

## Revista Médica del IMSS

Volumen **43**  
Volume

Número **2**  
Number

Marzo-Abril **2005**  
March-April

*Artículo:*




### Lesiones citológicas bucoepiteliales en trabajadores expuestos a productos químicos

Derechos reservados, Copyright © 2005:  
Instituto Mexicano del Seguro Social

**Otras secciones de  
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in  
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



**Medigraphic.com**

# Lesiones citológicas bucoepiteliales en trabajadores expuestos a productos químicos

Aníbal Domínguez Odio,<sup>1</sup>  
Evelyn Ivette Rojas Vázquez,<sup>2</sup>  
Lázaro Ibrahim Romero García,<sup>3</sup>  
José Carlos Rodríguez Tito,<sup>4</sup>  
Irela Pérez Andrés<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Jefe del Laboratorio de Genética Toxicológica, Centro de Toxicología y Biomedicina,

<sup>2</sup>Licenciada en Farmacia, especialista en Consultoría Fármaco-Toxicológica,

<sup>3</sup>Especialista de primer grado en Bioestadística, Hospital Provincial Docente "Saturnino Lora",

Instituto Superior de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba

<sup>4</sup>Licenciado en Química, Centro de Toxicología y Biomedicina

<sup>5</sup>Técnico en Procesos Biológicos, Laboratorio de Genética Toxicológica, Centro de Toxicología y Biomedicina

Comunicación con:

Aníbal Domínguez Odio.  
Tel.: (022) 644 095 y 641 000.  
Fax: (53 022) 643 864 y 687 188.

Dirección electrónica:  
odio@toxi.scu.sld.cu,  
anibalodio@yahoo.com

## RESUMEN

Objetivos: describir las lesiones citológicas bucoepiteliales inducidas por la exposición ocupacional a productos químicos (polvo de cebada, dióxido de carbono, amoníaco, solventes orgánicos y vapores de soldadura), y correlacionar las frecuencias de aparición de trastornos citológicos bucoepiteliales con la edad y hábitos tóxicos.

Material y métodos: estudio observacional descriptivo y transversal que se conformó con 77 trabajadores del sexo masculino; se obtuvo información sobre edad, antigüedad laboral, tiempo de exposición, exposición directa e indirecta, uso de protección respiratoria y toxicomanías. Se utilizó células exfoliadas de la mucosa bucal, en las cuales se estimó la presencia de aberraciones cromosómicas (micronúcleos) y atipias nucleares (binucleación, picnosis, cromatina condensada y kariólisis). Los resultados fueron correlacionados mediante el coeficiente de Pearson.

Resultados: los trabajadores investigados laboraban ocho horas al día, 80.5 % se exponía directamente a sustancias químicas, 19.5 % lo hacía indirectamente, en promedio durante 6.5 horas de cada jornada; 85.7 % refirió no usar protección respiratoria; 28.6 % y 36.4 % reconocieron ingesta de alcohol y consumo de tabaco. Se detectó de forma general, cierto predominio de lesiones citotóxicas irreversibles y la ausencia de una correlación estadísticamente significativa entre citotoxicidad, edad ( $r = 0.14$ ), consumo de alcohol ( $r = 0.02$ ) y tabaquismo ( $r = 0.11$ ).

## SUMMARY

Objectives: Our aim was to describe the genetic and cytologic lesions induced by occupational exposition to chemicals (barley powder, carbon dioxide, ammonia, organic solvents, and welding vapors) and to correlate frequencies of appearance of buccoepithelial cytologic disorders with age and toxic habits.

Materials and methods: This descriptive, transverse observational study was comprised of 77 male workers to obtain information concerning age, on-the-job seniority, time of exposure, direct and indirect exposure, use of breathing protection, and toxic habits. We used exfoliated cells of the buccal mucosa to estimate presence of chromosomal aberrations (micronuclei) and nuclear abnormalities (binucleation, pyknosis, condensed chromatin, and karyolysis). Results were correlated by Pearson's coefficient.

Results: The investigated workers labored 8 h/day; 80.5% were exposed directly to chemicals, while 19.5% were indirectly exposed during an average of 6.5 h per workday. A total of 85.7% of workers referred not using breathing protection, and 28.6% and 36.4% reported smoking and alcohol consumption, respectively. In a general manner, we detected a certain prevalence of irreversible cytotoxic lesions and absence of a statistically significant correlation between cytotoxicity and age ( $r = 0.14$ ), alcohol consumption ( $r = 0.02$ ) and smoking ( $r = 0.11$ ).

## Palabras clave

- ✓ mucosa bucal
- ✓ micronúcleos
- ✓ anormalidades nucleares
- ✓ exposición ocupacional

## Key words

- ✓ mouth mucosa
- ✓ micronuclei
- ✓ nuclear abnormalities
- ✓ occupational exposure

## Introducción

En la actualidad es muy difícil determinar la incidencia real de cáncer atribuible a exposición ocupacional,<sup>1</sup> fundamentalmente porque se desconoce en muchos casos la magnitud, duración, distribución de las exposiciones<sup>2</sup> y límite tolerable de numerosos químicos empleados en la industria.<sup>3</sup>

En este contexto, la medicina ocupacional centra su atención en la detección temprana de daños celulares en los individuos expuestos.<sup>4</sup> Dado que las células exfoliadas de la mucosa bucal son un importante instrumento en el reconocimiento y predicción de factores carcinogénicos de riesgo,<sup>5-7</sup> con frecuencia son utilizadas en estudios de monitorización en poblaciones humanas,<sup>8-11</sup> no sólo por su carácter no invasivo y bajo costo sino, además, porque permiten identificar de forma simultánea eventos genotóxicos y citotóxicos.<sup>12,13</sup>

Teniendo en cuenta que los químicos laborales pueden afectar en menor o mayor grado el ciclo celular e inducir a la postre procesos carcinogénicos, y que en Cuba existe poca evidencia relacionada con la agresividad de estas sustancias sobre el material hereditario y la susceptibilidad genómica del trabajador expuesto, resulta necesario describir las lesiones citogenéticas inducidas *in vivo*, e identificar la relación entre frecuencia de aparición de trastornos citogenéticos con la edad y hábitos tóxicos, siendo éstos precisamente los objetivos básicos de esta investigación.

## Material y métodos

### Características generales de la investigación

Se diseñó un estudio observacional descriptivo y transversal conformado por 77 trabajadores activos pertenecientes a diversos centros industriales de la provincia de Santiago de Cuba, quienes fueron codificados por grupos y a conveniencia según las sustancias presentes en el puesto de trabajo. A través de una encuesta aplicada por entrevista directa con los trabajadores, se indagaron otros aspectos como edad y antigüedad en el puesto de trabajo (cuadro I), tiempo de exposición, exposición directa e indirecta a las sustancias químicas y uso de protección respiratoria. También se les interrogó acerca de las toxicomanías: tabaquismo, alcoholismo y farmacodependencia a drogas duras, en cualesquiera de sus manifestaciones e intensidad, durante y fuera de la jornada laboral.

Como criterios de inclusión se exigió que los integrantes de los grupos de estudio presentaran los siguientes antecedentes:

- No haber padecido de infecciones virales o bacterianas en las últimas cuatro semanas.
- No haber recibido radiaciones en cara y cuello durante los últimos seis meses antes del estudio.
- Haber respondido íntegramente el cuestionario.

**Cuadro I**  
**Codificación de los trabajadores investigados según tipo de exposición**

Código	Exposición	Edad (Años ± DE)	Antigüedad (Años ± DE)	n
Gr	Polvo de cebada	51.1 ± 9.6	20.4 ± 9.7	10
Co	Dióxido de carbono	52.2 ± 7.0	19.0 ± 9.6	20
Am	Amoniaco	35.7 ± 5.7	14.3 ± 8.1	15
Rn	Nafta	38.7 ± 8.0	10.3 ± 7.5	10
Ip	Tolueno, metanol, xileno y cloroetileno	40.0 ± 8.1	8.8 ± 6.1	11
So	Vapores de soldadura (hierro, cinc, níquel y cromo)	40.7 ± 8.7	17.8 ± 9.7	11
Ctrol	Donantes especiales de sangre	36.2 ± 5.9	10.5 ± 4.5	20

DE = desviación estándar

n = número de individuos por grupo

Para conformar el grupo control se invitó a donantes del sexo masculino pertenecientes al Banco de Sangre Provincial de Santiago de Cuba. Del colectivo potencialmente dispuesto a participar en el estudio, se eliminaron los trabajadores que tenían antecedentes de enfermedades infecciosas recientes; y los que habían estado expuestos previamente a cualquier agente sospechoso de genotoxicidad, incluso tabaco y alcohol. Para la manipulación de las células bucoepiteliales se cumplió con los procedimientos estipulados para cada caso y con las normas éticas establecidas en la Declaración de Helsinki. Las células exfoliadas de la mucosa bucal procedentes de los trabajadores expuestos fueron obtenidas al final de la última jornada semanal de trabajo.

### *Estudio genético*

Luego de un enjuague vigoroso de la cavidad bucal, con aplicadores de madera se realizó el raspado en la parte interna de las mejillas. Las células exfoliadas se depositaron en tubos de ensayo que contenían 3 mL de solución salina (0.9 %). Posteriormente se centrifugó y se retiró el sobrenadante, para finalmente añadir 3 mL de solución fijadora por 20 minutos. Transcurrido ese tiempo se efectuó el goteo del material en suspensión en láminas secas, previamente embebidas en etanol a 96 %, se dejó secar al aire y se tiñó con colorante de Giemsa a 5%. Luego se procedió al análisis de micronúcleos y atipias nucleares (binucleación, picnosis, cromatina condensada y cariólisis). El análisis microscópico lo realizó un mismo investigador, quien desconocía el grupo al que pertenecían las muestras. Se observó un mínimo de 1000 células consecutivas por trabajador. Cuando la frecuencia de micronúcleos fue menor de 3/1000, se evaluó un máximo de 3000 células para disminuir la probabilidad de que la ausencia de micronúcleos se debiera al azar.

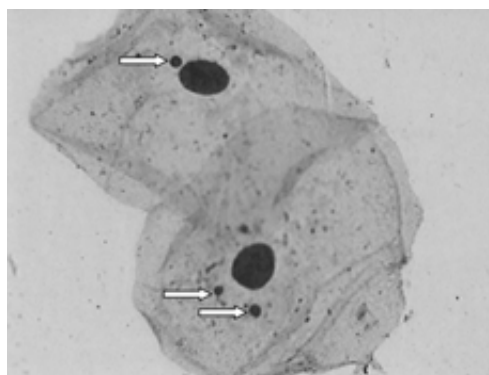
### *Procesamiento estadístico*

Para el análisis de las variables de interés, se compararon las observaciones de la población expuesta y la no expuesta por medio de la prueba no paramétrica de Wilcoxon-Mann-Whitney (prueba de suma de rangos), para  $p < 0.05$ . Fue realizado un análisis de correlación (coeficiente de Pearson)

para identificar relación lineal significativa entre variables seleccionadas.

## **Resultados**

Todos los trabajadores estudiados tenían en común un régimen de trabajo de ocho horas al día (190.6 horas/mes) y un tiempo promedio de exposición diaria de 6.5 horas. En el momento de la encuesta, la mayoría de los trabajadores permanecían expuestos directamente (80.5 %,  $n = 62$ ) a las sustancias químicas antes mencionadas (cuadro I), excepto los trabajadores que trabajaban con amoníaco (19.5 %,  $n = 15$ ). En cuanto a la protección respiratoria, de los trabajadores expuestos a polvo de cebada, dióxido de carbono, amoníaco, nafta y tolueno, metanol, xileno y cloroetileno, 85.7 % ( $n = 66$ ) refirió no usar aditamento alguno durante la jornada laboral, mientras que sólo 14.3 % ( $n = 11$ ) aceptó su uso diario.



**Figura 1. Células bucoepiteliales exfoliadas con presencia de micronúcleos (flechas). Hematoxilina-eosina 600 x**

Las frecuencias absolutas de micronúcleos (figura 1) y atipias nucleares en los trabajadores ocupacionalmente expuestos a productos químicos, se comportaron en forma heterogénea e independiente, con cierto predominio de las lesiones citotóxicas (cuadro II).

Los resultados en micronúcleos resumidos en el cuadro II evidencian que las sustancias químicas a las cuales los trabajadores están expuestos durante la jornada laboral, parecen no inducir efectos genotóxicos significativos en las células bucoepiteliales. Si bien es importante señalar que exis-

tió un ligero incremento de su frecuencia de aparición respecto al grupo no expuesto.

En los trabajadores expuestos a polvo de cebada, se identificaron incrementos estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ) en el valor absoluto de aparición de binucleación, cromatina condensada y cariólisis, a diferencia de lo ocurrido en los obreros expuestos a dióxido de carbono, en quienes sólo se identificaron alteraciones significativas en la frecuencia de aparición de cromatina condensada. Por su parte, en los expuestos a amoníaco la binucleación y cromatina condensada fueron significativas en comparación con otras atipias nucleares y respecto al grupo control. En los expuestos a nafta, la binucleación, la picnosis y la cromatina condensada fueron los daños que identificaron diferencias significativas. Por último, en los trabajadores expuestos a tolueno, metanol, xileno y cloroetileno y a vapores de soldadura, existió similitud en cuanto al significativo predominio de la binucleación y cariólisis.

En lo referente a la práctica de toxicomanías, el tabaquismo y el alcoholismo fueron las únicas dependencias reconocidas por los trabajadores investigados, con 28.6 % ( $n = 22$ ) y 36.4 % ( $n = 28$ ), respectivamente. Las bebidas aceptadas como ingeridas comúnmente fueron la cerveza (67.8 %,  $n = 19$ ), con una concentración promedio de alcohol etílico de 4.5 mg/dL y el ron (32.15,  $n = 9$ ), con un rango de concentración de alcohol etílico de 34 a 38 mg/dL, nunca la combinación de ambas y sólo en ocasiones sociales.

Cuando se trató de establecer correlación entre citotoxicidad y edad, así como con el tabaquismo y el consumo de alcohol, los coeficientes de Pearson calculados no fueron significativos ( $r = 0.14$ ), ( $r = 0.02$ ) y ( $r = 0.11$ ) en ninguno de los casos.

## Discusión

En el epitelio, el tamaño y las características morfológicas de los núcleos tienden a ser uniformes, excepto cuando presentan displasia, tumor o son blanco de determinadas sustancias. Dada esta identificación, nuestros resultados sugieren la ocurrencia de perturbaciones del ciclo celular en la mucosa bucal compatibles con procesos apoptóticos.<sup>13</sup>

La ausencia de efectos genotóxicos significativos en los grupos expuestos debe interpretarse con cautela y a la luz del contexto específico, pues los resultados apuntan más, en principio, a la existencia de condiciones de exposición variables que a una relativa atoxicidad de las sustancias monitorizadas. Lo anterior está fundamentado en que en la mayoría de los estudios consultados se considera que la exposición tanto a amoníaco<sup>14</sup> como a productos utilizados en la industria de la goma,<sup>15</sup> solventes orgánicos,<sup>16-19</sup> cloroetileno<sup>20</sup> y a metales como el hierro, cinc y cromo,<sup>21</sup> es potencialmente dañina al ácido desoxirribonucleico.

Las lesiones citotóxicas presentes en los trabajadores expuestos a polvo de cebada, nos

**Cuadro II**  
Frecuencia de daño genético y atipias nucleares identificados según grupo de trabajo

Grupo	Daño genético y atipias nucleares/ 1000 células*									
	MN	Ctrol	Bn	Ctrol	Pc	Ctrol	Cc	Ctrol	CI	Ctrol
Gr	7.14 <sup>ns</sup>	5.60	9.20 <sup>a</sup>	4.57 <sup>b</sup>	5.86 <sup>ns</sup>	7.40	8.14 <sup>a</sup>	4.20 <sup>b</sup>	7.93 <sup>a</sup>	4.50 <sup>b</sup>
Co	5.40 <sup>ns</sup>	4.50	5.20 <sup>ns</sup>	4.75	5.50 <sup>ns</sup>	4.60	6.50 <sup>a</sup>	3.80 <sup>b</sup>	5.63 <sup>ns</sup>	4.50
Am	8.19 <sup>ns</sup>	5.10	10.00 <sup>a</sup>	5.13 <sup>b</sup>	7.70 <sup>ns</sup>	6.56	8.31 <sup>a</sup>	4.30 <sup>b</sup>	7.63 <sup>ns</sup>	6.00
Rn	14.40 <sup>ns</sup>	10.65	18.70 <sup>a</sup>	9.00 <sup>b</sup>	16.20 <sup>a</sup>	10.12 <sup>b</sup>	13.06 <sup>a</sup>	6.20 <sup>b</sup>	12.09 <sup>ns</sup>	9.50
Ip	10.20 <sup>ns</sup>	7.73	12.90 <sup>a</sup>	6.20 <sup>b</sup>	10.2 <sup>ns</sup>	7.73	9.36 <sup>ns</sup>	6.60	10.09 <sup>a</sup>	5.00 <sup>b</sup>
So	8.60 <sup>ns</sup>	8.45	13.20 <sup>a</sup>	6.38 <sup>b</sup>	8.59 <sup>ns</sup>	8.30	9.55 <sup>ns</sup>	6.20	10.09 <sup>a</sup>	5.00 <sup>b</sup>

Las letras a, b indican que difieren significativamente entre sí ( $p < 0.05$ )

\* Daño genético y atipias nucleares expresados en suma de rangos

permiten inferir que las micotoxinas pueden ser las posibles responsables. La sospecha descansa sobre la base de que los hongos toxigénicos en condiciones de alta humedad y temperatura, colonizan con frecuencia los granos de cebada almacenados.<sup>22-24</sup> Sobre este aspecto y acorde con la literatura, la ocratoxina A —por su habilidad para interferir en los procesos energéticos celulares provocando deterioro mitocondrial severo—<sup>25</sup> y los tricotecenos —inhibidores potentes de la síntesis proteica y polinucleotídica en células de división activa, como las de la mucosa gastrointestinal—<sup>26</sup> son los posibles responsables del efecto citotóxico encontrado.

No obstante estos argumentos, no podemos establecer una conclusión positiva sobre cuál o cuáles de las micotoxinas pueden influir sobre las células bucoepiteliales; lo que sí podemos afirmar es que las lesiones citológicas identificadas sostienen la hipótesis de la ocurrencia de eventos que comprometen el buen funcionamiento celular y epitelial.

Las alteraciones citológicas igualmente significativas en los trabajadores expuestos a dióxido de carbono y amoníaco, están en correspondencia con lo conocido acerca de la capacidad del último para inducir daños génicos,<sup>14</sup> y del dióxido de carbono para provocar hipoxia celular, originando a su vez disminución en la síntesis de energía, alteraciones metabólicas y funcionales, que conducen al desarrollo de ciclos viciosos y a muerte celular.<sup>27</sup>

Sin embargo, la explicación de los incrementos significativos en la frecuencia de binucleación, picnosis y cromatina condensada en el caso de trabajadores expuestos a nafta, y de binucleación y cromatina condensada en los trabajadores expuestos a tolueno, metanol, xileno y clorotileno, es más difícil. Lo anterior se debe a que los solventes habitualmente forman mezclas complejas muy variables en las áreas de trabajo y complican el proceso de exposición. Todo ello trae como consecuencia que no existan suficientes evidencias epidemiológicas sobre la responsabilidad de cada uno de ellos, o sus combinaciones en las perturbaciones celulares encontradas o en la inducción de cáncer,<sup>20,28,29</sup> a pesar del aumento del número de individuos económicamente activos expuestos a dichos agentes.<sup>30</sup>

En cuanto a los metales (hierro, cinc y cromo), la investigación corroboró el efecto citotóxico *in vitro* referido en la literatura. Dicho fenómeno pro-

bablemente esté asociado con la elevada capacidad que poseen estos compuestos iónicos para inactivar proteínas involucradas en la replicación, transcripción y reparación del ácido desoxirribonucleico, además de tener reconocida habilidad para inducir la formación de especies reactivas de oxígeno, provocando daños oxidativos no reparables al ácido desoxirribonucleico y apoptosis.<sup>21</sup>

La ausencia de correlación entre la citotoxicidad y la edad está en la misma línea que los resultados obtenidos por otros autores en células bucoepiteliales.<sup>31</sup> Igualmente, no se pudo demostrar que el hábito de fumar y de ingerir bebidas alcohólicas sean elementos importantes en el desarrollo de lesiones citológicas y genéticas en las células bucoepiteliales de los trabajadores expuestos. La poca significación estadística de estas variables como causales puede estar asociada en primer lugar a que los valores de consumo medio no fueron tan altos como se esperaba, teniendo en cuenta la existencia de condiciones socioeconómicas favorables para su práctica, el reducido número de individuos estudiados y la intermitencia del consumo.

Aun así, el hábito de fumar sigue siendo un factor de relevancia, tal y como lo evidencian numerosas investigaciones biomédicas.<sup>32-36</sup> El interés por este factor obedece a que el tabaquismo es considerado un riesgo para desarrollo de cáncer en humanos, pues es conocido que el humo procedente de las hojas de tabaco contiene importantes carcinógenos, entre los que se destacan los hidrocarburos aromáticos policíclicos, nitrosaminas y fenoles. En este contexto es conveniente señalar que la toxicidad de estos compuestos depende no sólo de la interacción con otros componentes presentes en el humo de la combustión del cigarro, de la susceptibilidad individual del consumidor, el metabolismo, las inhalaciones y la conducta del fumador, sino de las variaciones cuantitativas de sus componentes, asociados a tipo de filtro, factores de producción y usos de fertilizantes.<sup>37</sup>


Si bien ninguno de los individuos involucrados en el estudio mostró síntomas de dependencia alcohólica —razón que explica la ausencia de un efecto citopatológico relevante—, es importante dejar claro que este hábito tóxico alcanza niveles preocupantes en Cuba y en muchos países, tanto por sus efectos como por el gran número de consumidores aunque sea incidentales, siendo una de las principales causas de toxicomanía.<sup>38,39</sup>

y factor de riesgo en muchas enfermedades.<sup>40,41</sup> Su ingestión excesiva y continuada es la responsable de la inducción de daños citogenéticos en la mucosa bucal<sup>38,42</sup> y gastrointestinal.<sup>43</sup>

De lo discutido hasta aquí, podemos decir que la persistencia de células dañadas en los grupos investigados puede incrementar la probabilidad de formaciones tumorales futuras. Además de abordar el tema de la exposición ocupacional desde el punto de vista genotóxico e histopatológico,<sup>44</sup> los resultados obtenidos revelan los posibles efectos de algunos químicos laborales sobre la integridad genómica humana, en consecuencia advierte la necesidad de reforzar las acciones dirigidas a la educación laboral de los trabajadores cubanos, a promover medidas preventivas y alentar estudios citogenéticos de seguimiento y de mayor profundidad.

## Referencias

- Whitrow MJ, Smith BJ, Pilotto LS, Pisaniello D, Nitschke M. Environmental exposure to carcinogens causing lung cancer: epidemiological evidence from the medical literature. *Respirology* 2003;8(4):513-521.
- Matos LE. Riesgo de cáncer en exposiciones ocupacionales. *Rev Gerencia Ambiental* 1997;(33):36-42.
- Liang YX, Su Z, Wu WA, Lu BQ, Fu WZ, Yang L, et al. New trends in the development of occupational exposure limits for airborne chemicals in China. *Regul Toxicol Pharmacol* 2003;38(2):112-123.
- Indulski JA, Lutz W. The biomarkers detecting early changes in the human organism exposed to occupational carcinogens. *Cent Eur J Public Health* 1999;7(4):221-224.
- Bloching M, Hofmann A, Lautenschlager C, Berghaus A, Grummt T. Exfoliative cytology of normal buccal mucosa to predict the relative risk of cancer in the upper aerodigestive tract using the MN-assay. *Oral Oncol* 2000;36(6):550-555.
- Casartelli G, Bonatti S, De Ferrari M, Scala M, Mereu P, Margarino G, et al. Micronucleus frequencies in exfoliated buccal cells in normal mucosa, precancerous lesions and squamous cell carcinoma. *Anal Quant Cytol Histol* 2000;22(6):486-492.
- Majer BJ, Laky B, Knasmüller S, Kassie F. Use of the micronucleus assay with exfoliated epithelial cells as a biomarker for monitoring individuals at elevated risk of genetic damage and in chemoprevention trials. *Mutat Res* 2001; 489(2-3):147-172.
- Karahalil B, Karakaya AE, Burgaz S. The micronucleus assay in exfoliated buccal cells: application to occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Mutat Res* 1999;442(1):29-35.
- Tian D, Ma H, Feng Z, Xia Y, Le XC, Ni Z, et al. Analyses of micronuclei in exfoliated epithelial cells from individuals chronically exposed to arsenic via drinking water in inner Mongolia, China. *J Toxicol Environ Health A* 2001;64(6):473-484.
- Pastor S, Creus A, Parron T, Cebulski-Wasilewska A, Siffel C, Piperakis S, et al. Biomonitoring of four European populations occupationally exposed to pesticides: use of micronuclei as biomarkers. *Mutagenesis* 2003;18(3):249-258.
- Georgiou A, Gornatos I, Pararas N, Giotakis J, Ferekidis E. Cell kinetics and apoptosis in laryngeal carcinoma patients. *Am. Otol Rhinol Laryngol* 2003;112(3):206-213.
- Torres BO, Ventura AA, Zamora PA, Gomez MBC, Ramos IML, Morgan VG, et al. Evaluation of cisplatin + 5-FU, carboplatin + 5-FU, and ifosfamide + epirubicin regimens using the micronuclei test and nuclear abnormalities in the buccal mucosa. *Mutat Res* 2003;539(1-2):177-186.
- Wang XM, Yu SF, Yang ZP. Apoptosis of osteoclast-like cells induced by alendronate is related to Fas gene expression. *Chin J Dent Res* 2000;3(2):26-32.
- Yadav JS, Kaushik VK. Genotoxic effect of ammonia exposure on workers in a fertilizer factory. *Indian J Exp Biol* 1997;35(5):487-492.
- Vermeulen R, Bos RP, Kromhout H. Mutagenic exposure in the rubber manufacturing industry: an industry wide survey. *Mutat Res* 2001;490(1):27-34.
- Pinto D, Ceballos JM, García G, Guzmán P, Del Razo LM, Vera E, et al. Increased cytogenetic damage in outdoor painters. *Mutat Res* 2000;467(2):105-111.
- Gattas GJ, Cardoso LA, Medrado-Faria MA, Saldanha PH. Frequency of oral mucosa micronuclei in gas station operators after introducing methanol. *Occup Med* 2001;51(2):107-113.
- Hammer KD. Metabolite ratio of toluene-exposed rotogravure printing plant workers reflects individual mutagenic risk by sister chromatid exchanges. *Mutat Res* 2002;519(1-2):171-177.
- Coble JB, Brown LM, Hayes RB, Huang WY, Winn DM, Gridley G, et al. Sugarcane farming, occupational solvent exposures, and the risk of oral cancer in Puerto Rico. *Occup Environ Med* 2003;45(8):869-874.
- Canadian Centre for Occupational Health and Safety. IPCS INCHEM. [Base de datos a texto completo en CD ROM] (1998). Washington, DC: United Nations Environment Programme. International Labour Organization/World Health Organization, 1998 [Consulta: 10 de abril de 2004].
- Hartwig A. Current aspects in metal genotoxicity. *Biometals* 1995;(8):3-11.
- Vildes M. Micotoxinas en alimentos. Florianópolis, Brasil: Editora Insular; 1998. p. 11- 55.
- Mabbett, T. Manejo de las micotoxinas en las aves. *Industria Avícola* 2004;51(4):22-28.
- Richard J. Mycotoxins an overview. Second edition. New York, USA: MO Romer Labs; 2000.
- Yoshio U, Kiyoko U, Eei-chi N, Sei-ichi T, Satoshi N, Masao S, et al. Induction of apoptosis by T-2 and other

- natural toxins in HL- 60 human promyloctic leukemia cells. *Natural Toxins* 1995;3:129-137.
26. Díaz G. Micotoxinas y micotoxicosis en salud humana y animal. Primera parte. *Veterinaria al Día*. 1996;2(1): 28-34.
  27. Joint Research Centre. IUCLID CD-ROM. [Base de Datos a texto completo en CD ROM] (2000) Italy, Institute for Health and Consumer Protection. European Chemical Bureau. 2000. Consulta: 15 de abril de 2004.
  28. Pitarque M, Vaglenov A, Nosko M, Hirvonen A, Norppa H, Creus A, et al. Evaluation of DNA damage by the Comet assay in shoe workers exposed to toluene and other organic solvents. *Mutat Res* 1999;441(1):115-127.
  29. Zarani F, Papazafiri P, Kappas A. Induction of micronuclei in human lymphocytes by organic solvents in vitro. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1999;18(1):21-28.
  30. López RP, Jaramillo AB, Salinas TS, Marín CI, Araceli SN, Oraliadia M. Ototoxicidad en trabajadores expuestos a disolventes orgánicos. *Rev Med IMSS* 2000; 38(6):447-453.
  31. Marcos R, Carbonel E, Creus A, Galofré P, Gutiérrez Sara. Evaluación del riesgo asociado a la exposición terapéutica al I 131. En: De la Peña ET, Burguete IT, Guadaño AL, editores. *Evaluación mutagénica y genotóxica*. Madrid, España: Editorial Sociedad Española de Mutagénesis Ambiental; 1998. p. 195-239.
  32. Copas JB, Shi JQ. Reanalysis of epidemiological evidence on lung cancer and passive smoking. *Bra Med J* 2000;320(7232):417-418.
  33. Johnson KC, Hu J, Mao Y. Lifetime residential and workplace exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in never-smoking women, Canada 1994-97. *Int J Cancer* 2001;93(6):902-906.
  34. Padilla LM, Carrillo CA, Figueroa ZL, Chaín CT, Corbalá FC, Haro GL, et al. Análisis epidemiológico-ocupacional del barotrauma ótico en buzos profesionales. *Rev Med IMSS* 2002;40(4):359-363.
  35. Saldívar GH, Cruz TL, Serviere ZF, Vázquez NV, Joffre VV. Lumbalgia en trabajadores. *Epidemiología. Rev Med IMSS* 2003;41(3):203-209.
  36. Moctezuma RR, López CC, Murguía MJ, Hernández SJ, Martínez BM. Validez y consistencia del instrumento FANTASTIC para medir estilo de vida en diabéticos. *Rev Med IMSS* 2003;41(3):211-220.
  37. Marín RA, Rodríguez GI, Rudio C, Revert C, Hardisson A. Efectos tóxicos del tabaco. *Rev Tox* 2004;21(2-3): 64-71.
  38. Domínguez A. Diagnóstico de micronúcleos en células bucales en biomonitorización carcinogénica de toxicómanos. *Rev Cub Farm* 2002;(2):36:196-198.
  39. Agudo OJ, Ballesteros JS, Fuentes RJ, Tamayo CL, Palacios GF, Sancho RM. Alcohol. En: Cabrera CB, Torrecilla JJ, editores. *Manual de drogodependencias*. Madrid, España: Editorial Cauce; 1998. p.169-202.
  40. Hernández PF, Ornelas BL. Ingesta aguda de alcohol, ¿factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones agudas de la diabetes? *Rev Med IMSS* 2002;40(4):293-299.
  41. Mendoza RM, Escalante PJ, Martínez ZR, Ramírez AM. Osteoporosis en mexicanas mayores de 40 años. Determinaciones por densitometría periférica. *Rev Med IMSS* 2003;41(3):193-202.
  42. Reis SR, Sadigursky M, Andrade MG, Soares LP, Espirito Santo AR, Vilas Boas DS. Genotoxic effect of ethanol on oral mucosa cells. *Pesqui Odontol Bras* 2002;16(3):221-225.
  43. Falcón R, Gómez Z, Vicente O, Martínez D, Ordoñez E, Luna M. Modificaciones estructurales y ultraestructurales en la mucosa gastrointestinal por la acción de radicales libres. Posible efecto protector del etanol. *Rev Tox* 2001;18(2):72-74.
  44. Montoya MA. La toxicología clínica en México durante el siglo XX. Perspectiva para el nuevo milenio. *Rev Med IMSS* 2000;38(1):27-29. 

**Anibal Domínguez Odio et al.**  
**Lesiones bucoepiteliales en trabajadores expuestos**

