



FACULTAD DE INGENIERIA UBA

97.01 HIGIENE Y SEGURIDAD INDUSTRIAL

Toxicología industrial- Parte I

Versión 1-2017

ING. ELISABETH RIZZO

earizzo@yahoo.com.ar

Visión histórica

Paracelso



- **Paracelso** [Theophrastus Bombastus von Hohenheim] (1439 - 1541) determinó que los químicos eran los responsables de la toxicidad de un veneno animal o vegetal.
- Se le conoce por su declaración: *“todas las sustancias son venenos; no hay alguna que no lo sea. La dosis correcta hace la diferencia entre un veneno y un remedio”*.

Visión histórica

Mateo Orfila



- **Mateo José Buenaventura Orfila** (1787 - 1853), médico español, conocido como el “Padre de la Toxicología”.
- A través del análisis de materiales de necropsias, fue el primero en establecer una correlación entre las propiedades químicas y biológicas de los venenos y los órganos blanco específicos.

Definición

- Toxicología es la ciencia de los efectos adversos de las sustancias químicas sobre organismos vivos. Los organismos vivos son las algas en el mar, animales y personas, la flora y la fauna. No hay ninguna sustancia segura, todos los productos químicos pueden ser venenosos y causar lesiones o la muerte. Pero el efecto depende de la dosis y la exposición. Los estudios toxicológicos tienen como objetivo evaluar los efectos adversos relacionados con dosis diferentes para encontrar este nivel 'aceptablemente seguro'.

Definiciones

- Los **xenobióticos** son contaminantes de naturaleza química, que suelen producir alteraciones en el normal funcionamiento de las células vivas y en consecuencia pueden generar efectos tóxicos.
- **Metabolito**: Es cualquier sustancia producida durante el metabolismo (digestión u otros procesos químicos corporales). El término metabolito también se puede referir al producto que queda después de la descomposición (metabolismo) de un fármaco por parte del cuerpo.
- **Teratogénesis** proviene del griego «*terato*», que significa monstruo. Un agente teratogénico es una sustancia, agente físico u organismo capaz de provocar un defecto congénito durante la gestación del feto.

Definiciones

- **Mutagénesis** es aquella modificación del material genético que resulta estable y transmisible a las células hijas que surgen de la mitosis.¹ Las lesiones generadas por estos agentes mutagénicos pueden resultar en modificaciones de las características hereditarias o la inactivación del ADN.

Estudios de Toxicidad

- La toxicidad aguda tiene por objeto determinar los efectos de una dosis única y muy elevada de una sustancia. Usualmente, el punto final del estudio es la muerte del animal y la toxicidad aguda se expresa por la dosis letal 50, que viene a representar más o menos la dosis de la sustancia que produce la muerte en el 50% de los animales.
- La observación de los animales se lleva a cabo después de la administración de la sustancia y dura hasta 14 días, después de los cuales los animales son sacrificados y autopsiados. En general, el test se realiza con 5 grupos de 10 animales de cada sexo, aunque existen algunos métodos abreviados que intentan reducir el número de animales a sacrificar.

Estudios de Toxicidad

- TOXICIDAD SUBAGUDA
- En estos tests, la administración del fármaco se lleva a cabo diariamente durante periodos que oscilan entre 15 días y 4 semanas. Las principales Administraciones Sanitarias requieren, antes de autorizar la administración de una dosis única de la sustancia al ser humano, que se hayan realizado estudios de toxicidad subaguda en dos especies animales, una de las cuales deberá ser no roedora. En ambas especies, se suelen utilizar entre 4 y 5 dosis de sustancia (vehículo, dosis baja, media - dosis alta o vehículo - dosis baja -dosis media baja - dosis media alta - dosis alta).
- En la rata se requieren al menos 10 animales de cada sexo para cada dosis y en el perro, al menos 4 animales de cada sexo. Muy frecuentemente, se añaden dos grupos satélite de animales (uno tratado con vehículo y otro con la dosis más alta) que no son sacrificados al final del estudio, sino que se les deja una o dos semanas para recuperarse las posibles lesiones inducidas por el producto.

Estudios de Toxicidad

- Durante el estudio de toxicidad subaguda se controlan diariamente un buen número de parámetros (aspecto, comportamiento, peso, consumo de agua y alimento, ECG, examen oftalmoscópico, etc) y al final los animales son sacrificados y autopsiados. Al inicio del estudio y antes de la autopsia, se toman muestras de sangre y orina para ser analizadas. La autopsia consiste en el examen macroscópico de las vísceras y tejidos y en la toma de especímenes para su examen anatomopatológico.

Estudios de Toxicidad

- Toxicidad subcrónica y crónica
- Básicamente, estos los estudios subcrónica y crónica tienen características similares a los anteriores en cuanto al número de animales, número de dosis, observaciones, etc. Los estudios de toxicidad subcrónica suelen durar 3 meses, mientras que los de toxicidad crónica suelen durar 6 meses o un año, según el uso terapéutico que vaya a tener la sustancia.



Estudios de Toxicidad

- **ESTUDIOS DE TOXICOCINETICA**
- Tienen por objeto determinar si la cinética del producto se modifica bien por la dosis, bien la exposición repetida. Estos estudios se suelen realizar en conjunción con los estudios de toxicidad subaguda y consisten en determinar los perfiles farmacocinéticos de la sustancia en sangre después de diferentes dosis el primer día de tratamiento y al final del estudio.
- **ESTUDIOS SOBRE LA REPRODUCCION**
- Se ha diseñado una batería de ensayos sobre los diferentes "segmentos" del ciclo reproductivo.
- Segmento I o Estudios de Fertilidad: Se suelen realizar en la rata y el tratamiento con el producto se extiende desde los 60 días antes del apareamiento en el macho y los 15 días antes del apareamiento en la hembras, hasta el destete de la prole.

Estudios de Toxicidad

- En los estudios de teratogenia (segmento II) la administración de la sustancia tiene lugar desde los días 8 a a 21 del embarazo, es decir desde el momento de la implantación del óvulo hasta el parto. Usualmente, se llevan a cabo estos estudios en ratas y conejos.
- Finalmente, los estudios de toxicidad peri- y post-natal tienen por objeto determinar posibles efectos sobre el desarrollo de los embriones, el parto y la lactancia. (segmento III).

Exposición

- Rutas de exposición

Las rutas principales a través de las cuales las sustancias tóxicas pueden entrar en el cuerpo, bajo condiciones normales de trabajo, son: inhalación, a través de la piel e ingestión. Para muchas sustancias los mayores efectos y las respuestas más rápidas se produce cuando la sustancia se introduce directamente en la circulación de la sangre. En los experimentos toxicológicos en animales, las vías de exposición pueden ser:

Exposición

- Inhalación (respirar)
absorción (a través de la piel o los ojos)
ingestión, orales (comer, tragar)
transferir a través de la placenta al feto
intravenosa (inyección en la vena)
Intramuscular (inyección en el músculo)
vía subcutánea (inyección debajo de la piel)
Intraperitoneal (inyección dentro de la membrana que recubre la pared interior del abdomen)

Exposición

- **LD50 y LC50:** LD50 es la abreviatura usada para la dosis que mata al 50% de la población, dada toda de una vez.
LC50 es la concentración de la sustancia en aire que mata al 50% de los animales durante el período de observación. Los animales son observados por un período de hasta 14 días.
- Para diversas sustancias las dosis necesarias para producir un efecto adverso varían ampliamente. Los valores LD50 se utilizan para comparar la toxicidad aguda. La clasificación puede basarse en los valores de LD50 y LC50. La evaluación de los efectos es probada en laboratorios con animales, principalmente ratas, ratones y conejos.
- La sustancia o el preparado puede aplicarse a los animales por vía oral, debajo de la piel, por inhalación, en el abdomen o en la vena.

Exposición

- La determinación de la DL50 se suele llevar a cabo en rata y ratón por al menos dos vías de administración entre las cinco posibles (i.v., i.m. ip. s.c. y oral). En el perro y otros animales de tamaño parecido, el punto final del estudio no suele ser la muerte del animal, sino la determinación de la dosis que produce unos severos efectos adversos.

Exposición

En la lista siguiente describe la variación en los valores de DL50 en estudios de ingestión de la rata:

Substance	LD50 (mg/kg, oral, rat)
Vitamin C	11 900
Ethyl alcohol ('alcohol')	7 060
Citric acid	5 040
Sodium chloride (table salt)	3 000
Ferrous sulphate	320
Dieldrin	38
Parathion	2
Dioxin (contaminant in herbicide)	0.02

Exposición

- Es importante mencionar las especies en que la prueba se llevó a cabo porque los valores de DL50 y CL50 dependen de varios factores, como el sistema biológico o animal, cepa, sexo, edad y dieta. La DL50 del insecticida DDT administrado oralmente es de 87 mg/kg de peso corporal para una rata pero 150 mg/kg de peso corporal de un perro. El LD50 para dioxinas es 0,02 mg/kg de peso corporal para una rata y 0,001 mg/kg de peso corporal de un perro, es decir, la rata es veinte veces más tolerante que el perro. La evaluación de cómo reaccionaría un sistema humano no es simple estimación de las pruebas con animales. Sin embargo, la prueba animal da una idea del nivel de los efectos tóxicos.

Valores límites

- Los valores límites ocupacionales se basan en la mejor información disponible de la experiencia industrial, estudios de laboratorio experimental y de accidentes. Los TLVs (valores límite) son publicados por la Conferencia Americana de higienistas de industriales gubernamentales (ACGIH) y refieren a las concentraciones de sustancias peligrosas. Se establece una concentración límite por debajo del cual se cree que casi todos los trabajadores pueden ser repetidamente expuestos día tras día sin efectos adversos.

Valores límites

PAIS ORGANISMO	LIMITE PROMEDIADO EN EL TIEMPO	LIMITE DE CORTA DURACION	VALOR TECHO	LIMITES DE EXCURSION	ABSORCION POR VIA DERMICA	CANCERIGENO	ALERGIZANTE	RIESGO PARA EL EMBARAZO
U.S.A. A.C.G.I.H.	TLV-TWA 8 h./día y 40 h./semana	TLV-STEL 15 min. <4 veces/día inter periodos	TLV-CEILING Conc. max. (Análisis 15 min.)	3xTWA <30 min./ jornada 5xTWA máx.	Notación específica	A1: Confirma- do para el hombre A2: Sospecho- so para el hombre		
U.S.A. O.S.H.A.	TWA 8 h./día y 40 h./semana	STEL 15 min.	CEILING Conc máx. (Análisis 15 min.)		Notación específica			
U.S.A N.I.O.S.H.	REL-TWA 10 h./día		REL-CEILING 15 min.		Notación específica	Notación específica		
R.F.A. D.F.G.	MAK 8 h./día y 40 h./semana			VER CUADRO 1	Notación específica	A1: Probado en el hombre A2: Probado en animales B: Sospecho- so No MAK para estas substan- cias	Notación específica	Notación específica Cuatro grupos: A,B,C,D,
U.K. H.S.C.	MEL y OES 8 h./día	MEL y OES 10 min.			Notación específica			
SUECIA N.B.O.S.H.	LLV 8 h./día	STEL 15 min.	CLV 15 min.		Notación específica	Notación específica	Notación específica	

Tabla 2: Resumen de las Normativas

Valores límites

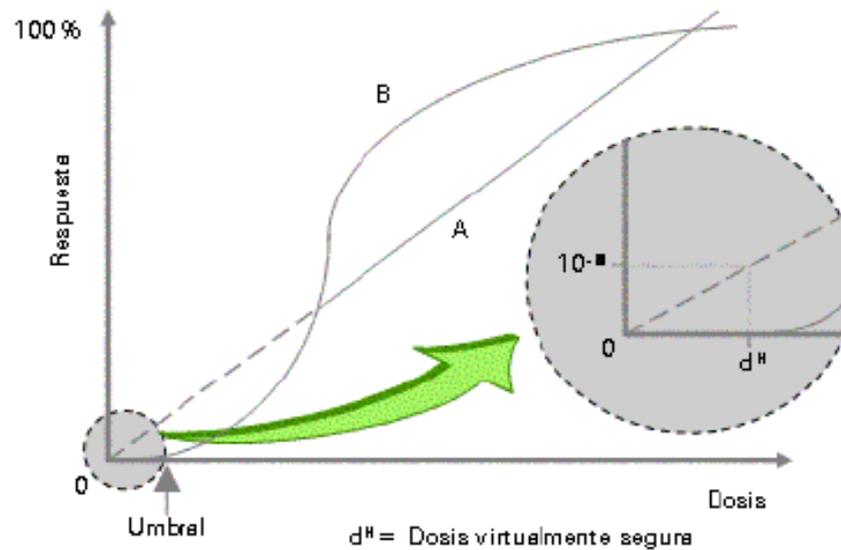
- NOAEL (Non Observed Adverse Effects Level) es el nivel de exposición experimental que representa el máximo nivel probado al cual no se observan efectos tóxicos. Para el propósito de evaluación de riesgos éste es el dato clave que se obtiene de los estudios de Dosis- Respuesta.
El nivel experimental más bajo en el que se observa que se produce el efecto adverso, también llamado LOAEL (lowest observed adverse effect level), después de las conversiones dosimétricas para ajustar por las diferencias en especie, se conoce como efecto tóxico crítico.

Índice de toxicidad

- DdR es el índice de toxicidad que más se utiliza en la evaluación de riesgos por exposición a sustancias no-cancerígenas. Es el nivel de exposición diaria que no produce un riesgo apreciable de daño en poblaciones humanas, incluyendo las subpoblaciones sensibles. La DdR se deriva a partir del NOAEL o LOAEL aplicando en forma consistente una serie de Factores de Incertidumbre (FI) y un Factor Modificador (FM). Para calcular la DdR se divide el NOAEL (o LOAEL) por el producto de todos los FIs y FM.

Relación dosis- respuesta

Figura 2.6. Relación dosis–respuesta para una sustancia cancerígena (A) y para una sustancia no cancerígena



Fuente: Herbert E. Stokinger, 1972.

Sustancias cancerígenas

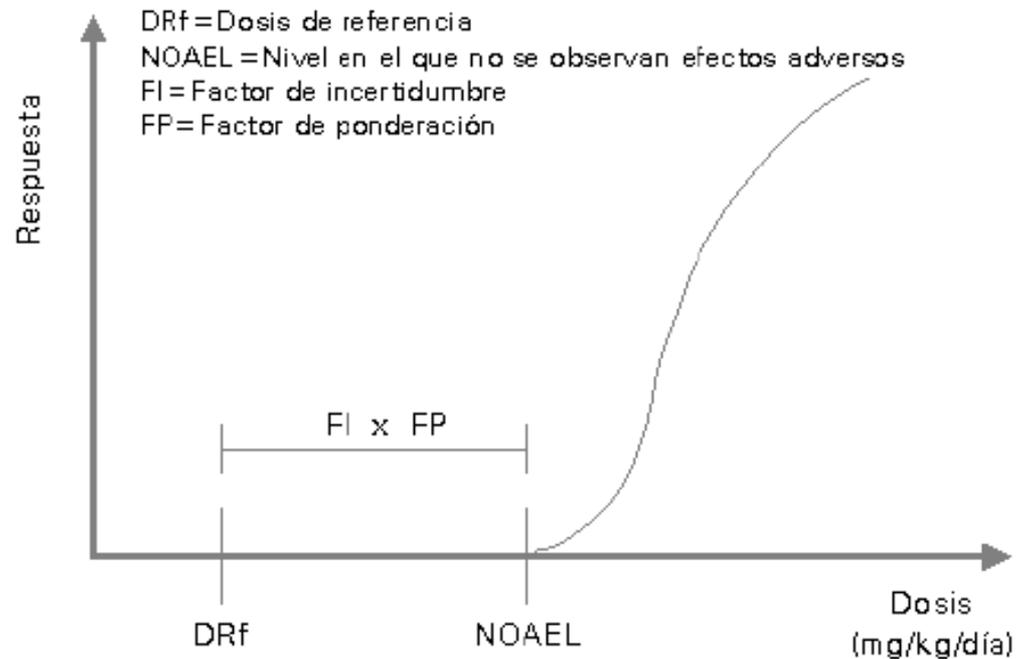
- En el caso de sustancias cancerígenas, para fijar límites permisibles se estima la dosis considerada *virtualmente segura* (d^*), que para las sustancias cancerígenas sería aquella que provoca un solo caso de cáncer en un millón de individuos expuestos.

Sustancias no cancerígenas

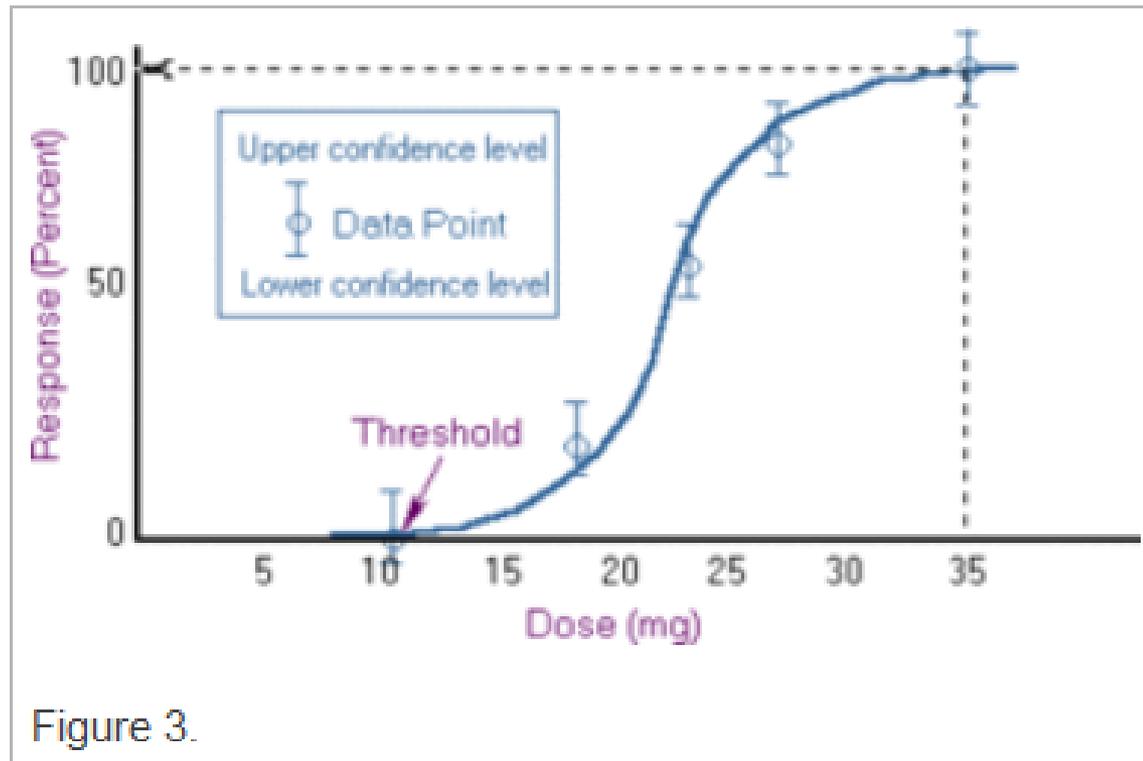
- En el caso de sustancias no cancerígenas, la identificación de la dosis que no produce un efecto adverso observable (NOAEL por sus siglas en inglés) es de gran utilidad para la determinación de las *dosis de referencia (DRf) que son la base para el establecimiento de límites* máximos permisibles de las sustancias no cancerígenas, así como para la caracterización de sus riesgos (figura 2.7).

Sustancias no cancerígenas

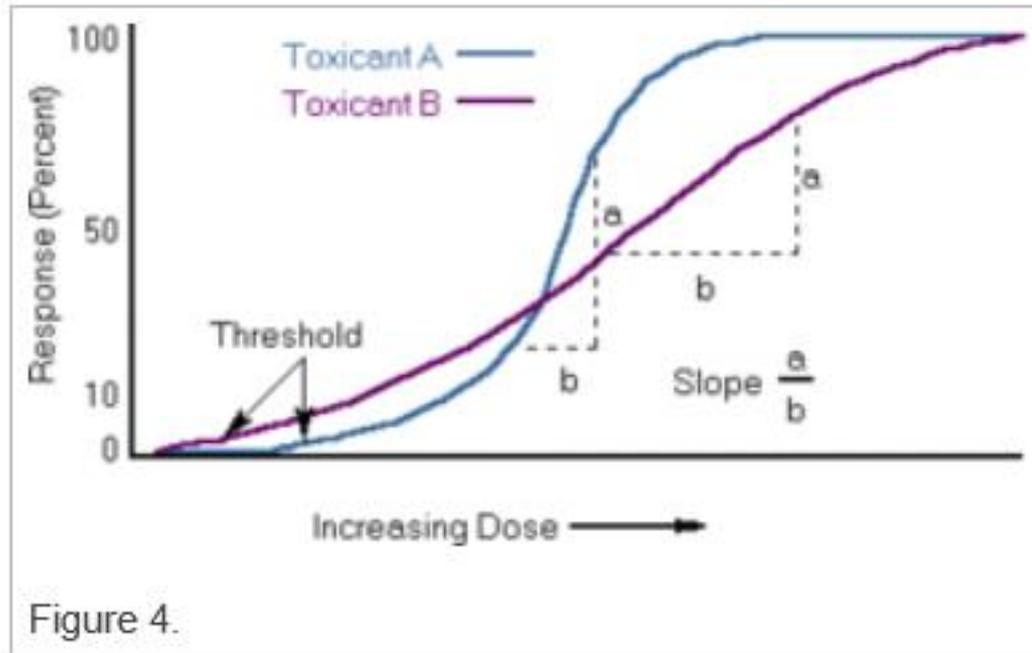
Figura 2.7. Dosis de referencia (DRf)



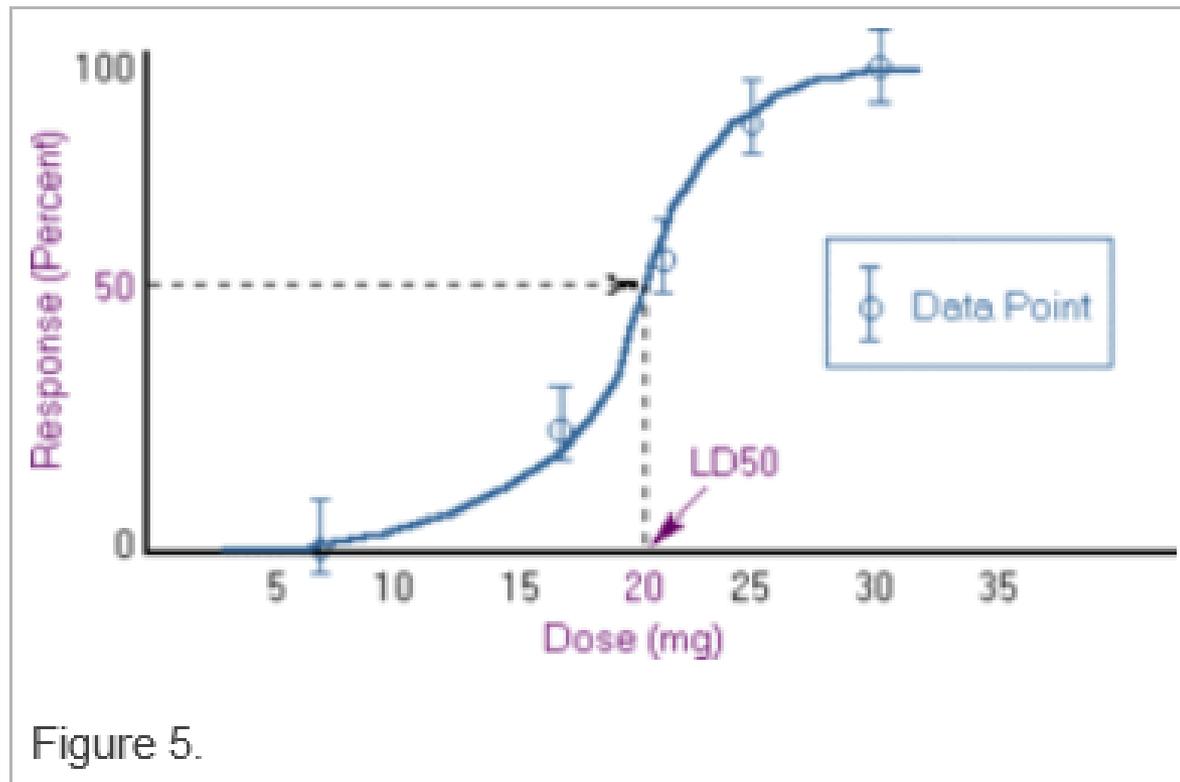
Sustancias no cancerígenas



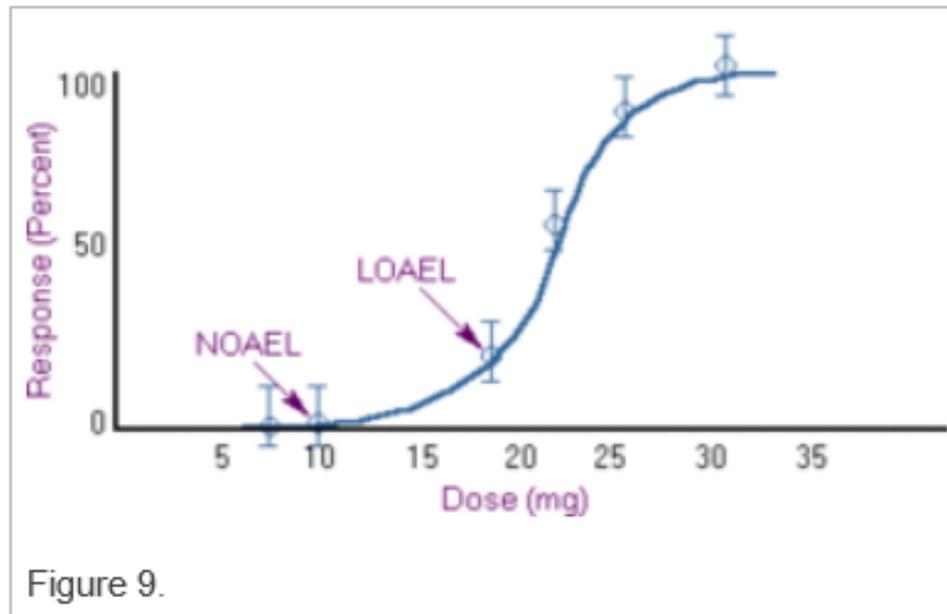
Sustancias no cancerígenas



Sustancias no cancerígenas



Sustancias no cancerígenas



NOAEL	Highest data point at which there was not an observed toxic or adverse effect
LOAEL	lowest data point at which there was an observed toxic or adverse effect

Respuestas

- ¿Cuáles son las respuestas de un sistema cuando expuestos a los venenos?

El cuerpo humano necesita cantidades muy pequeñas de algunas sustancias químicas, pero son venenosas en grandes dosis. Esto se aplica, por ejemplo, a algunos metales, como cobre, magnesio y manganeso, que representan un problema en los lugares de trabajo. El efecto adverso se relaciona fuertemente con la dosis. El efecto final puede ser la muerte.

Cuerpo humano

- **3.1** Cuerpo humano

Los efectos pueden ser inmediatos o retrasados, y pueden ser reversibles .

- Toxicidad local y sistémica

Hay dos maneras principales en que productos químicos pueden ejercer sus efectos. Los efectos locales se producen en la zona del cuerpo que ha estado en contacto con el producto químico. Los ejemplos son lesiones por ácidos o lesiones pulmonares por inhalación de gases reactivos.

Cuerpo humano

- Los efectos sistémicos se producen después de que el producto químico ha sido absorbido y distribuido desde el punto de entrada a otras partes del cuerpo. Mayoría de las sustancias produce efectos sistémicos, pero algunas sustancias pueden causar ambos tipos de efectos. Un ejemplo es el tetraetilo de plomo, que es un aditivo de la gasolina y produce efectos en la piel en el sitio de contacto. Es absorbido y transportado en el cuerpo causando efectos típicos sobre el sistema nervioso central y otros órganos.

Cuerpo humano

- Órganos blanco

El grado del efecto tóxico no es el mismo en todos los órganos. Generalmente hay uno o dos órganos que demuestran el efecto tóxico importante. Estos se conocen como órganos blanco de la toxicidad de la sustancia en particular. El sistema nervioso central es el órgano blanco de toxicidad más frecuentemente implicado en efectos sistémicos. El sistema de circulación de la sangre, hígado, riñones, pulmones y piel siguen en la frecuencia de efectos sistémicos. Músculos y huesos son los órganos de algunas sustancias. Los sistemas de reproducción masculinos y femeninos son vulnerables a muchas sustancias.

Cuerpo humano

- La piel es el órgano más grande del cuerpo humano, 1.5-2 m² de área. Proporciona una cubierta protectora para el cuerpo pero puede fallar si la carga es abrumadora. Un número de sustancias puede penetrar la piel intacta y sana y entrar en la circulación de la sangre. El fenol es una sustancia que puede causar la muerte después de la exposición y penetración a través de la piel. La gran mayoría de enfermedades de la piel relacionadas con el trabajo son los eczemas de contacto, irritación e inflamación de la piel. Esta condición puede ser una reacción alérgica o no alérgica a la exposición a sustancias químicas.

Cuerpo humano

- Ejemplos de sensibilizadores de contacto común son varios monómeros de colorantes y tintes, metales como el níquel y sus sales, cromo y cobalto y compuestos organomercuriales, de un número de acrilatos y metacrilatos, plaguicidas y aditivos de la goma. En la práctica las lesiones de la piel también se ven influidas por las condiciones ambientales, como humedad y calor.

Cuerpo humano

- Las reacciones alérgicas también pueden resultar de la exposición a bacterias u hongos: este es el caso de las alergias de manejo almacenado heno ("pulmón de granjero") o caña de azúcar seca. Cuando se inhalan partículas de cierto tamaño de algunas sustancias los pulmones son incapaces de eliminar. Se incrustan en el pulmón causando una condición llamada neumoconiosis. Neumoconiosis es principalmente un problema para los trabajadores expuestos al polvo de sílice (cuarzo) y amianto y es la enfermedad pulmonar ocupacional no maligna más frecuente en todo el mundo. Otras sustancias, tales como formaldehído, dióxido de azufre, óxidos de nitrógeno y nieblas de ácido pueden causar irritación y reducir la capacidad de respiración.

Cuerpo humano

- El sistema nervioso es sensible a los efectos peligrosos de los solventes orgánicos. Algunos metales afectan al sistema nervioso, especialmente metales pesados como plomo, mercurio y manganeso. Insecticidas organofosforados como el malatión y el paratión interfieren seriamente con la transmisión de información (función de neurotransmisor químico) en el sistema nervioso, conduce a la debilidad, parálisis y a veces muerte.

Cuerpo humano

- La circulación de la sangre es un blanco para los efectos adversos de los solventes. Las células sanguíneas se producen en la médula ósea. El benceno afecta a la médula ósea; el primer signo es la mutación en las células de la sangre llamados linfocitos. Para estudiar la mutación, los linfocitos se cultivan en el laboratorio para observar determinados tipos de cambios celulares. El plomo, en forma de metal o sus compuestos, es otro ejemplo clásico de una sustancia química que puede causar problemas en la sangre. El plomo en la sangre puede inhibir ciertas actividades enzimáticas involucradas en la producción de hemoglobina en células de sangre rojas. El envenenamiento crónico por plomo puede resultar en una capacidad reducida de la sangre para distribuir oxígeno a través del cuerpo, una condición conocida como anemia.

Cuerpo humano

- El hígado es el mayor de los órganos internos del cuerpo y tiene varias funciones importantes. Es una planta de purificación que descompone las sustancias indeseables en la sangre. El hígado tiene una capacidad de reserva considerable; los síntomas de trastorno hepático sólo aparecen en enfermedades graves. Solventes como el tetracloruro de carbono, cloroformo y cloruro de vinilo, así como alcohol, son peligrosos para el hígado.

Cuerpo humano

- Los riñones son parte del sistema urinario del cuerpo. Tienen la tarea de excretar los productos de desechos que la sangre ha transportado desde diferentes órganos del cuerpo, de mantener los fluidos en equilibrio y garantizar que contienen una mezcla adecuada de varias sales necesarias. También mantienen la acidez de la sangre en un nivel constante. Los disolventes pueden irritar y deteriorar la función renal. El más peligroso para los riñones es el tetracloruro de carbono. Trementina en grandes cantidades también es perjudicial para los riñones: 'riñón de pintor' es una condición conocida relacionada con la exposición ocupacional. Otras sustancias conocidas perjudiciales para el riñón son plomo y cadmio.

Cuerpo humano

- Reacciones alérgicas, una reacción alérgica o sensibilización como se le llama también, puede aparecer después del contacto repetido con una sustancia. Una vez que la sensibilización ha sido producido, incluso muy bajas dosis pueden provocar una reacción. Las diferentes alergias son numerosas, variando de irritaciones menores de la piel a reacciones muy graves o incluso mortales. El patrón de la sensibilización varía según la especie. En los seres humanos, la piel y los ojos son las zonas más comunes de una respuesta alérgica, mientras que, por ejemplo, en los conejillos de Indias las reacciones son más comunes en el sistema respiratorio.

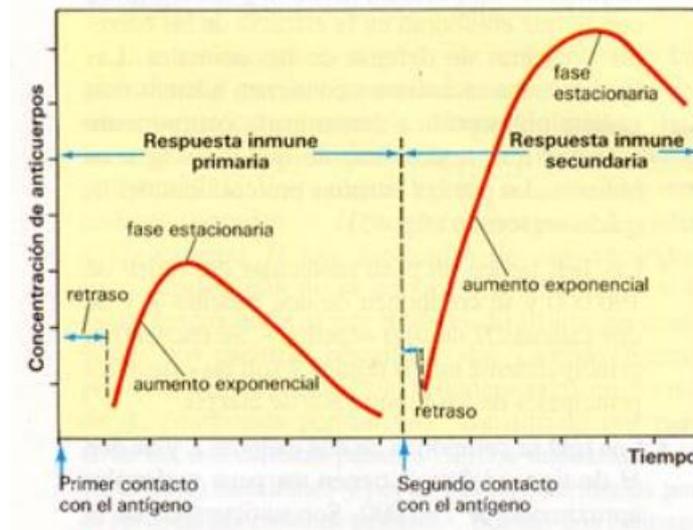
Memoria inmunológica

- La detección de moléculas extrañas de tipo inmunogénico, como muchas de las que poseen los microorganismos patógenos, pone en marcha todo el complejo mecanismo de proliferación y maduración de células inmunocompetentes y de producción de anticuerpos, lo que se denomina respuesta inmune. Se conocen dos tipos de respuesta inmune: la primaria y la secundaria.
- **Respuesta inmune primaria.** Es la que se produce ante el primer contacto con un determinado antígeno. Al cabo de varios días de este contacto empiezan a aparecer anticuerpos en la sangre del animal infectado cuya producción va en aumento exponencial hasta una fase estacionaria en la que empiezan a declinar. Los anticuerpos que se forman en esta respuesta son del tipo de las IgM. Al cabo de varias semanas, estas IgM son casi imperceptibles en la sangre.

Memoria inmunológica

- **Respuesta inmune secundaria.** Cuando el aparato inmunológico detecta por segunda vez la presencia del mismo antígeno, origina una respuesta bastante distinta de la anterior: hay menos retraso entre la entrada del antígeno y la aparición de anticuerpos, que son del tipo de las IgG; siendo su producción mucho más rápida, los valores de concentración de estas Ig en la sangre son mayores y su persistencia en la sangre es muy superior (hasta varios años). Las características de la respuesta inmune secundaria (respuesta más rápida, más intensa y de más larga duración) indican claramente que existe una **memoria inmunológica**. La base de esta memoria inmunológica hay que buscarla en los linfocitos, algunos de los cuales, tras el primer contacto con el antígeno, se transforman en células de memoria (B o T) de larga duración, sobreviviendo gran parte de la vida del animal. Los linfocitos de memoria están circulando continuamente en la sangre y en los órganos linfoides secundarios, por lo que rápidamente detectan una nueva entrada de antígeno, gracias a la mayor avidéz de sus receptores de superficie por el antígeno, desencadenando una rápida producción de IgG.

Memoria inmunológica



Características de las respuestas inmunes primarias y secundarias

Shock anafiláctico

- La anafilaxia es una grave reacción de hipersensibilidad (alérgica o no alérgica), generalizada o sistémica, que puede poner en riesgo la vida. La reacción de hipersensibilidad comprende síntomas y signos desencadenados por la repetida exposición a un determinado estímulo en una dosis tolerada por personas sanas. El *shock* anafiláctico es una severa reacción anafiláctica (anafilaxia), rápidamente progresiva, en la cual se produce una disminución de la presión arterial con riesgo para la vida.
- Debido a que en las reacciones no alérgicas no participan los mecanismos inmunológicos, el *shock* puede presentarse tras la primera exposición al agente.

Interacciones

- El efecto de la exposición simultánea a dos o más sustancias puede diferir de un simple efecto aditivo ($1 + 1 = 2$). Los plaguicidas organofosforados, como el naled, dialifos, naled y paratión, son ejemplos de sustancias químicas donde el efecto combinado es la suma de los efectos observados cuando los productos químicos actúan individualmente.

Interacciones

- El efecto puede ser más que la suma de los efectos individuales de dos sustancias químicas (p. ej., $1 + 1 = 4$). Un ejemplo de un aumento en el riesgo es con fibras de amianto y hábito de fumar cigarrillos. Actúan juntos: el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón después de la exposición a fibras de amianto es cuarenta veces mayor para un fumador que para un no fumador. Otro par de los productos químicos, donde el riesgo combinado es mayor que un simple aditivo efecto son solventes, tricloroetileno y estireno.
Los adversos efectos de dos sustancias pueden contrarrestar mutuamente ($1 + 1 = 0$). Este efecto se utiliza para encontrar un antídoto a un veneno.

Interacciones

- En otros casos, una sustancia no puede causar daño por sí misma pero puede hacer mucho peor el efecto de otra sustancia química ($0 + 1 = 3$). Por ejemplo, el isopropanol, comúnmente utilizado como solvente, y el tetracloruro de carbono tienen este tipo de efecto conjunto. El isopropanol, en concentraciones que no son perjudiciales para el hígado, aumenta el daño hepático por tetracloruro de carbono. En algunos casos, cuando la exposición a una sustancia se repite el cuerpo puede disminuir su sensibilidad a la sustancia, es decir, aumenta su tolerancia al mismo.

Factores que pueden influenciar el sistema reproductivo humano y efectos

Factors that may influence the human reproduction system and the effects

Substance or factor	Effects of male exposure	Effects of female exposure
Anaesthetic gases	Reduced fertility Miscarriages	Miscarriages Malformations
Benzene	Reduced fertility Chromosome damages	Chromosome damage
Carbon disulphide	Reduced fertility	Miscarriages
Chloroprene	Reduced fertility Sperm damage Miscarriages	
Epichlorohydrin	Chromosome damage	Chromosome damage
Ethylene dibromide	Reduced fertility	

Factores que pueden influenciar el sistema reproductivo humano y efectos

Ethylene oxide	Chromosome damage	Chromosome damage Miscarriages
Glutaraldehyde		Miscarriages
Ionizing radiation	Chromosome damage	Chromosome damage Miscarriages Malformations
Lead	Reduced fertility Sperm damage	Reduced fertility Miscarriages
Mercury		Malformations Miscarriages
Organic solvents	Reduced fertility	Chromosome damages Malformations Miscarriages
Vinyl chloride	Chromosome damage	

Source: Institute of Occupational Health of Finland, Helsinki 1982

Sustancias que pueden producir enfermedades ocupacionales de pulmones

Substances able to produce occupational lung diseases

The list contains examples of chemical substances or processes where workers may be exposed to the concentration level that cause various adverse effects in respiratory system. Occupational exposure: by inhalation

Substance	Source
Asbestos	Mining, construction, manufacture of materials containing asbestos
Aluminium	Manufacture of fireworks, ceramics, paints, electrical goods, abrasives, smelting
Ammonia	Ammonia production, manufacture of chemicals, fertilizers, explosives
Arsenic	Pesticides, pigments, alloys
Beryllium	Ore extraction, some alloys, ceramics
Cadmium	Electrical equipment, alloys, pigments, welding, smelting
Chlorine	Bleaching, manufacture of paper and pulp, water purification, chlorinated chemicals and pesticides
Chromium	Welding, metal treatment baths, paint pigments, production of chromium compounds

Sustancias que pueden producir enfermedades ocupacionales de pulmones

Coke oven emission	Coke production
Hydrogen fluoride	Solvent, plastics, films, manufacture of chemicals
Kaolin	Pottery production
Manganese	Various sources in metal and chemical industry
Nickel	Ore extraction, smelting, electroplating, fossil fuel
Nitrogen oxides	Welding, silo filling, explosives, exhaust gases
Organic dusts (cotton, hemp, etc.)	
Ozone	Welding, bleaching, water purification
Phosgene	Pesticide and plastic production, accidental releases from chlorine containing chemicals (for example, by heating)
Perchloroethylene	Dry cleaning, metal degreasing, grain fumigating
Silica	Mining, stone cutting, construction, farming, quarrying
Sulphur dioxide	Manufacture of chemicals, fumigation, bleaching, refrigeration
Talc	Rubber and cosmetics industry
Tin	Mining and processing of tin

Sustancias que pueden producir enfermedades ocupacionales de pulmones

Toluene

2,4-diisocyanate

Xylene

Manufacture of plastics

Important solvent, manufacture of resins, adhesives, paints and other chemicals

Mujeres embarazadas

Physical Factors Mechanical loads, vibration, heavy lifts, movements and postures, mental or physical fatigue, other possible physical burdens

Biological Factors Toxoplasma
 Rubella virus

Chemical Factors Substances which are classified with the risk phrases:
 R40 (risk of chronic damage)
 R45 (frequent and repeated exposure may cause cancer)
 R46 (may cause hereditary genetic damage)
 R61 (may cause harm to the unborn child)
 R63 (possible risk to the unborn child)
 R64 (may cause harm to breast fed babies)

Chemicals in the following processes if there is a possibility of exposure to them:

- Manufacture of auramines
- Work involving exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in the soot from coal, tar pitch, smoke or dust.
- Work involving exposure to dust, fumes, and aerosols formed during roasting and electro-refining material containing copper and nickel
- Strong sulphuric acid processing in manufacture of isopropyl alcohol

Mercury and mercury derivations

Antimitotic substances

Carbon monoxide

Chemical substances with known and harmful properties due to absorption through the skin

Mujeres embarazadas

EXPOSURE BAN FOR PREGNANT EMPLOYEES

Work in pressurized enclosures and underwater diving

Toxoplasma virus

Rubella virus

Lead and lead derivatives

Underground mining work

EXPOSURE BAN FOR BREASTFEEDING MOTHERS

Lead and lead derivatives

Underground mining work

Plomo

- Los principales efectos tóxicos debidos al plomo son conocidos desde hace más de 2.000 años. Las actividades laborales de mayor riesgo son la fusión primaria y secundaria del mineral, fabricación y demolición de baterías, fabricación de plásticos (estereato de plomo), pulido y refinado de metales, desguace de buques, fabricación y uso de pinturas, fabricación y/o utilización de barnices y esmaltes para cerámicas, etc.

Plomo

- De los diferentes riesgos no laborales al plomo destacan el cocinar o almacenar alimentos o bebidas -en recipientes de cerámica vidriada, ingestión de bebidas alcohólicas de destilación ilícita fabricadas en serpentines plomados, ingesta de vinos tratados con arseniato de plomo o con acetato de plomo como antifermentativo, aguas de consumo canalizadas a través de cañerías de plomo, ingestión de plantas medicinales, retención y reabsorción de proyectiles (Figura 1), fenómeno de la "pica" (niños que chupan o ingieren pintura rascada de las paredes), masticación de envoltorios metálicos a base de plomo (Figura 2), inyecciones intravenosas de heroína adulterada, etc.

Plomo

- Se denomina **saturnismo**, **plumbosis** o **plombemia** al envenenamiento que produce el plomo cuando entra en el cuerpo humano. Se denomina así debido a que, en la antigüedad, los alquimistas llamaban “saturno” a dicho elemento químico.
- No se conoce ningún uso del plomo en el cuerpo humano, aunque su presencia puede provocar efectos tóxicos, independientemente de cuál sea la vía de exposición.
- La toxicidad del plomo puede afectar a cualquier sistema del cuerpo.

Plomo

- A nivel molecular, los mecanismos de toxicidad propuestos involucran procesos bioquímicos fundamentales. Entre ellos se incluye la habilidad que tiene el plomo para inhibir o mimetizar las acciones del calcio (situación que puede afectar cualquier proceso dependiente de o relacionado con el calcio).
- También se incluye su capacidad para interactuar con ciertas proteínas (incluyendo aquellas que tengan grupos carboxilo, amino, sulfidrilo y fosfato).
- Se debe enfatizar que «posiblemente no haya un umbral» a partir del cual se empiecen a observar los efectos adversos en la salud de los niños.

Plomo

- El plomo puede causar daños neurológicos irreversibles, enfermedades renales, efectos hematológicos, efectos cardiovasculares (hipertensión), efectos endócrinos, efectos gastrointestinales, daños en el aparato reproductor y efectos en el embarazo.
- Se ha relacionado al plomo con problemas de desarrollo y salud óseos. A niveles altos, el plomo puede provocar una reducción en el crecimiento de los niños.
- Los niveles de plomo en la sangre que en el pasado eran considerados seguros ahora se consideran peligrosos. No hay un umbral de seguridad.
- El envenenamiento por plomo es una enfermedad totalmente prevenible.

Plomo

- Puede haber una diferencia en cuanto a los efectos neurológicos entre un adulto expuesto al plomo en la edad adulta y un adulto expuesto al plomo en su niñez, puesto que en este último caso su cerebro se estaba desarrollando.
- Los efectos neurológicos en los niños, incluyendo el ADHD (Attention Deficit Hiperactivity Disorders), pueden persistir en la edad adulta. Los adultos expuestos al plomo pueden experimentar también muchos de los síntomas neurológicos de los niños expuestos, aunque los umbrales para los adultos tienden a ser más altos.

Plomo

- La encefalopatía causada por el plomo puede presentarse e niveles extremadamente altos de plomo en sangre, p. ej., 460 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (Kehoe 1961 citado en ATSDR 2005).
- Algunos precursores de la encefalopatía, como matidez, irritabilidad, un bajo lapso de atención, temblores musculares y pérdida de memoria, pueden presentarse a niveles menores de plomo en sangre.
- Se han informado «efectos neurológicos y conductuales» menos severos en trabajadores expuestos al plomo que presentan niveles de plomo en sangre de entre 40 y 120 $\mu\text{g}/\text{dL}$. (ATSDR 2005). Estos efectos incluyen:
 - Disminución de la libido.
 - Depresión/cambios de estado de ánimo, dolor de cabeza.
 - Disminución del desempeño cognitivo.
 - Disminución en la destreza de las manos.
 - Disminución en los tiempos de reacción.

Plomo

- Disminución en el desempeño visual motor.
- Mareos.
- Fatiga.
- Tendencia a olvidar cosas.
- Problemas de concentración.
- Impotencia.
- Nerviosismo creciente.
- Irritabilidad.
- Letargo.
- Malestar.
- Parestesias.
- Reducción en los valores del coeficiente intelectual.
- Debilidad.

Mercurio

- La toxicidad del mercurio se conoce desde antiguo, por Hipócrates, Plinio y Galeno. Las primeras descripciones de los efectos tóxicos de sus vapores como riesgo laboral fueron descritos por Ellenberg en *Von der Grifftigen Bensen Terupffen von Reiichen der metal* (1473).
- La **enfermedad de Minamata** es un síndrome neurológico grave y permanente causado por un envenenamiento por mercurio. Los síntomas incluyen ataxia, alteración sensorial en manos y pies, deterioro de los sentidos de la vista y el oído, debilidad y, en casos extremos, parálisis y muerte. La enfermedad de Minamata se denomina así porque la ciudad de MinaMata, Japón, fue el centro de un brote de envenenamiento por metilmercurio en la década de los años 50.

Mercurio

- El mercurio, metal pesado ampliamente utilizado por el hombre, es muy tóxico; produce daño al sistema nervioso central, perturbaciones del comportamiento y lesiones renales. Se acumula en todos los seres vivos y no es esencial para ningún proceso biológico. La toxicidad del mercurio está directamente relacionada con su estado químico. El metilmercurio es la forma más dañina, con efectos neurotóxicos en adultos y en fetos de madres expuestas. El mercurio metálico también es tóxico. Las sales de mercurio inorgánico afectan directamente al riñón.

Mercurio

- Clínicamente, en la exposición ocupacional a mercurio se encuentra la triada clásica: temblor, alteración de la personalidad y estomatitis. En los últimos años se ha demostrado también alteración en la visión cromática. La exposición aguda se evalúa midiendo el mercurio en la sangre, mientras que la exposición crónica y ocupacional se determina mejor dosándolo en orina homogenizada de 24 horas. Los quelantes del metal -BAL, sus derivados o la D-penicilamina- son usados para tratar la intoxicación aguda o crónica.

Mercurio

- Los efectos tóxicos del mercurio, inorgánico y orgánico, son debidos a que en su forma iónica no establece enlaces químicos. Al revisar la acción sobre los sistemas enzimáticos, el mercurio es tóxico, porque precipita las proteínas sintetizadas por la célula, principalmente las neuronas, y porque inhibe los grupos sulfidrilo de varias enzimas esenciales. En el encéfalo, la neurona de cerebro y cerebelo es la parte más sensible. En el sistema enzimático, inhibe enzimas esenciales.

Mercurio

- En varios órganos, incluido el riñón, y al igual que cadmio, cobre y zinc, el mercurio induce la formación de metalotioneína, un receptor proteico de peso molecular bajo, y se une a ella, saturando sus propios receptores. Cuando por la gran cantidad de tóxico presente la metalotioneína se forma en exceso, causa alteraciones orgánicas en el mismo sitio de su producción. La exposición a mercurio asociada a malas prácticas de higiene laboral favorece el desarrollo de la intoxicación ocupacional, que se manifiesta por el cuadro clínico denominado **mercurialismo o hidrargirismo**, que tiene características propias de acuerdo a su fase toxico-cinética.

Toxicocinética del Mercurio

- El ingreso del mercurio es por las vías respiratoria, digestiva y cutánea.
- La vía respiratoria es por inhalación. En salud ocupacional esta vía es la más importante y, tanto el mercurio elemental como el inorgánico y sus compuestos, puede ingresar por inhalación y alcanzar la sangre con una eficiencia del 80%.
- La vía digestiva es por ingestión. En el tracto gastrointestinal, el mercurio inorgánico se absorbe en cantidad menor al 0,01%, probablemente por su incapacidad de reacción con moléculas biológicamente importantes, al formar macromoléculas que dificultan su absorción y porque pasa por un proceso de oxidación.

Toxicocinética del Mercurio

- Los compuestos inorgánicos de mercurio (sales) se absorben entre 2 y 15%, dependiendo de su solubilidad. Mientras que, en contraste, la absorción de los compuestos orgánicos por esta vía es 95%, independiente de si el radical metilo está unido a una proteína o no.
- La vía cutánea es por contacto. Se ha descrito casos de intoxicación por aplicación tópica de compuestos que contenían metilmercurio. Sin embargo, no está demostrado que esta vía tenga un papel importante en la exposición ocupacional, comparada con las otras.

Asbesto

- **Asbestosis**
- Es una enfermedad pulmonar que ocurre por la inhalación de fibras de asbesto. La **asbestosis** es una enfermedad crónica, grave, y progresiva, de los pulmones que puede empeorar conforme pasa el tiempo. La asbestosis no es un cáncer, es una enfermedad que restringe el funcionamiento de los pulmones haciendo más difícil la respiración. La asbestosis es provocada por la inhalación de fibras de asbesto que irritan e inflaman los tejidos, lo cual crea cicatrización de los tejidos del pulmón. Junto con la cicatrización del tejido pulmonar puede ocurrir cicatrización a lo largo de la membrana de la pared torácica llamada pleura. El tejido cicatrizado hace difícil el respirar y dificulta el paso de oxígeno y dióxido de carbono a través de los pulmones.

Asbesto

- La gravedad de la enfermedad depende de cuánto tiempo la persona estuvo expuesta al asbesto y de la cantidad inhalada. Con frecuencia, las personas no notan síntomas durante un período de 20 años o más después de la exposición al asbesto.
- Las fibras de asbesto se utilizaban frecuentemente en la construcción antes de 1975. La exposición a este elemento ocurría en las minas de asbesto, industrias molineras, en construcción, fabricación de materiales a prueba de fuego y otras industrias. Las familias de las personas que trabajan con el asbesto también pueden estar expuestas a partículas que ellos llevan en su ropa a la casa.

Asbesto

- Otras enfermedades relacionadas con el asbesto incluyen:
- Placas pleurales (calcificación).
- Mesotelioma maligno (cáncer de la pleura, el revestimiento del pulmón), que puede presentarse de 20 a 40 años después de la exposición.
- Derrame pleural, una acumulación que se produce alrededor del pulmón algunos años después de la exposición al asbesto.
- Cáncer de pulmón.
- El consumo de cigarrillo incrementa el riesgo de padecer enfermedades relacionadas con el asbesto.

Benceno

- El benceno, conocido también como benzol, es un líquido incoloro de olor dulce. El benceno se evapora al aire rápidamente y es sólo ligeramente soluble en agua. El benceno es sumamente inflamable. El benceno se encuentra en el aire, el agua y el suelo. El benceno proviene tanto de fuentes industriales como naturales.
- El benceno puede entrar a su cuerpo a través de los pulmones, el tubo digestivo y la piel. Durante la exposición a niveles altos de benceno en el aire, aproximadamente la mitad del benceno inhalado pasa a la corriente sanguínea a través de los pulmones. Si la exposición al benceno es en alimentos o bebidas, la mayor parte del benceno que se ingiere pasa a la corriente sanguínea a través del tubo digestivo. Si la piel entra en contacto con benceno o con productos que contienen benceno, una pequeña cantidad de benceno pasará a la sangre a través de la piel.

Benceno

- Una vez en la sangre, el benceno se moviliza a través del cuerpo y puede ser almacenado transitoriamente en la médula de los huesos y el tejido graso. El benceno es convertido a productos llamados metabolitos en el hígado y la médula de los huesos. Algunos de los efectos adversos de la exposición al benceno son causados por estos metabolitos. La mayoría de los metabolitos del benceno abandonan el cuerpo en la orina dentro de 48 horas después de la exposición.

Benceno

- Las personas pueden estar expuestas al benceno en fábricas, refinerías y otros escenarios industriales. El benceno se puede encontrar en:
 - Aditivos para la gasolina y el combustible diesel
 - Múltiples disolventes industriales
 - Diversos removedores de pintura, laca y barniz
- Los problemas más comunes son las enfermedades de la sangre como:
 - Leucemia
 - Linfoma
 - Anemia severa

Monóxido de carbono

- El monóxido de carbono (CO) es un gas tóxico, inodoro e incoloro que se produce por la combustión incompleta de los hidrocarburos. El humo de los incendios, el funcionamiento inadecuado de motores de automóviles, calderas, estufas de gas y braseros son las causas más frecuentes de intoxicación por CO. Algunos disolventes de pinturas y desengrasantes que contienen cloruro de metileno son una fuente menos habitual. Los vapores de cloruro de metileno se absorben fácilmente a través del pulmón y la piel y se transforman en CO en el hígado.

Monóxido de carbono

- La hipoxia tisular y el daño celular directo del CO son los principales mecanismos fisiopatológicos de la intoxicación:
- **Formación de carboxihemoglobina.**
- El CO se absorbe fácilmente por los pulmones, pasa a la circulación y se une a la hemoglobina, con una afinidad 240 veces mayor que la del oxígeno, formando carboxihemoglobina. La unión del CO en uno de los cuatro lugares de transporte de la hemoglobina ocasiona un aumento de la afinidad de la misma por el oxígeno en los tres restantes. Por ello, la carboxihemoglobina es una molécula incapaz de oxigenar los tejidos.

Monóxido de carbono

- **Unión a otras proteínas.**
- El CO se une también a la mioglobina muscular y a la mioglobina cardíaca alterando la función muscular. La disfunción del miocardio hipóxico ocasiona mala perfusión.
- **Daño celular directo.**
- La unión del CO a la citocromo-c-oxidasa impide la respiración celular y la síntesis de ATP favoreciendo el metabolismo anaerobio, la acidosis láctica y la muerte celular. Además, la exposición al CO causa la degradación de ácidos grasos insaturados (peroxidación lipídica) provocando la desmielinización reversible del sistema nervioso central y favorece la adhesión leucocitaria en la microvasculatura sanguínea. El daño oxidativo celular ocasionado por la hipoxia continúa durante la reoxigenación

Metanol

- El alcohol metílico es un producto líquido a temperatura ambiente, volátil, inflamable, con leve olor a alcohol. Tanto el metanol como sus metabolitos son tóxicos una vez ingresan al organismo. Esta sustancia también es conocida como metanol, alcohol de madera, carbinol o alcohol de cocina. Es ingrediente común en muchos productos industriales y domésticos (metilaminas, etilenglicol, formaldehído, solventes, removedores de pinturas, soluciones de limpieza, resinas, adhesivos, anticongelantes, productos fotográficos y otros)

Metanol

- Su amplio uso en la industria aumenta el riesgo de exposición ocupacional por inhalación de sus vapores o la absorción por piel. La principal causa de intoxicación aguda en la población general adulta ocurre principalmente por el consumo de licor adulterado.
- El alcohol metílico es rápidamente absorbido en el tracto gastrointestinal y también puede hacerlo por piel y vía respiratoria. Una vez absorbido se distribuye rápidamente por los tejidos. Se pueden encontrar niveles de metanol en sangre 30 a 90 minutos después de ser ingerido y su vida media se ha calculado en promedio de 2 a 24 horas, pero en presencia de etanol puede prolongarse hasta 30 o 52 horas. El metanol es eliminado en un 3 a 10% inmodificado por orina y en menor proporción por el aire espirado.

Metanol

- La mayor parte del metanol que ingresa al organismo es metabolizado en el hígado en un 90 a 95%, es oxidado por la enzima alcohol deshidrogenasa para ser transformado en formaldehído, el cual es rápidamente convertido en ácido fórmico por la enzima aldehído deshidrogenasa. Éste último se convertirá en anhídrido carbónico (CO₂) y agua mediante una oxidación dependiente del folato. El formaldehído y el ácido fórmico son los metabolitos causantes del cuadro clínico presente en la intoxicación. Se ha identificado al ácido fórmico como el metabolito responsable de los efectos tóxicos del metanol, el cual inhibe la citocromo oxidasa, interfiriendo así directamente con el transporte de electrones en la cadena respiratoria (Eells y col., 1996; Wallace y col., 1997). Existe evidencia de que este ácido inhibe la función mitocondrial en la retina y aumenta el estrés oxidativo.

Metanol

- La susceptibilidad a los efectos tóxicos del metanol es variable, pero la ingesta de una pequeña cantidad (15 a 30 ml al 100%), puede dar lugar a una intoxicación grave. La dosis tóxica de metanol presenta variaciones individuales; para un adulto es de 60-250 La susceptibilidad a los efectos tóxicos del metanol es variable, pero la ingesta de una pequeña cantidad (15 a 30 ml al 100%), puede dar lugar a una intoxicación grave (8). La dosis tóxica de metanol presenta variaciones individuales; para un adulto es de 60-250 de metanol al 40%, aunque se ha reportado sobrevida con 500-600 ml y muerte con tan sólo 15 ml.

Metanol

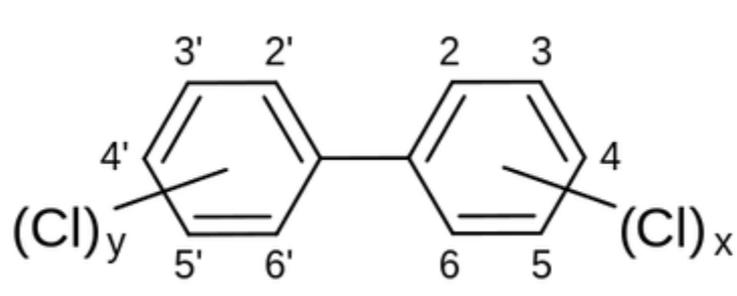
- El intervalo entre la ingesta y la aparición de las manifestaciones clínicas es variable (de pocos minutos hasta 72 horas). En la mayoría de los casos los síntomas iniciales (embriaguez, somnolencia y vértigo) se siguen de un periodo asintomático, especialmente si el metanol se ingiere mezclado con etanol.
- Tratamiento
- El diagnóstico temprano y la rápida instauración del tratamiento adecuado son importantes para evitar las secuelas neurológicas, la ceguera y la mortalidad a causa de esta sustancia.
- El tratamiento debe estar dirigido a reducir al máximo la formación de los metabolitos tóxicos del metanol, lo cual se logra con la administración de etanol.

Cromo

- El cromo (Cr) es un metal que posee varias valencias: 0, +2, +4, +5, +6 . Pero el cromo que tienen importancia en higiene industrial corresponde a la valencia +3 que es cancerígeno, sin absorción dérmica, pero sí por vía gastrointestinal. En tanto, el cromo +6, que es absorbido por la piel y fácilmente ingresa a las células, en donde es reducido a +3, también reviste peligrosidad. El cromo +3 causa cáncer de pulmón, perforación del tabique nasal, bronquitis, asma y dermatitis de contacto. Los trabajadores más expuestos son aquellos que faenan en sectores productivos del acero, cromado, fundiciones de cromo, de ferrocromo y pinturas que lo usan como pigmento.

Bifenilos policlorados

- Los **policlorobifenilos (PCB)** o **bifenilos policlorados** (en inglés: *polychlorinated biphenyls*) son una serie de compuestos organoclorados.



- Debido a su gran estabilidad térmica biológica y química, así como por su elevada constante dieléctrica, los PCB se usaron masivamente hasta mediados de la década de 1970 como aislantes para equipos eléctricos como transformadores, interruptores, condensadores y termostatos.

Bifenilos policlorados (PCB)

- Los PCB interfieren con la producción y regulación de las hormonas esteroides y tiroideas al actuar como antagonistas o agonistas de los receptores hormonales. Afectan la función reproductora y alteran diferentes aspectos de la sexualidad. Como otros grupos de investigación, el nuestro ha observado que la administración de PCB a ratas gestantes causa un incremento de la mortalidad de las crías, pérdida fetal, peso corporal bajo y una reducción en el número de machos por camada. Los PCB actúan como inmunotoxinas que causan la atrofia del timo y afectan la respuesta inmune. Los PCB y sus metabolitos son carcinogénicos debido a la generación de especies reactivas de oxígeno que pueden producir daño oxidativo al ADN, provocar aberraciones cromosómicas y generar cáncer de mama, hígado, tracto biliar, gastrointestinal, cerebral, etc.

Bifenilos policlorados (PCB)

- Los organismos son más vulnerables a la exposición de los PCB durante las etapas tempranas del desarrollo embrionario. Los PCB atraviesan la placenta y llegan al feto, permanecen en la leche materna y mantienen niveles altos en las crías. Los PCB afectan así el desarrollo del Sistema Nervioso, los órganos y los tejidos, y pueden llevar a la pérdida fetal. También se asocian a deficiencias en el neurodesarrollo del niño y a alteraciones neuropsicológicas en la atención, el aprendizaje y el desarrollo psicomotor. La exposición aguda o crónica a los PCB se asocia con cefalea, insomnio, nerviosismo, irritabilidad, depresión y ansiedad. Los PCB participan en el proceso de neurodegeneración al afectar el sistema dopaminérgico.

Bibliografía

- ILO- International Labour Organization
- http://www.ilo.org/legacy/english/protection/safe_work/cis/products/safetytm/toxic.htm
- <http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlistchem.asp>
- https://repositories.lib.utexas.edu/bitstream/handle/2152/18873/Toxicologia_OCR.pdf?sequence=2
- http://www.atsdr.cdc.gov/es/csem/plomo/es_pb-portada.html
- http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832008000100010

Bibliografía

- <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000118.htm>
- http://www.atsdr.cdc.gov/es/asbesto/guia_autocuidado/enfermedades.html
- <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma05/tox/tox02.htm>
- <https://www.osha.gov/SLTC/hazardoustoxicsubstances/>