

TOXICOLOGÍA EN SALUD OCUPACIONAL

Enrique José Ibarra Fernández de la Vega ¹

¹ Licenciado en Química, Máster en Salud de los Trabajadores, Investigador Titular, Profesor Auxiliar. Departamento de Riesgos Químicos, Instituto Nacional de Salud de los Trabajadores, La Habana, Cuba

1. PRINCIPIOS GENERALES DE LA TOXICOLOGÍA OCUPACIONAL

Definición, objetivos y alcance de la Toxicología y de la Química sanitaria en Salud ocupacional

El trabajador contemporáneo se encuentra sometido hoy, por concepto de su actividad laboral diaria, a una amplia variedad de factores y procesos potencialmente lesivos para su salud. Estos factores y procesos de trabajo difieren sustancialmente en cuanto a su naturaleza y magnitud, pudiéndose clasificar de la manera general siguiente:

- Factores y procesos de naturaleza física
- Factores y procesos de naturaleza química
- Factores y procesos de naturaleza biológica
- Factores y procesos de naturaleza ergonómica
- Factores y procesos de naturaleza psicosocial

Todos estos factores y procesos concomitan e interactúan necesariamente sobre el organismo del trabajador, teniendo en cuenta su permanencia en el entorno laboral durante la jornada diaria y durante toda su vida de trabajo.

En particular, la contaminación del ambiente ocupacional por sustancias químicas se produce en los procesos de trabajo como consecuencia directa o indirecta de la manipulación, empleo, transportación y(o) almacenamiento de materiales y productos que generan o dispersan gases, vapores y(o) partículas sólidas o líquidas en el aire. El contacto del hombre con estas sustancias químicas posibilita su entrada al organismo por diferentes vías, provocándole o no, de acuerdo con la dosis absorbida, enfermedades u otras alteraciones en su estado de salud.

Las enfermedades y demás eventos de salud producidos específicamente por las sustancias químicas en el trabajador, determinaron históricamente la necesidad de estudiar sistemáticamente los agentes etiológicos correspondientes, sus propiedades y mecanismos de acción en el organismo, y el control y la prevención imprescindibles de su presencia en el ambiente laboral. La diversidad de sustancias quimiotoxicas y los diferentes estados de agregación en que se manifiestan en el aire, así como los efectos diversos que producen en el hombre que trabaja y se expone a los factores de riesgo, han propiciado la aparición y desarrollo de toda una serie de disciplinas que hoy confluyen, se complementan e integran en una especialidad mucho más amplia y abarcadora que se ocupa de la atención no sólo a la salud y seguridad de los trabajadores, sino también al propio ambiente en que éstos se desenvuelven.

Por una parte, la Toxicología en Salud ocupacional tiene como objetivo central el estudio de los agentes químicos que pueden causar alteraciones biológicas al trabajador por su exposición durante la actividad laboral. Aunque pudiera considerarse parte de la Toxicología ambiental, la Toxicología en Salud ocupacional ha logra-

do ser una rama particular por las características de las tecnologías y las exigencias de los trabajadores en la protección de su salud. Es indudable que los trabajadores se encuentran expuestos con mayor frecuencia que la población general a factores de riesgo que pueden afectar su salud, y éstos, al tomar conciencia de estos fenómenos, han exigido respuestas que necesitan de investigaciones en este campo. El contenido de esta rama es de gran interés para trabajo higiénico sanitario diario, estando muy vinculada a los aspectos generales de la Higiene Industrial y de la Medicina del Trabajo.

Por su parte, el objetivo fundamental de la Química sanitaria en Salud ocupacional consiste básicamente en determinar, evaluar y controlar, desde el punto de vista higiénico ambiental, la calidad del aire que respira el hombre en su medio laboral. Este conocimiento multifacético se logra adquirir sólo a través del análisis químico cualitativo y cuantitativo del aire, y de la valoración de los niveles de influencia de otros factores microclimáticos, tecnológicos y operacionales sobre la magnitud de la contaminación del medio y de la exposición correspondiente de los trabajadores.

El estudio químico sanitario del ambiente laboral requiere, por tanto, de que se acometa, de manera regular y sistemática, un determinado número de tareas particulares para poder cumplir adecuadamente con los objetivos propuestos. Estas tareas son, a grandes rasgos, las siguientes:

- Montaje, desarrollo, perfeccionamiento y validación de métodos de ensayo suficientemente exactos, precisos, específicos, sencillos, rápidos y económicos para el análisis de las concentraciones de las sustancias nocivas, tanto en el aire de la zona de trabajo, como en determinados medios biológicos.
- Desarrollo, perfeccionamiento y normalización de las técnicas y procedimientos de muestreo ambiental y biológico de las sustancias nocivas, en correspondencia con la filosofía, criterios y valores de los límites de exposición ocupacional a las sustancias nocivas que se establezcan para el control de la exposición de los trabajadores.
- Formación, capacitación, adiestramiento y perfeccionamiento sistemáticos del personal técnico y profesional que se dedica o dedicará a la actividad de identificación, análisis y evaluación de los factores químicos de riesgo profesional.

Generalmente, en el proceso de determinación, evaluación y control de la calidad del aire del ambiente laboral, se debe proceder, y de hecho se procede, de acuerdo con una determinada secuencia lógica en las actividades y tareas que conlleva este tipo de labor, en aras de lograr, de la manera más sencilla, rápida y eficiente posibles, los objetivos propuestos. Las etapas consecutivas más importantes a desarrollar que se identifican son las siguientes:

- *Primera etapa:* Identificación, análisis y determinación de las causas y fuentes principales de la contaminación ambiental y de la exposición de los trabajadores. En esta etapa se identifican y evalúan críticamente los diferentes procesos que pudieran propiciar la emisión de sustancias nocivas al aire, y se determinan los posibles agentes tóxicos contenidos en las materias primas, productos elaborados y semielaborados y los subproductos. Se evalúan, además, las posibilidades de que estos agentes puedan realmente constituir un riesgo para la salud de los trabajadores, analizando las propiedades físicas y químicas propias de las sustancias y materiales que se emplean o generan, y las características del proceso en que intervienen. En esta etapa, en muchos casos, es necesario recurrir a la búsqueda de información amplia sobre los procesos industriales y tecnológicos específicos y sobre las características y propiedades toxicológicas de las sustancias químicas que participan en dichos procesos.

La búsqueda de la información necesaria sobre las fuentes de contaminación se realiza, por lo general, sobre la base de tomar en consideración todos y cada uno de los procesos tecnológicos específicos asociados a cada puesto de trabajo, las materias primas de que se abastece, las transformaciones físicas y químicas que sufren los materiales durante el proceso, etc. Con la información resumida se elabora y propone una hipótesis de trabajo sobre los posibles contaminantes y, posteriormente, se procede a su verificación experimental. Para el análisis cualitativo preliminar pueden emplearse métodos rápidos o expresos (tubos indicadores de gases y vapores, papeles indicadores, etc.), que permitan una identificación rápida de los contaminantes presentes en el medio laboral. Estos métodos comúnmente nos permiten conocer también, con de-

terminado grado de aproximación, el orden o nivel cuantitativo de la contaminación del aire.

- *Segunda etapa:* Determinación de las concentraciones de las sustancias nocivas en el aire y del nivel de la exposición de los trabajadores. Al comienzo de esta fase del estudio se deberán seleccionar los métodos apropiados de muestreo y análisis físico químico de los contaminantes del aire, teniendo en cuenta las características de los procedimientos de que se disponga y las posibilidades objetivas de utilizarlos en la práctica higiénico sanitaria. A continuación, se seleccionan y distribuyen los puntos de muestreo, tomando en consideración la posición que ocupa cada obrero frente al objeto de trabajo durante la jornada, sus tareas habituales y la duración de cada etapa del proceso.

Simultáneamente con las determinaciones de las concentraciones de los contaminantes en el aire que se realicen, se analizan y valoran también otros parámetros e indicadores microclimáticos (temperatura del aire, presión atmosférica, humedad relativa, movimiento de las corrientes de aire, etc.) y tecnológicos (disposición de los locales e instalaciones, sistemas de ventilación existentes, etc.), con vistas a que se facilite integralmente la comprensión de la situación y características del ambiente laboral en su conjunto y de la exposición de los trabajadores asociados al proceso.

- *Tercera etapa:* Análisis e interpretación de los resultados. Esta fase se inicia con el cálculo de las concentraciones de las sustancias nocivas en el aire y con la estimación de la magnitud de la exposición de los trabajadores en cada puesto laboral. Después, se obtienen las concentraciones medias y las instantáneas o puntuales y se comparan, por separado, con los límites de exposición preestablecidos.

La interpretación integral de los resultados se efectúa incluyendo en la valoración el análisis de la posible influencia de los otros factores microclimáticos y tecnológicos sobre el estado de la contaminación de la zona de trabajo y sobre la exposición individual y colectiva de los trabajadores sometidos al riesgo.

- *Cuarta etapa:* Conclusiones del estudio y establecimiento de las recomendaciones higiénico sanitarias apropiadas. En esta etapa se define la situación de la calidad del aire, en correspondencia con las normas de referencia, y se procede, si es necesario, a la selección de las medidas y sistemas higiénico sanitarios idóneos para la descontaminación del aire y el control de la exposición de los trabajadores. La eliminación o disminución de las concentraciones de los contaminantes se puede lograr mediante la elección de un sistema de ventilación adecuado, en dependencia de la naturaleza físico química de las sustancias nocivas y de sus niveles ambientales, las características técnicas de los sistemas de control conocidos y disponibles, y las posibilidades económicas y de instalación en los locales de trabajo. La disminución de la exposición a los contaminantes también puede lograrse a través del empleo de medios de protección individual o de cambios en los procesos y(o) procedimientos de trabajo que conlleven menor contacto del hombre con las sustancias nocivas.
- *Quinta etapa:* Verificación de la efectividad del conjunto de medidas adoptadas para la descontaminación del aire y(o) para la reducción de la exposición de los trabajadores. Con posterioridad al cumplimiento de las medidas higiénico sanitarias dictadas, se comprueba en la práctica si, en efecto, las concentraciones de las sustancias nocivas en el aire han sido reducidas hasta niveles del orden de los límites de exposición establecidos o inferiores, y si la exposición individual y colectiva de los obreros ha disminuido significativamente a niveles tales que no constituyan objetivamente un riesgo para la salud humana.

Es bien conocido que la variabilidad de las condiciones microclimáticas en los puestos de trabajo (cambios de temperatura, movimiento del aire, etc.) y la intermitencia de los procesos productivos, provocan fluctuaciones significativas de las concentraciones de las sustancias nocivas en el aire, lo que puede complejizar significativamente la evaluación higiénica de la exposición ocupacional a los contaminantes. El error introducido por falta de representatividad en el muestreo de la zona de trabajo puede ser, y en muchos casos es, superior al error inherente a la toma de la muestra y al del procedimiento analítico, y a ambos inclusive. Para que los resultados posean significación estadística, por tanto, es necesario que se cumplan determinadas medidas que minimicen los errores de representatividad. La elección correcta de los lugares de muestreo y el número y momento de las mediciones a realizar, son elementos esenciales, entre otros, para el diseño experimental de la ejecución del muestreo.

El procedimiento de la toma de muestras también con frecuencia introduce errores en la estimación. La ineficiencia de los colectores de muestras y las inexactitudes de los medios de medición de volumen o gasto de

aire, son las causas principales de estos errores. Además, ocasionalmente la falta de hermeticidad del sistema de toma de muestras puede contribuir también al falseamiento de los resultados.

Los métodos de ensayo para la determinación de las concentraciones de las sustancias nocivas pueden, de igual forma, introducir errores en los resultados. Sus causas principales son la presencia de sustancias interferentes concomitantes en el aire y la utilización de aparatos y(o) reactivos químicos no adecuados o en mal estado.

También, en dependencia del tipo de muestreo empleado, los resultados podrán ser más o menos representativos de la exposición real de los trabajadores a los contaminantes ambientales dados.

Por otra parte, la variabilidad de las condiciones de los puestos de trabajo establece y define la necesidad de analizar no sólo las concentraciones medias de los contaminantes durante toda la jornada laboral, sino también las concentraciones máximas o extremas (picos). La significación higiénico sanitaria de la concentración promedio y de las máximas dependerá en alto grado de la naturaleza físico química de la sustancia nociva y de su forma de acción tóxica en el organismo humano. En presencia de sustancias nocivas cuyas acciones fundamentales se producen por la acumulación en órganos y tejidos, las concentraciones promedio tienen una importancia preponderante respecto a las máximas, y se asocian conceptualmente al término de intoxicación crónica. La acumulación diaria del agente tóxico en el organismo es, en estos casos, directamente proporcional a la concentración promedio en el aire que respira el trabajador durante la jornada total de trabajo.

Cuando la reactividad de la sustancia química es elevada y ésta se elimina relativamente rápido del organismo, las concentraciones máximas adquieren una importancia mayor, por lo que se asocian al concepto de intoxicación aguda. Es posible que un trabajador expuesto a altas concentraciones de este tipo de contaminantes durante períodos relativamente cortos, contraiga una intoxicación de carácter agudo sin que necesariamente la concentración promedio supere significativamente el límite de exposición correspondiente.

Por supuesto, la relación que puede admitirse entre la concentración pico y la promedio es variable, dependiendo de las características toxicométricas de la sustancia nociva en cuestión (dosis letal media, concentración letal media, etc.).

En el análisis higiénico sanitario integral de la zona de trabajo, no sólo es importante definir la calidad del aire que se respira por concepto de la ocupación, sino que también es imprescindible conocer el estado de salud del trabajador sometido ocupacionalmente al riesgo. El hombre y su medio laboral constituyen una unidad en el proceso de trabajo. La evaluación conjunta de ambos factores proporciona un criterio multilateral mucho más acertado de la situación específica ambiental y permite establecer un determinado nivel de correspondencia entre la causa (contaminación del medio) y el efecto (desviaciones de salud de los trabajadores). Esta situación determinada, sin embargo, no siempre tiene, en la práctica, que reflejar lo esperado en cuanto a correspondencia de acuerdo con las consideraciones teóricas preliminares, pues puede ocurrir que los efectos que se puedan producir en el organismo por determinadas sustancias realmente no se hayan manifestado aún, ya que en estos casos aquéllos comienzan a surgir o manifestarse al cabo de un tiempo de exposición más o menos prolongado. En oportunidades no se establece aparentemente la correspondencia adecuada debido a la existencia de otros factores no tomados en consideración, tales como la sobreexposición accidental y(o) no ocupacional a las sustancias nocivas, no determinada mediante el muestreo del aire de la zona de trabajo, o, por el contrario, una menor exposición del trabajador que conoce y se protege del contaminante. De aquí se resalta la importancia de la valoración correcta –multifacética e integral– de las condiciones higiénico ambientales de los locales de trabajo y de la forma, intensidad y duración de la exposición de los trabajadores.

Es conveniente resaltar, finalmente, y con carácter metodológico, que las investigaciones químico ambientales de la zona de trabajo deben subordinarse siempre a los requerimientos básicos de la Higiene Ocupacional. La metodología que se aplique debe estar encaminada hacia la solución de los problemas inherentes a la Higiene en el Trabajo en relación con la preservación integral de la salud y bienestar del hombre trabajador en su medio laboral.

Sustancias nocivas, concepto y clasificación

La mayor parte de las sustancias químicas, aquellas consideradas como agentes tóxicos o nocivos para la salud, son sustancias exógenas conocidas como xenobióticas. De manera general, éstas pueden definirse como

TOXICOLOGÍA EN SALUD OCUPACIONAL

toda sustancia química que, introducida en el organismo y absorbida por éste, provoca efectos considerados como nocivos para el sistema biológico. Sin embargo, por ser precisamente este concepto el elemento fundamental que estudia la Toxicología, y en especial la Toxicología Ocupacional, es necesario e imprescindible definir un término más apropiado que no deje lugar a dudas o posibles imprecisiones conceptuales.

Desde el punto de vista contemporáneo más amplio de la Salud de los Trabajadores, y atendiendo a su objeto fundamental que es el hombre y su salud ante la actividad que lo diferencia del resto del mundo animal, el trabajo, debemos entender por sustancia nociva *aquella que al ponerse en contacto con el organismo humano, puede provocar, de acuerdo con la dosis absorbida, enfermedad o alteración del estado normal de salud durante la vida laboral o en un plazo lejano de la presente y futura generación, utilizándose para su diagnóstico métodos actualizados de investigación.*

En términos generales, prácticamente todas las sustancias químicas pueden ser consideradas como nocivas, ya que la nocividad no viene dada solamente por la naturaleza físico química intrínseca de la sustancia, sino también por la posibilidad de que ésta se ponga en contacto con el organismo humano y por la dosis mínima que provoca un efecto adverso específico al ser absorbida por él. Por otro lado está la importancia en el concepto del reconocimiento explícito de lo que se considere efecto adverso o nocivo a la salud, el momento y lugar en que se pueda manifestar y la forma y procedimientos que se utilicen para su identificación y diagnóstico.

Existen y se utilizan diversos criterios para clasificar las sustancias nocivas. Sin embargo, uno de los que consideramos más importantes desde el punto de vista de la especialidad médica, se fundamenta en el grado de acción tóxica o nociva que ejerce cada sustancia en el organismo. Según la clasificación aceptada actualmente en diversos países de Europa del Este y en Cuba, las sustancias nocivas se subdividen en cuatro clases o grupos, que son los siguientes:

- Clase I: Sustancias sumamente tóxicas
- Clase II: Sustancias muy tóxicas
- Clase III: Sustancias moderadamente tóxicas
- Clase IV: Sustancias ligeramente tóxicas

Esta clasificación se establece tomando básicamente en consideración cuatro índices toxicométricos fundamentales, que son los siguientes:

- la concentración máxima admisible en el aire (CMA en el aire)
- la dosis letal media oral (DL₅₀ oral)
- la dosis letal media cutánea (DL₅₀ cutánea)
- la concentración letal media en el aire (CL₅₀ en el aire)

La clasificación de las sustancias se realiza entonces de la forma que se describe en la tabla 1.

Tabla 1
Clasificación de las sustancias nocivas atendiendo al grado de acción tóxica que producen en el organismo humano

Índice toxicométrico	Clase			
	I	II	III	IV
CMA en el aire (mg/m ³)	< 0,1	0,1 a 1	1,1 a 10	> 10
DL ₅₀ oral (mg/kg)	< 15	15 a 150	151 a 5 000	> 5 000
DL ₅₀ cutánea (mg/kg)	< 100	100 a 500	501 a 2 500	> 2 500
CL ₅₀ en el aire (mg/m ³)	< 500	500 a 5 000	5 001 a 50 000	> 50 000

La inclusión de una sustancia dada en una u otra clase de toxicidad, se establece tomando en consideración el índice cuyo valor corresponda con la clasificación de más alta toxicidad.

Deichman y Gerarde, basados también en un criterio similar, realizan la clasificación como se expresa en la

tabla 2.

Tabla 2

Clasificación de las sustancias nocivas atendiendo al grado de acción tóxica que producen en el organismo humano

Índice toxicométrico	Sumamente tóxica	Muy tóxica	Moderadamente tóxica	Ligera o relativamente inofensiva	Casi atóxica
DL ₅₀ oral (mg/kg)	< 1	50	500	5 000	15 000
CL ₅₀ (mg/m ³)	< 10	100	1 000	10 000	100 000
DL ₅₀ cutánea (mg/kg)	< 5	43	340	2 810	22 590

Las sustancias quimiotóxicas también pueden clasificarse atendiendo a muchos otros ejes y criterios de clasificación, algunos de los cuales, a nuestro juicio los fundamentales y más en correspondencia con nuestro objeto de estudio, analizaremos a continuación:

- Atendiendo a la forma de acción biológica más importante en el organismo humano. Esta clasificación puede realizarse tomando en consideración como elementos principales para determinar la acción tóxica principal, la concentración del agente químico en el aire, el tiempo de exposición a la sustancia, el estado físico del contaminante, su solubilidad (hidro y liposolubilidad), la afinidad del agente nocivo con moléculas orgánicas y la susceptibilidad individual. La clasificación se realiza entonces de la manera siguiente:
 - *Irritantes*: Los que ejercen acción inflamatoria en las mucosas de las vías respiratorias por contacto directo.
 - Irritantes primarios: Son los de acción local inmediata después de la inhalación (amoníaco, cloruro de hidrógeno, halógenos, etc.).
 - Irritantes secundarios: Los que, además de ejercer acción local, producen acción sistémica (sulfuro de hidrógeno, fosfina, etc.).
 - *Asfixiantes*: Los que impiden el aporte de oxígeno a los tejidos sin interferir con el mecanismo de la ventilación pulmonar.
 - Asfixiantes simples o mecánicos: Los que siendo fisiológicamente inertes, impiden el aporte de oxígeno por desplazarlo o reducir su concentración en el aire (acetileno, nitrógeno, metano, etc.).
 - Asfixiantes bioquímicos: Los que provocan la asfixia por evitar el transporte eficiente de oxígeno en el torrente sanguíneo o por evitar su utilización normal por los tejidos (monóxido de carbono, cianuro de hidrógeno, anilina, etc.).
 - *Anestésicos y narcóticos*: Los que actúan como depresores del sistema nervioso central (hidrocarburos alifáticos, alcoholes, éteres, etc.).
 - *Tóxicos sistémicos*: Aquellos que se distribuyen por el organismo y actúan en más de un órgano y(o) tejido específico.
 - Agentes hepatotóxicos (cloroformo, tetracloruro de carbono, cloroacetaldehído, etc.).
 - Agentes nefrotóxicos (hidrocarburos policíclicos, cadmio, cloroformo, etc.).
 - Agentes neurotóxicos (disulfuro de carbono, manganeso, mercurio, etc.).
 - Agentes con acción a nivel sanguíneo o sistema hematopoyético (benceno, nitritos, anilina, etc.).
 - Neumoconióticos: Los que penetran y se depositan en los pulmones, induciendo neumopatías fibróticas o por simple acumulación.
 - Carcinógenos: Los que son capaces de inducir proliferación celular desordenada (asbesto, compuestos de cromo (VI), bencidina, etc.).
 - Teratógenos: Aquellos que provocan malformaciones en la descendencia (dioxinas, plomo, iperita, etc.).
 - Mutágenos: Los que actúan sobre el material genético provocando alteraciones hereditarias (eti-

TOXICOLOGÍA EN SALUD OCUPACIONAL

lenimina, 3,4-benzopireno, etc.).

- Alergenos: Aquellos agentes que desencadenan reacciones descontroladas de tipo antígeno-anticuerpo (isocianatos, fibras de algodón, polvos de ciertas maderas, etc.).

Esta forma de clasificación adolece de un grado significativo de indefinición, ya que una misma sustancia puede presentar una combinación más o menos compleja de tipos importantes de acción biológica y situarse, por tanto, en más de un grupo o clase a la vez.

- Según la naturaleza química de la sustancia nociva, y en función de las determinaciones analíticas correspondientes a realizar por el químico sanitario, la clasificación podemos efectuarla atendiendo a los grupos principales siguientes:

- *Sustancias inorgánicas*: Ácidos, bases, sales, etc.
- *Sustancias orgánicas*: Hidrocarburos, alcoholes, aldehídos, etc.

Esta es una forma bastante general de clasificación y tiene utilidad práctica para el químico sanitario sólo cuando se pretende la identificación de un método de ensayo genérico adecuado para la determinación analítica de la sustancia en cuestión.

- De acuerdo con el estado de agregación de la sustancia presente en el aire del medio laboral, y en función del tipo específico de muestras ambientales a tomar, las sustancias tóxicas se subdividen en las clases siguientes:

- *Sustancias gaseosas*: Aquellas que se encuentran dispersas en el aire en estado gaseoso.
 - Gases: Los que en las condiciones ambientales de temperatura y presión su estado de agregación fundamental es el gaseoso (dióxido de azufre, cloruro de hidrógeno, amoníaco, etc.).
 - Vapores: Los que, en cambio, su estado principal de agregación no es el gaseoso, sino el líquido o el sólido (benceno, alcohol metílico, yodo, etc.).
- *Aerosoles*: Son sistemas dispersos de partículas sólidas o líquidas suspendidas en el aire. Éstos se clasifican, a su vez, en dependencia de la naturaleza física de las partículas, de su grado de dispersión por tamaños y formas y del procedimiento de generación del aerosol, de la forma siguiente:
 - Polvos: Los que se producen mecánicamente por choque, trituración, desintegración o detonación de diversos materiales y productos durante su producción, empleo, manipulación, transportación o almacenamiento, y cuyas partículas se mantienen suspendidas por períodos más o menos prolongados en el aire (polvos minerales que contienen dióxido de silicio libre, asbesto, etc.).
 - Humos: Los que se generan por procesos tales como combustión incompleta, destilación, calcinación, sublimación, reacciones químicas y condensación al estado sólido del gaseoso. Los llamados "*smokes*", en particular, son aerosoles sólidos de este tipo, pero su fuente de generación es la combustión incompleta de materiales carbonáceos tales como carbón, aceite, tabaco y madera, y sus diámetros de partículas son generalmente del orden de 0,3 a 0,5 mm. Los *humos metálicos* son también aerosoles sólidos formados específicamente por partículas procedentes de la condensación del estado gaseoso a partir de la volatilización o sublimación de metales, y se presentan generalmente en forma de óxidos.
 - Nieblas: Éstas conforman un grupo importante de aerosoles líquidos, y se generan por condensación directa del estado gaseoso o mecánicamente en procesos de rociado, salpicaduras, atomización, formación de espuma, etc. (nieblas de ácido sulfúrico, de aceites minerales, etc.).
- *Sustancias semivolátiles*: Son sustancias que se encuentran presentes en el aire en más de una forma de agregación, es decir, en forma de aerosoles (sólidos o líquidos) y vapores (algunos pesticidas, etc.).

La volatilidad de una sustancia química, es decir, su capacidad de pasar del estado sólido o líquido al gaseoso, depende específicamente de su presión de vapor a la temperatura ambiental. Los gases tienen presiones de vapor superiores a 760 mmHg, mientras que en las sustancias volátiles, en general, son mayores que 1 mmHg. No obstante, las llamadas sustancias semivolátiles se caracterizan por presiones de vapor del orden de 10^{-7} a 1 mmHg, y suelen presentarse en el aire tanto en forma gaseosa como de partículas sólidas o líquidas. Presiones de vapor menores que 10^{-7} mmHg indican que las sustancias son no volátiles, es decir, que prácticamente se encuentran dispersas en el aire sólo en forma de partículas.

En la práctica higiénico sanitaria diaria, las diferentes formas de clasificación de las sustancias nocivas son de utilidad para agrupar sustancias homólogas atendiendo a determinadas propiedades comunes. No obstante, en realidad cada sustancia específica se manifiesta como un conjunto de cualidades mucho más complejo que el conjunto de características que representa cada clase dentro de una clasificación particular, por lo que sólo puede concedérsele, lógicamente, un carácter orientador a la misma.

Absorción, distribución, acumulación, biotransformación y excreción de las sustancias nocivas

Las vías de acceso al organismo humano de las sustancias nocivas son diversas, pero las más importantes atendiendo a los intereses de la Higiene del Trabajo, son la respiratoria, la cutánea y la digestiva.

La inhalatoria es la vía fundamental desde el punto de vista higiénico ambiental por razones múltiples, sintetizadas éstas de la forma siguiente:

- Por el estado físico de los agentes químicos más comunes dispersos en el aire del ambiente laboral.
- Por el contacto permanente que mantiene el sistema respiratorio con el ambiente exterior, realizando su función vital: la respiración. En el organismo en reposo el flujo ventilatorio pulmonar es de 5 a 6 L/min y puede alcanzar hasta 30 L/min en dependencia de la actividad y el esfuerzo físico.
- Por la extensa área de contacto que representa el aparato respiratorio en su conjunto (alrededor de 90 m²) y específicamente donde se produce el proceso de respiración, es decir, el intercambio de gases entre el torrente sanguíneo y el medio externo; esta última zona es la de mayor efectividad de absorción de las sustancias químicas, siendo la superficie total de la membrana interfásica pulmonar del orden de 70 m² (superficie total de la membrana que cubre los alvéolos pulmonares).
- Por su permeabilidad y riqueza en vascularización, lo que permite generalmente una rápida y eficiente absorción.
- Por la factibilidad de que el contaminante alcance centros vitales del organismo sin pasar obligatoriamente por el sistema hepático.

El tejido cutáneo, por su parte, incluye, además de la piel, el conjunto de membranas mucosas y semimucosas tales como los labios, conjuntiva, canal auditivo externo, mucosa gingival y bucal, etc. La piel, en particular, es una superficie de contacto permeable a un gran número de sustancias químicas, especialmente aquellas que tienen acentuado carácter hidrofóbico o liposoluble y que logran difundir al interior del organismo a través de los folículos pilosebáceos. La vía cutánea, representada por un área cercana a 1,80 m² y espesor que fluctúa entre 0,15 mm en los párpados y 1,4 mm en las plantas de los pies; también es importante cuando las sustancias nocivas pueden penetrar a través de la piel dañada o accidentalmente; por ejemplo, en instalaciones hospitalarias la inoculación involuntaria de agentes patógenos tales como los virus de la hepatitis y el SIDA, producto de la manipulación inadecuada de jeringuillas y agujas hipodérmicas contaminadas.

A través del tubo digestivo también pueden penetrar las sustancias nocivas, pero en la generalidad de los casos los coeficientes de absorción correspondientes son mucho menores que en los pulmones o la piel. Además, esta vía de entrada es poco frecuente en el medio laboral y sólo merece importancia realmente cuando no se observan adecuadamente los hábitos higiénicos elementales en el trabajo diario, como por ejemplo, al ingerir

TOXICOLOGÍA EN SALUD OCUPACIONAL

alimentos o fumar en las áreas contaminadas.

Al penetrar las sustancias nocivas al organismo humano, éstas, por lo general, atraviesan las membranas biológicas y alcanzan el torrente sanguíneo (proceso de absorción), distribuyéndose a través de él (proceso de distribución) a los sitios donde van a depositarse (acumulación) o ejercer sus acciones específicas. Los sitios de acción pueden ser muy variados, así como las transformaciones que pueden ocurrir en ellos (procesos metabólicos) y las alteraciones producidas en los órganos o sistemas (efectos).

La absorción de las sustancias nocivas en el organismo depende fundamentalmente de los factores siguientes:

- Factores inherentes a la sustancia tóxica:
 - Solubilidad (lipo o hidrosolubilidad) en los fluidos biológicos. Los compuestos liposolubles atraviesan rápidamente las membranas celulares, mientras que los de baja liposolubilidad lo hacen con bastante dificultad. La presencia en las moléculas de grupos funcionales hidrofílicos tales como $-OH$, $-COOH$, $-NH_2$, $-SO_2H$ y $-SO_2NH_2$, entre otros, propician la formación de puentes de hidrógeno con el agua y, por tanto, acentúan las propiedades hidrofílicas de dichas moléculas, disminuyendo en la misma magnitud su liposolubilidad.
 - Grado de ionización. La mayoría de los compuestos químicos son o se comportan como ácidos o bases débiles y poseen uno o más grupos funcionales capaces de ionizarse. Las membranas biológicas son permeables a las formas no ionizadas de las moléculas y relativamente impermeables a las ionizadas.
 - Tamaño y forma de la molécula. Todo parece indicar que la permeabilidad de las membranas biológicas depende del tamaño molecular. Las moléculas grandes encuentran mayores dificultades para atravesar las membranas, por lo que éstas se convierten en verdaderos tamices moleculares. En cuanto a la forma, las moléculas esféricas son las que presentan mayores facilidades para atravesar las membranas.
- Factores relacionados con la membrana biológica: La membrana celular tiene naturaleza lipídica y contiene grandes cantidades de fosfolípidos, colesterol y lípidos neutros asociados con proteínas. De esta forma, los compuestos liposolubles prácticamente se disuelven en la membrana, atravesándola con facilidad.

Por otro lado, los contaminantes ambientales que logran ser absorbidos, son arrastrados por el torrente sanguíneo y distribuidos por el organismo. El transporte a través de las membranas celulares en los diferentes órganos y tejidos se produce, para la mayor parte de las sustancias, por simple difusión, dependiendo este mecanismo del gradiente de concentración del agente químico y de su liposolubilidad. El transporte también puede efectuarse mediante filtración a través de poros existentes en las membranas, que permiten el paso del agua y aquellos solutos disueltos cuyas moléculas sean lo suficientemente pequeñas como para ser transportadas por este mecanismo. En determinados casos, algunas moléculas relativamente grandes logran atravesar las membranas celulares, aun cuando no sean liposolubles o estén ionizadas, pero en estos casos el mecanismo es diferente; la difusión ocurre por la presencia de un cargador en un lado de la membrana que acompleja a la molécula del otro lado, que logra pasarla, liberándose el cargador y regresando a su lugar de origen. Otros fenómenos especializados que ocurren y propician adicionalmente la difusión de las moléculas son la pinocitosis y la fagocitosis, que desempeñan funciones importantes en la captación de material particulado, por ejemplo, en los pulmones, en el tejido subcutáneo y en el tracto gastrointestinal.

La distribución de los agentes tóxicos por el organismo está condicionada por factores múltiples, siendo los más importantes los siguientes:

- Solubilidad de la sustancia (hidrosolubilidad y liposolubilidad).
- Grado de ionización.
- Afinidad química de la sustancia con las moléculas orgánicas.
- Grado de vascularización de las diferentes áreas del organismo.
- Composición acuosa y lipídica de los órganos y tejidos.
- Capacidad de biotransformación del organismo.

- Estado orgánico (existencia o ausencia de lesiones).

La distribución de las sustancias tóxicas se realiza básicamente hacia tres tipos de compartimientos primarios: plasmático, intersticial e intracelular. La acumulación se produce o bien en el propio sitio de acción o en otros sitios específicos (huesos, tejido graso, etc.), o los agentes son transportados directamente a órganos capaces de biotransformarlos y eliminarlos.

La mayoría de los agentes nocivos presentes en la sangre se transportan unidos a proteínas plasmáticas, particularmente la albúmina, a través de ligandos reversibles, que permiten un equilibrio entre la forma libre y la ligada. La fracción libre es la única activa y es la que se distribuye a los tejidos.

La liposolubilidad es la propiedad de determinados agentes tóxicos que les permite una rápida absorción y distribución en el organismo, confiriéndoles también la capacidad de acumularse en determinados depósitos o compartimientos de tejidos lipídicos. Determinados agentes se acumulan en los huesos, como es el caso del plomo, el estroncio, los fluoruros y el uranio, mientras que otros lo hacen en el hígado y(o) los riñones.

Los procesos de biotransformación de los agentes tóxicos, conocidos habitualmente como metabolismo o procesos metabólicos, pueden ser muy variados, y conducen generalmente a la inactivación de dichos agentes. En algunos otros casos ocurre todo lo contrario, es decir, se producen como resultado de la biotransformación productos aún más tóxicos.

El hígado es el órgano principal implicado en la biotransformación, ocurriendo la mayoría de los procesos de oxidación de los agentes tóxicos por la llamada fracción microsomal en el interior de las células y que está asociada al sistema retículo endoplasmático.

Los tipos principales de reacciones implicadas en el proceso de biotransformación son las de oxidación, reducción, hidrólisis y conjugación. Las enzimas, por su parte, juegan un papel importante en la biotransformación; en determinados casos sus actividades pueden verse aumentadas por la presencia de los agentes químicos (por ejemplo, alcohol etílico, pesticidas organoclorados, etc.) y en otros se inhiben significativamente, como la acetilcolinesterasa en presencia de insecticidas organofosforados y carbamatos.

Los efectos principales producidos por las sustancias nocivas en los procesos de biotransformación se clasifican, de manera general, en locales y sistémicos.

Los efectos irritativos de piel y mucosas son característicos de sustancias tales como el cloro, el amoníaco y el formaldehído, entre otras, y se clasifican dentro del grupo de los efectos locales.

En lo referente a efectos sistémicos, las sustancias pueden interferir en diferentes procesos biológicos, como por ejemplo, el cloropreno, el acetónitrilo, el cianuro de hidrógeno y la fosfina. En unos casos los compuestos actúan sobre un solo órgano, y en otros sobre diversos. Los que actúan sobre el sistema nervioso lo hacen sobre el sistema nervioso periférico, sobre el sistema nervioso central o sobre ambos simultáneamente. El mercurio actúa directamente sobre el sistema nervioso periférico causando degeneración del nervio y su estructura.

Otras sustancias actúan sobre el sistema hepático (los disolventes orgánicos y los compuestos organoclorados), el sistema cardiovascular (el disulfuro de carbono, algunos freones y el nitruro de sodio), el sistema respiratorio (polvos de dióxido de silicio libre, carbón y fibras de asbesto), la vejiga (β -naftilamina), etc.

Algunos compuestos químicos pueden interactuar con los procesos metabólicos y la bioquímica normal del organismo. Los pesticidas organofosforados y los carbamatos, como hemos visto anteriormente, deprimen la actividad enzimática de la acetilcolinesterasa, y el monóxido de carbono y el cloruro de metileno disminuyen la capacidad de conducción sanguínea del oxígeno.

También se han identificado efectos reproductivos por determinadas sustancias, que van desde la producción de infertilidad en hombres y mujeres (pesticidas organoclorados y dibromocloropropano) hasta defectos en el embrión o feto (plomo).

Determinadas sustancias pueden presentar también efectos carcinogénicos. La Agencia Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer clasifica las sustancias químicas en función de la evidencia demostrada de su carcinogenicidad, estando comprendidas en el Grupo 1 las evidentemente cancerígenas, usualmente determinadas mediante estudios epidemiológicos; en el Grupo 2 las probablemente cancerígenas (cuando las evidencias presentadas hasta el momento son limitadas o inadecuadas) y en el Grupo 3 las que no pueden ser catalogadas como cancerígenas porque no hay evidencias o éstas son inadecuadas para hacer una valoración correcta y objetiva.

Algunos contaminantes causan molestias por exposición a altas concentraciones ambientales. Los polvos, por ejemplo, reducen la visibilidad, se depositan en los ojos, los oídos y los pasajes nasales, o causan daños en la piel y mucosas por sus características propias o por los mecanismos de despolvamiento del aparato respiratorio humano. Estos polvos se conocen generalmente como inertes o molestos, porque supuestamente no presentan efectos tóxicos. No obstante, en realidad no hay polvo que no evoque algún tipo de respuesta pulmonar si ha sido inhalado en cantidades suficientes. Sin embargo, estos polvos pueden seguir siendo considerados como tales para los fines prácticos mientras no se demuestren otros efectos tóxicos de mayor significación.

Existen adicionalmente otras sustancias químicas que aunque no están consideradas directamente como tóxicas, cuando están presentes en el ambiente en grandes proporciones pueden producir asfixia al sustituir al oxígeno del aire que respira el trabajador. Ejemplos de estos compuestos son el dióxido de carbono y el nitrógeno, entre otros.

La eliminación del organismo de las sustancias nocivas y(o) sus metabolitos se produce por diferentes vías, entre ellas la renal, la pulmonar, la biliar, el sudor, la saliva, la gastrointestinal, la leche materna, las lágrimas, el pelo y las uñas. En general, son relativamente pocas las sustancias que se eliminan como tales por alguna o algunas de estas vías, ya que con más frecuencia se observan biotransformaciones previas a la eliminación.

La velocidad de eliminación de las sustancias tóxicas o sus derivados metabólicos depende de diferentes factores, entre los que se encuentran la ventilación pulmonar, la capacidad de biotransformación de la sustancia, la afinidad por determinados depósitos (por ejemplo, el tejido graso), o por los constituyentes sanguíneos (proteínas, lípidos, células, etc.), el grado de ionización (dependiente del pH), el funcionamiento del sistema renal y la eliminación biliar y reabsorción en el intestino.

Tanto las formas en que se eliminan las sustancias del organismo como las vías y las velocidades correspondientes, son de gran significación en la selección de los procedimientos idóneos para el monitoreo biológico de la exposición a los contaminantes ambientales, el cual será tratado en detalle en el apartado VI.

La *toxicidad* (nocividad) de una sustancia, aunque importante, no es el único elemento que puede utilizarse para definir y determinar la existencia de un riesgo a la salud asociada a una situación laboral específica. Los factores más importantes que deben ser tomados en consideración para estimar la existencia real y la magnitud del riesgo, son los siguientes:

- Propiedades físicas y químicas específicas de la sustancia nociva.
- Capacidad y probabilidad de que la sustancia pueda producir una respuesta tóxica.
- Capacidad de otras sustancias presentes en el aire de interactuar con ella.
- Condiciones de uso de la sustancia.
- Influencia de las condiciones ambientales microclimáticas y tecnológicas.

Por otra parte, el *riesgo* se define como la probabilidad de que se produzcan alteraciones de salud como consecuencia de la exposición a un agente determinado (*factor de riesgo*).

En líneas generales, la magnitud del riesgo de exposición depende concretamente del agente químico específico y de la situación específica de exposición y de los sujetos expuestos.

Es conveniente señalar que el término *exposición* se reserva para todo lo que se relaciona con la presencia de la(s) sustancia(s) química(s) en el aire del medio laboral y de las mediciones realizadas para su determinación mediante un muestreo apropiado. En muchos casos, y por razones diversas, esta exposición no tiene que correlacionarse directamente con lo que penetra realmente al organismo. Por lo tanto, la *dosis absorbida* se debe referir entonces a la porción de la exposición que logra penetrar al organismo a través de la piel, el aparato respiratorio u otras vías, y es transportada a través del flujo sanguíneo a los órganos receptores.

La diferencia entre la dosis absorbida y el resultado de las mediciones de las concentraciones ambientales del contaminante determinadas mediante muestreo del aire (exposición), se puede deber a muchos factores, entre ellos los siguientes:

- Grado de actividad del sujeto (régimen de trabajo y descanso).
- Cambios en la temperatura del aire (que afectan el metabolismo corporal).

- Fluctuaciones de las concentraciones ambientales del contaminante.
- Posibilidad del contaminante de ser eliminado con el aire exhalado.
- Acumulación en tejidos corporales.
- Capacidad de la sustancia para transformarse en metabolitos más o menos tóxicos.
- Biovariaciones individuales (sexo, edad, talla, peso, etc.)

En términos generales, es muy importante dejar bien puntualizadas finalmente las diferencias entre los conceptos teóricos y prácticos de *toxicidad*, *exposición* y *riesgo*, por cuanto, como todos sabemos o debemos saber, en la actividad higiénico preventiva en Salud de los Trabajadores el propósito fundamental es, ante todo, identificar y cuantificar el riesgo, y no quedarse solamente en el plano del conocimiento de la toxicidad y de la exposición a los contaminantes.

Toxicocinética y toxicodinámica

Toxicocinética es el término más general aplicado al estudio del camino o trayectoria de las sustancias xenobióticas desde su primer contacto con el organismo hasta su eliminación, incluyendo las fases de absorción, distribución, metabolismo y excreción, y determinando la relación entre la dosis que ingresa y la concentración en la sangre y en otros medios biológicos.

En la tercera década del siglo XIX, comienzan a publicarse los estudios de farmacocinética, aplicados, por supuesto, a la producción de medicamentos, la cual permitía predecir las respuestas toxicológicas a los mismos. La similitud del proceso en el organismo de cualquier xenobiótico que ingrese permitió extender más allá este concepto al de toxicocinética.

Esta disciplina proporciona conocimientos que son de gran ayuda al higienista para mantener la vigilancia de la salud del trabajador expuesto y, por tanto, son varios los elementos de las diferentes fases que se producen desde el contacto de un xenobiótico con el organismo hasta su excreción. El conocimiento de estos aspectos facilita al higienista el análisis y la evaluación del riesgo en situaciones de exposición, así como de la aplicación de medidas adecuadas de prevención. Las etapas por las que pasa el xenobiótico una vez que entra en contacto con el hombre son: absorción, distribución y transporte, metabolización o biotransformación y excreción.

Es inevitable al hablar de la toxicidad de las sustancias químicas abordar cómo penetra la misma en el organismo y alcanza el flujo sanguíneo. Debemos recordar que el hombre, durante la evolución de la especie, ha tratado de independizar las variables fisiológicas de su medio interno de aquellas variables del medio externo, lo que le ha llevado a desarrollar complejos mecanismos de aislamiento y regulación que permitieran mantener sus variables fisiológicas en el entorno recomendable. Este mecanismo de asegurar condiciones constantes en el medio interno es lo que los fisiólogos han denominado como la homeostasia.

La Toxicodinámica, por su parte, es la rama de la Toxicología que estudia la relación entre la dosis que penetra en el organismo y la respuesta medida.

Existen muchas sustancias de las utilizadas hoy en día en las actividades laborales que no han sido suficientemente estudiadas y de las que se desconocen sus mecanismos fundamentales de acción, aspecto que se trata de justificar planteando la acelerada incorporación de nuevos productos a la industria, los pocos especialistas e instituciones dedicados a estos fines, el costo y el tiempo de duración de las investigaciones y otras, cuando la realidad es que se prioriza a la producción ante la salud del trabajador.

Las pruebas que más se emplean para determinar los efectos o parámetros de un agente tóxico son las efectuadas con animales de laboratorio, con todas las dificultades que se presentan al extrapolar los resultados a los humanos. También se realizan, aunque en menor escala, algunos estudios epidemiológicos, pero en realidad esto tiene poca utilidad práctica con las nuevas sustancias, ya que hay que esperar un largo tiempo para obtener resultados, además de todos los problemas éticos que conlleva la investigación con humanos.

En general, se hacen tres tipos de estudios: los de toxicidad aguda, subaguda y crónica; en el primer caso, se aplica una dosis y se observan los signos y síntomas que se manifiestan hasta la muerte, investigando a continuación el daño histopatológico. En el caso de la subaguda se mantienen a grupos de animales expuestos al

xenobiótico entre 21 y 90 días y se determinan los efectos. En el estudio de cronicidad la exposición se mantiene desde unas semanas de edad hasta la muerte.

Interacciones y mecanismos de acción tóxica de los agentes químicos

En las actividades laborales es muy frecuente que el trabajador se encuentre expuesto a más de una sustancia tóxica; de aquí la importancia del conocimiento de la acción de éstas cuando actúan de forma combinada sobre el organismo. Está demostrado que la exposición a más de una sustancia puede potenciar o inhibir los efectos que producirían si actuaran independientemente. Por consiguiente, cuando el higienista se encuentra con situaciones de este tipo, debe al evaluarla considerar esta característica.

Cuando se presentan en el ambiente de trabajo contaminantes cuyos efectos no se interrelacionan, o sea, que el efecto de cada una de las sustancias es el mismo en presencia o no de la otra, estamos en un caso de acción “independiente”. Es decir, que cada uno de los tóxicos concurrentes produce un efecto distinto a través de un modo de acción diferente. Sin embargo, existen casos en que una sustancia incrementa su acción por la presencia de otra (aditividad o sinergismo) o disminuye su acción o inhibe sus efectos (antagonismo).

Estas situaciones se pueden predecir cuando la sustancia actúa sobre un mismo órgano o mecanismo biológico. En los casos en que se desconozcan los posibles efectos combinados de las sustancias, se considerarán en el orden práctico como aditivos, en función de brindar una mayor seguridad al trabajador.

Las sustancias tóxicas, al ser absorbidas y distribuidas por el organismo, sufren generalmente una serie de reacciones bioquímicas con el objetivo de ser convertidas en sustancias más solubles en agua, de manera que puedan ser eliminadas lo más rápidamente posible del organismo. No obstante, en general este proceso de transformaciones metabólicas es un proceso de desintoxicación, de defensa del organismo; en ocasiones se producen metabolitos de mayor toxicidad que la sustancia inicial. En la biotransformación de estas sustancias tóxicas se pueden producir dos tipos de procesos: 1) las reacciones de degradación (hidrólisis, oxidación y reducción), y 2) las de conjugación (acética, con aminoácidos, con compuestos sulfurados, glucorónica, de alquilación). Todas estas reacciones tienen como finalidad la formación de metabolitos más hidrófilos, o sea, más solubles en los medios acuosos de excreción.

Cada sustancia individual o grupo de sustancias homólogas tiene su manera particular de acción tóxica en el organismo. Aun sustancias muy parecidas en estructura química pueden actuar de formas muy diferentes. Tal es el caso, por ejemplo, de hidrocarburos aromáticos como el benceno y el tolueno, donde el primero es mucho más tóxico que el segundo. Por consiguiente, con cada sustancia nociva en particular el higienista debe consultar oportunamente la información toxicológica correspondiente, a fin de poder tomar las decisiones y medidas apropiadas en cada caso.

2. LÍMITES DE EXPOSICIÓN OCUPACIONAL A LAS SUSTANCIAS NOCIVAS

Concepto de límite de exposición ocupacional (LEO)

El desarrollo vertiginoso de la industria contemporánea requiere de la utilización masiva en los procesos productivos de prácticamente todas las sustancias químicas conocidas y de la incorporación acelerada de otras muchas nuevas, generalmente más complejas y nocivas. Esta situación acrecienta, indiscutiblemente, el peligro potencial de contaminación de los ambientes de trabajo por dichas sustancias, así como el riesgo de exposición e intoxicación entre los trabajadores asociados a los puestos de trabajo de referencia. Es por ello necesario e imprescindible que se puedan adoptar a tiempo las medidas adecuadas para prevenir los posibles daños y otras desviaciones de salud en la población trabajadora sometida al riesgo.

El actualmente llamado *límite de exposición ocupacional (LEO)*, término introducido por vez primera

en la Conferencia Internacional del Trabajo en 1977, es un instrumento importantísimo para la reducción de la exposición a sustancias nocivas en centros de trabajo, así como para la prevención de enfermedades profesionales y otras desviaciones de salud entre los trabajadores. No obstante, larga ha sido la trayectoria histórica de los LEO, plagada, además, de múltiples contradicciones y no pocos falsos entendimientos.

El desarrollo objetivo de límites de exposición ocupacional a sustancias químicas comienza virtualmente en la segunda década del presente siglo en algunos países de Europa y en los Estados Unidos de América (EEUU). Sin embargo, no es hasta 1968 en que la Conferencia Americana de Higienistas Industriales de Gobierno (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH) de los EEUU recomienda formalmente los primeros LEO para un número importante de sustancias químicas, los denominados entonces *valores límite umbrales* (del inglés, *threshold limit values, TLV*). Dos años más tarde, en el Acta de Salud y Seguridad del Trabajo de 1970 de los EEUU, se adopta oficialmente, como parte de la política del Estado, un listado contentivo de alrededor de 450 de estos límites de exposición para un número igual de sustancias nocivas. Seguidamente, en 1971, la Administración de Seguridad y Salud en el Trabajo de los EEUU (Occupational Safety and Health Administration, OSHA), adopta la inmensa mayoría de los TLV recomendados por la ACGIH en 1968, ahora con una nueva terminología, la de *límite de exposición permisible* (del inglés, *permissible exposure level, PEL*), en la Sección 6(a) del Acta de Seguridad y Salud en el Trabajo. Esta decisión fue considerada como necesaria ante la imposibilidad de la OSHA de establecer con la rapidez requerida sus propios límites para un número grande de sustancias. No obstante esta oportunidad por una sola vez de adoptar los TLV como PEL, se esperó que la agencia desarrollase en lo adelante sus límites propios, utilizando para ello la información que debía suministrar el Instituto Nacional de Salud y Seguridad del Trabajo de los EEUU (National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH), autorizado desde 1970 por mandato en el Acta de Seguridad y Salud en el Trabajo y refrendado éste en la Ley Pública 91-596.

Desafortunadamente, entre 1971 y 1991 la OSHA sólo fue capaz de establecer los PEL para 12 sustancias, a pesar de que el NIOSH había dado criterios para el desarrollo de nuevas normas para 129 sustancias químicas. En estos casos la OSHA participa activamente en el proceso de establecimiento de los PEL dando criterios de factibilidad tecnológica y económica para la implantación de las normas, pero el NIOSH no necesariamente los tiene que tomar en consideración. Esta última institución desarrolla con más frecuencia los llamados *límites de exposición recomendados para contaminantes en el aire*, aunque también lo hace para otros factores ambientales ocupacionales, tales como ruido, calor, radiaciones ultravioletas, etc.

Sin embargo, la ACGIH continuó actualizando los TLV e incluyendo en sus listados límites para cada vez mayor número de sustancias, muchos de cuyos valores han ido reduciéndose con el tiempo. Por su parte, la OSHA se vio comprometida a establecer en 1989, en la Norma de Contaminantes del Aire, el listado completo de los TLV de la ACGIH correspondiente al bienio de 1987-1988, cuya acción resultó en la adición de límites para 164 sustancias y en la reducción de los valores correspondientes a 212 de los PEL ya existentes. Aunque esta norma tuvo un efecto positivo de cobertura para nuevas sustancias y de reducción de los PEL para muchos compuestos químicos, también se pudo constatar que se mantenían determinadas inconsistencias, debidas principalmente al hecho por todos conocido de que “los TLV han sido siempre establecidos por un comité pequeño, en reuniones cerradas y basados en criterios que no han sido claramente delineados”.

A partir del despegue dado por la ACGIH y la OSHA en los primeros años de la década del 70, con sus aciertos y defectos, y hasta el presente, los límites de exposición ocupacional a las sustancias nocivas han continuado desarrollándose y perfeccionándose vertiginosa y contradictoriamente, adoptando diferentes concepciones e interpretaciones no sólo en los EEUU, sino también por organizaciones e instituciones en muchas otras partes del mundo, fundamentalmente Europa. Las formas principales que han sido adoptadas y que se emplean con mayor o menor éxito en la actualidad serán analizadas con detenimiento más adelante.

El acrónimo de LEO se utiliza en el presente para denominar a un grupo significativo de definiciones relativas a criterios y valores de concentraciones de las sustancias nocivas en el aire del ambiente laboral,

por encima de las cuales se estima que a los trabajadores sometidos repetidamente a su acción, por concepto de la actividad laboral que desarrollan, pueden constituir un riesgo para su salud.

El propósito del establecimiento de los LEO es minimizar el riesgo en el ambiente ocupacional. Sin embargo, en la práctica es extremadamente complejo definir de manera universal este concepto, motivado básicamente por dificultades legales y prácticas confrontadas por los diferentes organismos, organizaciones e instituciones en los diferentes países. Por lo general, los LEO se refieren a *concentraciones de las sustancias nocivas en el aire del ambiente de trabajo que representan condiciones bajo las cuales se considera que la mayoría de los trabajadores pueden exponerse día a día sin que se llegue a producir en ellos efectos adversos para su salud.*

Como puede apreciarse, este concepto tan general muestra un conjunto grande de indefiniciones susceptibles de criticar, tales como qué se considera efecto adverso a la salud, qué proporción de los trabajadores pueden exponerse sin riesgo para su salud a esas concentraciones, cómo se pueden exponer y durante qué tiempo, etc.

Criteria, establecimiento y aplicación de los LEO

Los LEO en la actualidad presentan una situación compleja en cuanto a los procedimientos para su establecimiento e implantación, resumida sucintamente de la forma siguiente:

- En muchos países los LEO están prescritos en forma de normas gubernamentales y establecidos como reglas y regulaciones.
- Determinadas organizaciones e instituciones en diversos países los establecen y recomiendan sólo como guías o recomendaciones para uso en la práctica higiénico sanitaria ocupacional.

En ambos casos, los LEO se establecen e implantan para ser utilizados en la práctica laboral en el control del peligro potencial que pueda representar para la salud humana la exposición a las sustancias nocivas. No obstante, un hecho que se da con bastante frecuencia y que dificulta seriamente este proceso es que los LEO, que se proponen por instituciones no gubernamentales, tienen que ser implantados por el Estado, y no siempre ha existido o existe la armonía adecuada a estos fines.

El establecimiento de los LEO no ha sido, y seguramente no podrá ser nunca, un problema sólo de las ciencias biomédicas y de salud. La factibilidad, incluyendo consideraciones sociopolíticas, culturales y económicas, además de tecnológicas, así como elementos relativos a la ética y la moralidad, deben ser también tomados en cuenta, sin que esto signifique o pueda significar, por supuesto, desatender las posibles consecuencias que para la salud pudiera representar la implantación de los LEO correspondientes. Todos concuerdan en la necesidad del conocimiento toxicológico en la implementación de los LEO, pero en gran medida se tiende a subestimar aún determinados aspectos éticos del problema, bien por desconocimiento o motivado por otras razones. Un ejemplo concreto de preocupación ética en el establecimiento de LEO lo encontramos reflejado en una de las definiciones actuales de LEO, el denominado *nivel límite admisible (NLA)*, recomendado por un grupo de expertos y establecido en los primeros años de la década de los 80 para los entonces países socialistas miembros del Consejo de Ayuda Mutua Económica (CAME), donde se especifica que el valor límite de exposición que se establezca “... no provoque enfermedad o alteración del estado normal de salud ni en el curso de la actividad laboral ni en un plazo lejano de la presente y futura generación”.

Los LEO tienen en el presente dos procedimientos fundamentales de desarrollo para su establecimiento, que son los siguientes:

1. Partiendo de niveles altos de exposición donde se observan efectos nocivos conocidos y bien definidos, y disminuyéndolos paulatinamente, incrementando en la misma medida el grado de sensibilidad en la determinación de las perturbaciones clínicas, bioquímicas y(o) farmacológicas. Por esta vía los resultados que se obtienen se utilizan como una guía predictiva del posible desarrollo de una enfermedad clínica. Este procedimiento de establecimiento de los LEO tiene aceptación en los países nórdicos y otros

de Europa Occidental, así como en los EEUU.

2. Partiendo de un nivel conocido por no producir cambios metabólicos significativos o de otro tipo, e ir incrementándolo paulatinamente, utilizando simultáneamente métodos y procedimientos altamente sensibles para poder detectar las posibles desviaciones de salud identificables de la normalidad. De este modo, el LEO se establece justamente en el punto antes de que se demuestre la inducción de alguna desviación del estado normal del organismo. Este procedimiento ha tenido una gran aceptación en la hasta hace poco Unión Soviética -hoy Rusia, principalmente- y en otros países de Europa del Este.

Por otra parte, en determinados países existe realmente más de un listado de valores de LEO. Los valores y los listados varían continuamente, a la par del desarrollo del conocimiento científico en el campo básicamente de la toxicología y de la epidemiología; también, posiblemente, de la economía y de los cambios en la situación tecnológica, económica y social de cada país.

Las diferencias encontradas entre los LEO establecidos en diferentes países y por diversas organizaciones e instituciones, muchas veces numéricamente en más de una cifra, han causado y causan confusión, sobre todo en los no versados en el problema, y no siempre existen para ellas explicaciones adecuadas de carácter científico. Ha sido necesario reconocer, entonces, la existencia de otras razones sociopolíticas, culturales y económicas que puedan explicar en determinada medida las diferencias. Sin embargo, también se han detectado diferentes inexplicables, realmente irracionales, que a la postre tendrán que ser definitivamente dilucidadas por la ciencia.

La información necesaria e imprescindible para el establecimiento de los LEO puede variar ostensiblemente de una sustancia a otra. Es factible generalmente fundamentar los LEO en la información obtenida de la experiencia laboral, en estudios epidemiológicos y en estudios de corte experimental de laboratorio. Dada la premura que muchas veces se presenta para el establecimiento de un LEO, es realmente raro encontrar hoy día alguno de ellos que esté basado firmemente en los tres procedimientos de manera simultánea, independientemente de que se revisen con determinada sistematicidad a lo largo del tiempo.

Los ensayos experimentales para la determinación de los LEO emplean, indefectiblemente, el estudio de las relaciones de *dosis-efecto* y de *dosis-respuesta*. La interacción entre una sustancia química y el organismo puede describirse mediante una determinada relación dosis-efecto, que indica la vinculación entre la dosis y la aparición de un determinado efecto. La interacción puede también describirse por la relación dosis-respuesta, que describe la correspondencia entre la dosis y la frecuencia de aparición de un efecto dado en una población. Teóricamente, la dosis-efecto, con mayor probabilidad en la mayoría de los casos, puede representar también una dosis-respuesta relativa a ligandos biológicos, por lo que, operacionalmente, es conveniente separar ambos conceptos en el establecimiento de los LEO.

El término *dosis* es imprescindible, ante todo, definirlo explícitamente. Por un lado, dosis puede indicar exposición ocupacional y, por otro, concentración en el sitio de acción a nivel celular. Este término se usa también en otros tipos de indicadores, por ejemplo, en el denominado monitoreo biológico. Aun el tiempo de exposición pudiera utilizarse como indicador de dosis. El prerrequisito de una dosis para que se considere relevante es que exista relación reproducible entre el valor numérico de que se disponga y la probabilidad de que aparezca el efecto en cuestión, tanto en un mismo individuo como entre individuos diferentes.

El efecto operacional de la relación dosis-efecto no es igualmente válido para todo tipo de efectos. Algunos incluyen mecanismos biológicos específicos que implican una ausencia de correlación entre la dosis y la patología inducida, lo que tiene implicaciones importantes para el establecimiento de los LEO en el caso de algunas sustancias.

La función dosis-respuesta se describe idealmente por una distribución normal o gaussiana. Toxicológicamente el LEO, cuando hay conocimiento y acuerdo sobre el efecto a prevenir, representa un valor de dosis en la curva de dosis-respuesta. Aun si se llegara a demostrar la existencia del umbral, éste tendría también que distribuirse idealmente en la población similar a como ocurre en la distribución normal.

Lo más importante a la hora de sugerir cualquier norma relativa a la implementación de los LEO se resume en dos aspectos fundamentales; el primero, la selección adecuada del efecto crítico o adverso a considerar y, el segundo, la probabilidad aceptable de que este efecto sea encontrado en los individuos expuestos. Para algunas sustancias los LEO correspondientes han llegado a definirse sobre la base de la sim-

ple ausencia de irritación, disconfort o efecto agudo reversible; en otros casos el factor guía ha sido la prevención de un daño irreversible a largo plazo, siempre tomando en consideración ese llamado *efecto crítico o adverso* de referencia.

En términos generales, se entiende y(o) define usualmente que el valor del LEO es la cifra mayor permitida para una exposición ocupacional de ocho horas diarias durante cinco días a la semana. No obstante, en determinados países es necesario hacer ajustes en esta exposición permisible, ya que, como en Cuba, la semana laboral oficial es de 44 horas y no de 40 como en otros países, fundamentalmente desarrollados.

El LEO puede reflejarse como un *valor promedio ponderado en el tiempo*, significando entonces el mayor valor medio permitido para la jornada habitual de trabajo (de ocho horas, generalmente), o como un *valor techo o pico* que no puede excederse en ningún momento de la jornada laboral. También con frecuencia en los listados de LEO encontramos para determinadas sustancias un *valor promedio para períodos cortos de exposición*, con preferencia de 15 ó 30 minutos, con un número controlado y bajo de excursiones permitidas a estos niveles durante el turno de trabajo.

En cuanto a los límites de exposición de corta duración, hoy en día existen algunas diferencias en los criterios más utilizados para su establecimiento. Entre los efectos de salud más importantes considerados para su determinación están la irritación primaria, algunos daños tisulares reversibles, efectos de narcosis y la llamada vida media biológica. Existen también diferencias en cómo aplicar estos límites para determinadas sustancias, por ejemplo, cuando se trata de establecer el número máximo permitido de excursiones durante el turno de trabajo y su espaciamiento mínimo en el tiempo.

A pesar de todo el desarrollo alcanzado en materia de límites de exposición ocupacional a las sustancias nocivas, aún en este momento no existe un acuerdo internacional relativo a la aceptación de límites aceptables para sustancias potencialmente nocivas presentes en el aire del ambiente de trabajo, y no se espera que ocurra en un futuro inmediato, atendiendo a las marcadas divergencias en cuanto al concepto de LEO aplicado en diferentes países y por diversas instituciones. Algunas naciones abogan por el uso de límites de exposición basados únicamente en la prevención de efectos adversos a la salud humana, por ejemplo, Alemania. Otros países, entre ellos el Reino Unido, Suecia y Noruega, establecen explícitamente que en las normas se consideren aspectos de factibilidad, no sólo tecnológicas, sino también sociopolíticas, culturales y económicas.

La Oficina de Salud Ocupacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) logró establecer en 1979 un proyecto sobre “Límites de Exposición Ocupacional Basados en Salud Recomendados Internacionalmente”, en donde el Grupo de Estudio propuso el término de *límite (recomendado) de exposición ocupacional basado en salud (LEOBS)*, que estuvo en concordancia con la Convención Internacional No. 148 adoptada por la Conferencia Internacional del Trabajo. Este término representa *niveles de las sustancia nociva en el aire del ambiente de trabajo a los cuales no existe riesgo significativo de aparición de efectos adversos a la salud, y en el que no son tomados en consideración elementos tecnológicos y(o) económicos*, por lo que dicho término debe distinguirse del llamado *límite de exposición (ocupacional) operacional*.

Dado el hecho de la imposibilidad virtual de establecer LEO para todas las sustancias potencialmente tóxicas, el Grupo de Estudio de la OMS priorizó el trabajo para determinadas sustancias sobre la base de los criterios siguientes:

- Distribución y abundancia del agente nocivo, así como de la frecuencia de exposición (o exposición potencial) al mismo.
- Potencialidad del agente para causar discapacidades funcionales serias.
- Disponibilidad de suficiente evidencia científica basada en estudios epidemiológicos y experimentales.

Tomando en consideración estos aspectos principales, el Grupo de Estudio propuso y llevó a efecto el trabajo con las sustancias nocivas siguientes:

- Metales pesados: cadmio, plomo, manganeso y mercurio
- Disolventes orgánicos: tolueno, xileno, disulfuro de carbono y tricloroetileno

- Irritantes respiratorios: cloro, formaldehído, óxidos de nitrógeno y dióxido de azufre
- Polvos minerales: dióxido de silicio libre y carbón mineral
- Polvos vegetales

Por otra parte, el Comité de Expertos de la OMS sobre Métodos Usados en el Establecimiento de Límites Permisibles en Exposición Ocupacional a Sustancias Nocivas concluyó en que existía la información científica básica y el consenso entre toxicólogos ocupacionales, médicos e higienistas, necesarios para poder recomendar, evaluar y revisar los límites permisibles de exposición ocupacional, lo cual representaba una etapa cualitativamente superior hacia el desarrollo de recomendaciones relativas a los niveles permisibles; aunque el grupo puntualizó también que continúan existiendo diferencias en las formas en que los Estados Miembros (de la OMS) traducen los LREOBS en medidas educacionales, técnicas, de consentimiento y ejecutorias dirigidas a la protección de los trabajadores.

El Comité de Expertos propone que el proceso de establecimiento de los LEO se realice en dos etapas. La primera de ellas se refiere a la fase del desarrollo de los LEOBS sobre la base única de la evidencia científica dictaminada por expertos. El juicio científico fundamental está relacionado con la información acerca de las relaciones exposición-efecto y exposición-respuesta, definiéndose aquella por la relación entre la exposición cuantificada y la severidad, también cuantificada, de los efectos de salud en un individuo o colectivo. Como definición de relación exposición-respuesta queda, entonces, la interrelación entre la exposición cuantificada y el porcentaje de individuos que presentan un efecto de severidad específica. La segunda etapa del proceso será la de transpolar los LEOBS, después de la discusión entre los representantes del gobierno, empresarios y trabajadores, a LEO operacionales o normas. Esta metodología previene que a nivel internacional puedan existir mecanismos que propicien la incorporación de factores tecnológicos y económicos en las decisiones relativas al establecimiento de los LEO.

Adicionalmente, el Grupo de Expertos de la OMS recomienda la implementación de dos tipos o categorías de LEO para las sustancias nocivas, uno para exposiciones de corta duración (15 minutos) y el otro para las de larga duración (ocho horas), utilizándose uno de ellos o ambos para cada sustancia en particular, atendiendo a sus características toxicológicas específicas.

En muchos países, fundamentalmente desarrollados, existen determinadas comisiones e instituciones nacionales y(o) no gubernamentales encargadas de establecer filosofías y reglamentar políticas de implantación de los límites de exposición, creando sobre esta base los listados de LEO para las sustancias nocivas de aplicación en las naciones correspondientes. Los principales criterios generales y específicos que han sido y son utilizados en la actualidad en diferentes partes del mundo son los que se describen a continuación:

Concentración máxima permisible

Las concentraciones máximas permisibles (MAC) se asocian con valores límites absolutos. De acuerdo con este criterio, no se admiten concentraciones en el aire mayores que estos valores en ningún momento de la jornada laboral. Este criterio fue aprobado y publicado por vez primera por la ACGIH de los EEUU en 1946 con una lista de valores admisibles para 144 sustancias. Posteriormente este mismo criterio, sin modificaciones sustanciales, fue utilizado con reiteración en la Unión Soviética y otros países de Europa del Este hasta hace sólo algunos años. En Cuba se utilizó hasta 1991 refrendado en la norma cubana NC 19-01-03:80.

Valores límite umbrales

Los valores límite umbrales (TLV), propuestos y recomendados por la propia ACGIH de los EEUU, tienen su nacimiento en la década de 1950 a 1960 y se refieren a *concentraciones de sustancias químicas en el aire que representan condiciones bajo las cuales se estima que aproximadamente todos los trabajadores pueden exponerse repetidamente un día tras otro sin efectos adversos a la salud*. Debido a la amplia variabilidad en la susceptibilidad individual, sin embargo, un porcentaje pequeño de trabajadores puede experimentar disconfort con algunas sustancias a concentraciones del orden o menores que el límite um-

bral; un porcentaje menor puede afectarse más seriamente por agravamiento de una condición de salud preexistente o por desarrollo de una enfermedad profesional.

Según plantea la propia ACGIH, los TLV se basan en la mejor información disponible de la experiencia industrial, de estudios experimentales en animales y en el hombre y, cuando es posible, de una combinación de los tres elementos. No obstante, los TLV han sido diana de más de una crítica por lo que se conoce como *efecto de las corporaciones*, que consiste en el establecimiento de determinados límites admisibles sobre la base única de la información, a todas luces deficiente y tendenciosa, suministrada por grandes corporaciones, en muchos casos sin un basamento científico adecuado y sin el criterio de instituciones oficiales relacionadas con la Salud Ocupacional.

Estos límites se destinan al uso en la práctica de la higiene industrial como guías o recomendaciones en el control de riesgos potenciales a la salud y no para otro uso o condiciones de trabajo diferentes a las de los Estados Unidos de América y donde las sustancias y procesos difieran. Estos límites no son fronteras bien definidas entre concentraciones seguras y peligrosas ni son un índice relativo de toxicidad. Ellos no deben ser usados por alguien que no esté suficientemente capacitado y entrenado en la disciplina de la higiene industrial.

Para los TLV se emplean tres tipos específicos o categorías, que son los siguientes:

- a) Valor promedio ponderado (del inglés, time weighted average, TLV-TWA): Concentración promedio ponderada en el tiempo para un día normal de trabajo de ocho horas y semana laboral de 40 horas, a la cual aproximadamente todos los trabajadores pueden estar expuestos repetidamente, día tras día, sin efecto adverso.
- b) Valor de exposición de corta duración (del inglés, short term exposure level, TLV-STEL): Concentración a que los trabajadores pueden estar expuestos por un período corto sin sufrir de 1) irritación, 2) daño tisular crónico o irreversible o 3) narcosis en grado suficiente como para que se incremente la posibilidad de daño accidental, impida el autorrescate o reduzca materialmente la eficiencia en el trabajo, y siempre que el TLV-TWA diario no sea excedido. Éste no es un límite de exposición independiente, sino que suplementa al TLV-TWA donde se reconozcan efectos agudos de una sustancia cuyos efectos tóxicos son primariamente de naturaleza crónica. Los TLV-STEL son recomendados donde han sido reportados efectos tóxicos en exposiciones altas de corta duración en humanos o animales.
- c) El TLV-STEL se define como una exposición promedio ponderada para períodos de 15 minutos, la cual no debe excederse en ningún momento durante el día de trabajo, aun si la concentración promedio en las ocho horas está dentro del TLV-TWA. Exposiciones por encima del TLV-TWA y hasta el TLV-STEL no deben ser mayores de 15 minutos ni deben ocurrir por más de cuatro veces en el día. Debe haber, además, un intervalo de al menos 60 minutos entre exposiciones sucesivas a estos niveles. Otros períodos diferentes de 15 minutos podrían recomendarse siempre que estén garantizados mediante estudios confiables de los efectos biológicos observados.
- d) Valor techo o pico (del inglés, ceiling, TLV-C): Concentración que no debe excederse en ningún momento de la exposición laboral.
- e) En la práctica higiénica ocupacional el TLV-C puede implementarse mediante muestreo por períodos de hasta 15 minutos, excepto para sustancias que pueden causar irritación respiratoria inmediata en exposiciones cortas.

Para determinadas sustancias nocivas, tales como los gases irritantes, puede emplearse sólo la categoría del TLV-C; para otras sustancias pueden ser relevantes una o dos categorías, en dependencia de las acciones fisiológicas correspondientes. No obstante, es importante observar que si cualquiera de estos tipos de TLV se excede, es presumible que exista un riesgo potencial por sobreexposición a esa sustancia.

Aunque el TLV-TWA proporciona la vía práctica más adecuada de monitoreo de agentes químicos ambientales, hay ciertas sustancias para las cuales es inapropiado. En este grupo se encuentran sustancias que actúan de forma predominantemente rápida y para las que se emplean entonces los TLV-C.

Mientras que el TLV-C establece una frontera bien definida que las concentraciones en el aire no deben exceder, el TLV-TWA requiere de un límite explícito a las excursiones permisibles, que para la mayo-

ría de las sustancias no puede ser el TLV-STEL, por no existir suficientes datos toxicológicos disponibles para garantizar el establecimiento del mismo. Sin embargo, en estos casos las excursiones por encima del TLV-TWA deben controlarse aun cuando la concentración promedio durante las ocho horas no supere este valor. Por tanto, como regla empírica se ha establecido que las excursiones por encima del TLV-TWA puedan exceder tres veces este valor por no más de un total de 30 minutos durante el día laboral, y que bajo ninguna circunstancia excedan cinco veces el mismo.

Dada la existencia de un STEL para una determinada sustancia, éste tiene preferencia ante el límite de excursión permisible.

En los listados actuales de los TLV se señalan especialmente aquellas sustancias que pueden penetrar a través de la piel y las que pueden tener un efecto sensibilizante como resultado del contacto dérmico y(o) por inhalación. También se remarcan los compuestos potencialmente carcinogénicos, clasificados según el nivel de información disponible relativo a las investigaciones practicadas en animales y en el hombre.

Para la evaluación de la exposición combinada a dos o más sustancias, el criterio de los TLV postula que si las sustancias actúan de forma similar en el organismo, es decir, sobre el(los) mismo(s) órgano(s) o sistema(s), entonces deberá cumplirse que:

$$\sum_i^n \frac{C_i}{TLV_i} \leq 1$$

donde:

C_i concentración de la sustancia i en el aire
 TLV_i TLV establecido para la sustancia i

De existir evidencias de que las sustancias que forman parte de la mezcla actúan de forma diferente en el organismo, es decir, sobre órganos y(o) sistemas diferentes, entonces la concentración de cada una de las sustancias en el aire se compara independientemente con su TLV respectivo.

En los casos de un posible sinergismo o potenciación como resultado de la exposición combinada a dos o más sustancias químicas, la forma de evaluación deberá ser determinada casuísticamente.

Para los gases y vapores considerados como “inertes” y que en realidad son asfixiantes simples, no se establecen los TLV correspondientes, pero sus concentraciones en el aire se controlan entonces no permitiendo que la concentración ambiental de oxígeno sea menor que 18 % en volumen en condiciones normales de presión atmosférica.

Otro elemento particular pero importante que se toma en consideración en el criterio de los TLV, es el relativo a los esquemas inusuales de trabajo, diferentes del convencional de ocho horas diarias y 40 semanal. En estos casos el TLV de referencia debe disminuir en la misma medida en que la exposición diaria y(o) semanal aumenta, lo que no justifica de manera alguna que se admitan concentraciones exageradamente altas por períodos relativamente cortos, aun cuando la concentración promedio no sobrepase el TLV-TWA correspondiente.

Otras consideraciones especiales, como son las relativas a la evaluación higiénico sanitaria de aerosoles fibrogénicos, entre otras, se relacionan en el listado de los TLV que anualmente emite la ACGIH.

Niveles límite admisibles

La Comisión Permanente para la Colaboración en el Campo de la Salud Pública de los países miembros del ya extinto Consejo de Ayuda Mutua Económica (CAME), recomendó en los primeros años de la década de los 80 la aplicación de este criterio relativamente novedoso de evaluación del riesgo de exposición ocupacional a las sustancias nocivas, basado fundamentalmente en los resultados de las investigaciones que sobre el tema realizaban hasta ese momento las instituciones científicas relacionadas con la actividad de Salud de los Trabajadores en los países miembros del Consejo. De acuerdo con este criterio, la exposición a una sustancia determinada se evalúa y controla en correspondencia con el grado de acumula-

TOXICOLOGÍA EN SALUD OCUPACIONAL

ción que se produce en el organismo como consecuencia de la absorción continuada de la misma.

Según este criterio, se establecen tres conceptos o categorías de los NLA, cuyas definiciones son las siguientes:

1. *Concentración máxima admisible (CMA)*: Concentración de la sustancia nociva en el aire de la zona de trabajo que no puede excederse en ningún momento de la jornada laboral y a la que un trabajador puede exponerse en jornadas de ocho horas diarias durante toda la vida laboral, no provocándole enfermedad o alteración del estado normal de salud, detectables por los métodos más modernos de investigación, ni en el curso de la actividad laboral ni en un plazo lejano de la presente y futura generaciones.
2. *Concentración promedio admisible (CPA)*: Concentración promedio de la sustancia nociva en el aire de la zona de trabajo a la que un trabajador puede exponerse en jornadas de ocho horas diarias durante toda la vida laboral, no provocándole enfermedad o alteración del estado normal de salud, detectables por los métodos más modernos de investigación, ni en el curso de la actividad laboral ni en un plazo lejano de la presente y futura generaciones.
3. *Nivel orientador seguro (NOS)*: Concentración admisible de la sustancia nociva en el aire de la zona de trabajo determinada por medio de cálculos y sobre la base de las propiedades físicas y químicas de la sustancia, por interpolación de las series próximas a la estructura química respectiva o por los índices de toxicidad aguda.

Esta última categoría, realmente novedosa en el contexto internacional, se introdujo con el objetivo primordial de poder dar respuesta rápida a las exigencias de la industria moderna disminuyendo el tiempo, cada vez más valioso, entre el descubrimiento y(o) síntesis de nuevos productos y sus aplicaciones prácticas en los procesos de trabajo, sin renunciar de manera alguna, por supuesto, a que se preserve adecuadamente la salud de los trabajadores que puedan estar sometidos al riesgo. Estos límites de seguridad deberán revisarse, como máximo, a los dos años de instaurados o cuando se detecten alteraciones significativas del estado normal de salud de los trabajadores expuestos, tomando además en consideración los datos aportados por investigaciones epidemiológicas que se realicen al efecto y su relación con las condiciones específicas de trabajo.

Para sustancias particulares, los NLA pueden estar representados por una o dos de las categorías antes mencionadas. La CPA se establece sólo para compuestos químicos de altos índices de acumulación en el organismo.

La observancia de la CMA se realiza en la práctica cotidiana mediante análisis de muestras ambientales de corta duración (de períodos de hasta 30 minutos), mientras que para la de la CPA se utilizan muestras continuas o discontinuas tomadas durante un tiempo equivalente a no menos del 75 % de la jornada o turno de trabajo. La concentración promedio es la que se contrasta con la CPA correspondiente.

Independientemente de que el CAME ya no existe, lo mismo que la comunidad de países socialistas de Europa del Este, varias de estas naciones continúan adoptando la filosofía y política de los NLA, entre ellas la Federación Rusa.

Normas internacionales y nacionales

Como se ha señalado con anterioridad, hoy puede decirse, sin temor a equivocación, que no existen normas internacionales en que se establezcan límites permisibles de exposición a sustancias nocivas en los ambientes laborales. No obstante, en 1979 la Organización Mundial de la Salud, utilizando el término de '*límite de exposición ocupacional basado en salud*' (*LEOBS*), estableció por vez primera valores recomendados por esa organización para un grupo significativo de sustancias nocivas que pueden estar presentes en los ambientes de trabajo. A diferencia de los LEO, los LEOBS no toman en consideración elementos tecnológicos y(o) económicos, por lo que este último término debe distinguirse del llamado *límite de exposición (ocupacional) operacional*.

Como ya es obvio por todo lo anteriormente mencionado, el desarrollo y establecimiento de los LEO requiere de un despliegue considerablemente grande de recursos humanos, materiales y financieros, además de un alto nivel científico especializado del personal dedicado a la actividad. Por esta razón, los estudios relacionados con el establecimiento de límites de exposición profesional a los contaminantes químicos del aire se realizan habitualmente sólo en países desarrollados. Esto implica, naturalmente, que los modelos que se utilizan en este tipo de experimento estén fundamentados en las condiciones económicas, sociales, tecnológicas y climáticas específicas de los países correspondientes y en las características particulares de las poblaciones trabajadoras respectivas.

Por otro lado, el alto costo de tales investigaciones imposibilita en la práctica el establecimiento de límites permisibles en países de poco desarrollo, y aun en la mayoría de los de un desarrollo medio. Por tanto, es lógico suponer entonces que la mayor parte de la población laboral del planeta con exposición a sustancias nocivas carezca de regulaciones bien fundamentadas científicamente, al estado actual del desarrollo de la ciencia y la técnica, que permitan su control ambiental por concepto de la ocupación. Por supuesto, la forma más sencilla de resolver la situación en estos países es adoptando tanto criterios como valores específicos de límites de exposición foráneos, con el consiguiente riesgo que se corre ante el desconocimiento de si tales límites pueden ser extrapolados convenientemente o no a las condiciones específicas de cada país.

Hasta el presente en nuestro país, y a pesar de contarse desde hace más de veinte años con una institución científica dedicada específicamente al desarrollo de la salud ocupacional –el Instituto Nacional de Salud de los Trabajadores, INSAT-, no se ha podido acometer la tarea de determinar niveles permisibles para las sustancias nocivas presentes en el aire del medio laboral, ni tan solo para las más comunes. Por tanto, ha sido necesario asumir también la apropiación y adecuación de regulaciones extranjeras para el control de la exposición de los trabajadores a las sustancias químicas. En 1976 se aprueba por vez primera una norma estatal que establece las bases para el control de la exposición a los contaminantes químicos del aire de la zona de trabajo mediante la implementación del criterio de los MAC, y en 1980 se aprueba otra en que se fijan los valores correspondientes para un total de 808 sustancias nocivas diferentes. En estas dos normas se adoptan íntegramente, sin modificaciones, el criterio y los valores de los límites de exposición establecidos en la legislación de la entonces Unión Soviética. Con posterioridad, y como consecuencia del desarrollo alcanzado por la actividad de la Comisión Permanente para la Higiene del Trabajo del CAME, del que Cuba fue miembro hasta su desaparición reciente, surge el nuevo criterio de los NLA y se recomiendan nuevos valores basados en investigaciones más recientes y actualizadas. Nuestro país, por consiguiente, se adscribe a estos acuerdos y recomendaciones e introduce los cambios pertinentes en nuevas versiones de las normas cubanas NC 19-01-02 y NC 19-01-63, donde aparecen los límites admisibles, con determinados cambios en los valores en relación con la versión anterior, para sólo 290 sustancias. Más recientemente, en el año 2011, se aprueba finalmente una nueva norma más integradora, la NC 872:2011, que sustituye a las anteriores NC 19-01-02:85, NC 19-01-60:87 y NC 19-01-63:91, que establece los requisitos generales para la evaluación de la exposición laboral a las sustancias nocivas presentes en el aire de la zona de trabajo y los valores límite admisibles de exposición laboral (LAEL) correspondientes para las sustancias químicas que, en el momento de su implantación, se importaban o producían en el país y para las que con mayor frecuencia podían generarse en los ambientes de trabajo de los centros laborales principales del territorio nacional.

En la NC 872:2011 se establecen, además del listado de los valores límite admisibles, las siguientes consideraciones:

1. Cuando para una sustancia dada se encuentra establecida solo la CMA, ninguno de los valores de las concentraciones determinadas mediante muestras tomadas en períodos menores que treinta minutos (30 min) (C_i) podrá sobrepasar el valor de la CMA correspondiente, es decir:

$$C_i \leq CMA_i$$

donde:

TOXICOLOGÍA EN SALUD OCUPACIONAL

C_i concentración de la sustancia i en el aire

CMA_i CMA correspondiente a la sustancia i

2. Cuando para la sustancia nociva está establecida sólo la categoría de CPA, el valor de la concentración promedio durante la jornada de trabajo (\bar{C}_i) no podrá sobrepasar el valor de la CPA respectiva, es decir:

$$\bar{C}_i \leq CPA_i$$

donde:

\bar{C}_i concentración promedio de la sustancia i en el aire durante la jornada o turno de trabajo

CPA_i CPA correspondiente a la sustancia i

3. Cuando para la sustancia dada se encuentran establecidas tanto la CMA como la CPA, deberá cumplirse simultáneamente que:

$$C_i \leq CMA_i \text{ y } \bar{C}_i \leq CPA_i$$

4. En los casos en que exista la presencia simultánea de dos o más contaminantes en el aire, se tomará en consideración si los efectos adversos de salud correspondientes a las sustancias son aditivos -si se producen en el(los) mismo(s) sistema(s) u órgano(s)- o si, por el contrario, difieren significativamente. En el primer caso deberá cumplirse que:

$$\sum_1^n \frac{C_i}{LAEL_i} \leq 1 \quad (V)$$

donde:

$LAEL_i$ límite admisible de exposición laboral correspondiente a la sustancia i

Si los efectos que puedan producir las sustancias se consideran diferentes o, lo que es lo mismo, actúan de forma independiente, deberá cumplirse entonces que:

$$C_1 \leq LAEL_1; C_2 \leq LAEL_2; \dots; C_n \leq LAEL_n \quad (VI)$$

El establecimiento a nivel nacional de esta norma, indiscutiblemente, ha permitido lograr un salto cualitativo en la atención que el Estado brinda a la salud de los trabajadores, a la par del desarrollo alcanzado en otras esferas de la salud pública en general y de la ocupacional en particular. No obstante, y a pesar de que la decisión de establecer las normas fue colegiada por especialistas de los organismos rectores de la seguridad y salud en el trabajo en el país -el Ministerio de Salud Pública, el Ministerio de Trabajo y Seguridad Social, el Ministerio del Interior y la Central de Trabajadores de Cuba-, dicha norma no cuenta, lamentablemente, con el aval de resultados de investigaciones profundas que esclarezcan la medida en que el criterio y los valores de los LAEL puedan y(o) deban extrapolarse a las condiciones específicas del país, de su población laboral y de su desarrollo socio económico y tecnológico.

Ocurre también que es necesario e imprescindible que el subsistema de normas relativo a la determinación, evaluación y control de la exposición ocupacional a sustancias nocivas se continúe revisando sistemáticamente, por cuanto las normas deben revisarse como máximo a los cinco años de aprobada e implantada, teniendo en cuenta, sobre todo, que existen para ello todas las condiciones subjetivas y objetivas en el país, representadas, en primer lugar, por la voluntad política del Estado de prestar una atención priorizada y diferenciada a la salud de los trabajadores, una estructura sólida del Sistema Nacional de Salud y una legislación sanitaria consecuente. Además, en materia de Salud Ocupacional,

Cuba dispone de un programa nacional de atención a la salud de los trabajadores y del INSAT como institución científica con las condiciones de centro nacional de referencia de la especialidad y de Centro Colaborador de las Organizaciones Mundial y Panamericana de la Salud (OMS y OPS, respectivamente). Por estas razones, y a pesar de las limitaciones materiales, económicas y financieras actuales, es posible concebir una política de desarrollo a mediano y largo plazo relacionada con el establecimiento de los LAEL de las sustancias nocivas en el país.

3. EVALUACIÓN AMBIENTAL DE LA EXPOSICIÓN OCUPACIONAL A LAS SUSTANCIAS TÓXICAS

Muestreo ambiental y muestras

Uno de los objetivos más importantes de la Química Sanitaria y de la Toxicología Ocupacional consiste en estimar la magnitud de la exposición laboral a las sustancias nocivas con un alto grado de certeza, lo que no constituye en la mayoría de las oportunidades, por cierto, una tarea sencilla. Para poder explicar las bases del por qué de esta afirmación, es imprescindible partir de que, al estimar la exposición a una sustancia nociva dada, se requiere caracterizar realmente el riesgo de aparición de afecciones, fundamentalmente crónicas, entre los trabajadores expuestos, y de que los efectos tóxicos de los contaminantes ambientales sobre el organismo humano suelen comenzar a manifestarse cierto tiempo después de comenzada la primera exposición, que se repite día a día, generalmente en intervalos de ocho horas diarias y 40 ó 44 semanales. Por supuesto, y aunque no es frecuente, sólo en casos accidentales, también pueden presentarse efectos adversos inmediatamente después de exposiciones breves a altas concentraciones del contaminante en el aire. Por consiguiente, tanto las intoxicaciones agudas como las crónicas entre los trabajadores sólo pueden evitarse en la práctica diaria conociendo y controlando adecuadamente el comportamiento regular de la contaminación del aire del ambiente en que respiran dichos trabajadores.

Por otra parte, la contaminación ambiental fluctúa habitualmente en el tiempo y el espacio por diferentes causas, y antes de realizar cualquier medición, es necesario definir, en primer lugar, con qué objeto se va a medir, si es para determinar el grado de contaminación del aire en las áreas de trabajo o si es para estimar la exposición individual y(o) colectiva de los trabajadores. En segundo lugar, debe preestablecerse dónde o a quién y cuándo es necesario practicar las determinaciones correspondientes.

La exposición profesional por inhalación a las sustancias quimiotóxicas se evalúa, de forma general, en la *zona de trabajo*, que podemos definir como *el espacio que abarca hasta dos metros de altura sobre el nivel del piso o plataforma donde se encuentra el trabajador temporal o permanentemente durante su jornada laboral habitual y en funciones específicas de su ocupación*. En particular, las mediciones se realizan en la llamada *zona de respiración*, que también, por definición, la consideraremos como *el espacio comprendido dentro de una semiesfera imaginaria de 50 cm de radio, medido éste a partir de la cara del trabajador*. Los conceptos de zona de trabajo y de zona de respiración suelen verse frecuentemente como algo abstractos y difíciles de materializar en la práctica higiénico sanitaria habitual, por lo que es imprescindible que para que el higienista pueda interpretarlo y utilizarlo adecuadamente, éste conozca a fondo, antes de comenzar a realizar cualquier estudio, la actividad laboral que realiza cada trabajador expuesto y pueda delimitar físicamente las zonas en que se mueve y respira por razones propias del trabajo.

Por otra parte, las fuentes principales de variación de las concentraciones de los contaminantes ambientales laborales son, entre otras, las siguientes:

- Fluctuaciones de las condiciones físico ambientales tales como las producidas por corrientes de aire en locales abiertos, movimientos convectivos del aire debido a diferencias de temperatura, cambios de la

presión atmosférica, etc.

- Fluctuaciones de las condiciones de trabajo tales como la generación irregular de contaminantes producida durante el proceso, escapes de las maquinarias, paso de una etapa a otra del proceso tecnológico, apagado o encendido de los sistemas existentes de ventilación o extracción, etc.
- Distancias relativas de las fuentes generadoras de contaminantes, condicionadas por la movilidad de los obreros y sus hábitos de trabajo.

Otras fuentes de variaciones importantes que influyen también en la estimación de la exposición profesional por inhalación a las sustancias nocivas, las constituyen los propios métodos de toma de muestras de aire y los de análisis físico químico de los componentes correspondientes. Independientemente de que se establezca mediante un sistema adecuado de control de calidad que un método de ensayo está exento de errores sistemáticos, siempre subsistirán los errores aleatorios inherentes a la técnica.

Todas las fuentes primarias de variaciones afectan los resultados de la estimación de la exposición ocupacional promedio. Es necesario, por tanto, adoptar a tiempo las medidas adecuadas para limitar al máximo las causas que puedan originar desviaciones del valor real de la exposición. En primer lugar, se establece como requisito indispensable que el muestreo se realice bajo condiciones habituales de trabajo y que los obreros cumplan con las normas técnicas y de protección e higiene del trabajo establecidas hasta ese momento para el puesto o local correspondiente. En segundo lugar, es importante también eliminar todas las posibles fuentes de errores sistemáticos en los métodos de ensayo aplicados, incluyendo los inherentes tanto a la toma de las muestras como al desarrollo del procedimiento analítico que se aplique. En tercer lugar, y ante la evidencia de no poderse eliminar totalmente los errores y variaciones, es necesario clasificar las fluctuaciones residuales como aleatorias y proceder a su evaluación estadística. Es de suma importancia identificar los errores aleatorios sólo con los errores y fluctuaciones inevitables desde el punto de vista práctico.

Representatividad del muestreo

De acuerdo con lo anteriormente expresado, la representatividad del muestreo se tiene necesariamente que fundamentar en la valoración estadística de un grupo de muestras tomadas y analizadas del ambiente laboral donde sólo sean considerados como posibles los errores casuísticos y no los sistemáticos. El muestreo será tanto más representativo, obviamente, cuanto mayor sea la proximidad entre el valor promedio de la estimación y la concentración o exposición real al contaminante.

En el sentido estadístico estricto, una muestra consiste en una agrupación de elementos pertenecientes a una población dada, cada uno de los cuales se somete a la medición de algunas de sus características o propiedades. Sin embargo, en el sentido físico una muestra consiste de una porción de aire del ambiente laboral en la que se determina la concentración de una o varias sustancias nocivas. Con el objeto de concretar una estrategia correcta de muestreo, es conveniente combinar ambos términos, aunando de esta forma los criterios de muestra estadística y de muestra física. Las características fundamentales de toda muestra representativa son las que permiten estimar el valor de tendencia central y el de la dispersión del universo a que pertenecen con un determinado grado de confiabilidad estadística.

Los objetivos fundamentales del muestreo del aire de la zona de trabajo para la determinación de las concentraciones de las sustancias nocivas consisten, en primer lugar, en la estimación de la exposición real (por inhalación) de los trabajadores a los contaminantes durante la jornada laboral diaria, y en segundo lugar, en la determinación de la magnitud de la contaminación de las áreas de trabajo para poder adoptar o verificar la efectividad de medidas y medios que se emplean en la eliminación o disminución de los contaminantes ambientales. La selección correcta de la técnica de muestreo es, por consiguiente, muy importante a la hora en que se fijan los objetivos de la investigación higiénico sanitaria del ambiente laboral.

En general, existen dos tipos básicos de técnicas de muestreo del aire, que son los siguientes:

- *Muestreo personal.* Consiste en la toma de las muestras en la zona de respiración del trabajador mediante la colocación directa en su cuerpo o ropas del aparato de muestreo correspondiente, de forma

que la abertura de entrada del aire se encuentre lo más cercana posible a las fosas nasales y la boca. El equipamiento de la toma de muestras acompañará al hombre durante la ejecución de toda su actividad laboral o una parte de ella en el puesto de trabajo.

- *Muestreo estacionario o de área.* Consiste en la toma de muestras en puntos fijos dentro de la zona de trabajo, generalmente en el lugar o lugares de mayor tiempo de permanencia del trabajador durante la jornada laboral y a la altura de la nariz y la boca del hombre en su posición habitual de trabajo.

Para estimar correctamente la exposición real por inhalación de los trabajadores, es necesario aplicar, en la generalidad de los casos, el muestreo personal. El muestreo estacionario sólo puede sustituir al personal en los casos en que el trabajador desarrolle toda su actividad laboral en un área de no más de 2 m de diámetro. Cuando necesita desplazarse más allá de estos límites durante el turno de trabajo, el muestreo estacionario dejará de proporcionar adecuadamente la medida de la exposición ocupacional al contaminante, a no ser que dicho muestreo se realice en las diferentes áreas de labor y se tomen en consideración para el cálculo los tiempos de permanencia en cada una de ellas.

Si el objetivo principal del muestreo es conocer el comportamiento de la contaminación en el tiempo y(o) el espacio en un determinado lugar, suele preferirse el muestreo estacionario, fijándose previamente los puntos idóneos para realizar la toma de las muestras.

Las mediciones realizadas tanto en la zona de respiración de cada trabajador como en determinados puntos fijos de la zona de trabajo, permiten valorar de forma integral el estado de la contaminación del aire y de la exposición de los trabajadores y, de esta forma, contribuir al mejoramiento de las condiciones de trabajo mediante la adopción de medidas adecuadas de control higiénico ambiental.

Tipos de muestras

Para garantizar la exactitud y la precisión en el análisis ambiental de la concentración de una sustancia nociva específica, es necesario lograr que se tomen las muestras con un volumen de aire óptimo desde el punto de vista analítico. Dadas las características de la técnica de ensayo, este volumen óptimo (V_{opt}) depende de factores tales como la sensibilidad del método y el nivel aproximado de la concentración en el aire, y se calcula entonces por la fórmula siguiente:

$$V_{opt} = \frac{a \cdot b}{c \cdot C_a}$$

donde:

- a* sensibilidad del método de ensayo (cantidad mínima cuantificable de la sustancia dada en la porción de ensayo)
- b* volumen o masa total de la muestra
- c* volumen o masa de la porción de ensayo
- C_a concentración esperada (aproximada) de la sustancia nociva en el aire

Como en realidad lo que se quiere estimar es precisamente la concentración en el aire, la fórmula anterior nos obliga previamente a conocer, al menos, el orden o nivel de la contaminación ambiental, por lo que éste debe fijarse *a priori*, en correspondencia con resultados obtenidos en estudios anteriores, o bien presuponerse de acuerdo con la experiencia de situaciones similares precedentes que posea el técnico que realiza el muestreo.

Además del volumen de la muestra de aire, otro elemento importante en el muestreo es el gasto o flujo a través del sistema de toma de muestras. El gasto óptimo depende de un gran número de factores, tales como las características propias del colector y del estado de agregación de la sustancia nociva en el aire, entre otros. El tiempo de duración de la muestra se determina por la relación entre el volumen de aire a analizar y el gasto correspondiente; este tiempo, por tanto, puede fluctuar entre algunos segundos y varias horas, en correspondencia con la sustancia nociva a analizar, su concentración en el aire y las técnicas de

toma de muestras y ensayo a emplear.

Las muestras ambientales que se utilizan para el análisis del aire de la zona de trabajo se pueden clasificar en función del tiempo de duración de cada muestra y del intervalo entre dos muestras consecutivas. De acuerdo con este criterio, la clasificación se realiza de la forma siguiente:

- *Muestra simple de tiempo total.* Comprende una muestra única tomada durante todo el tiempo del turno de trabajo.
- *Muestras continuas de tiempo total.* Representan dos o más muestras consecutivas tomadas durante la jornada total de trabajo.
- *Muestras continuas de tiempo parcial.* Están formadas por dos o más muestras consecutivas durante una parte de la jornada laboral.
- *Muestras discontinuas de tiempo parcial.* Comprenden dos o más muestras tomadas de forma discontinua durante el turno de trabajo.
- *Muestras puntuales.* Están formadas por muestras que, por su duración tan breve en comparación con la de la jornada total de trabajo, pueden considerarse como instantáneas, y que, además, se toman de forma espaciada a lo largo del turno laboral.

Esta clasificación tiene importancia manifiesta en la toma de decisión estadística de la observancia o no de los límites de exposición admisibles correspondientes.

Estrategia del muestreo

Antes de tomarse la decisión de realizar el muestreo, es importante llegar primero al convencimiento de que es necesario e imprescindible que éste se efectúe, puesto que en determinadas ocasiones las concentraciones son tan bajas que no ameritan realmente el despliegue de recursos y personal para el análisis del ambiente. En otras ocasiones, las concentraciones son demasiado altas y el propósito del muestreo se convierte prácticamente en confirmar lo ya conocido, con la consiguiente inversión innecesaria de recursos, personal y tiempo.

Se acepta generalmente como límite inferior de concentración en el aire para que se deba proceder a la realización del muestreo, el conocido como *nivel de acción (NA)*, que corresponde a una concentración de la sustancia nociva equivalente a la mitad del límite de exposición admisible respectivo. Por supuesto, para poder demostrar que las concentraciones en el aire en un puesto de trabajo dado sobrepasan o no el NA, no siempre es suficiente con utilizar un grupo pequeño de muestras en su determinación, sobre todo cuando la variabilidad de las concentraciones puede ser relativamente grande. En estos casos es necesario recurrir a un muestreo aleatorio preliminar, cuya complejidad dependerá del número de trabajadores asociados al puesto de trabajo de referencia, el área que comprende el mismo, la movilidad de los obreros durante la jornada laboral, las variabilidades inter e intradiarias de las concentraciones en el aire, etc.

Otro factor de primer orden a tomar en consideración para trazar la estrategia del muestreo, es el análisis de cuál de los límites de exposición admisibles es necesario controlar, es decir, si se pretende valorar la observancia o no del límite de exposición promedio, del máximo o de ambos inclusive.

Con estos elementos preliminares, se pasa a la fase siguiente de la elaboración metodológica del muestreo, que consiste en la selección correcta de la técnica de la toma de las muestras y del método de ensayo correspondiente. La selección se realiza sobre la base de del conocimiento de las características específicas de los sistemas diferentes de toma de muestras y análisis que se encuentren disponibles al nivel actual de desarrollo de las ciencias en general, y en particular a las posibilidades y recursos reales del laboratorio que va a sustentar la realización del estudio. También es necesario tomar en consideración la sensibilidad analítica requerida y las posibles sustancias interferentes presentes en el aire.

Seleccionadas las técnicas de toma de muestras y ensayo, y en correspondencia con las mismas, se escoge el tipo de muestras adecuado al caso, según se estableció en el apartado anterior.

Idealmente, la forma correcta de realizar el análisis del aire del ambiente laboral consiste en muestrear de manera ininterrumpida durante la jornada total de trabajo y donde cada muestra sea representativa de

un período igual o menor que el tiempo para el que se define el límite de exposición admisible correspondiente. De esta forma se puede evaluar el cumplimiento simultáneo de lo establecido para cada límite admisible, tanto el promedio como el máximo, representando en el conjunto de muestras el turno total de trabajo. Desgraciadamente, en la práctica esta metodología no siempre es posible llevarla a efecto y en muchos casos no es tampoco imprescindible. No obstante, como línea general, no debe admitirse un muestreo que comprenda menos del 75 % del tiempo total de la jornada, a no ser que exista la completa certeza de que las condiciones técnico ambientales del puesto de trabajo no varían significativamente a lo largo del turno y de la semana laboral.

Por otro lado, y afortunadamente, con al menos uno de los cinco tipos de muestras diferentes es posible realizar la evaluación higiénico sanitaria del ambiente laboral, siempre y cuando las concentraciones en el aire no se encuentren demasiado próximas a las concentraciones admisibles de referencia. En estos casos específicos, probablemente haya que recurrir a las fórmulas más complejas de muestreo.

Por supuesto, la importancia del acercamiento al muestreo ideal se presenta más nítida durante el desarrollo de investigaciones relacionadas con el establecimiento o revisión de los límites admisibles de exposición, cuando se valora por primera vez el ambiente laboral sin experiencia previa alguna o cuando se han efectuado cambios sustanciales en la tecnología o en las condiciones ambientales del puesto que hagan suponer que se han producido variaciones significativas en el nivel de la contaminación del aire.

La periodicidad del muestreo es otro elemento esencial en la valoración sanitaria del ambiente de trabajo, y se establece en correspondencia con la magnitud de la contaminación, el grado de toxicidad de cada sustancia nociva presente en el aire y las posibilidades y recursos disponibles. Se recomienda, de ser posible, que las propias empresas realicen sus muestreos al menos una vez al mes cuando las concentraciones de los contaminantes sean mayores que los límites de exposición admisibles establecidos, y una vez cada dos meses cuando sean del orden o menores que los límites admisibles, pero superiores al nivel de acción. Si al menos en dos ocasiones consecutivas los resultados obtenidos reflejan que las concentraciones se hallan por debajo del nivel de acción, puede suspenderse indefinidamente el muestreo, a menos que ocurran cambios significativos que hagan suponer un aumento sustancial de la contaminación que rebase en nivel de acción dado.

Equipos e instrumentos para la toma de muestras

Un elemento de vital importancia en la determinación de las concentraciones de las sustancias nocivas en el aire de la zona de trabajo lo es, indiscutiblemente, la toma de muestras. Muestras de aire bien tomadas constituyen, de hecho, la garantía fundamental de la representatividad del análisis. Por consiguiente, para que la valoración se realice correctamente, es necesario que se adopten desde el inicio determinadas medidas de carácter general, las cuales deben garantizar que el procedimiento de toma de muestras pueda ser ejecutado en cualquier tipo de ambiente laboral, por cualquier especialista o funcionario calificado y entrenado al efecto y con resultados suficientemente reproducibles.

Como requisitos generales para los diferentes sistemas de toma de muestras de aire que se empleen en el control de la contaminación del ambiente laboral se encuentran los siguientes:

- Los aparatos que se utilicen deben permitir que la toma de muestras se realice en la zona de trabajo, específicamente en la zona de respiración, y en condiciones habituales de labor.
- Las técnicas a emplear deben garantizar que la toma de muestras pueda ser ejecutada por personas diferentes con niveles medios de instrucción y entrenamiento, de forma que los resultados que se obtengan sean reproducibles, es decir, que no dependan de factores puramente subjetivos tales como la destreza del técnico, su habilidad, experiencia, etc.
- Los aparatos que se empleen con este fin deben ser lo más sencillos y ligeros posible, con el objeto de que no se le dificulte la maniobrabilidad al trabajador que porta el equipo de muestreo o al técnico que realiza el estudio higiénico ambiental.

En la mayoría de los casos, los sistemas y equipos de toma de muestras para el análisis de contaminan-

tes químicos del ambiente laboral están formados por los elementos siguientes:

- Colector de muestra
- Medidor de volumen o gasto de aire
- Aparato de aspiración de aire

Debido básicamente a que las concentraciones de las sustancias nocivas en el aire son habitualmente pequeñas si se toman en consideración las sensibilidades correspondientes de los métodos de análisis convencionales, para la realización de los ensayos analíticos deberán emplearse entonces volúmenes de muestras de aire relativamente grandes. Esto dificultaría, y hasta podría impedir, el traslado de muestras íntegras al laboratorio para su tratamiento posterior. Esta operación tan engorrosa puede evitarse con el uso de un aparato o sistema colector capaz de separar cuantitativamente la(s) sustancia(s) que se desea(n) analizar del resto de los componentes de la muestra de aire en el propio puesto de trabajo. En este caso el requerimiento principal que se exige en la elección del colector apropiado es que su eficiencia de retención sea no menor que 95 %.

Los colectores de muestras ambientales se clasifican de acuerdo con el estado de agregación de la sustancia objeto de análisis y con la forma específica de retención que se pretenda utilizar.

El tipo principal de colector que se emplea para separar partículas sólidas o líquidas del aire es el de filtración mecánica. Los filtros en la actualidad se fabrican de clases diferentes de materiales naturales y artificiales, entre los que se encuentran el papel, el acetato y otros ésteres de celulosa, las fibras de vidrio, el poli(cloruro de vinilo) (PVC), etc. Cada clase específica de material filtrante presenta sus características propias que los hacen útiles en determinados tipos de análisis. No obstante, todas las variedades de filtros deben cumplir con ciertos requisitos generales para que puedan ser utilizados con éxito en el análisis del ambiente laboral. Estos requerimientos fundamentales son los siguientes:

- Alta eficiencia de retención de partículas, especialmente las del orden de 0,1 a 1 μm de diámetro.
- Retención cuantitativa de las partículas en el filtro en cantidades de al menos 20 mg.
- Baja resistencia al paso del aire.
- Bajo contenido de residuos inorgánicos en las cenizas, particularmente metálicos.
- Bajo peso de cada filtro.
- Baja higroscopicidad.

Los filtros que más se emplean en la actualidad son los de membrana (ésteres de celulosa), los de fibras de vidrio y los de poli(cloruro de vinilo). Todos pueden, en ocasiones, ser utilizados indistintamente, pero presentan sus cualidades peculiares que los diferencian entre sí.

Para la captación de partículas, los filtros se colocan en portafiltros especiales, de forma que el aire esté obligado a pasar a través de ellos. El diámetro de la abertura de entrada del aire en el portafiltros y el gasto utilizado deben garantizar en todo momento que la velocidad de captura en la superficie del filtro sea igual o mayor que la velocidad lineal de la corriente de aire en la entrada del colector.

A pesar de que los filtros mecánicos son los más usados para el análisis ambiental de aerosoles, existen además otras técnicas de colección de partículas, como son las de captación inercial y electrostática, entre otras.

Cuando se trata de sustancias nocivas presentes en el aire en estado gaseoso, su separación del resto de los componentes del aire puede efectuarse bien mediante captación activa, forzando mecánicamente el paso del aire a través del colector, o bien por captación pasiva, utilizando para la transferencia de masa los fenómenos de difusión y(o) permeación.

En los colectores activos, las sustancias gaseosas a analizar se separan cuantitativamente del aire mediante diversos procedimientos físicos y químicos, tales como absorción en medio líquido -por disolución o reacción química- y adsorción sobre la superficie de partículas sólidas, entre otros. En los casos en que se requieran volúmenes de muestras de aire comparativamente pequeños, es posible utilizar también reci-

pientes o contenedores especiales para la toma de muestras íntegras (sin preconcentración de los contaminantes) antes de su traslado al laboratorio.

Los captadores por absorción en medio líquido, conocidos también como frascos absorbedores, impingers o borboteadores, son aparatos, generalmente de vidrio, en los cuales la corriente de aire se hace burbujear en un medio líquido capaz de absorber la sustancia nociva específica. La absorción puede producirse por disolución o por reacción química.

La eficiencia de retención de los gases y vapores en los frascos absorbedores depende de varios factores, entre los que se destacan los siguientes:

- Naturaleza físico química del sistema absorbato-absorbente.
- Superficie total y tiempo de contacto entre las fases líquida y gaseosa.
- Geometría particular del frasco absorbedor.
- Temperatura a la que se efectúa la absorción.

La selección del medio absorbente idóneo se realiza sobre la base de las propiedades particulares tanto del absorbato como de los diferentes tipos de absorbentes conocidos. En la tabla 3 se relacionan algunos ejemplos típicos de sistemas de absorción.

Tabla 3
Sistemas de absorción en medio líquido para algunos gases y vapores

Gas o vapor	Absorbente	Naturaleza de la absorción
Formaldehído, cloruro de hidrógeno	Agua	Solubilización
Benceno, tolueno, xileno, estireno	Disolución de nitrato de amonio en ácido sulfúrico	Reacción química
Benceno, tolueno, xileno	Alcohol metílico	Disolución
Anilina	Disolución de ácido clorhídrico	Reacción química
Amoníaco	Disolución de ácido sulfúrico	Reacción química
Mercurio	Disolución de yodo	Reacción química
Mercurio	Disolución de permanganato de potasio en medio sulfúrico	Reacción química
Halotano	Alcohol etílico	Disolución
Dióxido de azufre	Disolución de tetracloromercurato de sodio	Reacción química
Ácido acético	Alcohol isopropílico	Disolución

La superficie de contacto entre la fase gaseosa y la líquida es un factor importante en la absorción, ya que es precisamente en la interfase donde se produce el fenómeno de la transferencia de masa del contaminante. Para aumentar la superficie total de contacto y, por tanto, la eficiencia de retención, es imprescindible disminuir el diámetro de las burbujas, y esto se logra con la aspiración del aire a través de orificios pequeños. No obstante, es necesario que el número de estos orificios sea elevado para lograr aumentar el volumen de aire circulante a través del medio líquido por unidad de tiempo, que redundará en el incremento rápido de la concentración del absorbato en el absorbente hasta alcanzar niveles superiores a la sensibilidad del método de ensayo correspondiente. Con este fin pueden emplearse frascos absorbedores con placas de vidrio sinterizado de diversos diámetros de poro. Estos poros tampoco pueden ser muy pequeños, pues aumentarían ostensiblemente la resistencia del sistema al paso del aire.

Otro elemento importante para garantizar la efectividad de absorción es el tiempo de contacto entre la masa de aire y el líquido. Mientras mayor sea el tiempo, mayor es la difusión del absorbato hacia la fase líquida, por lo que el gasto de aire a través del frasco absorbedor y la forma específica de este último influirán notable y positivamente en la absorción. Contrariamente, un gasto pequeño de aire puede influir también, pero negativamente, pues prolongaría innecesariamente el proceso de la toma de la muestra.

En general, se acepta como satisfactoria una eficiencia de retención en el frasco absorbedor no menor que 95 %, pero para lograrla, lo más aconsejable es emplear siempre dos o más frascos en serie.

El gasto máximo se determina experimentalmente para cada tipo de absorbedor con cada sistema específico de absorbato y absorbente. El empleo de placas de vidrio sinterizado, de acuerdo con la experiencia, puede posibilitar la retención cuantitativa de diversos contaminantes con gastos de aire del orden de hasta 3 L/min.

Otro principio físico químico que se utiliza con bastante frecuencia en la toma de muestras ambientales de gases y vapores es el de la adsorción, fenómeno que se produce por la retención de las moléculas de los contaminantes gaseosos en la superficie de diversos materiales sólidos o en los intersticios o poros del adsorbente granulado. Estos materiales por lo general deben tener superficies específicas considerablemente grandes para que sus capacidades de adsorción sean significativas. El adsorbente sólido debe presentarse granulado y se coloca en tubos especiales, generalmente de vidrio, con el objetivo de que el aire fluya a través de ellos mediante aspiración mecánica y posibilite que las sustancias gaseosas contaminantes se pongan en contacto con la superficie de las partículas sólidas y aquéllas sean retenidas cuantitativamente.

En la retención de los gases y vapores por adsorción tiene gran importancia el diámetro de las partículas del adsorbente. La granulometría del material tiene que ser seleccionada cuidadosamente, ya que, aunque la adsorción será tanto mayor cuanto menor sea el tamaño de las partículas (por una mayor superficie de adsorción), los materiales finamente divididos producen alta resistencia al paso del aire.

En estos últimos veinte años ha aumentado considerablemente la utilización de los tubos rellenos con materiales adsorbentes para la toma de muestras de contaminantes gaseosos, dadas la simplicidad y maniobrabilidad de los tubos en condiciones de terreno, comparadas con las de los procedimientos convencionales de absorción en medio líquido. La poca selectividad de los sorbentes sólidos en la captación, que puede ser considerada a veces como una ventaja y en otras como desventaja, se puede conjugar satisfactoriamente con las posibilidades de resolución analítica de los métodos contemporáneos de la cromatografía gaseosa y de la iónica.

Los tubos se preparan comúnmente con dos secciones o capas del sorbente sólido, en cantidades y longitudes suficientes que puedan garantizar la retención cuantitativa de los contaminantes. Por principio, toda sustancia nociva gaseosa contenida en la muestra debe haber sido retenida en la primera sección, pero en la práctica puede ocurrir que pase algo a la segunda capa, o bien por saturación de la primera o porque la concentración en el aire en un momento determinado sea tan alta que no haya tiempo suficiente para que las moléculas del contaminante interactúen adecuadamente con el material de adsorción de la primera sección. Ambas capas se separan físicamente mediante un material separador inerte (lana de vidrio, placa de vidrio sinterizado, filtro de fibras de vidrio, malla metálica, etc.).

Se ha demostrado experimentalmente que la retención de los contaminantes es cuantitativa en los tubos siempre que la cantidad que pueda haber pasado a la segunda sección sea igual o menor que el 10 % del total retenido en el captador. Si, en cambio, la cantidad colectada en la segunda capa es mayor que el 25 % del total, con seguridad puede afirmarse que la retención en el tubo ha sido significativamente deficiente.

Entre las principales desventajas de este procedimiento de toma de muestras se cuentan las siguientes:

- Posible interferencia del vapor de agua presente en el aire. Cuando la humedad relativa ambiental es alta (generalmente mayor que 80 %), el vapor de agua puede condensarse en el tubo y ejercer un efecto competitivo con las sustancias nocivas a analizar, por lo que pudiera disminuir significativamente la efectividad de retención de estas últimas.
- Inespecificidad de la adsorción. Esta particularidad es una desventaja cuando no se dispone de los medios necesarios para separar cuantitativamente una sustancia de las restantes adsorbidas en el material de sorción. Contrariamente, si se dispone de los medios apropiados (un cromatógrafo de gases o iónico, por ejemplo), la inespecificidad de la adsorción llegará a ser una ventaja, ya que de esta forma es posible cuantificar la presencia simultánea de dos o más sustancias nocivas en el aire.
- El proceso inverso a la adsorción, la desorción, que puede producirse simultáneamente con la primera, no siempre es despreciable durante la toma de la muestra. Si el volumen de la muestra de aire a tomar es relativamente grande, puede ocurrir un desplazamiento o migración del contaminante adsorbido hacia el final del tubo y salir una parte por el extremo posterior con el aire residual. De forma similar puede suceder con las muestras conservadas durante largo tiempo antes de procederse al análisis, fal-

seándose consecuentemente los resultados, sobre todo si no se tapan herméticamente los extremos del tubo o cuando el material de las tapas permite la difusión de las sustancias adsorbidas hacia el exterior.

La desorción previa al análisis de los contaminantes colectados en el captador puede realizarse por disolución con un disolvente adecuado, por reacción química con reactivos especiales o por elución térmica. Para la desorción por disolución de los gases y vapores orgánicos se emplea con mucha frecuencia el disulfuro de carbono, puesto que gran parte de las sustancias orgánicas son solubles en él y su poder de desorción es prácticamente cuantitativo. La elución térmica es ampliamente utilizada también, pero tiene el inconveniente de que la temperatura de elución óptima es diferente para cada sustancia, y para determinadas mezclas complejas de gases y vapores no pueden obtenerse fácilmente desorciones satisfactorias de todos sus componentes a la vez.

Los materiales adsorbentes más utilizados en la actualidad son, entre otros, los siguientes:

- Carbón activado
- Silicagel (gel de sílice)
- Materiales poliméricos porosos
- Tamices moleculares
- Alúmina

El carbón activado es un sorbente muy efectivo y se utiliza con más frecuencia en la detección y cuantificación de compuestos orgánicos apolares. Las sustancias polares también pueden ser adsorbidas, pero sus procesos de desorción suelen ser mucho más complejos. Hasta el presente se han desarrollado técnicas capaces de determinar más de 150 sustancias orgánicas por este método.

Como la presencia de microporos en las partículas de carbón es uno de los elementos esenciales en el proceso de adsorción, los poros de dichos carbones activados se clasifican de acuerdo con el radio promedio (\bar{X}) de la forma siguiente:

- Macroporos ($\bar{X} > 25 \text{ nm}$)
- Mesoporos ($1 \text{ nm} < \bar{X} \leq 5 \text{ nm}$)
- Microporos ($0,4 \text{ nm} < \bar{X} \leq 1 \text{ nm}$)
- Ultramicroporos ($\bar{X} \leq 0,4 \text{ nm}$)

Las mejores variedades de carbón activado utilizadas para la adsorción de mezclas de gases y vapores del aire tienen superficies específicas del orden de $1000 \text{ m}^2/\text{g}$ y diámetros promedio de poro no menor que 2 nm . Los carbones activados de mayor eficiencia conocidos con estos fines son los que se producen a partir de la cáscara del coco, aunque algunos de los derivados del petróleo también tienen amplia aceptación. Otros carbones activados obtenidos de forma sintética, como el Carbosieve B, por ejemplo, son similares por sus características físicas a los carbones naturales, con la ventaja de que con ellos los procesos de desorción son más efectivos. Otros carbones, elaborados especialmente para la determinación de hidrocarburos de 1 a 4 átomos de carbono en el aire atmosférico, se preparan a partir del grafito.

La silicagel, por su parte, es un adsorbente polar efectivo, ya que la superficie de sus partículas está compuesta fundamentalmente por grupos hidroxílicos. La utilización principal de la silicagel es en la adsorción de compuestos orgánicos polares tales como aminas alifáticas y aromáticas, compuestos nitrados, vapores de disolventes orgánicos, mezclas complejas de hidrocarburos, compuestos organometálicos, etc.

Las diferentes clases de silicagel existentes son capaces de separar del aire, al igual que el carbón activado, mezclas de gases y vapores nocivos, pero la gran afinidad de la silicagel por el vapor de agua disminuye significativamente su capacidad de adsorción de los contaminantes, independientemente de que la superficie específica de la misma sea del orden de 100 a $800 \text{ m}^2/\text{g}$.

Las silicageles más efectivas son las que presentan macroporos, superficies específicas de 100 a $200 \text{ m}^2/\text{g}$ y densidades de $0,7$ a $0,8 \text{ g}/\text{cm}^3$.

Cuando la adsorción de determinadas sustancias orgánicas no es satisfactoria sobre carbón activado o silicagel, pueden ensayarse diversos tipos de materiales poliméricos porosos tales como variedades de Chromosorb, Polisorb, Porapak, Amberlite, etc. Estos sorbentes son sustancialmente inertes, hidrófobos y con grandes superficies específicas, y su aplicación fundamental radica en la retención de compuestos de altas masas moleculares, no volátiles, como pesticidas, fenoles, aminas y diaminas, hidrocarburos aromáticos, así como de aldehidos, cetonas, alcoholes, dioles, hidrocarburos clorados con diferentes masas moleculares, etc. La principal limitación en el empleo de este tipo de adsorbente sólido es su alto costo relativo.

Los tamices moleculares son unos de los pocos sorbentes sólidos posibles de utilizar cuando las sustancias orgánicas se adsorben irreversiblemente sobre los materiales tradicionales. Compuestos tales como la acroleína, el formaldehído y algunas sustancias organosulfuradas, se pueden colectar con Ceolite 13X. También este tamiz molecular y su variante 5A se utilizan para la toma de muestras de óxidos de nitrógeno, sulfuro de hidrógeno y dióxido de azufre.

La alúmina tiene relativamente poca utilización en la toma de muestras ambientales, pero puede emplearse en el análisis de diversos compuestos orgánicos como son las etanolaminas, benceno e hidrocarburos de 2 a 4 átomos de carbono, pero enfriando el sorbente a temperaturas de hasta $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. La desorción de los hidrocarburos se realiza entonces por calentamiento a $120\text{-}150\text{ }^{\circ}\text{C}$, mientras que las restantes sustancias pueden extraerse con disolventes polares.

También la retención de los gases y vapores puede obtenerse por reacción química con determinados quimiosorbentes granulados o con materiales inertes impregnados con reactivos específicos, capaces de reaccionar cuantitativamente con los contaminantes dados. Las técnicas que emplean quimiosorción son muy ventajosas por su alta especificidad relativa y por la irreversibilidad del proceso de captación.

La desorción previa al análisis de los contaminantes colectados en el captador, como se señaló anteriormente, puede realizarse por disolución con un disolvente apropiado, por reacción química con reactivos adecuados, por extracción con un aparato Soxhlet, por destilación al vacío, por arrastre con vapor o por elución térmica.

Los tubos con sorbentes sólidos suelen utilizarse para la toma de muestras ambientales de larga duración, acoplados a una bomba personal de aspiración con alimentación autónoma y de bajo caudal o gasto (menor que $200\text{ cm}^3/\text{min}$).

Una experiencia interesante en relación con los tubos de sorbentes sólidos para la captación de gases y vapores nocivos, ha sido realizada en estos últimos años por el Laboratorio de Química Sanitaria Ocupacional del Instituto Nacional de Salud de los Trabajadores (INSAT) de la República de Cuba, donde se pudo demostrar fehacientemente la posibilidad y factibilidad de desarrollar y producir, en cantidades significativamente grandes, los llamados *tubos de captación activa* con un mínimo de recursos materiales (incluidos equipamiento e instalaciones) y financieros. La utilización de estos tubos conforman un procedimiento relativamente novedoso, por cuanto el mismo difiere sensiblemente del de los tubos de sorbentes sólidos clásicos en que en el primero pueden ser empleados los tubos no sólo para muestras de larga duración, sino también para muestras puntuales (de corta duración), y que están diseñados, además, para que puedan ser acoplados a una bomba manual de aspiración (tipo Dräger) para la toma de muestras puntuales. Los tubos de captación activa poseen, adicionalmente, la ventaja objetiva de que los procedimientos analíticos empleados para la desorción y análisis de los contaminantes respectivos, son métodos muy sencillos, rápidos y económicos, generalmente colorimétricos, lo que permite su realización prácticamente en cualquier laboratorio, sin necesidad de recurrir a técnicas complejas (como pueden ser la cromatografía gaseosa o la iónica, por ejemplo) y sin perder por ello exactitud, precisión y, por tanto, confiabilidad en las determinaciones.

Otro de los procedimientos de toma de muestras de aire, y posiblemente de los más utilizados y prometedores en el momento actual, es aquel que emplea el principio de la difusión gaseosa y(o) permeación en la captación selectiva de las sustancias nocivas en estado gaseoso. Este método, conocido como de captación o dosimetría pasiva, consiste en la obtención de muestras de contaminantes gaseosos sin forzar mecánicamente el paso del aire a través del captador, y tiene su fundamento teórico en los fenómenos de difusión y permeación, mediante los cuales las moléculas de un gas o vapor, en constante movimiento en

el aire, son capaces de penetrar y difundirse espontáneamente a través de la masa de otro gas hasta repartirse uniformemente en su seno, así como de atravesar una membrana sólida o difusor que le presente una cierta capacidad de penetración o permeabilidad específica.

En los captadores pasivos las sustancias gaseosas, después de atravesar la capa de difusión o la membrana permeable, se colectan mediante un material sorbente adecuado. La captación puede realizarse por adsorción, absorción o reacción química, y si la retención se produce cuantitativamente a medida que el contaminante va alcanzando la superficie del sorbente, el proceso puede representarse matemáticamente mediante la ecuación siguiente:

$$m = \frac{K.A.C.t}{L}$$

donde:

- m* masa total del contaminante transferida al sorbente
- K* coeficiente de difusión o permeación del sistema
- A* área de la sección transversal de la entrada de los gases al captador
- L* longitud del camino de difusión o espesor de la membrana permeable
- C* concentración del contaminante en el aire exterior
- t* tiempo de exposición del captador a la atmósfera contaminada

Para cada tipo de captador pasivo la relación $\frac{K.A}{L}$ es una constante específica (*k*), que puede determinarse experimentalmente en el laboratorio para cada sustancia. De esta forma la ecuación resultante, después de la sustitución y transposición correspondiente de términos, es la siguiente:

$$C = \frac{k.m}{t}$$

Mediante esta fórmula simple puede calcularse entonces la concentración de la sustancia nociva en el aire, partiendo de la masa captada del contaminante y del tiempo de exposición del captador a las condiciones ambientales dadas.

Los captadores pasivos, llamados comúnmente dosímetros o monitores pasivos, se clasifican no sólo en dependencia del fenómeno físico químico que origina la transferencia de masa del gas o vapor hacia el sorbente – difusión o permeación-, sino también en función del propio proceso de retención, que puede ser adsorción (sobre un material adsorbente sólido), o absorción en medio líquido (por disolución o reacción química) o sólido (por reacción química o formación de amalgamas, como en el caso de los vapores de mercurio sobre una lámina de plata u oro).

Otra forma de clasificar los dosímetros pasivos es según la manera de realizarse la lectura de la medición, y se subdividen en dosímetros de lectura directa, en los cuales la medición se efectúa de forma inmediata, y los de lectura remota, que se deben enviar al laboratorio después de tomada la muestra para su análisis posterior.

Las ventajas principales de esta técnica de toma de muestras son las siguientes:

- Simplicidad en el diseño, construcción y empleo de los captadores pasivos.
- No requerimientos de sistemas mecánicos de aspiración del aire con sus correspondientes desventajas y dificultades.
- Bajo costo de los dosímetros.
- No requerimiento de personal adiestrado específicamente para que se dedique a este tipo de toma de muestras en los centros de trabajo.
- Posibilidad de determinación sencilla de la exposición promedio a los contaminantes ambientales durante períodos relativamente prolongados (de hasta ocho horas).
- Suficiencia de la representatividad del muestreo al poder realizarse éste de forma individual sin limitar prácticamente en nada las operaciones que tiene que ejecutar habitualmente el trabajador durante el

turno laboral.

- Probabilidad mínima de que se cometan errores de carácter personal en la toma de las muestras.
- No requerimiento de calibración y(o) mantenimiento periódicos de los dosímetros.

Entre las limitaciones fundamentales de la técnica dosimétrica pasiva se encuentran las siguientes:

- Necesidad de calibración previa de los sistemas de captación para cada sustancia nociva en cámaras especiales de atmósferas controladas.
- Los sistemas dosimétricos pasivos solamente pueden emplearse en la determinación de gases y vapores, no de aerosoles.
- Existen aún algunas dificultades técnicas para la obtención de muestras de corta duración con determinados tipos de dosímetros, sobre todo por falta de suficiente sensibilidad de los métodos analíticos empleados cuando las concentraciones en el aire son relativamente pequeñas.
- La presencia de vapor de agua en el aire en proporciones altas puede llegar a interferir en determinados tipos de captadores en que se emplean adsorbentes sólidos.

De manera general, los captadores que utilizan adsorbentes sólidos son más versátiles por ser poco selectivos; con ellos puede determinarse de forma simultánea más de una sustancia nociva gaseosa en el aire. Sin embargo, la dificultad principal con este tipo de dosímetro radica en la selección adecuada del adsorbente, puesto que si el proceso contrario a la adsorción, la desorción, es espontánea y significativa a la temperatura ambiental, la efectividad de retención del dosímetro disminuye considerablemente. Además, la alta humedad relativa del aire puede llegar a ser un factor de interferencia importante.

Otra experiencia positiva lograda por el laboratorio de Química Sanitaria Ocupacional del Instituto Nacional de Salud de los Trabajadores de La Habana en los últimos años, en relación particularmente con el desarrollo de medios detectores de contaminantes del medio laboral, ha estado precisamente centrada en la obtención y validación de diversos tipos de dosímetros pasivos sencillos y económicos, a la vez que suficientemente veraces, precisos, sensibles y específicos. Esta experiencia corrobora lo anteriormente planteado: la posibilidad y factibilidad de desarrollar y producir medios de detección y cuantificación de contaminantes químicos ambientales con el despliegue de exiguos recursos de uso general en prácticamente cualquier laboratorio, a la vez que posibilita, a través de este desarrollo, dotar a la inspección sanitaria estatal de los medios idóneos y en las cantidades suficientes para garantizar que los estudios higiénico sanitarios en los centros de trabajo con riesgo de exposición a sustancias químicas se realice con la calidad y sistematicidad requeridas.

Cuando las concentraciones de los gases y vapores en el aire son relativamente grandes o cuando los métodos de ensayo correspondientes son altamente sensibles, o en ambos casos inclusive, suele preferirse con cierta frecuencia la toma de muestras íntegras de aire (sin preconcentración de los contaminantes) mediante colectores apropiados, con el objeto de poder trasladarlas inalteradas al laboratorio para su análisis posterior. Los requerimientos fundamentales a que deben responder tales colectores para que puedan ser empleados con este fin son los siguientes:

- El material de que se fabrica el colector debe ser inerte a la acción de los gases y vapores contenidos en la muestra de aire a analizar.
- La capacidad del colector debe corresponder adecuadamente con el volumen mínimo necesario de muestra de aire, a fin de garantizar que sus concentraciones puedan ser detectadas con una sensibilidad analítica del orden de 0,3 a 0,5 veces el límite de exposición admisible respectivo.
- El colector debe ser manuable, resistente y fácil de transportar herméticamente cerrado.

Las técnicas más importantes para tomar las muestras íntegras de aire con colectores rígidos (pipetas de gases, frascos aspiradores, etc.) son las que se relacionan a continuación:

- Evacuación previa del aire contenido en el interior del colector mediante una bomba adecuada de alto vacío. El colector se cierra herméticamente y se abre por uno de sus extremos sólo en el lugar y momento de la toma de la muestra. Se cierra nuevamente, también de forma hermética, y se traslada al laboratorio para el análisis ulterior.
- Entrada del aire al colector mediante desplazamiento de un líquido contenido en él. En esta técnica es muy importante asegurarse de que los gases o vapores a analizar no se disuelvan o reaccionen con el líquido dado.

Las bolsas plásticas flexibles, en particular, necesitan ser insufladas con el aire a analizar, por lo que son más útiles en la toma de muestras de aire exhalado de los trabajadores expuestos a contaminantes tales como monóxido de carbono y vapores de disolventes orgánicos, entre otros.

La medición del volumen de aire de la muestra que se analiza tiene tanta importancia como la propia cuantificación analítica de la sustancia nociva retenida en el colector. Con el fin de efectuar la medición se utilizan diversos tipos de instrumentos y aparatos, que se clasifican de acuerdo con la magnitud física que son capaces de medir, esto es, volumen o gasto de aire.

Los aparatos más empleados para medir volúmenes de gases son los siguientes: frascos aspiradores, bombas manuales de aspiración, gasómetros, relojes de gases, espirómetros, etc. El diseño de estos instrumentos es muy variado, así como lo es su complejidad técnica y la exactitud y precisión de las mediciones que con ellos se efectúan.

Para la determinación del gasto de aire también se encuentra en el mercado un gran número de aparatos especiales, siendo los más comunes por su utilidad práctica en la Higiene Ocupacional los rotámetros, reómetros y orificios críticos, entre otros.

La medición del gasto con los rotámetros se basa en el principio mediante el cual una pieza pequeña de metal o plástico, conocida como flotador y que va colocada dentro de un tubo de vidrio ligeramente cónico por el que circula el fluido, flota, y la altura a la que lo hace es proporcional al gasto correspondiente. Los rotámetros son muy utilizados en la práctica cotidiana, ya que generalmente son manuales y económicos. Sin embargo, presentan el inconveniente fundamental de que pueden perder con relativa facilidad la calibración de fábrica por diversas causas, tales como la corrosión producida por agentes agresivos presentes en el aire o en el colector, las altas humedades relativas del aire, etc. Por ello se requiere verificar los rotámetros periódicamente, limpiarlos y mantenerlos en perfecto estado de funcionamiento.

Los reómetros, por su parte, son aparatos de fácil construcción en cualquier laboratorio y se fundamentan en la proporcionalidad existente entre la altura de una columna de un líquido y el gasto de la corriente de aire que fluye a través del equipo. La elevación del líquido en la columna se produce como consecuencia de la diferencia de presiones que se genera entre los dos extremos de un orificio reducido o estrangulamiento en el sistema de aspiración. Estos reómetros se fabrican de vidrio y se llenan con un líquido de alto punto de ebullición para evitar pérdidas por evaporación. Posteriormente a su llenado, se procede a la calibración correspondiente en el laboratorio.

Otro instrumento muy útil en la medición de gasto de aire es el denominado orificio crítico. El principio básico de la técnica consiste en el control del flujo del aire que se produce al pasar éste a través de un orificio circular pequeño, producto de la aplicación de un determinado vacío en el sistema. Al incrementarse paulatinamente el vacío, el gasto aumenta hasta alcanzar un valor máximo o crítico. Vacíos mayores que el crítico dejarán de producir un aumento adicional del gasto máximo. Esta técnica tiene una ventaja principal con relación a los otros métodos de medición, que es la gran estabilidad del gasto durante todo el tiempo que dura el muestreo, siempre que se asegure, por supuesto, que el vacío empleado sea superior al crítico. De esta forma se garantiza un error mínimo en la estimación del volumen de la muestra de aire analizada al conocerse el gasto crítico y el tiempo de duración del muestreo. Como desventaja se señala la necesidad de verificar sistemáticamente el gasto máximo que admite el orificio crítico, debido principalmente a la posibilidad de que el orificio se ensanche o estreche como consecuencia de la corrosión o acumulación de suciedad.

También en la práctica higiénico ambiental diaria pueden emplearse agujas hipodérmicas en sustitución

ción de los orificios críticos clásicos convencionales. A la aguja se le coloca un adaptador adecuado para utilizarla en el control del gasto de aire en el aparato de toma de muestras. El sistema es muy sencillo y, sobre todo, económico. Su intervalo de aplicación oscila entre 0,5 y 11 L/min, aproximadamente.

Para la aspiración del aire a través del equipo de toma de muestras pueden emplearse diversos tipos de sistemas y aparatos. Su elección adecuada se realiza de acuerdo con las condiciones en que se va a efectuar el muestreo, los volúmenes de muestras de aire a tomar y el gasto correspondiente.

Los aparatos probablemente más sencillos para la aspiración de aire son los frascos aspiradores, útiles para muestras relativamente pequeñas (de hasta 20 L aproximadamente) y con gastos menores que 1 L/min. La ventaja principal de estos frascos es su gran exactitud en la medición de los volúmenes de aire de las muestras, y la desventaja su poca maniobrabilidad en condiciones de terreno.

Las bombas manuales de aspiración también son sencillas y económicas, pero su principal dificultad está relacionada con el control del gasto de aire que penetra a la bomba. Con este fin se le puede colocar en la abertura de entrada del aire una aguja hipodérmica que controle el gasto máximo y garantice la retención eficiente de las sustancias nocivas en el colector. En general, las bombas manuales de aspiración se utilizan cuando los volúmenes necesarios de aire para las muestras son pequeños, de hasta 2 L aproximadamente. Volúmenes mayores equivalen a un gran esfuerzo del que realiza la toma de muestras al tener que efectuar más de 20 emboladas por cada una de ellas.

Los flujos de gases o líquidos a presión alta se emplean también para producir aspiración mediante un sistema apropiado de eyección. Esta técnica es especialmente útil cuando se posee una fuente adecuada de agua o aire a presión y cuando no pueden utilizarse otros aparatos de aspiración por diferentes motivos, por ejemplo, en minas subterráneas donde existe peligro de explosión por escape de gases y no pueden emplearse bombas de aspiración eléctricas.

Los aparatos que más se emplean en la actualidad para aspirar aire son las bombas eléctricas de vacío, y en especial las de baterías recargables. Las bombas que requieren energía eléctrica (corriente alterna o directa) tienen la posibilidad de alcanzar gastos de aire relativamente elevados y tiempos de muestreo relativamente prolongados.

Las bombas de aspiración con alimentación autónoma de energía facilitan el muestreo personal, ya que por lo general son compactas y ligeras, y pueden colocarse en la ropa del trabajador y acompañarlo a él durante el desempeño de las operaciones normales del puesto en la jornada total de trabajo. Las fuentes de energía de estas bombas son comúnmente baterías de níquel-cadmio recargables. Su principal inconveniente es que no permiten gastos de aire elevados, generalmente por encima de 5 L/min, y su costo relativamente alto.

Análisis de las muestras

El complemento necesario e imprescindible de toda toma de muestras de contaminantes químicos ambientales es la determinación analítica correspondiente, mediante la cual se estima cualitativa y cuantitativamente la presencia de los componentes químicos objetos del análisis.

Entre la toma de las muestras y el método de ensayo debe existir una correspondencia estrecha, que se manifieste básicamente a través de requerimientos técnicos específicos.

El desarrollo alcanzado por la Química contemporánea, en particular en el campo del Análisis Cuantitativo, ha permitido a la Química Sanitaria y a la Toxicología Ocupacional contar en la actualidad con un gran número de métodos y procedimientos analíticos diferentes, los cuales pueden ser aplicados directamente en las actividades inherentes a la higiene ocupacional. Técnicas tan disímiles en muchos aspectos como son la titrimetría y la activación neutrónica, por ejemplo, pueden encontrar, y encuentran siempre, aplicación práctica en la determinación de las concentraciones de sustancias nocivas en el aire.

Como en cualesquiera otras esferas del conocimiento humano, los procedimientos técnicos y metodológicos de investigación en nuestra disciplina deben ajustarse a determinados requerimientos básicos generales para que puedan resultar de utilidad práctica. Para ello, es necesario que dichos métodos sufran un *proceso de verificación*, entendido éste por un *conjunto de acciones que el laboratorio realiza previamente*

a la introducción del método en la rutina de trabajo, para comprobar y documentar que es competente para su uso. La elección correcta de uno u otro método debe realizarse, por una parte, sobre la base de las necesidades específicas, y por otra, de las posibilidades y alternativas que ofrezca cada técnica disponible en relación con los requisitos básicos preestablecidos. No obstante, toda técnica de ensayo que se emplee en este campo, más que de verificación, debe pasar por un *proceso de validación* completo antes de ser aceptado, el cual se define como *las mediciones realizadas para comprobar y describir que un método de ensayo opera en todo momento de acuerdo con las expectativas y los requisitos impuestos respecto a su precisión, uso, implantación y fuentes de error*.

Para la validación o verificación de un método de ensayo, deberá establecerse previamente un protocolo o plan de trabajo adecuado. El protocolo habrá de contener una recopilación de todos los requisitos que el método debe cumplir, y se fundamentará en los elementos básicos siguientes:

- Necesidades del cliente.
- Expectativas analíticas.
- Condiciones del laboratorio que tendrán un impacto directo sobre la validación o verificación.

Los elementos necesarios e imprescindibles a los que deben ser sometidos los métodos de ensayo durante el proceso de su validación interna completa, son los siguientes:

- *Veracidad*. En términos generales, se define la *veracidad o exactitud* como el *grado de identidad entre el valor observado o medido y el valor real*. Por otra parte, la *inexactitud* representa la *diferencia numérica absoluta entre la media de un conjunto de valores de mediciones repetidas y el valor verdadero*. Por tanto, la veracidad es una medida de la cercanía del resultado analítico al valor verdadero de la concentración de la sustancia química analizada en la muestra, es decir, que el resultado de un ensayo dado es tanto más exacto o veraz cuanto menor sea la diferencia entre la cantidad o concentración determinada analíticamente y el valor real correspondiente en la muestra analizada. Una veracidad baja en el análisis indica la existencia inexorable de un sesgo.

La veracidad se describe en realidad por un estimado de la inexactitud o sesgo. Sin embargo, generalmente la cantidad o concentración real de la sustancia dada en la muestra objeto de análisis se desconoce, y es necesario hallarla de forma indirecta. La veracidad tiene que estimarse principalmente, y por tanto, a través del análisis de la especificidad del método y de la recuperación analítica respectiva. Además, los errores en la calibración pueden influir negativamente en la veracidad.

Para determinar la mayor o menor veracidad de una técnica dada, se suele recurrir a su contrastación con un método bien establecido como de referencia o utilizando muestras patrones de confiabilidad reconocida. En los casos en que no se disponga de una referencia adecuada como las anteriormente señaladas, deberá recurrirse entonces a la contrastación con los resultados que se obtengan con la aplicación simultánea de otro(s) método(s) de ensayo que, aunque no puedan ser considerados como de referencia primaria, difiera(n) significativamente, al menos, en los fundamentos físico químicos correspondientes. El criterio de veracidad o exactitud en estos casos se basa en la igualdad (estadística) de resultados obtenidos mediante el procedimiento dado con relación a los determinados por los restantes métodos de ensayo aplicados. Para tener la completa certeza de que un método analítico particular sea suficientemente veraz, es necesario que se haya demostrado previa y exhaustivamente su especificidad y que se haya contrastado reiteradamente el procedimiento con otras técnicas de referencia sin que los resultados difieran significativamente desde el punto de vista estadístico.

El desarrollo y perfeccionamiento de nuevos métodos analíticos requiere de la comprobación reiterada de las exactitudes correspondientes, independientemente de la utilización de otros indicadores de calidad, por lo que la validación de estas técnicas nuevas debe sustentarse siempre en el empleo de otros procedimientos de referencia que hayan demostrado su prestigio a través de la práctica continuada. En la actualidad puede hablarse categóricamente de métodos de ensayo de referencia. Estos métodos, a través del desarrollo en sus trayectorias históricas, han sufrido toda una serie de pruebas que

han permitido demostrar su valor como instrumento de análisis físico químico. Tal es el caso de la determinación espectrofotométrica de arsénico con disolución reactivo de dietilditiocarbamato de plata en piridina y de la técnica, también espectrofotométrica, de análisis de plomo con disolución clorofórmica de ditionona. Hoy, un poco más allá, se habla de *método de referencia* como *aquel que ha sido investigado exhaustivamente mediante un ensayo colaborativo* (entre diferentes laboratorios) con resultados satisfactorios.

- *Especificidad*. Se define como *especificidad* de un método de ensayo su *capacidad o habilidad para medir la cantidad o concentración de un compuesto químico en forma exclusiva*. La *inespecificidad*, por su parte, se refiere al *posible efecto interferente que puedan provocar otras sustancias presentes en la muestra, disueltas o en suspensión, sobre la estimación de la concentración o cantidad de la sustancia investigada*. En términos generales, las interferencias pueden ser positivas, cuando el valor estimado de la concentración o cantidad en la muestra es superior al real, o negativas, cuando hay una disminución significativa del valor de la estimación.

Las interferencias en las determinaciones analíticas se deben esencialmente a tres tipos fundamentales de reacciones específicas, que son los siguientes:

- Cuando la sustancia interferente reacciona de la misma forma con el reactivo particular que la sustancia analizada (interferencia positiva).
- Cuando la sustancia interferente reacciona con la sustancia analizada y bloquea su total identificación con el reactivo de referencia (interferencia negativa).
- Cuando la sustancia interferente se combina con el reactivo específico evitando que éste reaccione con la sustancia analizada (interferencia negativa).

Las especificidades de distintos métodos analíticos difieren sensiblemente entre sí. A cada método se asocian determinadas clases de interferencias, que deben ser identificadas y analizadas con rigor para evitar cualquier tipo de sesgo posible en el ensayo.

Las interferencias pueden afectar considerablemente la exactitud de un método analítico. Puede ocurrir, y de hecho ocurre, que un mismo método no pueda ser aplicado en tipos diferentes de muestras o, al menos, de la misma forma, puesto que si las sustancias concomitantes son diferentes, puede que interfieran de distintas maneras en las determinaciones. Por tanto, cada método analítico debe ser probado exhaustivamente para cada tipo de posible interferencia antes de poder ser considerado aquél como válido. Además, en la metodología correspondiente deben señalarse, con el mayor rigor posible, todas las interferencias que se conozcan y la magnitud del efecto que puede producir cada una.

La especificidad de un método de ensayo puede verse afectada por otras causas diferentes, entre ellas la inespecificidad de los aparatos de medición, la calidad de los reactivos químicos empleados, etc.

Por otra parte, dada la diversidad y complejidad de las muestras ambientales, laborales en particular, es importante conocer las sustancias que acompañan habitualmente a la sustancia objeto de análisis a la hora de elegir el método analítico idóneo desde el punto de vista de la especificidad. No obstante, el método elegido no tiene que ser siempre aplicable cualesquiera sean las condiciones ambientales, sino que, por el contrario, en cada situación concreta un método puede ser aplicado o no, en función de las posibles interferencias y los niveles de sus concentraciones en el aire.

- *Curva patrón*. La *curva patrón* o *escala de referencia* de un método de ensayo *es la que refleja la relación entre la cantidad o concentración del analito en una porción de ensayo de la muestra y la respuesta o señal de la medición resultante*. La respuesta de la medición debe determinarse utilizando, al menos, seis puntos de medición diferentes. Las determinaciones deben realizarse sobre muestras de referencia o sobre blancos de muestra, a las que se les ha añadido el analito en concentraciones exactamente distribuidas cubriendo completamente el intervalo de trabajo. Los resultados se presentan en forma gráfica y, de ser la regresión lineal, se deberá expresar explícitamente la ecuación correspondiente (estimada mediante el método estadístico de los mínimos cuadrados) y el coeficiente de correlación r (que deberá ser mayor o igual que 0,999). Cuando no es posible lograr la linealidad, la escala de referencia para el

intervalo de concentración de interés deberá fundamentarse en puntos suficientes para determinar con exactitud la función no lineal resultante, y se calculará entonces el coeficiente de curvatura \underline{n} , que deberá ser mayor que 0,9 y menor que 1,1.

- *Intervalo de concentración o de medición.* Se refiere al *intervalo de concentración del analito en la muestra que cumple con los requisitos de calidad del método, demostrado experimentalmente.* Todo método, en mayor o menor medida, tienen una sensibilidad limitada que restringe el intervalo de concentración para el cual es aplicable. Al límite inferior se le denomina límite de cuantificación, y será discutido en el apartado referido a sensibilidad. El límite superior, por otra parte, es importante sobre todo en métodos que requieren de estandarización. En los métodos espectrofotométricos, por ejemplo, se observa linealidad en un cierto intervalo de trabajo, pero a concentraciones mayores, la curva se inclina indefectiblemente hacia el eje de las concentraciones. En estos casos debe, al menos, definirse el intervalo de linealidad y en qué medida se cumplen a lo largo de él los requisitos de veracidad y precisión.
- *Recuperación.* La *recuperación* es la *proporción del compuesto analizado en la muestra original que llega al paso final de la medición, tomando en cuenta, por supuesto, la porción de ensayo, y que da lugar a la señal registrada.* Sólo se recupera el 100 % en condiciones ideales, aunque en la práctica algunas veces pueden obtenerse resultados satisfactorios próximos al 100 %.

Las razones por las cuales pueden ocurrir pérdidas son muchas, por ejemplo, durante la extracción incompleta con disolventes, en la volatilización parcial del analito durante la incineración de las muestras, etc.

Normalmente es necesario hacer algún tipo de ajuste o corrección para evitar que la recuperación incompleta altere significativamente los resultados del análisis. El ajuste puede efectuarse con resultados satisfactorios si los patrones de calibración o de referencia se someten a procesos exactamente iguales que los de las muestras, obteniéndose de esta forma una recuperación igual en ambos casos, y por tanto, una compensación. Esta suposición, sin embargo, no necesariamente tiene que ser verídica, sobre todo cuando las muestras y los materiales de referencia no son lo suficientemente iguales o parecidos.

Otro método para corregir la recuperación incompleta consiste en la utilización de patrones internos que se asemejen lo suficiente a los compuestos químicos analizados. Mediante este procedimiento se puede calcular la recuperación de la sustancia objeto del análisis partiendo de la recuperación del patrón interno obtenida después de la adición correspondiente. Esta técnica se emplea frecuentemente en la cromatografía de gases.

El método de adición de estándar también permite corregir la falta de recuperación total. Las muestras se analizan por duplicados con una cantidad conocida de la sustancia a analizar agregada a una de las réplicas. La recuperación se calcula entonces por el aumento de la señal debido a la cantidad añadida del estándar.

Una de las causas más frecuentes de recuperación incompleta está dada en muchas técnicas por el gran número de pasos a desarrollar durante el procedimiento analítico. Otro factor importante puede ser el de las interferencias, por ejemplo, los silicatos, el aluminio y los fosfatos en la determinación de cadmio por espectrofotometría de absorción atómica.

Cuando la recuperación excede el 100 %, la causa principal puede ser la contaminación de las muestras correspondientes y los reactivos empleados de mala calidad. Esto suele ocurrir con cierta frecuencia en el análisis de trazas metálicas.

- *Precisión.* La *precisión* es el *grado de concordancia entre mediciones repetidas varias veces en una misma muestra bajo circunstancias específicas,* y carece de valor numérico. La precisión de un análisis es, por tanto, la uniformidad de los resultados del análisis repetido, independientemente del valor verdadero de la cantidad o concentración de la sustancia química analizada. Por otra parte, la *imprecisión* se expresa como la *dispersión de los resultados obtenidos en la medición alrededor de su valor central al aplicarse varias veces el ensayo en condiciones idénticas de trabajo.* Esta imprecisión se expresa numéricamente como desviación estándar o típica o como coeficiente de variación, y representa la falta de uniformidad en los resultados del análisis repetido, lo que puede describirse en términos de va-

riación estadística entre réplicas, por ejemplo, como una o dos desviaciones típicas (se refiere habitualmente como 95 % del área de probabilidad) o como coeficiente de variación. A esta imprecisión suele llamársele, aunque erróneamente, precisión.

En la imprecisión intervienen muchos factores, los cuales pueden contribuir al aumento de los errores casuales en la estimación, como son el número de pasos en el desarrollo analítico, las fluctuaciones de las señales de los instrumentos de medición, etc. El hombre también puede influir notablemente en la imprecisión de los resultados; la pericia y experiencia del analista son fundamentales para garantizar una buena precisión. Generalmente el análisis es tanto más preciso cuanto más cuidadoso y experimentado es el técnico que realiza la determinación.

La pureza de los productos y reactivos químicos, así como la calidad de los instrumentos de medición, pueden aumentar o disminuir la imprecisión. Ésta también depende de la concentración de la sustancia química en la muestra; cuando las concentraciones o cantidades a medir son relativamente bajas, el valor numérico de la imprecisión aumenta, por lo que el método en este intervalo es menos preciso.

Cuando se hace referencia a la precisión, se utilizan con frecuencia los términos repetibilidad y reproducibilidad. La *repetibilidad* expresa generalmente la *precisión en serie*, es decir, cuando las réplicas se procesan simultáneamente en condiciones idénticas de trabajo. En este caso las desviaciones del valor central son mínimas, por lo que la imprecisión se aproxima a la varianza en condiciones óptimas de desarrollo del método. En cambio, el término *reproducibilidad* se acostumbra a utilizar, por ejemplo, cuando se desea determinar la *imprecisión día a día o entre diferentes laboratorios, analistas, etc.* Este tipo de imprecisión se acerca más a la imprecisión efectiva de un análisis, que no siempre se realiza con el máximo de rigor.

A pesar de que los términos repetibilidad y reproducibilidad parecen estar suficientemente bien definidos, en realidad no lo están totalmente, pues subsisten ciertas ambigüedades tales como qué técnico realiza el análisis, si se usa un mismo equipo o no para todas las determinaciones, etc. Por tanto, es importante a la hora de emplear cada definición en la práctica diaria, evitar cualquier tipo de ambigüedad y especificar correctamente las condiciones en que se va a proceder para su obtención, con el objeto de que los resultados sean reproducibles y tengan validez en el control de la calidad de los análisis correspondientes.

La precisión no se relaciona orgánicamente con la exactitud. Así pues, un método analítico con alta precisión puede ser poco exacto y viceversa. En aquellos casos en que la técnica sea poco precisa, es condición necesaria, al menos, que se repita cada muestra varias veces para asegurarse de que el valor promedio obtenido sea lo más próximo posible al real, garantizando de esta forma la veracidad de los resultados.

- **Sensibilidad.** Se define como la *cantidad o concentración mínima detectable por un método analítico dado*, o también *la medida de la magnitud de respuesta causada por una cierta cantidad o concentración del analito*; en otras palabras, la cantidad o concentración mínima diferenciable de cero.

La *sensibilidad absoluta* se expresa en unidades de masa (ng, µg, mg, etc.) o volumen (µL, mL, etc.), mientras que la *sensibilidad relativa* se caracteriza por su expresión en unidades de concentración (mg/mL, mg/g, mL/mL, %, etc.).

En múltiples ocasiones, la determinación de la cantidad o concentración mínima de la sustancia química en el material de referencia no es tan sencilla como puede parecer a primera vista, puesto que puede estar influida por la presencia de otras sustancias interferentes y(o) por el nivel de ruido (background) que introduce el medio de medición correspondiente. Por esta razón, la sensibilidad puede y debe definirse entonces como la *cantidad o concentración del elemento o compuesto químico que produce una señal equivalente a \bar{n} veces la magnitud de la fluctuación o ruido de fondo*. Esta definición es útil especialmente cuando se trata de métodos instrumentales de análisis físico químico. La magnitud de las fluctuaciones se estima mediante la desviación estándar o típica de muestras repetidas. Tomando como base este criterio, se establecen entonces los llamados límite de detección y límite de cuantificación.

Se entiende por *límite de detección* la *cantidad o contenido de un analito que corresponde a la señal*

más baja que, con cierta confianza estadística, puede ser interpretada como un indicador de que el analito está presente en la porción de ensayo, pero no necesariamente permitiendo su cuantificación exacta.

En cambio, el *límite de cuantificación*, también denominado *límite de determinación*, es la *cantidad o concentración más baja del analito en la porción de ensayo de la muestra que puede ser determinada cuantitativamente con cierta confianza estadística.*

En términos prácticos, tanto el límite de detección como el de cuantificación se suelen estimar a partir de la determinación de la cantidad o concentración del analito en un número de réplicas (no menor que 20) del blanco de muestra. El límite de detección se calcula entonces como tres veces la desviación estándar de la media obtenida de los resultados del blanco de muestra (para una confianza estadística de 99 %), mientras que el de cuantificación se establece como 10 veces dicha desviación típica.

La forma de determinar la masa o concentración mínima está estrechamente vinculada con el método analítico de que se trate. En las técnicas polarográficas, por ejemplo, la sensibilidad se halla mediante la longitud (altura) de la onda polarográfica que corresponde a determinada concentración de la disolución respectiva. En cambio, en los procedimientos fotométricos la sensibilidad se determina en función del "límite de visibilidad", es decir, de la absorción o emisión mínima detectable. Se acepta generalmente, en estos casos, un valor de absorbancia de 0,05 como el más adecuada para determinar numéricamente la sensibilidad, ya que este valor corresponde aproximadamente con el límite de visibilidad del ojo humano para las radiaciones visibles del espectro electromagnético.

Es importante señalar que en algunos métodos específicos el concepto de *sensibilidad* difiere del de *límite de detección*. En la espectrofotometría de absorción atómica, por ejemplo, se acostumbra a definir la *sensibilidad* (o *concentración característica*) como la *cantidad o concentración del elemento dado que produce una señal de absorción de la radiación incidente de un 1% (0,0044 unidades de absorbancia)*. En estos casos el valor numérico de la sensibilidad puede alejarse significativamente del límite de detección verdadero.

La sensibilidad de un método analítico puede mejorarse en determinados casos y dentro de ciertos límites. Por ejemplo, mediante la preconcentración de las muestras se mejora proporcionalmente la sensibilidad. Esto puede verse mejor en las técnicas de análisis del aire cuando las muestras de los contaminantes ambientales se toman por separación directa de los restantes componentes del aire; si se aumenta el volumen de aire de la muestra, incrementa proporcionalmente la cantidad del analito a determinar y el procedimiento entonces es más sensible. Por supuesto, la sensibilidad en esta ocasión es la relativa a la concentración mínima detectable en el aire.

En muchas oportunidades a la hora de elegir un método analítico adecuado entre otros varios, se utiliza el criterio de la sensibilidad. Los métodos de ensayo presentan sensibilidades muy variadas, y para seleccionar el idóneo es necesario tomar en consideración que la sensibilidad correspondiente sea numéricamente menor que la cantidad o concentración mínima que pueda esperarse en las muestras respectivas.

Más recientemente, se viene aceptando como otro indicador de calidad de los métodos de ensayo la llamada *robustez*, que se define como *la influencia en la sensibilidad de un método analítico ante desviaciones menores en las condiciones experimentales del método*. Se estima como robusto el método que no es influido significativamente por tales condiciones.

Existen otros indicadores generales que aunque no son imprescindibles, deben tomarse en consideración cuando se selecciona el método de ensayo idóneo de entre varios. Ellos son, entre otros, el tiempo necesario para el análisis, el costo por muestra singular y en serie y la sencillez o complejidad relativa de la determinación.

Los requerimientos metodológicos generales para la selección de los métodos de ensayo del aire de la zona de trabajo se elaboran sobre la base de los parámetros mencionados anteriormente. Cada organización o institución establece entonces los requisitos específicos correspondientes, tomando en cuenta las necesidades y las posibilidades reales de cumplimiento. En general, los requisitos básicos de más amplia aceptación a nivel internacional para las técnicas de análisis químico del aire del ambiente laboral son los siguientes:

TOXICOLOGÍA EN SALUD OCUPACIONAL

- La sensibilidad del método debe garantizar que puedan detectarse con suficiente precisión concentraciones de la sustancia nociva en el aire del orden de, al menos, 0,1-0,5 veces el límite admisible correspondiente de exposición. El intervalo de aplicación debe extenderse, además, hasta no menos de 5-10 veces dicho límite admisible.
- La imprecisión (error total) de la determinación (incluido el error analítico y el de la bomba de muestreo), expresada como coeficiente de variación, SrT, para un nivel de confianza de 95 %, no debe exceder de 10 %. A su vez, la exactitud (estimada por el sesgo más el error total de la determinación) no debe ser mayor que 25 %.
- El método de ensayo debe ser específico en presencia de otras sustancias químicas que acompañen habitualmente al contaminante de referencia en los ambientes laborales. El método sólo puede ser aplicado si se tiene la certeza total de la ausencia de las posibles interferencias en el aire o cuando sus concentraciones correspondientes son incapaces de producir efectos interferentes. De todas formas, las posibles interferencias deberán ser especificadas en los documentos normalizativos referentes a los métodos de ensayo correspondientes, los intervalos de concentración en que interfieren y, de ser factible, sus formas de eliminación.
- Las mediciones analíticas no deben sustentarse bajo ninguna circunstancia en valoraciones subjetivas (apreciativas) del analista ni depender en proporción significativa de su habilidad y destreza en el laboratorio.

Cuando el método de ensayo se selecciona con el objeto de su normalización e implantación en distintos laboratorios con características y recursos diferentes, deben tomarse también en consideración otros requisitos no menos importantes desde ese punto de vista, como son el tiempo de análisis y costo por muestra singular y en serie, la mayor simplicidad posible de la determinación, etc.

En realidad, en la Toxicología Ocupacional, por la diversidad y complejidad de los análisis que se propone efectuar, pueden aplicarse, en principio, todos los métodos conocidos de la Química Analítica contemporánea, desde los más sencillos hasta los que se caracterizan por una complejidad manifiesta. Ya hemos visto anteriormente los elementos necesarios a considerar en la elección correcta del método idóneo en cada situación concreta. A continuación, relacionaremos las técnicas que en la actualidad se emplean con mayor frecuencia en el análisis químico del aire, así como un pequeño bosquejo de sus fundamentos principales y aplicaciones.

Métodos, procedimientos, equipos e instrumentos para el análisis de las concentraciones de las sustancias nocivas en el aire del ambiente ocupacional

Para la determinación cuantitativa de las concentraciones de una sustancia nociva dada en el aire de la zona de trabajo, se requiere, primero, seleccionar el método idóneo atendiendo a un sinnúmero de circunstancias descritas y analizadas con anterioridad. El método que se seleccione, por supuesto, deberá cumplir con las exigencias correspondientes en cuanto a la toma de muestras y al análisis.

En lo relativo a los equipos e instrumentos a emplear, de igual forma éstos deberán cumplir con los requisitos que se establezcan en el documento normalizativo del método de ensayo respectivo. Son muchos y muy variados los instrumentos y equipos disponibles en el mercado que pueden ser utilizados con estos fines; sólo hay que saber, de acuerdo a las características técnicas de cada uno, si puede ser utilizado o no.

Como ha sido explicado exhaustivamente antes, hoy en día existen en la bibliografía internacional muchos métodos de ensayo confiables para la determinación de los contaminantes químicos en el aire del ambiente laboral. No obstante, podemos encontrar métodos desde los más sencillos –gravimétricos, titrimétricos y ópticos, por ejemplo- hasta métodos altamente sofisticados, como son los de cromatografía gaseosa-espectrometría de masa y los de activación neutrónica, entre otros. Por supuesto, la elección de uno u otro dependerá en alto grado de los métodos disponibles, pero mucho más de la pericia y experiencia del responsable de realizar las mediciones correspondientes. Lo más importante a tener presente de todo esto es que, siempre que sea posible y factible, deberán realizarse mediciones que permitan una esti-

mación objetiva del riesgo de exposición a la sustancia nociva dada, y no dejar sólo la valoración en manos de la experiencia y apreciación subjetiva de quien realiza el estudio higiénico ambiental.

4. EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE LA EXPOSICIÓN OCUPACIONAL A LOS AGENTES QUÍMICOS

Concepto de monitoreo biológico

La exposición ambiental profesional a sustancias nocivas puede condicionar la aparición de determinados cambios significativos en la fisiología normal del organismo cuando no se toman a tiempo las medidas de seguridad adecuadas para un puesto de trabajo dado en el que el riesgo puede estar presente. Tras la absorción por cualquier vía de las sustancias quimiotóxicas, se produce una respuesta concreta del organismo, cuyas características y magnitud dependen del ente nocivo específico y de la dosis absorbida correspondiente. La respuesta biológica se manifiesta y refleja en la alteración de determinados parámetros internos y(o) externos del organismo. Los externos pueden ser los síntomas y signos que refiere el individuo durante el examen clínico y que proporcionan al médico algunos de los elementos necesarios e imprescindibles para establecer el diagnóstico clínico correspondiente de intoxicación. Por otra parte, también en el interior del organismo se operan cambios que no necesariamente tienen que reflejarse en forma de síntomas y signos externos, y, lo que es más importante, pueden comenzar a producirse a partir del mismo momento en que la sustancia nociva dada se pone en contacto con el organismo, mucho antes de que se manifieste evidentemente la intoxicación clínica. Es obvio, entonces, que la detección de los primeros cambios internos puede y debe contribuir tanto a la determinación de la magnitud de la exposición ambiental como a la prevención de la propia enfermedad u otro tipo de alteración irreversible de salud entre los trabajadores. Recordemos que muchas de las intoxicaciones profesionales crónicas por sustancias nocivas, cuando se declaran como tales, son prácticamente irreversibles, por lo que es necesario detectarlas y controlarlas en sus primeros estadios cuando aún los cambios puedan considerarse como reversibles. Es precisamente el llamado en la actualidad *monitoreo biológico de exposición* el que puede contribuir en gran medida a establecer criterios de prevención de enfermedades profesionales producidas por factores químicos del ambiente laboral.

De manera general, el *monitoreo biológico* se define como *la medición o evaluación repetitiva y(o) sistemática de agentes químicos, sus metabolitos o productos de su acción en tejidos, secreciones, excreciones, aire exhalado o cualquier combinación de éstos, para evaluar la exposición o riesgo a la salud, adoptando en la comparación una referencia apropiada*. El monitoreo biológico, en particular, debe comprenderse y tratarse diferenciadamente de la *vigilancia de salud*, definida ésta como *los exámenes médico fisiológicos periódicos de trabajadores expuestos a riesgos profesionales con el objetivo de proteger su salud y prevenir enfermedades y otras alteraciones de salud relacionadas con la ocupación*.

Las definiciones de monitoreo biológico y vigilancia de salud son componentes separados de un proceso continuo que va desde la identificación y cuantificación de los agentes nocivos y sus metabolitos en el organismo, hasta la detección de una enfermedad temprana.

Para el caso particular de la detección de efectos biológicos precoces, se ha propuesto la definición de *monitoreo biológico de efectos*, que se refiere específicamente a *la medición de un cambio bioquímico reversible causado por la absorción de una sustancia nociva, cuyo grado no alcance la magnitud de aquellos otros cambios asociados con un efecto patológico irreversible conocido*.

El *monitoreo biológico de exposición*, en consecuencia, debe comprender tanto las mediciones que se realizan para determinar -en conjunción con el monitoreo ambiental- los niveles de la exposición ambiental de los trabajadores a los agentes nocivos, como las relativas a la detección de los primeros cambios bioquímicos reversibles producidos en el organismo de los sujetos expuestos. Recordemos, reiterando lo anteriormente expuesto, que el monitoreo biológico de exposición tiene como propósito supremo contribuir a prevenir efectos

de salud inducidos por la exposición a las sustancias químicas, estableciendo de esta manera las bases para la evaluación de la entrada de los agentes tóxicos al organismo y del riesgo relativo.

Ahora bien, es conocido que para una misma dosis externa de un agente nocivo dado, la progresión de la exposición a la enfermedad se manifiesta de formas diversas entre individuos diferentes. Existen muchas etapas intermedias que pueden manifestarse diferenciadamente de un individuo a otro. No obstante, refiriéndonos expresamente a la exposición, ésta puede ser evaluada determinando las concentraciones de la sustancia nociva en el aire de la zona de trabajo (monitoreo ambiental) o mediante la estimación de determinados parámetros o indicadores biológicos (monitoreo biológico). Hablando con propiedad, el monitoreo biológico de exposición a sustancias químicas representa la medición de la sustancia, metabolitos y(o) productos de su acción en diversos biomedios, reflejando en ocasiones no sólo la exposición, como ya dijimos, sino también la ocurrencia de efectos biológicos no adversos y reversibles. Por otro lado, la detección de efectos adversos, que indican obviamente que la exposición es o ha sido excesiva, debe incluirse en un programa de detección temprana de daños a la salud, y no propiamente en el de monitoreo biológico de exposición. Por supuesto, la distinción entre efectos adversos y no adversos no siempre es suficientemente clara y explícita, para lo que en un simposio internacional sobre monitoreo biológico, auspiciado por la Agencia de Protección del Medio Ambiente (EPA) de los EEUU de América, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Comisión de las Comunidades Europeas (CEC), se propuso que se considere *efecto adverso si existe un daño de la capacidad funcional, una disminución de la capacidad para compensar una tensión adicional, una disminución de la habilidad de mantenimiento de la homeostasis y una susceptibilidad incrementada a otras influencias ambientales, o si tales daños se estima que puedan llegar a manifestarse en un futuro cercano.*

El objetivo primordial del monitoreo biológico de exposición es asegurar que la exposición de los trabajadores no constituya un riesgo inaceptable para su salud; esta actividad es, en esencia, eminentemente preventiva.

Marcadores biológicos, concepto y clasificación

El término *biomarcador* (o *marcador biológico*) abarca las *mediciones que puedan reflejar la interacción entre el sistema biológico humano y un agente potencialmente nocivo, que puede ser químico, físico o biológico* (nos referiremos en lo adelante, por supuesto, exclusivamente a los agentes químicos). La respuesta que se mide puede ser, a su vez, funcional y fisiológica, bioquímica a nivel celular o una interacción molecular.

En la evaluación de riesgos, los biomarcadores tienen utilización en la identificación de agentes nocivos ambientales, en la evaluación de la exposición y en la asociación de una respuesta concreta del organismo con la probabilidad de ocurrencia de una enfermedad o alteración del estado normal de salud. Mediante estudios de la interacción entre la exposición química y el organismo, pueden llegar a establecerse determinados criterios de selección de biomarcadores indicativos de exposición, efecto, susceptibilidad y(o) respuesta(s) tóxica(s) frente a los agentes nocivos.

La reacción específica a la exposición a sustancias quimiotóxicas depende básicamente de las características inherentes y adquiridas del sujeto, las propiedades y formas de presentación de las sustancias en el ambiente y las circunstancias en que ocurre el contacto con el organismo. El resultado de esta interacción puede no tener un efecto determinado, puede tener algún efecto adverso reversible y puede presentar toxicidad con morbilidad.

En términos generales, la salud humana se ve afectada por prácticamente todas las actividades que realiza el individuo, el cual está expuesto de forma continua a diversos agentes químicos presentes en el medio ambiente externo, incluyendo el agua, el aire, el suelo y los alimentos, y aunque la diferenciación de la exposición se realiza frecuentemente por conveniencias particulares, las consideraciones más importantes para evaluar el riesgo están dadas por la dosis, duración y frecuencia de la exposición.

La selección de biomarcadores apropiados tiene una importancia crítica, debido a las diversas oportunidades que se presentan para una mayor precisión en la evaluación del riesgo en individuos o grupos de la población, con las consiguientes implicaciones en la mitigación y protección de la salud. No obstante, la selección adecuada dependerá en última instancia del estado de desarrollo del conocimiento científico en cada momento, y estará influida por otros factores sociales, éticos y hasta económicos. Por estas razones, la identificación de biomarcadores factibles de ser aplicados debe ser objeto de la investigación y cooperación interdisciplinaria. La definición más precisa del riesgo asociado a la exposición a sustancias químicas permitirá una intervención preventiva efectiva para proteger la salud humana tanto en circunstancias generales como particulares.

Los biomarcadores empleados en la actividad de Salud de los Trabajadores, en particular, pueden clasificarse en tres grupos fundamentales, que son los siguientes:

- *Biomarcadores de exposición:* Sustancia(s) exógena(s), su(s) metabolito(s) o producto(s) de la interacción entre el agente xenobiótico y alguna molécula o célula diana, que se determina(n) en un biomedio o compartimento dado del organismo.
- *Biomarcadores de efecto:* Alteraciones bioquímicas, fisiológicas, conductuales u otras medibles en el organismo y que, dependiendo de la magnitud, pueden reconocerse como asociadas a un establecido o posible deterioro de la salud o enfermedad.
- *Biomarcadores de susceptibilidad:* Indicadores de una habilidad inherente o adquirida del organismo que responde al reto que impone la exposición a una sustancia xenobiótica específica.

También la clasificación de los biomarcadores puede efectuarse, atendiendo a la forma específica en que se realice la medición, en los grupos siguientes:

- *Determinación del agente químico o su(s) metabolitos(s) en un medio biológico o aire exhalado.*
- *Cuantificación de efectos biológicos (no adversos y reversibles) referidos a la dosis interna.*
- *Medición de la cantidad o concentración del agente químico activo que interactúa con las moléculas diana o sustitutas.*

La mayoría de las pruebas disponibles hoy en día para el monitoreo biológico de exposición recaen en la determinación de las sustancias químicas o sus metabolitos en especímenes biológicos, de los cuales los más utilizados son la orina, la sangre y menos frecuentemente el aire exhalado.

De acuerdo con su especificidad, estas pruebas pueden clasificarse en dos subgrupos, que son los siguientes:

- *Pruebas selectivas,* basadas en la medición directa de la sustancia química como tal o su(s) metabolito(s) en un biomedio dado. La sustancia inalterada se determina cuando ésta no se transforma o su transformación es pobre, cuando no se tiene conocimiento de sus posibles metabolitos, cuando el nivel de la exposición ha sido demasiado bajo para una cantidad significativa de metabolito(s) a producir, cuando se requiere un alto grado de especificidad o cuando no se encuentran disponibles métodos suficientemente sensibles para la detección de los metabolitos.
- *Pruebas no selectivas,* utilizadas como indicadores no específicos de exposición a un grupo más o menos grande de sustancias químicas. Tal es el caso, por ejemplo, de las pruebas de actividad mutagénica de la orina. Debido a la inespecificidad de estos procedimientos y a la existencia de una gran variabilidad individual, estas pruebas no pueden utilizarse usualmente para monitorear la exposición sobre una base individual, pero con un adecuado grupo de contraste (grupo control) ellas pueden ser realmente útiles como indicadores cualitativos para identificar grupos en riesgo.

El segundo grupo de biomarcadores incluye aquellos que se basan en la cuantificación de efectos no adversos relacionados con la dosis interna. El término de dosis interna puede representar diferentes conceptos: a) cantidad de la sustancia química absorbida recientemente, b) cantidad almacenada en uno o varios compartimentos del organismo o en todo el cuerpo, o c) cantidad o concentración del agente químico unido a los sitios críticos de acción. Estos marcadores biológicos, por lo general, no son suficientemente específicos y requieren de, al menos, algún conocimiento del mecanismo de acción de la sustancia química. Un ejemplo clásico lo tenemos en la determinación de la actividad colinesterásica en suero para evaluar la exposición a plaguicidas organofosforados y carbamatos.

Las pruebas del tercer grupo o categoría permiten la estimación directa o indirecta de la cantidad o concentración del agente químico que interactúa con los sitios de acción, y representan los indicadores ideales en el monitoreo biológico, ya que posibilitan la evaluación del riesgo a la salud con mayor exactitud y precisión que con cualquier otro tipo de procedimiento. El ejemplo más significativo lo tenemos en la determinación de carboxihemoglobina en la exposición a monóxido de carbono. Lamentablemente, no siempre el sitio diana (de

TOXICOLOGÍA EN SALUD OCUPACIONAL

acción) es suficientemente asequible, lo que hasta el presente ha limitado considerablemente las expectativas del monitoreo biológico, aunque se trabaja por la obtención de una nueva generación de pruebas basadas en técnicas inmunológicas y de cromatografía de gases-espectrometría de masa.

Usos del monitoreo biológico en Salud ocupacional

El proceso de evaluación de los riesgos a la salud humana asociados a la exposición a sustancias químicas es, obviamente, multifacético, e incorpora los componentes fundamentales siguientes:

- *Identificación del riesgo.* Permite confirmar que la sustancia química es capaz, en circunstancias apropiadas, de causar un efecto adverso en humanos.
- *Evaluación de dosis-respuesta.* Posibilita establecer la relación cuantitativa entre dosis y efecto en el organismo.
- *Evaluación de la exposición.* Identifica y define las exposiciones que ocurren o han de ocurrir en poblaciones humanas.

La caracterización del riesgo es la síntesis de la información cualitativa y cuantitativa que describe el riesgo estimado a la salud humana de una exposición ambiental anticipada.

En general, los biomarcadores pueden usarse con múltiples fines y propósitos, siendo los fundamentales los siguientes:

- Para evaluar la exposición (cantidad absorbida o dosis interna) individual y(o) colectiva, lo mismo si ha sido a través de la dieta o procedente de otras fuentes ambientales u ocupacionales.
- Para determinar efecto(s) biológico(s).
- Para estimar susceptibilidad individual.
- Para elucidar las relaciones causa-efecto y dosis-efecto en la evaluación de riesgo a la salud.
- En el diagnóstico preclínico y clínico de intoxicaciones.
- Para identificar grupos en riesgo.
- Con fines de vigilancia epidemiológica en salud ocupacional.
- Para evaluar el cumplimiento o no de medidas higiénico sanitarias establecidas, entre ellas el uso de medios de protección individual y(o) colectiva.

Los biomarcadores de exposición pueden emplearse para confirmar y evaluar la magnitud de la exposición de individuos o poblaciones a una sustancia en particular. Los biomarcadores de efectos, por otra parte, posibilitan documentar adecuadamente las alteraciones preclínicas o efectos adversos a la salud. De esta forma, la unión de biomarcadores de exposición y de efecto contribuye positivamente a la definición de las relaciones dosis-respuesta, mientras que los de susceptibilidad ayudan a dilucidar el grado de respuesta a la exposición mostrada en los sujetos.

Durante muchos años se ha utilizado el monitoreo biológico para evaluar la exposición de los trabajadores y para evaluar y establecer clínicamente la administración de agentes terapéuticos, proporcionando la identificación y el engranaje entre la exposición externa, la dosis interna y los eventos de salud. Sin embargo, existe la necesidad imperiosa de identificar y validar para cada órgano y sistema aquellos parámetros característicos indicativos de disfunción inducida, toxicidad clínica o cambio patológico, así como establecer la especificidad y sensibilidad de cada marcador biológico y su método o procedimiento de medición.

En diagnóstico preclínico y clínico, el monitoreo biológico puede ser utilizado en las actividades específicas siguientes:

- Confirmación de diagnósticos de intoxicación aguda o crónica.
- Evaluación de la efectividad de un tratamiento dado.
- Evaluación del pronóstico de casos individuales.

Para este fin debe estar disponible el conocimiento bien establecido de la relación entre el(los) biomarcador(es) y los eventos de salud producidos.

En la determinación de grupos de la población en riesgo, éstos pueden ser identificados por desviaciones de la normalidad establecidas mediante biomarcadores de exposición y(o) efectos, reflejándose las variaciones individuales en términos estadísticos.

También muchos programas de vigilancia epidemiológica en Salud de los trabajadores contemplan la utilización de biomarcadores adecuados, cuyas metodologías correspondientes representan efectividad y bajo costo, salvando las distancias oportunas en lo que respecta a las diferencias entre el monitoreo biológico y la vigilancia o monitoreo de salud.

Los biomarcadores pueden, adicionalmente, ser muy útiles para evaluar, por ejemplo, el uso adecuado o no de los medios de protección individual y(o) colectiva entre los trabajadores, y complementar las mediciones ambientales de los agentes químicos con las de efectos potenciales a la salud reconocidos y que pueden ser sujetas a controles regulatorios.

La selección y validación de biomarcadores de exposición, por lo general, resulta un proceso complejo y requiere considerar cuidadosamente la especificidad y la sensibilidad como indicadores fundamentales en la medición de la contribución de la exposición externa a un efecto adverso de salud observado. De manera similar, este proceso tiene que aplicarse también al establecimiento de la exactitud, precisión y aseguramiento de la calidad del procedimiento analítico que se emplee en la determinación del biomarcador seleccionado.

Los factores claves que influyen en la reacción del organismo ante el agente xenobiótico y que deben ser tomados en consideración para la selección de biomarcadores idóneos, son los siguientes:

- Fuente de la exposición: aire, agua, suelo y(o) alimentos.
- Agente nocivo específico: características físico químicas, incluyendo la(s) forma(s) de presentación en el ambiente.
- Características de la exposición: Concentración del contaminante en el medio ambiental, magnitud, duración y frecuencia de la exposición, vías de entrada al organismo (inhalatoria, dérmica, oral, parenteral, etc.).
- Características del huésped: edad, sexo, raza, estado de salud, susceptibilidad genética y exposiciones previas al mismo contaminante u otros.
- Tipo de respuesta del organismo: inmediata o retardada.

El proceso de selección y validación de biomarcadores idóneos tiene varias etapas en su desarrollo, siendo las más importantes las siguientes:

- a) Identificación y definición del interés primordial de la selección.
- b) Búsqueda y consolidación de la información necesaria que documente adecuadamente la interrelación entre la exposición al agente nocivo, el(los) biomarcador(es) posible(s) y el tipo de efecto biológico de interés.
- c) Selección del(los) biomarcador(es) específico(s) que responda(n) al efecto considerado, tomando en cuenta la sensibilidad y especificidad del(los) mismo(s) en relación a la exposición y la significación con respecto a la respuesta de salud o cambio patológico en el tiempo.
- d) Selección del(los) tipo(s) de muestra(s) (especímenes biológicos) potencialmente disponibles para el análisis, enfatizando la protección de su integridad entre el momento de la colección y el análisis correspondiente y la factibilidad de emplear métodos no invasivos.
- e) Revisión de los procedimientos analíticos disponibles para la cuantificación de los biomarcadores, atendiendo a sus posibilidades y limitaciones en cuanto a exactitud, precisión, sensibilidad, límite de detección y, por qué no, simplicidad y costo económico.
- f) Establecimiento de las bases para el control y aseguramiento de la calidad correspondientes.
- g) Determinación de los valores normales para la población no expuesta, considerando la variabilidad intra e interindividual.
- h) Análisis y evaluación de la información para el establecimiento de las relaciones dosis-efecto y dosis-

respuesta y de sus variaciones, con énfasis en individuos susceptibles.

- i) Predicción del riesgo a la salud para la población en general o para un grupo específico.
- j) Revisión de los aspectos éticos y sociales que se consideren necesarios.

Valores de referencia en el monitoreo biológico de exposición ocupacional a sustancias nocivas

Está suficientemente demostrado que no se producen efectos nocivos adversos en un sistema biológico dado asociados a agentes químicos a menos que dichos agentes o los productos de su biotransformación alcancen los sitios apropiados en el organismo en concentraciones y durante períodos suficientes para producir una manifestación tóxica determinada. Quiere decir esto que para poder caracterizar totalmente la potencialidad del riesgo en el individuo, es necesario conocer, además del tipo de efecto producido y de la dosis requerida, la duración y frecuencia de la exposición al agente, así como la susceptibilidad del individuo expuesto.

Por otra parte, la dosis interna, definida como la cantidad del agente químico absorbido por el organismo en un período de tiempo dado, refleja de una forma u otra la distribución de la sustancia nociva o sus metabolitos por el organismo. Teóricamente al menos, esta distribución puede ser delineada a través del estudio de biomarcadores aplicados a diferentes niveles biológicos.

De la cantidad total del agente químico absorbido, sólo una parte llegará al órgano o tejido diana, una porción de la cual alcanzará las macromoléculas internas, y una proporción pequeña de ella lo hará al sitio crítico en la macromolécula, con sólo una fracción que actúa como dosis biológicamente efectiva. En el monitoreo biológico ideal, obviamente, el biomarcador más efectivo es el que mide la dosis interna en el sitio crítico de acción biológica, aunque no siempre éste es suficientemente conocido y(o) accesible a los fines prácticos.

Los resultados de las pruebas de monitoreo biológico tienen que ser, necesariamente, interpretados de acuerdo con el conocimiento actual de las relaciones existentes entre la exposición externa y el riesgo de producir efectos adversos a la salud, y sobre la base en que se hayan establecido los valores de referencia biológica correspondientes.

- **Valores normales o habituales**

Con mucha frecuencia ocurre que la presencia de determinadas sustancias químicas en un material biológico dado no se debe necesaria y exclusivamente a que las personas hayan estado expuestas profesionalmente a los contaminantes correspondientes. En ocasiones, dichos compuestos forman parte del metabolismo fisiológico normal del ser humano (las coproporfirinas, el ácido δ -aminolevulínico y el fenol, por ejemplo), y en otras aparecen de forma habitual como consecuencia de la absorción por razones no ocupacionales tales como la ingestión de alimentos y bebidas, la exposición ambiental extralaboral a los contaminantes, etc.

En los casos en que las sustancias a determinar se encuentren normal o habitualmente en el medio biológico utilizado, es necesario e imprescindible disponer de antemano del conocimiento de sus niveles correspondientes en la población sana no expuesta, ya que, de lo contrario, se carecería de un patrón adecuado de comparación y la valoración higiénico ambiental de la exposición y del riesgo a la salud a través del monitoreo biológico no tendría prácticamente ningún sentido.

La concentración normal o habitual de una sustancia nociva, metabolito o derivado en el biomedio respectivo puede verse afectada por causas muy diversas, adicional e independientemente de la exposición ambiental ocupacional. Factores tales como la edad, sexo, hábitos alimentarios y tóxicos, hora del día y muchos otros en la propia persona, así como entre individuos diferentes, propician la variabilidad más o menos amplia de las concentraciones biológicas de las sustancias correspondientes en sujetos sanos, pero dentro de ciertos límites razonables. Además, determinadas enfermedades, alteraciones del estado normal de salud y otras circunstancias especiales pueden influir significativamente en las desviaciones de la normalidad. De todo esto puede inferirse lo importante que resulta en la práctica higiénico ambiental la conceptualización de "normalidad" o "habitualidad" y el establecimiento de los niveles de referencia para la población sana sin exposición ocupacional y(o) extralaboral a los contaminantes respectivos.

Los factores principales a tomar en consideración a la hora de establecer los niveles normales o habituales

de un indicador biológico de exposición son, entre otros, los siguientes:

- Factores fisiológicos:
 - Sexo
 - Edad
 - Raza
 - Ciclos circadianos (hora del día, época del año, etc.)
 - Actividad enzimática
 - Embarazo
 - Estado de salud en general (enfermedades, ingestión de medicamentos, etc.)
- Factores ambientales:
 - Área geográfica de residencia y contaminantes ambientales comunitarios
 - Hábitos alimentarios de la población
 - Estilos de vida (actividades extralaborales, higiene personal, hábitos tóxicos, exposición a sustancias químicas en el hogar, etc.)
 - Posible exposición laboral y(o) extralaboral a estas y otras sustancias nocivas
- Factores metodológicos:
 - Métodos y procedimientos de la toma de muestras biológicas y de análisis de las mismas.

Como se aprecia, son muchas las causas que pueden incidir en la variabilidad del contenido de la(s) sustancia(s) a analizar en un medio biológico dado, lo que puede disminuir sensiblemente el significado de una medición aislada o en un solo sujeto. Es necesario, por tanto, acudir al análisis estadístico para poder definir con más precisión los niveles normales o habituales de los indicadores biológicos, partiendo de la base de la suposición de la existencia de una población sana, más o menos homogénea, y sin exposición significativa conocida, laboral o extralaboral, a los contaminantes respectivos.

El criterio estadístico de "normalidad" o "habitualidad" biológica parte de la selección y definición en términos cuantitativos de los parámetros de referencia que permitan caracterizar el estado de salud "normal" de la población a estudiar y las peculiaridades relacionadas con su entorno. A continuación se procede a la selección de una muestra representativa de esa población "sana" sin exposición conocida a las sustancias nocivas correspondientes, y se practican los ensayos biológicos respectivos a las personas que componen dicha muestra. Excepto en la exposición ocupacional en cuestión, los miembros de la población estudiada deberán ser similares en cuanto a etnias, género, edad, exposiciones ambientales debidas a factores alimentarios, contaminación del aire, hábitos tóxicos, etc., a los de la población expuesta ocupacionalmente. Seguidamente, los resultados de las mediciones se procesan estadísticamente, determinándose los estadígrafos adecuados de posición y dispersión de la distribución. Con este tipo de análisis se utiliza generalmente un nivel de confianza de 95 %, es decir, para que al extrapolarse los resultados de la muestra a la población general, el intervalo de normalidad calculado sea capaz de contener el 95 % de los valores supuestamente existentes en dicha población. Por otra parte, si los valores de las mediciones efectuadas se distribuyen de acuerdo con la ecuación de Gauss de la distribución normal, los estadígrafos que se emplean para la caracterización estadística de la muestra son el valor promedio aritmético (\bar{x}) y la desviación estándar o típica (s) (μ y σ respectivamente, para la población). El intervalo de valores normales o habituales estará comprendido, entonces, entre $(\mu - 2\sigma)$ y $(\mu + 2\sigma)$. Por supuesto, para los fines del monitoreo biológico, el límite inferior del intervalo de referencia generalmente carece de interés práctico, a no ser cuando la interrelación entre el biomarcador y la exposición externa correspondiente es inversa y no directamente proporcional (es el caso, por ejemplo, de la actividad colinesterásica en sangre total en la exposición a plaguicidas organofosforados y carbamatos).

La correspondencia de los resultados de las mediciones efectuadas a la distribución gaussiana se puede comprobar mediante diversos tipos de pruebas de bondad de ajuste, tales como la de χ^2 (Chi Cuadrado), la de Kolmogorov-Smirnov, etc., o por un método gráfico aproximado con papel probabilístico.

Puede ocurrir que los resultados de las mediciones no respondan adecuadamente a la distribución gaussiana, y entonces es necesario proceder a la búsqueda de otra forma de distribución estadística que se adapte mejor a los resultados concretos obtenidos (la distribución lognormal, por ejemplo).

TOXICOLOGÍA EN SALUD OCUPACIONAL

Es de cierto interés reconocer que, en la práctica diaria, el término de intervalo de referencia se utiliza poco y puede no ser suficientemente comprendido por los higienistas, por lo que se prefiere el empleo sólo del límite (normal o habitual) superior (o inferior), independientemente de que para su determinación es necesario e imprescindible definir previamente el intervalo de referencia.

También ocurre con determinada frecuencia que el límite superior de referencia es igual al límite de detección del método analítico seleccionado.

El empleo exclusivo del límite superior de la normalidad o habitualidad no siempre es factible; en los últimos años se ha ido incrementando paulatinamente la utilización del monitoreo biológico en la identificación de la exposición profesional de grupos de trabajadores y no de individuos aislados, básicamente a través de biomarcadores no específicos. En estos casos se requiere utilizar técnicas estadísticas particulares que permitan comparar las distribuciones de los resultados obtenidos en los grupos expuesto y de contraste o referencia, por lo que los laboratorios que practican los análisis biológicos correspondientes están en la obligación de suministrar información amplia y apropiada relativa a los intervalos de referencia y formas de distribución de los valores respectivos en sujetos no expuestos.

Es conveniente señalar, adicionalmente, que existen evidencias objetivas de que no para todo tipo de biomarcador la población "normal" no expuesta puede considerarse suficientemente homogénea, lo cual implica que deba procederse a determinar el intervalo de referencia para cada subgrupo de esa población. Ejemplos concretos abundan; los factores de variación más importantes a tomar en consideración son la ubicación geográfica de la población y las exposiciones ambientales concomitantes no ocupacionales, el sexo, la edad y hasta la raza, entre otros muchos. No debe olvidarse tampoco que los intervalos de referencia se establecen aceptando *a priori* que las muestras sean tomadas en circunstancias y momentos específicos para cada biomarcador establecido. En la tabla 4 se exponen los niveles normales o habituales que han sido hallados en Cuba en diferentes momentos para algunos de los marcadores biológicos de exposición más empleados.

Tabla 4

Niveles normales o habituales de diversos biomarcadores de exposición para la población cubana sana no expuesta a las sustancias nocivas de referencia

Biomarcador de exposición	Niveles normales o habituales
Plomo en sangre	0-15 µg/dL [0-0,72 µmol/L]
Plomo en orina	0-5,2 µg/dL [0-0,25 µmol/L]
Coproporfirinas en orina	1-17 µg/dL
Ácido δ-aminolevulínico en orina	0,4-6,9 mg/L [3,1-52,6 µmol/L]
Hematíes con punteados basófilos	0-1/ 1000 hematíes
Actividad acetilcolinesterásica en sangre total *	0,34-0,45 mL [2833-3750 mUI] (H) 0,32-0,42 mL [2667-3500 mUI] (M)
Actividad acetilcolinesterásica en suero *	0,43-0,61 mL [3583-5083 mUI] (H) 0,41-0,58 mL [3417-4833 mUI] (M)
Actividad acetilcolinesterásica en eritrocitos *	0,42-0,54 mL [3500-4500 mUI] (H) 0,39-0,53 mL [3250-4417 mUI] (M)
Mercurio en orina	0-16 µg/L [0-0,08 µmol/L]
Arsénico en orina	0-11 µg/L [0-0,15 µmol/L]
Manganeso en orina	0-10 µg/L [0-0,18 µmol/L]
Fenol en orina	0-75 mg/L [0-0,80 µmol/L]
Ácido hipúrico en orina	0-0,51 mol/mol de creatinina (H) 0-0,71 mol/mol de creatinina (M)
Ácido tricloroacético en orina	(0-20 mg/L [0-0,12 mmol/L])
Prueba de la yodacida (en orina) (**)	3,40-7,96 ***
Formaldehído en orina	0-7,28 µg/dL [0-2,42 µmol/L]

* Según una técnica titrimétrica en que los valores de las mediciones se expresan en mL consumidos

de disolución de hidróxido de sodio 0,01 mol/L

** Prueba para la determinación de metabolitos del disulfuro de carbono

*** Coeficiente de exposición

Para una certeza mayor en la determinación de la exposición profesional mediante el uso de este tipo de indicadores biológicos, se deberán considerar como evidentemente fuera de la normalidad o habitualidad los valores no incluidos en el intervalo definido por $(\mu \pm 3\sigma)$.

• Niveles de acción biológica

El hallazgo de un valor biológico por encima del intervalo de referencia puede ser sólo indicativo de la intensidad de la exposición pasada o presente a una sustancia. Si se conoce que existe una relación cuantitativa entre la exposición externa y la dosis interna, el parámetro biológico podrá ser utilizado como índice de exposición, pero proporciona poca información o ninguna sobre los posibles efectos o riesgo a la salud.

Por otra parte, si se ha identificado una relación cuantitativa entre la dosis interna y los efectos adversos a la salud, el biomarcador puede considerarse como indicador de riesgo a la salud. También es posible establecer un valor biológico admisible de la relación dosis-efecto. No obstante, sólo si la dosis interna se relaciona cuantitativa y simultáneamente con la exposición externa y con los efectos adversos, es cuando el biomarcador es indicativo tanto de la exposición como de los riesgos asociados a la salud. A veces se desconoce la relación entre la dosis interna y los efectos, pero la primera puede estar relacionada directamente a la exposición externa e indirectamente a los efectos adversos. En estos casos puede estimarse indirectamente un valor biológico admisible a partir del límite de exposición correspondiente en el aire, pero, indiscutiblemente, este procedimiento es mucho menos confiable que la estimación directa basada en la relación entre la dosis interna y los efectos adversos. Si todos los parámetros se relacionan de forma cuantitativa, tanto los límites de exposición ambiental como los biológicos pueden determinarse directa y simultáneamente.

Por lo general, los límites biológicos de exposición se han establecido y establecen sobre la base de estudios de la interrelación entre la exposición externa y la dosis interna en voluntarios y trabajadores fabriles, pero realmente existe poca información y documentación acerca de las relaciones dosis interna-efectos adversos, tan necesarias para el establecimiento de verdaderos límites biológicos admisibles de referencia. Esto requiere, por supuesto, de estudios longitudinales acuciosos tanto en animales como en el hombre.

También suele constituirse un problema cuando los resultados de un programa de monitoreo biológico se intentan interpretar sobre bases de la individualidad, ya que el médico tiene que tomar en consideración múltiples factores de confusión individuales (posibles daños de la función hepática o renal, empleo de determinados medicamentos, consumo de bebidas alcohólicas, etc.), además de una posible exposición combinada a mezclas de sustancias químicas diversas. En tales casos hay que tener presente la posibilidad de que los efectos puedan ser considerados como independientes, aditivos, sinérgicos, antagónicos o potenciadores. Por estas razones, los valores de referencia biológica que se establezcan para la población ocupacionalmente expuesta a una sustancia nociva determinada no pueden, de manera alguna, asegurar que todas las personas sometidas a la exposición estén protegidas adecuadamente de todo tipo de efecto adverso, más aún cuando en individuos especialmente susceptibles puede ocurrir una respuesta biológica a exposiciones menores que los límites de referencia.

En casos especiales en que las variaciones inter individuales son relativamente elevadas para un cierto biomarcador, la referencia debe ser asumida tomando en consideración los valores individuales anteriores a la exposición (valores de base).

Los resultados del monitoreo biológico también pueden analizarse sobre la base de grupo de individuos considerando su distribución, pero necesariamente su interpretación debe ser valorada a tenor de los biomarcadores particulares que se empleen y de las circunstancias específicas de los trabajadores en estudio y del ambiente y actividades en que se desenvuelven.

Como se ha señalado con anterioridad, los marcadores biológicos de exposición tienen una función predominantemente profiláctica y sus valores de referencia –léase *niveles de acción biológica*– deben ser vistos como guías para poder, por una parte, diferenciar la exposición de los trabajadores a las sustancias

nocivas de la no exposición y, por otra, diferenciar la exposición admisible de la no admisible, es decir, de la que pueda representar algún riesgo de efecto adverso para su salud.

Los niveles de acción biológica pueden desarrollarse en dos direcciones fundamentales, que son las siguientes:

- De estudios clínicos, epidemiológicos y toxicológicos sobre la relación entre la concentración medida de una sustancia química o metabolito en fluidos biológicos y las consecuencias de salud (niveles de acción biológica basados directamente en salud).
- De la experiencia con las llamadas “*Buenas Prácticas de Trabajo*”.

Los *niveles de acción biológica basados directamente en salud*, que se derivan, idealmente, de estudios de seguimiento de larga duración en trabajadores expuestos ocho horas diarias, cinco días a la semana, durante toda su vida de trabajo, son límites por debajo de los cuales no se observan efectos adversos a la salud. Este concepto fue establecido por vez primera por la Comisión del Senado Alemán para la Investigación de los Efectos Nocivos de los Compuestos Químicos en el Ambiente de Trabajo (Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG). Claramente, tales valores, independientemente de que su definición se identifica plenamente con los objetivos básicamente preventivos del monitoreo biológico de exposición, no son tan fáciles de obtener con el suficiente nivel de confianza.

Los *niveles de acción biológica basados en la experiencia con las Buenas Prácticas de Trabajo*, por su parte, se derivan matemáticamente de los límites de exposición ocupacional como las concentraciones de las sustancias químicas de referencia o metabolitos presentes en fluidos biológicos para un trabajador medio después de una exposición promedio ponderada en el tiempo de ocho horas al nivel de concentración en el aire del orden del límite establecido. Esta es la forma en que la Conferencia Americana de Higienistas Industriales de Gobierno (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH) de los Estados Unidos de América considera más adecuada para el establecimiento y utilización de los niveles de acción biológica en funciones del monitoreo de la exposición ocupacional a los agentes químicos.

En términos generales, los niveles de acción biológica más aceptados y aplicados en la actualidad en la práctica higiénico sanitaria son los que se establecen en listados anuales que editan simultánea e independientemente desde hace ya un número significativo de años la ACGIH y la DFG.

Los *índices biológicos de exposición* (biological exposure indices, BEI) son valores de referencia propuestos por la ACGIH como guías de evaluación del riesgo potencial para la salud en la práctica de la higiene ocupacional. Los BEI representan los niveles del biomarcador que son más probables de observar en especímenes tomados en trabajadores sanos que han estado expuestos a sustancias nocivas en el mismo grado que un trabajador con una exposición por inhalación equivalente al valor límite umbral (threshold limit value, TLV) del compuesto químico en el aire de la zona de trabajo.

Según señala la propia organización, Los BEI no indican una distinción concluyente entre las exposiciones de riesgo y de no riesgo. Debido fundamentalmente a la variabilidad biológica, es posible que los valores individuales para un sujeto determinado excedan el BEI correspondiente sin que exista realmente un incremento del riesgo para la salud. Sin embargo, ante la evidencia de valores mayores que el BEI de referencia, deben investigarse las causas y tomar las medidas oportunas para reducir la exposición, sobre todo si los valores obtenidos en muestras seriadas de un mismo trabajador en momentos diferentes exceden el BEI o si la mayoría de las mediciones obtenidas de los especímenes de un grupo de trabajadores en el mismo puesto laboral son mayores que el BEI correspondiente.

Los BEI se aplican generalmente para exposiciones en regímenes de trabajo de 8 h diarias y 40 ó 44 semanales, pero pueden extrapolarse a otras condiciones siempre que las modificaciones se fundamenten en la farmacocinética y farmacodinámica propias del compuesto químico. Estos índices no deben emplearse directamente o a través de un factor de conversión para la determinación de niveles de seguridad en la exposición ambiental no laboral (exposición a la contaminación del aire atmosférico, agua y alimentos). Tampoco es aconsejable su utilización como medida de efectos adversos a la salud o para el diagnóstico de enfermedades profesionales, aunque en este último caso los BEI pueden resultar de cierta utilidad en la complementación del diagnóstico clínico de la intoxicación ocupacional con el criterio higiénico

correspondiente.

La determinación y recomendación para la aplicación de los BEI se realizan tomando en consideración toda la información disponible sobre la absorción, metabolismo y eliminación de las sustancias nocivas y de la correlación existente entre la intensidad de la exposición y los efectos biológicos producidos en los trabajadores. Los BEI se fundamentan directamente en la relación entre la magnitud de la exposición y los niveles del marcador biológico correspondiente o en la relación entre los niveles biológicos y los efectos causados en el organismo. Para ello se efectúan estudios controlados de laboratorio con seres humanos e investigaciones epidemiológicas en los propios puestos de trabajo. Los estudios con animales de experimentación no ofrecen en la generalidad de los casos datos suficientemente fidedignos para establecer los BEI. Sin embargo, éstos están fundamentados indirectamente en la relación dosis-respuesta obtenida a través de estudios con animales para el establecimiento de los TLV en el aire del ambiente laboral.

Los estudios de laboratorio para estimar los BEI se realizan habitualmente con cámaras de inhalación especiales, donde se crean atmósferas controladas de concentraciones equivalentes a los TLV establecidos para el aire, y son sometidos a ellas grupos de voluntarios, que deben permanecer dentro no menos de 6 h por día durante varios días o semanas.

Otra manera de estimar o, mejor, de corroborar los valores de los BEI, consiste en el estudio directo en los obreros en sus correspondientes puestos de trabajo. Este método no requiere el uso de cámaras de inhalación, pero resulta generalmente más dificultoso y prolongado por la necesidad expresa de tener que controlar rigurosamente toda una serie de variables que pudieran influir desfavorablemente en la determinación.

Por otra parte, el *valor de tolerancia biológica* (Biologische Arbeitstoleranzwerte, BAT) de la DFG se define como la cantidad máxima permisible de una sustancia química, su(s) metabolito(s) o desviación del patrón de parámetros biológicos inducidos por estas sustancias en los seres humanos. En correspondencia con los conocimientos actuales, estas condiciones generalmente no provocan deterioro de la salud del trabajador, aun si la exposición es sistemática y de larga duración. Los valores de los BAT están concebidos como valores techo (picos) para sujetos sanos y se establecen como regla para sangre y orina, sin menoscabo de los efectos de los compuestos químicos y de un margen apropiado de seguridad.

Tanto los BEI como los BAT representan filosofías diferentes en el establecimiento de guías para la acción y, por tanto, la interpretación de los resultados del monitoreo biológico en términos de estos límites es diferente. El establecimiento de un BEI equivalente a un TLV para la misma sustancia implica que pudo establecerse correctamente la relación entre el efecto y las concentraciones ambientales, pero no toma en consideración lo que pudo penetrar por otra vía, la dérmica por ejemplo. Otra dificultad adicional está dada en que, por la propia declaración explícita en la definición de que una proporción de los trabajadores expuestos al TLV pueda exceder el BEI correspondiente, no existe indicación de cuánto puede exceder sin que se deba producirse un efecto de salud. Es obvio entonces que, si el BEI está bien fundamentado en la equivalencia con el TLV correspondiente, el 50 % de los trabajadores sometidos a concentraciones del orden del límite de exposición ambiental excederán el BEI de referencia. Por tanto, el BEI representa el valor promedio, pero generalmente no se suministra ni se dispone de datos suficientes para calcular un límite superior de confianza (de 90 ó 95 %) y establecer un límite de aceptabilidad para un resultado individual.

Los problemas relacionados con los BAT son aquellos que se encuentran cuando las autoridades regulatorias tratan de establecer *“niveles en que no se observan efectos”* o *“niveles en que no se observan efectos adversos”*, para los cuales usualmente no existen suficientes datos de calidad disponibles para su establecimiento con algún grado de confianza, especialmente para exposiciones de larga duración.

El BAT es, en esencia, una definición basada en salud, mientras que el BEI es un equivalente del límite de exposición ambiental.

Independientemente de lo mucho que se ha alcanzado, fundamentalmente en los últimos años, en materia de monitoreo biológico de exposición para la prevención de riesgos profesionales a la salud humana, muchas aún son las incógnitas y problemas asociados. Un ejemplo típico es la imposibilidad hasta el momento de establecer niveles de acción biológica para diferentes compuestos de un mismo elemento químico.

co. Para sustancias que se absorben significativamente a través de la piel sólo es posible hasta el presente deducir los niveles de acción biológica correspondientes de los límites de exposición ocupacional como si la exposición solamente se produjese por vía inhalatoria, asumiendo el criterio bastante pragmático y subjetivo de las llamadas *buenas prácticas de trabajo*.

De manera general, y por todo lo anteriormente expuesto, puede concluirse que el monitoreo biológico de exposición debe considerarse como un complemento del ambiental y realizarse básicamente cuando ofrezca determinadas ventajas sobre el uso aislado de éste. Su utilización puede relacionarse con la comprobación de la efectividad del muestreo del aire y de la aplicación de medidas y medios de protección individual. También puede emplearse en la determinación del grado de absorción de los contaminantes por las vías dérmica y gastrointestinal o para la detección de exposición extralaboral. La existencia de un nivel de acción para un biomarcador no indica necesariamente que siempre tenga que efectuarse el monitoreo biológico.

Cuando se interpretan los resultados del muestreo mediante indicadores biológicos de exposición hay que tomar en consideración las diferencias inter e intraindividuales que puedan tener lugar en las concentraciones en los biomedios correspondientes, aun en las mismas condiciones de exposición. Las diferencias surgen como consecuencia directa de las variaciones esperables de la ventilación pulmonar, hemodinámica, composición en el organismo, eficiencia de los órganos excretores y actividad enzimática que mediatiza el metabolismo de las sustancias nocivas. Los efectos de estas variaciones pueden reducirse significativamente, no obstante, mediante el muestreo múltiple o de grupo.

El monitoreo biológico puede confirmar los resultados del muestreo ambiental, pero ante discrepancias entre ambos, debe analizarse seriamente la situación de la exposición en su conjunto y encontrarse una explicación adecuada. Desviaciones positivas o negativas del resultado del muestreo biológico con relación al ambiental pueden ser debidas a multitud de factores, entre los que se encuentran los siguientes:

- Factores fisiológicos y de salud del trabajador:
 - Constitución del organismo
 - Ingestión de agua y grasas
 - Actividad de los sistemas enzimáticos
 - Composición de los fluidos biológicos
 - Sexo
 - Edad
 - Raza
 - Embarazo
 - Ingestión de medicamentos
 - Existencia de enfermedades u otras desviaciones de salud no relacionadas con la exposición
- Factores de exposición laboral:
 - Intensidad de la carga de trabajo
 - Fluctuaciones de la intensidad de la exposición
 - Absorción cutánea y gastrointestinal
 - Temperatura y humedad relativa del aire ambiental
 - Coexposición a otros contaminantes
- Factores ambientales no inherentes a la ocupación:
 - Contaminantes comunitarios del aire atmosférico, agua y alimentos
- Factores relacionados con el estilo de vida del trabajador:
 - Actividades extralaborales
 - Higiene personal
 - Hábitos tóxicos (alcohol, tabaco, drogas, estimulantes, etc.)
 - Exposición a productos químicos en el hogar
- Factores metodológicos:

- Formas incorrectas e inapropiadas de tomar las muestras biológicas
- Contaminación o deterioro de las muestras analizadas
- Errores inherentes a los métodos de ensayo aplicados

Las muestras biológicas no pueden tomarse arbitrariamente en cualquier momento. El momento de muestreo que se especifica para cada marcador biológico de exposición debe respetarse cuidadosamente, ya que la distribución y eliminación de las sustancias, su(s) metabolito(s) o los cambios orgánicos inducidos por la exposición son sucesos cinéticos. Por tanto, para que los niveles de acción biológica sean aplicables, es menester que el muestreo biológico se realice estrictamente de la forma en que se indica.

Otro aspecto a destacar en el empleo de los niveles de acción biológica es la necesidad del establecimiento de un programa específico de control y aseguramiento de la calidad de los ensayos, con el objetivo básico de minimizar los errores analíticos y sesgos en los resultados.

Como los indicadores biológicos y los tipos de muestras a utilizar pueden ser muy variados para una misma sustancia nociva, es importante que el profesional que realiza la evaluación higiénico ambiental conozca con profundidad las características y posibilidades de cada procedimiento.

Cuando la concentración de la sustancia a determinar en el biomedio cambia rápidamente o cuando se produce un proceso de acumulación, el momento específico y la forma de la toma de la muestra pueden llegar a ser críticos. Por consiguiente, deben observarse cuidadosamente las indicaciones particulares al respecto.

En la tabla 5 se exponen los valores de los niveles de acción biológica que se recomiendan internacionalmente con más énfasis para el control de la exposición laboral a diversas sustancias nocivas.

Tabla 5
Niveles de acción biológica recomendados para la evaluación y control de la exposición ocupacional a diversas sustancias nocivas

Sustancia nociva	Biomarcador	Niveles de acción biológica		Momento del muestreo
		BEI (ACGIH)	BAT (DFG)	
Acetona	Acetona en orina	100 mg/L		FJ
Alcohol metílico	Alcohol metílico en orina	15 mg/L	30 mg/L	FJ
Anilina	p-aminofenol total en orina	50 mg/g creatinina		FJ
	Metahemoglobina en sangre	1,5 % de hemoglobina		DJ o FJ
	Anilina libre en orina		1 mg/L	FJ
Arsénico y compuestos solubles (incluida la arsina)	Metabolitos del arsénico inorgánico en orina	50 µg/g creatinina		FS
Benceno	Ácido S-fenilmercaptúrico en orina	25 µg/g creatinina		FJ
Cadmio y compuestos inorgánicos	Cadmio en orina	5 µg/g creatinina	15 µg/L	NC
	Cadmio en sangre	5 µg/L	1,5 µg/dL	NC
Clorobenceno	4-clorocatecol total en orina	150 mg/g creatinina	300 mg/g creatinina	FJ
	p-clorofenol total en orina	25 mg/g creatinina		FJ
Cobalto	Cobalto en orina	15 µg/L		FJ o FS
	Cobalto en sangre	1 µg/L		FJ o FS
Cromo (VI) (compuestos solubles en agua)	Cromo total en orina	10 µg/g creatinina		DJ
		30 µg/g creatinina		FJFS
N,N-dimetilacetamida	N-metilacetamida en orina	30 mg/g creatinina		FJFS
N,N-dimetilformamida	N-metilformamida en orina	40 mg/g creatinina		FJ
Disulfuro de	Ácido 2-tioiazolidina-4-	5 mg/g creatinina	8 mg/L	FJ

TOXICOLOGÍA EN SALUD OCUPACIONAL

Sustancia nociva	Biomarcador	Niveles de acción biológica		Momento del muestreo
		BEI (ACGIH)	BAT (DFG)	
carbón	carboxílico (TTCA) en orina			
Estireno	Ácido mandélico en orina	800 mg/g creatinina	2 g/L	FJ
		300 mg/g creatinina		CPJ
		240 mg/g creatinina		FJ
	Ácido fenilglicoxílico en orina	100 mg/g creatinina		CPJ
		0,55 mg/L		FJ
Estireno en sangre venosa	0,02 mg/L		CPJ	
Etilbenceno	Ácido mandélico en orina	1,5 g/g creatinina	1,5 g/g creatinina	FJFS
2-etoxietanol y acetato de 2-etoxietilo	Ácido 2-etoxiacético en orina	100 mg/g creatinina	50 mg/L	FJFS
Fenol	Fenol total en orina	250 mg/g creatinina	300 mg/L	FJ
Fluoruros	Fluoruros en orina	3 mg/g creatinina	4 mg/g creatinina	CJ
		10 mg/g creatinina	7 mg/g	FJ
Furfural	Ácido furóico total en orina	200 mg/g creatinina		FJ
Halotano	Ácido trifluoroacético en sangre		0,25 mg/dL	FJFS
n-hexano	2,5-hexanodiona en orina	5 mg/g creatinina		FJ
Inductores de metahemoglobina	Metahemoglobina en sangre	1,5 % de hemoglobina		DJ o FJ
Inhibidores de la acetilcolinesterasa	Actividad acetilcolinesterásica en eritrocitos	70 % del valor individual de base (AD)	70 % del valor individual de base (JFS)	
Mercurio inorgánico	Mercurio inorgánico en orina	35 µg/g creatinina	200 µg/L	CJ
	Mercurio inorgánico en sangre	15 µg/L	5 µg/dL	FJFS
Metilcloroformo	Metilcloroformo en aire exhalado final	40 ppm		CUJS
	Ácido tricloroacético en orina	10 mg/L		FS
	Tricloroetanol total en orina	30 mg/L		FJFS
	Tricloroetanol total en sangre	1 mg/L		FJFS
	Metilcloroformo en sangre		55 µg/dL	FJFS
Metiletilcetona	Metiletilcetona en orina	2 mg/L	5 mg/L	FJ
Metilisobutilcetona	Metilisobutilcetona en orina	2 mg/L	3,5 mg/L	FJ
Monóxido de carbono	Carboxihemoglobina en sangre	3,5 % de hemoglobina	5 % de hemoglobina	FJ
	Monóxido de carbono en aire exhalado final	20 ppm		FJ
Nitrobenzono	p-nitrofenol total en orina	5 mg/g creatinina		FJFS
	Metahemoglobina en sangre	1,5 % de hemoglobina		
Plomo	Plomo en sangre	30 µg/dL	30-70 µg/dL	NC
	Ácido δ-aminolevulínico en orina		15 mg/L / 6 µg/L	
Paratión	p-nitrofenol en orina	0,5 mg/g creatinina	0,5 mg/L	FJ
	Actividad acetilcolinesterásica en eritrocitos	70 % del valor individual de base	70 % del valor individual de base	AD
Pentaclorofenol	Pentaclorofenol total en orina	2 mg/g creatinina		CUJS
	Pentaclorofenol libre en plasma	5 mg/L		FJ
Pentóxido de vanadio	Vanadio en sangre	50 µg/g creatinina		FJFS
Percloroetileno	Percloroetileno en aire exhalado final	5 ppm		CUJS
	Percloroetileno en sangre	0,5 mg/L		CUJS
	Ácido tricloroacético en	3,5 mg/L		FJFS

Sustancia nociva	Biomarcador	Niveles de acción biológica		Momento del muestreo
		BEI (ACGIH)	BAT (DFG)	
	orina			
Tolueno	Ácido hipúrico en orina	2,5 g/g creatinina		FJ
	Tolueno en sangre venosa	1 mg/L	170 µg/dL	FJ
Tricloroetileno	Ácido tricloroacético en orina	100 mg/g creatinina	100 mg/L	FS
	Ácido tricloroacético y tricloroetanol en orina	300 mg/g creatinina		FJFS
	Tricloroetanol libre en sangre	4 mg/L	5 mg/L	FJFS
Xilenos	Ácido metilhipúrico en orina	1,5 g/g creatinina	2 g/L	FJ
	Xileno en sangre		1,5 mg/L	FJ

- AD A discreción
 CJ Comienzo de la jornada
 CPJ Comienzo de la próxima jornada
 CUJS Comienzo de la última jornada de la semana
 DJ Durante la jornada
 FJ Final de la jornada
 FJFS Fin de la jornada final de la semana
 FS Final de la semana
 NC No crítico

5. INTOXICACIONES OCUPACIONALES POR GRUPOS ESPECÍFICOS DE SUSTANCIAS QUÍMICAS

Intoxicaciones ocupacionales por sustancias químicas

Con cierta frecuencia se producen intoxicaciones por sustancias químicas en los trabajadores que se exponen a este tipo de agentes en sus ambientes laborales. De manera general, el carácter de estas intoxicaciones pueden ser de dos tipos: agudo y crónico. Las intoxicaciones agudas se presentan como producto de altas exposiciones durante períodos relativamente cortos. Contrariamente, las crónicas ocurren por exposiciones moderadas, pero por períodos prolongados. Ambos tipos de intoxicaciones por sustancias nocivas de origen laboral son importantes para el higienista, pero el proceder ante su aparición tiene necesariamente que ser diferente.

En primer lugar, las intoxicaciones agudas por sustancias químicas en los trabajadores expuestos generalmente se producen por accidentes, al no cumplirse adecuadamente con las medidas de seguridad que den existir para el puesto de trabajo. Estas intoxicaciones, por supuesto, son importantísimas, pues pueden acarrear grandes trastornos y complicaciones en el organismo del trabajador intoxicado y hasta el coma y la muerte. Esto puede ocurrir con bastante frecuencia cuando se trata de sustancias altamente irritantes, asfixiantes y de acción tóxica elevada. Ejemplos típicos de intoxicaciones agudas de origen laboral de estos tres tipos son causadas por amoníaco, monóxido de carbono y cianuro de hidrógeno, respectivamente.

Ante la aparición de uno o más casos de intoxicación aguda por una sustancia dada en los trabajadores, el higienista deberá valorar acuciosamente las condiciones higiénico sanitarias y de trabajo en el puesto, y tomar de inmediato las acciones y medidas de seguridad para prevenir

Por otra parte, las intoxicaciones crónicas producidas por sustancias quimiotoxicas en los puestos de trabajo son, en realidad, las de mayor interés para el higienista y para el toxicólogo ocupacional, por cuanto su aparición constituye una alerta de que algo grave puede estar ocurriendo en ese ambiente de trabajo. Con mucha probabilidad, aunque no siempre, se deben estar incumpliendo las medidas higiénico sanitarias establecidas para el puesto y actividad de trabajo. Lo que más suele ocurrir en estos casos es que las concentraciones del contaminante en el ambiente de trabajo superen ampliamente los valores límite de exposición correspondientes establecido por el organismo sanitario competente. Sin embargo, ante la aparición de este tipo de intoxicación, siempre deben analizarse exhaustivamente y desde todos los puntos de vista sus posibles causas.

Desde el punto de vista legal, las intoxicaciones crónicas por sustancias químicas en los trabajadores no siempre pueden diagnosticarse y tratarse como *enfermedad profesional* o como *enfermedad relacionada con el trabajo*, aunque clínicamente sí pueda diagnosticarse como intoxicación crónica por el médico de atención.

Ante todo, resulta imprescindible (aunque esto sea tratado con mucha mayor profundidad en el módulo de Enfermedades Profesionales) definir qué es una enfermedad profesional.

Como enfermedades profesionales u ocupacionales, la Organización Mundial de la Salud las define como aquéllas producidas a consecuencia del trabajo que, en general, obedecen a la habitualidad y constancia de algunos agentes etiológicos presentes en el ambiente laboral y provocan alguna alteración en los trabajadores; tienen como requisito ser consideradas como tales en las legislaciones respectivas de los distintos países. Son afecciones que, de una forma directa o indirecta, guardan relación de causa-efecto con el trabajo u ocupación que se realiza, pero muchas veces no es tan evidente la demostración de este hecho, por lo cual hay que recurrir a distintos métodos científicos para demostrar esta relación. Las enfermedades profesionales producidas por las distintas actividades o, a veces, por los productos y subproductos elaborados, ya son señaladas por diversos autores desde la antigüedad. Las enfermedades profesionales casi siempre presentan una relación de causa-efecto con el ejercicio de la profesión u oficio, y constituyen un cuadro clínico más o menos constante y característico, directamente atribuido al trabajo en sí o a las diversas sustancias con las cuales el obrero se pone en contacto durante la ejecución de su labor en el puesto de trabajo.

De lo anterior podemos deducir, por ejemplo, que una intoxicación crónica por una o varias sustancias químicas en un trabajador no puede diagnosticarse por el médico con el nombre de 'enfermedad profesional' si se demuestra la no existencia del agente causal en el ambiente laboral de ese trabajador, o cuando sus concentraciones en el aire no superan los valores límite permisibles establecidos. En estos casos, el origen de la enfermedad hay que buscarlo necesariamente en la actividad extralaboral del trabajador más que en la laboral.

Criterios empleados en su diagnóstico

Al igual que para el resto de las llamadas *enfermedades profesionales u ocupacionales*, las intoxicaciones crónicas por sustancias químicas deberán ser diagnosticadas como tales por el médico (y sólo por éste) tomando en consideración los criterios siguientes:

- Criterio clínico
- Criterio ocupacional (historia ocupacional)
- Criterio de laboratorio
- Criterio higiénico epidemiológico
- Criterio médico legal

El criterio clínico para el diagnóstico médico de la intoxicación se basa en las manifestaciones de salud encontradas en el trabajador intoxicado, esto es, los síntomas y signos característicos del síndrome clínico correspondiente. En toda enfermedad profesional el trabajador ha de referir alguna sintomatología en mayor o menor proporción. A eso le llamamos el *criterio clínico*. A veces estas manifestaciones son inespecí-

ficas, no caracterizan a una enfermedad en particular o son muy vagas, pero siempre nosotros le damos valor a este aspecto, que puede depender de la evolución de la enfermedad o del estadio en que se encuentre.

El criterio ocupacional se fundamenta en conocer dónde labora el paciente, con qué sustancias, cuántas horas diarias. Sería el centro que nos pudiera servir de guía para corroborar el diagnóstico. Muchos médicos se basan solamente en los aspectos clínicos, pero en el caso de las enfermedades profesionales el criterio ocupacional juega un papel relevante. Puede ser –es lo más frecuente– que al trabajador se le diagnostique la intoxicación en el momento en que se mantuviera expuesto al contaminante en su puesto de trabajo, pero es necesario tomar en cuenta también que ese trabajador puede haber estado expuesto durante mucho tiempo anterior, o bien en ese mismo puesto de trabajo o en otro del mismo centro, en otro centro laboral, o en algún otro tipo de actividad no necesariamente laboral. Son clásicas las intoxicaciones crónicas por plomo, por ejemplo, en sujetos que reparan baterías de plomo en sus propias viviendas, aunque no laboren oficialmente en centros con riesgo de exposición plúmbica. En estos casos, a la intoxicación no puede dársele la categoría de *profesional*. Siempre que sea posible y factible, para avalar el criterio ocupacional en una intoxicación crónica por sustancias químicas, deberá comprobarse mediante mediciones ambientales adecuadas y objetivas el cumplimiento o no de las normas sanitarias vigentes.

Otro criterio que brinda magníficas posibilidades de ofrecer más certeza en el diagnóstico es el del laboratorio. Comprende la aplicación de todas aquellas pruebas que podamos hacer en el ambiente de trabajo y en materiales biológicos del trabajador. Por ejemplo, si un hombre labora en un lugar ruidoso, el laboratorio nos permite medir con equipos (decibelímetros o sonómetros) la intensidad de ese ruido, ya que existen normas establecidas para un área de trabajo y no deben violarse para que el individuo no enferme. Además se pueden aplicar mediciones de polvo o contaminantes químicos en el ambiente. El criterio de laboratorio permite confirmar o rechazar un diagnóstico de intoxicación profesional por una sustancia dada si se demuestra o no la presencia de la sustancia tóxica, metabolitos y(o) producto de su acción en el organismo del trabajador intoxicado, por supuesto, en cantidades o concentraciones que indiquen claramente que dicho trabajador estuvo sobreexpuesto al contaminante. También es importante que, mediante mediciones de laboratorio, se puedan identificar objetivamente alteraciones biológicas en el trabajador asociadas a la exposición. En la aplicación de este criterio diagnóstico juegan un papel fundamental los llamados marcadores biológicos tanto de exposición como de intoxicación.

En cuanto al criterio higiénico epidemiológico, debe valorarse el cumplimiento de las normas por parte del trabajador, si usa los equipos de protección, si cumple con lo establecido específicamente para cada una de las sustancias que emplea, si labora las horas diarias correspondientes a estas áreas, si le han realizado los exámenes médicos preventivos, en fin, cuestiones importantes desde el punto de vista higiénico para conocer si esa persona puede haber sido afectada o no como consecuencia de las sustancias a que está expuesta. Y dentro de este mismo aspecto, el criterio epidemiológico nos permite conocer si algún otro trabajador presentó la misma sintomatología o si algún jubilado había padecido esta enfermedad. El criterio higiénico epidemiológico se relaciona con los aspectos higiénicos y epidemiológicos de la exposición en el centro donde labora o ha laborado el trabajador intoxicado. A la hora del dictamen, el médico tomará en consideración, bajo la asistencia del higienista, la historia higiénico epidemiológica del puesto de trabajo y la posible ocurrencia anterior y(o) concurrente de otros casos de intoxicación en el centro laboral.

Por último, aunque no menos importante, para el diagnóstico de la intoxicación ocupacional tenemos el criterio médico legal como necesario e imprescindible. No todas las enfermedades ocupacionales producidas por exposición a sustancias nocivas están reconocidas desde el punto de vista legal ni de la misma manera en todos los países del mundo. En cada país debe existir legislado de alguna forma cuáles son las enfermedades ocupacionales que reconoce dicha legislación para los efectos legales y cuáles los requerimientos para dictamen. El médico ha de conocer las normas que existen y la relación de las enfermedades profesionales, ya que todos los países del mundo han tenido que legislar y declarar cuáles son las que reconoce ese Estado, en dependencia de su desarrollo tecnológico y de las posibilidades técnicas para su aplicación e implementación.

Es importante, finalmente, insistir en dos cosas que resultan fundamentales: 1) que el dictamen de enfermedad ocupacional lo certifica un médico y no otro profesional, y que aquél deberá estar lo suficiente-

mente capacitado, entrenado y autorizado oficialmente para hacerlo, y 2) que al diagnóstico de intoxicación profesional se arriba sólo si se cumplen adecuadamente los requisitos que se establecen para los cinco criterios de diagnóstico.

Intoxicaciones por metales pesados

Los llamados '*metales pesados*' conforman un grupo de elementos químicos que presentan una densidad relativamente alta y cierta toxicidad para el ser humano. El término "metal pesado" no está bien definido. A veces se emplea el criterio de densidad. Por ejemplo, metales de densidad mayor que 4,5 g/cm³, pero los valores en la bibliografía pueden ir desde 4 g/cm³ hasta 7 g/cm³. Otros criterios empleados son el número atómico y el peso atómico. Además, el término siempre suele estar relacionado con la toxicidad que presentan, aunque en este caso también se emplea el término "elemento tóxico" o "metal tóxico".

Muchos de los metales que tienen una densidad alta no son especialmente tóxicos y algunos son elementos esenciales en el ser humano, independientemente de que a determinadas concentraciones puedan ser tóxicos en algunas de sus formas. Sin embargo, hay una serie de elementos que en alguna de sus formas pueden representar un serio problema medioambiental y es común referirse a ellos con el término genérico de "metales pesados".

Los metales pesados tóxicos más conocidos y estudiados son el plomo, el mercurio, el cadmio y el talio. También se suele incluir un semimetal como es el arsénico y, en raras ocasiones, algún no metal como el selenio. A veces también se habla de contaminación por metales pesados incluyendo otros elementos tóxicos más ligeros, como el berilio y el aluminio.

La intoxicación por plomo ha sido siempre una de las enfermedades profesionales más importantes. Gracias a la prevención médica y técnica se ha logrado reducir notablemente el número de casos descritos y sus manifestaciones clínicas son menos graves. Sin embargo, ahora es evidente que pueden producirse efectos adversos con niveles de exposición antes considerados aceptables.

El consumo industrial de plomo va en aumento y los consumidores tradicionales se han ido reemplazando por nuevos usuarios, como la industria del plástico. Por este motivo, son muchas las profesiones en las que puede tener lugar una exposición al plomo.

En la minería del plomo se produce una absorción considerable de este elemento a través del aparato digestivo; en consecuencia, el grado de riesgo en esta industria depende, en parte, de la solubilidad de los minerales que se manipulan.

En las fundiciones de plomo, los riesgos principales son los derivados del polvo de plomo que se produce durante las operaciones de triturado y molienda en seco y los humos y óxidos de plomo que se liberan durante la sinterización, la reducción en hornos altos y el refinado.

Las planchas y conducciones de plomo se utilizan principalmente para la fabricación de equipos de almacenamiento y manipulación de ácido sulfúrico. En la actualidad, el empleo de plomo para la conducción de agua o gas es muy limitado. Los riesgos del trabajo con plomo aumentan en función de la temperatura.

Si el plomo se trabaja a temperaturas inferiores a 500 °C, como ocurre en las operaciones de soldadura, el riesgo de exposición a humos es mucho menor que en la soldadura con plomo, en que la llama alcanza temperaturas más elevadas.

El recubrimiento por rociado de metales con plomo fundido es muy peligroso, pues genera polvo y humos a temperaturas elevadas.

La demolición de estructuras de acero pintadas con pinturas fabricadas a base de plomo, como puentes y barcos, produce con frecuencia casos de intoxicación por plomo. Cuando el plomo metálico se calienta a una temperatura de 550 °C, se producen vapores de plomo que se oxidan. Es probable que así ocurra durante el refinamiento de metales, la fundición de bronce y latón, el rociado con plomo fundido, la soldadura autógena de plomo, la instalación de fontanería en las plantas químicas, la demolición de barcos y el cortado y soldadura de estructuras de acero recubiertas con pinturas que contienen tetróxido de plomo.

Además de los compuestos inorgánicos de plomo, existen compuestos orgánicos que se han empleado bastante en la industria. Tal es el caso del tetraetilo de plomo, utilizado fundamentalmente como antideto-

nante en las gasolinas. Hoy por hoy, su uso ha sido prácticamente abolido en todo el mundo, tomando en consideración tanto su alta toxicidad relativa como la aplicación de nuevas tecnologías en la obtención de gasolinas de alto octanaje.

En la industria, la principal vía de entrada del plomo inorgánico es el aparato respiratorio. Puede absorberse cierta cantidad por las vías aéreas superiores, pero la proporción mayor se absorbe a través de la circulación pulmonar. El grado de absorción depende de la proporción de polvo en forma de partículas de un tamaño inferior a 5 micras y del volumen/minuto respiratorio del trabajador.

Por ello, una mayor carga de trabajo produce una mayor absorción de plomo. A pesar de que el aparato respiratorio es la vía principal de entrada, una mala higiene en el trabajo, el hábito de fumar durante el mismo (contaminación del tabaco o de las manos) y una mala higiene personal pueden aumentar considerablemente la exposición, sobre todo por vía oral. Este es uno de los motivos por los que no existe una gran correlación entre la concentración de plomo en el aire en las naves de trabajo y los niveles en sangre, sobre todo a nivel individual.

Otro factor importante es el gasto de energía: el producto de la concentración en el aire y el volumen/minuto respiratorio determina la captación de plomo. Trabajar horas extras aumenta el tiempo de exposición y reduce el tiempo de recuperación.

El tiempo total de exposición es mucho más complicado de calcular de lo que indican los registros oficiales de personal.

Sólo pueden obtenerse datos relevantes mediante un análisis temporal del lugar de trabajo. El trabajador puede cambiar de ambiente entre las oficinas y la fábrica, desempeñar un trabajo que requiera cambios frecuentes de postura (como girarse o doblarse) y todo esto hace que esté expuesto a una amplia gama de concentraciones. Una medida representativa de la exposición al plomo es casi imposible de obtener sin utilizar un muestreador personal durante muchas horas y muchos días.

Puesto que la vía de absorción de plomo más importante es a través de los pulmones, es muy importante determinar el tamaño de las partículas de polvo de plomo industrial, que depende de la naturaleza del proceso que origina el polvo. El polvo fino con partículas de un tamaño respirable se produce durante los procesos de pulverizado y mezcla de colores de plomo, el trabajo abrasivo del material de relleno de plomo en las carrocerías de automóviles y el lijado en seco de las pinturas de plomo. Los gases de escape de los motores de gasolina producen partículas de cloruro y bromuro de plomo de 1 micra de diámetro. Sin embargo, también partículas mayores pueden ingerirse y absorberse a través del estómago.

Una imagen más real del riesgo asociado con una muestra de polvo puede obtenerse determinando la distribución de tamaños, además de determinar el plomo total. Ahora bien, esta información quizá sea más importante para los investigadores que para los higienistas de campo.

En el organismo humano, el plomo inorgánico no se metaboliza, sino que se absorbe, se distribuye y se excreta directamente. La velocidad a que se absorbe el plomo depende de su forma química y física y de las características fisiológicas de la persona expuesta (edad y estado nutricional). El plomo inhalado y depositado en las vías respiratorias bajas se absorbe por completo. La cantidad de plomo absorbida en el tracto gastrointestinal de los adultos suele estar comprendida entre el 10 y el 15 % de la cantidad ingerida; en los niños y las mujeres embarazadas, la cantidad absorbida puede aumentar hasta en un 50 %. También se incrementa significativamente en condiciones de ayuno y en casos de déficit de hierro o calcio.

Una vez en la sangre, el plomo se distribuye en tres compartimentos: la sangre, los tejidos blandos (riñón, médula ósea, hígado y cerebro) y el tejido mineralizado (huesos y dientes). El tejido mineralizado contiene aproximadamente el 95 de la carga corporal total de plomo en los adultos. El plomo en los tejidos mineralizados se acumula en subcompartimentos que difieren en la velocidad de reabsorción del plomo. En el hueso existe un componente lábil, que intercambia rápidamente el plomo con la sangre, y un reservorio inerte. El plomo del reservorio inerte representa un riesgo especial, pues constituye una posible fuente endógena de plomo. Cuando el organismo se encuentra en condiciones fisiológicas de estrés, como durante el embarazo, la lactancia o una enfermedad crónica, este plomo normalmente inerte puede movilizarse y aumentar los niveles de plomo en sangre. Debido a la existencia de estos depósitos de plomo móviles, con frecuencia deben transcurrir varios meses o incluso años para observar una disminución significativa en los niveles sanguíneos de plomo, incluso tras la eliminación total de la fuente de exposición.

El 99 % del plomo en la sangre está asociado con los eritrocitos; el 1 % restante está presente en el plasma, donde se encuentra disponible para ser transportado a los tejidos. El plomo en la sangre que no se retiene se excreta a través de los riñones o del aclaramiento biliar al tracto gastrointestinal. En estudios de exposición única en adultos, el plomo muestra una semivida en sangre de aproximadamente 25 días; en los tejidos blandos, de unos 40 días; y en la porción no lábil de los huesos, de más de 25 años. Así, tras una sola exposición, es posible que los niveles de plomo en sangre vuelvan a los niveles normales, pero la carga corporal total continuará siendo elevada. Para que se desarrolle una intoxicación por plomo, no es necesaria una exposición aguda importante. El organismo acumula este metal durante toda la vida y lo libera lentamente, por lo que incluso dosis pequeñas pueden producir, con el transcurso del tiempo, una intoxicación por plomo, pues de la carga corporal total de plomo depende el riesgo de efectos adversos.

Aunque existen también compuestos orgánicos de mercurio, los inorgánicos son los de mayor importancia desde el punto de vista ocupacional. El mercurio metálico se combina rápidamente con el azufre y los halógenos a temperatura normal y forma amalgamas con todos los metales excepto el hierro, el níquel, el cadmio, el aluminio, el cobalto y el platino. Reacciona exotérmicamente (generando calor) con los metales alcalinos, es atacado por el ácido nítrico, pero no por el clorhídrico y, cuando se calienta, se combina con el ácido sulfúrico.

El mercurio inorgánico se encuentra en la naturaleza en forma de sulfuro (HgS), como mineral de cinabrio, que tiene un contenido medio de mercurio del 0,1 al 4 %. También se encuentra en la corteza terrestre en forma de geodas de mercurio líquido y como esquistos y pizarras impregnadas (por ejemplo, en la India y Yugoslavia).

El mineral de mercurio se extrae por minería subterránea, y el mercurio metálico se separa del mineral mediante calentamiento en un horno rotatorio o de cuba o por reducción con óxido de hierro o calcio. El vapor sale junto con los gases de combustión y se condensa en tubos verticales.

Los usos más importantes del mercurio metálico y sus compuestos inorgánicos son: el tratamiento de los minerales de plata y oro, la fabricación de amalgamas, la fabricación y reparación de aparatos de medición o de laboratorio, la fabricación de bombillas eléctricas incandescentes, tubos con vapor de mercurio, válvulas de radio, tubos de rayos X, interruptores, baterías, rectificadores, etc.; como catalizador para la producción de cloro y álcalis y en la producción de ácido acético y acetaldehído a partir de acetileno; en la investigación en laboratorios químicos, físicos y biológicos; en la electrodeposición del oro, la plata, el bronce y el estaño; en el curtido y tratamiento flexibilizante de las pieles; en la fabricación de fieltros; en la taxidermia; en la fabricación de tejidos; en la fotografía y el fotograbado; en las pinturas y pigmentos a base de mercurio; y en la fabricación de seda artificial. Algunas de estas aplicaciones han caído en desuso debido a los efectos tóxicos de la exposición al mercurio para los trabajadores.

La inhalación de vapor es la principal vía de entrada de mercurio metálico al organismo. Alrededor de un 80 % de los vapores de mercurio inhalados se absorbe por los pulmones (a nivel alveolar). La absorción de mercurio metálico a través del aparato digestivo es despreciable (menos del 0,01 % de la dosis administrada). También es posible la penetración subcutánea accidental de mercurio metálico, por ejemplo, por la ruptura de un termómetro.

Las principales vías de entrada de los compuestos inorgánicos de mercurio (sales mercuriales) son los pulmones (atomización de las sales de mercurio) y el tracto gastrointestinal. En este último caso, la absorción suele ser resultado de la ingestión accidental o voluntaria. Se calcula que entre un 2 y un 10 % de las sales mercuriales ingeridas se absorbe a través del tracto gastrointestinal.

La absorción cutánea de mercurio metálico y algunos de sus compuestos también es posible, aunque la tasa de absorción es baja. Una vez en el organismo, el mercurio metálico permanece como tal durante un corto espacio de tiempo, lo que explica su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica. En la sangre y los tejidos, el mercurio metálico se oxida rápidamente para formar iones mercurio Hg²⁺, que se fijan a las proteínas.

En la sangre, el mercurio inorgánico se distribuye entre el plasma y los eritrocitos. Tras la exposición a vapores de mercurio metálico, éste se deposita en los riñones y el encéfalo y, cuando se produce exposición a sales inorgánicas, se deposita principalmente en los riñones.

Los síntomas de una intoxicación aguda son: irritación pulmonar (neumonía química), que puede producir edema pulmonar agudo. También es posible que resulte afectada la función renal. Casi siempre, la intoxicación aguda se debe a la ingestión accidental o voluntaria de sales de mercurio, lo que produce una grave inflamación del tracto gastrointestinal, seguida rápidamente de una insuficiencia renal por necrosis de los túmulos contorneados proximales.

La forma grave de intoxicación crónica por mercurio que hasta principios del siglo XX se observaba en lugares como Almadén y se caracterizaba por importantes trastornos renales, digestivos, mentales y nerviosos que derivaban en caquexia, ha desaparecido gracias a las medidas preventivas. Sin embargo, en la minería del mercurio aún pueden producirse intoxicaciones crónicas “intermitentes”, con alternancia de períodos de intoxicación activa y de intoxicación latente. En los períodos latentes, los síntomas remiten de forma que sólo son detectables mediante un análisis minucioso; persisten únicamente las manifestaciones neurológicas en forma de sudoración profusa, dermatografismo y cierta inestabilidad emocional.

También se ha descrito un estado de “micromercurialismo”, que se caracteriza por una neurosis funcional (histeria y neurastenia frecuentes y formas mixtas), labilidad cardiovascular y neurosis secretora del estómago.

La intoxicación crónica por mercurio suele comenzar de forma insidiosa, lo que dificulta su detección precoz. El órgano diana principal es el sistema nervioso. Inicialmente, pueden aplicarse las pruebas empleadas para detectar los cambios psicomotores y neuromusculares y el temblor leve. En ocasiones es posible detectar efectos renales leves (proteinuria, albuminuria, enzimuria) antes que los efectos neurológicos. Si no se corrige la exposición excesiva, los síntomas neurológicos y otras manifestaciones (como temblor, sudoración, dermatografismo) se acentúan y aparecen cambios de comportamiento y trastornos de la personalidad acompañados, en ocasiones, de trastornos digestivos (estomatitis, diarrea) y de un deterioro del estado general (anorexia, pérdida de peso). Una vez que se ha llegado a esta etapa, la retirada de la exposición no produce ya la recuperación total.

En la intoxicación crónica por mercurio predominan los síntomas digestivos y nerviosos y, aunque los primeros comienzan antes, los segundos son más evidentes. También pueden observarse otros síntomas significativos, pero de menor intensidad. La duración del período de absorción del mercurio que preceda a la aparición de los síntomas clínicos depende del nivel de absorción y de factores individuales. Los síntomas precoces más importantes son: trastornos digestivos leves, en especial pérdida de apetito, temblor intermitente, que en ocasiones afecta a grupos de músculos específicos, y trastornos neuróticos de intensidad variable. El curso de la intoxicación puede variar considerablemente de un caso a otro. Si la exposición termina inmediatamente después de la aparición de los primeros síntomas, suele producirse una recuperación completa; sin embargo, si la exposición continúa y la intoxicación se establece definitivamente, sólo cabe esperar una mejoría de los síntomas en la mayoría de los casos.

Intoxicaciones por pesticidas

Hoy en día los plaguicidas se han convertido en prácticamente la única alternativa de lucha para la protección de los cultivos, sin tener en cuenta que el mal uso de estos productos puede provocar grandes daños a la salud, la naturaleza y la economía.

Los plaguicidas pueden provocar serias intoxicaciones o envenenamientos, que afectan gravemente la salud, llegando incluso a causar la muerte de las personas.

Los plaguicidas conforman un grupo relativamente amplio y variado de sustancias destinadas a prevenir, destruir o controlar cualquier plaga, enfermedad o maleza que cause daño a los cultivos, perjudicando su normal desarrollo. Ellos se nombran generalmente por su nombre común (cipermetrina, clorpirifos, etc.) o por el comercial (Tamarón y Antracol, entre otros).

Existen diversos ejes de clasificación de los plaguicidas, atendiendo a diferentes objetivos. Las clasificaciones más acostumbradas se hacen atendiendo a las plagas que se controlan, a la forma de control, al grupo químico de su principio activo, a su grado de toxicidad, a su época de aplicación y a su tipo de formulación.

Desde el punto de vista de la salud de los trabajadores vinculados a la producción, transportación, manipulación y aplicación de plaguicidas, las clasificaciones más importantes de éstos pudieran ser según el grupo

químico del principio activo y según su toxicidad. De acuerdo con el primero de estos dos ejes de clasificación, los grupos más importantes de plaguicidas hoy en día son los organofosforados, los organoclorados, los carbamatos, los piretroides y un subgrupo bastante amplio y variado en que se incluyen, por ejemplo, ditiocarbamatos, clorotalonil y cobre.

En función de su toxicidad, por lo general los plaguicidas se clasifican en 4 grupos o categorías fundamentales: 1) extremadamente tóxicos, 2) altamente tóxicos, 3) moderadamente tóxicos y 4) ligeramente tóxicos.

Las intoxicaciones que pueden ocasionar los plaguicidas pueden ser agudas, cuando los síntomas y signos de la intoxicación –a veces la propia muerte- se manifiestan inmediatamente o en un plazo de hasta sólo horas de producida la exposición, y crónicas, cuando la sintomatología se produce días, semanas, meses y hasta años después de la exposición.

Las vías de entrada de los plaguicidas al organismo son prácticamente las mismas que las del resto de los contaminantes del aire del ambiente ocupacional, pero la dosis que se ha de absorber dependerá del tipo de plaguicida y sus propiedades físicoquímicas y toxicológicas particulares, y de la intensidad y duración de la exposición. En el caso de algunos plaguicidas, sobre todo de los organoclorados, es importante su transmisión al recién nacido a través de la placenta o la leche materna.

Por su toxicidad generalmente muy alta, por su amplia y extensa gama de productos que incluye y por amplia aplicación hoy en día, merecen especial atención los plaguicidas organofosforados. Estos plaguicidas, junto a otros fosfatos, sulfatos y sulfonatos orgánicos, así como a los carbamatos, son compuestos químicos que se caracterizan por un efecto común en el organismo: la inhibición de un grupo de enzimas llamadas colinesterasas. Las colinesterasas se dividen en dos subgrupos, que son los siguientes:

1. La acetilcolinesterasa (AcE) (acetilcolina-acetilhidrolasa) (también llamada colinesterasa verdadera o específica), que es una enzima esencial con un alto grado de especificidad en cuanto al sustrato, y que está presente unida a estructuras celulares en las regiones de las sinapsis colinérgicas, la sustancia gris del sistema nervioso central, los ganglios autonómicos, las sinapsis simpáticas pre y postganglionar y las terminaciones motoras de los músculos, así como en las sinapsis postganglionar parasimpáticas y los eritrocitos. Como parte del sistema de la acetilcolina, esta enzima tiene la función fisiológica de desdoblar rápidamente la acetilcolina neurotransmisora (AC) en colina y ácido acético y, de esta manera, inactivarla.
2. Las colinesterasas (CE) (acilcolina-acilhidrolasa) (también llamadas colinesterasas no específicas, pseudocolinesterasas, colinesterasas plasmáticas o séricas, butirilcolinesterasas y benzoilcolinesterasas), que forman un grupo de isoenzimas. Son menos específicas y están presentes en todo el organismo. Su concentración en el plasma es de 7-9 mg/L. Las colinesterasas plasmáticas difieren con relación a la especificidad por los sustratos, pH óptimo, movilidad electroforética y cinética. Se desconoce su función fisiológica. Una de sus funciones farmacológicas es el desdoblamiento de ciertos fármacos tales como la procaína, la succinilcolina o succinilbiscolina y el ácido acetilsalicílico, así como la detoxificación de fosfatos y carbamatos.

En principio, no existen diferencias entre los mecanismos de reacción enzimática de la ACE y de las CE.

La inhibición de estas enzimas puede ser reversible o irreversible, en dependencia de la reactivación que se produzca de la enzima. La acetilcolina se inhibe por una gran variedad de sustancias con estructuras químicas muy diversas, incluyendo fármacos cuya acción se basa precisamente en la inhibición reversible de la ACE, y aquellos otros en que la inhibición (reversible) es un efecto secundario a su efecto farmacológico real. Inhibidores irreversibles clásicos de estas enzimas son los fosfatos orgánicos (alquilfosfatos), de los cuales, hasta la fecha, se han sintetizado más de 2000. De manera general, los inhibidores de las colinesterasas se agrupan, de acuerdo con su mecanismo de acción, de la forma siguiente:

1. Inhibidores prostéticos; los que reaccionan con los centros aniónicos. Se incluyen en él los compuestos que producen un efecto competitivo reversible, por ejemplo, la neostigmina.
2. Inhibidores oxidapóricos, que pueden tener efectos reversibles o irreversibles:

- a) Carbamatos: fármacos (fisostigmina, piridostigmina) e insecticidas (carbaril, isolán). Los síntomas de la intoxicación por carbamatos son básicamente similares a los de la intoxicación por alquilfosfatos, pero la primera se apacigua rápidamente y la muerte es poco frecuente.
- b) Fosfatos orgánicos (alquilfosfatos): En el presente hay unas 50 sustancias de este tipo en uso práctico. Ellas son ésteres o amidas de los ácidos fosfórico, tiofosfórico, fosfónico o fosfínico. En este grupo se incluyen insecticidas (paratión, bromofós, demetón, diclorvós, dimetoato) y mióticos (nitrostigmina). Las diferencias de toxicidad de los fosfatos se deben principalmente al hecho de que algunos ésteres se metabolizan más rápidamente en animales de sangre caliente, pero mucho menos en insectos. Además, las diferencias entre especies son importantes en las dimensiones del centro catalítico de la ACE. Algunos alquilfosfatos pueden sólo reaccionar con las colinesterasas después de metabolizarse (inhibición indirecta). La toxicidad de todos los tiofosfatos se incrementa por la oxidación del grupo P=S para formar P=O.
- c) Ésteres orgánicos del ácido sulfúrico (alquilsulfatos) y sulfonatos: Existe poca experiencia práctica con estos compuestos.

Después de la reacción con los inhibidores reversibles (carbamatos), la actividad inicial de las colinesterasas regresa en unas pocas horas. Sin embargo, con bloqueadores irreversibles (alquilfosfatos), la actividad esterásica se recupera fundamentalmente después de producirse una nueva síntesis de las enzimas (en un período de varias semanas).

La inhibición de la ACE tiene una gran importancia fisiológica, por cuanto ocasiona acumulación de acetilcolina, su sustrato fisiológico y óptimo, que actúa como un neurotransmisor en el sistema nervioso autónomo y en las terminaciones motoras. La acetilcolina libre afecta el potencial eléctrico de los nervios debido a cambios en la permeabilidad de las membranas de las terminaciones nerviosas para los iones de sodio y potasio. De esta forma, si la acetilcolina liberada no puede ser desdoblada y desactivada rápidamente por la ACE, se produce el espasmo. Se puede producir, eventualmente, parálisis de la musculatura estriada y fallo respiratorio. Por otra parte, la inhibición de las CE no es realmente de importancia fisiológica. Sin embargo, ocurre que éstas también pueden desdoblar e inactivar a la acetilcolina y, al no hacerlo por estar inhibidas sus actividades correspondientes, se produce también, por esta causa, acumulación de acetilcolina con sus respectivos efectos.

El cuadro clínico de la intoxicación por inhibidores de la ACE se produce exclusivamente por la inhibición de la ACE en las sinapsis colinérgicas. La inhibición aguda de la ACE conduce a una acumulación de la sustancia transmisora en los tejidos. Dependiendo de la severidad de la intoxicación, las secuelas varían desde síntomas característicos de estimulación parasimpática hasta una crisis colinérgica vegetativa, motora y nerviosa central.

Los primeros síntomas clínicos de significación ocurren sólo cuando la actividad enzimática ha disminuido a menos del 50 % de su valor inicial. Condiciones críticas de intoxicación se observan después de una disminución de la actividad acetilcolinesterásica a 20 % o menos del valor normal individual.

Después de la intoxicación con fosfatos orgánicos, se describe ocasionalmente daño persistente de los nervios sensoriales y motores. Después de la entrada al organismo de grandes cantidades de alquilfosfatos, la muerte ocurre rápidamente por parálisis respiratoria central.

La exposición crónica a inhibidores de la ACE ocurre en la industria y en la agricultura. El peligro por exposición crónica es relativamente bajo, una vez que esas sustancias se hidrolizan rápidamente en el organismo y así disminuye su eficacia. Pudieran existir, sin embargo, efectos aditivos o potenciadores de exposición combinada a diferentes inhibidores de la colinesterasa. No han sido observados daños de los órganos parenquimatosos después de la exposición crónica a estas sustancias. Por otra parte, y dependiendo del grado de acumulación, se han observado efectos muscarínicos y del sistema nervioso central.

La relación entre la exposición externa (concentración del agente inhibidor de la actividad de la ACE), la exposición interna (concentración del agente o metabolito causante de la inhibición en fluidos, órganos, etc.) y el efecto (inhibición de la actividad enzimática), no sólo depende del tipo de inhibidor, sino también, y en gran medida, de la disposición individual (genética) de la persona expuesta.

Como existe la posibilidad de absorción dérmica de muchos fosfatos orgánicos, es poco posible en un caso particular establecer una correlación adecuada entre la concentración en el aire ambiental y los parámetros biológicos correspondientes.

Además, en la evaluación de los síntomas clínicos, particularmente cuando son productos usados en la agricultura, debe tenerse en cuenta que los preparados comerciales contienen aditivos, tales como disolventes y emulsificantes, cuyos efectos pueden ser clínicamente más importantes.

La inhibición de la actividad de la ACE en las neuronas como resultado de la exposición a los ésteres de los ácidos fosfórico, sulfúrico y sulfónico y de los carbamatos, representa un parámetro real de estrés toxicológico. Sin embargo, la determinación de esa inhibición a nivel neuronal es prácticamente imposible, pero puede realizarse indirectamente a través de la medición de la actividad de la ACE en los eritrocitos.

Ésta ofrece una medición directa del daño ocasionado, independientemente del tipo de sustancia química inhibidora de la ACE, y ha demostrado ser un indicador apropiado para los fines del monitoreo biológico.

Por otra parte, la determinación de la actividad de las CE en el plasma es un indicador de posible inhibición de la ACE, pero no tiene significación diagnóstica en la medicina ocupacional preventiva. En la práctica, el uso de la actividad de la colinesterasa sérica como evidencia de exposición a fosfatos orgánicos, está limitada por el intervalo de normalidad considerablemente amplio que presenta. No obstante, tanto la actividad de la ACE como la de las CE, son muy constantes por muchos años. Se han descrito casos de personas con actividad pseudocolinesterásica hereditaria cuyos valores son prácticamente de cero. Adicionalmente, en muchas enfermedades, en particular cuando el parénquima hepático se daña, la actividad de las CE está por debajo de lo normal; en otras, en cambio, puede estar incrementada. Además, todas las formas de colinesterasa pueden ser inhibidas no sólo por las sustancias de referencia, sino también, en mayor o menor grado, por diferentes fármacos (fisostigmina, prostigmina, etc.). También en el caso particular de las pseudocolinesterasas, su actividad está sujeta a un abrupto gradiente diario, de forma tal que, aun en personas no expuestas, los valores matinales individuales son generalmente mayores que los vespertinos correspondientes. Una síntesis insuficiente de proteínas en el parénquima hepático puede disminuir en un 30-40 % la actividad de las CE en el plasma o suero. Éstas son las razones fundamentales por las que se recomienda utilizar la determinación de la actividad de la ACE en eritrocitos en la exposición crónica a los inhibidores de las colinesterasas.

En la determinación de la actividad colinesterásica (tanto en la de la ACE como de las CE), es importante conocer el valor normal individual, es decir, antes de someter al sujeto a la exposición. Como existen fluctuaciones interindividuales relativamente altas, el valor individual de referencia debe determinarse lo más tempranamente posible. Después de la exposición debe realizarse otra medición. Esta actividad se expresa como un por ciento del valor de referencia individual.

Los valores de las mediciones pueden variar en hasta un 30 % de los valores de referencia individuales como resultado de fluctuaciones fisiológicas o del ritmo circadiano.

Sin embargo, inhibiciones más allá del 30 % pueden atribuirse al contacto con inhibidores de la colinesterasa. Se acepta generalmente como índice biológico de exposición el 70 % del valor de referencia individual de la actividad colinesterásica. En el caso de trabajadores que muestren una inhibición mayor que la recomendada, deberán ser controlados por determinaciones repetidas de la actividad de la colinesterasa, por ejemplo, después de un intervalo de recuperación de, al menos, 16 horas. Se recomienda adicionalmente que las nuevas determinaciones se realicen a la misma hora del día, para eliminar así la influencia de las fluctuaciones diarias.

El intervalo de fluctuación para las CE es considerablemente mayor que para la ACE. Como contraste, la sensibilidad diagnóstica de la ACE es mayor. Por otro lado, la determinación de la actividad de la ACE puede ser utilizada también para el diagnóstico diferencial de la enfermedad hepática, ya que la biosíntesis de la ACE tiene lugar precisamente en el hígado.

Intoxicaciones por disolventes orgánicos

Las intoxicaciones por disolventes y sus vapores se producen generalmente en el ámbito laboral donde se manipulan estas sustancias, y donde son más frecuentes las exposiciones prolongadas a concentraciones tóxicas, aunque pueden presentarse intoxicaciones domésticas, por accidente o voluntarias, al ser utilizadas como agente de autólisis o como drogas de abuso.

Los disolventes orgánicos son sustancias que a temperatura ambiente se encuentran en estado líquido y pueden desprender vapores, por lo que la vía de intoxicación más frecuente es la inhalatoria, aunque también se puede producir por vía digestiva y cutánea.

Todos los disolventes orgánicos son tóxicos, aunque su toxicidad varía de unos productos a otros. Los vapores que desprenden son más pesados que el aire, por lo que su mayor concentración estará cerca del suelo. Estos vapores son rápidamente absorbidos a través de los pulmones, cruzan con gran facilidad las membranas celulares, y, debido a su gran solubilidad en grasas, alcanzan concentraciones especialmente altas en el Sistema Nervioso Central (SNC). La excreción tiene lugar a través del pulmón, y aquellos que se metabolizan por oxidación hepática para formar compuestos solubles en agua, pueden ser excretados por el riñón. Además de ser depresores del SNC, los disolventes producen efectos subjetivos que pueden ser similares a los de la marihuana, aunque las alucinaciones visuales son más intensas. También producen otros síntomas como euforia, excitación y sentimiento de omnipotencia, acompañados de visión borrosa, zumbidos de oídos, alteraciones del lenguaje, dolor de cabeza, dolor abdominal, dolor torácico o broncoespasmo.

Clínicamente los pacientes parecen borrachos, pero su aliento, su pelo o su ropa huelen a disolvente. Pueden presentar disminución del nivel de conciencia con progresión a convulsiones, status epiléptico o coma. La muerte súbita es un riesgo conocido de la intoxicación por disolventes, y se piensa que se debe a arritmias cardíacas graves.

Por otra parte, la mayor parte de los disolventes, en contacto con la piel, producen dermatitis por sensibilización o por eliminación de las grasas de la piel.

Además de los síntomas debidos a la intoxicación aguda, los disolventes producen efectos a largo plazo por exposiciones repetidas a bajas concentraciones, debido a lesiones en el hígado, riñones, SNC y médula ósea. Está bien reconocida la lesión hepatorenal debida a tolueno, tricloroetileno, cloroformo y tetracloruro de carbono, así como la depresión de médula ósea y anemia aplásica asociada a la inhalación del benceno contenido en colas y pegamentos. Con el abuso del tolueno, se han encontrado también efectos a largo plazo sobre el SNC, con aparición de encefalopatía, atrofia óptica, degeneración cerebelosa y alteraciones del equilibrio, así como neuropatía periférica. También se ha demostrado que el tolueno tiene efectos adversos sobre el feto, que la gasolina puede ser teratogénica y que varios disolventes son carcinogénicos en animales, aunque esto no se ha comprobado suficientemente en humanos.

Como tantos trabajadores industriales están expuestos a disolventes y sus vapores tóxicos, han sido considerables los esfuerzos para determinar los niveles inocuos de exposición. Se han establecido límites admisibles de exposición ocupacional para estas sustancias, y se revisan y actualizan con regularidad, en consecuencia con los nuevos hallazgos en cuanto a efectos nocivos que se van sumando a la información toxicológica hoy existe.

Una clasificación simplificada de los principales disolventes orgánicos de interés para los higienistas, especialmente para los médicos dedicados a esta especialidad, es la siguiente:

- A. Hidrocarburos alifáticos o lineales: hidrocarburos de cadena corta (C_1-C_4) y de cadena larga (C_5-C_8), gasolina, keroseno.
- B. Hidrocarburos halogenados: tetracloruro de carbono, cloroformo, diclorometano, tricloro-etileno, tetracloroetileno, 1,1,1-tricloroetano, 1,1,2-tricloroetano.
- C. Hidrocarburos aromáticos: benceno, tolueno, xilenos.
- D. Alcoholes alifáticos: metanol, isopropanol.
- E. Glicoles: etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol.
- F. Hidrocarburos nitrogenados: anilina, toluidina, nitrobenzenos.
- G. Aldehídos: formaldehído, acetaldehído.
- H. Cetonas: Acetona.

Los hidrocarburos alifáticos de cadena corta (C_1-C_4) son gaseosos a la temperatura ambiental y no producen efectos sistémicos generales, actuando como "simples asfixiantes". Sus efectos se observan únicamente cuando la concentración en el aire es tan elevada que disminuye de forma importante la presión parcial de oxígeno. Se caracterizan por su alta volatilidad y mínima viscosidad, por lo que la inhalación de estas sustancias puede reemplazar rápidamente el gas alveolar y causar hipoxia. Además, pueden cruzar

con facilidad la membrana alveolocapilar y originar síntomas neurológicos. Asimismo se han descrito efectos cardiotoxicos con producción de arritmias fatales. Estudios realizados en animales han demostrado una relación entre la aparición de arritmias cardíacas y la potenciación de los efectos de la adrenalina por el butano y sus congéneres. Esta sensibilización miocárdica a las catecolaminas endógenas puede también hacer al corazón más susceptible a las arritmias inducidas por la hipoxia.

Como casi todos los disolventes orgánicos, los hidrocarburos alifáticos de 5 a 8 átomos de carbono deprimen el SNC y causan mareos e incoordinación motora. Se caracterizan por una volatilidad intermedia y una baja viscosidad. En general, tienen un bajo poder tóxico y se necesitan altas concentraciones en el ambiente para que produzcan depresión central. A medida que aumenta el número de carbonos en su estructura, disminuye la concentración necesaria para producir el efecto depresor del SNC, de tal forma que para los hexanos se calcula que es de 30 000 ppm, para los heptanos de 15 000 y para los octanos de 10 000 ppm.

Sin embargo, la polineuropatía es el efecto tóxico primario del n-hexano, disolvente de uso común en la industria del cuero y del calzado. Esto se observó por primera vez en 1973 en Japón, donde se afectaron 93 trabajadores dedicados a la fabricación de sandalias, por el uso de una cola que contenía al menos un 60% de n-hexano. Los síntomas clínicos comprenden disfunción sensorial simétrica de las partes distales de las extremidades, que llega a la debilidad muscular de los dedos de las manos y de los pies y la pérdida de los reflejos sensitivos profundos. En general, el pronóstico de recuperación es favorable, aún cuando el trastorno se puede intensificar durante algunos meses. La causa de la neuropatía periférica relacionada con la exposición a este disolvente parece ser la biotransformación por medio de la citocromo P-450 del n-hexano a 2,5-hexadiona.

Los destilados del petróleo se obtienen por la destilación fraccional del petróleo natural y comprenden mezclas de una gran variedad de hidrocarburos alifáticos y aromáticos. En este apartado se incluyen gasolina, keroseno, aceites pesados, nafta, lubricantes y otros compuestos, donde predominan los grupos alifáticos. A pesar de las diferencias en la composición molecular entre ellos, el síndrome clínico de intoxicación es muy similar, aunque probablemente puedan encontrarse diferencias sutiles. La toxicidad de los destilados del petróleo afecta a muchos órganos, pero la mayoría de los problemas serios se relacionan con los sistemas respiratorio, cardiovascular y nervioso central, y, en menor medida, con el gastrointestinal.

Estudios realizados en animales han demostrado que la lesión pulmonar después de la ingestión se debe a aspiración, y no a absorción gastrointestinal. La aspiración puede ocurrir inicialmente, cuando la sustancia es ingerida, o posteriormente, durante el vómito. La potencial aspiración de un hidrocarburo depende de sus características físicas, y el riesgo de que se produzca se incrementa con la baja viscosidad, alta volatilidad y baja tensión superficial. Los destilados del petróleo aspirados producen inhibición del surfactante pulmonar, que da lugar a colapso alveolar, alteraciones de la relación ventilación/perfusión y subsecuente hipoxemia. Además, el broncoespasmo y la lesión capilar directa producen neumonitis química con hiperhemia, edema y hemorragia alveolar. En pocas horas tras la aspiración puede producirse alveolitis hemorrágica difusa con infiltrados granulomatosos que alcanza su pico máximo alrededor del tercer día y habitualmente se resuelve en unos 10 días, aunque pueden ocurrir complicaciones posteriores como neumonía bacteriana, pequeñas alteraciones residuales de la ventilación y neumatoceles. La alteración del surfactante, produce un cuadro que recuerda a la enfermedad de la membrana hialina.

Las alteraciones neurológicas son secundarias a la hipoxemia y acidosis causadas por la toxicidad pulmonar.

Aunque los destilados del petróleo se absorben mal a través del tracto gastrointestinal, pueden producir, sin embargo, inflamación y ulceración de las mucosas e infiltración grasa del hígado. Estas sustancias pueden causar también miocarditis y arritmias severas e incluso muerte súbita por sensibilización miocárdica a las catecolaminas endógenas, así como hemólisis intravascular y lesión renal consistente en cambios degenerativos tubulares, que raramente llegan a la necrosis tubular.

Los hidrocarburos halogenados constituyen una clase de hidrocarburos lineales y cíclicos que contienen en su molécula uno o más átomos de cloro, bromo, flúor o yodo. Son excelentes disolventes y resultan relativamente económicos. A temperatura ambiente están en estado líquido, pero son extremadamente volátiles. Se usan tanto en el hogar como en la industria como disolventes, desengrasantes, agentes para limpieza en seco, vehículo para pinturas y barnices, etc. Se trata de compuestos extraordinariamente liposolubles y se absorben rápidamente después de su ingestión en forma líquida, a través de la piel, o tras la inhalación de sus vapores.

La mayoría de estos agentes causan depresión dosis-dependiente del SNC. También son hepatotóxicos y, además, producen sensibilización del miocardio al efecto de las catecolaminas endógenas.

Existe un gran número de compuestos pertenecientes a este grupo de hidrocarburos, y su metabolismo, eliminación y peculiaridades toxicológicas varían de una a otra sustancia.

Los hidrocarburos aromáticos se caracterizan por contener un anillo bencénico. Los principales compuestos de esta familia son el benceno, el tolueno y los xilenos (*o*, *m* y *p*). Se trata de un líquido claro ampliamente usado en la industria química, en la industria del calzado, como disolvente y en la fabricación de detergentes, explosivos, pinturas, barnices y plásticos. Es muy volátil e inflamable y presenta un intenso olor dulzón. Se absorbe bien por vía respiratoria y digestiva, siendo escasa su absorción a través de la piel. Es muy liposoluble, por lo que se acumula con facilidad en el tejido graso, incluida la médula ósea. La mayor parte de la dosis absorbida se elimina en las primeras 48 horas tras la exposición. Más del 50% de la misma se excreta sin transformar por el pulmón, metabolizándose el resto a nivel hepático a través del sistema citocromo P₄₅₀. El benceno puede producir efectos tóxicos tanto agudos como crónicos. Los signos y síntomas de la exposición aguda dependen principalmente de la duración del contacto. El benceno irrita directamente los ojos y la piel, produciendo eritema y dermatitis con daño importante del tejido subcutáneo. La aspiración pulmonar puede causar edema y hemorragia. Cuando tiene lugar una exposición a concentraciones altas de esta sustancia, el principal efecto es la depresión del SNC, con euforia inicial, y posteriormente mareo, náuseas, cefalea, ataxia, convulsiones e incluso coma. Asimismo, se pueden producir arritmias cardíacas, probablemente por sensibilización del miocardio a las catecolaminas circulantes. La exposición repetida al benceno puede originar depresión de la médula ósea con producción de anemia aplásica, así como leucemia mielocítica y monocítica agudas.

El tolueno es un líquido claro y volátil con olor aromático dulzón, poco soluble en agua y muy liposoluble. Es uno de los solventes de abuso más utilizados. Se usa en la manufactura del benceno y productos tales como detergentes, adhesivos, explosivos, pegamentos, colas, lacas, etc. Se absorbe bien por vía inhalatoria y digestiva; sin embargo, la absorción es escasa a través de la piel intacta. Casi un 80% de la dosis absorbida se metaboliza en el hígado a través del sistema citocromo P₄₅₀ y el 20% restante se elimina sin cambios por el pulmón. Produce su efecto tóxico sobre el SNC y sistema nervioso periférico, sobre el riñón y el corazón, pudiendo originar alteraciones electrolíticas y metabólicas.

En cuanto a los alcoholes alifáticos, el metanol es un líquido incoloro y volátil a temperatura ambiente. Por sí mismo es inofensivo, pero sus metabolitos son tóxicos. Tiene una amplia utilización industrial como disolvente, utilizándose en la fabricación de plásticos, material fotográfico, componente de la gasolina, anticongelantes, líquido limpiacristales, líquido para fotocopias, limpiadores del hogar, etc. La intoxicación se produce generalmente por ingesta accidental o intencionada. También se han dado casos de intoxicación por adulteración de bebidas alcohólicas. Cuando se ingiere, se absorbe rápidamente a partir del tracto gastrointestinal, y los niveles en sangre alcanzan su pico a los 30-60 minutos de la ingestión, dependiendo de la presencia o ausencia de comida. La intoxicación usualmente se caracteriza por un período de latencia (40 min a 72 h), durante el cual no se observan síntomas. Esta fase se sigue de acidosis con anión gap elevado y de síntomas visuales. El metabolismo del metanol comprende la formación de formaldehído por una oxidación catalizada a través de la alcohol deshidrogenasa. El formaldehído es 33 veces más tóxico que el metanol, pero es rápidamente convertido a ácido fórmico, que es 6 veces más tóxico que el metanol. Los niveles de ácido fórmico se correlacionan con el grado de acidosis y la magnitud del anión gap. También la mortalidad y los síntomas visuales se correlacionan con el grado de acidosis. El metanol se absorbe por vía oral, a través de la piel y por vía respiratoria. Se distribuye en el agua corporal y es prácticamente insoluble en la grasa. El hígado lo metaboliza en su mayor parte, a través de la alcohol-deshidrogenasa, hacia formaldehído, que es rápidamente convertido a ácido fórmico por la aldehído-deshidrogenasa, el cual es finalmente oxidado a dióxido de carbono. El 3-5% se excreta por el pulmón y el 12% por vía renal. La vida media es de unas 12 horas, que puede reducirse a 2,5 mediante hemodiálisis. La eliminación sigue una cinética de primer orden a bajas dosis y durante la hemodiálisis, mientras que sigue una cinética de orden cero a altas dosis. Se piensa que el ácido fórmico es el responsable de la toxicidad ocular asociada a la intoxicación por metanol, por inhibición de la citocromo oxidasa en el nervio óptico. Tanto el ácido fórmico como el ácido láctico, parecen ser los responsables de la acidosis metabólica y del descenso del bicarbonato. El metanol afecta principalmente al SNC, produciendo deterioro del nivel de consciencia,

convulsiones y coma. La dosis tóxica es de 10-30 mL, considerándose potencialmente letal una dosis de 60-240 mL; los niveles plasmáticos tóxicos son superiores a 0,2 g/L, y potencialmente mortales los que superan 1 g/L.

Por su parte, el isopropanol es un alcohol alifático ampliamente usado en la industria, en medicina y en el hogar. Se absorbe fácilmente a partir del tracto gastrointestinal, alcanzando el nivel pico en plasma una hora después de la ingestión. Se han comunicado también absorciones importantes a través de la piel y por vía inhalatoria en estancias poco ventiladas. Tiene un volumen de distribución de 0,6-0,7 L/kg. Se metaboliza siguiendo una cinética de primer orden, con una vida media de 2,5 a 3 horas. Es más tóxico que el etanol, pero menos que el metanol. Alrededor del 15% de la dosis ingerida se metaboliza a acetona por oxidación, por lo que aparece cetonuria. El 20-50% se excreta sin transformar por el riñón. La dosis letal está en torno a los 240 mL, y pueden aparecer signos de intoxicación con ingestiones de tan solo 20 mL. Niveles sanguíneos de 150 mg/dL producen coma, y niveles por encima de 200 mg/dL pueden producir la muerte en pacientes que no reciben tratamiento. Con el uso de hemodiálisis se ha conseguido la supervivencia en pacientes con niveles sanguíneos por encima de 500 mg/dL.

Los glicoles son una familia de compuestos utilizados principalmente en la industria, y de los cuales el etilenglicol es el producto más relevante desde el punto de vista toxicológico. Éste es un alcohol de estructura similar al alcohol etílico, pero con la adición de un grupo hidroxilo en cada carbono. Es un líquido incoloro, inodoro y no volátil. Puede ser ingerido por vía oral de forma accidental o con intención suicida. La dosis tóxica es de 50-100 mL, y por encima de 100 ml, se considera potencialmente mortal. Se consideran concentraciones plasmáticas tóxicas las que superan los 0,5 g/L, y potencialmente mortales las que superan los 2 g/L. El etilenglicol tiene un amplio uso industrial como disolvente, detergente, y anticongelante. La toxicidad del etilenglicol se debe a sus metabolitos más que al producto inicial en sí. Una vez ingerido, el etilenglicol se absorbe rápidamente y se distribuye por todo el cuerpo, alcanzando el nivel pico en 1-4 horas. El primer paso metabólico es la oxidación a alcohol aldehído por la alcohol deshidrogenasa. El alcohol aldehído se oxida rápidamente a ácido glicólico, que posteriormente se oxida a ácido glioxílico. Este último, que es el metabolito más tóxico del etilenglicol, tiene una vida media muy corta, con varios pasos metabólicos posteriores, hasta llegar al ácido fórmico como producto mayor del metabolismo. El signo típico de intoxicación es la acidosis metabólica con aumento del vacío aniónico y osmolar. A la acidosis contribuyen varios factores, incluyendo los ácidos anteriormente citados y el láctico. El ácido oxálico produce depresión miocárdica y necrosis tubular aguda. El alcohol aldehído, y los ácidos glicólico y glioxílico pueden contribuir a la depresión del SNC y a la toxicidad renal, con hemorragias focales, necrosis cortical, dilatación de túbulos proximales y formación de cristales de oxalato cálcico. La quelación del calcio por el ácido oxálico, produce hipocalcemia. Otras alteraciones que produce el tóxico son: edema pulmonar difuso, bronconeumonía hemorrágica focal, degeneración grasa del hígado y músculo estriado, petequias en la piel, etc.

Dentro del grupo de hidrocarburos nitrogenados, la anilina es uno de los más utilizados en la industria, y se emplea en la síntesis de tintas, pinturas, tintes, plásticos, gomas, fungicidas y productos farmacéuticos. La intoxicación aguda puede ser de carácter accidental, por inhalación o absorción cutánea, o por ingestión con intención suicida. Este tóxico induce la producción de metahemoglobinemia, a veces severa, con la subsecuente producción de hemólisis intensa. La metahemoglobina es una hemoglobina anormal en la que el hierro del grupo hemo está en forma férrica, a diferencia de la hemoglobina normal, que está en estado ferroso.

En cuanto a la toluidina y los nitrobenzenos, se trata de compuestos nitrogenados que se usan ampliamente en la industria para sintetizar diversos productos. Al igual que las anilinas, se caracterizan por provocar aumento del nivel de metahemoglobinemia y, en consecuencia, hemólisis. La clínica va a depender del porcentaje de metahemoglobina respecto a la hemoglobina normal, y el tratamiento consiste en medidas de soporte y administración de azul de metileno, y, si no es efectivo, exanguinotransfusión.

La acetona (2-propanona), por su parte, es un componente de gran número de productos de limpieza industriales y del hogar. Es un solvente líquido, incoloro, volátil, inflamable y con característico olor dulzón, que se utiliza frecuentemente en pegamentos y barnices, y que en el hogar, puede utilizarse para quitar la pintura de uñas. La acetona es un producto relativamente poco tóxico, y la ingestión de 200-400 mg puede no ser un problema excesivamente serio. Se produce en el organismo al actuar la alcohol deshidrogenasa sobre el isopropil alcohol. La acetona se absorbe rápidamente a través de los pulmones y el tracto

gastrointestinal, y más lentamente a través de la piel. Se excreta sin transformar en orina y a través de la mucosa respiratoria, teniendo una vida media plasmática de 20-30 horas.

Intoxicaciones por otros compuestos químicos

Además de las sustancias y grupos de sustancias anteriormente mencionados, existe un sinnúmero de otros compuestos químicos que pueden también estar presentes en los ambientes de trabajo y causar intoxicaciones en los trabajadores expuestos. En lo adelante sólo mencionaremos algunos de los más importantes, con énfasis en el monóxido de carbono.

El monóxido de carbono (CO) es un gas que se caracteriza por ser menos denso que el aire, incoloro, inodoro y sin sabor, que no tiene características irritantes, pues su mecanismo de acción es asfixiante. Se origina en la combustión incompleta de materiales que contienen carbono en su composición. El cuerpo humano produce de forma continua pequeñas cantidades de CO como uno de los productos finales del catabolismo de la hemoglobina y otros grupos hemo. De esta manera, es normal que en un individuo sano exista una saturación de carboxihemoglobina del 0,4-0,7%, o que, en situación de anemia hemolítica, aumente la producción endógena de CO, llegando a una saturación de carboxihemoglobina del 4-6%. Sin embargo, esta producción endógena es raro que pueda provocar síntomas de intoxicación en un sujeto normal.

De forma exógena, el CO se produce por la combustión de materiales con carbono en ambientes pobres en oxígeno, por ejemplo, en puestos de trabajo en que existen maquinarias de combustión interna. La fuente principal son los motores de automóviles, lo que provoca contaminación ambiental. Así se ha determinado que en una gran ciudad, en una hora pico, la concentración de monóxido de carbono en una calle muy transitada puede alcanzar 115 ppm, mientras que el límite superior de exposición promedio en ocho horas no debería superar las 50 ppm. La industria constituye el 20% de la producción total de CO. Los trabajadores más expuestos son los de la industria del metal, mineros, mecánicos, almacenes de carga y descarga por la maquinaria de traslado.

El monóxido de carbono es rápidamente absorbido por los alvéolos, pasando a la sangre donde se une a la hemoglobina. La absorción pulmonar es directamente proporcional a la concentración de CO en el ambiente, al tiempo de exposición así como a la velocidad de ventilación alveolar, que a su vez depende del ejercicio realizado durante el tiempo de exposición. Así por ejemplo, en un incendio, un bombero, dada la alta concentración de monóxido respirado y la frecuencia respiratoria secundaria al ejercicio, alcanza niveles tóxicos de carboxihemoglobina en muy poco tiempo. Una vez en la sangre el CO se une con la hemoglobina con una afinidad unas 210-270 veces superior a la del oxígeno, formando un compuesto denominado carboxihemoglobina. De forma resumida, una vez en contacto con el CO, éste es absorbido hacia la sangre y se une con la hemoglobina desplazando al oxígeno, y, además, el escaso oxígeno transportado es difícilmente cedido a los tejidos para su utilización, provocando todo ello hipoxia.

Como mencionamos con anterioridad, existe una lista extensa de otros los compuestos químicos de uso industrial que pueden ocasionar intoxicaciones. Entre ellos destacaremos, sólo para mencionarlos, gases irritantes (tales como el cloro, los dióxidos de azufre y de nitrógeno y el amoníaco, entre otros), cianuros, el cloro y el flúor y sus derivados inorgánicos, y el sulfuro de hidrógeno.

6. EFECTOS NOCIVOS ESPECÍFICOS DE LOS AGENTES QUÍMICOS TÓXICOS

Genotoxicidad y carcinogénesis

La Genética Toxicológica, también conocida como Toxicología Genética o Toxicogenética, puede ser considerada como una especialidad tanto de la Genética como de la Toxicología, y ha ido adquiriendo un papel cada vez más relevante en las investigaciones en Salud Ambiental y Ocupacional, dado que se ocupa fundamentalmente de la identificación y el análisis de la acción de cualquier agente físico, químico o biológico capaz de ejercer efectos tóxicos sobre el material genético de los seres vivos.

Si bien muchos agentes tóxicos dañan el material genético una vez alcanzado un nivel que produce muerte y toxicidad generalizada, el objetivo primario de la Genética Toxicológica es detectar y estudiar las propiedades y los mecanismos de acción de aquellos agentes que son altamente específicos para los ácidos nucleicos, especialmente para el ácido desoxirribonucleico (ADN), que es el material hereditario por excelencia. Sólo algunos virus tienen ácido ribonucleico (ARN) como material genético.

Asimismo, es importante señalar que el interés de los estudios de esta especialidad se centra principalmente en los agentes cuyos efectos nocivos sobre el material genético ya se producen a niveles de exposición en que no se consideran propiamente 'tóxicos' o que, a lo sumo, pueden ser clasificados como 'subtóxicos'. En base a ello, podemos denominar agentes genotóxicos a todas aquellas sustancias que producen cualquier tipo de daño genético a dosis 'subtóxicas'.

Desde que Ames en 1979, utilizando un de mutagenicidad en *Salmonella typhimurium*, identificó un buen número de contaminantes químicos ambientales capaces de causar mutaciones en organismos procariontas y cáncer en mamíferos, y que el grupo de investigación dirigido por Barbacid demostró en 1982 que una mutación puntual era la responsable de que el oncogén T24, implicado en el cáncer de vejiga en humanos, adquiriese su capacidad transformadora, se han ido acumulando múltiples evidencias experimentales y epidemiológicas que demuestran, de manera inequívoca, que el daño genético no sólo está en la base de los eventos mutagénicos, sino que el desarrollo de un proceso cancerígeno implica la presencia de una serie de mutaciones, tanto a nivel de los genes tumorales u oncogenes, como a nivel de los genes supresores de tumores (antioncogenes).

Actualmente sabemos que un gran número de productos químicos, tanto naturales como sintéticos, así como las radiaciones ionizantes, la luz ultravioleta y algunas fibras, y también distintos virus y algunas bacterias, pueden provocar alteraciones genéticas en las células y en los organismos. Si las células afectadas pertenecen a la línea germinal o reproductora, pueden aparecer distintas taras genéticas hereditarias; si las células afectadas son células somáticas, las mutaciones pueden conducir a cáncer, envejecimiento y aterosclerosis. Asimismo, también es conocido que estos agentes potencialmente mutagénicos pueden ejercer su acción nociva durante el desarrollo embrionario, produciendo alteraciones más o menos graves en el curso del desarrollo normal. Por lo tanto, no debemos olvidar que, aunque en la mayoría de los casos la teratogénesis no tiene una base genética, existen agentes mutagénicos con acción teratogénica.

Dada la importancia de las consecuencias adversas que los agentes genotóxicos ejercen sobre los seres vivos, y dada la relación entre toxicidad genética, mutación, cáncer y otras enfermedades, la Genética Toxicológica desempeña un papel relevante no sólo en su faceta de ciencia básica, sino también en el campo de su aplicación y en la utilización de sus conocimientos con fines preventivos y para mejorar la salud pública. Sin lugar a dudas, los avances en esta ciencia han contribuido y contribuirán a que se tome conciencia de la importancia de preservar nuestro patrimonio genético y reducir al máximo el riesgo que supone para cualquier ser vivo en general, y para el hombre en particular, la exposición a posibles agentes mutagénicos y/o carcinogénicos.

Se sabe que la replicación del ADN no es un proceso totalmente perfecto y que, de vez en cuando, se producen cambios en su estructura. Estos cambios suceden espontáneamente con frecuencias bajas, tanto a nivel nucleotídico como a nivel cromosómico. La selección natural opera eliminando o manteniendo estos cambios, dependiendo de su naturaleza. Conviene recordar que no todas las mutaciones son deletéreas y que, bajo determinadas condiciones o ambientes, algunas mutaciones pueden ser consideradas como neutras e, incluso, como beneficiosas.

A lo largo del tiempo, la constitución genética de los distintos seres vivos ha ido evolucionando, llegando a alcanzar un delicado equilibrio. Por lo tanto, la inducción de cambios genéticos, incluso la de aquellos que *a priori* podemos considerar poco importantes cuando ocurren en sistemas complejos, pueden conducir a anomalías, malformaciones, enfermedades y muerte. Aunque la evolución dependa de la muta-

ción para generar variabilidad en las poblaciones, lo cierto es que demasiados cambios genéticos en un período de tiempo corto pueden reducir de manera significativa la viabilidad y la eficacia biológica de las distintas especies, incluida la nuestra.

En principio, podemos clasificar el daño genético según dos grandes categorías: los efectos detectables mediante el análisis citológico de los cromosomas (macrolesiones) y los cambios que ocurren a nivel nucleotídico (microlesiones). Los cambios de una purina por otra purina, o los de una pirimidina por otra, son sustituciones que se denominan transiciones.

Cuando una base es sustituida por otra de distinto tipo, entonces los cambios se llaman transversiones. Tanto las transiciones como las transversiones, son cambios de tipo cualitativo. Las adiciones y deleciones, tal como ya se ha indicado anteriormente, producen mutaciones por desplazamiento de la pauta de lectura (*frameshift*).

Las macrolesiones comprenden los cambios que afectan al número o a la estructura de los cromosomas. A lo largo del tiempo estos cambios han recibido denominaciones variables, por lo que actualmente se tiende a uniformizar los nombres de cada una de las aberraciones cromosómicas para mejorar los niveles de concordancia y evitar confusiones o malas interpretaciones. En general, en la mayoría de estudios citogenéticos, el análisis cromosómico se realiza en la metafase mitótica.

Tal como ya se ha indicado anteriormente, distintos agentes físicos y químicos son capaces de producir lesiones en el ADN y si estas lesiones no son reparadas, convertirse en mutaciones.

En lo que respecta a los agentes químicos, los primeros mutágenos que se descubrieron fueron el gas mostaza y sus derivados. Otros mutágenos bien estudiados son los análogos de base, que tienen diferentes propiedades de apareamiento que las bases a las que pueden sustituir, y que también pueden sufrir cambios tautoméricos.

Existen numerosos agentes químicos que son capaces de modificar los nucleótidos, ya sea causando cambios tautoméricos, desaminaciones o añadiendo radicales alquílicos como el metilo, el etilo, etc., en las bases. Debido a estas modificaciones, se alteran las propiedades químicas de las bases y se producen cambios en el establecimiento de los apareamientos. Los agentes intercalantes suelen ser moléculas que tienen tres anillos planos de dimensiones similares a un par de bases, por lo que tienen la capacidad de colocarse entre pares de bases consecutivas, desplazándolas ligeramente.

Debido a las distorsiones que se producen en las hebras durante la replicación, se pueden originar deleciones y adiciones.

Es importante señalar que, independientemente del tipo de agente mutagénico de que se trate, las mutaciones se producen al azar. Es decir, aunque un agente tenga un mecanismo de acción determinado, el nucleótido afectado puede estar en cualquier posición.

Los primeros estudios que demostraron claramente la inducción de mutaciones por sustancias químicas fueron llevados a cabo por Auerbach y Robson en los años 1940, al estudiar los efectos genéticos del gas mostaza en *Drosophila melanogaster*. En la segunda mitad del siglo XX se ha ido acumulando una gran cantidad de información sobre los efectos mutagénicos de una gran variedad de compuestos químicos, siendo en parte la relación entre mutagenicidad y carcinogenicidad, la que ha conducido al enorme desarrollo de los estudios de mutagénesis química.

Los agentes mutagénicos químicos pueden clasificarse en directos e indirectos. Los directos constituyen una serie de extensos grupos de compuestos que no necesitan ser metabolizados para formar aductos con el ADN. Podemos destacar los siguientes: los agentes alquilantes directos, los agentes alquilantes multifuncionales, los epóxidos, los aldehídos y otros mutágenos de acción directa.

Entre los agentes metilantes y etilantes directos podemos mencionar los dialquilsulfatos, los alquilalcanosulfonatos, las alquilnitrosamidas y las alquilnitrosamidinas. Estos agentes, conocidos también como agentes alquilantes simples o monofuncionales, forman aductos en el ADN. Estos compuestos se descomponen espontáneamente en solución acuosa para producir especies químicas alquilantes. La alquilación del ADN puede ocurrir por un mecanismo unimolecular (SN1) o bimolecular (SN2) de sustitución nucleofílica. Los agentes que reaccionan según un mecanismo SN2 actúan eficientemente con los átomos más nucleofílicos (N7 de la guanina y N3 de la adenina), mientras que los agentes que reaccionan vía SN1 son menos selectivos.

Los distintos aductos formados por los agentes metilantes y etilantes no son igualmente importantes para la mutagénesis y la carcinogénesis. Los agentes que alquilan mediante un mecanismo SN1, como por ejemplo la N-metil-N-nitrosourea, tienden a ser más mutagénicos y carcinogénicos que los que actúan vía SN2, como el metil metanosulfonato.

Dentro del grupo de mutágenos químicos indirectos, nos referiremos específicamente a los mutágenos oxidativos, a la hidrazina y la isoniazida, y a otros varios.

Respecto a los mutágenos oxidativos, se sabe que la reducción metabólica de las mitomicinas, la bleomicina, las antraciclinas, la estreptonigrina y ciertos compuestos nitrosustituídos, puede derivar en la producción de especies activas de oxígeno mutagénicas.

Aunque el radical superóxido (O₂⁻) reacciona pobremente con la mayoría de moléculas orgánicas y su toxicidad intrínseca puede no ser muy importante, puede iniciar reacciones que conduzcan a la formación de radicales libres hidroxilo (OH•), los cuales son muy eficaces en producir daño en el ADN. El mecanismo general implica la participación del radical superóxido y del peróxido de hidrógeno en la producción de oxígeno molecular, un ión hidroxilo y el radical libre (ciclo de Haber–Weiss).

La hidrazina produce aductos metilados, incluyendo la O6- metilguanina, en el hígado de ratas, ratones, hamsters y conejillos de Indias. Este hecho es sorprendente, ya que la hidrazina no contiene átomos de carbono, por lo que, para explicar este resultado, se ha propuesto un mecanismo que implica la reacción de la hidrazina con el formaldehído endógeno para formar un intermediario que podría ser posteriormente metabolizado a un agente metilante. La isoniazida, por su parte, es un agente antituberculoso derivado de la hidrazina, que también produce O6- metilguanina. Hay que señalar que ambos agentes pueden interactuar directamente y no está claro en que medida la vía metabólica indirecta es operante en los ensayos de corta duración.

Otros mutágenos que pueden dañar el ADN indirectamente son, por ejemplo, los antagonistas del ácido fólico, los vincaalcaloides, el arabinósido de citosina y la 5- azacitidina.

Existe también un número amplio de otros mutágenos químicos que, o bien sus metabolitos son los que se unen a la molécula de ADN, o bien que son activados por la luz.

Los mutágenos químicos reactivos también pueden ser capaces de modificar los precursores del ADN, alterando los nucleótidos y contribuyendo a la inducción de mutaciones fundamentalmente por transición.

Por otra parte, la carcinogénesis debería constituir el primer capítulo de la historia natural del cáncer, pero no es así. De hecho, los primeros conocimientos sobre el cáncer se refieren a los cánceres humanos estudiados por médicos clínicos y, por consiguiente, condicionados en dos aspectos. El primero es que los cánceres humanos se suelen diagnosticar tarde, lejos del momento de su iniciación, y el segundo es que los cánceres que reclaman y reciben mayor atención clínica son los que evolucionan más rápidamente y son más letales. Podríamos decir que esto opera como una *'selección al revés'* del concepto de cáncer. Por todo ello, los primeros conocimientos sobre el cáncer humano no se refieren a su génesis, sino a la cinética de su desarrollo.

Amén de considerar que exista una base genética del cáncer, es importante señalar que se trata de un fenómeno biológico general que afecta a los animales y a las plantas. Todos ellos pueden sufrir distintos tipos de alteraciones celulares, asimilables a las que ocurren en el que podríamos llamar *'cáncer patrón'* del ser humano. Ahora bien, no debemos olvidar que en realidad el cáncer es una palabra genérica que en el hombre abarca más de 100 enfermedades con más de 1 000 variedades histopatológicas. La característica común a todas ellas es una proliferación celular anormal y descontrolada.

El cáncer se inicia por mutación de genes responsables de controlar la proliferación celular. La mutación iniciadora debe conferir una mayor capacidad de proliferación, permitiendo sobrepasar los mecanismos de control de la división celular.

Del conjunto de evidencias que apoyan la relación de causalidad entre mutación y cáncer, podemos destacar las siguientes:

1. El origen clonal de los tumores humanos y animales.
2. La actividad transformadora de los fragmentos de ADN aislados a partir de virus tumorales.

3. La alteración de la actividad reparadora de las lesiones en el ADN en las células de pacientes propensos al cáncer.
4. La presencia de alteraciones genéticas tales como reordenaciones cromosómicas y cambios numéricos en ciertas células de tumores primarios.

Actualmente sabemos que en los procesos cancerígenos se encuentran alterados tres tipos de genes: los proto-oncogenes, los genes supresores de tumores y los genes de reparación del ADN.

Aunque, a veces, la relación entre los agentes ambientales y la génesis del cáncer resulta esquiva y difícil de establecer, actualmente no existe ninguna duda de los efectos cancerígenos de muchos compuestos químicos, de distintos agentes físicos y también de varios agentes biológicos.

Hoy día se considera que los agentes químicos son responsables de la gran mayoría de los cánceres humanos, entre un 80 y un 90%, dependiendo de las fuentes que se consulten. Así, por ejemplo, en la evaluación completa de carcinógenos humanos publicada por la IARC en noviembre de 1999, la mayoría de los 75 agentes incluidos en el grupo 1, correspondiente a los cancerígenos para el hombre, son compuestos químicos, a los que hay que añadir una serie de mezclas.

Asimismo, más de cincuenta agentes químicos están clasificados como probablemente carcinogénicos. Entre los carcinógenos químicos para el hombre podemos mencionar, entre otros, los siguientes: las aflatoxinas, los compuestos de arsénico, el benceno, la ciclofosfamida, el dietilestilbestrol, el óxido de etileno, los agentes quimioterapéuticos (MOPP), las nitrosaminas y el cloruro de vinilo, muchos de ellos utilizados, producidos o generados en los procesos productivos laborales. De las fibras, las distintas variedades del asbesto (amianto) son las de mayor potencial cancerígeno. Constituyen un grupo de silicatos minerales que cristalizan en fibras de formas y tamaños distintos. Estas fibras, utilizadas primero como aislante térmico y más recientemente como protección contra el fuego, producen principalmente dos tipos de cáncer: carcinomas pulmonares y mesoteliomas.

De los miles de compuestos químicos y mezclas complejas que se han identificado en el medio ambiente, sobre todo en el ocupacional, tan solo algo más de un 10% han sido estudiados en cuanto a su genotoxicidad y, a menudo, los datos disponibles se limitan a uno o dos bioensayos genéticos de corta duración. Presentemos algunas aproximaciones para escoger y expresar tales datos en una caracterización comparativa del riesgo, que incluye un rango cuantitativo de riesgo relativo, pero no permite expresar el riesgo genotóxico en unidades probabilísticas. Cada uno de estos planteamientos es útil: la determinación de tipo cualitativo sirve de orientación para estudios posteriores y, a la vez, de posible alarma; la determinación comparativa sirve para priorizar los riesgos; y la caracterización probabilística del riesgo de un agente o de una exposición permite obtener unas unidades de riesgo genotóxico que pueden ser comparadas con otros tipos de riesgo (por ejemplo, esterilidad, enfermedad o muerte).

En la actualidad se están aplicando procedimientos para determinar cuantitativamente el riesgo de cáncer en poblaciones humanas expuestas a agentes genotóxicos, así como también el riesgo de mutaciones heredables, efectos negativos sobre la reproducción y otras alteraciones perjudiciales para la salud, distintas de los procesos cancerígenos.

La fase correspondiente a la identificación de un peligro empieza a menudo con el listado de agentes potencialmente genotóxicos. Para su identificación podemos utilizar una combinación de procedimientos: las relaciones entre la estructura química y la actividad de una sustancia o compuesto, los ensayos de genotoxicidad de corta duración, la monitorización ambiental y humana, y las estimas aproximadas de la exposición. El hecho de que un agente sea mutagénico en un organismo determinado no implica necesariamente un peligro para el hombre, sólo indica una posibilidad. Esta etapa de identificación también puede contemplar una priorización grosera de los agentes genotóxicos en función de su predominio y persistencia en el ambiente.

Por otra parte, el uso de modelos matemáticos sofisticados ha guiado a diferentes interpretaciones en cuanto a qué sustancias y cuáles procesos debieran categorizarse como cancerígenos humanos, y a los límites de exposición correspondientes a establecer. Desde el punto de vista particular de la atención a la

TOXICOLOGÍA EN SALUD OCUPACIONAL

salud de los trabajadores, son varias las formas en que esta categorización se lleva a efecto. Por ejemplo, el Comité para el establecimiento de TLV para las sustancias químicas de la Conferencia Americana de Higienistas Industriales Gubernamentales –ACGIH, su sigla en inglés-, recomienda las siguientes categorías de carcinogenicidad:

- A1. Sustancias cancerígenas confirmadas en humanos, evidenciados por estudios epidemiológicos.
- A2. Sustancias sospechadas como cancerígenas en humanos, cuando hay evidencia limitada de carcinogenicidad en humanos y suficiente evidencia en animales de experimentación con relevancia a humanos.
- A3. Sustancias confirmadas como cancerígenas en animales con relevancia desconocida a humanos, cuando la evidencia disponible no sugiere que el agente pudiera causar cáncer en humanos, excepto en condiciones poco comunes o por vías o niveles de exposición improbables.
- A4. Sustancias no clasificables como cancerígenas en humanos, cuando existe ausencia o insuficiente información disponible para su evaluación.
- A5. Sustancias no sospechadas como cancerígenas en humanos, cuando estudios epidemiológicos de seguimiento no indican sospechas de riesgo de ocasionar cáncer en humanos.

A falta de suficientes evidencias científicas categóricamente bien fundamentadas, en las legislaciones sanitarias de algunos países y en los documentos oficiales de determinadas instituciones de prestigio, se prohíbe o recomienda prohibir el uso de sustancias categorizadas como carcinógenos. No obstante, lo más generalizado que se recomienda es, más que establecer límites admisibles de exposición para dichas sustancias, es mantener al mínimo la exposición a esos agentes por cualquiera de las vías posibles de contacto y penetración al organismo.

Neurotoxicidad

Hoy se conoce un número grande de sustancias químicas de uso industrial que producen efectos tóxicos en el sistema nervioso humano, es decir, que tienen especial afinidad por el tejido nervioso y ocasionan alteraciones funcionales en la actividad de este sistema. Estas alteraciones, de forma más o menos directa, se traducen en un detrimento de la calidad en la conducta y(o) en disturbios de los procesos psicológicos y de la personalidad.

Esas alteraciones adquieren un carácter agudo o crónico, en dependencia de la intensidad y la duración de la exposición. La intoxicación aguda es consecuencia de una exposición generalmente breve pero de elevada intensidad, habitualmente superior en varias veces al límite de tolerancia del organismo. Los efectos de este tipo de intoxicación, que por lo general se produce de forma accidental, suelen ser letales y sus signos clínicos evidentes e inmediatos. A diferencia de la aguda, la intoxicación crónica sí tiene carácter profesional en la industria moderna y, en razón de sus características particulares, plantea un difícil y delicado problema de diagnóstico y de prevención.

Las enfermedades profesionales ocasionadas por la exposición a sustancias neurotóxicas, desde el punto de vista diagnóstico, plantean dos problemas fundamentales, que son los siguientes:

- a) La determinación de las relaciones dosis-respuesta.
- b) La búsqueda de indicadores que permitan su identificación y detección en etapas tempranas en que los cambios a nivel del sistema nervioso que no son todavía irreversibles.

A estos objetivos se han dedicado y se dedican todavía los esfuerzos de las diferentes disciplinas que, en el campo de la salud ocupacional, estudian el sistema nervioso, como son la neurofisiología, la neurobioquímica y neurología, entre otras.

Gracias al aporte de la investigación en este terreno, se ha podido llegar a describir con bastante precisión algunos cuadros psiquiátricos y neurológicos en términos de entidades. Aunque aún están sujetos a cierta controversia, se reconocen hoy día, por ejemplo, un síndrome orgánico orgánico de personalidad y

un síndrome amnésico. Inclusive, la propia Organización Mundial de la Salud ha recomendado el diagnóstico de la *'encefalopatía tóxica temprana'* para describir los efectos de una serie de sustancias neurotóxicas.

Sin embargo, hay por lo menos tres factores que reducen el alcance de estos resultados; estos son:

- a) En el caso de los hallazgos neurológicos y neurofisiológicos, particularmente los electroencefalográficos y los electromiográficos, los indicadores se muestran inconsistentes en las primeras etapas de la enfermedad.
- b) La correlación entre indicadores bioquímicos y cambios funcionales tampoco se ha rebelado como una buena predictora del grado de intoxicación.

Estos indicadores sólo han mostrado una relativa sensibilidad en los casos de exposiciones subagudas.

Un buen número de sustancias que hoy encontramos en los ambientes laborales y a las que se exponen los trabajadores, se reconocen ya como agentes neurotóxicos, y la característica fundamental que las identifica es la capacidad de desplazar el oxígeno en el metabolismo celular.

Sin embargo, tomando en consideración, por una parte, que los límites de exposición ocupacional a las sustancias nocivas no son actualmente todo lo seguros que se desearía en cuanto a la *'no agresión'* a la salud del trabajador expuesto, y, por otra, a la necesidad de evitar y prevenir cualquier daño posible a su salud, sobre todo en las etapas tempranas de las posibles intoxicaciones, es importantísima la conjunción en la aplicación de métodos químicos y bioquímicos de monitoreo biológico de la exposición con la de técnicas neurológicas, neurofisiológicas y neuroconductuales que se han desarrollado y desarrollan actualmente con estos fines. La hoy llamada Neurotoxicología (también conocida como Toxicología de la Conducta) está encaminada a demostrar la relación entre la exposición sistemática a sustancias neurotóxicas y el comportamiento.

La Neurotoxicología presenta varios problemas a resolver en cuanto a las necesidades del conocimiento científico y de su aplicación práctica, que son los siguientes:

- La sensibilidad, validez y capacidad pronóstica de las baterías de pruebas existentes ante los agentes químicos específicos.
- El conocimiento sobre los mecanismos básicos de la neurotoxicidad.
- El desarrollo de sistemas de vigilancia adecuados para el diagnóstico temprano de los efectos neurotóxicos.
- La inserción de los resultados de la investigación en la práctica.

Aunque existe múltiples disquisiciones con relación a cuáles son los mecanismos de acción de las sustancias neurotóxicas que propician las alteraciones orgánicas, algunas evidencias apuntan hacia tres direcciones fundamentales, que son las siguientes:

- La primera de ellas radica en que las sustancias neurotóxicas (plaguicidas, disolventes orgánicos y metales pesados, principalmente) actúan a nivel del tejido nervioso, produciendo cambios en la tensión de oxígeno de las células corticales y afectan, por tanto, la realización de las funciones fisiológicas, cuyo nivel de actividad se mantiene, básicamente, a base de la oxidación aeróbica.
- La segunda, que por su afinidad estructural, compiten con los precursores de los neurotransmisores, alterando la tasa de éstos en los espacios intersinápticos en forma análoga a como algunos psicofármacos inhiben o aceleran la síntesis de catecolaminas, con la consiguiente modificación de los estados afectivos.
- Por último, que los neurotóxicos atacan la mielina de las vías de conducción de la información.

En función de lo anterior se observa que, desde el punto de vista fisiopatológico, el sistema nervioso tiene especial vulnerabilidad y sensibilidad a la acción de las sustancias químicas.

TOXICOLOGÍA EN SALUD OCUPACIONAL

La Neurotoxicología, como especialidad que coadyuva a la evaluación de los quimiotóxicos, se clasifica en tres grandes grupos según el tipo de investigación a realizar y los objetivos que persigue:

1. Investigaciones experimentales con sujetos humanos y animales, dirigidos a explorar los efectos de sustancias potencialmente nocivas o de las combinaciones de las ya conocidas. En éstas se trata, además, de determinar con la mayor precisión posible (debido a que se controla el nivel de exposición) la naturaleza de los efectos y las concentraciones límite para diferentes períodos de tiempo, que oscilan desde exposiciones instantáneas hasta un equivalente aproximado de la jornada laboral. Los estudios experimentales con animales sirven, además, para evaluar el efecto acumulativo de la exposición.
2. Estudios epidemiológicos dirigidos a comprobar el tipo y la frecuencia con que se presentan alteraciones psicológicas en poblaciones expuestas a diferentes sustancias y niveles de éstas.
3. Estudios clínicos orientados al diagnóstico en sujetos expuestos, que evalúan el papel relativo de factores tales como la edad, el tiempo de exposición, la experiencia, algunas cualidades de la persona, incluyendo la personalidad premórbida, etc.

Hoy en día se emplean diferentes métodos, técnicas e instrumentos, de carácter tanto objetivo como subjetivo, en el diagnóstico psicotoxicológico para la evaluación de los efectos en el sistema nervioso. Algunas de las baterías científicamente más confiables, válidas y aplicables con estos fines, han sido desarrolladas e implementadas en países desarrollados como Finlandia, Estados Unidos y Suecia. Instituciones cubanas dedicadas a la Salud Ocupacional y a las Neurociencias, también han hecho su aporte en estos últimos años en ese campo.

Dermatosis ocupacionales por sustancias químicas

Las dermatosis en general representan la primera enfermedad profesional diagnosticada en la mayoría de los países del mundo. De ellas existen varios cuadros, que son los siguientes:

- Dermatitis irritativa de contacto, caracterizada por eritema (piel roja) y vesiculación. Se trata de una respuesta irritativa muy rápida, pero inespecífica a una determinada sustancia. Es frecuente, por ejemplo, frente a un detergente, jabón o sustancia química manipulada.
- Dermatitis irritativa crónica por contacto. Además del eritema, se produce prurito (picazón), descamación y fisuración. Se trata de un fenómeno semejante al anterior, pero cuando el agente persiste en el tiempo, produce este tipo de lesiones.
- Dermatitis alérgica de contacto, que presenta vesículas y ampollas. Se trata de una respuesta a un tipo específico de agente. La respuesta puede provocarse con el agente, en un examen llamado prueba del parche. El caso más frecuente es la alergia al látex, que afecta cerca del 10% de los trabajadores.

Otras lesiones de piel de tipo laboral que ocurren con frecuencia son quemaduras, foliculitis, acné, infecciones por hongos o bacterias, típicamente en la zona cercana a las uñas en trabajos con frío y humedad. También existe cáncer de piel por exposición a luz ultravioleta, úlceras y distrofias de las uñas. Son frecuentes los panadizos, procesos infecciosos de los pulpejos de los dedos, dolorosos e invalidantes. También existe un vitiligo ocupacional (decoloración de la piel). Lo más frecuente son los compuestos químicos que entran en contacto con la piel de las manos. No debemos olvidar el efecto de la luz ultravioleta, que causa quemaduras. Los síntomas más comunes son eritema, vesiculación, descamación, fisuras. Sin embargo en la piel se manifiestan también como despigmentación (vitiligo), acné, foliculitis, hiperqueratosis (callos) y cáncer de piel.

Toda esta serie enunciada de afecciones de la piel causadas especialmente por agentes químicos presentes en el ambiente de trabajo, nos hace razonar la necesidad de que el higienista, a la hora de valorar las condiciones de trabajo y de salud de los trabajadores en sus puestos laborales, tenga muy en cuenta las características físico químicas, ambientales y, sobre todo, toxicológicas, de las sustancias químicas que puedan ponerse en contacto con el organismo del trabajador, no sólo a través de las vías respiratorias, y

enfatisando en aquellas que puedan causar sensibilización en el sujeto, en este caso dermatitis alérgica de contacto. Para estos agentes químicos, en los listados de los límites admisibles de exposición ocupacional deberán aparecer acotaciones apropiadas que, al menos, mencionen la propiedad de estas sustancias de poder causar este tipo de afección en la piel.

Neumoconiosis, asma y otras afecciones respiratorias por exposición ocupacional a sustancias químicas

Dentro del amplio espectro de las enfermedades de origen laboral u ocupacional, además de las afecciones dermatológicas, las del aparato respiratorio son las más frecuentes, circunstancia fácil de comprender, debido a que este último constituye uno de los dos órganos de la economía con una mayor interacción con los agentes ambientales. Se calcula que en un trabajo de 40 h semanales se introducen unos 14 000 L de aire en las vías aéreas; las sustancias inhaladas durante ese tiempo son capaces de provocar casi todos los tipos de enfermedad pulmonar crónica. La prevalencia de esta clase de enfermedades es muy elevada. En el Reino Unido se observó que el 7% de las consultas de atención primaria eran debidas a problemas relacionados con el trabajo y, de ellas, el 10% correspondían a síntomas respiratorios.

El espectro de la patología respiratoria ocupacional es amplia y variada, ya que los agentes inhalados en el trabajo pueden producir alteraciones de las vías aéreas y/o de las zonas de intercambio gaseoso.

A partir de 1950, con el auge de la industria del carbón en Europa, se observó un gran número de casos de neumoconiosis en los mineros. Durante muchos años, como consecuencia de la alta prevalencia y de la gran morbimortalidad de esta enfermedad, el ámbito de la patología respiratoria laboral se centró primordialmente en las neumoconiosis. Sin embargo, en las últimas décadas el carbón se ha ido sustituyendo por otros recursos energéticos. Este hecho, junto con las medidas de prevención adoptadas, ha provocado que en los países industrializados se observe un cambio en el espectro de la patología respiratoria laboral. En la actualidad, el asma de origen laboral ocupa el lugar de mayor prevalencia, y se estima que una proporción del 2 al 15% del asma diagnosticado en adultos es causado por el trabajo.

La dimensión de la patología respiratoria ocupacional es preocupante, no sólo por las cifras que se conocen, sino porque muchas de estas enfermedades están infradiagnosticadas y los factores que las determinan pueden persistir y aumentar si no se toman las medidas adecuadas.

El abordaje clínico de las enfermedades respiratorias laborales comporta una serie de peculiaridades que a menudo resultan extrañas para los neumólogos en general.

En primer lugar, la patología ocupacional difiere de la neumológica general por su tratamiento legal. Desde el punto de vista jurídico, la definición de enfermedad profesional se recoge de alguna manera en la legislación vigente en cada país, y los trabajadores con enfermedades incluidas en esta definición reciben una mayor protección y prestaciones económicas por parte de la Seguridad Social.

Esta dimensión medicolegal conlleva la necesidad de un diagnóstico objetivo y preciso, tratando de evitar, en la medida de lo posible, un diagnóstico de presunción. A la vez, es deseable el reconocimiento precoz del origen laboral de la enfermedad, ya que la persistencia en la exposición influirá en su evolución posterior. Dichas circunstancias provocan, con frecuencia, que la relación médico-paciente se vea sometida a presiones que la dificultan.

Gran parte del conocimiento de la patología ocupacional respiratoria es resultado de la epidemiología clínica. El estudio de los factores de riesgo, la presencia de enfermedad y la relación exposición-enfermedad, ha permitido progresar en la prevención de estas enfermedades.

Los factores de riesgo de enfermedad respiratoria en el medio laboral se presentan bajo diferentes formas físicas. Su medida, además de los métodos tradicionales de análisis fisicoquímico, requiere incorporar otros del campo de la biología (cultivos, exámenes microscópicos y técnicas inmunológicas o de biología molecular), debido, sobre todo, a la relevancia de los contaminantes de origen biológico.

No siempre es posible realizar medidas cuantitativas de exposición externa y hay que recurrir a medidas sustitutivas. La medida de la enfermedad se basa entonces en datos clínicos y pruebas diagnósticas. Para el cribado de enfermedad en colectivos de riesgo son útiles los cuestionarios de síntomas respiratorios; entre éstos hay que destacar los del Medical Research Council (MRC), American Thoracic Society (ATS), European Community for Coal and Steel (ECSC), revisado, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUALTD), orientado para

detectar asma, con versión abreviada, validado en español y que sirvió de base para el European Community Respiratory Health Survey (ECRHS), del que existe una versión reciente.

Las pruebas funcionales respiratorias son una herramienta diagnóstica fundamental, sobre todo la espirometría simple. En ocasiones es necesario acudir a pruebas más complejas: pletismografía, gases en sangre, capacidad de difusión o pruebas de esfuerzo. La ATS y la European Respiratory Society (ERS) han elaborado recomendaciones y ecuaciones para el cálculo de los valores de referencia.

La tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) se ha revelado recientemente como un método de gran interés en el estudio de enfermedades difusas del pulmón. La fibrobroncoscopia, el lavado broncoalveolar (BAL) y la biopsia por toracoscopia han supuesto un avance importante, en combinación con las técnicas histológicas, el Energy Dispersive x-ray analysis (EDXA) y el Scanning Electron Microscopy (SEM), que permiten detectar elementos químicos y ver su relación con las lesiones.

Entre las afecciones respiratorias de origen laboral más frecuentes, las neumoconiosis son enfermedades intersticiales producidas por acumulación de polvo en el pulmón y la reacción patológica (fibrosa) ante su presencia. La *silicosis* es la neumoconiosis producida por inhalación de dióxido de silicio (SiO_2) o sílice libre en forma cristalina.

Los principales trabajos con exposición a sílice libre son la minería, explotación de canteras, trabajos en piedra y túneles, uso de abrasivos (chorro de arena, pulido, etc.), elaboración de moldes en fundición, cerámicas, refractarios, cementos, polvo de limpieza, pigmentos, industria del vidrio, etc. Ciertos procesos industriales han aumentado el riesgo al incorporar sílice triturada (pulimentos metálicos, polvos de limpieza, papel de lija), sílice molida y polvo de cuarzo (esmaltado y otros). La silicosis es motivo de preocupación, debido a que la sobreexposición a sílice es frecuente, puede estar aumentando en determinadas regiones por nuevas aplicaciones de la sílice y se están observando formas de silicosis graves en trabajadores de extracción y procesamiento de rocas.

La *neumoconiosis de los trabajadores del carbón* es de polvo mixto, porque la acción patógena del carbón se suma a la sílice. Salvo algunas peculiaridades es superponible a la silicosis y, de hecho, con frecuencia es conocida por este nombre. Todavía hay un elevado número de sujetos expuestos, actualmente o en el pasado, que desarrollarán la enfermedad en el futuro. Suele presentarse tras varios años de exposición y puede evolucionar tiempo después de cesada la exposición. Las lesiones elementales son las máculas, que al evolucionar progresan a nódulos, que son estrellados, con un contenido negruzco. Al carbón que se deposita en bronquiolos respiratorios se atribuyó la dilatación de éstos y el enfisema focal.

La *neumoconiosis del caolín* es de polvo mixto, sílice y caolín (silicato de aluminio hidratado). Se observa en explotaciones subterráneas y se han visto formas graves.

El talco también puede producir diferentes lesiones: *fibrosis nodular* (por inhalación de sílice), fibrosis difusa (por inhalación de asbesto) y *granulomas*. Éstos pueden verse en los vasos pulmonares cuando se usa el talco como vehículo de administración de fármacos por vía venosa. La neumoconiosis por polvo de granito se manifiesta, en ocasiones, en formas aceleradas.

La industria de pizarras tiene riesgo de neumoconiosis, en la que, además de nódulos, se observan lesiones peribronquiolares y perivasculares. Se asocia con cierta alteración funcional, incluso las formas simples.

Los metales duros (cobalto y el tungsteno) producen fibrosis pulmonar difusa y en ocasiones enfermedad aguda. El cobalto produce neumonitis de células gigantes con una lesión característica, las células gigantes multinucleadas "canibalistas", detectables en BAL.

La inhalación de berilio produce una enfermedad aguda parecida a una neumonía química y otra crónica similar a la sarcoidosis. Puede inhalarse en forma de polvos o humos. En la patogenia participan factores inmunológicos que constituyen la base de la prueba diagnóstica de proliferación de linfocitos en presencia de sales de berilio. Es una prueba altamente sensible y específica.

La inhalación de hierro (polvo, humos) da lugar a la *siderosis*, neumoconiosis con nodulación densa a la radiografía de tórax, que puede desaparecer con el tiempo. Cuando se inhala sílice conjuntamente, se produce la *siderosilicosis*.

Los metales, inhalados en forma de polvo o de humos, producen diversos tipos de patología respiratoria. El estaño, el antimonio y el bario producen neumoconiosis similares a la siderosis. Otras enfermedades asociadas a inhalación de metales son: la fibrosis por aluminio, cobalto y cobre, y la neumonitis granulomatosa por aluminio y cobre. En el diagnóstico de enfermedades intersticiales inducidas por metales, las técnicas de microscopia electrónica con

espectroscopia de energía dispersada por rayos X son de gran utilidad al permitir ver elementos químicos en relación con las lesiones.

La *asbestosis* es la fibrosis pulmonar por asbesto y es una de las neumoconiosis más frecuentes en determinadas regiones del mundo. En el Reino Unido (1989), se encontró una proporción de 22 casos por millón en población trabajadora y de 100 por millón en industrias de la construcción y de procesos eléctricos. Asbesto es el nombre genérico de silicatos hidratados con morfología fibrosa (relación longitud/anchura = 3) y gran resistencia a agentes físico-químicos. Hay dos tipos: serpentinas, curvadas, flexibles, que constituyen el asbesto blanco, de las que el crisotilo es el principal representante y supone el 90% del asbesto utilizado y anfíboles (crocidolita, amosita tremolita, etc.); y fibras rectas con mayor biopersistencia en el pulmón. Ambos tipos de fibras causan enfermedad pulmonar.

Las fuentes de exposición son labores relacionadas con la extracción del producto, transporte, utilización y movilización del utilizado previamente: construcción (fibrocementos, aislamiento), industria naval, del automóvil, textil y aislamientos en general. Los familiares de los trabajadores pueden tener exposición secundaria o doméstica. Existe una exposición ambiental, sobre todo en países donde se extrae y procesa el material de asbesto, pero también donde se usa y se moviliza de lugares en que ha sido empleado.

La patología por inhalación de polvo inorgánico no se limita a las neumoconiosis. Cada vez es más evidente que la inhalación de polvo inorgánico es factor de riesgo de *bronquitis crónica* y *enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)*, con independencia del tabaco y de la neumoconiosis. Múltiples estudios epidemiológicos sobre este problema fueron realizados en mineros del carbón y de minas de oro y se ha visto que la pérdida funcional es mayor en estos últimos, lo que podría indicar un papel importante de la sílice. En algunos individuos la alteración podría tener relevancia clínica. Los hallazgos histológicos de fibrosis en pequeñas vías aéreas y enfisema en relación con el polvo apoyan los hallazgos epidemiológicos. La relación entre exposición a sílice, silicosis y tuberculosis es conocida por estudios *in vitro*, experimentales y epidemiológicos. La incidencia de tuberculosis es tres veces mayor en sujetos con silicosis crónica que en expuestos sin silicosis. A más profusión nodular, mayor riesgo. También parece que la exposición a sílice, sin silicosis, aumenta el riesgo de tuberculosis. Hay una razonable evidencia de que la exposición a sílice tiene relación con algunos casos de esclerodermia. Aunque se ha encontrado factor reumatoide y anticuerpos antinucleares en relación con ciertas silicosis y hay una forma de silicosis (Caplan) asociada a artritis reumatoide (AR), no está probada una posible relación causal entre AR y exposición a sílice.

Se ha descrito la *bronquiolitis inducida por inhalación de polvo mineral* (asbesto, sílice, óxidos de aluminio, talco, cadmio y cobalto).

Otras enfermedades pleuropulmonares provocadas por la inhalación de asbesto, además de la asbestosis, son: derrame pleural benigno, placas pleurales, engrosamiento pleural, atelectasia redonda, carcinoma broncogénico y mesotelioma maligno. El *derrame pleural benigno* por asbesto puede ser uni o bilateral, con frecuencia es un hallazgo casual debido a su escasa sintomatología. Frecuentemente, se trata de un exudado serohemático con un elevado número de leucocitos con predominio de polimorfonucleares. Se diagnostica una vez excluidas otras causas, en sujetos con historia de exposición a asbesto después de un período de latencia entre 10 y 20 años. El derrame puede permanecer varios meses con episodios de recurrencia, y eventualmente se resuelve sin secuelas.

Se denominan neumonitis por hipersensibilidad (NH) o alveolitis alérgica extrínseca a un grupo de enfermedades de tipo inmunológico, provocadas por la inhalación de determinadas sustancias, en su mayoría orgánicas.

Se han identificado más de 30 agentes presentes en el medio laboral capaces de producir NH. Los agentes orgánicos que con más frecuencia producen NH son *Thermoactinomyces* y las proteínas de excrementos de pájaros (palomas y otros). La bacteria *Saccharopolyspora rectivirgula* (previamente denominada *Micropolyspora faeni*) es la causante del pulmón de granjero; sin embargo, otros organismos también presentes en el heno y en la hierba *Thermoactinomyces Vulgaris* y *Aspergillus* participan. En los últimos años se han ido describiendo nuevas entidades en relación con exposición a isocianatos, conchas de moluscos, esparto y polvo de chufa. Entre las sustancias inorgánicas causantes de NH se han descrito casos por exposición a anhídrido ftálico, anhídrido trimelítico, humos de cinc y silicato de zirconio.

El asma ocupacional es la enfermedad respiratoria relacionada con el trabajo más frecuente en países desarrollados. Se estima que el 5-15% de los casos de asma que surgen en la edad adulta son de origen ocupacional. El asma relacionada con el trabajo puede ser de dos tipos: *asma agravada por el trabajo*, que es una asma preexistente que se acentúa con estímulos físicos o agentes irritantes del medio laboral, y *asma ocupacional (AO)*, que se caracteriza por

una limitación variable del flujo aéreo, hiperreactividad bronquial (HB) o ambas cosas debido a agentes específicos del medio laboral.

Se conocen más de 150 sustancias capaces de ocasionar AO, que pueden clasificarse en dos grupos: unas que requieren un período de sensibilización o período de latencia que, a su vez, pueden ser de elevado peso molecular, proteínas de origen biológico (polvo de granos o madera, proteínas animales, látex, etc.) que estimularían la producción de IgE, o de bajo peso molecular, que podrían actuar como haptenos, con independencia de la IgE (isocianatos, formaldehído, cobalto, etc.). En otros casos, la exposición a potentes irritantes (derivados del cloro y otros) produce un tipo de asma sin período de latencia llamada *asma inducida por irritantes*, del que un subtipo sería el *síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas* (SDRVA).

Los mecanismos inmunológicos mediados o no por IgE tienen un papel central en el AO con período de latencia. El contacto del antígeno con el correspondiente receptor desencadena una respuesta celular y la liberación de mediadores preformados o de nueva formación que conducen a inflamación, hipersecreción y broncospasmo, que determinan la obstrucción de la vía aérea. Las células dendríticas capturan y procesan los antígenos que serán presentados en unión con el sistema MHC a los linfocitos T para programar la respuesta inmunológica. En especial, estarían implicados los linfocitos Th2 que favorecen la respuesta humoral. La histamina, diversas prostaglandinas, leucotrienos y neuropéptidos destacan en la patogenia del proceso.

Los mecanismos dependientes de IgE no explican el AO de una significativa proporción de sujetos asmáticos en los que no hay evidencia de atopia (evaluada por pruebas cutáneas o IgE en suero). En el asma inducida por isocianatos sólo se encuentra IgE específica en una pequeña proporción; sin embargo, se ha visto que una razón igual o mayor de 3 (RAST) de IgE específica frente a isocianatos tiene una especificidad del 100% en el diagnóstico de AO por isocianatos, por lo que parece que el papel de la IgE no está definitivamente aclarado. Se ha visto también que en el AO inducido por cedro rojo, el ácido plicáico no induce liberación de histamina por los basófilos y sí una respuesta de los linfocitos T frente al conjugado de ácido plicáico con albúmina sérica humana, lo que sugiere una respuesta inmunológica no mediada por IgE. Por otra parte, hay estudios epidemiológicos que encuentran una relación entre IgE sérica y asma con independencia de que el sujeto sea o no atópico, lo que sugiere que la IgE puede operar por mecanismos independientes de la atopia.

En las últimas décadas se ha puesto de manifiesto que no sólo determinados y escasos trabajos pueden producir enfermedades, sino que, en la mayoría de los puestos de trabajo de los países industrializados, e incluso en otros más primitivos como la agricultura y ganadería, tiene lugar la inhalación de sustancias capaces de producir enfermedades respiratorias en determinados individuos. Estas observaciones han producido un creciente desarrollo en el conocimiento de esta área de la neumología. Se han identificado nuevos agentes etiológicos, y se han mejorado las medidas de prevención y control de riesgos laborales. Sin embargo, aún queda mucho por avanzar; uno de los objetivos prioritarios sería la puesta en marcha de un registro nacional de patología ocupacional similar a los existentes en países de nuestro entorno, que proporcionaría datos de interés relevante. El desarrollo de métodos de cribado de enfermedad en poblaciones de riesgo y de herramientas diagnósticas, la identificación de los individuos susceptibles, y el avance en el conocimiento de la patogenia de estas enfermedades deberían ser objetivos próximos. La creación de unidades de neumología ocupacional multidisciplinarias, constituidas por neumólogos, epidemiólogos, ingenieros, etc., facilitaría su consecución.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aitio A. Biological monitoring today and tomorrow. *Sand J Work Environ Health* 1994;20:46-58.
2. Almirall P. Neurotoxicología. Apuntes teóricos y aplicaciones prácticas.
3. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Threshold limit values for chemical and physical agents and biological exposure indices. Cincinnati (OH): ACGIH; 2007.
4. Angerer J, Schaller KH, editors. Analyses of hazardous substances in biological materials. Vol. 1. 2nd ed. Weinheim: VCH; 1992.

5. Angerer J, Schaller KH, editors. Analyses of hazardous substances in biological materials. Vol. 2. Weinheim: VCH; 1988.
6. Angerer J, Schaller KH, editors. Analyses of hazardous substances in biological materials. Vol. 3. Weinheim: VCH; 1991.
7. Anónimo. Reference values for the biological monitoring of trace elements in environmental and occupational health. Report of a panel discussion in Stockholm 25 May 1992. *Scand J Work Environ Health* 1993;19(Suppl 1):85-8.
8. Brugnone F, Perbellini L, Giuliani C, Cerpelloni M, Soave M. Blood and urine concentrations of chemical pollutants in the general population. *Med Lab* 1994;85(5):370-89.
9. Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud. Control de la calidad en laboratorios de toxicología industrial. Metepec: Organización Panamericana de la Salud; 1986.
10. Charykchiev DD. Diagnóstico de laboratorio de las enfermedades profesionales. Sofia: Medicina y Fisiocultura; 1979.
11. Christensen JM. Human exposure to toxic metals: factors influencing interpretation of biomarkers results. *Sci Total Environ* 1995;166:89-135.
12. Díaz H, Ibarra EJ, Delgado O. Niveles habituales de arsénico en orina en la población no expuesta ocupacionalmente en Cuba. *Rev Cient de la Salud* 1989;2(1):19-22.
13. Duca P. Statistical aspects of estimation of reference limits. *Sci Tot Environ* 1992;120:155-71.
14. Elinder CG, Friberg L, Kjellström T, Nordberg G, Oberdoerster G. Biological monitoring of metals. Geneva: World Health Organization; 1994.
15. Evelo CTA, Henderson PTh. Biological effect monitoring. En: Proceedings of the 1991 EUROTOX Congress; September 1-4, 1991; Maastricht, The Netherlands; 1991, p. 268-77.
16. Friberg L, Elinder CG. Biological monitoring of toxic metals. *Scand J Work Environ Health* 1993;19(Suppl 1):7-13.
17. Gerhardsson L, Kazantzis G, Schütz A. Evaluation of selected publications on reference values for lead in blood. *Scand J Work Environ Health* 1996;22:325-31.
18. Goldstein BD. The concept of biological markers in the field of risk assessment. *Stem Cells Dayt* 1995;13(Suppl 1):30-2.
19. Gowans EMS, Petersen PH, Blaabjerg O, Hørder M. Analytical goals for the acceptance of common reference intervals for laboratories throughout a geographical area. *Scand J Clin Lab Invest* 1988;48:757-64.
20. Henschler D, Lehnert G, editors. Biological exposure values for occupational toxicants and carcinogens: critical data evaluation for BAT and EKA values. Vol. 1. Weinheim: VCH; 1994.
21. Henschler D, Lehnert G, editors. Biological exposure values for occupational toxicants and carcinogens: critical data evaluation for BAT and EKA values. Vol. 2. Weinheim: VCH; 1995.
22. Hoet P, Hanfroid V. Biological monitoring: state of the art. *Occup Environ Med* 1997;54:361-6.
23. Holian A. Air toxics: biomarkers in environmental applications-overview and summary of recommendations. *Environ Health Perspect* 1996;104(Suppl 5):851-5.
24. Ibarra EJ, Alonso H, Chávez J, Aranda P, Álvarez A, Torrens E. La prueba de la yodacida y su relación con las concentraciones en el aire. *Rev Cub Hig Epid* 1982;20:257-61.
25. Ibarra EJ, Aranda PP, Pérez ME, Díaz O. Absorción y eliminación de formaldehído en trabajadores expuestos en la industria. Informe final de investigación. La Habana: Instituto de Medicina del Trabajo; 1979.
26. Ibarra EJ, Castellanos JA, González PJ, Ramírez R, Mayor J. Exposición mercurial femenina en clínicas estomatológicas de Ciudad de La Habana. *Rev Cubana Hig Epidemiol* 1992;30(2):101-8.
27. Ibarra EJ. Ambiente químico y salud en el trabajo. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2007.
28. Ibarra EJ. Química sanitaria ocupacional. Quito: Instituto Nacional de Salud de los Trabajadores – Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social – Universidad de Cuenca; 2000.
29. Indulski JA, Lutz W. Biomarkers of neurotoxic effects induced by environmental chemicals. *Med Pr* 1996;47(4):383-91.

30. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Guía técnica para la evaluación y prevención de los riesgos presentes en los lugares de trabajo relacionados con agentes químicos. Real Decreto 274/2001, BOE nº 104. Madrid: INSHT; 2001.
31. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Valores límites biológicos para el control de la exposición a metales. NTP-109. España; 1984.
32. Kennedy ER, Fischbach TJ, Song R, Eller PM, Shulman SA. Guidelines for air sampling and analytical method development and evaluation. DHHS (NIOSH) Publication Nº 95-117. Cincinnati, Ohio: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, Division of Physical Sciences and Engineering; 1995.
33. Kusnetz S, Hutchison MK, eds. A guide to the work-relatedness of disease. Rev. ed. DHEW (NIOSH) Publication Nº 79-116. US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service. Center for Disease Control. National Institute for Occupational Safety and Health; 1979.
34. Lauwerys RR, Bernard A, Roels H, Buchet JP. Health risk assessment of long-term exposure to non-genotoxic chemicals: application of biological indices. *Toxicol Lett* 1995;77(1-3):39-44.
35. Lauwerys RR, Hoet P. Industrial chemical exposure. Guidelines for biological monitoring. 2nd ed. Boca Raton: Lewis Publishers; 1993.
36. Lehnert G, Schaller KH. Strategy of biological monitoring and setting of biological threshold limits (BAT values) in Germany (see comments). *Isr J Med Sci* 1995;31(9):549-57.
37. Leiden NA, Busch KA, Crouse WE. Exposure measurement action level and occupational environmental variability. HEW Publication Nº (NIOSH) 76-131. Cincinnati, Ohio: US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service. Center for Disease Control. National Institute for Occupational Safety and Health, Division of Laboratories and Criteria Development; 1975.
38. Leiden NA, Busch KA, Lynch JR. Occupational exposure sampling strategy manual. DHEW (NIOSH) Publication Nº 77-173. Cincinnati, Ohio: US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service. Center for Disease Control. National Institute for Occupational Safety and Health, Division of Laboratories and Criteria Development; 1977.
39. Lioy PJ. Measurement methods for human exposure analysis. *Environ Health Perspect* 1995;103(Suppl 3):35-43.
40. Lowry LK. Role of biomarkers of exposure in the assessment of health risks. *Toxicol Lett* 1995;77(1-3):31-8.
41. Mikheev MI, Lowry LK. WHO global project on biological monitoring of chemical exposure at the workplace. *Int Arch Occup Environ Health* 1996;68(6):387-8.
42. Mikheev MI. Toward WHO-recommended occupational exposure limits. *Toxicol Lett* 1995;77(1-3):183-7.
43. Morisi G, Patriarca M, Menditto A. Quality control for trace elements in occupational and environmental medicine. *Ann Ist Super Sanita* 1995;31(2):245-54.
44. Murthy LI, Halperin WE. Medical screening and biological monitoring: a guide to the literature for physicians. *J Occup Environ Med* 1995;37(2):170-84.
45. National Institute for Occupational Safety and Health. Genetics in the workplace. Implications for occupational safety and health. DHHS (NIOSH) Publication Number 2010-101. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, Genetics Working Group; 2009.
46. National Institute for Occupational Safety and Health. The industrial environment – its evaluation & control. Cincinnati, Ohio: US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service. Center for Disease Control. National Institute for Occupational Safety and Health, Division of Laboratories and Criteria Development; 1977.
47. Ness SA. Air monitoring for toxic exposures. An integrated approach. New York:: Van Nostrand Reinhold; 1991.
48. Organización Internacional del Trabajo. Enciclopedia de salud y seguridad en el trabajo. Edición española. Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales; 1998.

49. Organización Mundial de la Salud. Detección precoz de enfermedades profesionales. Ginebra: OMS; 1987. ISBN 92 4 354211 7.
50. Pirkle JL, Sampson EJ, Needham LL, Patterson DG, Ashley DL. Using biological monitoring to assess human exposure to priority toxicants. *Environ Health Perspect* 1995; 103(Suppl 3):45-8.
51. Podolak M, Panasiuk L. Biological indicators for the assessment of human exposure to organophosphorous compounds. *Przegl Lek* 1997;54(10):719-22.
52. Rappaport SM, Symansky E, Yager JW, Kupper LL. The relation between environmental monitoring and biological markers in exposure assessment. *Environ Health Perspect* 1995;103(Suppl 3):49-53.
53. Rappaport SM. Biological monitoring and standard setting in the USA: a critical appraisal. *Toxicol-Lett* 1995;77(1-3):171-82.
54. Rappaport SM. Biological monitoring and standard setting in the USA: a critical appraisal. *Toxicol Letters* 1995;77:171-82.
55. Saracci R. Comparing measurements of biomarkers with other measurements of exposure. *IARC Sci Publ* 1997;(142):303-12.
56. Schulte PA. Opportunities for the development and use of biomarkers. *Toxicol Letters* 1995;77:25-9.
57. Symington R, Ibarra EJ, Rojas D, Aranda PP, Pérez ME, Díaz O. Estudio sobre diversos indicadores biológicos de exposición a plomo y sus compuestos inorgánicos. *Rev Cub Hig Epid* 1979;17:283-99.
58. Symington R, Ibarra EJ, Rojas D, Padrón A, Aranda PP, Pérez ME, Díaz O. Determinación de los niveles normales de diversos indicadores biológicos de exposición a plomo en la población no expuesta de las provincias de La Habana y Ciudad de La Habana. *Rev Cub Hig Epid* 1979;17:219-24.
59. Thielmann K. Principios de metodología en bioquímica clínica. La Habana: Organismos; 1973.
60. Torres J, Viviente E. Concepto de normalidad biológica. Valores de referencia y niveles de decisión. *Med Seg Trab* 1986;33:130-3.
61. Vural N, Duydu Y. Biological monitoring of lead in workers exposed to tetraethyllead. *Sci Total Environ* 1995;8(4):318-29.
62. Ward JB, Henderson RE. Identification of needs in biomarker research. *Environ Health Perspect* 1996;104(Suppl 5):895-900.
63. WHO Regional Office for Europe. Guidelines for the use of biological markers in the assessment of human exposure to environmental factors: an integrative approach of epidemiology and toxicology. Papers presented at a WHO workshop. Cracow, Poland, 13-14 September 1993. Consultation. *Toxicology* 1995;101(1-2):1-10.
64. World Health Organization. Assessing human health risks of chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits. *Environmental Health Criteria* 170. Geneva: WHO; 1994.
65. World Health Organization. Biological monitoring of chemical exposure in the workplace. Guidelines. Volume 1. WHO/HPR/OCH 92.1. Geneva: World Health Organization; 1996. ISBN 851-902-158-9.
66. World Health Organization. Biological monitoring of chemical exposure in the workplace. Guidelines. Volume 2. WHO/HPR/OCH 92.2. Geneva: World Health Organization; 1996. ISBN 951-802-167-8.
67. World Health Organization. Biomarkers and risk assessment: concepts and principles. *Environmental Health Criteria* 55. Geneva: WHO; 1993.
68. Younes M. The role of biomarkers in derivation of WHO-guidance values for air pollutants. *Toxicol Letters* 1995;77:189-90.