

3

EL FORMOL SU GÉNESIS, NORMAS, APLICACIONES E INCIDENCIA SOBRE LA SALUD HUMANA.

Jorge Eduardo Duque Parra ¹

John Jairo Díaz Zapata ²

RESUMEN

El formaldehído es una sustancia de uso corriente en los laboratorios de Anatomía e Histología, áreas del saber que corresponden a los departamentos de Morfología de muchas universidades, donde en múltiples ocasiones se preparan soluciones sin considerar normas estandarizadas y principios básicos en salud y educación, como lo son la preparación volumétrica de la solución de formalina, su uso racional a partir de la conscientización del estudiante iniciado, ya sea mediante información de cartelera, mediante una charla introductoria al curso de Anatomía o del saber cómo actuar prontamente ante una injuria, en alguna parte del cuerpo humano, por impregnación de la formalina.

Este artículo, basado en referentes de la literatura general y particular y merced a la experiencia de los autores, pretende orientar sobre las aplicaciones del formaldehído en la vida

-
1. *Docente de Anatomía. Departamento de Ciencias Básicas para la Salud. Programa de Medicina. Facultad de Ciencias para la Salud. Universidad de Caldas. Docente de Ciencias Morfofisiológicas. Facultad de Fisioterapia, Universidad Autónoma de Manizales.*
 2. *Docente de Anatomía. Departamento de Ciencias Básicas para la Salud. Programa de Medicina. Facultad de Ciencias para la salud. Universidad de Caldas.*

Correspondencia: Jorge Eduardo Duque Parra. Ciencias morfofisiológicas. Universidad Autónoma. Antigua Estación del Ferrocarril. Manizales.

cotidiana y en campos específicos de la misma, en especial en las Ciencias Morfológicas de las ciencias Básicas, incluidas en los diversos programas del área de la Salud, por ser el estudio del cuerpo humano, en su estructura y función, elemento indispensable para la formación profesional.

Palabras clave: Formol, Formaldehído, Anfiteatro, Morfología

ABSTRACT

Formaldehyde is a commonly used substance in gross anatomy and histology laboratories, in Morphology, most of the time the solutions are prepared without considering the standardized norms and basic principles in health and education such as the volumetric preparation. There are no introductory conferences to the anatomy course to show how to react quickly when an injury due to formalin impregnation occurs.

This article based on references of general literature and the experience of the authors, attempts to instruct about the applications of formaldehyde in daily life and its specific areas, specially in the morphologic sciences of the basic sciences included in the different programs in the health area, because the study of the human body in its structure and function is a necessary element to the professional formation.

Key words: Formol, formaldehyde, amphitheater, morphology.

ANTECEDENTES

El formol, es la solución comercial de metanal (formaldehído o aldehído fórmico) en agua, llamado también formalina (2, 4, 12, 20, 21, 22, 29); el aldehído fórmico fue descubierto en 1868 por el químico alemán August Wilhem (9). Como soluto, es un gas tóxico a condiciones ambientales, pero disuelto en agua reduce dicha tendencia (4).

Su poder reaccionante le permite interactuar con los grupos amino de las proteínas (13, 21, 39), provocando su coagulación, de allí que sea usado como curtiente de proteínas al favorecer el endurecimiento de los tejidos (9); por su fijación fuerte sobre las proteínas que desnaturaliza, tiene gran poder sensibilizante, derivado de la formación de antígenos (44). El formaldehído reacciona con el ácido nucléico viral, destruyendo la capacidad infecciosa del virus; así, los virus de genoma, con una sola tira de material genético, quedan inactivados más fácilmente que los de doble tira. Ejerce efectos adversos mínimos sobre la antigenicidad proteica, por eso se ha empleado para producir vacunas de virus inactivados (7,10).

La formalina es incolora, se prepara agregando 40 gramos de formaldehído en agua hasta completar 100 centímetros cúbicos de solución, lo que equivale a una solución del 37% (4, 5, 8, 19, 21, 40, 43, 44). El producto comúnmente comercializado es una solución que varía entre 30% a 56% de formaldehído, con 0.5% a 15% de metanol (7, 19, 20, 21, 24, 37, 43), el cual se aplica con la finalidad de prevenir la polimerización a paraformaldehído, pues actúa como estabilizante (9, 17, 19, 21, 24,

43). En la solución diluida, sólo hay trazas de formaldehído libre, pues la mayor parte de éste, está hidratado y bajo diversas formas polímeras (18).

Si la solución pasa del 40%, el metanal gaseoso se trimeriza fácilmente y las moléculas individuales, entre 6 y 100 unidades, se juntan, para formar un compuesto de alta masa molecular, sólido blanco llamado paraformaldehído (2, 8, 9, 16, 17,23); cuando no aparece el precipitado blanco, la fase inicial de la polimerización enturbia la solución (17).

Es usado el formaldehído como fijador al 10% en agua en los cortes histológicos de microscopia óptica (1, 3, 9, 14, 12, 19, 29, 39, 40, 41, 46); fija lípidos complejos por lo que conserva bien el condrioma y el aparato de Golgi. No es aconsejable su uso cuando se trata de estudiar actividades enzimáticas (6).

En la técnica de transparentación de especímenes, que facilitan el estudio embriológico o fetal del aparato locomotor, se utiliza el formol entre el 4%-8% en solución tamponada por 8 días o más (13, 46); en la técnica histológica, fue introducido inicialmente por a J. Blum en 1893, quien empleó el formaldehído para conservar preparaciones zoológicas, luego se difundió en la anatomía macroscópica y microscópica de anatomía humana normal y patológica (2, 19, 31).

El formaldehído se autooxida por el oxígeno del aire y cuando coagula las proteínas de los tejidos, lo hace sin causar retracción o deshidratación severa inmediata, pero sí las endurece considerablemente (6, 26, 27); el efecto fijativo de la formalina al

10 % altera en grados variables las dimensiones orgánicas, afectando el peso y las medidas de los tejidos, como en la fijación de fetos para efectos de museos de anatomía del desarrollo intrauterino (26, 27).

Las piezas guardadas en solución formolada destinadas a incluir en parafina, para cortes ulteriores en el micrótopo, pueden conservarse al 10% antes de ser cortadas; un ligero lavado en agua destilada se amerita antes de iniciar la deshidratación, previa inclusión (6, 30, 27).

Para fijación en microscopía de luz se usa el 3%-4%, eslabonando cruces de proteínas y penetrando rápidamente los tejidos, pero la reacción que se genera puede ser lenta (34).

El formol actúa sobre las bacterias de la proteína no viva (4) y sobre esta misma, desactivando las enzimas autolíticas (24, 34), formando enlaces covalentes con los grupos de aminoácidos libres de las proteínas y en consecuencia, enlaces cruzados de proteínas adyacentes (4, 17). También interactúa con DNA y RNA (3); de allí su poder bactericida y de endurecedor proteico, lo que hace más duro y más resistente el tejido necrosado a la descomposición por los microorganismos; por tal razón es usado como preservante de piezas anatómicas y cadáveres en los laboratorios de anatomía; también sirve para el embalsamamiento de especies animales para museos de historia natural (2, 3, 4, 5, 7, 9, 17, 22, 25, 44).

Impide la putrescibilidad de las materias albuminoideas de los seres muertos; como fijador en el campo morfológico, se utiliza en volúmenes entre 10 y 20 veces el de la

muestra; cuando es amortiguado a temperatura ambiente fija en unas 8 horas, penetrando bastante bien los tejidos sin endurecer demasiado (40).

En seres vivos como el hombre, causa toxicidad local promoviendo reacciones alérgicas, tanto que su contacto repetido produce dermatitis (3, 7, 11, 43); dermatosis de tipo alérgico, que genera el formaldehído, se localizan principalmente en la cara, cuello y superficies de flexión de los codos y párpados donde produce intenso edema (3,44).

El formaldehído al 1% - 2% se emplea en el tratamiento de varias enfermedades dérmicas, aunque algunas áreas del integumento pueden tolerar concentraciones fungicidas, también es usado al 6% como excelente desinfectante en instrumental de peluquería (9, 38); en el área de los cosméticos se usa como conservante de los mismos y de "shampoos" (3); en forma de pulverización se usa como fungicida para desinfectar cuartos de viviendas (8, 17, 37) con la eficacia de que un litro de solución sirva para desinfectar efectivamente hasta 25 m² (17). Al 8% por 18 horas, se utiliza para destruir esporos; concentraciones de 0.5% necesitan de 6 a 12 horas para aniquilar bacterias y en concentraciones del 2% - 8% y en isopropanol al 65% - 70%, se utiliza para esterilizar esputo tuberculoso, con la ventaja de que los microorganismos no desarrollan resistencia al formaldehído (7).

Es antiséptico general, como urotropina metenamina o hexametenotetramina (formado de la reacción del metanal al 5 % con amoníaco al 10%) lo es en la vía urinaria (2, 4, 8, 9, 21), en la cual se desdobra po-

niendo en libertad pequeñas cantidades de metanal que ejercen su poder en el trayecto; el metanal libre no se puede usar internamente (9).

Las propiedades astringentes del metanal del 20% - 30% se emplean en el tratamiento de la hiperhidrosis, especialmente de pies y manos; sus propiedades no corrosivas le permiten ser usado en desinfección de máquinas de hemodialisis y en endoscopios (7).

Es utilizado como materia prima, en la industria de manufacturas de espumas para aislamiento, plásticos, resinas fenólicas, úrea y fertilizantes (3, 6, 9, 19, 21, 23, 42, 43, 44); también es usado como disolvente de resinas y de lacas y en los criaderos de hongos (3, 36, 44). La capacidad anual de producción de formaldehído en 48 plantas de U.S.A es mayor a 3859 millones de toneladas, la mitad usada en la manufactura de espuma de formaldehído y úrea, el 20% restante se usa como intermediario químico (3). Ocupa el puesto 26 entre los químicos industriales de mayor volumen en dicho país (32) y es considerado el aldehído de mayor importancia industrial (8).

El contacto repetido con soluciones de formaldehído, puede causar dermatitis eczematoides con vesículas, fisuras y ulceraciones; su olor pungente lo hace fuertemente irritativo de las mucosas nasal, oral, faríngea y de la conjuntiva (3, 7, 24, 40, 43). La mayoría de las personas expuestas a 0.1 ppm - 3 ppm sufren irritación directa de los ojos, nariz y garganta (3). El contacto manual de soluciones líquidas o de materiales sólidos que contengan formaldehído libre, hace que las uñas se tornen de co-

lor pardo, blandas y necróticas, con inflamación de los surcos ungueales y supuración de la matriz de la uña (44). La exposición crónica se relaciona en algunas personas, con bronquitis asmátiforme, que mejora lentamente tras el cese de la exposición (8). El formol produce rinorrea, odinofagia, cefalalgia y tos; puede provocar reacciones cutáneas en personas sensibilizadas, no sólo por contacto sino también por inhalación (3, 4, 7, 28); aunque no existen pruebas concluyentes de que pueda presentarse una auténtica sensibilización, al menos a nivel pulmonar (44). Después de la exposición a 20 ppm-30 ppm de formaldehído puede aparecer edema intersticial alveolar; no parece causar asma, mas sí la exacerba y por encima de 50 ppm - 100 ppm puede causar edema pulmonar, neumonitis o muerte (3). Su principal sintomatología deriva de la acción irritativa con producción de ardor traqueal, escozor nasal y estornudos, al tiempo que la mucosa conjuntival se afecta, con intenso lagrimeo y quemosis (44).

El formaldehído presenta límites de exposición a corto plazo, por 15 minutos la concentración máxima es de 2 ppm y a largo plazo hasta por 8 horas no debe exceder de 1 ppm (11). Encuestas de higiene industrial NIOSH han encontrado valores de formaldehído de hasta 8 ppm en salas de necropsias y hospitales y hasta 2.7 ppm en laboratorios de anatomía macroscópica (3), aunque en estos últimos las concentraciones han llegado a ser exageradas, alcanzando 10 ppm, cuando el límite tolerable es de apenas 1 ppm (24). Las concentraciones de 0.5 ppm a 1 ppm se detectan por el olor, las de 2 ppm a 3 ppm producen irritación leve (3, 4, 28), su

hidrosolubilidad explica la acción irritante selectiva de las mucosas (8). El límite de exposición permisible para 1 ppm es de 8 horas y 2 ppm para exposición a corto plazo (15 minutos) según la Occupational Safety and Health Administration (11).

El formol presenta potencial carcinogénico en exposición de 8 horas a concentraciones de 0.016 ppm y de 15 minutos a concentraciones de 0.1 ppm (7,11). En células humanas in vitro se indujo lesión genética mediante exposición al formaldehído lesionando el DNA o inhibiendo la reparación de lesiones mutagénicas y carcinogénicas provocadas por otros agentes químicos y físicos (24); en estudios animales, se notaron lesiones celulares inducidas en las fosas nasales de ratones sometidos a formol y en concentración de 10 ppm, fueron reversibles cuando se interrumpieron a los 60 días. La inhalación de formaldehído entre 6 ppm y 15 ppm durante dos años, indujo carcinoma de células escamosas en la cavidad nasal de ratones y ratas, aunque no ha podido ser demostrado el efecto carcinogénico del formol en humanos (3, 4, 7, 24, 28, 32, 43).

En estudios sobre espermatozoides humanos sometidos a exposiciones profesionales por formaldehído, no se observó efecto perjudicial en su número motilidad y morfología, lo que demuestra por el momento que no hay resultados adversos sobre la producción de gametos. El IARC y NIOSH recomiendan considerar al formaldehído como un posible carcinogénico para el hombre y reducir su exposición profesional a niveles lo más bajos posible (3, 8).

En los hematíes, el formaldehído inhibe la fosfatasa ácida (15), y se considera una sus-

tancia teratogénica (19, 43); por su interacción con los grupos amino de las proteínas inhibe los sistemas enzimáticos fundamentales de la célula, deprimiendo sus funciones (19, 33). El metanal aumenta la resistencia al flujo de aire con concentraciones menores que las que disminuyen la frecuencia respiratoria. Concentraciones de 4 ppm a 5 ppm son intolerables para la mayoría de las personas: en términos de volumen, las concentraciones de 50 ml/m³ son irrespirables, lo que se traduce en lagrimeo intenso, tos y constricción torácica (3, 5, 45).

Su dosis fatal es de cerca de 60 ml, la cual causa inmediatamente a la ingestión, dolor abdominal severo, náusea, emesis y diarrea, llegando a generar, necrosis y perforación en las vías digestivas (33); si se absorbe, aparecen lesiones renales graves, con anuria, uremia y acidosis por transformación del aldehído fórmico en ácido fórmico, a lo que puede seguir colapso cardiovascular, pérdida de la conciencia, coma, severa acidosis metabólica y anuria. La muerte usualmente se debe a falla circulatoria (33, 35, 45). Más del 95% de la dosis inhalada se absorbe y metaboliza por acción de la formaldehído deshidrogenasa en ácido fórmico y casi todo es transformado en anhídrido carbónico por vía del formato y eliminado por la orina. El formaldehído desaparece del plasma con una vida promedio de 1.5 minutos, de forma tal que no puede ser detectado un aumento inmediatamente después de la inhalación de concentraciones elevadas (3).

Si hay contacto con el globo ocular, debe tratarse inmediatamente con una ducha de agua abundante, hasta que desaparezca la sensación de irritación, para impedir la coa-

gulación apitelial de la córnea; si no se actúa prontamente se producirá opacidad corneal y formación de leucomas irreversibles (44).

Las manifestaciones cutáneas sobre la piel por contacto con la formalina, se tratan de manera sintomática y desensibilizante; el personal que maneje soluciones concentradas, sólidos o gases conteniendo formaldehído, deben ser cuidadosamente instruidas de las medidas preventivas y protectores, procurando en su lugar de trabajo, una ventilación adecuada (44).

Algunos materiales orgánicos pueden inactivar el formaldehído, fijándolo, entre estos se cuentan: la leche, el pan, los caldos y otros. Como medida de urgencia se puede administrar inmediatamente a la ingestión, carbón mineral activado; como el formaldehído es corrosivo, no se recomienda lavado y emesis. Para combatir la acidosis por este tipo de intoxicación, se administra parenteralmente una solución de bicarbonato de sodio o lactato de sodio (5, 33, 45).

El formol calentado puede liberar metanal gaseoso, limpiando la solución y reduciéndola a agua; ya liberado, este gas presenta una vida media bastante corta, de algunas horas en el aire atmosférico (4, 28). En el aire contaminado con aldehídos, cerca del 50% corresponde a formaldehído, que aporta su olor al "smog" explicando el porqué de la irritación ocular (28).

Un estudio de 23 industrias y 34 categorías de trabajo, señaló un total estimado de 1.34 millones de trabajadores con exposición al formaldehído y 1.4 millones de estudiantes del área de la salud y áreas afines

expuestos de manera intermitente. Los grupos de trabajo profesional expuestos son: embalsamadores, productores de resinas, trabajadores de aislamientos, carpinteros y profesionales de la salud en el área morfológica (3, 8).

DISCUSIÓN

En las prácticas anatómicas de muchas universidades, se continúa utilizando el formol como elemento preservativo de los cadáveres de una manera abusiva, sometiendo a sus trabajadores y estudiantes, a desproporcionadas concentraciones de formol, convirtiéndose en una problemática de Salud Pública, pues no existe un control somero y mucho menos minucioso, en las preparaciones para los embalsamamientos de cadáveres, tanto así que los cálculos para la solución respectiva se hacen sin el uso de material volumétrico adecuado.

La preparación de la solución de formalina se delega, la gran mayoría de las veces, a personas que toman a la ligera las normas, y que tienen un concepto vago o nulo sobre el daño que el formol puede acarrear en la salud humana, lo que torna crónica la situación.

Se hace necesario, por lo tanto, que los funcionarios de los laboratorios de Anatomía y Patología, incluidos docentes y auxiliares, se apropien de esta tarea algo dispendiosa, de manera conjunta y científica, para su propio beneficio ya que son los que más tiempo permanecen en dichos recintos, así también como sus alumnos, aunque estos últimos lo hacen por períodos rotativos.

CONCLUSIONES

La solución de formalina nos prestará una ayuda eficiente en el area Morfológica, si se tienen en cuenta las siguientes reglas:

1. Preparar las soluciones de formol de manera técnica.
2. No dejar destapadas las canecas en el anfiteatro o fuera de éste, pues la formalina se autooxida con el oxígeno atmosférico y al evaporarse satura la concentración del aire, tornando la estadia en el anfiteatro intolerante y desagradable.
3. No dejar mucho tiempo las estructuras necrosadas fuera de su recipiente; al no estar embebidas en formol, se tornan más susceptibles a la acción de gérmenes pudiendo originar focos de putrescibilidad y por simple efecto de tensión superficial escapa formaldehído al aire, incrementando la concentración en el recinto.
4. Evitar el contacto de esta solución con su piel o conjuntiva; si infortunadamente así fuese, lavarse profusamente con agua, desplazando ampliamente los párpados y moviendo el globo ocular en todas las direcciones, para un lavado eficaz, durante 15 minutos. Si su ropa se impregna, quítesela y reemplácela por otra. Use en lo posible anteojos o máscaras faciales de seguridad.
5. No permanezca continua y periódicamente en el anfiteatro.
6. Conecte el extractor de aire 5 minutos antes de la práctica anatómica, para que el aire saturado de formol

en el laboratorio de anatomía, sea renovado de manera rápida.

7. Tape completamente con tela y plástico los cadáveres al finalizar la práctica, ya que su exposición libre al aire permite que el formol contenido en algunas cavidades corporales, se volatilice rápidamente y sature el ambiente.
8. Si se requiere verter esta solución a la cañería, trátela dejándola expuesta al aire y la luz, luego caliéntela, recordando que la temperatura a la cual este líquido da vapores de metanal (punto de inflamación) es de 62 grados centígrados; luego vierta el fluido restante por la tubería.
9. Si alguien presenta mareos por inhalación en la sala de anfiteatros, debe ser llevado al aire fresco.

REFERENCIAS

1. Chang., R. Chemistry. 2 ed. New York: Ramón House., 1984; 610, 695
2. Dorland's Illustrated Medical Dictionary. 28 ed. Philadelphia: W.B. Saunder's Company., 1994; 652.
3. Diccionario Médico de bolsillo Dorland. 24 ed. Madrid: Interamericana Mc Graw Hill., 1993; 322.
4. Duque P, Jorge E. El Formol. Universidad Autónoma de Manizales. Circulación Interna Unidad de Información, 1990.
5. Ebbing, D D and Wrighton., M S. General Chemistry. 1 ed. Boston:

- Houghton Mifflin Company., 1984; 918 - 919.
6. Fessenden., R J y Fessenden., J S. Química Orgánica. 1 ed. México: Limusa, Grupo editorial Iberoamérica. 1983; 519 - 520.
 7. Goodman G., Alfred; Goodman., L S; Rall., T W y Murad., F. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 7a edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana., 1988; 917-918, 1544-1545.
 8. Gran diccionario de las Ciencias. 1 ed. Barcelona: Ediciones Larousse., 1987; 446.
 9. Henao, J de J. Química Orgánica. 1a ed. Medellín: Bedout. Tomo II. 1959; 316-322.
 10. Jawetz, E; Melnick, J L; Adelberg, E A; Brooks, G F; Butel, J S y Ornston, L N. Microbiología Médica. 13a ed. México, D F: El Manual Moderno, 1990; 368.
 11. Rubenstein, Edward y Federman, Daniel D. Scientific American. Medicina. Bogotá: Legis Editores S.A. Vol 1. 1992; 104-52, 104-63.
 12. Jensen, Marcus M y Wright., Donald N. Introducción a la Microbiología Médica. 1 ed. México: Prentice-Hall. Hispanoamericana,S.A., 1985;1125.
 13. Junqueira, L C y Carneiro, J. Histología Básica. 3a ed. México: Salvat editores, S.A., 1988; 4.
 14. Mortimer, Charles E. Química. Grupo Editorial Iberoamericano, 1983.
 15. Montgomery, Rux; Dryer, Robert L; Conway, Thomas W y Spector, Arthur A. Bioquímica Médica. 1 ed. Barcelona: Salvat editores, S.A., 1982;134.
 16. Morrison, Robert Thornton y Boyd., Robert Neilson. Química Orgánica. 5 ed. Wilmington: Fondo educativo Interamericano. 1990; 748.
 17. Nassar, M Víctor. Química médica Aplicada a la Bioquímica, Fisiología y Farmacología. 1 ed. Barranquilla: Dovel Ltda. Universidad de Antioquia. 1986;234-235.
 18. Nueva Enciclopedia Larouse. 1 ed. Barcelona: Planeta, Tomo 8, 1988; 4046.
 19. Ramón y Cajal, S y Tello y Muñoz, J F. Elementos de Histología normal. Editora Nacional, S.A. 1955; 68.
 20. Restrepo M., Fabio;Vargas H., Leonel y Restrepo M., Jairo. Química Orgánica Básica. la ed. Medellín: Bedout, S.A., 1976; 256-260.
 21. Schlenk, Wilhem. Química Orgánica. la ed. México: Unión Tipográfica Editorial Hispanoamericana, 1972; 91-92.
 22. Sienko, Michell J y Plane, Robert A. Química. 7a ed. Madrid: Aguilar., 1967; 571-572.
 23. Yates, Brian L y Paredes C, Rodrigo. Introducción a la Química Orgánica. 3a ed. Santiago de Cali: Fundación para la educación superior F.E.S., 1982; 12.1 - 12.10, 12-24.
 24. Franceschini, Licurgo José e Carvalho, Vilma Clóris. Exposicao ao formaldeido em anatomía: um risco de

- sáude ocupacional? *Rev Bras Cien Morfol*,1993;10 (2):137-141.
25. Daws, Joe J. Museum and other demonstration techniques. En: *Theory and practice of histological techniques*: 595-615.
 26. Saul, Robert A; Stevenson, Rogert E; Rogers, R Curtis; Skinner, Steven A; Prouty, Leonard A and Flannery, David B. Growth references from conception to adulthood. *Greenwood Genetic Center*. 1988; 14, 26.
 27. Duque P, Jorge E. Ontogénesis del esófago humano durante el segundo trimestre de gestación. *Santiago de Cali: Departamento de Morfología. Facultad de Salud. Universidad del Valle*; 1996; 20-26.
 28. Hardman, Joel G; Limbird, Lee E; Molinoff, Perry B; Ruddon, Raymond W y Goodman Gilman, Alfred. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 9 ed. México: Mc Graw Hill Interamericana., Vol II. 1996; 1784.
 29. García del Moral, Raimundo. *Laboratorio de Anatomía Patológica*. 1 ed. Madrid: Interamericana Mc Graw Hill. 1993; 17, 28, 29, 41.
 30. Kleiss, Ekkehard y Simosberger, Peter. *La parafinización como método morfológico*. Venezuela. Universidad de los Andes. Facultad de Medicina; 50 - 57.
 31. Rosene, Douglas L and Rhodes, Kenneth J. Cryoprotection and freezing methods to control ice crystal artifact in frozen sections of fixed and unfixed brain tissue. En: Conn, Michael edit. *Quantitative and qualitative microscopy*. 1 ed. San Diego. Academic Press, Inc. 1990; 368.
 32. *Biochemicals Organic Compounds and diagnostic reagents*. Sigma Chemical Company. St Louis: 1996; 460.
 33. Friedman, Paul A. *Common poisons*. En: Isselbacher, K J; Adams, R D; Braunwald, E; Petersdorf, R G and Wilson, J D. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 9 ed. New York: Mc Graw Hill Book Company, 1979; 58.
 34. Alberts, Bruce; Bray, Dennis; Lewis, Julian; Raff, Martin; Roberts, Keith and Watson, James D. *Molecular biology of the cell*. 2 ed. London: Garland Publishing, 1994; 142.
 35. Dreisbach, Robert H. *Poisons*. En: Brainerd, H; Margen, S and Chatton, M J. *Current diagnosis & Treatment*. 1 ed. Los Altos: Lange medical publications., 1963; 770-799.
 36. Lockemann, George. *La Historia de la Química*. 1 ed. México: Unión Tipográfica Editorial Hispanoamericana, Tomo II 1960; 95.
 37. Aldrich. *Catalog Handbook of fine chemicals*. Aldrich Chemical Co. Inc. St Louis: 1996 -1997; 740.
 38. Criepp, Leo H. *Clinical Inmunology and allergy*. 1 ed. New York:Greene and Stratton., 1962; 282.
 39. Rubbi, C P. *Light microscopy Essential data*. 1 ed. Chichester: John Wiley and sons, 1994; 54 - 55, 97.
 40. Ospina Arias., Rocío. *Manual práctico de técnicas histológicas*. Medellín.

- Universidad de Antioquia. Departamento de Morfología, 1980; 9 - 10.
41. Healey, Peter. Microscópicos y vida microscópica. 2 ed. Toledo: Bruguera, 1980; 67, 97.
 42. Mark, Herman F. Giant molecules. 1 ed. New York: Time life books, 1966; 185.
 43. Amdur, Mary O. Air Pollutants. En: Doull, John and Klassen, CD. Casarett and Doull's Toxicology. The Basic Sciences of poisons. 4 ed. Pergamon press, 1996; 877-878.
 44. Quer-Brossa, S. Toxicología Industrial. Barcelona: Salvat editores, S.A. 1983; 161-162.
 45. Surós Forns, J. Intoxicaciones. Enfermedades profesionales y por agentes físicos. En: Tratado de patología y clínica médicas. Barcelona: Salvat editores, S.A., Tomo VI. 1968; 1096.
 46. Mejía Pavony, Carlos A. Desarrollo ontogénico de la articulación temporomandibular durante el período fetal. Rev Estomat. Universidad del Valle. 1996; 6:15-26.