countries.** Geneva, CH: ILO 1980. (Occupational Safety and Health Series, No. 37).
- JACOBS, M.B. Industrial hygiene and industrial poisons. *In **CHEMICAL analysis: the analytical toxicology of industrial inorganic poisons.*** New York, Interscienc Publ., 1967.v.22.
- LAUWERYS, R. **Précis de toxicologie industrielle et des intoxications professionnelles.** Gembloux, Ed. J. Ducolot, 1972.
- MONTALVO, R.B. Salud ocupacional y riesgos laborales. **Bol. Of. Sanit. Panam.** 1985 **98**:20-31.
- NOGUEIRA, D.P. Detecção precoce de efeitos adversos sobre a saúde de corrente da exposição a agentes químicos de doenças profissionais. **Reb. Brasil. Saúde Ocupacional.** 1981 **33**:13-15.
- NORMA REGULAMENTADORA NR-15-Anexo No. 11-da Portaria No. 3214. Agentes químicos cuja insalubridade caracterizada por limite de tolerância e inspeção no local de trabalho. *In: **Normas regulamentadoras. Suplemento especial.*** Fundacentro, 1979, p. 60.

- ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. **Niveles admisibles de exposición profesional a las sustancias tóxicas transmitidas por el aire.** Ginebra, CH: OMS, 1969. p. 17 (Serie de Informes Técnicos, No. 415).
- ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. **Métodos utilizados para establecer niveles admisibles de exposición profesional a los agentes nocivos.** Ginebra CH: OMS, 1977. p. 74 (Serie de Informes Técnicos, No. 601).
- ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. **Límites de exposición profesional a los metales pesados que se recomiendan por razones de salud.** Ginebra CH: OMS 1980. 7-21 pp. (Serie de Informes Técnicos, No. 647).
- ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. **Límites recomendados por razones de salud en la exposición profesional a determinados solventes orgánicos.** Ginebra, CH: OMS, 1982. p. 94 (Serie de Informes Técnicos, No. 664).
- ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. **Límites recomendados por razones de salud en la exposición profesional a los plaguicidas.** Ginebra, CH: OMS, 1982. p. 116 (Serie de Informes Técnicos, No. 677).
- ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. **Límites de exposición profesional que se recomiendan por razones de salud: algunos polvos vegetales.** Ginebra, CH: OMS, 1983. (Serie de Informes Técnicos, No. 684).
- ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. **Límites de exposición profesional que se recomiendan por razones de salud: sustancias irritantes de las vías respiratorias.** Ginebra, CH: OMS, 1984. p. 163 (Serie de Informes Técnicos, No. 707).
- ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. **Límites de exposición profesional recomendados por razones de salud para algunos polvos minerales (sílice y carbón).** Ginebra, CH: OMS, 1986. p. 93 (Serie de Informes Técnicos, No. 734).
- STOKINGER, H.E. Industrial air standards, theory and practice. **J. Occup. Med.** 1973, 15:429-31.
- WEIL, E. **Eléments de toxicologie industrielle.** Paris, Masson et Cie. Ed., 1975. 151-194. pp.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Environmental and health monitoring in occupational health.** Geneva, CH: WHO, 1973. (Technical Report Series, No. 535).

CAPITULO 6

6. LIMITES BIOLOGICOS DE EXPOSICION

6.1 Introducción

Históricamente, se ha dado más énfasis al establecimiento de los límites de exposición a los agentes químicos y a su control, mientras los límites biológicos de exposición constituyen una ampliación de los conceptos de límites admisibles. Se establecen para muestras biológicas y son datos complementarios al control ambiental.

Se sabe que las medidas de control de los agentes químicos en el aire del ambiente de trabajo, a través de los límites admisibles, se establecen para reducir las exposiciones ocupacionales y verificar si las medidas preventivas adoptadas en cuanto a la presencia de los contaminantes, son satisfactorias.

El establecimiento del control biológico tiene como meta principal verificar si existe seguridad en cuanto a que ocurra contaminación ambiental, en exposiciones presentes o incluso pasadas, evitándose así que ocurran efectos adversos a la salud del trabajador.

Por lo tanto, el control biológico en combinación con el control ambiental constituye lo que podríamos denominar control integrado de las exposiciones ocupacionales.

El control biológico aplicado en el ambiente ocupacional, probablemente deba atribuirse por derecho a Hervey Elkins (1954) a pesar de que publicaciones anteriores presentaran correlaciones individuales entre niveles de exposición y presencia de agentes químicos en la sangre u orina.

Los parámetros analizados en el control biológico representan niveles de advertencia a los efectos biológicos de los agentes tóxicos, como también niveles de advertencia en cuanto a la presencia del agente tóxico o de su producto de biotransformación en los tejidos, líquidos orgánicos o aire inhalado por trabajadores expuestos ocupacionalmente. Estos niveles de advertencia se consideran indistintamente si el agente químico fue introducido al organismo humano por la vía respiratoria, cutánea o digestiva.

A través del control biológico se obtiene información útil e indispensable, pues además de medir la respuesta del grupo de trabajadores expuestos se mide la exposición individual, permitiendo que se realice la evaluación de sus condiciones orgánicas.

6.2 Control biológico

Lauwerys (1983) preconiza que a través del control biológico es posible evaluar la exposición del organismo a los agentes químicos presentes en el aire del ambiente de trabajo, a la dosis interna, como consecuencia de la absorción.

Normalmente el control biológico se realiza a través de:

- determinación cuantitativa del agente tóxico bajo la forma inalterada en la muestra biológica, sangre, orina, saliva, cabello, uñas y aire exhalado;
- determinación cuantitativa del producto de biotransformación del agente tóxico absorbido, generalmente presente en la sangre y en la orina;
- determinación de alteraciones en la actividad de alguna enzima implicada; y
- determinación de alteraciones cuantitativas de algún parámetro bioquímico.

Se podrían denominar índices biológicos de exposición a los dos primeros parámetros e índices biológicos de efecto a los dos últimos.

Waritz (1979) denomina a los parámetros analizados en el control biológico como análisis directos y análisis indirectos.

Los análisis directos se refieren a los agentes inalterados y a los productos de biotransformación, mientras que los indirectos se refieren a las alteraciones de actividades enzimáticas y a los parámetros bioquímicos.

En varias situaciones los análisis directos se prefieren a los análisis indirectos pues:

- el aspecto preventivo del control biológico es perjudicado en algunas situaciones en las cuales los efectos medidos aparecen después de que ocurren los daños en el organismo;

- el período transcurrido desde la exposición hasta la aparición del efecto nocivo, cuando es demasiado largo, perjudica el establecimiento de la correlación exposición-efecto pues ocurren nuevas exposiciones;
- los efectos analizados son perjudicados por la falta de especificidad; y
- no siempre el efecto medido se correlaciona con la exposición.

6.3 Límites de tolerancia biológicos (LTB)

El término límite de tolerancia biológico (LTB) fue propuesto por Elkins (1967) y se refiere a los valores límite establecidos para los índices utilizados en el control biológico y, por lo tanto, aplicados a:

- los agentes tóxicos inalterados,
- los productos de biotransformación,
- las alteraciones de actividades enzimáticas; y
- otros parámetros bioquímicos que podrán ser aceptados sin que haya riesgos a la salud del trabajador.

A pesar de la existencia de innumerables índices para el control biológico, hay insuficiencia de información para el establecimiento de los respectivos LTB.

El establecimiento y aplicación del LTB es difícil, principalmente cuando el parámetro analizado es un constituyente normal del organismo. En esos casos habría necesidad de establecer valores de LTB elevados pues si el LTB fuera bajo, no excluirá personas sometidas a las exposiciones no significativas.

6.4 Dificultades existentes en la utilización de los índices biológicos

La utilización de los índices biológicos exige condiciones específicas que se traducen en factores limitantes a su aplicación.

Por ejemplo, los índices biológicos podrán sufrir modificaciones que son provocadas principalmente por:

- intensa actividad física;
- condiciones ambientales tales como humedad, altura y calor;
- cantidad de líquido ingerida;
- alteraciones fisiológicas provocadas por enfermedades pre-existentes o por factores congénitos;
- alteraciones genéticas de los procesos de biotransformación;
- alteraciones en esos mismos procesos, pero provocadas por la administración de medicamentos, por exposición previa o exposición simultánea, resultando en inducción o inhibición de las actividades de las enzimas;
- medicamentos, agentes químicos, enfermedades y factores genéticos que disminuyan la cantidad de ligaduras disponibles en las proteínas plasmáticas, alterando la relación fracción libre del agente químico/fracción combinada con las proteínas plasmáticas;
- utilización de equipos de protección individual (EPI);
- edad y sexo del trabajador;
- vía de introducción, cuando el porcentaje del producto de biotransformación varía de acuerdo con la vía de introducción; y
- condiciones de vida del trabajador.

La aplicación de los índices biológicos exige que los parámetros a ser analizados:

- estén en tejidos o líquidos orgánicos que puedan ser utilizados como muestra biológica;
- aparezcan como productos de biotransformación;
- estén presentes en el aire exhalado;
- provoquen alteraciones en constituyentes del organismo accesibles para la obtención de muestras;
- provoquen alteraciones en actividades enzimáticas de importancia biológica por un tiempo suficientemente prolongado, para que sea posible la obtención de la muestra.

El control biológico encuentra serias dificultades cuando:

- el LTB no ha sido definido por haber insuficiente información en cuanto a la relación: intensidad de exposición-efecto;

- el índice biológico que mejor define el efecto es la determinación del agente tóxico o de su producto de biotransformación en el sitio de acción, por lo tanto, es inaccesible a la obtención de la muestra;
- el agente tóxico es un constituyente normal o se biotransforma en el mismo, y no es causante de alteraciones susceptibles a ser controladas;
- el agente químico ejerce acción local, por ejemplo, a nivel cutáneo; y
- el agente tóxico tiene predominantemente efecto sensibilizador.

Además de las grandes diferencias individuales en cuanto a los efectos producidos en el organismo y la amplitud de los valores normales de los parámetros biológicos considerados, tropezamos con exigencias en cuanto a la recolección de las muestras y a la metodología analítica. En cuanto a estas dificultades mencionamos:

- la obtención de la muestra no debe representar riesgo para los trabajadores;
- la muestra biológica debe ser suficientemente estable, permitiendo el almacenamiento seguro hasta el momento del análisis;
- el método analítico debe ser razonablemente simple no exageradamente sofisticado y que no consuma períodos largos para ejecutarlo; y
- el método analítico debe ser satisfactorio en cuanto a la sensibilidad, precisión y exactitud.

6.5 Ventajas de la utilización de los índices biológicos

El control biológico ofrece ventajas que demuestran su enorme importancia para la salud de los trabajadores, colocándose destacadamente la exigencia de enormes esfuerzos para su aplicación efectiva.

Entre las ventajas que ofrece su utilización podemos mencionar:

- el trabajador es la mejor muestra individual de su ambiente de trabajo y por eso, indicador de su propia exposición;
- indica la absorción total del agente tóxico por todas las vías de introducción;

- los parámetros analizados pueden brindar datos relativos a otras exposiciones, además de la ocupacional tales como en el tiempo libre, dentro de la casa, por hábitos alimenticios y por hábitos individuales, como el tabaquismo;
- revela características individuales del trabajador en cuanto al sistema enzimático de biotransformación;
- a través del LTB se suministra un límite biológico relativo a la presencia del agente tóxico o del producto de biotransformación o de los efectos producidos por haber alcanzado el límite de exposición ocupacional;
- como característica única y posiblemente insustituible, suministra datos que permiten detectar la exposición previa del trabajador;
- constituye el medio más eficiente de control cuando la exposición es intermitente y el muestreo del aire no es continuo;
- cuando las exposiciones ocurren por múltiples agentes químicos resultando en interacciones metabólicas;
- suministra datos peculiares e individuales en cuanto a los hábitos de trabajo, como la respiración por la boca;
- orienta al médico en el tratamiento de intoxicaciones;
- orienta en cuanto a la remoción del trabajador del ambiente de exposición;
- puede utilizarse como prueba en la detección de individuos hipersusceptibles, principalmente aquellos con características genéticas que modifican los procesos de biotransformación; y
- para confirmar valores límite de tolerancia en el ambiente a ser adoptados.

6.6. Ejemplos de índices biológicos y límites de tolerancia biológicos.

La American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) adopta algunos índices biológicos de exposición (IBE).

TABLA 6 - INDICES BIOLÓGICOS DE EXPOSICIÓN ADOPTADOS POR LA ACGHI (1986-1987).

Agente tóxico	Muestra	IBE	Límite
Monóxido de carbono	sangre	Carboxihemoglobina (3)	< 8%
	aire final exhalado	Monóxido de carbono (3)	< 40 ppm
Etilbenceno	orina	Acido mandélico (3)	2 g/L
		Acido mandélico (4)	2,5 g/g creat.
	aire final exhalado	Etilbenceno(1)	2 ppm
Estireno	orina	Acido mandélico (3)	1,0 g/L 0,8 g/g creat.
	mezcla de aire exhalado	Estireno (1)	40 ppb
	orina	Acido fenilglioxílico (3)	250 mg/L 240 mg/g creat.
	mezcla de aire exhalado	Estireno (2)	18 ppm
	sangre	Estireno (3) Estireno (1)	0,55 mg/L 0,02 mg/L
Tolueno	orina	Acido hipúrico (3) Acido hipúrico (5)	2,5 g/g creat. 3 mg/min
	sangre	Tolueno (3)	1 mg/L
	aire final exhalado	Tolueno (2)	20 ppm

Contin. (tabla 6)

Agente tóxico	Muestra	IBE	Limite
Tricloroetileno	orina	Acido tricloroacético (4)	100 mg/L
	orina	Acido tricloroacético y tricloroetanol (3)	320 mg/L
		Acido tricloroacético y tricloroetanol (4)	300 mg/L
	sangre	Tricloroetanol libre (3) (4)	4 mg/L
	aire final exhalado	Tricloroetileno (1) (4)	0, 5 ppm
Xilenos	orina	Acidos metilhipúrico (3)	1,5 g/g creat.
		Acidos metilhipúrico (5)	2 mg/min

- (1) Antes del turno de trabajo
- (2) Durante el turno de trabajo
- (3) Final del turno de trabajo
- (4) Final de la jornada semanal de trabajo
- (5) Ultimas 4 h del turno de trabajo

CASARET y DOULL (1980) basados en publicaciones recientes, sugieren IBE y LTB que se presentan, en forma resumida, en la Tabla 7.

TABLA 7 - IBE y LTB PRESENTADOS POR CASARETT y DOULL (1980)

Agente químico	Muestra	IBE	LTB
Cadmio	orina	cadmio	10 µg/L
	sangre	cadmio	1 µg/dL
Manganeso	orina	manganeso	50 µg/L
Metilmercurio	sangre	mercurio	10 µg/L
Selenio	orina	selenio	1 0 0 µg/L
Uranio	orina	uranio	50 µg/L
Vanadio	orina	vanadio	50 µg/L
Cumeno	orina	2-Fenilpropanol	2 0 0 mg/L
Dimetilformamida	orina	N-Metilformamida	1 0 0 mg/L
p-ter-butilfenol	orina	p-ter-butilfenol	2 mg/L
Paratión	orina	p-Nitrofenol	1 0 0 µg/L
Dinitro-o-cresol	sangre	Dinitro-o-cresol	20 mg/dL

En el Brasil, el Ministerio del Trabajo publicó el Decreto No. 12 del 6 de junio de 1983, NR-7-Anexo II, adoptando índices Biológicos de Exposición (IBE) y Límites de Tolerancia Biológicos (LTB). Se presenta esa relación en el Anexo V.

CUESTIONARIO

- ¿Qué es la dosis interna?
- ¿Qué se entiende por indicador biológico de exposición y de efecto?
- ¿Qué entiende por límite de tolerancia biológico?
- Mencione algunas restricciones importantes con relación a la aplicación del control biológico.
- Mencione algunas ventajas con relación a la aplicación del control biológico.
- Dé algunos ejemplos de índices biológicos utilizados en el control de las exposiciones ocupacionales.

TEMAS PARA DISCUSION

- Reflexionar y discutir sobre los límites de exposición y límites biológicos de exposición.
- ¿Qué es preciso para que esas medidas preventivas se adopten y apliquen realmente?

BIBLIOGRAFIA BASICA

- AITIO A. y Jarvisalo J. Collection, processing and storage for specimens for biological monitoring of occupational exposure to toxic chemicals. **Pure Appl Chem.** 1984 **56**: 549-566.
- AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS. **Threshold limit values and biological exposure indices for 1986-87.** Cincinnati, US: ACGIH, 1986.
- BERLIN A. *et al.* Biological monitoring of the general population the CEC and WHO/UNEP approaches. **Arch. Hig. Rada. Toksikol.** 1979, **30**:55-60.
- DE LA ROSA H.V. Importância do controle biológico na prevenção das intoxicações ocupacionais. **Saúde Ocupacional e Segurança**, 1981, **16**:51-2.
- DOULL J., Klaasen C.D. y Amdur M.O. **Casarett and Doull's toxicology. The basic science o poisons.** 2. ed. New York, Macmillan Publ. 1980.
- FERNICOLA N.A.G.G. y Azevedo F.A. Contribuição dos estudos da toxicologia ambiental para a saúde humana. *In*: **CONGRESSO BRASILEIRO DE ENGENHARIA SANITARIA E AMBIENTAL**, 11. Fortaleza, 1981.
- FRIBERG L. Integrated exposure monitoring for health risk assessment. *In*: **INTERNATIONAL WORKSHOP ON EXPOSURE MONITORING**, Las Vegas, 1981. Proceedings... p. 330.
- LAUWERYS R.R. Industrial chemical exposure: guideline for biological monitoring. Davis, **Biomedical Publ.**, 1983.
- LAUWERYS R.R. y Lauenne F. **Précis de toxicologie industrielle et des intoxications professionnelles.** Gembloux, Ed. J. Ducolot, 1972.
- LINCH A.L. **Biological monitoring for industrial chemical exposure control.** Cleveland, CRC Press, 1974.
- MORAES E.C.F. Índices biológicos de exposição a agentes químicos. Rev. Brasil. **Saúde Ocupacional**, 1981, **9**:7-12.
- NORMA REGULAMENTADORA NR 7-Exame Médico. Portaria No. 12 de 6 de junho de 1983. **Diário Oficial**, Brasília, 1983, **14 jun.** Seção 1. p. 10288.
- ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. **Detección precoz del deterioro de la salud debido a la exposición profesional:**

- informe de un grupo de estudio de la OMS.** Ginebra, CH: OMS, 1975 (Serie de Informes Técnicos, No. 571).
- SANOTSKY L.V. y Ulanova L.P. **Hygienic and toxicological criteria of harmfulness in evaluating hazards of chemical compounds.** Moscow, SU: UNEP/IRPTC, 1983. p. 293.
- STOKINGER, H.E. Rationale for the use of biologic threshold limits. *In: International Congress on Occupational Health*, 17. Buenos Aires, AR: 1972.
- WARITZ R.S. Biological indicators of chemicals dosage and burden. *In: CRALLEY L.J. y Cralley L.V. Patty's industrial hygiene and toxicology.* New York, John Wiley, 1979. v. 3.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Integrated monitoring of exposure to selected chemicals and their health effects.** Copenhagen, DK: WHO, 1982.

CAPITULO 7

7. ACTIVIDADES OCUPACIONALES Y AGENTES QUIMICOS

El Registro Internacional de Sustancias Químicas Potencialmente Tóxicas (IRPTC) en mayo de 1985, hace mención al registro, por el Chemical Abstracts Service, de 7 millones de sustancias químicas. Anualmente, se hace referencia a 420 000 nuevas sustancias en la literatura mundial. Aproximadamente 75% de las sustancias registradas desde 1965, ha sido mencionado apenas una vez, lo que parece indicar que la mayoría de ellas no son totalmente de interés comercial o científico. Cerca de 70 000 sustancias, o sea el 1% del total registrado, según información de los países industrializados, son de uso corriente, mientras que sólo 3000 representan el 90% de ese uso.

Las actividades de la industria química están principalmente dirigidas a las modificaciones de la estructura química de productos naturales con la finalidad de obtener productos para ser utilizados por otras industrias.

Los compuestos químicos se producen en una serie de etapas a partir de esas materias primas, representadas principalmente por minerales, metales e hidrocarburos.

Tratamientos posteriores, como mezclas y combinaciones son normalmente necesarios para transformarlos en producto final, como por ejemplo, tintas, adhesivos, medicamentos y cosméticos. Así, la industria química abarca un campo más amplio que el simplemente denominado químico, pues incluye productos como fibras artificiales, resinas, jabones, tintas y película fotográfica.

Las sustancias químicas comprenden dos clases principales: las orgánicas y las inorgánicas. Las sustancias químicas orgánicas tienen una estructura a base de átomos de carbono combinados con hidrógeno y otros elementos. El petróleo es, hoy en día, fuente del 90% de la producción química orgánica mundial, substituyendo antiguas materias primas como el carbón y las de origen animal y vegetal. Las sustancias químicas inorgánicas se derivan principalmente de minerales como el azufre, que es extraído del mineral, y el cloro que es obtenido del cloruro de sodio.

Los productos de la industria química pueden reunirse en forma general, en tres grupos correspondientes a las principales etapas de manufactura, o sea, las sustancias químicas básicas orgánicas e inorgánicas; los productos intermedios y los productos químicos acabados.

Las sustancias químicas básicas, orgánicas e inorgánicas, se producen generalmente en gran escala, millones de toneladas al año y se convierten normalmente en otras sustancias químicas.

Los productos intermedios se derivan de sustancias químicas básicas. La mayoría de ellas necesitan de nuevos procesamientos, sin embargo, algunos como los solventes se usan en la forma en que se obtienen.

Algunos productos químicos acabados necesitan ser procesados, como las fibras, plásticos, colorantes y pigmentos; otros, como los medicamentos, cosméticos y jabones, constituyen el producto final.

En la industria química, además de los sectores petrolíferos y de producción de vidrios y metales, se destacan:

1. Productos básicos inorgánicos: ácido, álcalis, sales y gases usados en varios tipos de industria.
2. Productos básicos orgánicos: usados para la producción de plásticos, resinas, caucho y fibras sintéticas, disolventes, detergentes, colorantes y pigmentos.
3. Fertilizantes y plaguicidas.
4. Plásticos, resinas, caucho, fibras sintéticas y celulosa.
5. Medicamentos.
6. Tintas, barnices y lacas.
7. Jabones, detergentes, productos de limpieza, cosméticos y otros productos de uso doméstico.
8. Otros, como en la producción de pulidores, explosivos, adhesivos, tintas para escribir, películas fotográficas y demás productos químicos.

En razón de la gran cantidad de sustancias químicas es imposible esquematizar un diagrama pormenorizado de los procesos industriales en que se utilizan las materias primas, los productos intermedios y los acabados. La figura 22 presenta, de forma condensada, la información básica y demuestra la compleja interrelación que existe entre los diversos sectores de la industria.

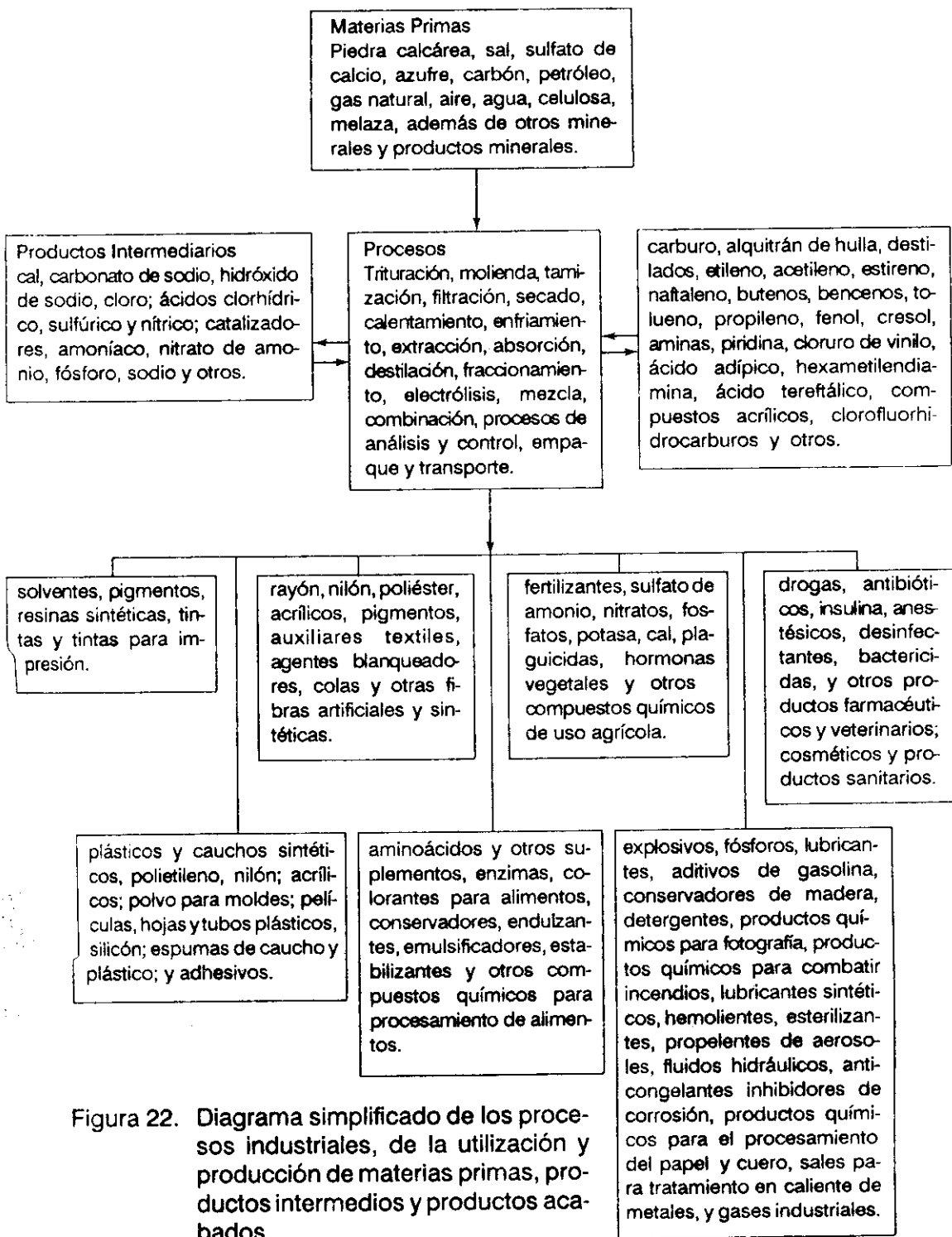


Figura 22. Diagrama simplificado de los procesos industriales, de la utilización y producción de materias primas, productos intermedios y productos acabados.

Algunas necesidades humanas fueron satisfechas por productos fabricados por las primeras industrias químicas en el Siglo XIX, como por ejemplo, los pigmentos, productos farmacéuticos y agroquímicos. A partir de esa época, millares de productos tales como fibras sintéticas y plásticos, consideradas hoy materiales básicos indispensables de la vida moderna se fabrican en los países industrializados.

Como consecuencia, millones de trabajadores están diariamente expuestos a los agentes químicos con los cuales desarrollan sus actividades ocupacionales.

Muchas veces los agentes químicos existentes en los procesos industriales no son conocidos. Otras veces, cuando son conocidos, no se cumplen las medidas de higiene necesarias para la prevención de efectos nocivos y el mantenimiento de la salud del trabajador.

A continuación se citarán algunas actividades ocupacionales y los principales agentes químicos relacionados con ellas.

1. Producción de ácido clorhídrico

- Acido clorhídrico
- Arsina
- Cloro
- Sulfuro de hidrógeno

2. Producción de ácido fosfórico

- Acido fosfórico
- Acido sulfúrico
- Cianuro de hidrógeno
- Fluoruros
- Fósforos (blanco o amarillo)

3. Producción de ácido nítrico

- Acido nítrico
- Amoníaco
- Dióxido de nitrógeno
- Gas natural

4. Producción de ácido sulfúrico

- Acido nítrico
- Acido sulfúrico
- Amoníaco
- Arsina
- Dióxido de nitrógeno
- Sulfuro de hidrógeno

5. Fabricantes y usuarios de adhesivos, cemento de caucho, cola, goma, barniz

- Alcohol metílico
- Benceno
- Cetonas: acetona, butanona
- Compuestos de cromo
- Compuestos de cinc
- Dioxano
- Etilendiamina
- Fluoruros
- Plásticos: diisocianato de tolueno

(TDI), estireno, resinas de amina, resinas de diisocianato, resinas epoxi, piridina, silicato de etilo, xileno.

**6. Fabricantes de
(y trabajadores con)
agente emulsificador**

- n-butilamina
- Dioxano
- Estireno
- Etilendiamina

**7. Fabricantes de
(y trabajadores con)
agentes de flotación**

- Alcohol amílico
- Cobre y compuestos
- Cresol
- Dicloruro de etileno
- Pentasulfuro de fósforo
- Sulfuro de carbono
- Talio y compuestos

8. Industrias de alimentos

8.1 Azúcar (Procesamiento y refinación)

- Acido fosfórico
- Acido sulfúrico
- Alcohol metílico
- Amoníaco
- Bagazo (caña de azúcar)
- Cloruro de hidrógeno
- Cloro
- Dióxido de carbono
- Dióxido de azufre
- Estaño y compuestos
- Monocloruro de azufre
- Oxido de calcio

- Sulfuro de hidrógeno

8.2 Fermento

- Acetaldehído
- Acido fosfórico
- Dióxido de carbono
- Fluoruro de hidrógeno

8.3 Grasa y aceite

- Acetato de isopropilo
- Acetonitrilo (aceite animal)
- Alcohol amílico
- Acroleína
- Bario y compuestos
- Cicloparafinas
- Cloruro de etilo
- Cloruro de metileno
- Cobalto y compuestos
- Cromo
- Dibromuro de etileno
- Dicloruro de etileno
- Dicloruro de propileno
- 1,2-Dicloroetileno
- Disulfuro de carbono
- Eter etílico
- Eter dicloroetílico
- Gas natural
- Hidroquinona
- Hidróxido de sodio y de potasio
- Nafta de petróleo
- Níquel
- Nitroparafinas
- Ozono
- Peróxido de hidrógeno
- Sulfuro de hidrógeno
- Tetracloruro de carbono
- Tetracloroetano
- Tricloroetano

8.4 Aceite vegetal (extracción y purificación)

- Acetonitrilo
- Alcohol n-propílico
- Bario y compuestos
- Bromuro de metilo
- Difenilos y naftalenos clorados
- Hidróxido de sodio y potasio
- Monocloruro de azufre

8.5 Sacarina

- Tolueno
- Tricloruro de fósforo

8.6 Conservas, cervezas, condimentos, harina y otros (fabricantes de y trabajadores con)

- Acetato de etilo (confiteros)
- Acido acético (como conservador)
- Acido fórmico (como conservador)
- Acido fosfórico (fabricantes de gelatina)
- Acido de frutas
- Acroleína (tostadores de café, cocineros)
- Amoníaco (vendedores de sorbetes)
- Plomo
- Cloruro de hidrógeno
- Compuestos de cinc (fabricantes de gelatina)
- Detergentes
- Dióxido de carbono
- Etilendiamina (procesamien-

to de la caseína y de la albúmina)

- Aceite cítrico
- Oxido nitroso
- Oxido de calcio
- Ozono
- Quinona (fabricantes de gelatina)
- Resinas
- Jabones
- Tricloroetileno

9. *Industria automovilística (y reparadores de automóviles)*

- Anhídrido ftálico
- Antioxidantes
- Plomo
- Fluidos anticongelantes: dicromatos
- Fluidos de corte
- Fluidos de freno: bisfenol A, hidroquinona
- Gasolina
- Grafito
- Lubricantes
- Monóxido de carbono
- Aceites
- Pastas para soldar
- Plásticos
- Polvos abrasivos
- Productos de limpieza de metal, incluyendo ácido oxálico
- Resinas epoxi
- Disolventes: hidrocarburos clorados, alcohol metílico
- Tintas
- Trementina

10. Barberos y peluqueros

- Benceno
- Cosméticos: talco
- Depiladores: ácido tioglicólico
- Detergentes: hexaclorofeno
- Esmaltes para uñas
- Perfumes
- Removedores de esmalte
- Jabones
- Soluciones para permanente
- Tinturas: cobalto, resorcina, estireno
- Tioglicolato de amonio
- Tónicos capilares: lanolina, cloruro mercúrico, -naftol

11. Fabricantes de (y trabajadores con) baterías

- Acetato de amilo (acumulador)
- Acido carbólico
- Acido pícrico
- Acido sulfúrico (acumulador)
- Alquitrán de hulla y derivados (hidrocarburos policíclicos) (seca)
- Antimonio y compuestos (acumulador)
- Benceno (seca)
- Cadmio (acumulador)
- Plomo
- Cloruro de hidrógeno
- Cloruro de cinc (seca)
- Cobre y compuestos
- Compuestos de cromo (seca)
- Compuestos de manganeso
- Fenol (seca)

- Fibras de vidrio
- Grafito (seca)
- Mercurio
- Níquel y compuestos (acumulador)
- Plásticos: resinas epoxi, endurecedores
- Plata y compuestos

12. Fabricantes de (y trabajadores con) caucho

- Acetaldehído
- Acetato de amilo
- Acetileno
- Acido acético
- Acido clorhídrico
- Acido fórmico
- Acido fosfórico
- Acido oxálico
- Acido sulfúrico
- Acrilonitrilo
- Acroleína
- Alcalis
- Alquitrán de hulla y derivados
- Alcohol amílico
- Alcohol etílico
- Alcohol metílico
- Aluminio y compuestos
- Amoníaco
- Anilina y derivados
- Antimonio y compuestos
- Benceno
- Bencenos clorados
- Bencidina
- Butadieno
- n-Butilamina
- Cetonas
- Cicloparafinas

- Cloruro de bencilo
- Cloruro de metilo
- Cloruro de metileno
- Cloruro de vinilo
- Cloro
- Cloropreno
- Cobalto y compuestos
- Cobre y compuestos
- Compuestos de manganeso
- Compuestos de cinc
- Cresol
- Cromatos
- Decaborano
- Dicloruro de propileno
- p-Diclorobenceno
- 1,2-Dicloroetileno
- Difenilos y naftalenos clorados
- Diisocianato de tolueno
- Disulfuro de carbono
- Disulfuro de tetrametiluram
- Estireno
- Etilendiamina
- Fenol
- Formaldehído
- Freón (en caucho esponjoso)
- Furfurol
- Grafito
- Hexametilentetramina
- Hidroquinona (en revestimiento de caucho)
- Mercaptanos
- Nafta de petróleo
- Negro de humo
- Oxido de calcio
- Pentasulfuro de fósforo
- Percloroetileno
- Piridina
- Plomo

- Selenio
- Talco
- Telurio
- Trementina
- Tetracloruro de carbono
- Tetracloroetano
- Titanio
- Xileno

13. Fabricantes de (usuarios de) cera, gomalaca y laca

- Acetato de isopropilo
- Alcohol amílico
- Alcohol diacetónico
- Alcohol n-propílico
- Bario y compuestos
- Benceno
- Cloruro de etilo
- Cloruro de metileno (removedor de cera)
- Cicloparafinas
- Cromatos
- Dicloruro de etileno
- Dicloruro de propileno
- o-Diclorobenceno
- 1,2-Dicloroetileno
- Difenilos y naftalenos clorados
- Disulfuro de carbono
- Eter etílico
- Etilenglicol
- Nafta de petróleo
- Nitroparafinas
- Ozono
- Percloroetileno
- Peróxido de hidrógeno
- Trementina
- Tetracloruro de carbono
- Tetracloroetano

- Tolueno
- Tricloroetileno

14. Fabricantes de (y trabajadores con) cerámica, esmalte y loza

- Acetileno
- Acido fosfórico
- Acido oxálico
- Aluminio y compuestos
- Antimonio y compuestos
- Arsénico
- Bario y compuestos
- Berilio y compuestos
- Bismuto y compuestos
- Cadmio
- Plomo
- Cobalto y compuestos
- Compuestos de manganeso
- Compuestos de níquel
- Compuestos de selenio
- Compuestos de telurio
- Compuestos de cinc
- Cromo y compuestos
- Estaño y compuestos
- Fluoruros
- Freón
- Hidroquinona
- Mercurio y compuestos
- Molibdeno y compuestos
- Oxido de calcio
- Platino y compuestos
- Plata y compuestos
- Torio y compuestos
- Uranio y compuestos
- Vanadio y compuestos

15. Fabricantes y usuarios de combustibles (aditivo de

gasolina, combustibles para cohetes, de motor a reacción y otros)

- Acido clorhídrico (fabricación de PTE)
- Acido nítrico
- Alquitrán de hulla y derivados
- Alcohol etílico
- Alcohol isopropílico
- Alcohol metílico
- Amoníaco
- Anilina y derivados
- Boranos:
 - diborano, pentaborano y decaborano
- Butadieno
- Cerio
- Cicloparafinas
- Cloruro de bencilo
- Cloruro de etilo
- Compuestos de cobalto
- Dibromuro de etileno
- Dicloruro de etileno
- Eter etílico
- Etil benceno
- Fosfato de tri-o-cresilo (TOCP)
- Hexametilentetramina
- Hidracina
- Hidroquinona
- Mercaptanos
- Nitroglicerina
- Nitroparafinas
- Oxidocloruro de fósforo
- Oxido de etileno
- Oxidos de nitrógeno
- Peróxido de hidrógeno
- Plomo

- Queroseno
- Tetraetilo de plomo
- Tolueno
- Xileno

16. Fabricación de productos electrotécnicos y electrónicos (semiconductores, electrodomésticos y equipos científicos)

- Alquitrán de hulla y derivados
- Arsénico
- Asbesto
- Berilio y compuestos
- Bismuto y compuestos
- Cadmio (soldadura)
- Cetonas
- Cinc
- Compuestos de aluminio
- Difenilos y naftalenos clorados
- Fósforo (blanco y amarillo)
- Humos de soldadura
- Germanio y compuestos
- Grafito
- Mercurio y compuestos
- Naftaleno
- Osmio y compuestos
- Plásticos:
 - hidrocarburos fluorados,
 - poliuretano, resinas de alilo, resinas de diisocianato, resinas epoxi y resinas fenólicas
- Platino y compuestos
- Plata
- Plomo
- Selenio y compuestos

- Talio (en aparatos infrarrojos)
- Telurio y compuestos
- Tetracloruro de carbono
- Titanio y compuestos
- Torio
- Tricloroetileno
- Trifluoruro de boro
- Xileno

17. Metalúrgica

17.1 Altos hornos

- Carbonilos de metales
- Cianuro de hidrógeno
- Dióxido de carbono
- Monóxido de carbono
- Sulfuro de hidrógeno

17.2 Lavadores de plomo

- Dibromuro de etileno
- Dicloruro de etileno
- Fosfato de tricresilo

17.3 Refinadores y fundidores de cobre (proceso electrolítico)

- Arsénico
- Cobre
- Compuestos de fluoruro
- Plata
- Selenio
- Telurio

17.4 Coquería

- Amoníaco
- Alquitrán de hulla y derivados
- Benceno
- Carbón

- Cianuro de hidrógeno
- Cresol
- Dióxido de azufre
- Dióxido de nitrógeno
- Fenol
- Gas natural
- Monóxido de carbono

17.5 Estaño

- Arsénico
- Bismuto
- Estaño
- Peróxido de hidrógeno
- Plomo

17.6 Laminación de cinc y fundidores de refinación de cinc

- Cadmio
- Cinc
- Fluoruros
- Manganeso
- Selenio

17.7 Fundición

- Acetileno
- Acido fosfórico
- Acroleína
- Alcohol metílico
- Aluminio
- Arsénico
- Bario
- Cinc
- Circonio
- Cobre y compuestos
- Cresol
- Dióxido de carbono
- Estaño

- Hierro
- Fluoruro de hidrógeno
- Hexametilentetramina
- Mercurio
- Monóxido de carbono
- Níquel carbonilo
- Plomo
- Sílice
- Silicato de etilo
- Telurio
- Titanio

17.8 Aleaciones

- Acetileno
- Aluminio
- Amoníaco
- Arsénico
- Asbesto
- Bario
- Cadmio
- Cerio
- Cinc (óxido de)
- Circonio
- Cobalto
- Compuestos de cromo
- Estearato de litio
- Fosfina
- Grafito
- Hierro
- Manganeso
- Mercurio
- Molibdeno
- Monóxido de carbono
- Níquel
- Osmio
- Oro
- Oxido de calcio
- Oxidos metálicos

- Platino
- Polvo y humos de cobre
- Polvos metálicos
- Plata
- Selenio
- Sulfuro de hidrógeno
- Talio
- Telurio
- Torio
- Vanadio

17.9 Chatarra de metal

- Cloro
- Oxidos de metal
- Plomo

17.10 Refinación y fundición

- Arsénico
- Fluoruro
- Plomo
- Selenio

BIBLIOGRAFIA BASICA

CALABRESE A.I. y Astolfi E.A. **Toxicología**. Buenos Aires, AR: Kapelusz, 1972.

ENCYCLOPEDIA Occupational Health and Safety. 3.ed. International Labour Office, ILO Geneva, 1983.

STELLMAN J.M. y Daum S.M. **Trabalho e saúde na indústria: riscos físicos e químicos e prevenção de acidentes**. Sao Paulo, BR: EPU/EDUSP, 1975. v.3. 77-125. p.p.

ANEXO I

CLASIFICACION QUIMICA DE LOS PRINCIPALES AGENTES DE INTERES PARA LA TOXICOLOGIA OCUPACIONAL (ANDERSON y SCOTT, 1981- MODIFICADA)

Grupos de agentes químicos	Efectos más evidentes
1. Halógenos Br_2 , Cl_2 , F_2	Irritación de las vías respiratorias. Daños graves en las vías respiratorias. Edema pulmonar. Tos. Hemorragia nasal. Vértigos y cefalea.
2. Productos alcalinos NH_4OH (hidróxido de amonio) $Ca(OH)_2$ (hidróxido de calcio) CaO (óxido de calcio) KOH (hidróxido de potasio) Na_2CO_3 (carbonato de sodio) $NaOH$ (hidróxido de sodio)	Daños irreversibles en las vías respiratorias, Pneumonía química (NH_4OH , CaO). Edema pulmonar (NH_4OH , CaO).
3. Compuestos Inorgánicos de O, N y C O_3	Irritante, congestión torácica. Cefalea, vértigos, edema pulmonar.
N_2 N_2O NO_2 y NO_4 NO	Asfixiante simple. Narcótico leve. Irritante. Edema pulmonar. Parálisis del sistema nervioso central (SNC). Metahemoglobinemia.

Grupos de agentes químicos	Efectos más evidentes
CO	COHb-Asfixiante bioquímico.
CO ₂ COCl ₂	Asfixiante simple. Irritante pulmonar.
4. Hidrocarburos alifáticos	
4.1 Hidrocarburos alifáticos saturados	
(Parafinas) (C _n H _{2n+2})	
CH ₄ (metano)	Asfixiantes simples.
C ₂ H ₆ (etano)	Depresores del SNC.
C ₃ H ₈ (propano)	Irritantes moderados de mucosas.
C ₄ H ₁₀ (butano)	
C ₅ H ₁₂ (pentano)	
C ₆ H ₁₄ (hexano)	
C ₇ H ₁₆ (heptano)	
C ₈ H ₁₈ (octano)	
4.2 Hidrocarburos alifáticos no saturados	
(olefinas y diolefinas) (C _n H _{2n-2})	
CH ₂ =CH ₂ (etileno)	Asfixiantes simples o anestésicos leves.
CH ₃ -CH=CH ₂ (propileno)	
CH ₂ =CH-CH=CH ₂ (1,3-butadieno)	
CH ₂ =C(CH ₃)CH=CH ₂ (isopreno)	
5. Hidrocarburos alicíclicos	
C ₆ H ₁₂ (ciclohexano)	Acción anestésica y depresores.
C ₆ H ₁₁ CH ₃ (metilciclohexano)	Irritación de mucosas.
C ₁₀ H ₁₈ (decalina)	
C ₁₀ H ₁₂ (díciclopentadieno)	
Hidrocarburos terpénicos	
6. Hidrocarburos aromáticos	
C ₆ H ₆ (benceno)	Acción sobre los órganos hematopoyéticos (médula ósea). Agente carcinogénico.

ANEXO 1 (Cont.)

Grupos de agentes químicos	Efectos más evidentes
$C_6H_5CH_3$ (tolueno) $C_6H_5CH=CH_2$ (estireno) $C_6H_5(C_2H_5)$ (etilbenceno) $C_6H_4(CH_3)_2$ (xileno) $C_{10}H_8$ (naftaleno)	Irritantes de mucosas. Edema pulmonar. Neumonitis. Hemorragias. Depresión del SNC y narcosis.
7. Hidrocarburos halogenados	Depresores del sistema nervioso central y otras consideraciones toxicológicas específicas.
Cloruro de metilo Cloruro de metileno Cloroformo Bromoformo Tetracloruro de carbono Cloruro de etilo 1,1,1-Tricloroetano Cloruro de vinilo Cloruro de vinilideno Tricloroetileno Percloroetileno Diclorodifluormetano Tricloromonofluormetano Clorobenceno o-diclorobenceno Dieldrín	
8. Fenoles y compuestos fenólicos	Vómitos, dificultad para deglutir, diarrea, temblores, convulsiones, cefaleas, desmayo, cianosis (MetHb), daños hepáticos y renales.
C_6H_5OH (Fenol) $C_6H_4(OH)_2$ (Resorcinol)	
$C_6H_4(OH)_2$ (Hidroquinona) $CH_3C_6H_4OH$ (Cresol)	
9. Alcoholes	Narcóticos. Irritación de las vías respiratorias superiores.
CH_3OH (Alcohol metílico) C_2H_5OH (Alcohol etílico)	

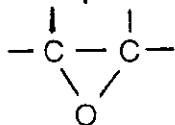
ANEXO 1 (Cont.)

Grupos de agentes químicos	Efectos más evidentes
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (Alcohol propílico)	Espasmos musculares. Temblores.
$\text{CH}_3\text{CHOHCH}_3$ (Alcohol isopropílico)	Cefaleas. Edema pulmonar.
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{OH}$ (Alcohol isobutílico)	Diarrea. Convulsiones.
$\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{OH}$ (Alcohol alílico)	Vómitos.
$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{OH}$ (Álcohol amílico)	Daños hepáticos y renales.

10. Glicoles y derivados

Etilenglicol	Alteración hematopoyética, falla cardíaca, daños renales y cerebrales.
Etilenglicol (éteres)	Daños graves en el hígado riñones y encefalopatía.
Polipropilenglicoles(*) Dietilenglicol	Generales: Narcosis, irritación de las vías respiratorias superiores, edema pulmonar, vómitos, cefalea y temblor. (*) inocuo.

11. Compuesto Epoxi

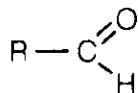


Compuestos α -epoxi
(Posición 1 y 2)

Epiclorhidrina	Irritante de los ojos, piel. vías respiratorias, náuseas, vómitos, molestia abdominal, daños hepáticos, renales y pulmonares
----------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ANEXO 1 (Cont.)

Grupos de agentes químicos	Efectos más evidentes
Oxido de etileno	Náuseas, vómitos e irritación nasal, garganta y pulmones, edema pulmonar. Carcinogénico (ratón) y agente mutagénico.
Oxido de propileno	Irritante de las vías respiratorias, depresor del sistema nervioso central (leve), lesiones hepáticas y renales (insignificantes).
12. Eteres	
(R-O-R)	
Eter metílico Eter etílico Eter isopropílico	Generales: anestésicos, irritación de mucosas, edema pulmonar, daños renales. (?)
Eter bis-clorometílico Eter clorometilmetílico	Carcinogénicos (Broncogénico).
13. Cetonas	
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R} - \text{C} - \text{R} \end{array}$	
Metiletilcetona	Narcosis, cefalea (fotofobia).
Metilisobutilcetona	Náuseas, vómitos, vértigos,
Diisobutilcetona	Incoordinación e inconciencia. Irritación periférica (cetonas específicas).

Grupos de agentes químicos**Efectos más evidentes****14. Aldehídos**CH₃CHO (Acetaldehído)H₂C-CHCHO (Acroleína)

HCHO (Formaldehído)

C₅H₄O₂ (Furfural)

Irritantes de mucosas,
narcosis, edema,
bronquitis y neumonía
química,
sensibilización pulmonar
y crisis asmáticas.

15. Acidos orgánicos y anhídridos

Acido acético

Anhídrido acético

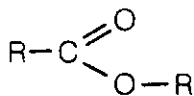
Acido fórmico

Acido oxálico

Anhídrido ftálico

Irritantes.

Sensibilidad (anhídridos),
neumonía química,
edema pulmonar y
daños renales.

16. Esteres

Acetato de etilo

Silicato de etilo

Formiato de etilo

Formiato de metilo

Anestésicos e irritantes
(Esteres alifáticos).

Lagrimo, producción de
vesículas e irritación pulmonar
(ésteres halogenados).

Daños orgánicos acumulativos
en el sistema nervioso o
neuropatías (algunos ésteres
fosfóricos).

ANEXO 1 (Cont.)

Grupos de agentes químicos	Efectos más evidentes
----------------------------	-----------------------

17. Fosfatos orgánicos (insecticidas)

Diacinón DDVP Malatión Paratión y otros	Signos y síntomas que mimetizan la acción de la acetilcolina (muscarínicos, nicotínicos y sistema nervioso central).
--------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

18. Cianuros y nitrilos (y compuestos relacionados)

HCN (cianuro de hidrógeno) NaCN (cianuro de sodio)	Generales: Postración, cefalea, convulsiones, náuseas, vómitos, edema pulmonar, choque, inconciencia y muerte.
$\text{CH}_2=\text{CHCN}$ (acrilonitrilo) $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_3(\text{NCO})_2$ (4-diisocianato, 2-tolueno) (TDI) NCN=Ca (cianamida de calcio)	Cáncer de colon y pulmonar. Cefalea, insomnio, depresión, paranoia, asma alérgica.

19. Compuestos de nitrógeno

Alquilnitritos Alquilnitratos Cloronitroparafinas Compuestos nitroaromáticos Nitrometano Nitropropano Nitrato de metilo Nitroglicerina Nitrito de amilo Bencidina Cloranilina Dinitrobenceno Nitrotolueno Toluidina	Exposiciones a corto plazo: cianosis. Exposiciones a largo plazo: anemia. Irritación local y daños hepáticos. Metahemoglobinemia. Sospechosos de ser carcinógenicos.
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ANEXO 1 (Cont.)

Grupos de agentes químicos	Efectos más evidentes
----------------------------	-----------------------

20. Otros compuestos orgánicos de nitrógeno

Compuestos heterocíclicos

Hidracinas

Amidas sustituidas

Imina

Nitrosamina

Acridina

Etilenimina

Hidracina

N-Nitrosodimetilamina

Piridina

Morfolina

Azida sódica

Toxicología diversificada.

Algunos: sensibilizadores,
metahemoglobinizantes.

Daños hepáticos y renales.

Depresores del SNC.

Potente carcinogénico:

(N-nitrosodimetilamina)

21. Metales

Aluminio

Antimonio

Arsénico

Berilio

Cadmio

Cinc

Cobre

Cromo

Estaño

Hierro

Manganeso

Mercurio

Níquel

Plomo

y otros

Con diversos mecanismos
de acción, produciendo
cada uno efectos
característicos.

ANEXO II

PRINCIPALES AGENTES QUIMICOS QUE PENETRAN EN EL ORGANISMO POR LA VIA CUTANEA

A - Hidrocarburos

Aromáticos - Benceno, isopropilbenceno

Derivados halogenados alifáticos: bromoformo, cloruro de metilo, cloruro de metileno, cloruro de vinilo, cloruro de etilo, cloroformo, cloropreno, hexacloroetano, yoduro de metilo, tricloroetileno, percloroetileno, tetracloroetano, tetracloruro de carbono, tricloroetano y tetracloroetileno.

Derivados halogenados cíclicos: aldrín, clordano, dieldrín, endrín, heptacloro, lindano, toxafeno, DDT, clorodifenilo, HCH, hexacloronaftaleno, octacloronaftaleno, pentacloronaftaleno y tetracloronaftaleno.

B - Compuestos oxigenados

Alcoholes, aldehídos y cetonas: alcohol alílico, butanodiol, butilglicol, etilglicol, metilisobutilcarbinol, metilglicol, furfural, metilciclohexanona y etilenclorhidrina.

Esteres: Acetato de etilglicol, acetato de metilglicol, acrilato de etilo, acrilato de metilo, sulfato de dimetilo, paratión, malatión, TEPP, diacínón.

Eteres: isopropilglicidiléter, metildipropilenglicoléter, éter diclorhídrico y dioxano.

Fenoles y derivados clorados: fenol, pentaclorofenol, ácido triclorofenoxiacético, dinitrofenol y clorofenoles.

C - Compuestos nitrogenados

Aminas, iminas, amidas y sus derivados clorados y nitrados: acríamida, anilina, anisidina, cloranilina, dietilentriamina, diiso-

propilamina, dimetilacetamina, dimetilanilina, dimetilformida, dimetilhidracina, etilenimina, hidracina, monometilhidracina, nitroanilina, fenilendiamina, fenilhidracina, propilendiimina, tetrametilennitramina, tetrilxilidrina.

Nitrilos: acetona, cianhidrina, ácido cianhídrico, acrilonitrilo, dinitrilo e isocionato de etilo.

Derivados nitroalifáticos: nitroglicerina, nitroglicol.

Derivados nitroaromáticos: ácido pícrico, cloronitrobenzono, dinitrobenzono, dinitrocresol, nitrobenzono, nitrotolueno y trinitrotolueno.

Compuestos heterocíclicos: metiletilpiridina, metilvinilpiridina y nicotina.

D - Derivados organometálicos: trietilo de plomo, tetraetilo de plomo, compuestos orgánicos de mercurio y estaño.

E - Otros: compuestos inorgánicos de talio, mercurio, antimonio, arsénico, fosfatos, plomo, fluoruros, selenio, sulfuro de carbono, cromato de butilo, piretrina, cromato de ciclohexilamina, rotenona, etc.

ANEXO III

INFORMACION DE INTERES PRESENTADA POR LA ACGIH

a) Vía cutánea

La ACGIH menciona agentes químicos que pueden ingresar en el organismo y ser absorbidos a través de la vía cutánea incluyendo mucosas y ojos. Ejemplos de esos agentes:

- Aldrín
- Anilina y homólogos
- Bromoformo
- 2-Butoxietanol
- Cromato de ter-butilo (como CrO₃)
- Disulfuro de carbono
- Tetracloruro de carbono
- Diacinón
- Diclorvos
- Dieldrín
- Dimetilanilina
- Dimetilformamida
- Dioxano
- Endrín
- Hidracina
- Metilparatión
- Nitrobenceno
- Fenol
- Tetraetilo de plomo
- o-Tolidina
- o-Toluidina

b) Asfixiantes simples

Los gases y vapores inertes, cuando están presentes en la atmósfera del ambiente de trabajo actúan primariamente como asfixiantes simples, es decir, reduciendo la disponibilidad de oxígeno. No producen alteraciones anatomofisiológicas significativas, no

aplicándose, por lo tanto, el TLV. En presencia de estas sustancias está indicada la proporción mínima de oxígeno de 18%, por volumen bajo presión atmosférica normal (equivalente a la presión parcial, pO_2 de 135 mmHg)

Ejemplos:

Acetileno

Argón

Etano

Etileno

Helio

Hidrógeno

Metano

Neón

Propano

Propileno

c) Carcinógenos

c.1 Carcinógenos para humanos

Agentes químicos potencialmente carcinogénicos o cocarcinogénicos con TLV definido

Asbesto

Amosita 0,5 fibra > 5 $\mu\text{m}/\text{cc}$

Crisotila 2 fibras > 5 $\mu\text{m}/\text{cc}$

Crocidolita 0,2 fibra > 5 $\mu\text{m}/\text{cc}$

Otras formas 2 fibras > 5 $\mu\text{m}/\text{cc}$

bis-(Clorometil) éter 0.001 ppm

Procesamiento del mineral

cromito (cromato) 0,05 mg/m^3 como Cr

Cromo (VI), algunos compuestos insolubles en el agua 0,05 mg/m^3 como Cr

Alquitrán de hulla volátiles . . . 0,2 mg/m^3 como solubles en benceno

Torrefacción del Sulfuro de

níquel, (humos y polvos) 1,0 mg/m^3 , como Ni

Cloruro de vinilo 5 ppm

Cromato de cinc 0,01 mg/m^3 , como Cr

c.2 Carcinógenos para humanos

Agentes químicos potencialmente carcinogénicos, sin TLV definido:

4-Aminodifenilo - piel

Bencidina - piel

-Naftilamina

4-Nitrodifenilo

Para estos agentes químicos no se permitirá ninguna exposición o contacto por vía respiratoria, cutánea u oral, detectable por los métodos más sensibles. El trabajador deberá ser protegido para que no haya ningún contacto con esos agentes químicos.

c.3 Agentes químicos sospechosos de ser potencialmente carcinogénicos para el hombre

Son agentes químicos asociados a procesos industriales. sospechosos de inducir cáncer, pues a pesar de que las evidencias epidemiológicas no son concluyentes, mostraron a través de experimentos apropiados, ser carcinogénicos para una o más especies animales.

Agentes químicos	TLV
Acrilamida-piel	0,03 mg/m ³
Acrilonitrilo-piel	2 ppm
Producción de trióxido de antimonio	-
Producción de trióxido de arsénico	-
Benceno	10 ppm
Benzo(a)pireno	-
Berilio	2,0 µg/m ³
1,3-Butadieno	10 ppm

Cont.

Agentes químicos	TLV
Tetracloruro de carbono-piel	5 ppm
Cloroformo	10 ppm
Eter clorometilmetílico	-
Cromatos de plomo y cinc como cromo	0,05 mg/m ³
Criseno	-
3,3'-Diclorobencidina-piel	-
Cloruro de dimetilcarbamoilo	-
1,1-Dimetilhidracina-piel	0,5 ppm
Dimetilsulfato-piel	0,1 ppm
Dibromuro de etileno-piel	-
Oxido de etileno	1 ppm
Formaldehído	1 ppm
Hexaclorobutadieno	0,02 ppm
Hexametilfosforamida-piel	-
Hidracina-piel	0,1 ppm
4,4'-Metilen bis(2-cloro- anilina)-piel	0,02 ppm
4,4-Metilendianilina	0,1 ppm
Cloruro de metileno	50 ppm
Metilhidracina-piel	0,2 ppm (techo)
Yoduro de metilo-piel	2 ppm
2-Nitropropano	10 ppm
N-nitrosodimetilamina-piel	-
N-fenil- β -naftilamina	-
Fenilhidracina-piel	5 ppm
Propano sultona	-
β -Propiolactona	0,5 ppm
Propilenimina-piel	2 ppm
o-Tolidina	-
o-Toluidina	2 ppm
p-Toluidina-piel	2 ppm
Bromuro de vinilo	5 ppm
Dióxido de vinilciclo- hexano-piel	10 ppm

d) Mezclas, TLV

1) Con efectos independientes

El TLV para la mezcla será

$$\frac{C_1}{T_1} = 1; \quad \frac{C_2}{T_2} = 1; \quad \frac{C_3}{T_3} = 1; \text{ etc.}$$

Ejemplo: aire conteniendo Pb=0,15 mg/m³ (TLV=0,15)

H₂SO₄ = 0,7 mg/m³ (TLV=1)

La relación $\frac{C_1}{T_2}$ no deberá exceder la unidad.

Por lo tanto,

$$\text{Pb} = \frac{0,15}{0,15} = 1; \quad \text{H}_2\text{SO}_4 = \frac{0,7}{1} = 0,7$$

El TLV no fue excedido.

2) Con efectos aditivos

2.1 Caso general: cuando el aire se analiza para cada componente.

se utiliza para el cálculo la siguiente fórmula:

$$\frac{C_1}{T_1} + \frac{C_2}{T_2} + \frac{C_3}{T_3} + \dots = 1 \text{ (no debe exceder la unidad)}$$

Ejemplo: Aire conteniendo:

- 440 ppm de acetona (TLV = 750 ppm)
- 150 ppm de acetato de sec-butilo (TLV = 200 ppm)
- 100 ppm de metietilcetona (TLV = 200 ppm)

Cálculo:

$$\frac{400}{750} + \frac{150}{200} + \frac{100}{200} = 0,53 + 0,75 + 0,5 = 1,78$$

Por lo tanto, el TLV fue excedido

2.2. Caso especial: cuando la fuente de contaminación es una mezcla de líquidos con composición de la atmósfera similar a aquella del material de origen. La composición porcentual de la mezcla de líquidos es conocida.

Se utiliza para el cálculo la siguiente fórmula:

$$\text{TLV de la mezcla} = \frac{1}{\frac{f_a}{\text{TLV}_a} + \frac{f_b}{\text{TLV}_b} + \frac{f_c}{\text{TLV}_c} + \dots + \frac{f_n}{\text{TLV}_n}}$$

Ejemplo: líquido conteniendo por peso:

50% Heptano, TLV = 400 ppm ó 1 600 mg/m³

30% Metilcloroformo, TLV = 350 ppm ó 1 900 mg/m³

20% Percloroetileno, TLV = 50 ppm ó 335 mg/m³

$$\begin{aligned} \text{TLV de la mezcla} &= \frac{1}{\frac{0,5}{1\,600} + \frac{0,3}{1\,900} + \frac{0,2}{335}} = \\ &= \frac{1}{0,00031 + 0,00016 + 0,0006} = \frac{1}{0,00107} = 935 \text{ mg/m}^3 \end{aligned}$$

Por lo tanto, 935 mg/m³ es el TLV de la mezcla.
Con relación a la mezcla se tiene para cada componente:
Heptano = 50% ó (935) x (0,5) = 468 mg/m³
Metilcloroformo = 30% ó (935) x (0,3) = 281 mg/m³
Percloroetileno = 20% ó (935) x (0,2) = 187 mg/m³

ANEXO IV

COMPARACION ENTRE LOS VALORES DE MAC (URSS, 1977) Y TLV-TWA, TLV-STEL (EUA, ACGIH, 1976)

Agentes químicos (mg/m ³)	URSS (MAC)	EUA (ACGIH)	
		TLV-TWA	TLV-STEL
Acetaldehído	5	180	270
Acetona	200	2400	3000
Aldrin	0,01(p)	0,25(p)	0,75
Antimonio	0,5	0,5	-
Arsina	0,3	0,2	0,2
Benceno	5(p)	30(c,p)	-
Carbaril	1	5	10
Cloropreno	2	90(c,p)	135
DDT	0,1(p)	1(p)	3
Dióxido de cloro	0,1	0,3	0,9
Disulfuro de carbono	10	60(p)	90
Formaldehído	0,5	3(t)	3
Isopropilamina	1	12	24
Manganeso y compuesto como Mn	0,3	5(t)	5
Mercurio	0,01	0,05	0,15
Monóxido de carbono	20	55	440
Nitrobenceno	3(p)	5(p)	10
Ozono	0,1	0,2	0,6
Oxido de cadmio como Cd	0,1	0,05(t)	0,05
Paratión	0,05(p)	0,1(p)	0,3
Piridina	5	15	30
Sulfuro de hidrógeno	10(p)	15	27
Tetracloruro de carbono	20(p)	65(p)	160
Tolueno	50	375(p)	560
Tricloroetileno	10	535	800
Xileno, todos isómeros	50	435	655

c = agente químico que se sospecha es potencialmente carcinogénico para el hombre

p = irritante cutáneo

t = valor techo

ANEXO V

INDICES BIOLÓGICOS DE EXPOSICIÓN Y LÍMITES DE TOLERANCIA BIOLÓGICOS ADOPTADOS EN EL BRASIL (1983)

Agente químico	Muestra biológica	IBE	Valor normal	LTB
1. Sustancias Orgánicas				
Benceno	orina	Fenol	hasta 30 mg/L	50 mg/L
Estireno	orina	Acido mandélico	-	2 g/L
	orina	Acido fenilgloxílico	-	250 mg/L
Tolueno	orina	Acido hipúrico	hasta 0,5 g/L	2 g/L
Xilenos	orina	Acidos metilhipúricos	-	2,5 g/L
Diclorometano	sangre	Carboxihemoglobina	hasta 2,0% (NF) hasta 6,5% (F)	3%(NF)
Tetracloroetileno	orina	Tricloro-compuestos totales	-	30 mg/L
1,1,1-Tricloroetano	orina	Tricloro-compuestos totales	-	50 mg/L
Tricloroetileno	orina	Tricloro-compuestos totales	-	250 mg/L
Fenol	orina	Fenol	hasta 30 mg/L	250 mg/L
Metanol	orina	Metanol	-	5 mg/L
Anilina	orina	p-Aminofenol	-	10 mg/L
	sangre	Metahe-moglobina	hasta 1,5%	5%

ANEXO V (Cont.)

Agente químico	Muestra biológica	IBE	Valor normal	LTB
Nitrobenzeno	orina	p-Nitro-fenol	-	5 mg/L
	sangre	Metahe-moglobina	hasta 1,5%	5%
2. Sustancias inorgánicas y organometálicas				
Arsénico	orina	Arsénico	hasta 100 µg/L	100 µg/L
Plomo (inorgánico)	sangre	Plomo	hasta 40 µg/dL	60 µg/dL
	orina	Plomo	hasta 65 µg/L	150 µg/L
	sangre (eritrocitos)	Proto-porfirina-Zn	hasta 75 µg/dL	200 µg/dL
	sangre (eritrocitos)	Proto-porfirinas libres	hasta 60 µg/dL	300 µg/dL
	orina	Acido delta amino-levulínico	hasta 4,5 mg/L	15 mg/L
	sangre	Acido delta ami-nolevulí-nico deshi-dratasa	30-60 UI	10 UI
	orina	Copro-porfirina	hasta 150 µg/L	200 µg/L
Plomo tetraetilo	orina	Plomo	hasta 65 µg/L	110 µg/L
Cianuros y nitrilos alifáticos	orina	Tiocia-nato	hasta 4,0 mg/L (NF) mg/L(NF)	4 mg/L(NF)
Cromo	orina	Cromo	hasta 8,5 µg/L	40 µg/L
Fluoruros	orina	Fluoruro	hasta 0,8 mg/L	3,0 mg/L
Mercurio	orina	Mercurio	hasta 10 µg/L	50 µg/L
Monóxido de carbono	sangre	Carboxi-hemoglo-bina	hasta 2,0%(NF) hasta 6,5%(F)	5%(NF)
Níquel	orina	Níquel	hasta 23 µg/L	60 ug/L
Cinc	orina	Cinc	150-700 µg/L	1200 µg/L

ANEXO V (Cont.)

Agente químico	Muestra biológica	IBE	Valor normal	LTB
3. Plaguicidas				
DDT	suero	DDT	hasta 3,0 µg/L	50 µg/L
Dieldrín	sangre	Dieldrín	hasta 0,2 µg/dL	15 µg/dL
Endrín	sangre	Endrín	hasta 0,2 µg/dL	5 µg/dL
Lindano	sangre	Lindano	hasta 0,04 µg/dL	2 µg/dL
Pentaclorofenol	orina	Penta-clorofenol	hasta 0,015 mg/L	3 mg/L
Esteres órgano-fosforados y carbamatos	sangre	Acetilcolinesterasa eritrocitaria o plasmática		Depresión de 50% en relación a la actividad inicial
4. Disulfuro de carbono	orina	Prueba de la azida sódica		Tiempo mínimo para decoloración (6,5 min)

VALOR NORMAL: Valores encontrados en muestras poblacionales sin exposición ocupacional al agente químico.

UI: Unidades Internacionales-micromoles de porfobilinógeno formado/hora/L eritrocito

F: Fumadores

NF: No fumadores

DDT: Diclorodifeniltricloroetano

DDE: Diclorodifenildicloroetileno

DDA: Acido diclorodifeniltricloroacético

**PROFESIONALES QUE COOPERARON EN LA REVISION
DEL TEXTO**

Dr. Diogo Pupo Nogueira
Profesor del Departamento de Salud Ocupacional
Facultad de Salud Pública - USP
Sao Paulo (SP), Brasil

Dr. Rene Mendes
Director CLASET-OIT
Sao Paulo (SP), Brasil

Prof. Satoshi Kitamura
Departamento de Medicina
Preventiva y Social
Facultad de Ciencias Médicas, UNICAMP
Campinas (SP), Brasil

Dr. Alvaro Durao
Asesor Regional - Salud de los Trabajadores
WP/HPE/OPS - Washington USA

Dr. Jacobo Finkelman
Director ECO/OPS/OMS, México

Dr. German Corey
Epidemiólogo, ECO/OPS/OMS, México

Dr. Gustavo Molina
Epidemiólogo, ECO/OPS/OMS, México

Agradecemos especialmente al Dr. Avaro Durao por la redacción del tema "Límites de exposición profesional recomendados por razones de salud". (p. 105)