

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

E.A.P. DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

Determinación de fenoles, ácido hipúrico y ácido metilhipúrico en orina como indicadores biológicos de exposición al Benceno, Tolueno y Xileno en trabajadores expuestos en una fábrica de caucho en Lima Metropolitana.

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTOR

Liz Evelyn Pérez Ramos

Victor Elmo Miranda Garcia

ASESOR

José Alfonso Apesteguía Infantes

Lima – Perú

2014

A Dios por haberme permitido llegar a este punto y haberme dado la vida para conocer su infinita grandeza, además de su bondad y amor.

A mis padres Antonia y Alfonso por su apoyo constante e incondicional desde el inicio de mi carrera profesional.

A mis hermanos por su apoyo moral.

A mis profesores y amigos de estudio que influenciaron y ayudaron en mi formación profesional.

Liz Pérez

*A Dios que permitió la realización y culminación
de este trabajo*

*A mis padres, Elmo y Amelia, por darme
esta gran profesión.*

*A mis hermanos y profesores quienes me
apoyaron en todo momento.*

Victor Miranda

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a nuestro asesor Mg. José Alfonso Apesteguía Infantes y co-asesor Q.F. Edgar Valentin Atocha, por brindarnos sus comentarios, sugerencias y continuo apoyo a lo largo de la realización del presente trabajo.

A la Dra. Marielena Salazar Salvatierra por la ayuda y empuje hacia nuestras personas.

A los Señores miembros del Jurado calificador y examinador:

- *Dra. Delia Yolanda Whu Whu*
- *Q.F. ESP. Gustavo Antonio Guerra Brizuela*
- *Mg. Tania Torres Aguilar*
- *Q.F. Jose Antonio LLahuilla Quea*

Liz y Víctor

ABREVIATURAS

ACGIH: AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS.

HPLC: CROMATOGRAFIA LIQUIDA DE ALTA PERFORMANCE

TLV: Valore límite de umbral

BEI: Índices de exposición biológica

EROs: Especies reactivas de oxígeno

CYP: Cytochrome P450

N: Cantidad de muestras

T: TEST DE STUDENT

RESUMEN

En el presente trabajo se cuantificó los niveles de fenoles, ácido hipúrico y ácido metilhipúrico en orina en noventa trabajadores que laboran en una fábrica de caucho en Lima metropolitana (distrito de ATE), quienes utilizan frecuentemente como solventes el benceno, tolueno y xileno. La cuantificación de fenoles totales, ácido hipúrico y ácido metilhipúrico fue realizada por el método espectrofotométrico UV-visible y la cuantificación de ácido hipúrico y ácido metilhipúrico por el método de cromatografía líquida en fase reversa con detector de ultravioleta respectivamente. Se encontraron niveles que no excedieron el límite máximo permitido de fenoles totales, ácido hipúrico y ácido metilhipúrico en orina. En la cuantificación de fenoles totales en orina el promedio fue de 42.73 mg/g de creatinina y la cuantificación de ácido hipúrico y ácido metilhipúrico en orina en esta misma muestra tuvo como promedio 0.75 g/g de creatinina y 0.45 g/g de creatinina respectivamente. Estos valores son indicadores de exposición tanto al benceno como tolueno u otros solventes orgánicos aromáticos, ya que los valores referenciales en orina son de 50 mg/ g creatinina para fenoles totales como indicador biológico del Benceno y de 1.6 g/g de creatinina y de 1.5 g/g de creatinina para Acido hipúrico y metilhipúrico como indicadores biológicos del Tolueno y Xileno respectivamente según la ACGIH (AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS.) Los análisis toxicológicos se realizaron en el área de toxicología (LABTOX) del laboratorio clínico "Blufstein".

Palabras clave: Benceno, tolueno, xileno, fenoles totales, ácido hipúrico, ácido metilhipúrico, espectrofotometría UV-vis, HPLC.

SUMMARY

In this paper the levels of phenols and hippuric acid in urine and methylhippuric ninety workers at rubber factory in metropolitan Lima (district ATE), who often used as solvents benzene, toluene and xylene was quantified. Quantification of total phenols, and methylhippuric hippuric acid was conducted by UV-visible spectrophotometry and quantifying methylhippuric acid and hippuric acid by the method of reverse phase liquid chromatography with ultraviolet detector respectively. Levels did not exceed the maximum allowable limit of total phenols and hippuric acid in urine and methylhippuric were found. In quantification of total phenols in urine the average was 42.73 mg / g creatinine and quantification of hippuric acid and methylhippuric acid in urine in the same sample had an average of 0.75 g / g creatinine and 0.45 g / g creatinine respectively. These values are indicative of exposure to both benzene and toluene or other aromatic organic solvents as urine reference values are 50 mg / g creatinine for total phenols as a biological indicator of benzene and 1.6 g / g and creatinine 1.5 g / g creatinine for hippuric and methylhippuric as biological indicators of Toluene and Xylene acid respectively ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists.) the toxicological analyzes were performed in the area of toxicology (LABTOX) Blufstein clinical laboratory.

Keywords: Benzene, toluene, xylene, total phenol, hippuric acid, methylhippuric acid, UV-vis, spectrophotometry, HPLC

ÍNDICE

ABREVIATURAS	1
RESUMEN	2
SUMMARY	3
ÍNDICE	4
INTRODUCCIÓN	7
HIPÓTESIS	9
OBJETIVOS	10
I. GENERALIDADES	11
1.1. ANTECEDENTES.....	11
1.2. BENCENO.....	15
1.2.1. PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS.	15
1.2.2. USOS.....	15
1.2.3. FUENTES DE CONTAMINACIÓN	15
1.2.4. TOXICOCINÉTICA	16
1.2.4.1. ABSORCIÓN.....	17
1.2.4.2. DISTRIBUCIÓN	17
1.2.4.3. TRANSFORMACIÓN Y METABOLISMO	17
1.2.4.4. ELIMINACIÓN Y EXCRECIÓN	19
1.2.5. TOXICODINAMIA	21
1.2.6. TIPOS DE INTOXICACION POR BENCENO.....	22
1.2.6.1. INTOXICACIÓN AGUDA	23
1.2.6.2. INTOXICACIÓN CRONICA.....	23
1.2.7. TRATAMIENTO	27
1.3. TOLUENO.....	27
1.3.1. PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS.....	28

1.3.2. USOS.....	28
1.3.3. FUENTES DE CONTAMINACIÓN.....	28
1.3.4. TOXICOCINÉTICA... ..	29
1.3.4.1. ABSORCIÓN	29
1.3.4.2. DISTRIBUCIÓN	22
1.3.4.3. TRANSFORMACIÓN Y METABOLISMO	30
1.3.4.4. ELIMINACIÓN Y EXCRECIÓN	34
1.3.5. TOXICODINAMIA	36
1.3.6. TIPOS DE INTOXICACION POR TOLUENO	38
1.3.6.1. INTOXICACIÓN AGUDA	38
1.3.6.2. INTOXICACIÓN CRONICA	40
1.3.7. TRATAMIENTO	41
1.4. XILENO	41
1.4.1. PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS	41
1.4.2. USOS	42
1.4.3. FUENTES DE CONTAMINACIÓN	42
1.4.4. TOXICOCINÉTICA	43
1.4.4.1. ABSORCIÓN	43
1.4.4.2. DISTRIBUCIÓN	44
1.4.4.3. TRANSFORMACIÓN Y METABOLISMO	45
1.4.4.4. ELIMINACIÓN Y EXCRECIÓN	47
1.4.5. TOXICODINAMIA.....	49
1.4.6. TIPOS DE INTOXICACION POR XILENO	51
1.4.6.1. INTOXICACIÓN AGUDA	51
1.4.6.2. INTOXICACIÓN CRONICA	51
1.4.7. TRATAMIENTO	52
1.5. INDUSTRIA DEL CAUCHO	53

1.5.1. PROCESOS DE PRODUCCION	53
1.5.2. LOS PROBLEMAS DE SALUD Y SEGURIDAD	55
1.5.3. ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS	56
II. PARTE EXPERIMENTAL	58
2.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO	58
2.2. MATERIALES, REACTIVOS Y EQUIPOS	58
2.3. DETERMINACIÓN DE METABOLITOS	60
2.3.1. TÉCNICA OPERATORIA PARA LA CUANTIFICACIÓN DE ÁCIDO HIPÚRICO Y METILHIPÚRICO EN ORINA.	60
2.3.1.1. FUNDAMENTO DEL MÉTODO	60
2.3.1.2. TOMA DE MUESTRAS	60
2.3.1.3. TÉCNICA OPERATORIA	60
2.3.2. TÉCNICA OPERATORIA PARA LA CUANTIFICACIÓN DE FENOLES TOTALES EN ORINA	63
2.3.2.1. FUNDAMENTO DEL MÉTODO	63
2.3.2.2. TÉCNICA OPERATORIA	64
2.3.3. TÉCNICA OPERATORIA PARA LA DETERMINACIÓN DE CREATININA EN ORINA	65
2.3.1.1. FUNDAMENTO	65
2.3.1.2. TÉCNICA OPERATORIA...	65
III. RESULTADOS	66
IV. DISCUSIÓN	85
V. CONCLUSIONES.....	90
VI. RECOMENDACIONES.....	91
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	92
VIII.ANEXOS	108

INTRODUCCIÓN

Debido al crecimiento de la industria en nuestro país, y en especial de la industria química, la industria del caucho se ve beneficiada debido a la gran demanda de productos derivados de esta, que engloban la fabricación desde neumáticos, hasta calzado, tuberías, cables, etc. La exposición a sustancias químicas, entre ellos solventes como el tolueno, xileno y benceno, es común en la manufactura del caucho por parte de los trabajadores; sin embargo estas exposiciones regulada por normas de bioseguridad, por ejemplo el uso de implementos de protección personal, y el establecimiento de niveles máximos permisibles de exposición, a pesar de ello siempre hay una exposición directa a estos solventes debido a diversos factores, entre ellos el uso inadecuado de los equipos de protección personal, o la carencia de dichos implementos como máscaras adecuadas, campanas extractoras, ventiladores, etc; esta sumado a que está probado el documento técnico de “Protocolo de Exámenes Médico Ocupacionales y Guías de Diagnóstico de los Exámenes Médicos Obligatorios por Actividad”, el cual establece el procedimiento de vigilancia de la salud de los trabajadores para identificar y controlar los riesgos ocupacionales en el trabajador, proporcionando información probatoria para fundamentar las medidas de prevención y control en los ambientes de trabajo, hace necesario llevar un monitoreo periódico en muestras biológicas de dichos trabajadores con el fin de detectar la exposición inadecuada a estos solventes cuyos límites máximos están reglamentados en base a estudios en los que demuestran que pueden causar afecciones al sistema nervioso central y en la sangre, de ahí la necesidad de evaluar su toxicidad , efectos y repercusión a las personas expuestas a este tipo de solventes.⁽¹⁾

El presente trabajo fue realizado en noventa trabajadores que laboran en una fábrica de caucho en el distrito de ATE, elegidos al azar. La cuantificación de fenoles totales en orina se realizó por el método espectrofotométrico UV-VISIBLE

y la cuantificación de ácido hipúrico y ácido metilhipúrico en orina por el método cromatografía líquida en fase reversa.

Finalmente una vez obtenidos los resultados de los análisis cuantitativos y complementados con los datos obtenidos a través de las entrevistas personales, se pudo obtener información necesaria para realizar la evaluación estadística e interpretar la situación real de la exposición y contaminación laboral a la cual están expuestos estos trabajadores.

HIPÓTESIS

Los niveles de fenoles, ácido hipúrico y ácido metilhipúrico/g creatinina en trabajadores de una fábrica de caucho, superan los límites máximos permisibles, 50 mg/ g creatinina para fenoles totales como indicador biológico del Benceno y de 1.6 g/g de creatinina y de 1.5 g/g de creatinina para Acido hipúrico y metilhipúrico como indicadores biológicos del Tolueno y Xileno respectivamente según la ACGIH (AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS).

OBJETIVOS

➤ OBJETIVO GENERAL.

- a) Determinar la concentración de fenoles, ácido hipúrico y ácido metilhipúrico en relación a la concentración de creatinina en orina como indicador biológico de exposición al Benceno, Tolueno y Xileno respectivamente.

➤ OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- a) Cuantificar el ácido hipúrico en orina en relación a la concentración de creatinina.
- b) Cuantificar el ácido metilhipúrico en orina en relación a la concentración de creatinina.
- c) Cuantificar los fenoles totales en orina en relación a la concentración de creatinina.

I. GENERALIDADES

1.1. ANTECEDENTES

- Entre los años 1925 y 1985, en un estudio de cohorte realizado en el Hospital Universitario de Lund-Suecia en trabajadores de imprentas que usaban la técnica de huecograbado; buscaron la relación entre la mortalidad y la presencia de tumores con el tiempo de exposición al tolueno, encontrándose que este solvente tiene un efecto tóxico sobre el sistema urinario y sistema nervioso pero no se encontró una relación dosis - respuesta con la dosis acumulativa del tolueno (ppm/año).⁽²⁾
- En el año 1994, en un estudio realizado en Lima-Perú por Palomino y Stucchien niños de la calle que inhalaban pegamentos; se determinó la presencia de ácido hipúrico y fenoles en orina por encima de los niveles permitidos por la OMS, los cuales son 1,4 g/L y 75mg/L respectivamente.⁽³⁾
- Ramírez y Sánchez realizaron un estudio en la ciudad de Lima, en el año 2001, en trabajadores de talleres de venta de lubricantes y de servicio de mecánica automotriz; se determinó que los niveles de ácido hipúrico estaban por encima de los valores normales.⁽⁴⁾
- El Centro de Investigaciones Toxicológicas de la Universidad de Carabobo-Venezuela, realizó en el año 2001, un estudio en trabajadores de una fábrica de calzado; se investigó la relación entre los solventes orgánicos utilizados y el estado de salud de los trabajadores, encontrando que los valores de tolueno en sangre estaban significativamente por encima del límite permitido, así mismo este resultado no era determinante para establecer la relación mencionada anteriormente, sin embargo la ausencia

de medidas de seguridad podrían incrementar los efectos de estos solventes a través del tiempo en la salud de los trabajadores. ⁽⁵⁾

- En un estudio realizado en el año 2003, se evaluó la exposición a solventes orgánicos (BTX) mediante monitoreo ambiental y biológico en muestras de trabajadores pertenecientes a laboratorios analíticos y empresas cuyas actividades económicas fueran de tipo manufacturero, químico o metalmecánica en Bogotá. Se determinaron los factores protectores relevantes a tener en cuenta en los programas de vigilancia epidemiológica ⁽⁶⁾
- Se realizó un trabajo de comparación en el año 2005, sobre la eficacia de la prueba de ácido hipúrico y metilhipúrico frente a ortocresol para determinar la exposición a tolueno. Determinando que la especificidad con ortocresol es más alta que del ácido hipúrico. ⁽⁷⁾
- En los EE.UU, el Departamento de Salud y Servicios Humanos, la agencia de protección del medio ambiente y la agencia internacional de investigación sobre el cáncer determinaron en un estudio realizado el año 2005 que el benceno es un reconocido carcinógeno en seres humanos. La exposición de larga duración a altos niveles de benceno en el aire puede producir leucemia, un cáncer de los tejidos que fabrican las células de la sangre. ⁽⁸⁾
- En un estudio realizado por Mehlman, realizado en el año 2006 se determinó la relación causal de la exposición a los productos químicos en la refinación de petróleo, como benceno y melanoma maligno. ⁽⁹⁾
- En Lima se concretó un estudio realizado por Eusebio y Rodríguez en el año 2007, en trabajadores de confección y reparación de calzados, se determinó la presencia de ácido hipúrico y fenoles en orina por encima de

los niveles permitidos por la OMS, los cuales son 1,4 g/L y 75mg/L respectivamente. ⁽¹⁰⁾

- Se elaboró en el año 2007, en la ciudad de Bogotá, un estudio en trabajadores de una fábrica de pintura, donde se evaluó los biomarcadores de exposición al benceno, tolueno y xileno en orina, monitoreo de la concentración de BTX en el ambiente de trabajo y como biomarcadores de efectos genéticos tempranos, la frecuencia de micronúcleos y rompimiento de cadenas simples de ADN fueron evaluadas en células mononucleares a partir de muestras de sangre periférica. En este estudio, los niveles de solventes orgánicos internamente efectivos parecen ser bajos lo cual se explica con la ausencia de efectos genotóxicos en las células examinadas. ⁽¹¹⁾
- Rosmery Junes Olivera y Cristina Lizbet Lookuy Avendaño llevaron a cabo una investigación, en el año 2009, basada en trabajadores de imprentas en distintos distritos de la provincia de Lima, donde se determinó que la presencia de ácido hipúrico era más alta en relación al grupo control pero menores a 1.6 g. de ácido hipúrico/g creatinina, límite máximo permitido, dado por la AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS. ⁽¹²⁾
- En un estudio realizado en la Universidad Nacional Experimental de Guayana (UNEG), En el año 2009, se investigó la exposición al benceno, tolueno y xileno en trabajadores de una planta de mejoramiento crudo de petróleo a través de los biomarcadores de exposición (fenol, ácido hipúrico y metilhipúrico) en orina. En los trabajadores expuestos no se evidenció sintomatología de intoxicación, Sin embargo, presentaron concentraciones significativamente mayores de fenol, ácido hipúrico y ácido metilhipúrico en orina, que el grupo control. Estos resultados nos permiten usar estos metabolitos como biomarcadores para monitorizar permanentemente a los trabajadores expuestos a este tipo de sustancias tóxicas. ⁽¹³⁾

- El Centro de Investigaciones Toxicológicas de La Universidad de Carabobocituc publica en el año 2010, un estudio realizado en trabajadores de una empresa de pintura automotriz, donde se investigó los niveles urinarios de ácido hipúrico y fenoles; los resultados hallados en este estudio, se encuentran dentro de los rangos de los valores de referencia de la población "sana", lo que sugiere teniendo en cuenta las limitaciones, que al momento de realizar el estudio, la población evaluada estaba laborando en condiciones adecuadas, en lo que respecta a la exposición de los solventes orgánicos monitoreados.⁽¹⁴⁾
- En México, durante el año 2012, se evaluó a un grupo de trabajadores de una empresa de pinturas expuestos a una mezcla de benceno, tolueno y xileno, una biometría hemática diferencial, en donde todos los componentes citohemáticos analizados mostraron cambios leves (macrocitosis, linfocitopenia, hipocromía, trombocitopenia y leucopenia.); que podrían estar asociados con la exposición a la mezcla de BTX. De ellos, la macrocitosis podría constituirse en una manifestación precoz que merece ser vigilada.⁽¹⁵⁾
- Rosales J y Zambrano Y, llevaron a cabo una investigación en el año 2011, basada en trabajadores expuestos a solventes orgánicos en el distrito de Cercado de Lima, donde se determinó que la presencia de ácido hipúrico (1.9 g/L) y fenoles (95.2mg/L) en orina superó a los valores máximos permitidos según la OMS los cuales son 1.4 g/L y 75mg/L respectivamente. Asimismo se evaluó la genotoxicidad mediante el test de recuento de micronúcleos y el ensayo cometa en donde los valores promedios de micronúcleos (11.7 MN) en células de descamación bucal, superan los valores promedios del grupo control.⁽¹⁶⁾

1.2. BENCENO

1.2.1 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS.

El benceno es un hidrocarburo líquido de olor agradable que se usa como disolvente de grasas, pinturas, etc. Su fórmula molecular es C_6H_6 , formando un anillo, su punto de fusión es de $5.5^{\circ}C$ y su punto de ebullición es de $80^{\circ}C$, teniendo una densidad (a $20^{\circ}C$) de 0.879 ^(17,18). El benceno es un químico naturalmente encontrado en el petróleo crudo a los niveles a 4 g/L. ⁽¹⁷⁾

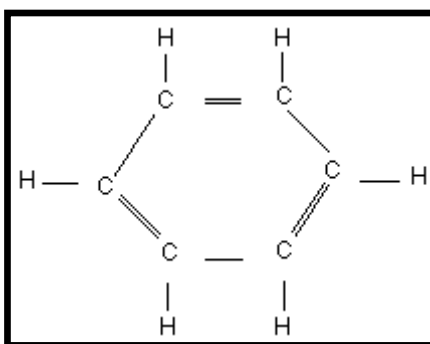


Figura N°1. Estructura química del benceno

1.2.2 USOS.

Los usos del benceno son: en la industria del caucho, en la industria de la pintura de secado rápido, como materia prima en la industria química, en fabricación de colas y adhesivos, en la impresión por técnicas de heliograbado y fotograbado. ⁽¹⁷⁾

1.2.3 FUENTES DE CONTAMINACIÓN.

El benceno es un compuesto orgánico presente en la naturaleza, es un componente de petróleo (4%) y puede encontrarse en el agua del mar (0.8 ug/L) en las cercanías de depósitos naturales de petróleo y gas natural ^(17, 19). Los niveles de benceno en el aire pueden aumentar por emisiones generadas por la combustión de carbón y petróleo, operaciones que involucran residuos o almacenaje de benceno, el tubo de escape de automóviles y evaporación de

gasolina en estaciones de servicio ⁽²⁰⁾ .En las fuentes antropogénicas mayores incluye el automóvil y también las emisiones industriales ^(17, 21) .Otra fuente importante de exposición sigue siendo el humo del cigarro. ⁽²²⁾

Según investigaciones realizadas se han confirmado que la comida no es una vía importante de exposición del benceno ⁽²²⁾ . Las exposiciones más altas se observaron en la industria de caucho (30.7 ppm) y para los aplicadores de cola de caucho (52.6 ppm). ⁽²³⁾

1.2.4 TOXICOCINETICA

1.2.4.1 Absorción

La absorción por vía respiratoria es la más importante debido a la volatilidad del benceno. Se favorece la inhalación cuando se realizan pulverizaciones de productos que lo contienen (p. ej., pintura con pistola). ⁽²⁴⁾

La absorción oscila entre el 70 y el 80% en los primeros 5 minutos y luego disminuye aproximadamente a 50%, lo cual depende de: (a) el gradiente de concentración entre el aire alveolar y la sangre venosa, (b) de la concentración de benceno y (c) de la duración de la exposición; siendo máxima al principio de la inhalación y disminuye progresivamente a medida que los tejidos se cargan de solventes. ⁽²⁰⁾

La vía digestiva, aunque es rara y solo se observa en casos de intoxicación accidental o suicida, permite una rápida absorción. La vía cutánea es una vía accesoria aunque no despreciable, sobre todo cuando el benceno entra en contacto con la piel. ⁽²⁴⁾

Ha sido demostrado que el benceno es absorbido a través de la piel de humanos. Un estudio encontró que el benceno aplicado sobre la piel era absorbido

en un rango de 0.023%; el remanente se volatilizó rápidamente. ⁽²⁵⁾

1.2.4.2 Distribución

Debido a las propiedades liposolubles que presenta el benceno, tiende a acumularse en órganos ricos en tejido adiposo, los cuales son de especial importancia el Sistema Nervioso Central (SNC) y la Medula Ósea, lugares donde se produce la acción toxica principal en los cuadros crónicos. El efecto reservorio del tejido adiposo, hace más susceptibles a la intoxicación en personas obesas y a las mujeres más que a los hombres. ⁽²⁶⁾

El benceno puede cruzar la placenta humana y se ha encontrado en el cordón sanguíneo en cantidades iguales o mayores que las encontradas en la madre ⁽²⁷⁾.

1.2.4.3 Transformación y metabolismo

El benceno se metaboliza en el hígado y luego en la médula del hueso donde ocurre el metabolismo secundario. Los metabolitos del benceno pueden dañar las macromoléculas de la célula, produciendo así su toxicidad. El ácido fenilmercaptúrico y el ácido del trans trans mucónico son metabolitos menores del benceno. ⁽²⁸⁾

El metabolismo del benceno ocurre principalmente en el hígado a través del sistema citocromo P 450 IIEI y, en menor grado, en aquellos tejidos blancos como la medula ósea. El primer paso en el metabolismo del benceno es oxidativo, produciéndose compuestos anulares hidroxilados. Existe también un citocromo P 450 en la medula ósea capaz de metabolizar el benceno. Los compuestos hidroxilados (fenol, catecol, hidroquinona y 1, 2, 4 trihidroxibenceno) son excretados en la orina como sulfato etéreos y glucorónidos. ⁽²⁹⁾

La apertura de anillo del benceno, presumiblemente en la etapa de epóxido o de

dihidrodiol, es a través de la producción del trans muconaldehído, el cual asimismo, es oxidado vía un semialdehído a trans, trans ácido mucónico.⁽²⁷⁾

El resultado inmediato del metabolismo oxidativo es la formación de un sistema en equilibrio entre el benceno oxidado y su oxepina. Aunque la oxepina es una estructura postulada, la evidencia más fuerte de la formación del epóxido es la demostración de que la adición de la enzima epóxido hidrolasa a microsomas usados para metabolizar benceno da como resultado la acumulación del benceno dihidrodiol. No hay otro intermediario que pueda producir el dihidrodiol.⁽²⁷⁾

La formación del fenol ocurre espontáneamente por un rearrreglo no enzimático del epóxido. La hidroquinona y el catecol pueden ser formados por hidroxilación del fenol⁽³⁰⁾. El catecol también puede ser formado por una serie secuencial de reacciones que comienzan con la hidratación del benceno oxidado para producir benceno dihidrodiol, seguido por la oxidación del dihidrodiol por una dehidrogenasa (figura 1).⁽²⁷⁾

Por la acción de la enzima epoxihidrasa, el benceno-epoxi da lugar a trans-1,2-dihidro-1,2-dihidrobenceno (benceno dehidrodiol), que se transforma rápidamente en catecol, bajo la acción de una deshidrogenasa citosólica o en muconaldehído, también podría fijarse al ADN y ejercer una acción mielotóxica. Esta última sustancia puede dar lugar a ácido mucónico (otro metabolito urinario) y CO₂.⁽³¹⁾

Los productos de oxidación con las quinonas forman aductos de ADN e inducen el daño directo del ADN; incrementan el estrés oxidativo y alteran la diferenciación y el crecimiento celular en el compartimento mieloide. Esta combinación de efectos genéticos y epigenéticos sobre las células progenitoras de la médula ósea conducen a la producción de leucemia en algunos individuos expuestos.⁽³²⁾

Las principales defensas contra estos productos de quinonas tóxicas incluyen reducción vía NAD (P) H: oxidoreductasa quinona (NQO1) o conjugación con glutatión.⁽³²⁾

La acción indirecta del benceno, es el resultado de conjugaciones que provocan carencias: explotación azufrada, descenso de la reserva de ácido ascórbico, carencia de vitamina B, etc., que limitan los procesos de oxidoreducción, especialmente en las células jóvenes de la médula, con subsiguiente alteración en la hematopoyesis.⁽³³⁾

1.2.4.4 Eliminación y excreción

La eliminación del benceno biotransformado es por vía urinaria, en forma de fenoles libres, sulfa y glucuro- conjugados (Figura 2).⁽³²⁾

La vida media por inhalación del benceno en el ser humano, no parece seguir un modelo y se estima alrededor de 1 hora a 24 horas después de la inhalación.⁽³²⁾

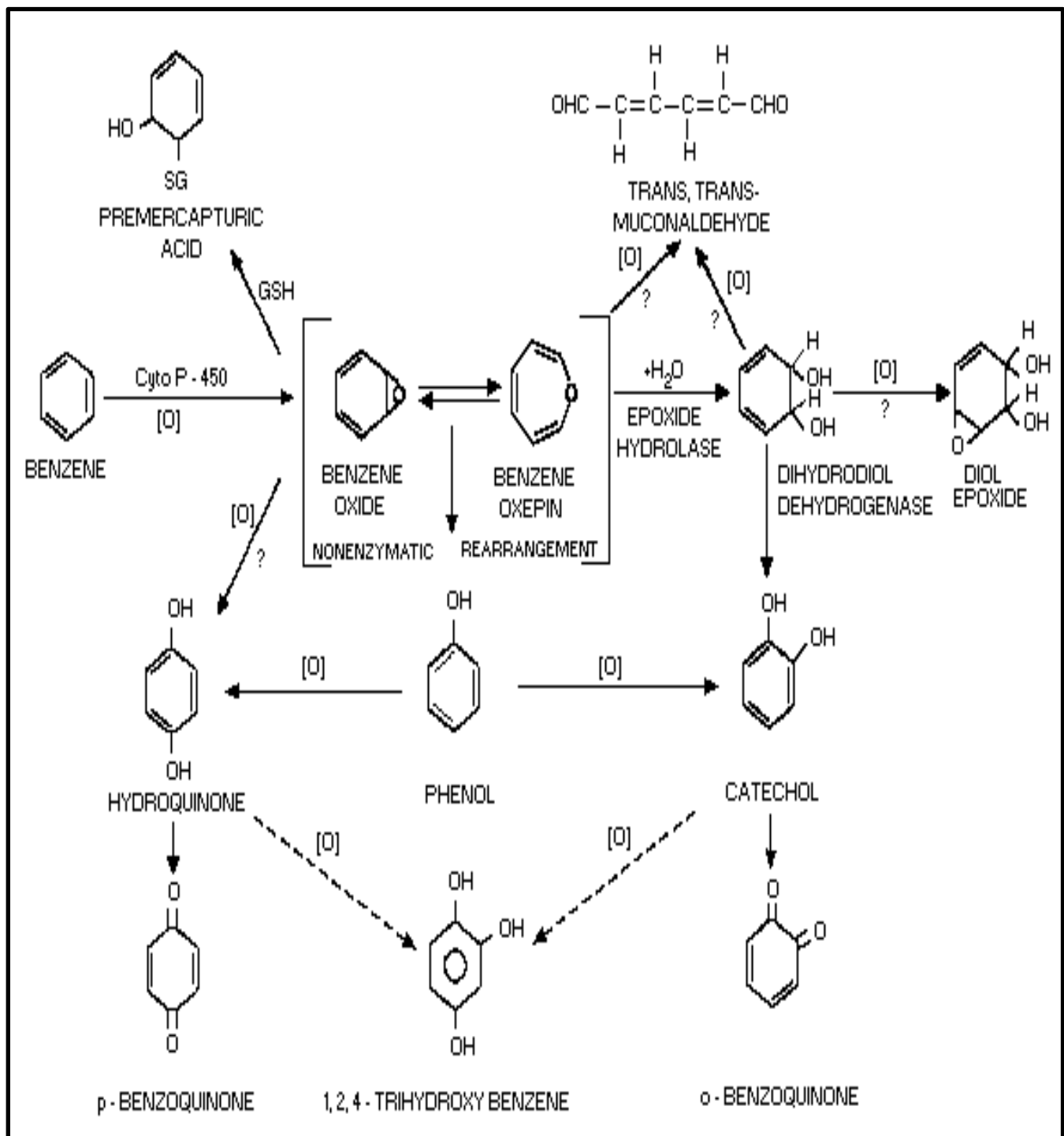


Figura N° 2: METABOLISMO DEL BENCENO ⁽³⁶⁾

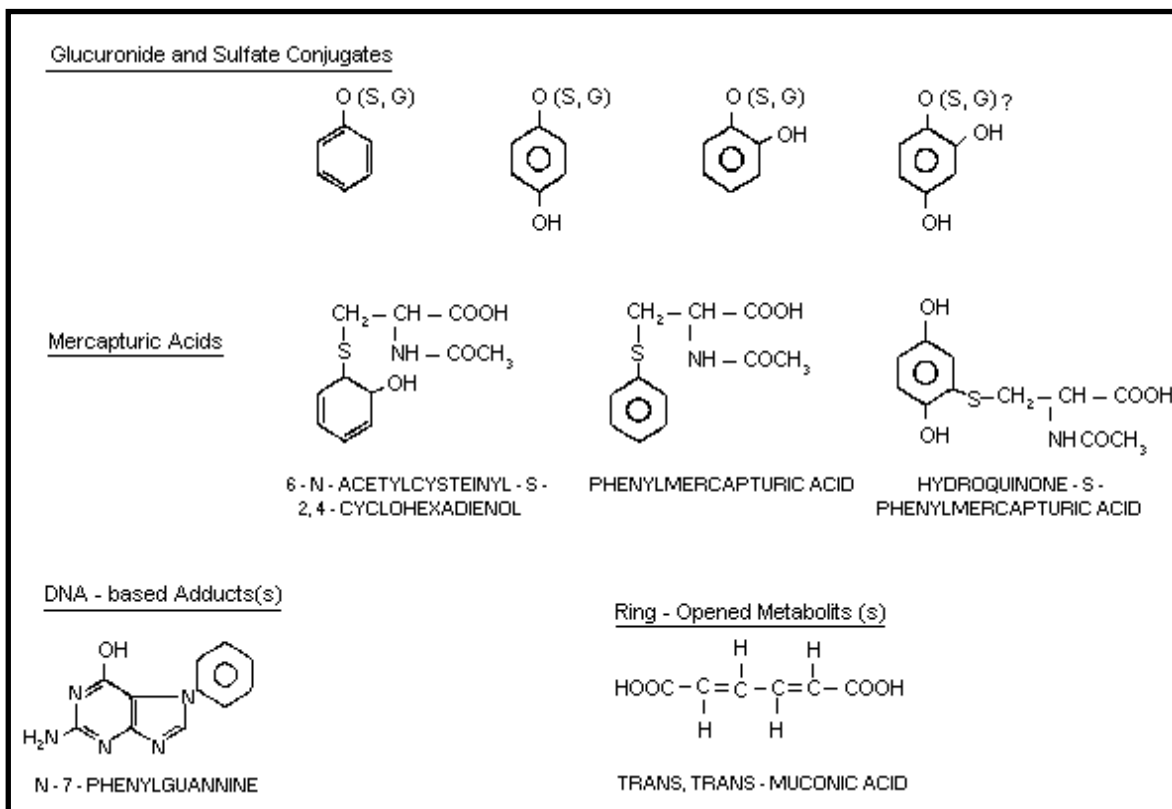


Figura N° 3: Metabolitos urinarios del benceno ⁽³⁶⁾

1.2.5. Toxicodinamia

Los efectos tóxicos del benceno en los seres humanos después de la inhalación incluyen daño al sistema nervioso central, hematológico, inmunológico y es carcinógeno. ⁽³⁴⁾

El benceno puede producir anemia aplásica, leucemia y eritroleucemia. ⁽³⁵⁾

El sistema hematopoyético y las células de la médula ósea son los órganos diana más sensibles de la exposición al benceno. La hidroquinona, p-benzoquinona, catecol y muconaldehído, solos o en combinación, han sido reportados como los más potentes en la producción de metabolitos tóxicos sobre el sistema hematopoyético. ^(31,37)

Se ha informado de la disminución de linfocitos circulantes y otros elementos de la sangre a exposiciones del benceno que van de 48 a 240 mg/m³ (15 - 75 ppm).^(38,39)

La toxicidad del benceno, en su etapa inicial, puede manifestarse como una alteración paradójica de tejido sanguíneo, encontrándose alteraciones como policitemia, anemia, leucocitosis, leucopenia, trombocitosis y trombocitopenia. Sin embargo, en la exposición continua, la tendencia es hacia la disminución de las células sanguíneas. Al intensificarse la enfermedad, los niveles de células sanguíneas disminuyen más, apareciendo la pancitopenia.⁽³⁵⁾

Referente a los efectos carcinogénicos, en un estudio realizado en obreros de 12 ciudades en China, Se observó un pequeño aumento en la mortalidad por cáncer entre los obreros expuestos al benceno comparado con los no expuestos. Se nombran estadísticamente de mayor a menor el linfoma maligno, la leucemia y el cáncer pulmonar. Siguiendo el estudio se observó que la mortalidad aumentaba ligeramente entre los obreros con una exposición acumulativa mayor de benceno, siendo el motivo de este aumento la muerte por cáncer y entre ellos el cáncer pulmonar.^(40, 41)

1.2.6. TIPOS DE INTOXICACIÓN POR BENCENO.

1.2.6.1 INTOXICACIÓN AGUDA, SIGNOS Y SÍTOMAS.

La exposición aguda al benceno, por inhalación, ejerce sus efectos sobre el sistema nerviosos central⁽²⁰⁾. El cual produce: Irritación de ojos, nariz y aparato respiratorio, también náuseas, mareos, cefalea, pérdida de la conciencia, convulsiones, parálisis, muerte, así también, arritmia ventricular (sensibilidad del miocardio a la epinefrina) y hemorragia en múltiples órganos, incluyendo el cerebro.^(42, 43)

Las exposiciones en la población en general que dan como resultado efectos de toxicidad aguda están usualmente relacionadas a accidentes y al mal uso o abuso del benceno. Muchas muertes y efectos serios en la salud resultan después de una exposición deliberada al benceno de los inhaladores de colas y otros productos los cuales contienen al benceno como solvente. Los niveles sanguíneos en la gente que murió como resultado de la inhalación de colas tuvieron como rango desde 0,65 a 0.94 mg/L. La autopsia observada en éstos individuos incluyo hemorragia pulmonar e inflamación, congestión renal y adema cerebral. ⁽²⁷⁾

Para la salud ocupacional es más importante la prevención y el control de exposiciones ocupacionales a bajas concentraciones de benceno, durante un periodo de tiempo determinado, que pueden originar una enfermedad conocida como benzolismo.

La dosis oral simple aguda letal en humanos se ha estimado en 10 mL de benceno (8.8 g). Signos clínicos de toxicidad después de una exposición oral aguda incluyen caminar tambaleante, vómito, pulso rápido y débil, somnolencia, pérdida de la conciencia, delirio, neuritis, depresión profunda del S.N.C y colapso. Dosis orales altas pero subletales pueden producir uno o más de los siguientes síntomas: vértigo, disturbios visuales, euforia, excitación, palidez, agitación, lasitud y constricción del pecho, dolor de cabeza, fatiga, somnolencia y peligro inminente de muerte. Además de los reportes encontrados de autopsias, se ha reportado a la ingestión del benceno como la causa de úlcera gastrointestinal. ⁽²⁷⁾

No hay estudios disponibles acerca de la toxicidad aguda del benceno después de una exposición dérmica

1.2.6.2 INTOXICACION CRÓNICA, SIGNOS Y SÍNTOMAS.

Los efectos más significativos sobre la salud de la exposición a corto y largo plazo al benceno son: hemotoxicidad, inmunotoxicidad, neurotoxicidad y

carcinogénesis. Han sido reportados tres tipos de efectos sobre la medula ósea en respuesta a la exposición al benceno; estos son: depresión principalmente anemia aplásica, cambios cromosómicos y carcinogénesis. ⁽⁴⁴⁾

Los primeros síntomas de intoxicación crónica surgen como un aumento de la tendencia, por parte del trabajador, a adquirir infecciones, en razón de la disminución de glóbulos blancos. Por otro lado, la disminución de las plaquetas, que actúan en la coagulación sanguínea, conlleva a un fácil sangrado de heridas, formación de hematomas y hemorragias espontáneas en nariz y boca. ⁽⁴⁴⁾

Efecto inmunológico

Se afectan con mayor o menor intensidad las series hemáticas blanca, roja y las plaquetas. La afección puede llegar a panmielotisis o a leucemia hemorrágica. La anemia puede ser muy importante, hasta de 1.000.000 de hematíes, hipercromía o hipocromía ligera. Se trata, por encima de todo, de una anemia aplásica. ⁽⁴⁵⁾

La leucopenia puede ser inferior a 2000 leucocitos por mm³, incidiendo especialmente sobre los polinucleares polimorfos. Las plaquetas disminuyen notablemente cuando el cuadro se ha establecido. Las fosfatasas alcalinas leucocitarias están por debajo de lo normal, por un mecanismo aún desconocido. ⁽⁴⁵⁾

El sistema inmune, incluye los componentes innatos y adquiridos. Estos efectos incluyen una disminución de las inmunoglobulinas del suero ⁽⁴⁶⁾, una respuesta de anticuerpos anti-benceno ⁽⁴⁷⁾, una disminución del nivel de complemento ⁽⁴⁸⁾ y de los niveles de glóbulos blancos ⁽⁴⁹⁾, así como, alteraciones en sub-poblaciones de linfocitos. ⁽⁴⁸⁾

En 10 de 35 trabajadores, en los cuales se tomó la sangre durante las horas de trabajo, se encontró un efecto adverso de aglutinación con los autos leucocitos.

Además, se encontró que los sueros de los 35 trabajadores tenían incrementos de inmunoglobulinas IgM y bajos los niveles de las inmunoglobulinas IgG e IgA. La exposición simultánea de estos trabajadores a otros solventes además del benceno, hace difícil la interpretación de estos resultados. La autoinmunidad, exhibida como la presión de los anticuerpos en contra de los leucocitos, plaquetas y eritrocitos en el suero de trabajadores expuestos, fue reportada en 1962 por Renova. Además, se reportó que los trabajadores expuestos a concentraciones tan bajas como 96 mg/m³ (30 ppm) tienen una alta susceptibilidad a las alergias. (27)

Efectos cromosómicos

Recientemente se han observado aberraciones cromosómicas tanto estructurales como numéricas en los linfocitos y en células de la médula ósea de individuos ocupacionalmente expuestos al benceno. En la actualidad, generalmente se acepta que el benceno es un clastógeno humano. Se ha observado un incremento en el número de aberraciones cromosómicas estables e inestables en hombres aún 2 años después de cesar la exposición en el lugar de trabajo. Se ha encontrado más del 70% de linfocitos aneuploide en cinco mujeres con hemopatía bencénica; los efectos son demostrables aún cinco años después de la exposición. (50)

Con la finalidad de definir si es que el benceno y sus metabolitos producían cierto daño, preferentemente, en cromosomas humanos, Sasiadek y cols. en 1989 examinaron los cariotipos de 33 trabajadores expuestos a menos de 99 mg/m³ (31 ppm). A este nivel no se encontraron síntomas clínicos o hematológicos en 31 trabajadores, pero se observó pancitopenia en 2 trabajadores. Roturas y lagunas no al azar en cromátidas fueron observadas en el grupo expuesto; los cromosomas 2, 4, 9 son los más propensos a la rotura y los cromosomas 1 y 2 son los más propensos a las quebraduras (27). Estos estudios que corroboraron la clastogenicidad del benceno en humanos han sido realizados y reportados por Irac (1982), Dean (1985) y Kalf (1987). (27, 51)

Los compuestos hidroxilados (fenol, catecol, hidroquinona y 1, 2, 4-trihidroxibenceno) una vez activadas forman uniones covalentes de alta afinidad, con el material genético dando lugar a la formación de aductos desencadenando alteraciones moleculares o alteraciones celulares. Dichos metabolitos son ciertamente más polares y reactivos (naturaleza electrofílica) capaces de atacar rápidamente a moléculas celulares nucleofílicas como proteínas y ácidos nucleicos (figura 4).

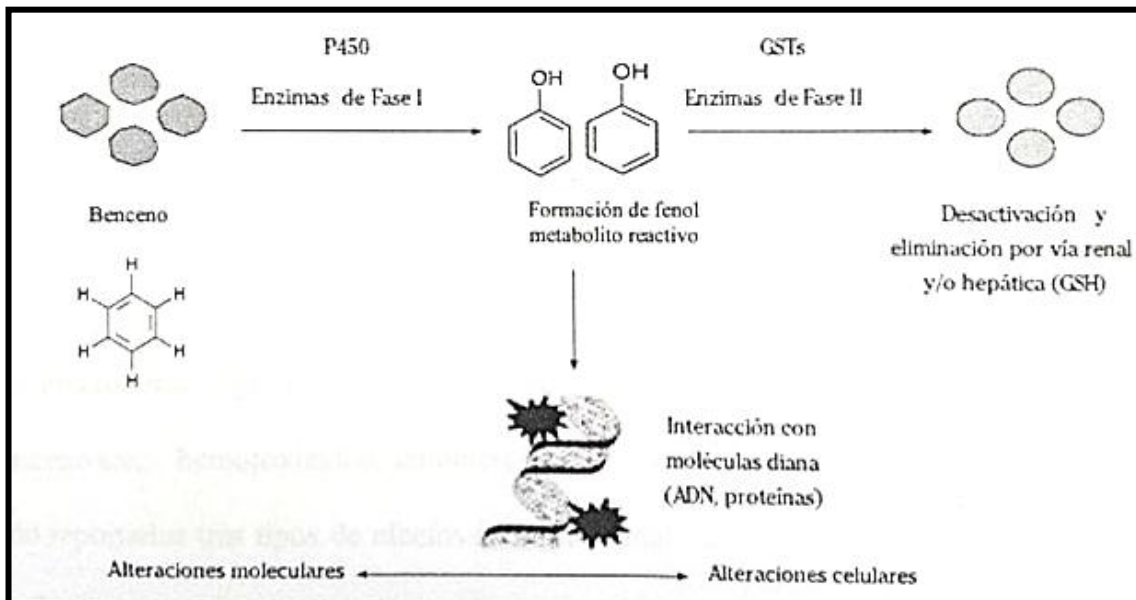


Figura N° 4. Mecanismo de formación de aductos por metabolitos reactivos del benceno.

Efectos carcinogénicos

La aplasia medular, llamada también bencenismo o benzolismo, puede aparecer varios años después de haber cesado la exposición, su pronóstico es grave, con una mortalidad entre el 10 y el 50%.⁽⁵²⁾

La Conferencia Americana de Higienistas Industriales Gubernamentales (ACGIH), propuso en la última revisión de los valores límite de umbral (TLVs), clasificar al Benceno como cancerígeno (A1), demostrado en humanos⁽⁵³⁾. Los estudios epidemiológicos proporcionan evidencias para una asociación causal

entre la exposición al benceno y la leucemia mielógena aguda ^(54,55). Los datos sobre los efectos reproductivos de la exposición ocupacional al benceno sugieren que puede perjudicar la fertilidad en la mujer; sin embargo, los resultados no son concluyentes, porque los estudios son limitados. El benceno atraviesa libremente la barrera placentaria; sin embargo, en experimentos realizados con animales, a dosis incluso tóxicas para la madre, no se ha demostrado que tenga efectos teratógenos. ⁽⁵⁶⁾

1.2.7. Tratamiento

Por ingestión: >0.5 – 1mL/Kg: emesis o lavado gástrico cuidadoso; oxígeno; respiración asistida; control del EGG (la fibrilación ventricular puede producirse precozmente); administrar diazepam para controlar las convulsiones; transfusión de sangre para la anemia grave; no administrar adrenalina. ⁽⁴⁴⁾

1.3 TOLUENO.

1.3.1 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS.

El tolueno es un líquido incoloro, inflamable, móvil, de olor fuerte característico similar al benceno, sus vapores son explosivos. Es menos denso que el agua; su densidad, D= 0,872 a 20°; su punto de ebullición es de + 109°. ^(57,58)

El tolueno es un homólogo del benceno y se diferencia de este por la presencia de un grupo metilo, Esta pequeña diferencia estructural hace que el tolueno sea más liposoluble y menos volátil que el benceno. ⁽⁵⁷⁾

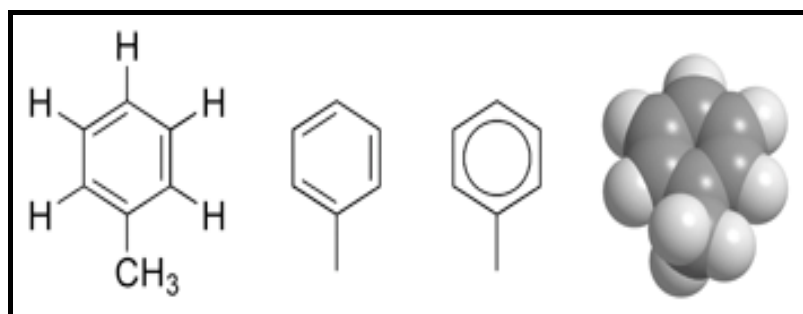


Figura N°5. Estructura química del tolueno

1.3.2 USOS.

Se usa como disolvente de aceites, resinas, caucho natural (en una mezcla con ciclohexano) y caucho sintético, alquitrán de hulla, asfalto, brea y acetilcelulosas (en una mezcla caliente con etanol), como solvente y diluyente de pinturas y barnices de celulosa y como diluyente de tintas para fotograbado. ⁽⁵⁹⁾

1.3.3 FUENTES DE CONTAMINACIÓN.

- Se presenta naturalmente en el petróleo crudo y en el árbol de Tolú.
- Fuentes artificiales, lo cual depende de la producción y uso que se le da al tolueno.

Se nombran tres fuentes artificiales que son:

- a) Las fuentes de la producción, que consisten en las pérdidas del tolueno durante el proceso. ⁽¹⁷⁾
- b) Las fuentes del uso, se produce la liberación del aire ambiental al usar el tolueno.
- c) Las fuentes inadvertidas, como son la emisión del tolueno a través del uso de la gasolina. ⁽¹⁷⁾

1.3.4 TOXICOCINÉTICA.

1.3.4.1 ABSORCIÓN

El tolueno se absorbe sobre todo por la inhalación del vapor, se estima que la absorción pulmonar del vapor equivale del 40% al 60% del total de la cantidad inhalada. ⁽⁵⁹⁾

La absorción cutánea es posible por contacto directo con el líquido, pero es insignificante con el vapor ⁽⁵⁹⁾. El rango de absorción del tolueno en humanos está entre 14 y 23 mg/cm²/hora . ⁽⁶⁰⁾

Desde que es sabido que el tolueno se absorbe a través de la matriz lipídica de la membrana, su absorción puede ocurrir en la boca, el estómago y el intestino delgado. La cantidad de tolueno absorbido por cada órgano del tracto gastrointestinal depende del tiempo de contacto, el área de absorción y la partición entre la membrana lipídica y los lípidos del tracto gastrointestinal.

1.3.4.2 DISTRIBUCIÓN.

Se distribuye rápidamente en el organismo observándose una mayor concentración en el tejido adiposo, seguido por la médula ósea, glándulas suprarrenales, riñones, hígado, cerebro y sangre ^(60,61). La cantidad de tolueno retenida en el organismo está en función del porcentaje de grasa presente. ⁽⁶¹⁾

Existe una correlación positiva entre los niveles de tolueno en el aire alveolar y los niveles de tolueno en sangre. En los glóbulos rojos el tolueno aparece asociado con la hemoglobina, se cree que el tolueno interactúa con el núcleo hidrofóbico de la hemoproteína. La interacción del tolueno con los glóbulos rojos incrementa la cantidad de tolueno que puede ser transportado a las diferentes partes del cuerpo incluyendo el cerebro. El tolueno absorbido es

distribuido a tejidos ricos en grasas y tejidos altamente vascularizados como el cerebro. ⁽⁶⁰⁾

Al incrementarse la circulación sanguínea por ejercicios físicos se producen condiciones favorables para una alta absorción en los músculos esqueléticos, corazón, SNC (especialmente el cerebro), y tejido adiposo. Consecuentemente, hay una disminución en la concentración del tolueno en el hígado, riñones y tracto gastrointestinal. ⁽⁴⁴⁾

La distribución por exposición oral del tolueno es similar a la que ocurre vía inhalatoria. ⁽⁶⁰⁾

No hay reportes disponibles con respecto a la distribución del tolueno por exposición en humanos después de una exposición dérmica. ⁽⁶⁰⁾

1.3.4.3 TRANSFORMACIÓN Y METABOLITOS.

Casi todo el tolueno absorbido en el organismo sufre una rápida biotransformación. Del 60% al 80%, aproximadamente, el tolueno es metabolizado para transformarse en ácido benzoico por oxidación del radical metilo, que se convierte en radical carboxílico. El ácido benzoico se combina entonces con la glicina para formar ácido hipúrico, solamente una pequeña fracción de ácido benzoico puede combinarse con ácido glucorónico. ⁽⁵⁹⁾

Menos del 1% del tolueno absorbido se metaboliza transformándose en ortocresol (Figura 6), que no es un elemento constituyente normal de la orina. ⁽⁶²⁾

El 20% del tolueno absorbido se excreta inmodificado por el aire espirado. La fracción retenida en el organismo (80%) es metabolizada por los microsomas del hígado por el sistema monooxigenasa (citocromo P-450 isozyma), que

hidroxila al tolueno en su cadena lateral a alcohol bencílico (radical metilo pasa a carboxilo), posteriormente, las enzimas alcohol-deshidrogenasa (ADH) y aldehído-deshidrogenasa (AIDH) lo transforman en ácido benzoico que, por conjugación con la glicina, forma ácido hipúrico, que es el principal metabolito urinario debido a la excreción renal que suele producirse en los túbulos proximales (figura 4).^(60,63,64) La hidroxilación del anillo para formar orto-cresol o para-cresol representa menos del 5% del total de metabolitos formados.⁽⁶⁰⁾

Estudios realizados in vitro el CYP2E1 es la más activa CYP isoenzima para formar el alcohol bencílico y el CYP1A2 es la más activa para formar orto-cresol y para-cresol.⁽⁶⁰⁾

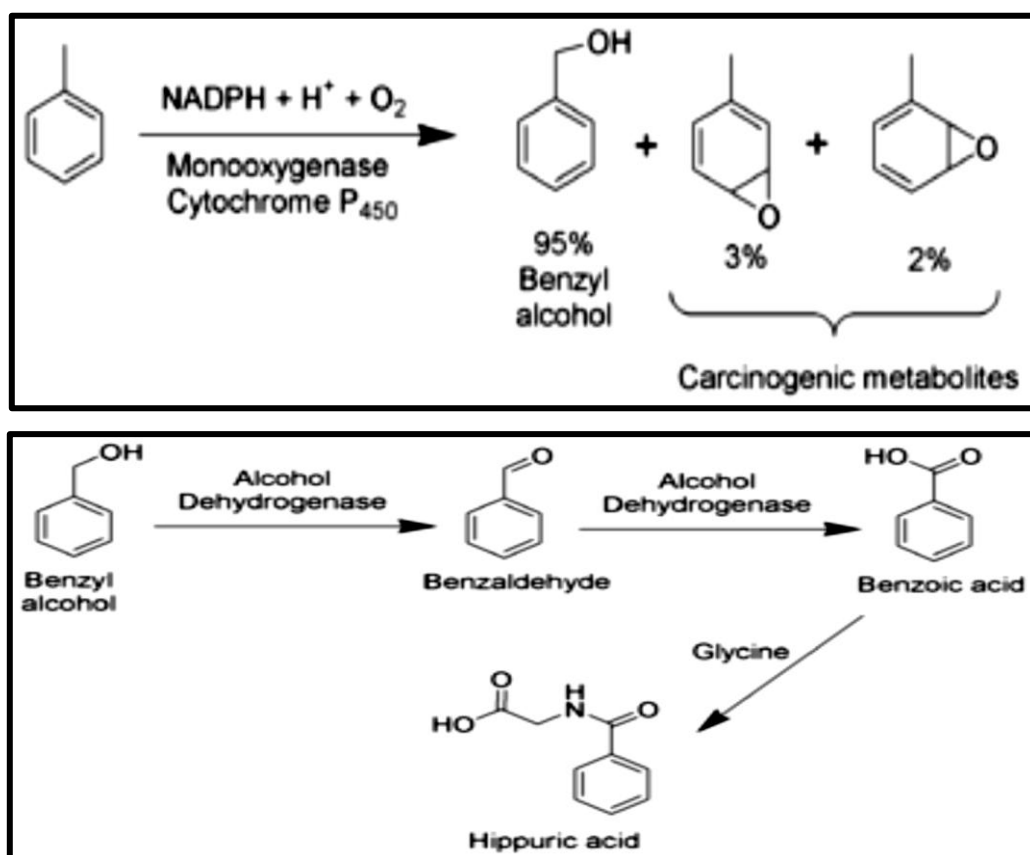


Figura 6. Metabolismo del tolueno⁽⁶⁰⁾

Nakajima demostró que el CYP2E1, en bajas concentraciones de tolueno, contribuye con la formación de alcohol bencílico y para-cresol.; el CYP1A1/2

contribuye con la formación del orto-cresol y para-cresol; y el CYP2B1/2 y el CYP2C11/6 (en altas concentraciones de tolueno) contribuye con la formación de alcohol bencílico, orto-cresol y paracresol.

También demostró que el CYP2E1 es el más activo en la formación de alcohol bencílico, seguido por el CYP2B6, CYP2C8, CYP1A2 y CYP1A1. Las actividades del CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A3, CYP3A4 y CYP3A5, son negativas en el metabolismo del tolueno. El CYP1A2 también estuvo activo durante la formación de orto-cresol y para-cresol (22% y 35% del total de metabolitos). El CYP2E1 y CYP2B6 catalizaron la formación de para-cresol (11-12% del total de metabolitos).⁽⁶⁰⁾

Pequeñas cantidades de ácido benzoico pueden ser conjugadas con ácido glucorónico y excretadas como ácido benzoilglucorónico en la orina. Menores cantidades (menos del 1%) de tolueno sufren una hidroxilación a las formas o, m, y p cresol, las cuales son excretadas en la orina como sulfato o glucorónidos conjugados.⁽⁶⁵⁾

Como se mencionó anteriormente, se piensa que el alcohol bencílico es convertido en ácido benzoico por las enzimas alcohol deshidrogenasa y aldehído deshidrogenasa, luego la formación del ácido hipúrico a partir del ácido benzoico es catalizada por las enzimas acilCoA sintetasa y acil-CoA aminoácido N-aciltransferasa. La conjugación del ácido benzoico con el ácido glucorónico para formar benzoíloglucurónido es catalizado por la enzima UDP glucuroniltransferasa.

El hígado es el principal órgano donde ocurre el metabolismo del tolueno, y es sustentado por la alta concentración de CYP isoenzimas en comparación con otros órganos.⁽⁶⁰⁾

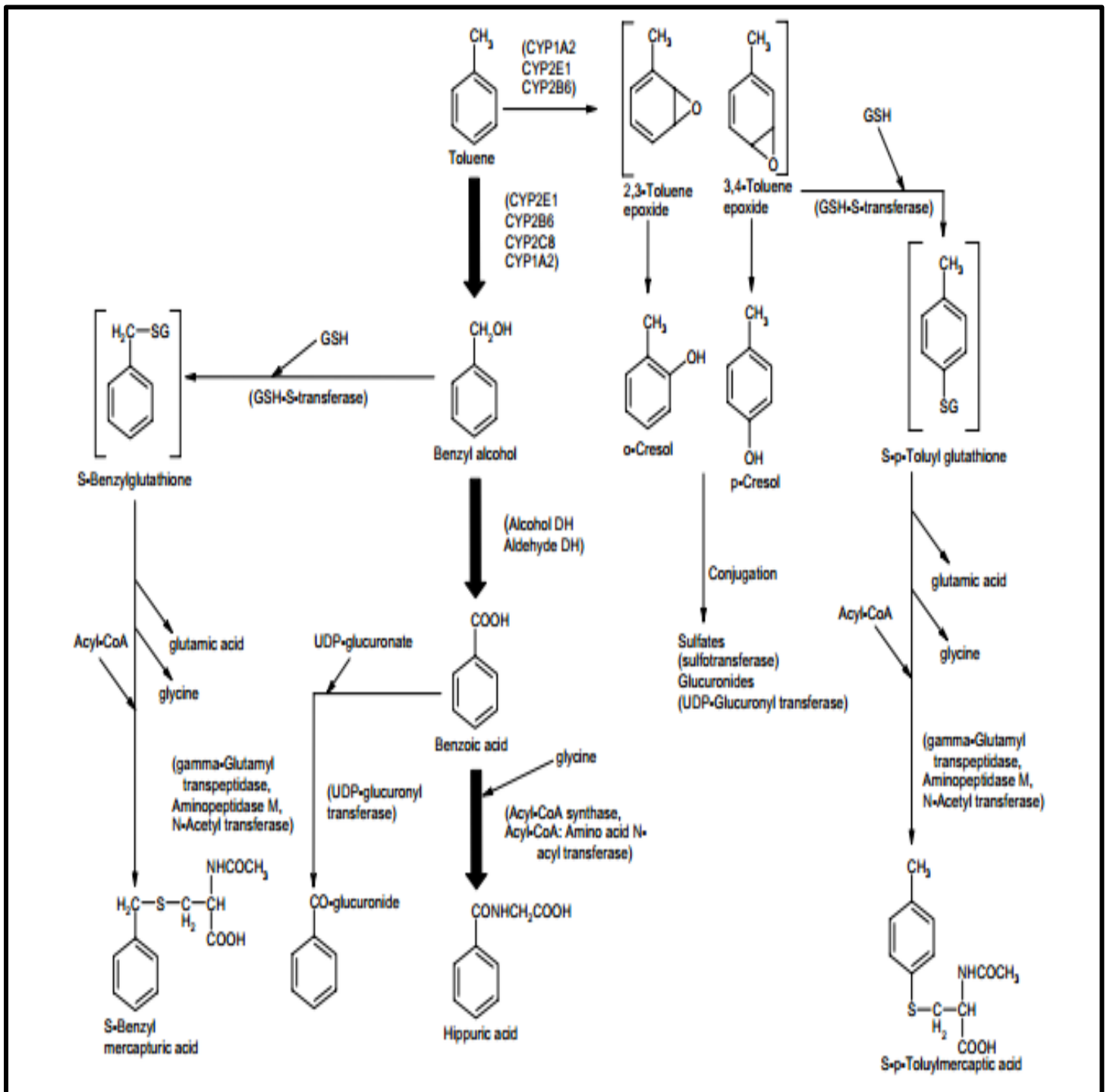


FIGURA N°7: PARTICIPACIÓN DE LAS ISOZIMAS CYP EN EL METABOLISMO DEL TOLUENO ^(59,62)

Después de la administración oral, el paso inicial en la transformación metabólica del tolueno a ácido benzoico, parece ser la hidroxilación del tolueno a alcohol bencílico por el sistema microsomal oxidasa función mixta. En ratas, conejos y hombres aproximadamente 20% de la dosis es excretada como tal viapulmones, mientras que aproximadamente el 80% es convertido en ácido benzoico y es excretado en la orina ya sea libre o conjugado con la glicina como ácido hipúrico. Además, se ha encontrado que el tolueno es excretado como ácido bencilmercaptúrico en pequeñas cantidades en ratas. ⁽⁶⁶⁾

Se ha demostrado que la introducción de las oxidasas hepáticas de función mixta, por pretratamiento de ratas hembras adultas por 4 días con fenobarbital, incremento el metabolismo del tolueno al ser administrado. Un claro aumento de los niveles de ácido hipúrico en orina ya fue hallado después de 2 horas en comparación con los niveles en ratas a las que sólo se les administro tolueno. Altos niveles de ácido benzoico fueron encontrados en la sangre comparados con ratas no inducidas. El tratamiento de ratas con fenobarbital aumento el metabolismo in vivo del tolueno y resulto en un incremento de la tolerancia en las ratas para la acción narcótica del tolueno. La rápida desaparición del tolueno de la sangre a causa del metabolismo acelerado, junto con la sensibilidad reducida del SNC, podría explicar los cortos tiempos de sueño luego de la inyección del tolueno. ⁽⁶⁷⁾

1.3.4.4. ELIMINACIÓN Y EXCRECIÓN.

El 20% aproximadamente, del tolueno absorbido es exhalado y con la orina solamente se excretan algunos vestigios (0.06%, aproximadamente). ⁽⁵⁹⁾

El principal metabolito, que es el ácido hipúrico, es rápidamente eliminado con la orina. En las condiciones normales de exposición profesional, el ácido hipúrico es eliminado casi enteramente a las 24 horas de terminarse la exposición.

⁽⁵⁹⁾

El tolueno absorbido a través de esta vía inhalatoria es excretado principalmente en la orina en forma de metabolitos y el tolueno no metabolizado es excretado en el aire exhalado. ^(60, 68)

A través de la vía dérmica, se sabe que el tolueno no metabolizado es excretado a través de la inhalación, pero no se tienen datos sobre la excreción urinaria de sus metabolitos. ⁽⁶⁰⁾

No se han reportado estudios sobre eliminación del tolueno después de una exposición oral. ⁽⁶⁰⁾

El ácido hipúrico se excreta por la orina con una vida media biológica de unas 3 horas. Su eliminación es completa a las 18 horas tras finalizar la exposición. La vida media biológica del tolueno en la sangre y el aire alveolar es de unas 20 horas. ^{(57, 63, 69, 70).}

La determinación del contenido de ácido hipúrico en la orina constituye un buen indicador biológico de exposición, teniendo en cuenta que pueden existir variaciones individuales y que la orina de trabajadores no expuestos puede contener ácido hipúrico procedente de alimentos, en especial frutas y hortalizas; además de alimentos que contienen preservantes como benzoatos y ácido benzoico. ^(57,71)

Actualmente, se señala como Valor Límite de Exposición diaria al tolueno (VLA-ED) 50 ppm (192mg/m³), y por lo tanto, el Valor Límite Biológico de Exposición al tolueno, con base en el metabolito bioindicador del ácido hipúrico, es de 1.6 g/g Creatinina, valor que fue propuesto por la AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS en los Índices Biológicos de Exposición (Biological Exposure Indices, BEIs) del 2003. ⁽⁷¹⁾

1.3.5 TOXICODINAMIA.

Los órganos designados críticos para el tolueno son el sistema nervioso central, debido a la acumulación de tolueno en los tejidos ricos en lípidos (las concentraciones del tolueno son más altas en el cerebro y los tejidos adiposos que en la sangre).⁽⁷²⁾

En un estudio, se determinó que la exposición al tolueno no altera el contenido total de fosfolípidos y colesterol a nivel de la membrana celular cerebral en ratas, sin embargo, se encontró una disminución del 24% en el contenido de fosfolípido sinaptosomal, sin alterarse el contenido de colesterol a este nivel. La razón entre el contenido de fosfolípidos y colesterol es un índice indirecto de la fluidez de la membrana, esta razón no cambia frente a la exposición a tolueno, por lo que se sugiere que el tolueno no afecta la fluidez de la membrana. La disminución de los fosfolípidos es el resultado de la disminución específica de fosfatidiletanolamina. Cuando la fosfatidiletanolamina disminuye, podemos asegurar que el tolueno altera la función de la membrana sinaptosomal por metilación fosfolípídica, la cual es una reacción que utiliza fosfatidiletanolamina como sustrato inicial. El tolueno disminuye la incorporación de grupos metilo en los lípidos cuando el donador de grupos metilo es la [3H]-metionina, pero no afecta la metilación cuando el donador de metilos es [3H]-adenosil metionina, esta información sugiere que el tolueno induce una disminución específica de la fosfatidiletanolamina sinaptosomal y la inhibición de la metilación fosfolípídica puede alterar la función sináptica normal, lo cual juega un rol crítico en el mecanismo de acción del tolueno a nivel del sistema nervioso central.⁽⁷³⁾

En un estudio in vitro, la exposición al tolueno de las mitocondrias aisladas de hígado de rata, a una concentración de 0.5 – 2.5 milimoles causó un aumento en la velocidad de la respiración mitocondrial, sugiriendo que este solvente desacopla el transporte de electrones de la fosforilación oxidativa en la mitocondria, conduciendo a una depleción de ATP mitocondrial. Mientras que a

una concentración de 5 milimoles, causó una fuerte inhibición de la respiración mitocondrial, sugiriendo así, una pérdida completa de la función mitocondrial asociada con energía. Se examinaron los efectos de la adición de concentraciones crecientes de tolueno a una mitocondria estimulada previamente para la acumulación de Ca^{2+} , observándose la liberación de este ión que coincide con el aumento en la velocidad de respiración. El efecto desacoplador del tolueno observado en este estudio, pone en peligro las funciones vitales de la célula; en especial en órganos que muestran una alta demanda de energía como el cerebro y el hígado, principales blancos toxicológicos del tolueno en humanos y otros vertebrados.

Se sabe que la inhibición de la cadena respiratoria usualmente aumenta la generación de EROs El tolueno es capaz de causar desarreglos en la membrana celular, seguido por la producción de superóxidos. ⁽⁷⁴⁾

La población está expuesta al tolueno a través de la inhalación del vapor en el aire, el humo de cigarrillos y en menor extensión, por ingestión de alimentos o agua contaminada. Ciertos grupos de individuos están expuestos ocupacionalmente a niveles altos de tolueno. Niveles permisibles de la exposición ocupacional establecidos en varios países varían desde 200 a 750 mg/m^3 (53 - 200 ppm) como un promedio ponderado en el tiempo (TWA) de un día de 8 horas y una semana de 40 horas. Una concentración máxima permisible (MAC) de su 50 a 100 mg/m^3 (13 - 26 ppm) ha sido adoptada por otros países. ⁽⁷¹⁾

Los mecanismos de efectos cromosómicos del tolueno se asemejan al benceno ya que de los solventes pertenecen a los hidrocarburos aromáticos policíclicos que metabolizados en el hígado por distintas reacciones de oxidación catalizadas a través del sistema citocromo P-450IIEl producen grupos electrofílicos o grupos que se pueden convertir en electrofílicos metabólicamente (epóxidos, hidroxilaciones) capaces de atacar rápidamente a moléculas celulares nucleofílicas como proteínas y ácidos nucleicos. Formando aductos con bases

púricas, especialmente desencadenando alteraciones moleculares o alteraciones celulares.

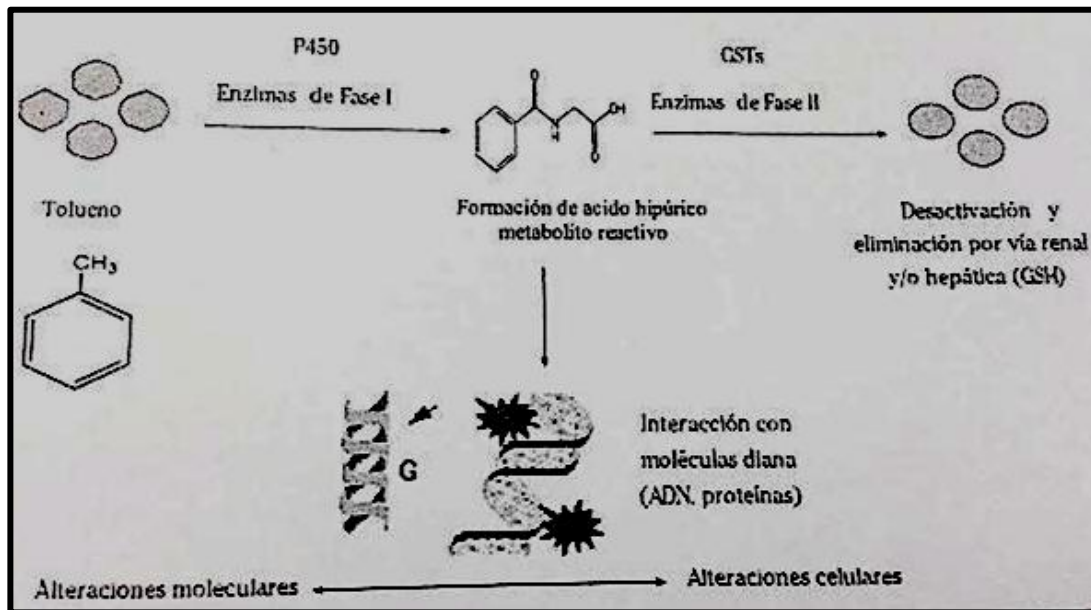


Figura N° 8: Mecanismo de formación de aductos por metabolitos reactivos del tolueno

1.3.6 TIPOS DE INTOXICACIÓN POR TOLUENO.

1.3.6.1 INTOXICACIÓN AGUDA, SIGNOS Y SÍNTOMAS.

Por inhalación: produce ebriedad semejante a la producida por el alcohol que progresa a anestesia, irritación leve de la nariz, ojos o tracto respiratorio, euforia, depresión del Sistema Nervioso Central, posiblemente disminuya la fagocitosis de leucocitos, fatiga, debilidad, confusión, dolor de cabeza, náuseas, insomnio, parestesia. ^(44, 75, 76)

El tolueno tiene sobre todo un efecto narcótico. En casos de fuerte exposición, puede manifestarse inconsciencia, aún al cabo de pocos minutos, sin síntomas precursores. Se han registrado casos de muerte por exposición accidental durante

el trabajo.

Se han observado lesiones hepáticas y renales transitorias en casos de intoxicación aguda, así como irritación de las vías respiratorias que a veces ha causado neumonitis química. ^(77,78)

Los efectos agudos de dosis individuales del tolueno en el hombre son resumidos en la cuadro 1. El nivel de 9.4mg/m³ parece ser el umbral del olor, mientras que niveles de 37500mg/m³ y más están siendo asociados con narcosis. ⁽⁷⁹⁾

Cuadro 1. Relación dosis-respuesta para los efectos agudos de seres humanos expuestos a corto plazo al vapor de tolueno	
DOSIS	EFEECTO
9.4 mg/m ³ (2.5 ppm)	Umbral de olor
138.8 mg/m ³ (37ppm)	Probablemente perceptible a más seres humanos.
188 - 375 mg/m ³ (50 - 100 ppm)	Quejas subjetivas (fatiga, somnolencia, dolor de cabeza moderado) pero probablemente no se observa deterioro del tiempo de reacción o coordinación.
750 mg/m ³ (200 ppm)	Ligera irritación de la garganta y de los ojos; tiempo de reacción ojo mano prolongado, algún deterioro en la función cognitiva; ligero dolor de cabeza, mareo, sensación de intoxicación; efectos tardíos; fatiga, confusión general, insomnio moderado.
1125 mg/m ³ (300 ppm)	Signos detectables de incoordinación pueden ser esperados durante periodos de exposición mayores a 8h.

500 mg/m ³ (400 ppm)	Irritación de los ojos, garganta y lacrimación; parestesia de la piel, signos groseros de incoordinación; confusión mental esperada durante periodos de exposición mayores a 8h.
1875 - 2250 mg/m ³ (500 600 ppm)	Anorexia, vértigo sobre la marcha, nauseas, nerviosismo (persiste al día siguiente), pérdida momentánea de la memoria, reducción significativa en el tiempo de reacción.
3000 mg/m ³ (800 ppm)	Nausea pronunciada (después de 3h de exposición), confusión, falta de autocontrol, nerviosismo extremo, fatiga muscular e insomnio duradero por
5625 mg/m ³ (1500 ppm)	Probablemente no letal para periodos de exposición de más de 8h; probable incoordinación; debilidad
15000 mg/m ³ (4000 ppm)	Podría causar probablemente rápido deterioro del tiempo de reacción y coordinación, exposición de 1h o más tiempo podrían llevar a narcosis y posiblemente a la muerte.
37500 - 112500 mg/m ³ (10000 30000 ppm)	Ataque de narcosis dentro de unos pocos minutos, exposiciones mayores podrían ser letales.

1.3.6.2 INTOXICACIÓN CRÓNICA SIGNOS Y SÍNTOMAS.

A Dosis Altas: Efectos sub agudos (menos de 1 año). Produce: dolor de cabeza anorexia, nauseas, mal sabor, incoordinación pérdida temporal de la memoria, palpitaciones, fatiga, debilidad, deterioro en el tiempo de reacción o posible depresión de la medula ósea (puede ser causado por contaminantes en el tolueno), posible macrocitosis y hepatomegalia. ^(44, 59)

A Dosis Altas: Efectos crónicos (menos de 1 año). Son los siguientes:

adicción, encefalopatía temporal, atrofia cerebral con ataxia, ansiedad, labilidad emocional, reflejo de la nariz, EEG y neumoencefalograma anormales, daño hepático renal, dermatitis reductora de grasas. ^(44, 59)

A Dosis Bajas: Efectos sub agudos (menos de 1 año). Por inhalación:

- EG anormal.
- Cambios en las glicoproteínas seromucoïdales y hepatoglobulinas del suero.
- Las pruebas de funcionamiento del hígado son normales. ^(44, 59)

1.3.7 TRATAMIENTO.

Por ingestión: mayor de 0.5 - 1 mL/Kg: emesis o lavado gástrico cuidadoso; oxígeno; respiración asistida; control del ECG (la fibrilación ventricular puede producirse precozmente); administrar diazepam para controlar las convulsiones; transfusión de sangre para la anemia agrave; no administrar adrenalina. ⁽⁴⁴⁾

1.4 XILENO

1.4.1 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

Los xilenos o xiloles (isómeros del dimetilbenceno) pertenecen a la familia de los hidrocarburos aromáticos. A temperatura ambiente son unos líquidos incoloros, de olor dulce, perceptible a concentraciones del orden de 1 ppm, poco volátiles y prácticamente insolubles en agua pero solubles en la mayoría de los disolventes orgánicos. ⁽⁸⁰⁾

Existen tres isómeros del xileno según la posición relativa de los grupos metilo en el anillo de benceno: orto- (o-), meta- (m-) y para- (p-). Son también conocidos por 1,2-dimetilbenceno, 1,3-dimetilbenceno y 1,4-dimetilbenceno, respectivamente. ⁽⁵⁹⁾

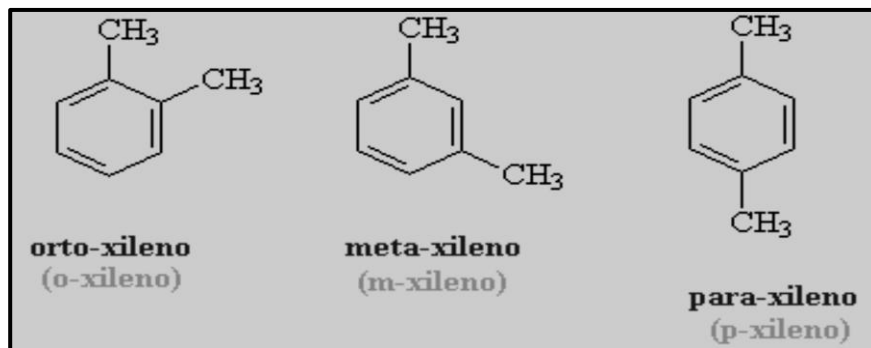


Figura N°9: Estructura química del xileno

El producto comercial, que denominamos genéricamente xileno, es una mezcla de un 60 – 70 % de m-xileno, 10 – 25 % de p-xileno, 10 – 20 % de o-xileno, 6 – 10 % de etilbenceno y pequeñas cantidades de otros hidrocarburos, aunque estas proporciones pueden variar en función del suministrador. ⁽⁸⁰⁾

1.4.2 USOS

El xileno se utiliza como diluyente de pinturas y barnices, en productos farmacéuticos, fabricación de insecticidas, en la industria del caucho, como aditivo de alto octanaje en combustibles de aviones, en la síntesis de colorantes y en la producción de ácidos y anhídridos ftálicos.

En el ámbito sanitario, debido a que el xileno es un buen disolvente de la parafina, se utiliza en procesos de inclusión, tinción y montaje de preparaciones de anatomía patológica. ⁽⁸⁰⁾

1.4.3 FUENTES DE CONTAMINACIÓN

Ocurre en el petróleo y el alquitrán y se produce en cantidades pequeñas durante incendios forestales. ⁽⁸¹⁾

1.4.4 TOXICOCINÉTICA

1.4.4.1 ABSORCIÓN

Debido a las propiedades lipofílicas del xileno, es rápidamente absorbido por todas las rutas de exposición. Por vía aérea, pasados los 10 minutos de exposición, la cantidad de xileno absorbida corresponde aproximadamente al 65 % de la cantidad inhalada. El resto se elimina en aire exhalado. ⁽⁸⁰⁾

El xileno líquido es absorbido por la piel. Para el m-xileno la absorción es de 2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$. Esto supone que la inmersión de las dos manos en xileno durante 15 minutos equivale a permanecer en una atmósfera de 100 ppm durante el mismo período de tiempo. ⁽⁸⁰⁾

La absorción gastrointestinal no está estudiada. Probablemente será elevada.

Hay poca información sobre la absorción de xileno en los seres humanos y los animales después de la ingestión. La excreción de metabolitos urinarios indicó que se había producido la absorción después de dosis orales de 40 o 80 mg / kg de o-xileno o m-xileno en los seres humanos ⁽⁸²⁾. Aunque la absorción no estaba completamente cuantificada, la recuperación de metabolitos específicos demostró que al menos 34% de o-xileno y 53% de m-xileno se habían absorbido de las dosis administradas de 40 mg / kg.

Resultados de los estudios experimentales con seres humanos indican que m-xileno se absorbe después de la exposición dérmica; Sin embargo, el grado de penetración y absorción de m-xileno a través de la piel no es tan grande como la que resulta de la inhalación ⁽⁸³⁾. La absorción dérmica puede ocurrir a través de la exposición a los vapores de m-xileno, así como a través del contacto dérmico directo con el disolvente ^(83,84). La absorción de m-xileno a través de la piel se midió a una velocidad de permeación máxima, se produce entre 15 y 25 minutos a un flujo de 46 nmol / cm^2 / minuto. ⁽⁸³⁾

1.4.4.2 DISTRIBUCIÓN

El equilibrio de distribución entre la sangre y los tejidos se alcanza en 6 horas, excepto en los tejidos adiposos que puede ser de varios días. ⁽⁸⁰⁾

Las propiedades lipofílicas permiten el paso a través de la membrana alveolar y su acumulación en el SNC. ⁽⁸⁵⁾

El ejercicio físico modifica la distribución tisular. La concentración sanguínea se multiplica de 2 a 5 veces en el caso de ejercicio físico intermitente. Tras una exposición de varios días consecutivos, existe una acumulación de xileno en el organismo como lo demuestra una elevación del 20 % de la concentración sanguínea matinal al finalizar una semana de exposición llevada a cabo por voluntarios. ⁽⁸⁰⁾

No se localizaron estudios sobre la distribución en los seres humanos después de la exposición oral a xileno o mezcla de isómeros de xileno. En ratas administradas m-xileno por sonda, la grasa contenía la concentración más alta del tejido de la radiactividad; se encontró aproximadamente el 0,3% de la dosis en la grasa en las mujeres y el 0,1% de la grasa en los hombres. ⁽⁸⁶⁾

No se localizaron estudios sobre la distribución de xileno en los seres humanos después de la exposición dérmica a xileno mixto o isómeros individuales. Extremadamente información limitada sobre la distribución se encuentra en los animales después de la absorción dérmica. Un estudio mostró que sólo el 0,01% de la dosis administrada de xileno se pudo encontrar unido a la piel en el sitio de aplicación 48 horas después de la aplicación tópica ⁽⁸⁷⁾. Esta cantidad se duplica si el xileno aplicado fue adsorbido en suelos arcillosos o arenosos. La matriz de suelo de arcilla también aumentó la cantidad de m-xileno encuentra en la grasa.

1.4.4.3 TRANSFORMACIÓN Y METABOLISMO

En el hombre, el 95 % aproximadamente del xileno absorbido se metaboliza rápidamente y los metabolitos son excretados con la orina; solo del 3 % al 6% del xileno se exhala sin transformación. ⁽⁸⁸⁾

La principal vía de biotransformación de los isómeros del xileno tanto en el hombre como en los animales es la formación de ácido metilbenzoico por oxidación de uno de los grupos metilo, seguida de su combinación con glicina para formar el correspondiente metilhipúrico. ⁽⁸⁹⁾

Estos ácidos se conjugan con la glicina para formar los ácidos orto, meta o para metilhipúricos, que son excretados por vía urinaria. ⁽⁹⁰⁾

El ácido metilhipúrico representa más del 95% de la fracción metabolizada del xileno. La hidroxilación del anillo aromático puede ocurrir también en el hombre; sin embargo los xilenoles producidos y excretados representan menos del 2 % de la cantidad de xileno absorbida. ⁽⁸⁸⁾

La hidroxilación del anillo aromático con la formación de dimetilfenoles parece ser una vía menor en seres humanos. Los siguientes isómeros dimetilfenol se han identificado en la orina humana: 2,3 y 3,4-dimetilfenol (con o-xileno), 2,4-dimetilfenol (con m-xileno) y 2,5-dimetilfenol (con p-xileno). ^(83,88)

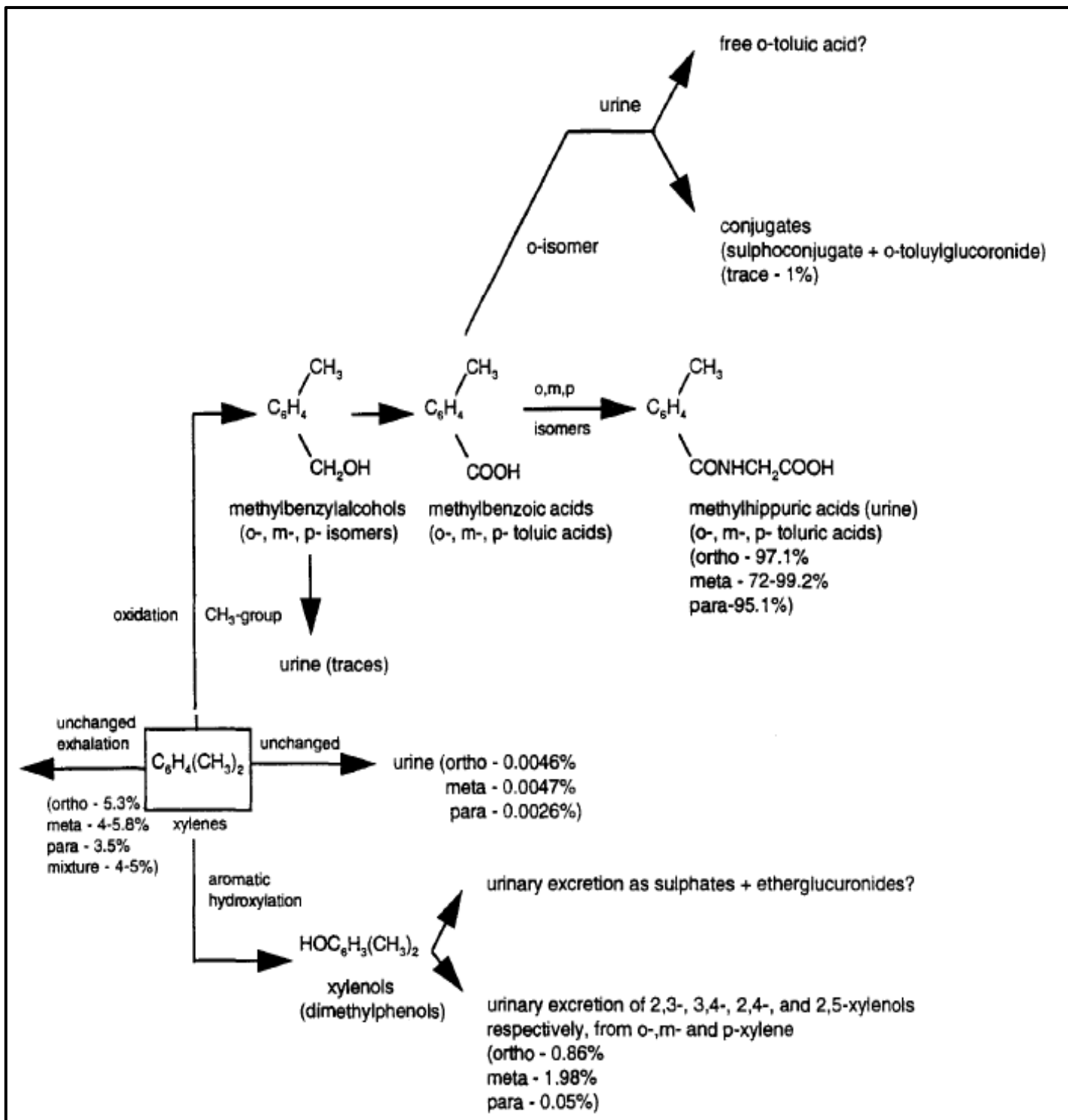


Figura N°10. BIOTRANSFORMACIÓN DEL XILENO (89,90)

1.4.4.4 EXCRECIÓN Y ELIMINACIÓN

La vía de eliminación principal es renal. Alrededor de 90 – 95 % de los xilenos absorbidos son eliminados por la orina en forma de ácido metilhipúrico. La configuración meta del xileno es preferente sobre las otras dos.

Para una exposición única de 8 horas, el 71 % del xileno absorbido es excretado durante el tiempo de exposición y el 29 % las 16 horas siguientes. Tras finalizar la exposición, la eliminación urinaria de los ácidos metilhipúricos se efectúa en dos fases, una rápida y otra lenta. Este retraso corresponde a una liberación del xileno que se distribuye en los tejidos grasos (donde la vida media de eliminación es de unas 60 horas). Estos ácidos son un indicador interesante ya que no se encuentran en personas no expuestas. ⁽⁸⁰⁾

Los xilenos libres en orina representa menos del 0,005 % de los xilenos absorbidos. Algunos estudios los proponen como indicadores porque no tienen interferencia con la exposición a otros contaminantes como el etanol. ^(59, 80)

Humanos voluntarios expuestos en forma aguda por inhalación a 100 o 200 ppm m-xileno durante 7 horas excretan 54% y 61%, respectivamente, de la dosis administrada por 18 horas después de la exposición terminado ⁽⁹¹⁾. Después de la exposición aguda intermitente de los hombres y las mujeres a 23, 69, o 138 ppm de m-xileno, la excreción de ácido m metilhipúrico alcanzó su punto máximo de 6-8 horas después del inicio de la exposición. Se disminuyó rápidamente, independientemente del nivel de exposición o el sexo, después de la exposición había terminado. Casi sin xileno o m-metilhipúrico se detectó 24 horas más tarde. ⁽⁹²⁾

El ejercicio aumentó la cantidad de xileno absorbido y por lo tanto el aumento de la cantidad de ácido m-metilhipúrico y 2,4-xilenol eliminado en la orina de los hombres expuestos a m-xileno ⁽⁹³⁾. No se produjo saturación del

metabolismo de xileno. La excreción de ácido m-metilhipúrico parecía corresponder muy estrechamente a la absorción de xileno estimado y xileno expirado representa alrededor de 4-5% del xileno absorbido en todos los grupos de exposición. ⁽⁹³⁾

La excreción urinaria de ácido metilhipúrico se correlaciona bien con la exposición ^(94,95), y en base a un estudio de los trabajadores ocupacionalmente expuestos a xilenos mixtos (media geométrica TWA 14 ppm), Inoue et al. (1993) estimaron una pendiente de 13 mg metilhipúrico ácido / L / ppm (11.1 mg / g de creatinina / ppm) para los tres isómeros. No se observó una diferencia relacionada con el sexo en la excreción urinaria de ácidos metilhipúrico. ⁽⁹⁶⁾

Hay poca información sobre la eliminación de los metabolitos de xileno después de la ingestión en los seres humanos. En un número indeterminado de hombres voluntarios recibieron dosis orales de 40 mg / kg / día de o-xileno o m-xileno, la relación molar (mol) de excreción (excreción total [mol] en la orina durante el intervalo apropiado / dosis administrada [mol] x 100 [%]) para el ácido-o metilhipúrico y el ácido -m metilhipúrico es de 33,1 y 53,1, respectivamente ⁽⁸²⁾. Más de la m-xileno se elimina como ácido metilhipúrico que el derivado de orto o-xileno. La relación molar para la excreción glucurónido de ácido o-toluico (o-toluyglucuronide) fue de 1,0 en hombres dados o-xileno como una dosis oral de 40 mg / kg / día.

La cantidad de ácido o- metilhipúrico (ácido o-toluico) y del glucurónido de ácido o-toluico excretada en la orina alcanza un nivel máximo en 3-6 horas de exposición, mientras que la de ácido m-metilhipúrico alcanzado un máximo en 1-3 hora ⁽⁸²⁾. Estos resultados indican que la principal vía de eliminación de o-xileno es la formación de ácido o-metilhipúrico en los seres humanos. La formación de glucurónido de ácido o-toluico es una vía menor para la eliminación de ácido o-toluico. Se espera que a dosis más altas, esta vía menor se utilizaría en un grado mayor que la vía principal cuando se satura.

La eliminación de líquido m-xileno absorbido por vía dérmica en humanos tras una exposición de 15 minutos fue a través del aire exhalado y la orina. ^(83, 93)

Eliminación en el aire exhalado siguió una curva de eliminación de dos fases con una vida media rápida de 1 hora y una vida media de 10 horas más. La excreción de ácido m-metilhipúrico en la orina después de una exposición cutánea a m-xileno se retrasó y prolongada por 2-4 horas, aunque la eliminación de la vía dérmica absorbida con m-xileno era similar al de la absorción por inhalación. ⁽⁹³⁾

En los seres humanos, la tasa de excreción de ácido m-metilhipúrico fue de aproximadamente 50 μ mol / hora en 2 horas después de la inmersión de ambas manos en m-xileno durante 15 minutos ⁽⁹³⁾. Se redujo a aproximadamente 2 nmol/L en la quinta hora después de la exposición. Estos resultados indican que, aunque la absorción se retrasó, esto era gradual y prolongado.

1.4.5 TOXICODINAMIA

Aunque los mecanismos por los que el xileno ejerce sus efectos tóxicos sobre el sistema nervioso, los pulmones, los riñones y el feto en desarrollo no están completamente estudiados, una serie de teorías existe.

La toxicidad en el sistema nervioso central observada durante la exposición a altas concentraciones de xileno se ha atribuido a la liposolubilidad de xileno en la membrana neuronal ^(97,98). Se ha sugerido que el xileno perturba la acción de las proteínas esenciales para la función neuronal normal. Esto es similar a la forma en que los agentes anestésicos generales trabajan, es decir, ya sea por una interrupción del medio ambiente de lípidos en el que funcionan las proteínas de membrana o por la interacción directa con la conformación hidrófobo / hidrófilo de las proteínas en las membranas. Cambios en los niveles de varios neurotransmisores y composición de lípidos se han observado en varias áreas del cerebro durante una exposición aguda e intermedia al xileno. ^(99,100)

No está claro si estos representan efectos directos de xileno o son cambios

secundarios resultantes de una acción inespecífica de la depresión del sistema nervioso central. Algunos autores también han sugerido que los intermediarios metabólicos, tales como metilbenzaldehído, pueden ser responsables de los efectos tóxicos de xileno ⁽¹⁰¹⁾. La oxidación de xileno para estos compuestos intermedios por sistemas de enzimas microsomales se puede producir dentro de las células cerebrales. ⁽¹⁰¹⁾

La inhibición de las enzimas microsomales pulmonares ha sido observada por varios investigadores. El mecanismo exacto de la inhibición de la enzima es desconocida, pero se ha atribuido a la formación de un metabolito reactivo tóxico (como metilbenzaldehído) que se une directamente a la proteína microsomal e inactiva las enzimas microsomales. ⁽¹⁰²⁾

El mecanismo de los efectos tóxicos de xileno sobre los riñones también es desconocido, pero puede estar relacionado con la formación de metabolitos reactivos y la irritación de la membrana. ⁽⁹⁷⁾

En seres humanos expuestos a una mezcla de solventes que contengan xileno, se han propuesto el aumento de los niveles urinarios de β -glucuronidasa en el epitelio tubular renal debido a una toxicidad leve. La lysozymuria y aumento en la excreción urinaria de albúmina pueden ser indicativos de daño potencial a los túbulos renales y glomérulos renales, respectivamente. El aumento de la excreción urinaria de los eritrocitos y leucocitos también indica potencial lesión tóxica para el riñón. ⁽¹⁰³⁾

El mecanismo exacto por el cual una mezcla xileno o sus isómeros produce efectos tóxicos en los fetos no se ha investigado a fondo. Con base en los resultados de los estudios con ratas, el desarrollo fetal retardado inducido por p-xileno-puede haber sido causado por una disminución de los niveles de progesterona y estradiol. ⁽¹⁰⁴⁾

Se ha demostrado en un estudio que el xileno es capaz de alterar el estado

oxidativo de las células al aumentar la generación de EROs en la mitocondria asociada a la formación de PTPs de la membrana mitocondrial. ⁽⁷⁴⁾

1.4.6 TIPOS DE INTOXICACIÓN

1.4.6.1 INTOXICACIÓN AGUDA

La exposición aguda al xileno causa irritación en los ojos, mucosas de tracto respiratoria y síntomas de depresión del SNC incluyendo narcosis y anestesia, euforia, mareos, ataxia y dolor de cabeza. Otros efectos incluyen trastornos para articulación la palabra, confusión, pérdida momentánea de la memoria, desorientación, temblor e irritabilidad. La depresiones del SNC pueden resultar en letargia, insuficiencia respiratoria y en muchos casos la muerte. ⁽¹⁰⁵⁾

Efectos gastrointestinales como nauseas, vómitos, hematemesis y dolor abdominal son quejas comúnmente presentadas en pacientes con exposición aguda por inhalación al xileno. Elevación transitoria de las pruebas de función hepática también se han reportado. ⁽¹⁰⁵⁾

1.4.6.2 INTOXICACIÓN CRÓNICA

La exposición ocupacional crónica al xileno se ha asociado a disfunción neurofisiológica, anemia, trombocitopenia, leucopenia, anomalías en el ECG, disnea y cianosis ⁽¹⁰⁶⁾. En el sistema nervioso se manifiesta con debilidad general, mareo, cefalea, irritabilidad, insomnio, cansancio extremo, temblores, deterioro de la concentración, pérdida de la memoria a corto plazo y zumbidos en los oídos. En la piel el xileno también puede causar alteraciones cutáneas, particularmente eczema. ⁽¹⁰⁵⁾

Las mujeres pueden sufrir alteraciones en los ciclos menstruales manifestando menorragia o metrorragia. Durante el embarazo, puede presentarse

toxicosis, amenaza de aborto y hemorragias durante el parto; también puede ocasionar esterilidad. ⁽¹⁰⁵⁾

Las alteraciones hematológicas se manifiestan en forma de anemia, poiquilocitosis, anisocitosis, leucocitosis con linfocitosis relativa y, a veces, una trombocitopenia muy pronunciada ⁽¹⁰⁵⁾. Sin embargo, estos efectos no pueden atribuirse únicamente a xileno, sino a la exposición a mezclas de disolventes que contengan benceno. ⁽¹⁰⁷⁾

No hay evidencia de carcinogenicidad en humanos o animales ⁽¹⁰⁸⁾; tampoco datos que sustenten los efectos endocrinos, renales y hepáticos, por la exposición a isómeros de xileno. ⁽¹⁰⁹⁾

1.4.7 TRATAMIENTO

Por ingestión: mayor de 0.5 - 1 mL/Kg: émesis o lavado gástrico cuidadoso; oxígeno; respiración asistida; control del ECG (la fibrilación ventricular puede producirse precozmente); administrar diazepam para controlar las convulsiones; transfusión de sangre para la anemia grave; no administrar adrenalina. ⁽⁴⁴⁾

4.5 INDUSTRIA DEL CAUCHO

En la industria del caucho se utilizan básicamente dos tipos de caucho: el natural y el sintético. Este último, obtenido a través de diferentes polímeros, sirve para la fabricación de una gran variedad de productos. El caucho natural se produce principalmente en el sudeste asiático, mientras que el sintético procede en su mayoría de países industrializados como Estados Unidos, Japón, Europa occidental y Europa oriental.

Brasil es el único país en desarrollo que posee una industria importante de caucho sintético. El 60 % del caucho sintético y el 75 % del caucho natural se destinan a la fabricación de neumáticos y productos afines, que da empleo a casi medio millón de trabajadores en todo el mundo. Otras aplicaciones importantes del caucho son la fabricación de correas y manguitos para vehículos, guantes, preservativos y calzado de goma. ⁽¹¹⁰⁾

Químicamente, el látex natural es un polímero del 2 metil-1,3 butadieno o isopreno (cis-1,4-isopreno). Látex natural tiene asignado el número CAS 9006-04-6. ⁽⁸⁰⁾

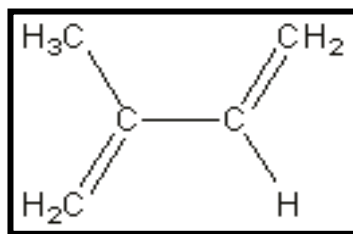


Figura N° 11. Estructura química del monómero del caucho natural.

4.5.1 Procesos de producción

El látex obtenido del árbol puede comercializarse directamente en forma de concentrado o bien procesarse para obtener caucho seco. Un método de fabricación del caucho de especificación técnica consiste en coagular el látex bruto con ácido y pasarlo después por las máquinas de cortado y por una serie de

cilindros de crepado; a continuación, con una trituradora de martillos o un granulador, se convierte el producto en grumos de caucho que son tamizados, lavados, secados, embalados y acondicionados. Otro método de producción de caucho de especificación técnica consiste en añadir un agente disgregante antes de la coagulación, seguido de la trituración con cilindros de crepado.

Las planchas estriadas ahumadas se obtienen pasando el látex coagulado a través de una serie de cilindros, de los que salen planchas finas que se estampan con un patrón estriado para aumentar la superficie del material y mejorar su secado.

Las planchas se tratan en un ahumador a 60° C durante una semana y a continuación se clasifican visualmente y se acondicionan en balas.

Las fórmulas de las mezclas de los compuestos que se utilizan en los cauchos naturales son básicamente las mismas que las que se emplean para la mayoría de los cauchos sintéticos no saturados. La presencia de aceleradores, activadores, antioxidantes, materiales de relleno, agentes plastificantes o vulcanizantes depende de las propiedades que se deseen obtener del compuesto final.

Para minimizar los riesgos derivados del empleo de métodos de producción mecanizados (cilindros, centrifugadoras, etc.), es necesario establecer un riguroso control de seguridad durante la instalación, funcionamiento y mantenimiento de las máquinas. Cuando se procesen productos químicos, deberán tomarse las precauciones adecuadas. Asimismo, se dedicará especial atención al calzado y a los suelos de las áreas de trabajo para evitar resbalones, tropezones y caídas. Los trabajadores deberán recibir una formación sobre técnicas de seguridad en el trabajo. Además, será necesaria una estricta supervisión para evitar accidentes al aplicar calor durante el proceso de vulcanización del caucho. ⁽¹¹¹⁾

4.5.2 Los problemas de salud y seguridad

Los problemas de salud y seguridad en las instalaciones de fabricación de neumáticos siempre han sido y siguen siendo de la mayor importancia. A menudo, el impacto de los accidentes graves puede encubrir enfermedades asociadas a las exposiciones en el puesto de trabajo. A causa de los prolongados períodos de latencia, algunas enfermedades no son evidentes hasta después de que el trabajador ha abandonado su trabajo. Ocurre que muchas enfermedades ocasionadas por exposiciones laborales en plantas de fabricación de neumáticos no llegan a relacionarse jamás con el trabajo realizado. Pero enfermedades como el cáncer siguen siendo frecuentes entre los trabajadores de plantas de caucho. (112)

Se han realizado numerosos estudios científicos con trabajadores de fábricas de neumáticos. En algunos de ellos se ha identificado un incremento de la mortalidad por cáncer de vejiga, estómago, pulmón, hematopoyético o de otros tipos. Dicho incremento no suele atribuirse a un producto químico concreto, sino a exposiciones prolongadas a diferentes sustancias químicas y/o a una combinación simultánea de varias de ellas. A menudo se producen cambios en la formulación de los materiales utilizados en la fabricación de neumáticos. Estos cambios en el tipo y la cantidad de los componentes constituyen una dificultad adicional para la detección de los agentes causales. (112)

Muchos de los componentes individuales a que están expuestos los trabajadores no están regulados por los organismos gubernamentales y en muchos casos ni siquiera se ha investigado adecuadamente su toxicidad o carcinogenicidad. (112)

4.5.3 Estudios epidemiológicos

En los decenios de 1920 y 1930, algunos estudios realizados en el Reino Unido demostraron que los trabajadores del caucho presentaban unas tasas de mortalidad más altas que la población general, y que ese incremento de la mortalidad era producido por el cáncer. Dado que en la fabricación de los productos del caucho se utilizan miles de materiales diferentes era difícil saber cuáles podían estar relacionados con el aumento de la mortalidad. Una seria preocupación por la salud de los trabajadores de la industria del caucho llevó al establecimiento de programas conjuntos entre empresas y sindicatos con el fin de investigar la salud laboral en la industria norteamericana del caucho.

En la Universidad de Carolina del Norte, los estudios analíticos iniciales sobre la leucemia entre los trabajadores del caucho pusieron de manifiesto la existencia de una tasa más elevada de presencia entre los trabajadores con un historial de trabajo con disolventes ⁽¹¹³⁾. La exposición al benceno, disolvente antiguamente habitual en la industria del caucho, fue reconocida rápidamente como causa de la leucemia. Sin embargo, un análisis más detallado demostró que los casos de leucemia eran, por lo general, de tipo linfocítico, mientras que la exposición al benceno se había relacionado normalmente con la de tipo mieloblástico ⁽¹¹⁴⁾. Se sospechó entonces que en este proceso podía intervenir tal vez otro agente distinto del benceno. Una investigación detallada del empleo de los disolventes y de las fuentes de suministro en una conocida empresa demostró que los disolventes extraídos del carbón, incluido el benceno y el xileno, estaban mucho más relacionados con la leucemia linfocítica que los extraídos del petróleo. ⁽¹¹⁵⁾

En Alemania se estudió una cohorte de trabajadores de la industria alemana del caucho que presentaba una mortalidad debida a todo tipo de causas y a cualquier tipo de cáncer muy elevada. Se identificó una tasa estadísticamente significativa de mortalidad por cáncer de pulmón y pleura. Sin embargo, la mortalidad por

leucemia entre los trabajadores alemanes de la industria del caucho era estadísticamente poco significativa. ⁽¹¹⁶⁾

En un estudio de caso de cáncer linfático y de cáncer hematopoyético en ocho fábricas de caucho de estireno-butadieno (SBR) se observó una importante relación entre la mortalidad por leucemia y la exposición al butadieno. El IARC ha incluido el 1,3-butadieno entre las posibles sustancias cancerígenas para el hombre (IARC 1992). En un estudio epidemiológico más reciente se han obtenido datos que confirman una mayor tasa de mortalidad por leucemia entre los trabajadores SBR expuestos al butadieno. ⁽¹¹⁷⁾

Con el paso de los años, los estudios epidemiológicos entre los trabajadores de la industria del caucho han permitido identificar los riesgos en el puesto de trabajo y mejorar así su control. Se están realizando notables progresos tanto en las técnicas de investigación como en las bases de datos. El área de investigación epidemiológica profesional que actualmente requiere más atención es el de la valoración de las exposiciones pasadas de los sujetos en estudio. Aunque todavía quedan sin resolver cuestiones de relaciones causales, el continuo progreso epidemiológico conducirá seguramente a una mejora continua del control de las exposiciones en la industria del caucho y, por tanto, a una mejora continua de la salud de los trabajadores de esta industria.

II. PARTE EXPERIMENTAL

2.1 MUESTRAS DE ESTUDIO

- Para realizar el presente trabajo de investigación se eligió a noventa trabajadores una fábrica de caucho ubicada en el distrito de ATE, provincia de Lima.
- La recolección de las muestras fue de la siguiente forma: Se procedió a recolectar orina de 24 horas en galoneras de plástico de 4 litros de capacidad.
- Cada muestra fue etiquetada con fecha y su código correspondiente.
- Todas las muestras se mantuvieron refrigeradas entre 2 a 8 °C hasta el momento de su análisis. El análisis se realizó antes de las 24 horas de recolectadas las muestras en el área de toxicología (LABTOX) del laboratorio clínico "Blufstein".

2.2 MATERIALES, REACTIVOS Y EQUIPOS.

Materiales

- Frascos de polietileno nuevas estériles y dotada de cierre hermético para la toma de muestras de 100 ml de capacidad aproximadamente.
- Viales HPLC
- Filtros Millipore tipo HAWP, HA de 0,45 μ m 47 mm, para filtración de disolventes orgánicos.
- Jeringas descartables de 10 ml
- Filtros adaptables a jeringas de 0,45 μ m para la filtración de la orina.
- Tubos de ensayo
- Matraz volumétricos de 10 y 100 mL
- Micropipetas
- Pipetas volumétricas de 5 y de 10 mL

- Guantes quirúrgicos
- Matraz de 500 mL

Reactivos

- Agua ultrapura
- Metanol para cromatografía líquida
- Ácido acético glacial
- Ácido clorhídrico concentrado
- Acido hipúrico
- Ácido metilhipurico
- Fenol
- Carbonato de sodio
- Bicarbonato de sodio
- Aminoantipirina
- Ácido bórico
- Ferrocianuro de potasio
- Ácido pícrico

Equipos

- Columna rellena de sílice funcionalizada con octadecilsilano de 15cm x 4,6 mm.x 5um. Marca Agilent
- Precolumna de sílice funcionalizada con octadecilsilano. Marca Agilent
- Bomba de vacío, para la filtración de disolventes.
- Balanza Analítica. Marca OHAUS AP110S
- Refrigeradora
- Equipo de cromatografía líquida de alta resolución con detector de Ultravioleta-Visible de diodos de Array. HPLC Serie 1260. Marca Agilent.
- Espectrofotómetro UV-VIS. Marca Thermoscientific

2.3 DETERMINACIÓN DE METABOLITOS

2.3.1. TÉCNICA OPERATORIA PARA LA CUANTIFICACIÓN DE ÁCIDO HIPÚRICO, Y METILHIPÚRICO EN ORINA. MÉTODO MTA/MB-022/A95

2.3.1.1. FUNDAMENTO DEL MÉTODO

Las muestras de orina se recogieron al final de turno de trabajo en frascos de polietileno y se acidificaron hasta pH=1 con ácido clorhídrico concentrado. Tras la filtración de la orina, la determinación de ácido hipúrico y metilhipúrico presentes en ella se efectuó directamente por HPLC en fase reversa utilizando para ello una columna de sílice funcionalizada con octadecilsilano (C-18). La detección de dichos compuestos se realizó mediante un detector de ultravioleta-visible de diodos de Array a 254 nm.

2.3.1.2. TOMA DE MUESTRAS

Se recolectó orina de 24 horas en galoneras de 4 litros en donde se tomó una alícuota de 20 mL en frascos estériles. Las muestras son acidificadas mediante adición de ácido clorhídrico concentrado hasta alcanzar pH=1 y se conservaron a 4°C hasta el momento de su análisis, que se realizó preferentemente antes de 8 días a partir de la toma de muestra.

2.3.1.3. TÉCNICA OPERATORIA

2.3.1.3.1. PREPARACIÓN DE LA MUESTRA

- Antes de proceder al análisis se esperó hasta que la muestra alcance la temperatura ambiente.

- La orina se homogenizó por agitación y se filtró utilizando un filtro de 0,45 μm para evitar que pasen a la columna sólidos que puedan estropearla.
- Se depositó en el vial HPLC aproximadamente 1 mL de orina filtrada y se inyectó directamente en el cromatógrafo sin ningún tratamiento adicional.

2.3.1.3.2. PREPARACIÓN DE PATRONES Y CURVA DE CALIBRACIÓN

- **Disolución de trabajo de ácido hipúrico y metilhipúrico**

Se pesan aproximadamente 75 mg de ácido metilhipúrico, se disuelven en la cantidad mínima posible de metanol (3mL) con la ayuda de un baño de ultrasonidos y se afora con agua hasta un volumen total de 25 mL. La concentración resultante es de 3 g/L de ácido metilhipúrico.

Se pesan aproximadamente 0,200 g de ácido hipúrico, se disuelven en la cantidad mínima posible de metanol (3mL) con la ayuda de un baño de ultrasonidos y se afora con agua hasta un volumen total de 50 mL. La concentración resultante es de 4 g/L de ácido hipúrico.

- **Estándares para la curva de calibración de ácido metilhipúrico**

A partir de la disolución de trabajo y por las diluciones apropiadas con agua ultrapura se preparan cuatro patrones de calibración (0.1, 0.3, 0.9 y 1.5 g/L) que deberán cubrir el intervalo de concentraciones de las muestras a analizar y encontrándose, siempre que sea posible, dentro del intervalo lineal de calibración.

- **Estándares para la curva de calibración de ácido hipúrico**

A partir de la disolución de trabajo y por las diluciones apropiadas con agua se preparan cuatro patrones de calibración (0.25, 0.5, 1 y 2 g/L) que deberán cubrir el intervalo de concentraciones de las muestras a analizar y

encontrándose, siempre que sea posible, dentro del intervalo lineal de calibración.

- **Curva de calibración.**

Se trazó una curva de calibración para cada analito representando las lecturas en altura de pico obtenidas para los patrones de calibración frente a sus respectivas concentraciones en g/L.

2.3.1.3.3. PREPARACIÓN DEL CONTROL BIO-RAD

- Se retiró la muestra control de la refrigeradora y se dejó a medio ambiente por 20 minutos.
- Se tomó 2 ml de muestra control y se acidificó a pH 1
- Se filtró utilizando un filtro de 0,45 μm para evitar que pasen a la columna sólidos que puedan estropearla.
- Se depositó en el vial HPLC y se inyectó directamente en el cromatógrafo.

2.3.1.4. LECTURAS EN EL EQUIPO

- Se colocaron los viales en el autosampler del equipo HPLC AGILENT 1260 en las posiciones previamente programadas para el método: un blanco, 4 estándares, dos controles de Bio-Rad y las muestras a analizar
- Se realizaron las lecturas en el equipo HPLC AGILENT 1260, previamente optimizado.

2.3.1.5. CONDICIONES CROMATOGRÁFICAS

Las condiciones cromatográficas empleadas fueron las siguientes:

- Columna: de sílice funcionalizada con octadecilsilano de 15 cm x 4,6 mm
- Precolumna: de sílice funcionalizada con octadecilsilano.

- Flujo: 1 mL/minuto
- Temperatura: 40 °C
- Eluyente: Solución de ácido acético glacial al 1% y metanol HPLC (70:30)
- Volumen de inyección: 2 µL

2.3.1.6. CÁLCULOS

La concentración de ácido metilhipúrico y ácido hipúrico en cada muestra, expresada en gramos por litro de orina, se determinó directamente por interpolación de la lectura obtenida en la curva de calibración.

Los resultados pueden referirse a la cantidad de creatinina presente en la muestra mediante la siguiente expresión:

$$[X]g / g \text{ creatinina} = \frac{[AH \text{ o } AMH] g/L}{[Creatinina] g/L}$$

Donde:

[AH o AMH]g/L : Concentración de ácido hipúrico o metilhipúrico en el equipo.

[Creatinina] g/L: Concentración de creatinina presente en la muestra.

[X] g/g creatinina: Resultado obtenido por la fórmula.

2.3.2 TÉCNICA OPERATORIA PARA LA CUANTIFICACIÓN DE FENOLES TOTALES EN ORINA CON USO DE LA 4-AMINOANTIPIRINA POR ESPECTROFOTOMETRÍA UV-VISIBLE

2.3.2.1. FUNDAMENTO DEL MÉTODO

Los fenoles totales presentes en la orina se determinaron cuantificando el complejo rojo naranja formado por la reacción de la p-aminoantipirina diazotada con los fenoles en medio alcalino. El complejo coloreado se determinó espectrofotométricamente a 500 nm.

2.3.2.2. TÉCNICA OPERATORIA

2.3.2.2.1 Preparación de Reactivos

- **Solución buffer** de Carbonato-bicarbonato, 0.05 mol/L, pH 10.1.
- **Solución A:** disolver 90 mg de 4-aminoantipyrine en 200 mL de carbonato-bicarbonato buffer.
- **Solución B:** disolver 2.6 g de ácido bórico y 0.38 g de ferrocianuro potásico en agua y diluir a 200 mL.
- **Solución madre estándar:** 1000 mg de fenol por litro de agua
- **Estándares:** Tomar 2, 5, 5 y 10 mL de la solución madre estándar y llevarlos a matraces volumétricos de 100 mL . Diluir con agua destilada cantidad suficiente para 100 ml. Se obtendrá concentraciones de 25, 50 y 100 mg/L respectivamente.

2.3.2.2.2 Preparación

- **Muestra:** En un tubo agregar 0,2 mL de orina y 1.5 mL de la solución A, se mezcló y luego se adicionó 1.5 mL de la solución B. Se mezcló, y se dejó reposar por 20 minutos.
- **Blanco y Estándares:** se procedió igual como la muestra.

Blanco	0.2 mL	1.5 mL Sol.A	1.5 mL Sol. B
St 1 : 25mg/L	0.2 mL	1.5 mL Sol.A	1.5 mL Sol. B
St 2: 50mg/L	0.2 mL	1.5 mL Sol.A	1.5 mL Sol. B
St 3 : 100 mg/L	0.2 mL	1.5 mL Sol.A	1.5 mL Sol. B

2.3.2.2.3 LECTURA EN EL EQUIPO

La lectura se llevó a cabo en el espectrofotómetro UV-VIS a una longitud de onda de 500 nm .

2.3.3. MÉTODO COLORIMÉTRICO DE JAFFE MODIFICADO PARA LA DETERMINACIÓN DE CREATININA EN ORINA

2.3.3.1 Fundamento

Este método se fundamenta en la reacción de la creatinina con el picrato alcalino en medio tamponado, previa desproteinización con ácido pícrico, obteniéndose un cromógeno que se mide a 510 nm.

2.3.2.2. Técnica operatoria

2.3.2.2.1 Reactivos

- Reactivo 1: Ácido pícrico 41.4 milimoles/L
- Reactivo 2: Buffer Glicina/Hidróxido de sodio 1 mol/L, pH final: 12.4
- Estándar: Solución de creatinina 20 g/L

2.3.2.2.2 Procedimiento:

En tubos de fotocolorímetro, se mezclaron por inversión. Incubar 20 minutos a temperatura ambiente. Luego leer en el espectrofotómetro a 510 nm, llevando a cero el aparato con agua destilada.

	BLANCO	ESTANDAR	MUESTRA
ESTÁNDAR	----	0.5 mL	-----
ORINA	----	-----	0.5mL
AGUA DESTILADA	1 mL	0.5mL	0.5mL
REACTIVO 1	2 mL	2 mL	2 mL
REACTIVO 2	0.5mL	0.5mL	0.5mL

2.3.2.2.3 LECTURA EN EL EQUIPO

La lectura se llevó a cabo en el espectrofotómetro UV-VIS a una longitud de onda de 510 nm.

III. RESULTADOS

TABLA N°1: RESULTADOS GENERALES DE LA CUANTIFICACIÓN DE FENOLES TOTALES, ÁCIDO HIPÚRICO Y ÁCIDO METILHIPÚRICO EN ORINA

N° de Casos: 90

TIPO	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. tip
Fenoles mg/g- creatinina.	90	10.89	102.79	42.73	2.18
Ácido hipúrico g/g-creatinina.	90	0.04	2.03	0.74	0.068
Ácido metilhipúrico g/ g-creatinina.	90	0.02	1.88	0.45	0.050

- Se observa en el tabla N° 1 los resultados generales de fenoles, ácido hipúrico y ácido metilhipúrico totales de 90 trabajadores, el promedio de fenoles totales es de 42.73 mg/g -creatinina siendo el menor valor hallado 10.89 mg/g – creatinina y el mayor 102.79 mg/g –creatinina con una desviación típica de 2.18.
- En cuanto a la determinación de ácido hipúrico en orina, se halla que el promedio es de 0.74 g/g –creatinina, siendo el menor valor 0.04 g/g – creatinina y el mayor 2.03 g/g –creatinina con una desviación típica de 0.068.
- Y respecto a la determinación de ácido metilhipúrico en orina, se halla que el promedio es de 0.45 g/g –creatinina, siendo el menor valor 0.02 g/g – creatinina y el mayor 1.88 g/g –creatinina con una desviación típica de 0.050.

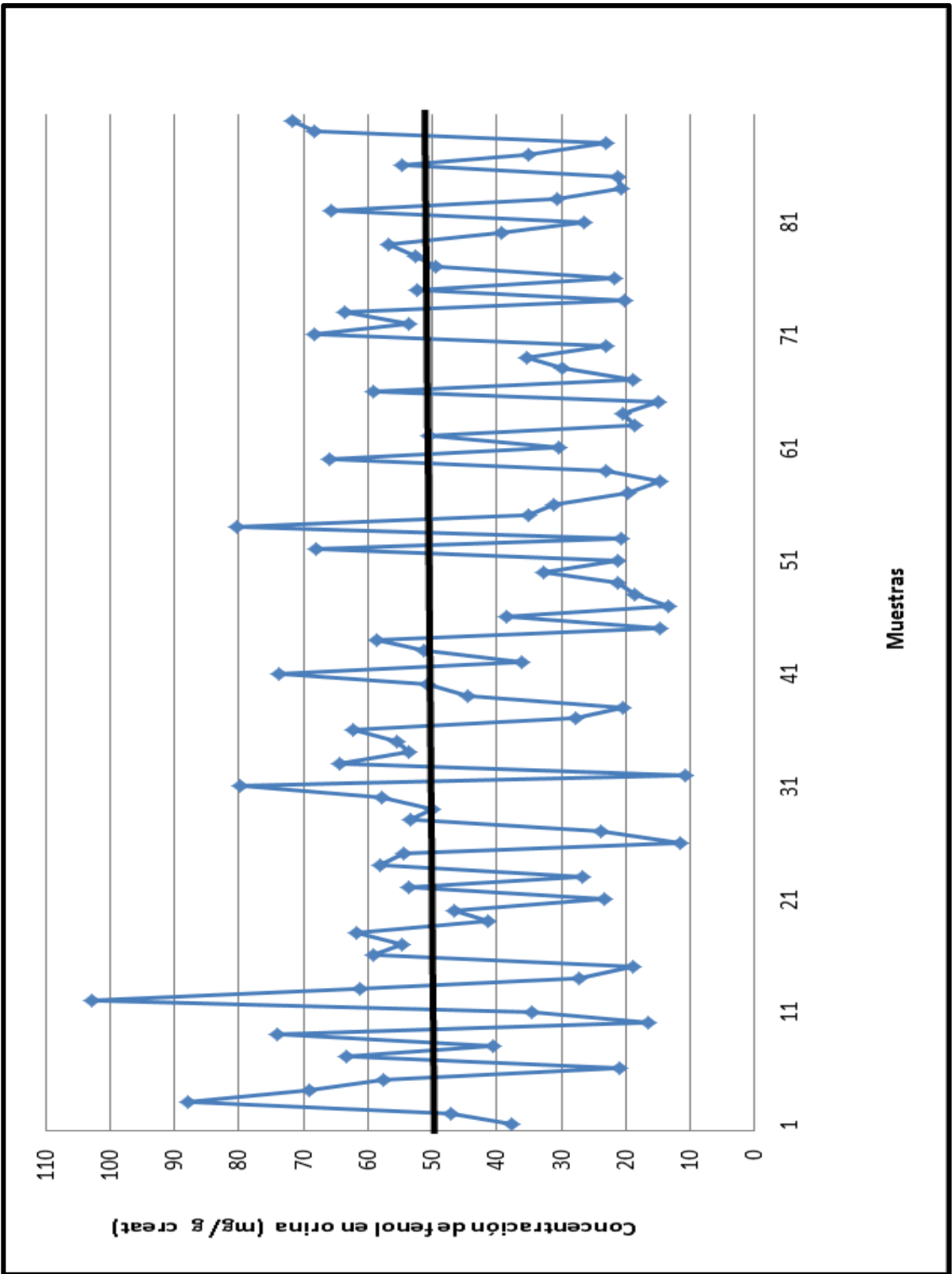


FIGURA N°12: NIVELES DE FENOL EN ORINA EN TOTAL DE LA POBLACION MUESTRADA. (Número de casos: 90)

TABLA N°2: NÚMERO DE CASOS DE FENOLES TOTALES EN ORINA SEGÚN INTERVALOS DE CONCENTRACIÓN

NIVELES DE FENOLES TOTALES EN ORINA mg/g creatinina	N° DE CASOS	%
0 a 10.89	1	1.11
10.90 a 21.10	16	17.78
21.11 a 31.31	17	18.89
31.32 a 41.52	12	13.33
41.53 a 51.73	8	8.89
51.74 a 61.94	19	21.11
61.95 a 72.16	11	12.22
72.17 a 82.37	4	4.44
82.38 a 92.58	1	1.11
92.58 a 102.79	1	1.11
TOTAL	90	100.00

En la tabla N °2 podemos observar, que el mayor número de casos de fenoles totales en orina, se encuentran en el intervalo de 51.74 a 61.94 mg/g creatinina con un porcentaje de 21.11%.

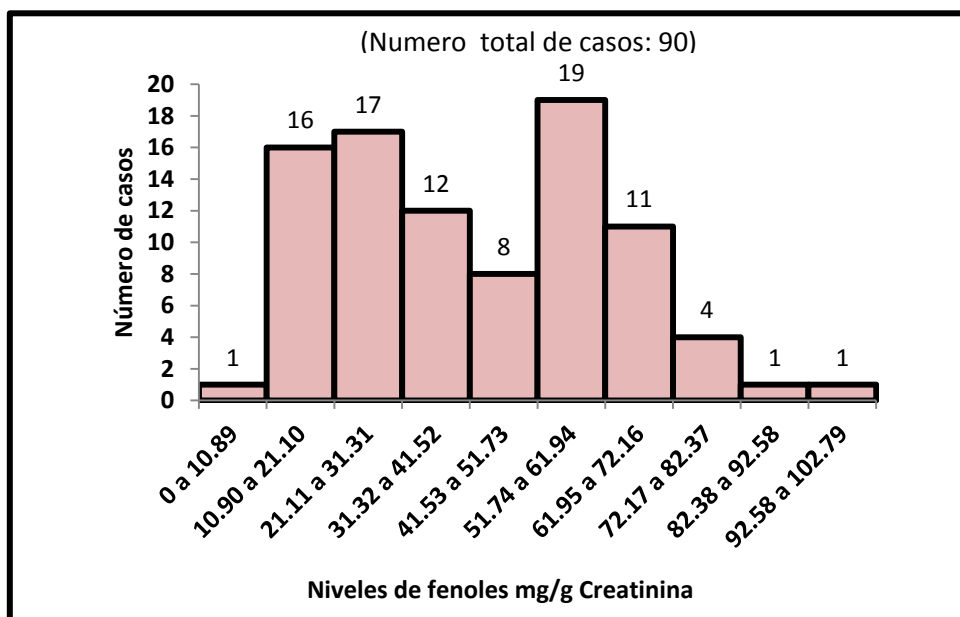


FIGURA N° 13: NÚMERO DE CASOS DE FENOLES TOTALES EN ORINA SEGÚN INTERVALOS DE CONCENTRACIÓN

TABLA N°3: NIVELES DE FENOLES TOTALES EN ORINA SEGÚN GRUPO ETÁREO
(Número total de casos: 90)

	Categorías	GRUPO ETÁREO (AÑOS)						
		18 - 24	25 - 30	31 - 36	37 - 42	43 - 48	49 - 54	55 - 60
		Número de casos	17	19	21	14	11	6
NIVELES DE FENOL EN ORINA (mg/g de creatinina)	Media	40.07	38.73	46.18	40.26	41.34	55.80	52.86
	Mínimo	11.55	10.89	14.73	20.59	18.68	20.76	37.75
	Máximo	68.29	80.4	74.03	87.84	73.89	102.79	67.96

En la tabla N°3 se puede apreciar que la media con mayor nivel de fenoles totales en orina se encuentra en el grupo etáreo de 49 años a 54 años con un promedio de 55.80 mg/g de creatinina en orina.

También se observa que la media con el menor nivel de fenol en orina pertenece al grupo etáreo de 25 a 30 años con un promedio de 38.73 mg/g de creatinina en orina.

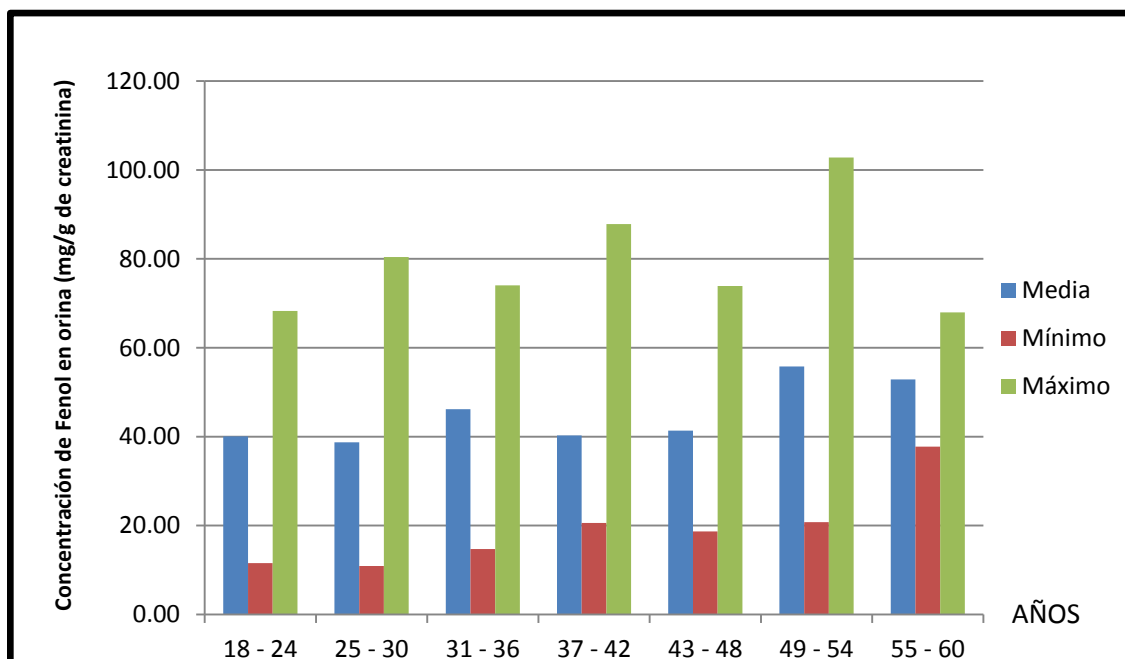


FIGURA N° 14: NIVELES DE FENOLES TOTALES EN ORINA SEGÚN GRUPO ETÁREO (Número total de casos: 90)

TABLA N°4: NIVELES DE FENOLES TOTALES EN ORINA SEGÚN TIEMPO LABORANDO EN LA EMPRESA
(Número total de casos: 90)

	Categorías	TIEMPO EN LA EMPRESA (AÑOS)				
		1 - 5	6 - 8	9 - 12	13 - 15	16 - 21
		Número de casos	47	17	15	5
NIVELES DE FENOLES EN ORINA (mg/g de creatinina)	Media	40.88	40.27	48.80	47.97	44.64
	Mínimo	11.55	10.89	18.68	20.35	18.84
	Máximo	80.40	74.03	102.79	67.96	71.80

- En la tabla N° 4 se puede apreciar que la media con mayor nivel de fenoles totales en orina se encuentra en las personas que llevan laborando en la empresa entre 9 y 12 años con un promedio de 48.80 mg/g de creatinina en orina.
- También se observa que la media con el menor nivel de fenoles totales en orina pertenece a las personas que llevan laborando en la empresa entre 6 a 8 años con un promedio de 40.27 mg/g de creatinina, sin embargo un nivel encima se encuentra el grupo de trabajadores de hasta 5 años de antigüedad, los cuales presentan un máximo de 80.40 mg/g de creatinina y una media de 40.88 mg/g de creatinina en orina.

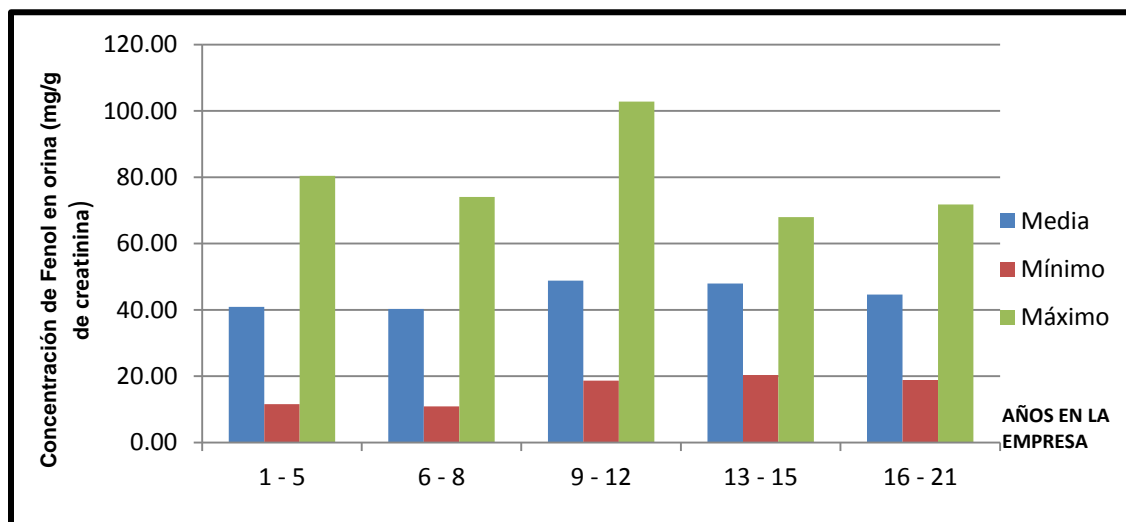


FIGURA N° 15: NIVELES DE FENOLES TOTALES EN ORINA SEGÚN TIEMPO EN LA EMPRESA (Número total de casos: 90)

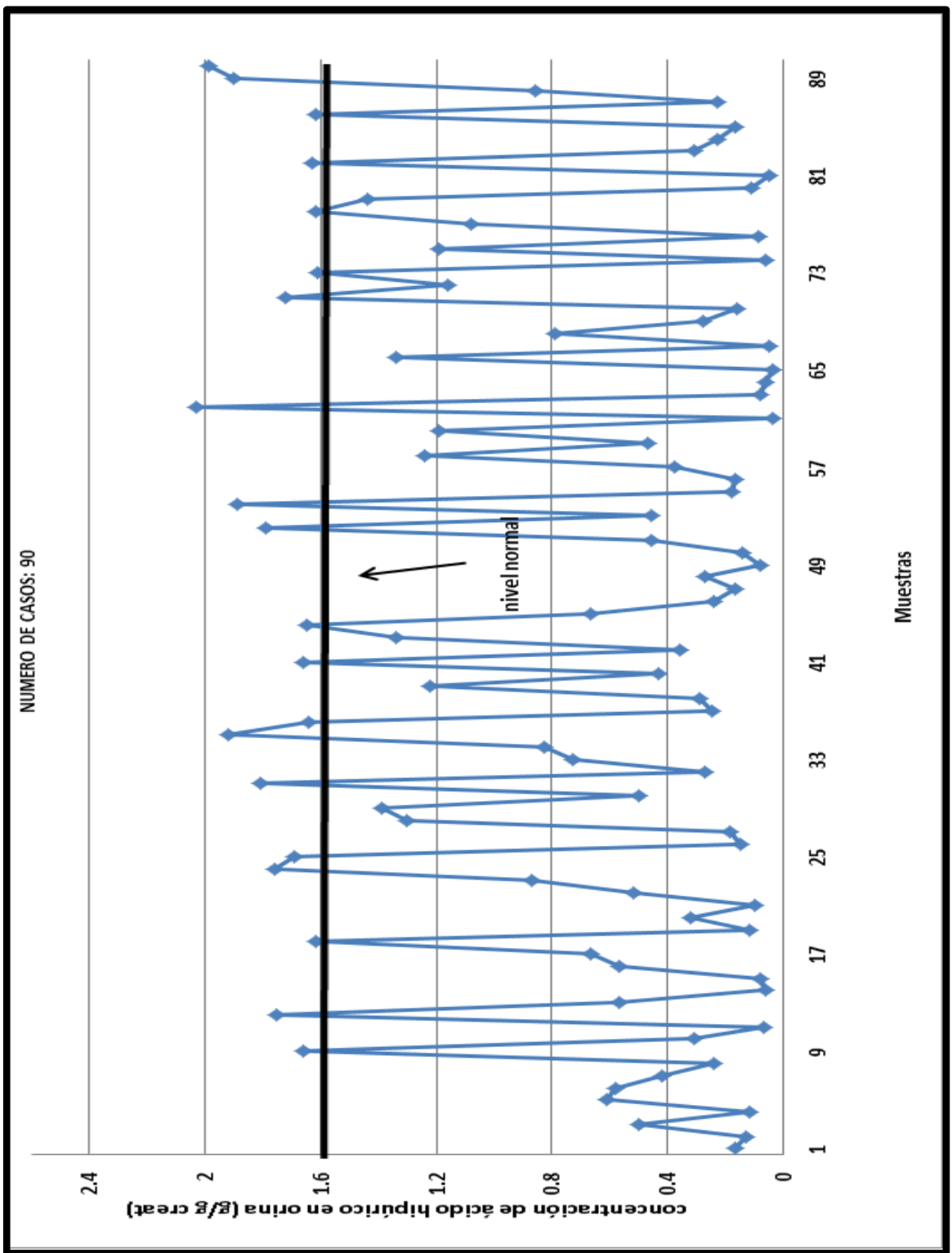


FIGURA N° 16: NIVELES DE ÁCIDO HIPÚRICO EN TOTAL DE LA POBLACIÓN MUESTREADA (Número total de casos: 90)

TABLA N° 5: NÚMERO DE CASOS DE ÁCIDO HIPÚRICO EN ORINA SEGÚN INTERVALOS DE CONCENTRACIÓN

NIVELES DE ÁCIDO HIPÚRICO EN ORINA g/g creatinina	N° CASOS	%
0 a 0.04	2	2.22
0.05 a 0.261	29	32.22
0.262 a 0.482	14	15.56
0.483 a 0.703	9	10.00
0.704 a 0.924	5	5.56
0.925 a 1.146	1	1.11
1.147 a 1.367	8	8.89
1.368 a 1.588	2	2.22
1.589 a 1.809	14	15.56
1.810 a 2.03	6	6.67
TOTAL	90	100.00

En la tabla N°5 podemos observar, que el mayor número de casos de ácido hipúrico en orina, se encuentran en el intervalo 0.05 a 0.261 g/g creatinina con un porcentaje de 32.22%.

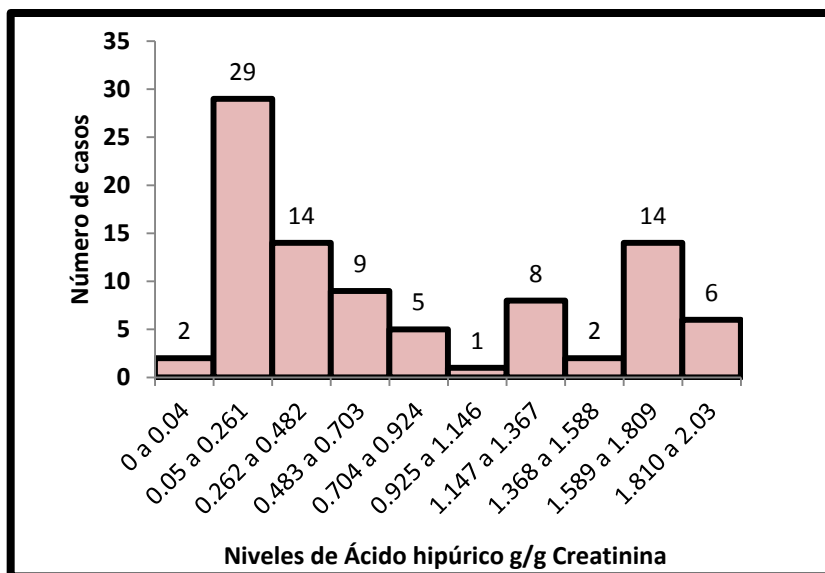


FIGURA N°17: NÚMERO DE CASOS DE ÁCIDO HIPÚRICO EN ORINA SEGÚN INTERVALOS DE CONCENTRACIÓN (Número total de casos: 90)

TABLA N° 6: NIVELES DE ÁCIDO HIPÚRICO EN ORINA SEGÚN GRUPO ETÁREO
(Número total de casos: 90)

	Categorías	GRUPO ETÁREO						
		18 - 24	25 - 30	31 - 36	37 - 42	43 - 48	49 - 54	55 - 60
		Número de casos	17	19	21	14	11	6
NIVELES DE ÁCIDO HIPÚRICO EN ORINA (g/g de creatinina)	Media	0.70	0.61	0.87	0.57	0.69	1.34	0.98
	Mínimo	0.06	0.04	0.04	0.06	0.05	0.46	0.17
	Máximo	1.76	1.89	2.03	1.9	1.66	1.99	1.79

- En la tabla N° 6 se puede apreciar que la media con mayor nivel de ácido hipúrico en orina se encuentra en el grupo etáreo de 49 años a 54 años con un promedio de 1.34 g/g de creatinina en orina.
- También se observa que la media con el menor nivel de ácido hipúrico en orina pertenece al grupo etáreo de 37 a 42 años con un promedio de 0.57 g/g de creatinina en orina.

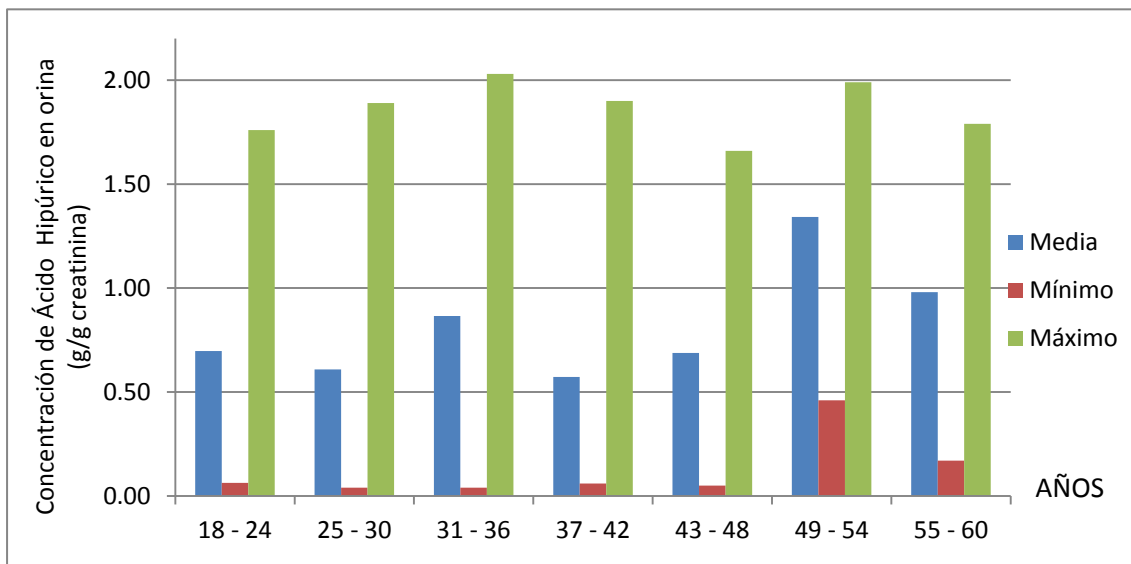


FIGURA N° 18: NIVELES DE ÁCIDO HIPÚRICO EN ORINA SEGÚN GRUPO ETÁREO
(Número total de casos: 90)

**TABLA N°7: NIVELES DE ÁCIDO HIPÚRICO EN ORINA SEGÚN TIEMPO LABORANDO EN LA EMPRESA
(Número total de casos: 90)**

	TIEMPO EN LA EMPRESA					
	Categorías	1 - 5	6 - 8	9 - 12	13 - 15	16 - 21
	Número de casos	47	17	15	5	6
NIVELES DE ÁCIDO HIPÚRICO EN ORINA (g/g de creatinina)	Media	0.68	0.72	0.78	1.03	1.01
	Mínimo	0.04	0.06	0.04	0.06	0.05
	Máximo	1.89	1.92	1.90	2.03	1.99

- En la tabla N°7 se puede apreciar que la media con mayor nivel de ácido hipúrico en orina se encuentra en las personas que llevan laborando en la empresa entre 13 y 15 años con un promedio de 1.03 g/g de creatinina en orina y seguido por el grupo de trabajadores con 16 a 21 años de antigüedad que tienen una media de 1.01 g/g de creatinina.
- También se observa que la media con el menor nivel de ácido hipúrico en orina pertenece a las personas que llevan laborando en la empresa entre 1 a 5 años con un promedio de 0.68 g/g de creatinina en orina.

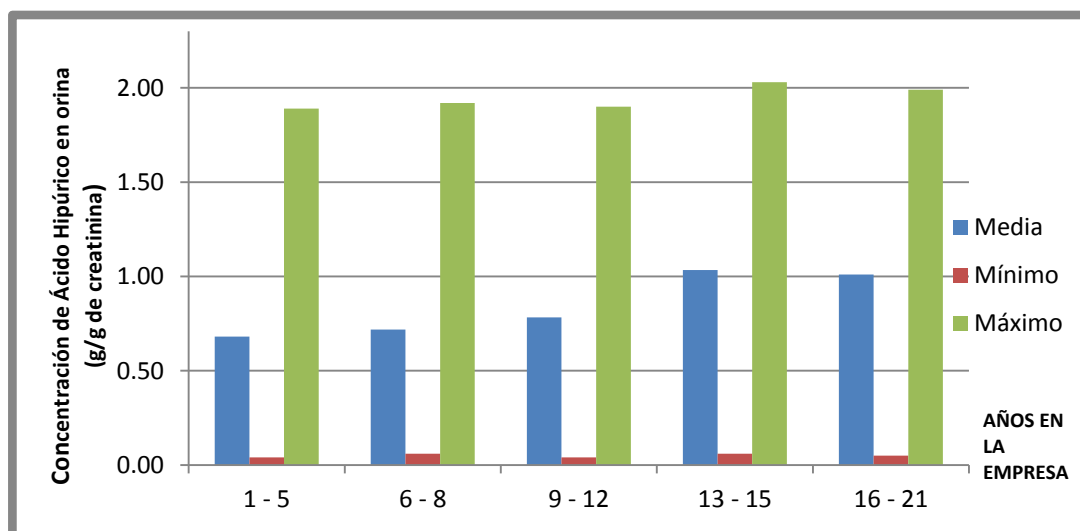


FIGURA N° 19: NIVELES DE ÁCIDO HIPÚRICO EN ORINA SEGÚN TIEMPO EN LA EMPRESA (Número total de casos: 90)

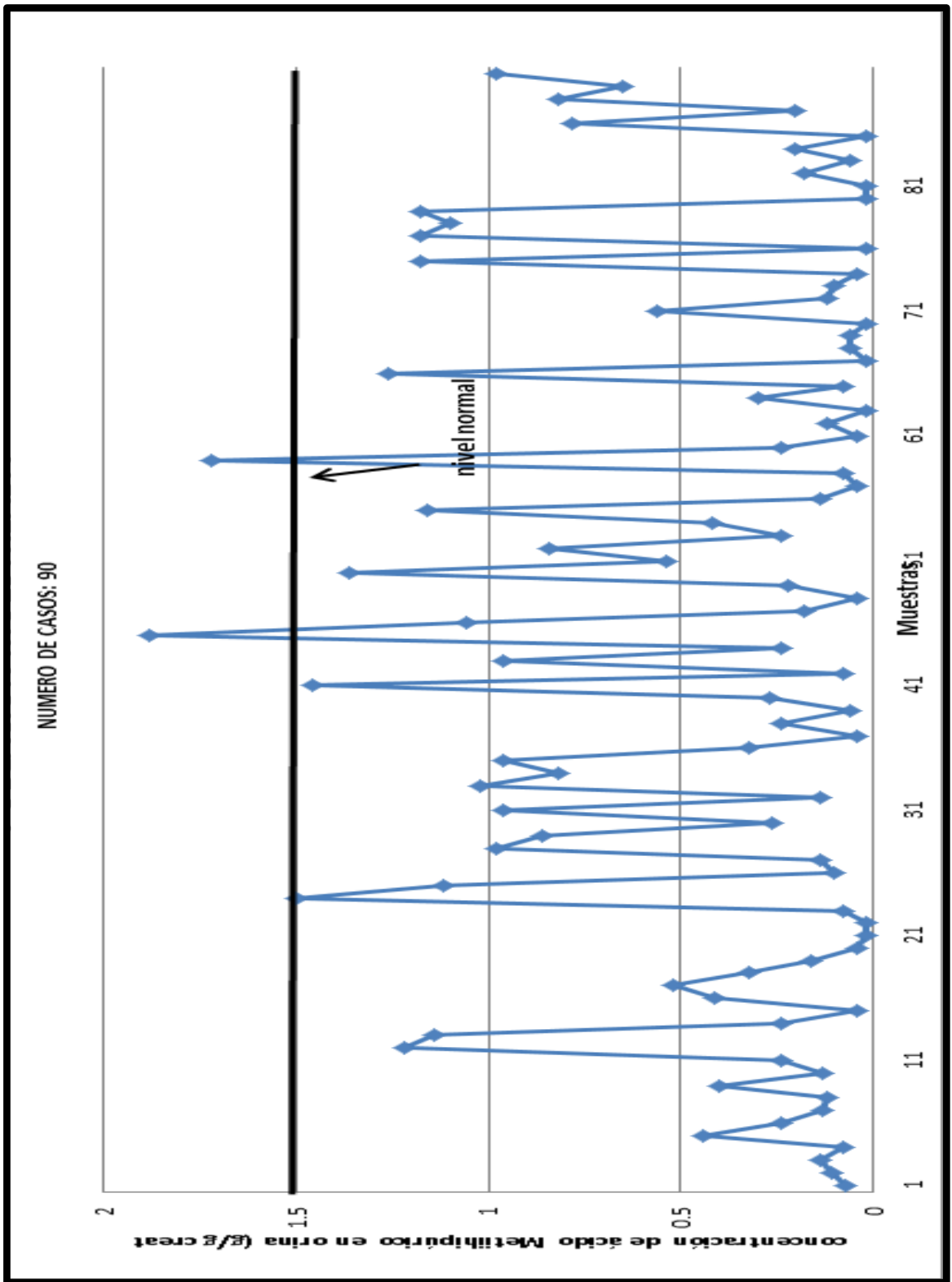


FIGURA N°20: NIVELES DE ACIDO METILHIPÚRICO EL TOTAL DE LA POBLACIÓN MUESTREADA (Número de casos: 90)

TABLA N°8: NÚMERO DE CASOS DE ÁCIDO METILHIPÚRICO EN ORINA SEGÚN INTERVALOS DE CONCENTRACIÓN

NIVELES DE ÁCIDO METILHIPÚRICO EN ORINA g/g creatinina	NÚMERO DE CASOS	%
0 a 0.02	9	10.00
0.03 a 0.227	35	38.89
0.228 a 0.433	15	16.67
0.434 a 0.64	4	4.44
0.65 a 0.847	5	5.56
0.848 a 1.053	7	7.78
1.054 a 1.26	10	11.11
1.27 a 1.467	2	2.22
1.468 a 1.673	1	1.11
1.674 a 1.88	2	2.22
TOTAL	90	100.00

En la tabla N° 8 podemos observar, que el mayor número de casos, se encuentran en el intervalo 0.03 a 0.227g/g creatinina de ácido metilhipúrico en orina con un porcentaje de 38.89%

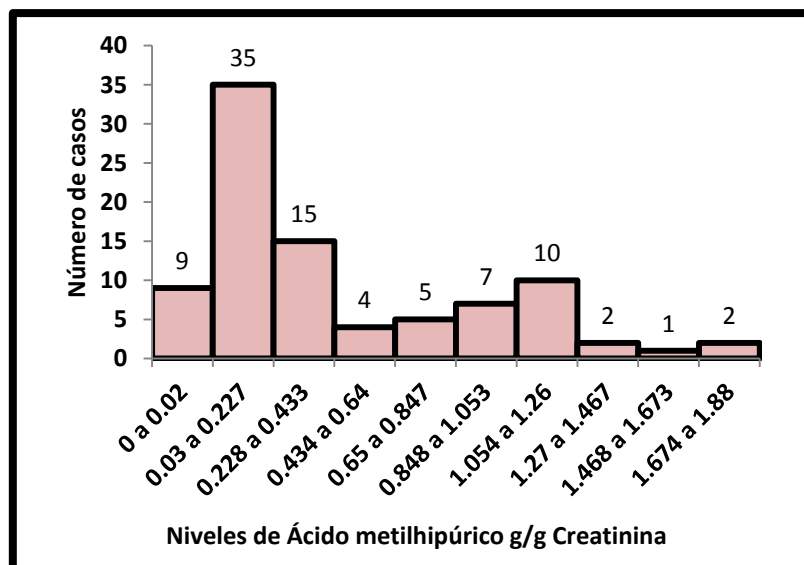


FIGURA N° 21: NÚMERO DE CASOS DE ÁCIDO METILHIPÚRICO EN ORINA SEGÚN INTERVALOS DE CONCENTRACIÓN (Número total de casos: 90)

TABLA N° 9: NIVELES DE ÁCIDO METILHIPÚRICO EN ORINA SEGÚN GRUPO ETÁREO
(Número total de casos: 90)

	Categorías	GRUPO ETÁREO						
		18 - 24	25 - 30	31 - 36	37 - 42	43 - 48	49 - 54	55 - 60
	Número de casos	17	19	21	14	11	6	2
NIVELES DE ÁCIDO METILHIPÚRICO EN ORINA (g/g de creatinina)	Media	0.61	0.38	0.35	0.46	0.35	0.80	0.46
	Mínimo	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.06	0.07
	Máximo	1.88	1.36	1.06	1.36	1.46	1.22	0.84

- En la tabla N°9 se puede apreciar que la media con mayor nivel de ácido metilhipúrico en orina se encuentra en el grupo etáreo de 49 años a 54 años con un promedio de 0.80 g/g de creatinina en orina.
- También se observa que la media con el menor nivel de ácido metilhipúrico en orina pertenece al grupo etáreo de 31 a 36 años y el de 43 a 48 años con un promedio de 0.35 g/g de creatinina en orina.

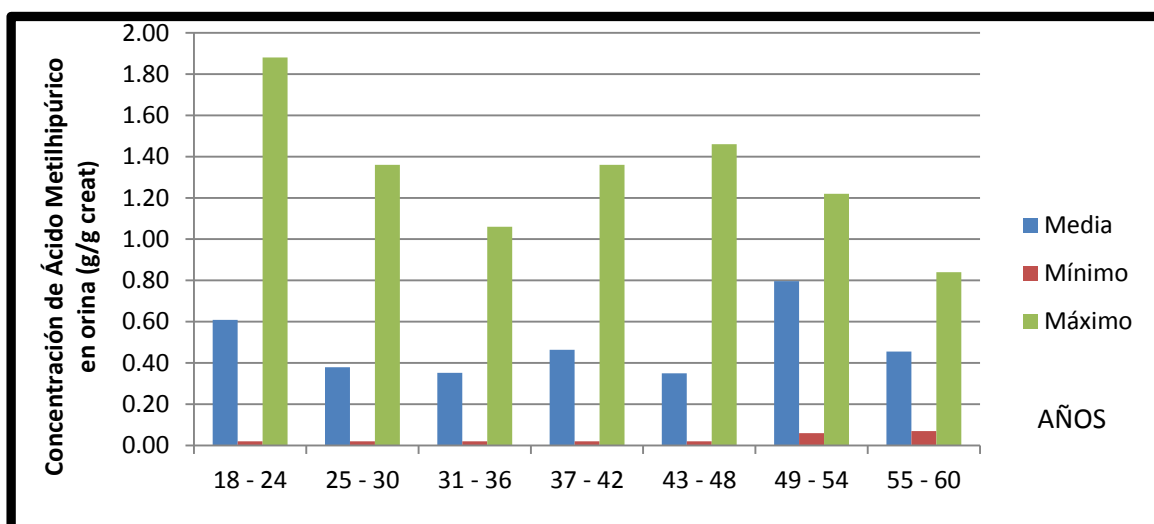


FIGURA N° 22: NIVELES DE ÁCIDO METILHIPÚRICO EN ORINA SEGÚN GRUPO ETÁREO
(Número total de casos: 90)

TABLA N° 10: NIVELES DE ÁCIDO METILHIPÚRICO EN ORINA SEGÚN TIEMPO LABORANDO EN LA EMPRESA
(Número total de casos: 90)

	TIEMPO EN LA EMPRESA					
	Categorías	1 - 5	6 - 8	9 - 12	13 - 15	16 - 21
	Número de casos	47	17	15	5	6
NIVELES DE ÁCIDO METILHIPÚRICO EN ORINA (g/g de creatinina)	Media	0.47	0.42	0.45	0.25	0.57
	Mínimo	0.02	0.02	0.02	0.04	0.02
	Máximo	1.88	1.36	1.46	0.84	1.18

- En la tabla N° 10 se puede apreciar que la media con mayor nivel de ácido hipúrico en orina se encuentra en las personas que llevan laborando en la empresa entre 16 a 21 años de antigüedad que tienen una media de 0.57 g/g de creatinina.
- También se observa que la media con el menor nivel de ácido hipúrico en orina pertenece a las personas que llevan laborando en la empresa entre 13 a 15 años con un promedio de 0.25 g/g de creatinina en orina.

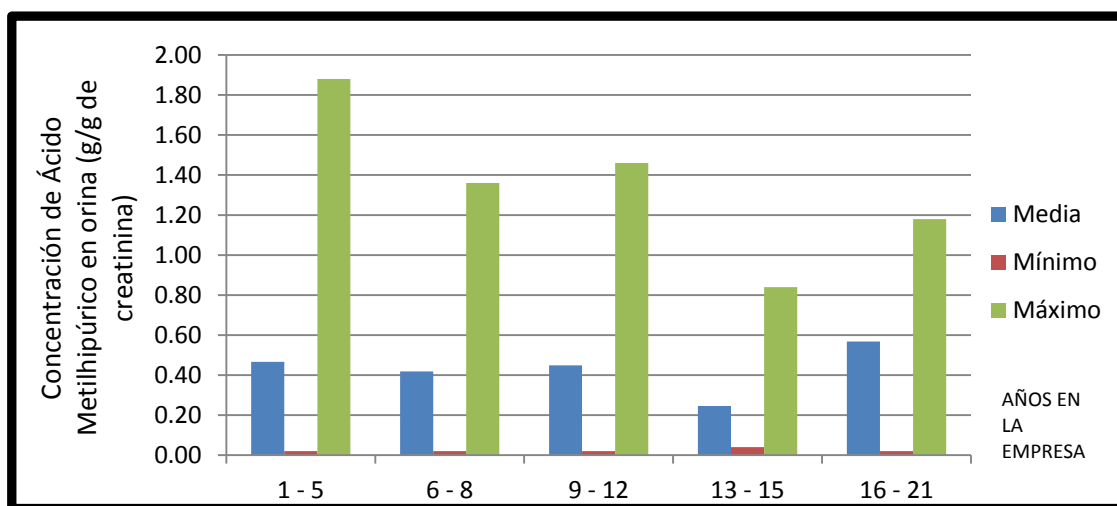


FIGURA N°23: NIVELES DE ÁCIDO METILHIPÚRICO EN ORINA SEGÚN TIEMPO EN LA EMPRESA

(Número total de casos: 90)

TABLA N° 11: RESULTADOS SEGÚN SIGNOS O SÍNTOMAS

N° casos: 90

Signos y síntomas	Frecuencia	Porcentaje	% Acumulado
Dolor de cabeza	38	42.22	42.22
Ojos irritados	21	23.33	65.55
Fatiga	7	7.78	73.33
Náuseas	10	11.11	84.44
No presenta	14	15.56	100
Total	90	100	

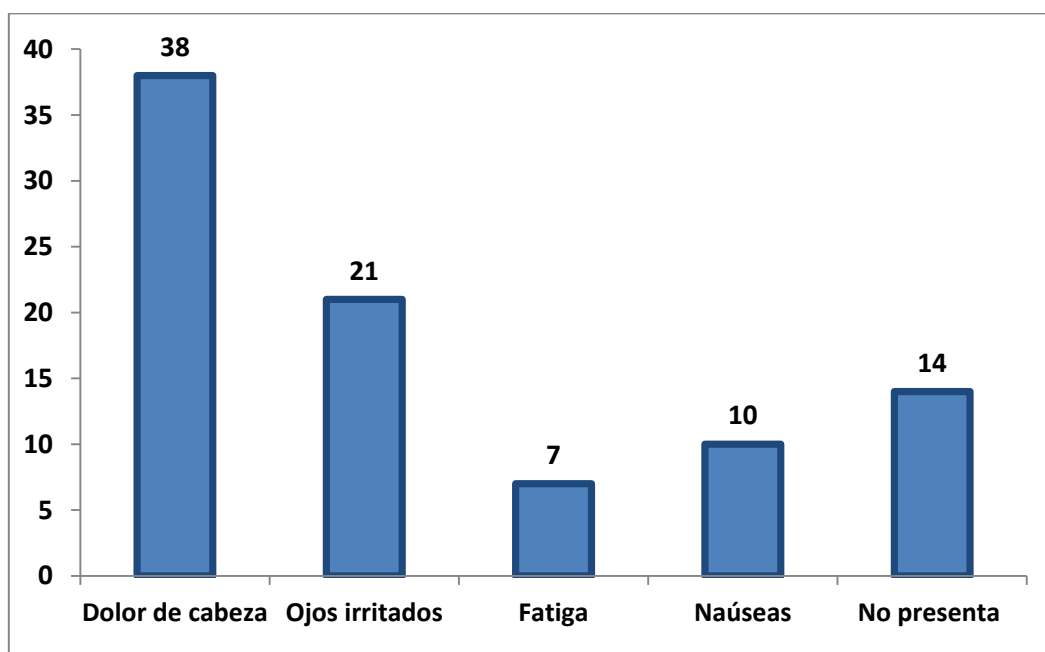


FIGURA N° 24: RESULTADOS SEGÚN SIGNOS O SÍNTOMAS

En la Figura N° 24 se observa que de una población de 90 trabajadores el mayor porcentaje de síntomas corresponde a los que tienen dolor de cabeza 38%, luego los que presentan ojos irritados 21%, náuseas 10% y fatiga 7% ; sin embargo un 14 % no presenta síntomas o signos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para tratar los resultados obtenidos en el trabajo se utilizará el estadístico t de student, puesto que se trabajó con una población muestral pequeña y una distribución normal del universo muestral. ⁽¹¹⁸⁾

1. FENOLES

Aplicando la prueba T de student donde queremos afirmar que existe diferencia significativa entre el límite máximo permitido y la media obtenida en los resultados de las muestras de orina, luego de haber aplicado la determinación de FENOLES TOTALES en orina por el método de espectrofotometría UV-VISIBLE

Para este caso se obtienen los siguientes datos estadísticos:

TABLA N° 12: PRINCIPALES DATOS ESTADÍSTICOS DE FENOLES TOTALES EN ORINA

	N	Promedio	Desviación estándar
Fenoles Totales mg/g creatinina	90	42.73	20.6496

TABLA N° 13: PRINCIPALES PARÁMETROS ESTADÍSTICOS DE FENOLES TOTALES EN ORINA

	Criterio de referencia : 50 mg /g de creatinina según la ACGIH			
	T de Student	Grados libertad	Diferencia de medias	Nivel de significancia 0.05
Fenoles totales mg/g creatinina	-3.3396	89	-7.269	1.987

Según la tabla del estadístico t de student, para 89 grados de libertad y una significancia de 0.05 repartidos en 0.025 a cada extremo se obtiene el valor de 1.987 y su negativo -1.987. (Anexo 1)

Representados en la figura N° 25 donde se aprecia la parte de la hipótesis nula y alternativa se facilita la decisión de si se rechaza o no la hipótesis nula.

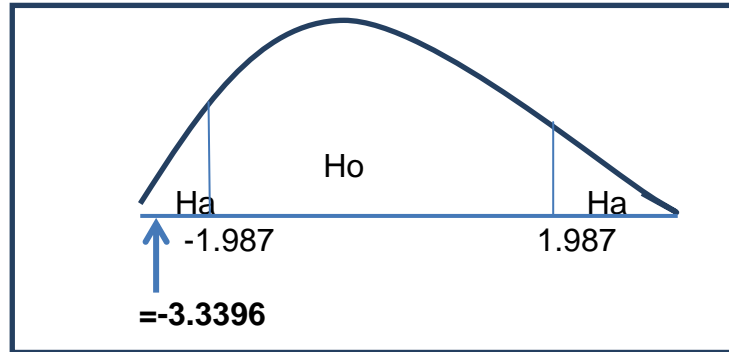


FIGURA N°25: CURVA DE DOBLE COLA DE ACEPTACIÓN Y RECHAZO PARA FENOLES TOTALES

De esta forma se observa que se rechaza la hipótesis nula, y se considera que existe diferencia significativa de la media muestral con relación al límite máximo permitido pero por debajo de este. Se concluye finalmente que el promedio muestral no excede el límite máximo permitido para fenoles totales.

2. ÁCIDO HIPÚRICO

Aplicando la prueba T de student donde queremos afirmar que existe diferencia significativa entre el límite máximo permitido y la media obtenida en los resultados de las muestras de orina, luego de haber aplicado la determinación de ácido hipúrico en orina por el método de cromatografía líquida de alta performance.

Para este caso se obtienen los siguientes datos estadísticos:

TABLA N° 14: PRINCIPALES DATOS ESTADISTICOS DE ACIDO HIPÚRICO EN ORINA

	N	Promedio	Desviación estándar
Ácido hipúrico g/g creatinina	90	0.7464	0.6523

TABLA N° 15: PRINCIPALES PARÁMETROS ESTADÍSTICOS DE ÁCIDO HIPÚRICO EN ORINA

	Criterio de referencia : 1.6 g /g de creatinina según la ACGIH			
	T de Student	Grados libertad	Diferencia de medias	Nivel de significancia 0.05
Ácido hipúrico g/g creatinina	-12.4141	89	-0.8735	1.987

Según la tabla del estadístico t de student, para 89 grados de libertad y una significancia de 0.05 repartidos en 0.025 a cada extremo se obtiene el valor de 1.987 y su negativo -1.987. (Anexo 1)

Representados en la Figura N° 26 donde se aprecia la parte de la hipótesis nula y alternativa se facilita la decisión de si se rechaza o no la hipótesis nula.

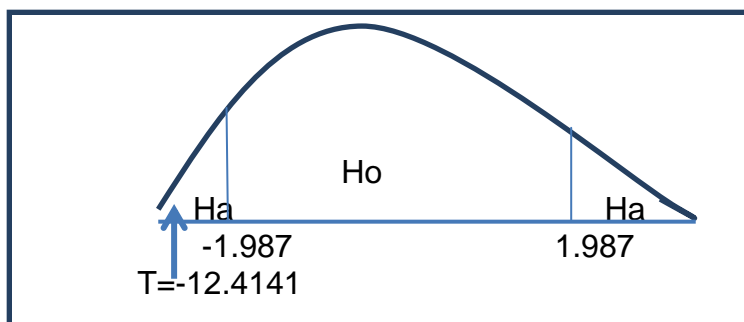


FIGURA N°26: CURVA DE DOBLE COLA DE ACEPTACIÓN Y RECHAZO PARA ÁCIDO HIPÚRICO

De esta forma se observa que se rechaza la hipótesis nula, y se considera que existe diferencia significativa de la media muestral con relación al límite máximo permitido pero por debajo de este. Se concluye finalmente que el promedio muestral no excede el límite máximo permitido para ácido hipúrico.

3. ÁCIDO METILHIPÚRICO

Aplicando la prueba T de student donde queremos afirmar que existe diferencia significativa entre el límite máximo permitido y la media obtenida en los resultados de las muestras de orina, luego de haber aplicado la determinación de ácido metilhipúrico en orina por el método de cromatografía líquida de alta performance.

Para este caso se obtienen los siguientes datos estadísticos:

TABLA N° 16: PRINCIPALES DATOS ESTADÍSTICOS DE ÁCIDO METILHIPÚRICO EN ORINA

	N	Promedio	Desviación estándar
Ácido metilhipúrico g/g creatinina	90	0.4488	0.4801

TABLA N° 17: PRINCIPALES PARÁMETROS ESTADÍSTICOS DE ÁCIDO METILHIPÚRICO EN ORINA

	Criterio de referencia : 1.5 g /g de creatinina según la ACGIH			
	T de Student	Grados libertad	Diferencia de medias	Nivel de significancia 0.05
Ácido metilhipúrico g/g creatinina	-20.7715	89	-1.0512	1.987

Según la tabla del estadístico t de student, para 89 grados de libertad y una significancia de 0.05 repartidos en 0.025 a cada extremo se obtiene el valor de 1.987 y su negativo -1.987. (Anexo 1)

Representados en la Figura N°27 donde se aprecia la parte de la hipótesis nula y alternativa se facilita la decisión de si se rechaza o no la hipótesis nula.

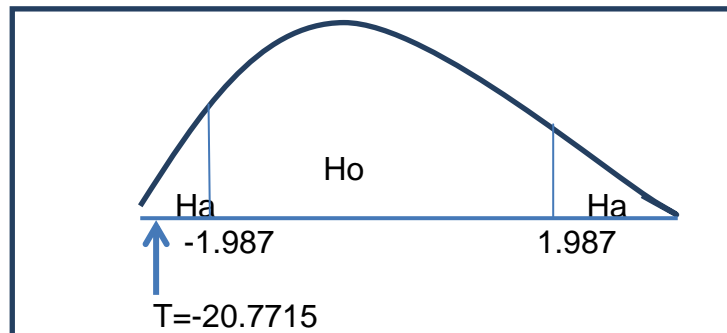


FIGURA N°27: CURVA DE DOBLE COLA DE ACEPTACIÓN Y RECHAZO PARA ÁCIDO METILHIPÚRICO

De esta forma se observa que se rechaza la hipótesis nula, y se considera que existe diferencia significativa de la media muestral con relación al límite máximo

permitido pero por debajo de este. Se concluye finalmente que el promedio muestral no excede el límite máximo permitido para ácido metilhipúrico.

IV. DISCUSIÓN.

El presente estudio describe la exposición ocupacional a solventes orgánicos como el benceno, tolueno y xileno a trabajadores que laboran en la producción de caucho en una fábrica ubicada en Lima Metropolitana distrito de Ate.

Por el motivo que las muestras de orina pueden encontrarse muy diluidas o muy concentradas, no es muy recomendable para el monitoreo de exposición biológica ya que se prefieren los resultados expresados en gramos por gramos de creatinina al ser un dato más confiable por estar relacionado directamente con la depuración renal. ⁽⁶⁰⁾

El resultado promedio obtenido de concentración de fenoles en orina es superado ampliamente al presentado por Eusebio y Rodríguez ⁽¹⁰⁾ (29.2 mg/g de creatinina frente a 220,6 mg/L), esto nos indica que los trabajadores de reparación y confección de calzados están más expuestos que aquellos que trabajan en una fábrica de caucho; incluso al presentado por Ramírez y Sánchez ⁽⁴⁾ (46,36 mg/L) donde presentan la exposición de trabajadores en el parque automotor.

En el estudio de Junes y Lookuy se reportaron resultados de ácido hipúrico en orina de 0.758 g/g de creatinina para los trabajadores expuestos en negocios de imprenta de la provincia de lima, los cuales comparados a los resultados obtenidos en nuestro estudio, de 0.746 g/g de creatinina también para el ácido hipúrico, se observa una ligera diferencia de valores para este indicador biológico a la exposición de tolueno, lo cual podría indicar tanto la exposición en la industria del caucho y en negocios de imprentas no es suficiente para exceder el límite máximo permitido de 1.6 g/ g de creatinina a pesar que en la primera se utilicen equipos de protección personal. ⁽¹²⁾

Los resultados obtenidos en el presente estudio ordenados y tabulados en la tabla N°3 y la tabla N°4 indican que el grupo de trabajadores expuestos que presentan un promedio mayor en relación a la cuantificación de fenoles totales en orina es el que oscila en una edad de 49 a 54 años y los que tienen un tiempo de antigüedad de 9 a 12 años en la empresa.

En relación a la cuantificación de ácido hipúrico en orina se observa en la tabla N°6 y la tabla N°7 que los trabajadores con un promedio mayor se encuentra en los que tiene una edad oscilante entre 49 y 54 años, y un tiempo de 16 a 21 años laborando en la empresa.

Del mismo modo, la cuantificación de ácido metilhipúrico en orina, para dichos trabajadores la tabla N°9 y la tabla N°10 evidenciaron un mayor promedio en el grupo etéreo de 49 a 54 años y una antigüedad laboral de 16 a 21 años.

De los resultados obtenidos anteriormente, para los tres indicadores biológicos a la exposición de benceno, tolueno y xileno se observa que los trabajadores cuya edad oscila entre 49 a 54 años son los que presentan un mayor promedio para dichos indicadores, por lo que se podría deducir que el grupo etéreo en mención es más susceptible en cuanto a la exposición a estos solventes y por consiguiente a los posibles efectos tóxicos que deriven de este.

De entre todos los valores obtenidos el rango de 51.74 -61.94 mg/g de creatinina para fenoles totales en orina según la tabla N° 2 es el que más casos presenta, comprendido por 19 trabajadores que representan el 21.11 %, lo cual muestra que este porcentaje importante de la población del total de muestras excede el límite máximo permitido según la ACGIH (50 mg/g de creatinina)

De todos los valores obtenidos el rango de 0.0 – 10.89 mg/g de creatinina, 82.38 – 92.58 y el rango de 92.58 – 102.79 mg/g de creatinina para fenoles totales en orina según la tabla N°2 es el que menos casos presenta, comprendido por 1 trabajador que representan el 1.11 %, lo cual muestra que un porcentaje poco

significativo de la población del total de muestras presenta un valor bajo de exposición al benceno.

Según la tabla N°5 de entre todos los valores obtenidos el rango de 0.05 – 0.261 g/g de creatinina para ácido hipúrico en orina es el que más casos presenta, comprendido por 29 trabajadores que representan el 32.22 %, lo cual muestra que este porcentaje importante de la población del total de muestras no excede el límite máximo permitido según la ACGIH (1.6 g/g de creatinina)

Según la tabla N°5 muestra de entre todos los valores obtenidos el rango de 0.925 – 1.146 g/g de creatinina para ácido hipúrico en orina es el que menos casos presenta, comprendido por 1 trabajador que representan el 1.11 %, lo cual muestra que un porcentaje poco significativo de la población del total de muestras presenta un valor bajo de exposición al tolueno.

El rango de 0.03 – 0.227 g/g de creatinina para ácido metilhipúrico en orina mostrado en la tabla N°8 es el que más casos presenta, comprendido por 35 trabajadores que representan el 38.89 %, lo cual muestra que este porcentaje importante de la población del total de muestras no excede el límite máximo permitido según la ACGIH (1.5 g/g de creatinina).

De los valores obtenidos y tabulados en la tabla N° 8 el rango de 1.468 – 1.673 g/g de creatinina para ácido hipúrico en orina es el que menos casos presenta, comprendido por 1 trabajador que representan el 1.11 %, lo cual muestra que un porcentaje poco significativo de la población del total de muestras presenta un valor bajo de exposición al xileno.

Los resultados del estudio muestran en la tabla N°3 que el menor promedio para fenoles totales es el de 38.73 mg/g de creatinina y lo presenta el grupo etéreo de rango 25 a 30 años, así mismo el grupo de trabajadores cuya antigüedad oscila entre los 6 y 8 años según la tabla N°4 presenta el mínimo valor de fenoles totales

con un promedio de 40.27 mg/g de creatinina en orina que es un valor cercano al límite máximo permitido.

En el caso de la cuantificación del ácido hipúrico los trabajadores cuya edad fluctúan entre 37 a 42 años presentan el menor promedio de ácido hipúrico con 0.57 g/g de creatinina según la tabla N°6 para evidenciar la exposición a tolueno; y en el caso de la antigüedad en la empresa, lo manifiesta el grupo de trabajadores de 1 a 5 años con un valor promedio de 0.68 g/g de creatinina, siendo este el valor promedio más bajo,

En la tabla N°9 se muestra que tanto el grupo de trabajadores de 43 a 48 años y el grupo de 31 a 36 años de edad presenta un valor promedio para ácido metilhipúrico de 0.35 g/g de creatinina siendo este el más bajo dentro del estudio. Asimismo los trabajadores con una antigüedad en la empresa de 13 a 15 años son los que presentan el valor más bajo del estudio en relación a la cuantificación del ácido metilhipúrico con 0.25 g/g de creatinina según la tabla N°10.

De los puntos descritos anteriormente se podría concluir que el grupo de trabajadores menos susceptible de presentar fenoles totales, ácido hipúrico y ácido metilhipúrico como indicadores biológicos en orina al estar expuesto a estos tres solventes (benceno, tolueno y xileno respectivamente) es el grupo que presenta una antigüedad laborando de aproximadamente 10 años y un grupo etéreo menor a 40 años.

También se muestra en la tabla N°11 que el 42% de la población muestreada presenta dolores de cabeza siendo este porcentaje el mayor en indicar uno de los síntomas descritos, así mismo el 7.78% indica fatiga siendo este síntoma el de menor incidencia según se reportó en el presente estudio. Esto muestra una marcada tendencia de casi la mitad de la población muestreada a padecer de dolores de cabeza, posible consecuencia de la exposición a benceno cuyos

valores fluctuaban más cercanos al límite máximo permitido de 50 mg/g de creatinina según la ACGIH.

V. CONCLUSIONES.

Luego de realizada la cuantificación de fenoles totales, ácido hipúrico y ácido metilhipúrico en relación con la creatinina en orina como indicadores biológicos a la exposición a benceno, tolueno y xileno; en 90 trabajadores expuestos en una fábrica de caucho en Lima metropolitana en el distrito de ATE se puede concluir lo siguiente:

- La concentración promedio de ácido hipúrico en orina es de 0.74 g/g de creatinina el cual no sobrepasa los límite biológicos permitidos de 1.6 g/g de creatinina según la AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENSTS (ACGIH).
- La concentración promedio de ácido metilhipúrico en orina es de 0.45 g/g de creatinina el cual no sobrepasa los límite biológicos permitidos de 1.5 g/g de creatinina según la AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENSTS (ACGIH).
- La concentración promedio de fenoles totales en orina es de 42.73 mg/g de creatinina el cual no sobrepasa los límite biológicos permitidos de 50 mg/g de creatinina según la AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENSTS (ACGIH).

VI. RECOMENDACIONES

- Realizar evaluaciones periódicas a los trabajadores que laboran en Industria de Caucho, ya que están expuestos a compuestos tóxicos como son el benceno, tolueno, xileno u otros solventes orgánicos.
- Evaluar la concentración de benceno, tolueno, xileno u otros solventes orgánicos por m³ de aire en el ambiente de trabajo de las personas que laboran en la producción de caucho.
- Realizar ensayo de efecto genotóxico en las personas cuyo resultado superó el límite máximo permitido de exposición a estos solventes (benceno, tolueno y xileno)
- Realizar estudios en nuestro país enfocados a determinar los efectos teratogénicos o mutagénicos producto de las exposiciones a estos solventes en otros tipos de industrias.
- Realizar charlas el uso adecuado de equipos de protección personal como son mamelucos, guantes, mascarillas y lentes protectores.
- Se recomienda realizar posteriores trabajos de investigación sobre la exposición a solventes en las actividades que lo ameriten mediante la cuantificación de sus respectivos indicadores biológicos, pero teniendo en cuenta que si la cuantificación se realizara en orina, se realice en relación a la excreción de creatinina, por ser este resultado más confiable en cuanto a la depuración de metabolitos en orina.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Piscocoya Arbañil J. Toxicidad de los solventes como riesgo ocupacional. BSPMI. [en línea] – 2000 [Fecha de acceso 4 de marzo 2013]. Vol. 13 N°1
URL Disponible en:
<http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/spmi/v13n1/toxicidad.htm>
2. Swensson BG, Nise G, Englander V, Deaths and tumors among rotogravure printers exposed to toluene, et al. Br. J. Ind. Med. 1990; 47: 372-379.
3. Palomino WC, Stucchi CR. Determinación de solventes orgánicos volátiles tolueno y benceno en orina en niños de la calle [Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 1994.
4. Ramírez SE, Sánchez PC. Determinación cuantitativa de plomo, benceno y tolueno en trabajadores de talleres de venta de lubricantes y de servicios de mecánica automotriz en los distritos de Surquillo, San Juan de Miraflores y Villa María del Triunfo [Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico]. LIMA: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2001.
5. Rodríguez M, Squillante G, Rojas. Exposición ocupacional a solventes orgánicos en una fábrica de calzado en Valencia M Gac. Med.; 2003; 111 (4): 294 - 301
6. Rossi Sarmiento, Leyva Verónica. Evaluación de la exposición en trabajadores que laboran con solventes orgánicos en Bogotá; [tesis de Post Grado en Salud Ocupacional], Colombia: Universidad El Bosque; 1999. [Fecha de acceso 15 de marzo 2013] URL disponible en:
http://www.laseguridad.ws/consejo/consejo/html/cis_ccs/pdf/bosque_17.pdf

7. Aldazábal C, Manrique J, Ortelli MI, Martínez H, Calabrese U, Criterios para la vigilancia biológica en la exposición laboral al Tolueno; RVCYT, [en línea] 2005 Julio –Septiembre [Fecha de acceso 15 de marzo 2013] año 7, número 17. URL disponible en: <http://www.cienciaytrabajo.cl/pdfs/17/Pagina%20114.pdf>
8. Department of Health and Human Services, Agency for toxic Substances & Disease Registry. E.E.U.U September 2005.
9. Mehlman, M. Causal Relationship from Exposure to Chemicals in Oil Refining and Chemical Industries and Malignant Melanoma. Annals of the New York Academy of Sciences, 2006 ; 1076:822-828
10. Eusebio SD, Rodríguez MY. Determinación de fenoles y ácido hipúrico en orina como indicadores de exposición al benceno y tolueno en trabajadores de confección y reparación de calzados del mercado Virrey Amat del distrito del Rímac [Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2007.
11. Cárdenas B.O, Varona U.M, Patiño F.R, Groot R.H, Sicard S.D, Tórres C.M, Pardo P.D, et al. Exposición a Solventes Orgánicos y Efectos Genotóxicos en Trabajadores de Fábricas de Pinturas en Bogotá. RSP [Revista en línea]. 2007; [Fecha de acceso 15 de mayo 2013] Volumen 9(2): 275-288. URL disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rsap/v9n2/v9n2a11>
12. Rosmery Junes Olivera, Cristina Lizbet Lookuy Avendaño. Determinación de ácido hipúrico en orina como indicador de exposición al tolueno en trabajadores de imprentas en los distritos de la provincia de Lima. [Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2007.

13. Cermeño Tirado, Francia María; Biomarcadores de exposición a Benceno, Tolueno y Xileno en trabajadores de una planta de mejoramiento de petróleo crudo del Estado Anzoátegui; [tesis de Grado de especialización en Salud Ocupacional], Universidad Nacional Experimental de Guayana (UNEG); 2009 . [Fecha de acceso 7 de mayo 2013] URL disponible en: <http://bibliodar.mppeu.gob.ve/?q=node/143452>

14. Brizuela J, Jiménez Y. Niveles urinarios de fenol y ácido hipúrico en trabajadores de una empresa de pintura automotriz. SDLT [Revista en línea] 2010 [Fecha de acceso 22 de abril 2013]; 18 (2). URL Disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3415486>

15. Haro G, Vélez Z, Aguilar M, Guerrero R, Sánchez E, Muñoz R, Mezones H, Juárez P. Alteraciones hematológicas en trabajadores expuestos ocupacionalmente a mezclas de Benceno-Tolueno-Xileno (BTX) en una fábrica de pinturas. RPMESP. [Revista en línea] 2012 [Fecha de acceso 14 de abril 2013]; 29(2): 181-87. URL Disponible en: <http://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/artrevista/pdf/rpmesp2012.v29.n2.a3.pdf>

16. Rosales J y Zambruno Y. Evaluación del efecto genético y toxicológico en expuestos ocupacionales a benceno y tolueno del distrito de Cercado de Lima.. [Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2011.

17. Morrison RT. y Boyd RN. Química Orgánica. Ed. Fondo Educativo Interamericano. 3ra ed. México. 1985. 629.

18. World Health Organization. Basic analytical toxicology. Génova. 1995: 229- 230.

19. Mage DT. y Zali O. Contaminación atmosférica causada por vehículos automotores-Consecuencias sanitarias y medios para combatirlas. Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud OPS/OMS. México DF 1995: 44-45.
20. Agency for Toxic Sustances and Disease Registry (ATSDR). (2007). Benzene. ATSDR minimal risk levels (MRLS). Atlanta, Public Health Service. Disponible en: http://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es_phs3.pdf [Consultado en Octubre 2014]
21. Gilli G, Scursatone E, Bono R. Geographical distribution of benzene in air in northwestern Italy and personal exposure. Environ Health Perspect. Diciembre de 1996;104(Suppl 6):1137-40.
22. Wallace L. Environmental exposure to benzene: an update. Environ Health Perspect. Diciembre de 1996;104(Suppl 6):1129-36.
23. Dosemeci M, Yin SN, Linet M, Wacholder S, Rothman N, Li GL, et al. Indirect validation of benzene exposure assessment by association with benzene poisoning. Environ Health Perspect. Diciembre de 1996;104(Suppl 6):1343-7.
24. Elenhorn MJ, Barceloux DG. Medical Toxicology. Diagnosis and Treatment of Human Posioning. New York: Elseiver. 1998.
25. Weisemberg. Bl. Toluene habituation. J. Occup. Med., 1977. 19(8): 569 - 570.
26. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT), España. (2005) Evaluación de la exposición a benceno. Control ambiental y biológico. Disponible en: http://www.mtas.es/insht/ntp_486.htm [Consultado: Setiembre 2014]

27. WHO. Environmental Health Criteria Nº150. 1993
28. Moszczynski. P. Organic solvents and T-lymphocytes. *Lancet*, 1981. 1: 438.
29. Gollmer L.; Graf H.; Ulrich V. Characterization of the benzene monooxygenase system in rabbit bone marrow. *Biochem. Pharmacol.* 1984. 33: 3597-3602.
30. Gilmour S.; Kalf G.; Snyder R. Comparison of the metabolism of benzene and its metabolite phenol in rat liver microsomes. In: *Mechanisms of actions in animal models and human disease* New York, Plenum Publishing Co 1986 223-235.
31. Lauwerys, R. (1994). *Toxicología Industrial e Intoxicaciones Profesionales*. 3º ed. Ed Masson. Barcelona 1994 : 228-241
32. González Soraya de A., Giran, I., Marrero, B., Crarim, Bello., M., Rivero, E., Pinero, S. y Guevara, H. Fenol en Orina Como Índice de Exposición al Benceno y su Relación con el Perfil Hematológica en Trabajadores de Latonería y Pintura. *Informe Médico*, 2005; 7(1): 25-33. Valencia, Carabobo.
33. Martí, J.A. *Medicina del trabajo*, 2a ed. © Últ. Reimpr. 2002. p 199.
Disponible en:
<http://books.google.co.ve/books?id=QxkzEyyJMI8C&printsec=frontcover>
[Consultado Octubre 2014]
34. Gilli G, Scursatone E, Bono R. Geographical distribution of benzene in air in northwestern Italy and personal exposure *Environ Health Perspect* 1996 Dec; 104 Suppl 6:1137-40.
35. Lauwerys, R. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos inorgánicos. *Benceno. Trabajo*

Monográfico. Ed. Generalitat Valenciana. Dirección General de Salud Pública. p.10, 1983.

36. Nomiyama. K, & Nomiyama. H. "Respiratory retention, uptake and excretion of organic solvent in man. Benzene, toluene, n hexane, trichloroethylene, acetone, ethyl acetate and ethyl alcohol. *Int. Arch. Arbeitsmed*". U.S.A. 1974. 32: 75-83.
37. Snyder, R. y Hedli, C. An overview of benzene metabolism. *Env. Health Perspect.* 104;1165-1171. Disponible en: http://www.ehponline.org/docs/1996_Suppl-6/snyder.html [Consultado en Setiembre 2014], 1996.
38. Timbrell J.A. *Principles of Biochemical toxicology*. 2da ed. Taylor & Francis Washinton DC. 1991: 253.
39. Anderson K. y Scott R. *Fundamentals of industrial toxicology* Ed. Ann Arbor Science, Michigan 1981: 55.
40. Yin N., Hayes R.B., Linet M.S., Li L., Dosemeci M., Travis L.B., Zhang N., Li G., Chow H., Wacholder S., Blot W.J., Y Group B.S., An expanded cohort study of cancer among benzene-exposed workers in China. Benzene Study Group. *Environmental Health Perspectives*. 1996 Dec; 104 Suppl 6:1339-41.
41. Hayes R.B. Yin S.N., Dosemeci M. Li G.L., Walcholder S., Chow W.H., Rothman N., Wang Y.Z., Dai T.R., Chao J., Jiang Z.L., Te Z., Zhao H.B., Kou Q.R., Zhang W.Y., Meng J.F., Zho J.S., Lin Z.F., Ding Ch.Y., Li Ch.Y., Zhang N., Li D.G., Travis L.B., Blot W.J., Y Linet M.S., Mortality among benzene- exposed workers in China. *Environmental Health Perspectives*. 1996 Dec; 104 Suppl 6:1349-52.
42. Gollmer L.; Graf H.; Ulrich V. Characterization of the benzene monooxygenase system in rabbit bone marrow. *Biochem. Pharmacol.* 1984.

33: 3597-3602.

43. Gilmour S.; Kalf G.; Snyder R. Comparison of the metabolism of benzene and its methabolite phenol in rat liven microsomes In: Mechanisms of actions in animal models and human disease New York, Plenum Publishing Co 1986 223-235.
44. BRES M.H. y BERKOW R. El Manual Merck. 10ma ed. Madrid. Ediciones Harcourt. 1999:2633.
45. Martí, J.A. (1993). Medicina del trabajo, 2a ed. © Últ. Reimpr. 2002. p 199. Disponible en: <http://books.google.co.ve/books?id=QxkzEyyJMI8C&printsec=frontcover> [Consultado Junio 2014]
46. Lange, A., Smolik, R., Zatonski, W. y Szymanska, J. (1973). Serum immunoglobulin levels in workers exposed to benzene, toluene and xylene. Int Arch Arbeitsmed, 31:37-44. Disponible en: <http://www.springerlink.com/content/h823521x82153km0/> [Consultado Mayo 2014]
47. Dimitrova, N. D., Kostadinova, R. Y., Marinova, S. N., Popov, T. A. y Panev, T. I. Specific immune responses in workers exposed to benzene. Intlmmunopharmacology. Science Direct, 5, 2005; 5: 1554-1559.
48. Moszczynsky P , Rutowski J. y Slowinski S. The effect of cigarettes on the blood counts of T and NK cells in subjects with occupational exposure to organic solvents. *CentrEurJPublicHealth.*; 1996; 4:164.168. Tarnów, Polonia. Disponible en: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=2506731> [Consultado en Abril 2014]
49. BogadiSare, A., Zavalic, M., Trosić, I., Turk, R., Kontosić, I. y Jelčić, I. Study of some immunological parameters in workers occupationally exposed to

- benzene. *IntArch Occup Environ Health*.2000; 73(6):397-400 [Consultado en Abril 2014]
50. Pollini. G, Biscaldi. G, & Robustelli Della Cuna. G. Chromosome changes in lymphocytes, five years after benzene hemopathy. *Med. Lav.*, 1969. 60: 743- 758.
51. Henderson. R, Sabourin. P, Bechtold. W, Griffith. W, Medinsky. M, Birnbaum. L, Lucier. G. The effect of dose, dose rate, route of administration, and species on tissue and blood levels of benzene, metabolites. *Environ. Health. Perspect*, 1989. 82: 9-17.
52. Bosia, J. Afectación Hepática en Trabajadores de una Industria Petroquímica. Disponible en: [http://www.postgradofcm.edu .ar/producción científica/tesisdoctorales/3.pdf](http://www.postgradofcm.edu.ar/producción_científica/tesisdoctorales/3.pdf) [Consultado en Marzo 2014], 2005
53. Rendiles, H. Salud Ocupacional. Petróleo de Venezuela. S.A. PDVSA. Artículo en línea disponible: [http://.tripod.com/ SOLVENTES. html](http://.tripod.com/SOLVENTES.html). [Consultado en Marzo 2014], 2000
54. Navarro, W. H., Rugo H. S. y Damon I. E. Hematología laboral. Capítulo 15, en *Diagnóstico y Tratamiento en Medicina Ambiental y laboral*. (LaDou, J.). p. 242. Tercera Edición. Editorial El Manual Moderno, S.A de CV México D.F., 2005
55. Kirkeleit, J., Ulvestad, E., Riise, T., Bråtveit, M. y Moen, B. E. Acute suppression of serum IgM and IgA in tank workers exposed to benzene. *Scandinavian Journal of Immunology*. 64(6):690-698. 690-698. Bergen, Noruega. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1111/j>. [Consultado en Abril 2014], 2006
56. Burgess, J. L. Benzene. [Disponible en: [http/ www.inchem_org-documents-pims-chemi-cal-pim063.htm](http://www.inchem.org/documents/pims-chemi-cal-pim063.htm)] [Consultado en Agosto 2014], 1993

57. Organización Internacional del Trabajo. Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo. Madrid (España); 1999.
58. Fabré R, Truhaut R. Tratado de Toxicología. Madrid: Editorial Paraninfo S.A.;1976.
59. Límites recomendados por razones de salud en la exposición profesional de determinados solventes orgánicos". OMS; Serie de Informes Técnicos N° 664, Madrid. 1992:10-25
60. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Toluene. Atlanta (GA): U.S. Department for health and human services; 2000.
61. Mercado, C. F. Nuevos datos sobre la Toxicocinética del tolueno para el monitoreo biológico de la exposición ocupacional. Revista Latino Americana de la Salud en el Trabajo. 2004; 4(2): pág. 52 – pág. 55. México
62. Pfaffeli P et AL. Urinary o-cresol in toluene exposure. Scandinavian journal of work environment and health. 1979; 5: 286 - 289
63. World Health Organization. Air Quality Guidelines: Toluene. Copenhagen WHO. 2000.
64. Bavazzano P, Perico A, Li Donni V, Colzi A. Esposizione Professionale e Fattori Individuali Che Condizionano l' Eliminazione Urinaria di Acido Ippurico. G ItalMedLav. 1994; 16: 57-61.
65. Woiwode. W, Drysh. K. Experimental exposure to toluene. Further consideration of cresol formation in man. Br. J. Ind. Med., 1981. 38: 194-197
66. Carlsson. A. Uptake, distribution, and elimination of methylene chloride and toluene. Arbete. Och. Halsa. 1982. 3: 1-44.

67. Veulemans. H, Masschelen. R. Experimental human exposure to toluene. Urinary hippuric acid excretion as a measure of individual solvent uptake. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 1979; 43(1): 53-62
68. Löf A, Hjelm W, Colmsjö A, Lundmark B-O, NorströmÁ, Sato A. Toxicokinetics of Toluene and Urinary Excretion of Hippuric Acid after Human Exposure to Toluene. *Br J Ind Med*. 1993; 50(1): 55–59.
69. Klaassen C, Watkins J. *Manual de Toxicología*. 5ª ed. México D.F: Mc Graw-Hill Interamericana Editores S.A.; 2001.
70. Consejo Mexicano de la Medicina del Trabajo. Nuevos datos sobre la toxicocinética del tolueno para el monitoreo biológico de la exposición ocupacional. *Rev. Latinam. Salud. Trab*. 2004; 4(2): 52-55.
71. Organización Mundial de la Salud. Límites recomendados por razones de salud en exposición profesional a determinados solventes orgánicos. Informe de un Grupo Científico de la OMS. Madrid: OMS; 1982. (Serie de informes técnicos N° 664).
72. Compact Library: INTOX (base de datos en CD-ROM) Version 1, año 98.
73. Carl P, Le Bel S, Robert A. Toluene – induced alterations in rat synaptosomal membrane composition and function. *J Biochem Toxicol*. 2006; 3(4): 279-293.
74. Revilla A. Cambios inducidos por tolueno y xileno en el estado energético y oxidativo de mitocondrias aisladas [Tesis para optar el grado académico de magister en Toxicología]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2008.
75. U.S. Department of Health And Human Services. Un Sistema para la prevención, valoración y control de las exposiciones a sitios peligrosos y sus efectos en la Salud. Centro panamericano de ecología humana y salud

- OPS/OMS. Metpeec-México 1991: 102-104, 165-167.
76. Gisbert Calabuig J. A. Medicina Legal y Toxicología. 5ta ed. Barcelona Editorial Masson S.A. 1998: 835-849.
77. Cohr K.; Stockholm J. Toluene. A toxicological review. Scandinavian journal or work environment and health, 1979. 46: 53-58.
78. Collins J, Conner P, Friedlander B, Easterda. P, Nair R, Rashmi S & Braun J. A study of the hematological effects of chronic low-level exposure to toluene. J. Occup. Med., 1991; 33(5): 619-626
79. International Programme on Chemical Safety (IPCS). Chemical Environmental Health Criteria 52: Toluene. WHO. Geneva. 1986.
80. Arana D, Blanco C, Caldes A, Gallego E, Gomez J, Martin P, Mendez M y Col. "Agentesquímicos en el ámbito sanitario ". Escuela Nacional de Medicina del Trabajo (ENMT). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación .Madrid 2010
81. Rubiano C. Un Plan de gestión para la prevención y control de la contaminación del aire por BTX (Benceno, Tolueno, Xileno) en el área metropolitana del Valle de Aburrá. [Tesis para optar el grado académico de Magister en Medio Ambiente y Desarrollo]. Medellin: Universidad Nacional Colombia; 2013
82. Ogata M, Yamasaki Y, Meguro T, et al. Quantitation of urinary o-xylene metabolites in rats and human beings by high-performance liquid chromatography. IndHealth, 1979; 17:123-125..
83. Engstrom K, Husman K, Riihimaki V. Percutaneous absorption of m-xylene in man. Int Arch Occup Environ Hlth. 1977; 39:181-189.

84. Dutkiewicz T, Tyras H. Skin absorption of toluene, styrene, and xylene by man. *Br J Ind Med*. julio de 1968;25(3):243.
85. Horowitz, R. Aromatic Hydrocarbons Chap 99 In *Clinical Toxicology*. 802-812. W.B Saunders. Philadelphia.2001
86. Turkall RM, Skowronski GA, Kadry AR, Abdel-Rahman MS. Sex differences in the bioavailability of soil-adsorbed m-xylene in orally exposed rats. *Toxicol Lett*. octubre de 1992;63(1):57-67.
87. Skowronski GA, Turkall RM, Kadry AR, et al. Effects of soil on the dermal bioavailability of m-xylene in male rats. *Environ Res*. 1990. 51:182-193.
88. Sedivec V. y Flek J. The absorption, metabolism and excretion of xylenes in man. *International archives of occupational and environmental health*. 1976. 37 : 205 -217.
89. Bray H. et Al. Metabolism of derivatives of toluene. 3 o-, m- and p- xylenes. *Biochemical journal*, 1949. 85: 241-244
90. Lauwerys, R..*Toxicología Industrial e Intoxicaciones Profesionales*. 3º ed. Ed Masson.1994 : 228-241
91. Ogata M, Tomokuni K, Takatsuka Y. Urinary excretion of hippuric acid and m-or p-methylhippuric acid in the urine of persons exposed to vapours of toluene and m-or p-xylene as a test of exposure. *Br J Ind Med*. 1970. 27:43-50.
92. Senczuk W, Orłowski J. Absorption of m-xylene vapours through the respiratory track and excretion. *Br J Ind Med*. 1978. 35:50-55.
93. Riihimäki V, Pfaffli P, Savolainen K, et al. Kinetics of m-xylene in man: General features of absorption, distribution, biotransformation and excretion

in repetitive inhalation exposure. *Stand J Work Environ Health*. 1979b
5:217-231.

94. Kawai T, Yasugi T, Mizunuma K. Comparative evaluation of urinalysis and blood analysis as means of detecting exposure to organic solvents at low concentrations. *Int Arch Occup Environ Health*. 1992;64: 223-234.
95. Lapare S, Tardiff R, Brodeur J. Effect of various exposure scenarios on the biological monitoring of organic solvents in alveolar air. I. Toluene and m-xylene. *Int Arch Environ Health*. 1993; 64:569-580.
96. Inoue O, Seiji K, Kawai T et al. Excretion of methylhippuric acids in urine of workers exposed to a xylene mixture: Comparison among three xylene isomers and toluene. *Int Arch Occup Environ Health*. 1993; 64:533-539.
97. EPA. Drinking water criteria document for xylenes. Cincinnati, OH: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Health and Environmental Assessment, Environmental Criteria and Assessment Office for the Office of Drinking Water, Washington, 1985a. DC. EPA-600/X-84-185 PB86-117942.
98. Desi I, Kovacs F, Zahumenszky Z, et al. Maze learning in rats exposed to xylene intoxication. *Psychopharmacologia (Berl)* 1967; 11:224-230.
99. Andersson K, Fuxe K, Nilsson OG, et al. Production of discrete changes in dopamine and noradrenaline levels and turnover in various parts of the rat brain following exposure to xylene, ortho-, meta-, and para-xylene, and ethylbenzene. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981; 60:535-548.
100. Honma T, Sudo A, Miyagawa M, et al. Significant changes in the amounts of neurotransmitter and related substances in rat brain induced by subacute exposure to low levels of toluene and xylene. *Ind Health* 1983; 21:143-151

101. Savolainen H, Pfaffli P. Dose-dependent neurochemical changes during short-term inhalation exposure to m-xylene. *Arch. Toxicol.* 1980; 45:117-122.
102. Pate1 JM, Harper C, Drew RT. The biotransformation of p-xylene to a toxic aldehyde. *Drug Metab Dispos* 1978; 6:368-374.
103. Franchini I, Cavatorta A, Falzoi M, et al. Early indicators of renal damage in workers exposed to organic solvents. *Int Arch Occup Environ Health* 1983; 52:1-9.
104. Ungvary G, Varga B, Horvath E, et al. Study on the role of maternal sex steroid production and metabolism in the embryotoxicity of para-xylene. *Toxicology* 1981; 19:263-268.
105. Stellman, J. M., Osinsky, D. y Markkanen, P. *Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo*, OIT. *Propiedades De Los Hidrocarburos Aromáticos*. 2001. p.p. ed. Oficina Internacional del Trabajo; Ginebra
106. Langman JM. Xylene: its toxicity, measurement of exposure levels, absorption, metabolism and clearance. *Pathology*. Julio de 1994;26(3):301-9.
107. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). *Toxicological Profile for Xylene*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2007 Atlanta. Disponible en: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro/files/tp71.html> [Consultado en Abril 2014]
108. International Agency for Research on Cancer, IARC. *Xylenes. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk to Humans*, Vol. 71. Lyon, France. 1999 p.p 1189-1208. Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol71/mono71-58.pdf> [Consultado en Marzo 2014]

109. Uchida, Y., Nakatsuka, H., Ukai, T., Watanabe, Y. T., Liu, M. Y., Huang, Y. L., Zhu, F. H., Yin, H. y M. Ikeda. Symptoms and signs in workersexposedpredominantlytoxylenes. Japan. Resumen Int. Arch. Occup. Environ. Health. 1993 64(8):597-605. Disponible en: <http://www.springerlink.com/content/m2677u631288561r/> [insulted Abril 2014]
110. Greek B, Rubber demand is expected to grow after 1991.pp 37-54
111. Beliczky L, Fajen Y. Industria del Caucho. Enciclopedia de Salud y Seguridad en el trabajo.
112. Fajen J. BL. ENCICLOPEDIA DE SALUD Y SEGURIDAD EN EL TRABAJO. 3° edición. Madrid: OIT.
113. McMichael, AJ, R Spirtas, LL Kupper, JF Gamble. Solvent exposures and leukemia among rubber workers: An epidemiologic study. J Occup Med. 1975; 17:234–239.
114. Wolf, PH, D Andjelkovich, A Smith, H Tyroler. A case-control study of leukemia in the U.S. rubber industry. J Occup Med 1981; 23:103–108.
115. Arp, EW, PH Wolf, H Checkoway. Lymphocyticleukemia and exposures to benzene and othersolvents in the rubber industry. J Occup Med1983; 25:598–602.
116. Weiland, SK, Mundt KA, Keil U, Kraemer B, Birk T, Person M, Bucher Bucher, Straif K, Schumann J, Chambless L. 1996. Cancer mortality among workers in the German rubber industry. Occup Environ Med. 1996; 53:289–298.
117. Delzell, Sathiakumar N, Hovinga M, Macaluso M, Julian J, Larson R, P Cole P, Muir D. A follow-up study of synthetic rubber workers. Toxicology 1996; 113:182–189.

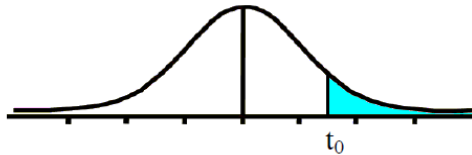
118. Beaver B, Beaver R, Mendenhall W. INTRODUCCIÓN A LA PROBABILIDAD Y ESTADÍSTICA. 13° ed. Estados Unidos: cengage learning; 2006.

VIII. ANEXOS

Anexo 1

Tabla t-Student

Tabla t-Student



Grados de libertad	0.25	0.1	0.05	0.025	0.01	0.005
1	1.0000	3.0777	6.3137	12.7062	31.8210	63.6559
2	0.8165	1.8856	2.9200	4.3027	6.9645	9.9250
3	0.7649	1.6377	2.3534	3.1824	4.5407	5.8408
4	0.7407	1.5332	2.1318	2.7765	3.7469	4.6041
5	0.7267	1.4759	2.0150	2.5706	3.3649	4.0321
6	0.7176	1.4398	1.9432	2.4469	3.1427	3.7074
7	0.7111	1.4149	1.8946	2.3646	2.9979	3.4995
8	0.7064	1.3968	1.8595	2.3060	2.8965	3.3554
9	0.7027	1.3830	1.8331	2.2622	2.8214	3.2498
10	0.6998	1.3722	1.8125	2.2281	2.7638	3.1693
11	0.6974	1.3634	1.7959	2.2010	2.7181	3.1058
12	0.6955	1.3562	1.7823	2.1788	2.6810	3.0545
13	0.6938	1.3502	1.7709	2.1604	2.6503	3.0123
14	0.6924	1.3450	1.7613	2.1448	2.6245	2.9768
15	0.6912	1.3406	1.7531	2.1315	2.6025	2.9467
16	0.6901	1.3368	1.7459	2.1199	2.5835	2.9208
17	0.6892	1.3334	1.7396	2.1098	2.5669	2.8982
18	0.6884	1.3304	1.7341	2.1009	2.5524	2.8784
19	0.6876	1.3277	1.7291	2.0930	2.5395	2.8609
20	0.6870	1.3253	1.7247	2.0860	2.5280	2.8453
21	0.6864	1.3232	1.7207	2.0796	2.5176	2.8314
22	0.6858	1.3212	1.7171	2.0739	2.5083	2.8188
23	0.6853	1.3195	1.7139	2.0687	2.4999	2.8073
24	0.6848	1.3178	1.7109	2.0639	2.4922	2.7970
25	0.6844	1.3163	1.7081	2.0595	2.4851	2.7874
26	0.6840	1.3150	1.7056	2.0555	2.4786	2.7787
27	0.6837	1.3137	1.7033	2.0518	2.4727	2.7707
28	0.6834	1.3125	1.7011	2.0484	2.4671	2.7633
29	0.6830	1.3114	1.6991	2.0452	2.4620	2.7564
30	0.6828	1.3104	1.6973	2.0423	2.4573	2.7500
31	0.6825	1.3095	1.6955	2.0395	2.4528	2.7440
32	0.6822	1.3086	1.6939	2.0369	2.4487	2.7385
33	0.6820	1.3077	1.6924	2.0345	2.4448	2.7333
34	0.6818	1.3070	1.6909	2.0322	2.4411	2.7284
35	0.6816	1.3062	1.6896	2.0301	2.4377	2.7238

36	0.6814	1.3055	1.6883	2.0281	2.4345	2.7195
37	0.6812	1.3049	1.6871	2.0262	2.4314	2.7154
38	0.6810	1.3042	1.6860	2.0244	2.4286	2.7116
39	0.6808	1.3036	1.6849	2.0227	2.4258	2.7079
40	0.6807	1.3031	1.6839	2.0211	2.4233	2.7045
41	0.6805	1.3025	1.6829	2.0195	2.4208	2.7012
42	0.6804	1.3020	1.6820	2.0181	2.4185	2.6981
43	0.6802	1.3016	1.6811	2.0167	2.4163	2.6951
44	0.6801	1.3011	1.6802	2.0154	2.4141	2.6923
45	0.6800	1.3007	1.6794	2.0141	2.4121	2.6896
46	0.6799	1.3002	1.6787	2.0129	2.4102	2.6870
47	0.6797	1.2998	1.6779	2.0117	2.4083	2.6846
48	0.6796	1.2994	1.6772	2.0106	2.4066	2.6822
49	0.6795	1.2991	1.6766	2.0096	2.4049	2.6800
50	0.6794	1.2987	1.6759	2.0086	2.4033	2.6778
51	0.6793	1.2984	1.6753	2.0076	2.4017	2.6757
52	0.6792	1.2980	1.6747	2.0066	2.4002	2.6737
53	0.6791	1.2977	1.6741	2.0057	2.3988	2.6718
54	0.6791	1.2974	1.6736	2.0049	2.3974	2.6700
55	0.6790	1.2971	1.6730	2.0040	2.3961	2.6682
56	0.6789	1.2969	1.6725	2.0032	2.3948	2.6665
57	0.6788	1.2966	1.6720	2.0025	2.3936	2.6649
58	0.6787	1.2963	1.6716	2.0017	2.3924	2.6633
59	0.6787	1.2961	1.6711	2.0010	2.3912	2.6618
60	0.6786	1.2958	1.6706	2.0003	2.3901	2.6603
61	0.6785	1.2956	1.6702	1.9996	2.3890	2.6589
62	0.6785	1.2954	1.6698	1.9990	2.3880	2.6575
63	0.6784	1.2951	1.6694	1.9983	2.3870	2.6561
64	0.6783	1.2949	1.6690	1.9977	2.3860	2.6549
65	0.6783	1.2947	1.6686	1.9971	2.3851	2.6536
66	0.6782	1.2945	1.6683	1.9966	2.3842	2.6524
67	0.6782	1.2943	1.6679	1.9960	2.3833	2.6512
68	0.6781	1.2941	1.6676	1.9955	2.3824	2.6501
69	0.6781	1.2939	1.6672	1.9949	2.3816	2.6490
70	0.6780	1.2938	1.6669	1.9944	2.3808	2.6479
71	0.6780	1.2936	1.6666	1.9939	2.3800	2.6469
72	0.6779	1.2934	1.6663	1.9935	2.3793	2.6458
73	0.6779	1.2933	1.6660	1.9930	2.3785	2.6449
74	0.6778	1.2931	1.6657	1.9925	2.3778	2.6439
75	0.6778	1.2929	1.6654	1.9921	2.3771	2.6430
76	0.6777	1.2928	1.6652	1.9917	2.3764	2.6421
77	0.6777	1.2926	1.6649	1.9913	2.3758	2.6412
78	0.6776	1.2925	1.6646	1.9908	2.3751	2.6403
79	0.6776	1.2924	1.6644	1.9905	2.3745	2.6395
80	0.6776	1.2922	1.6641	1.9901	2.3739	2.6387
81	0.6775	1.2921	1.6639	1.9897	2.3733	2.6379
82	0.6775	1.2920	1.6636	1.9893	2.3727	2.6371
83	0.6775	1.2918	1.6634	1.9890	2.3721	2.6364
84	0.6774	1.2917	1.6632	1.9886	2.3716	2.6356
85	0.6774	1.2916	1.6630	1.9883	2.3710	2.6349

86	0.6774	1.2915	1.6628	1.9879	2.3705	2.6342
87	0.6773	1.2914	1.6626	1.9876	2.3700	2.6335
88	0.6773	1.2912	1.6624	1.9873	2.3695	2.6329
89	0.6773	1.2911	1.6622	1.9870	2.3690	2.6322
90	0.6772	1.2910	1.6620	1.9867	2.3685	2.6316
91	0.6772	1.2909	1.6618	1.9864	2.3680	2.6309
92	0.6772	1.2908	1.6616	1.9861	2.3676	2.6303
93	0.6771	1.2907	1.6614	1.9858	2.3671	2.6297
94	0.6771	1.2906	1.6612	1.9855	2.3667	2.6291
95	0.6771	1.2905	1.6611	1.9852	2.3662	2.6286
96	0.6771	1.2904	1.6609	1.9850	2.3658	2.6280
97	0.6770	1.2903	1.6607	1.9847	2.3654	2.6275
98	0.6770	1.2903	1.6606	1.9845	2.3650	2.6269
99	0.6770	1.2902	1.6604	1.9842	2.3646	2.6264
100	0.6770	1.2901	1.6602	1.9840	2.3642	2.6259
∞	0.6745	1.2816	1.6449	1.9600	2.3263	2.5758

ANEXO 2



ÁREA DE TOXICOLOGÍA

ENCUESTA

Nombre:

Edad:

Puesto:

¿Cuánto tiempo lleva trabajando en la fábrica de caucho??

¿Presenta alguno de los siguientes signos y síntomas?

- a) Ojos irritados.
- b) Dolor de cabeza.
- c) Nauseas.
- d) Somnolencia.
- e) Debilidad
- f) Ninguno.
- g) Palidez.

ANEXO 3

TABLA DE DATOS PERSONALES Y DE RESULTADOS DE LOS ANALISIS
--

MUESTRA	FENOLES mg/g creatinina	ACIDO HIPÚRICO g/g creatinina	ACIDO METILHIPÚRICO g/g creatinina	CREATININA RANDOM	SIGNOS Y SINTOMAS	EDAD	TIEMPO EN LA EMPRESA
1	37.75	0.17	0.07	2.1	Dolor de cabeza	57	20
2	47.26	0.13	0.11	0.65	Ojos irritados	47	15
3	87.84	0.5	0.14	0.82	Dolor de cabeza	42	11
4	69.17	0.12	0.08	0.86	Dolor de cabeza	35	6
5	57.68	0.61	0.44	1.02	Dolor de cabeza	32	4
6	21.13	0.58	0.24	0.82	No Presenta	29	3
7	63.43	0.42	0.13	1.02	Dolor de cabeza	36	6
8	40.54	0.24	0.12	0.62	Ojos irritados	42	7
9	74.03	1.66	0.4	0.95	Fatiga	35	6
10	16.48	0.31	0.13	0.95	Naúseas	31	4
11	34.57	0.07	0.24	1.57	Dolor de cabeza	42	6
12	102.79	1.75	1.22	0.42	Naúseas	51	11
13	61.21	0.57	1.14	0.3	Ojos irritados	19	1
14	27.31	0.063	0.24	0.76	Ojos irritados	18	1
15	18.98	0.081	0.04	0.7	Dolor de cabeza	19	1
16	59.13	0.57	0.41	1.02	Naúseas	21	2
17	54.66	0.67	0.52	1.18	Dolor de cabeza	42	11
18	61.74	1.62	0.32	1.19	Ojos irritados	33	6
19	41.3	0.12	0.16	0.86	Ojos irritados	25	3
20	46.74	0.32	0.04	1.21	Dolor de cabeza	28	3
21	23.47	0.1	0.02	0.6	Fatiga	24	2
22	53.73	0.519	0.02	0.5	Fatiga	23	3
23	26.68	0.871	0.08	1.57	Fatiga	21	2
24	58.17	1.76	1.5	1.21	Dolor de cabeza	20	2

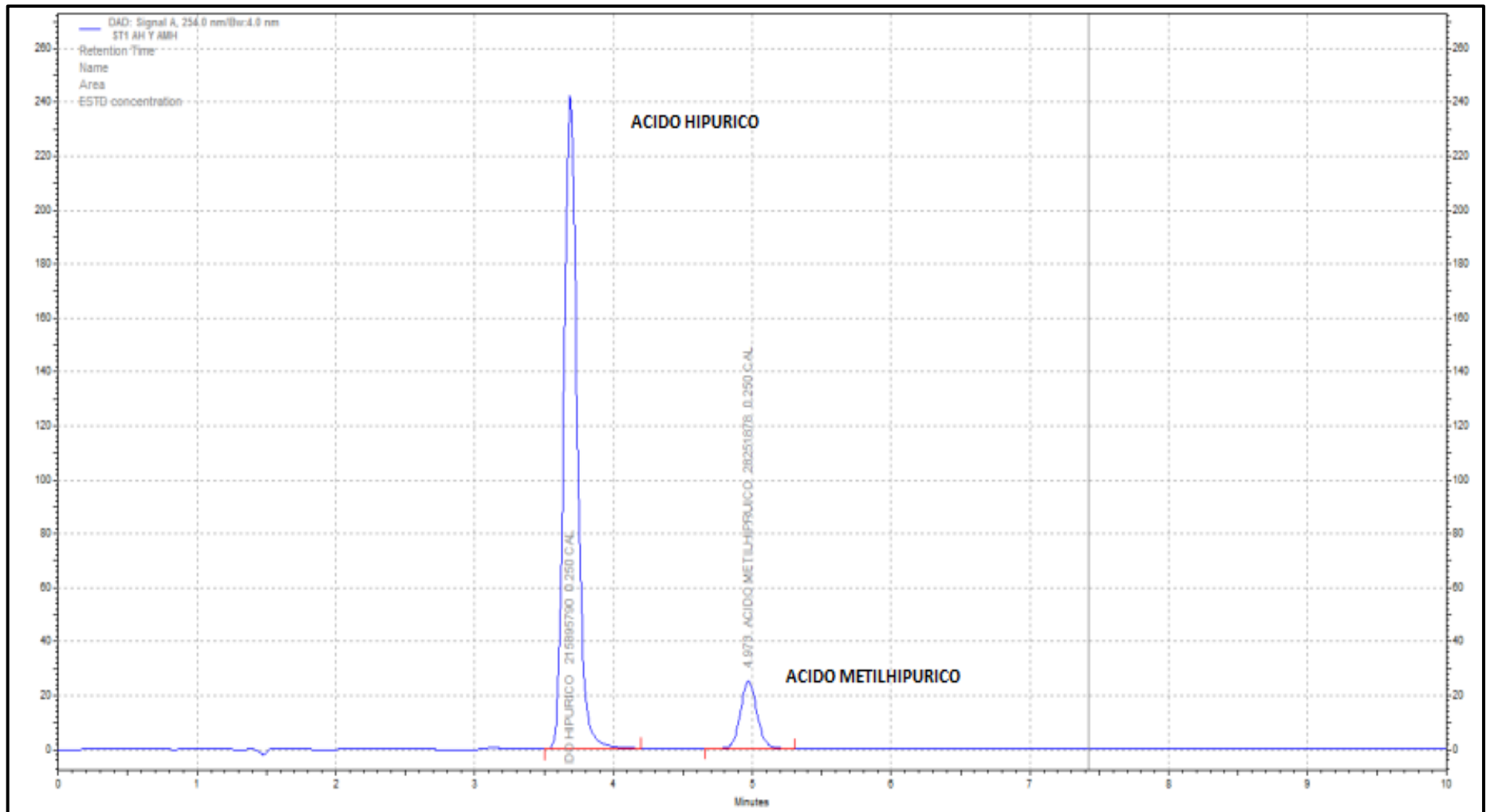
25	54.37	1.69	1.12	0.99	Ojos irritados	19	1
26	11.55	0.146	0.1	1.84	No Presenta	24	3
27	23.82	0.183	0.14	1.09	Dolor de cabeza	31	5
28	53.45	1.3	0.98	1.54	Dolor de cabeza	36	5
29	50.11	1.39	0.86	1.28	Naúseas	37	5
30	57.92	0.5	0.26	1.08	Ojos irritados	21	2
31	79.8	1.81	0.96	2.38	Naúseas	30	3
32	10.89	0.27	0.14	1.77	Dolor de cabeza	29	6
33	64.5	0.73	1.02	2.17	No Presenta	21	1
34	53.82	0.83	0.82	1.57	Naúseas	31	4
35	55.41	1.92	0.96	1.41	Dolor de cabeza	32	8
36	62.37	1.64	0.32	0.75	Dolor de cabeza	33	4
37	27.83	0.25	0.04	1.6	No Presenta	29	4
38	20.44	0.29	0.24	0.93	Dolor de cabeza	25	5
39	44.6	1.22	0.06	1.5	Naúseas	18	1
40	50.85	0.43	0.27	0.47	Ojos irritados	29	4
41	73.89	1.66	1.46	1.1	Dolor de cabeza	43	9
42	36.29	0.36	0.08	1.45	No Presenta	37	5
43	51.37	1.34	0.96	0.97	Dolor de cabeza	41	7
44	58.62	1.65	0.24	1.67	No Presenta	29	5
45	14.81	0.67	1.88	1.53	Dolor de cabeza	19	1
46	38.58	0.24	1.06	1.12	Ojos irritados	32	5
47	13.49	0.17	0.18	2.3	Dolor de cabeza	23	2
48	18.64	0.27	0.04	1.43	Naúseas	27	4
49	21.23	0.08	0.22	1.85	Dolor de cabeza	42	10
50	32.87	0.14	1.36	2.8	No Presenta	37	8
51	21.21	0.46	0.54	1.24	Dolor de cabeza	45	12
52	67.96	1.79	0.84	1.01	Fatiga	55	15
53	20.76	0.46	0.24	0.86	Ojos irritados	51	10

54	80.4	1.89	0.42	2.47	Ojos irritados	29	5
55	35.1	0.18	1.16	1.22	Ojos irritados	25	5
56	31.32	0.17	0.14	0.62	Dolor de cabeza	34	11
57	19.76	0.38	0.04	1.84	Dolor de cabeza	26	3
58	14.73	1.24	0.08	2.03	No Presenta	31	6
59	23.01	0.47	1.72	0.45	Ojos irritados	24	2
60	65.88	1.19	0.24	0.96	Dolor de cabeza	47	12
61	30.55	0.04	0.04	0.73	Dolor de cabeza	35	11
62	50.66	2.03	0.12	1.73	Ojos irritados	36	14
63	18.68	0.08	0.02	0.73	Dolor de cabeza	45	12
64	20.59	0.06	0.3	0.51	Dolor de cabeza	37	7
65	14.96	0.04	0.08	0.79	No Presenta	26	3
66	59.18	1.34	1.26	1.01	Dolor de cabeza	27	2
67	18.84	0.05	0.02	1.6	No Presenta	46	17
68	29.91	0.79	0.06	1.18	Ojos irritados	51	20
69	35.29	0.28	0.06	0.96	Dolor de cabeza	28	4
70	23.2	0.16	0.02	0.75	Ojos irritados	29	3
71	68.29	1.72	0.56	0.66	Ojos irritados	24	2
72	53.6	1.16	0.12	0.45	Dolor de cabeza	45	15
73	63.63	1.61	0.1	1.76	Fatiga	44	11
74	20.35	0.06	0.04	2.15	No Presenta	48	14
75	52.33	1.19	1.18	0.47	Dolor de cabeza	26	2
76	21.91	0.09	0.02	0.7	No Presenta	47	12
77	49.45	1.08	1.18	0.3	Dolor de cabeza	44	11
78	52.74	1.62	1.1	0.69	Dolor de cabeza	51	17
79	56.81	1.44	1.18	0.3	Ojos irritados	54	18
80	39.36	0.11	0.02	0.62	Dolor de cabeza	30	4
81	26.5	0.05	0.02	0.68	Dolor de cabeza	34	4
82	65.63	1.63	0.18	0.52	Dolor de cabeza	36	4

83	30.62	0.31	0.06	2.19	Ojos irritados	32	3
84	20.87	0.23	0.2	1.26	Naúseas	41	8
85	21.27	0.17	0.02	0.94	No Presenta	41	6
86	54.82	1.62	0.78	1	No Presenta	32	7
87	35.02	0.23	0.2	2.04	Fatiga	31	6
88	23.2	0.86	0.82	1.01	Dolor de cabeza	40	8
89	68.27	1.9	0.65	0.78	Ojos irritados	39	9
90	71.8	1.99	0.98	0.84	Naúseas	51	21

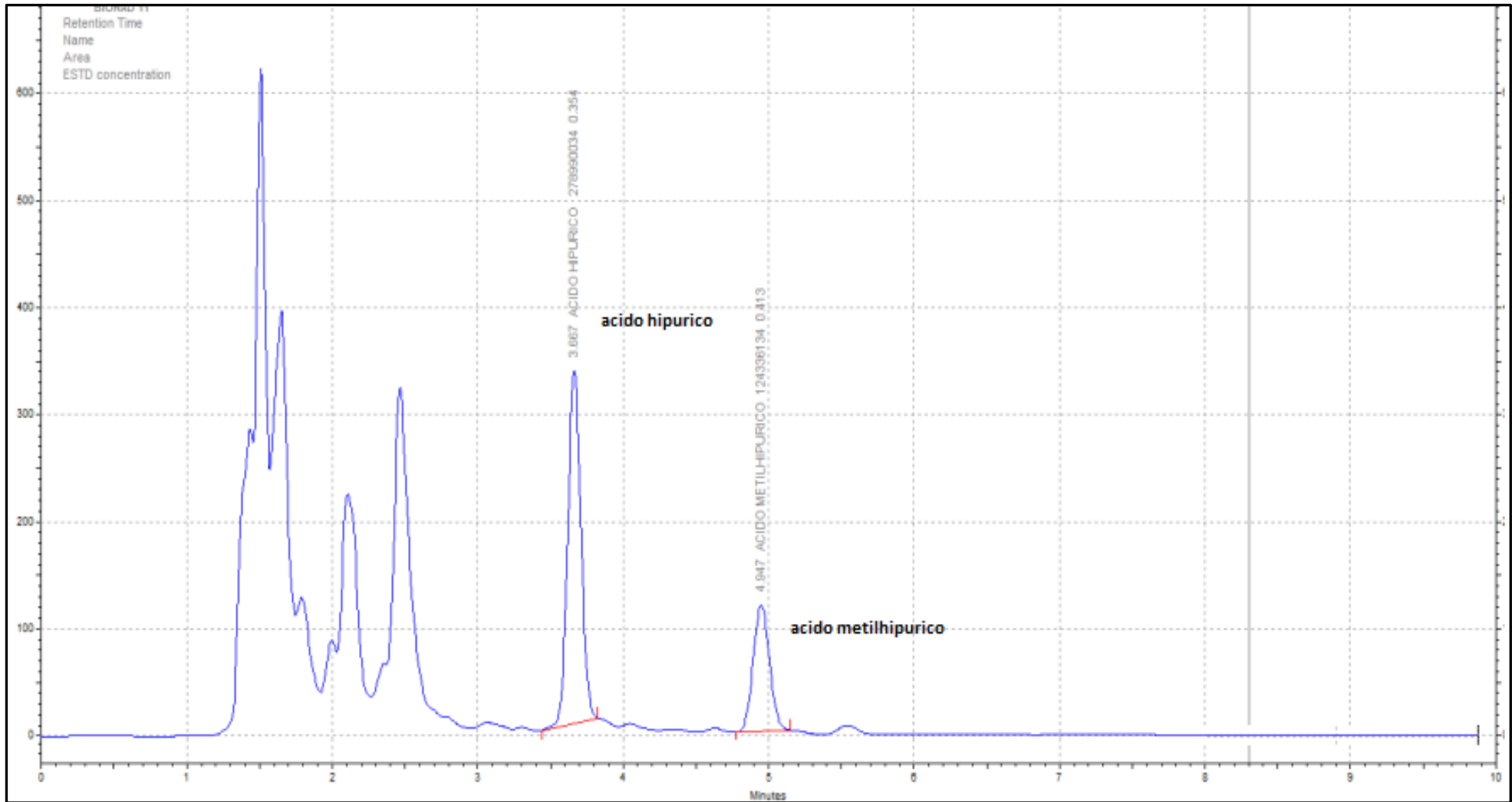
ANEXO 4

CROMATOGRAMA DE ACIDO HIPÚRICO Y ACIDO METILHIPÚRICO



ANEXO 5

CROMATOGRAMA DEL CONTROL BIORAD



ANEXO 6

RESULTADOS DEL CONTROL BIORAD

BLUFTEIN LAB

OpenLAB CDS - EZChrom Edition
Sequence Summary Report

DAD: Signal A, 254.0 nm/Bw:4.0 nm		ACIDO HIPURICO	ACIDO METILHIPU...	ACIDO HIPURICO	ACIDO METILHIPU..	ACIDO HIPURICO	ACIDO METILHI...
Sample ID	Volume	Retention Time	Retention Time	Area	Area	g/creatinina	g/creatinina
BIORAD 11	2	3.67	4.95	298084427.00	59367912.00	0.3539	0.4130
BIORAD 11	2	3.67	4.95	298054265.00	59229332.00	0.3548	0.4088
BIORAD 11	2	3.66	4.94	296457341.00	59047922.00	0.3543	0.4112
BIORAD 11	2	3.67	4.95	296778780.00	58622747.00	0.3560	0.4115
	Min:	3.66	4.94	296457341.00	58622747.00	0.3539	0.4088
	Max:	3.67	4.95	298084427.00	59367912.00	0.3560	0.4130
	Mean:	3.67	4.95	297343703.25	59066978.25	0.3548	0.4111
	Std Dev:	0.00	0.00	848203.20	323843.79	0.00	0.00
	%RSD:	0.09	0.07	0.29	0.55	0.26	0.42

ANEXO 7

FOTOGRAFÍAS

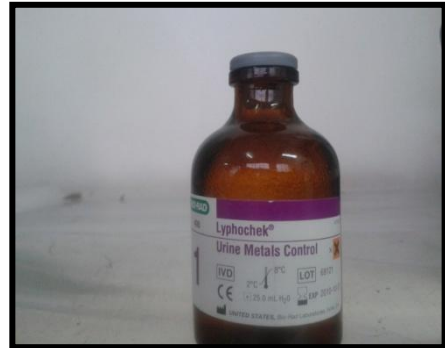
FOTOGRAFÍA 1

- Frascos estériles de orina.



FOTOGRAFÍA 2

- Control Biorad de orina liofilizada



FOTOGRAFÍA 3

- Lugar de procesamiento de la muestra de orina



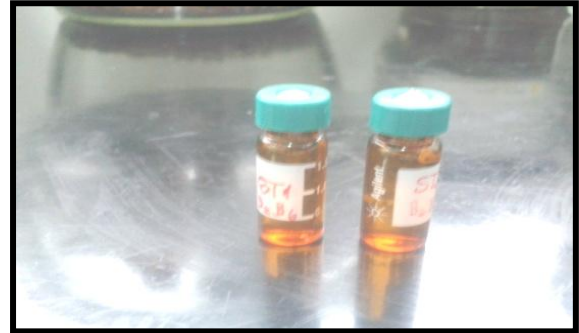
FOTOGRAFÍA 4

- Área de pesada de los estándares de ácido hipúrico, ácido metilhipúrico y fenoles.



FOTOGRAFÍA 5

- Viales HPLC en donde se colocó las muestras de orina acidificadas, previamente filtradas.



FOTOGRAFÍA 6

- Lectura de ácido hipúrico y ácido metilhipúrico en el equipo HPLC 1260



FOTOGRAFÍA 7

- Lectura de fenoles en el espectrofotómetro UV-VISIBLE



ANEXO 8

PROOTOCOS Y CURVA DE CALIBRACIÓN



RESULTADO DEL ANÁLISIS

PACIENTE CODIGO	EDAD	ACIDO HIPURICO	ACIDO METILHIPURICO	FENOLES TOTALES	CREATININA
		Unidad : g/g Creat	Unidad : g/g Creat	Unidad : mg/g Creat	Unidad : g/L
		RANGO REFERENCIAL < 1.6 g/g Creatinina	RANGO REFERENCIAL < 1.5 g/g Creatinina	RANGO REFERENCIAL <50 m g/g Creatinina	RANGO REFERENCIAL 0.3-3 g/L
METODO :HPLC	METODO :HPLC	METODO :UV-VIS	METODO :UV-VIS		
001	57	0.17	0.07	37.75	2.1
002	47	0.13	0.11	47.26	0.65
003	42	0.5	0.14	87.84	0.82
004	35	0.12	0.08	69.17	0.86
005	32	0.61	0.44	57.68	1.02
006	29	0.58	0.24	21.13	0.82
007	36	0.42	0.13	63.43	1.02
008	42	0.24	0.12	40.54	0.62
009	35	1.66	0.4	74.03	0.95
010	31	0.31	0.13	16.48	0.95
011	42	0.07	0.24	34.57	1.57
012	51	1.75	1.22	102.79	0.42
013	19	0.57	1.14	61.21	0.3
014	18	0.063	0.24	27.31	0.76
015	19	0.081	0.04	18.98	0.7
016	21	0.57	0.41	59.13	1.02
017	42	0.67	0.52	54.66	1.18
018	33	1.62	0.32	61.74	1.19
019	25	0.12	0.16	41.3	0.86
020	28	0.32	0.04	46.74	1.21
021	24	0.1	0.02	23.47	0.6
022	23	0.519	0.02	53.73	0.5
023	21	0.871	0.08	26.68	1.57
024	20	1.76	1.5	58.17	1.21
025	19	1.69	1.12	54.37	0.99
026	24	0.146	0.1	11.55	1.84
027	31	0.183	0.14	23.82	1.09
028	36	1.3	0.98	53.45	1.54
029	37	1.39	0.86	50.11	1.28
030	21	0.5	0.26	57.92	1.08
031	30	1.81	0.96	79.8	2.38
032	29	0.27	0.14	10.89	1.77
033	21	0.73	1.02	64.5	2.17
034	31	0.83	0.82	53.82	1.57

Dr. Jacobo Blufstein T.
C.M.P. 5950 R.N.E. 5366

Dr. Nathan Blufstein S.
C.M.P. 26079 R.N.E. 12434

Dr. Edgard Valentín Atocha.
C.Q.F.P. 07947

RESULTADO DEL ANÁLISIS

PACIENTE CODIGO	EDAD	ACIDO HIPURICO	ACIDO METILHIPURICO	FENOLES TOTALES	CREATININA
		Unidad : g/g Creat	Unidad : g/g Creat	Unidad : mg/g Creat	Unidad : g/L
		RANGO REFERENCIAL < 1.6 g/g Creatinina	RANGO REFERENCIAL < 1.5 g/g Creatinina	RANGO REFERENCIAL <50 m g/g Creatinina	RANGO REFERENCIAL 0.3-3 g/L
		METODO :HPLC	METODO :HPLC	METODO :UV-VIS	METODO :UV-VIS
035	32	1.92	0.96	55.41	1.41
036	33	1.64	0.32	62.37	0.75
037	29	0.25	0.04	27.83	1.6
038	25	0.29	0.24	20.44	0.93
039	18	1.22	0.06	44.6	1.5
040	29	0.43	0.27	50.85	0.47
041	43	1.66	1.46	73.89	1.1
042	37	0.36	0.08	36.29	1.45
043	41	1.34	0.96	51.37	0.97
044	29	1.65	0.24	58.62	1.67
045	19	0.67	1.88	14.81	1.53
046	32	0.24	1.06	38.58	1.12
047	23	0.17	0.18	13.49	2.3
048	27	0.27	0.04	18.64	1.43
049	42	0.08	0.22	21.23	1.85
050	37	0.14	1.36	32.87	2.8
051	45	0.46	0.54	21.21	1.24
052	55	1.79	0.84	67.96	1.01
053	51	0.46	0.24	20.76	0.86
054	29	1.89	0.42	80.4	2.47
055	25	0.18	1.16	35.1	1.22
056	34	0.17	0.14	31.32	0.62
057	26	0.38	0.04	19.76	1.84
058	31	1.24	0.08	14.73	2.03
059	24	0.47	1.72	23.01	0.45
060	47	1.19	0.24	65.88	0.96
061	35	0.04	0.04	30.55	0.73
062	36	2.03	0.12	50.66	1.73
063	45	0.08	0.02	18.68	0.73
064	37	0.06	0.3	20.59	0.51
065	26	0.04	0.08	14.96	0.79
066	27	1.34	1.26	59.18	1.01
067	46	0.05	0.02	18.84	1.6
068	51	0.79	0.06	29.91	1.18

Dr. Jacobo Blufstein T.
 C.M.P. 5950 R.N.E. 5366

Dr. Nathan Blufstein S.
 C.M.P. 26079 R.N.E. 12434

Dr. Edgard Valentín Atocha.
 C.Q.F.P. 07947



Blufstein
LABORATORIO CLINICO

RESULTADO DEL ANÁLISIS

PACIENTE CODIGO	EDAD	ACIDO HIPURICO	ACIDO METILHIPURICO	FENOLES TOTALES	CREATININA
		Unidad : g/g Creat	Unidad : g/g Creat	Unidad : mg/g Creat	Unidad : g/L
		RANGO REFERENCIAL < 1.6 g/g Creatinina	RANGO REFERENCIAL < 1.5 g/g Creatinina	RANGO REFERENCIAL <50 m g/g Creatinina	RANGO REFERENCIAL 0.3-3 g/L
METODO :HPLC	METODO :HPLC	METODO :UV-VIS	METODO :UV-VIS		
069	28	0.28	0.06	35.29	0.96
070	29	0.16	0.02	23.2	0.75
071	24	1.72	0.56	68.29	0.66
072	45	1.16	0.12	53.6	0.45
073	44	1.61	0.1	63.63	1.76
074	48	0.06	0.04	20.35	2.15
075	26	1.19	1.18	52.33	0.47
076	47	0.09	0.02	21.91	0.7
077	44	1.08	1.18	49.45	0.3
078	51	1.62	1.1	52.74	0.69
079	54	1.44	1.18	56.81	0.3
080	30	0.11	0.02	39.36	0.62
081	34	0.05	0.02	26.5	0.68
082	36	1.63	0.18	65.63	0.52
083	32	0.31	0.06	30.62	2.19
084	41	0.23	0.2	20.87	1.26
085	41	0.17	0.02	21.27	0.94
086	32	1.62	0.78	54.82	1
087	31	0.23	0.2	35.02	2.04
088	40	0.86	0.82	23.2	1.01
089	39	1.9	0.65	68.27	0.78
090	51	1.99	0.98	71.8	0.84

Dr. Jacobo Blufstein T.
C.M.P. 5950 R.N.E. 5366

Dr. Nathan Blufstein S.
C.M.P. 26079 R.N.E. 12434

Dr. Edgard Valentin Atocha.
C.Q.F.P. 07947

RESULTADO DEL ANÁLISIS –SALUD OCUPACIONAL

PACIENTE CODIGO	EDAD	SIGNOS Y SINTOMAS	TIEMPO LABORANDO EN LA EMPRESA
001	57	Dolor de cabeza	20
002	47	Ojos irritados	15
003	42	Dolor de cabeza	11
004	35	Dolor de cabeza	6
005	32	Dolor de cabeza	4
006	29	No Presenta	3
007	36	Dolor de cabeza	6
008	42	Ojos irritados	7
009	35	Fatiga	6
010	31	Náuseas	4
011	42	Dolor de cabeza	6
012	51	Náuseas	11
013	19	Ojos irritados	1
014	18	Ojos irritados	1
015	19	Dolor de cabeza	1
016	21	Náuseas	2
017	42	Dolor de cabeza	11
018	33	Ojos irritados	6
019	25	Ojos irritados	3
020	28	Dolor de cabeza	3
021	24	Fatiga	2
022	23	Fatiga	3
023	21	Fatiga	2
024	20	Dolor de cabeza	2
025	19	Ojos irritados	1
026	24	No Presenta	3
027	31	Dolor de cabeza	5
028	36	Dolor de cabeza	5
029	37	Náuseas	5
030	21	Ojos irritados	2
031	30	Náuseas	3
032	29	Dolor de cabeza	6
033	21	No Presenta	1
034	31	Náuseas	4
035	32	Dolor de cabeza	8
036	33	Dolor de cabeza	4



RESULTADO DEL ANÁLISIS –SALUD OCUPACIONAL

PACIENTE CODIGO	EDAD	SIGNOS Y SINTOMAS	TIEMPO LABORANDO EN LA EMPRESA
037	29	No Presenta	4
038	25	Dolor de cabeza	5
039	18	Náuseas	1
040	29	Ojos irritados	4
041	43	Dolor de cabeza	9
042	37	No Presenta	5
043	41	Dolor de cabeza	7
044	29	No Presenta	5
045	19	Dolor de cabeza	1
046	32	Ojos irritados	5
047	23	Dolor de cabeza	2
048	27	Náuseas	4
049	42	Dolor de cabeza	10
050	37	No Presenta	8
051	45	Dolor de cabeza	12
052	55	Fatiga	15
053	51	Ojos irritados	10
054	29	Ojos irritados	5
055	25	Ojos irritados	5
056	34	Dolor de cabeza	11
057	26	Dolor de cabeza	3
058	31	No Presenta	6
059	24	Ojos irritados	2
060	47	Dolor de cabeza	12
061	35	Dolor de cabeza	11
062	36	Ojos irritados	14
063	45	Dolor de cabeza	12
064	37	Dolor de cabeza	7
065	26	No Presenta	3
066	27	Dolor de cabeza	2
067	46	No Presenta	17
068	51	Ojos irritados	20
069	28	Dolor de cabeza	4
070	29	Ojos irritados	3
071	24	Ojos irritados	2
072	45	Dolor de cabeza	15



RESULTADO DEL ANÁLISIS –SALUD OCUPACIONAL

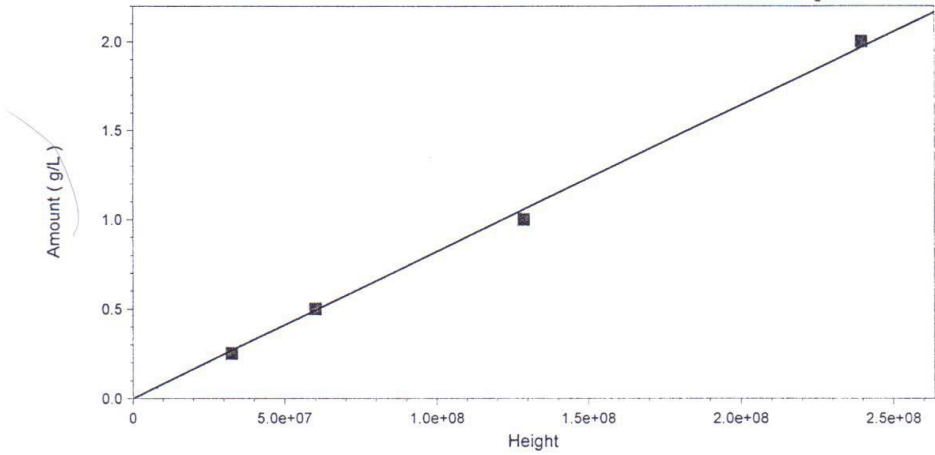
PACIENTE CODIGO	EDAD	SIGNOS Y SINTOMAS	TIEMPO LABORANDO EN LA EMPRESA
073	44	Fatiga	11
074	48	No Presenta	14
075	26	Dolor de cabeza	2
076	47	No Presenta	12
077	44	Dolor de cabeza	11
078	51	Dolor de cabeza	17
079	54	Ojos irritados	18
080	30	Dolor de cabeza	4
081	34	Dolor de cabeza	4
082	36	Dolor de cabeza	4
083	32	Ojos irritados	3
084	41	Náuseas	8
085	41	No Presenta	6
086	32	No Presenta	7
087	31	Fatiga	6
088	40	Dolor de cabeza	8
089	39	Ojos irritados	9
090	51	Náuseas	21

CURVA DE CALIBRACION DE ACIDO HIPURICO

METODO:

C:\Enterprise\Projects\Method\ACIDO HIPURICO Y ACIDO METILHIPURICO.met

Peak: ACIDO HIPURICO -- ESTD -- DAD: Signal A, 254.0 nm/Bw:4.0 nm



	Level 1	Level 2	Level 3
Amount	0.25	0.5	1
Height	32749473	60096621	128787700
RF	7.63371062490074e-009	8.31993539470327e-009	7.76471669175207e-009
Last Height			
Residual	-0.0190746	0.00623711	-0.0581391
Rep StDev	359668	233301	297435
Rep %RSD	1.09824	0.388209	0.23095
Rep 1 Height	32495149	59931652	128577381
Rep 2 Height	33003797	60261589	128998018

	Level 4
Amount	2
Height	239490745
RF	8.35105339874407e-009
Last Height	
Residual	0.032308
Rep StDev	54932.3
Rep %RSD	0.0229371
Rep 1 Height	239529588
Rep 2 Height	239451902

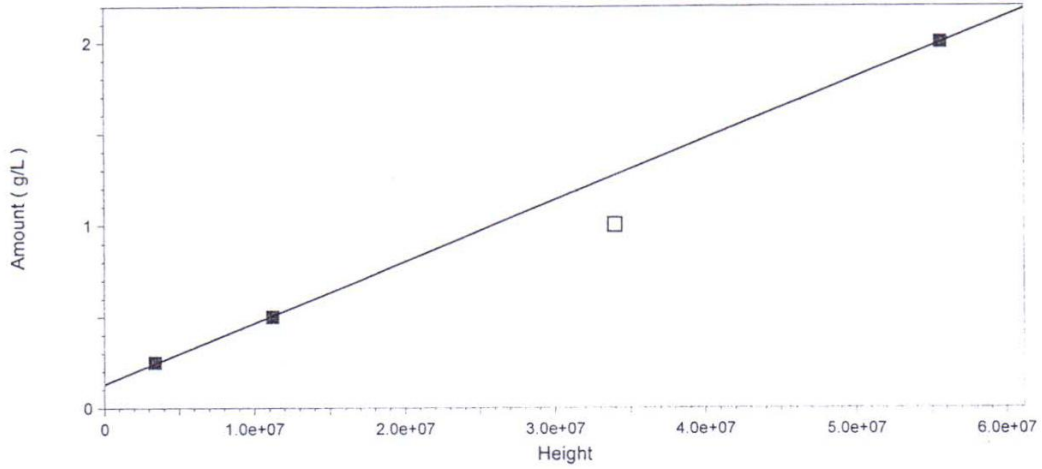
HPLC - AGILENT 1260

CURVA DE CALIBRACION DE ACIDO METILHIPURICO

METODO:

C:\Enterprise\Projects\Method\ACIDO HIPURICO Y ACIDO METILHIPURICO.met

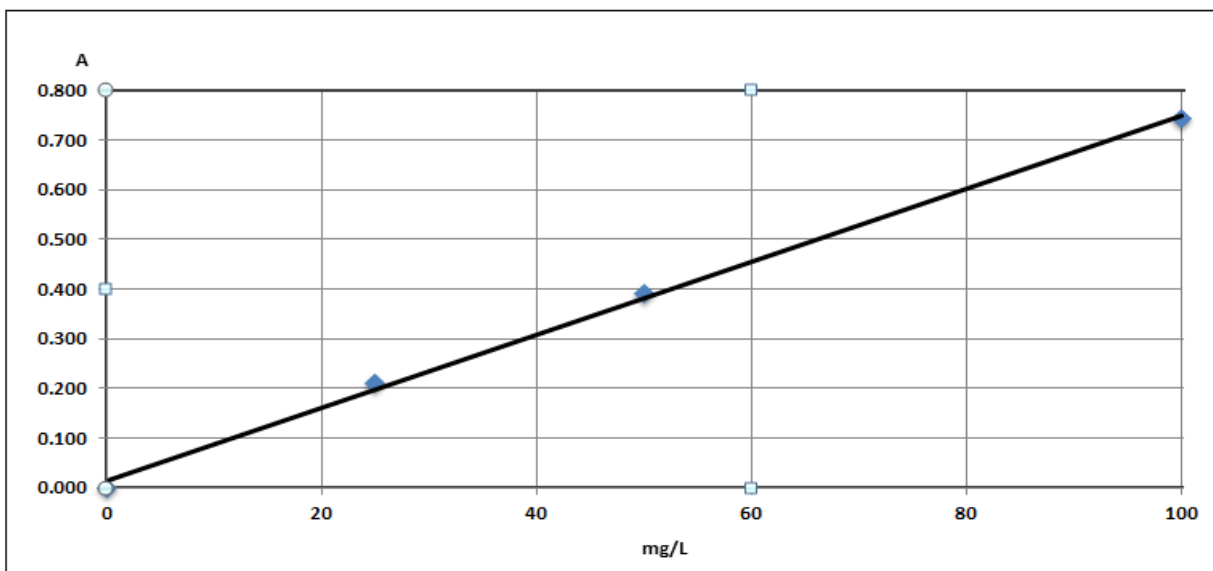
Peak: ACIDO METILHIPURICO -- ESTD -- DAD: Signal A, 254.0 nm/Bw:4.0 nm



	Level 1	Level 2	Level 3
Amount	0.25	0.5	1
Height	3397491	11205543	34002252*
RF	7.35837230449945e-008	4.46207738438021e-008	2.94098171704894e-008
Last Height			
Residual	0.00569327	-0.0066943	-0.272772
Rep StDev	27872	141116	
Rep %RSD	0.820371	1.25934	
Rep 1 Height	3377782	11105759	33948094*
Rep 2 Height	3417199	11305327	34056409*

	Level 4
Amount	2
Height	55613110
RF	3.59627433171783e-008
Last Height	
Residual	0.00100103
Rep StDev	166440
Rep %RSD	0.299282
Rep 1 Height	55495419
Rep 2 Height	55730801

Método: Fenol 1708.mqa (500 nm)
Última modific.: 26/04/2013 10:05:31 a.m. por Blufstein
Espectrofotómetro: ZETA
Número de serie: 164501
Firmware: v8.00 v4. 80
Medida: 02/05/2013 11:36:07 a.m. por Blufstein
Archivo resultado:



Parámetros de la curva $y = 0.0074x + 0.014$

Coefficiente de correlación= 0.9983

Datos de Patrón

Nº	Concentración [mg/L]	A	Error [A]	Empleado
1	0	0.02	0.005	Sí
2	25	0.231	-0.004	Sí
3	50	0.410	0.186	Sí
4	100	0.762	0.002	Sí

Muestra	Dilución Factor	Ordenadas [A]	Concentración [mg/L]	Concentración [mg/g x creatinina]
Paciente 1	1	0.601	79.31	37.75
Paciente 2	1	0.241	30.67	47.26
Paciente 3	1	0.547	72.00	87.84
Paciente 4	1	0.453	59.27	69.17
Paciente 5	1	0.447	58.56	57.68
Paciente 6	1	0.143	17.42	21.13
Paciente 7	1	0.492	64.59	63.43
Paciente 8	1	0.200	25.13	40.53
Paciente 9	1	0.535	70.37	74.03
Paciente 10	1	0.130	15.68	16.48
Paciente 11	1	0.416	54.36	34.57
Paciente 12	1	0.336	43.50	102.79
Paciente 13	1	0.114	13.51	61.20
Paciente 14	1	0.168	20.80	27.31
Paciente 15	1	0.112	13.24	18.97
Paciente 16	1	0.461	60.34	59.13
Paciente 17	1	0.493	64.69	54.66
Paciente 18	1	0.556	73.24	61.74
Paciente 19	1	0.276	35.42	41.30
Paciente 20	1	0.433	56.65	46.74
Paciente 21	1	0.118	14.08	23.47
Paciente 22	1	0.214	26.99	53.74
Paciente 23	1	0.324	41.95	26.68
Paciente 24	1	0.536	70.51	58.17
Paciente 25	1	0.413	53.89	54.38
Paciente 26	1	0.171	21.27	11.55
Paciente 27	1	0.207	26.03	23.82
Paciente 28	1	0.623	82.36	53.45
Paciente 29	1	0.489	64.24	50.11
Paciente 30	1	0.477	62.55	57.92
Paciente 31	1	0.142	190.0	79.80
Paciente 32	1	0.157	19.27	10.89
Paciente 33	1	1.052	140.22	64.50
Paciente 34	1	0.641	84.76	53.82
Paciente 35	1	0.593	78.26	55.41
Paciente 36	1	0.360	46.79	62.37
Paciente 37	1	0.344	44.53	27.83
Paciente 38	1	0.155	19.03	20.44
Paciente 39	1	0.509	66.87	44.60
Paciente 40	1	0.189	23.65	50.85
Paciente 41	1	0.616	81.29	73.89
Paciente 42	1	0.402	52.44	36.29
Paciente 43	1	0.383	49.87	51.37
Paciente 44	1	0.737	97.70	58.62
Paciente 45	1	0.182	22.65	14.81
Paciente 46	1	0.335	43.40	38.58
Paciente 47	1	0.243	31.01	13.49
Paciente 48	1	0.211	26.67	18.64
Paciente 49	1	0.304	39.24	21.23
Paciente 50	1	0.695	92.07	32.87
Paciente 51	1	0.208	26.28	21.21
Paciente 52	1	0.519	68.3	67.96
Paciente 53	1	0.145	17.77	20.76
Paciente 54	1	1.483	198.52	80.40
Paciente 55	1	0.332	42.91	35.10
Paciente 56	1	0.158	19.41	31.33
Paciente 57	1	0.283	36.39	19.76
Paciente 58	1	0.235	29.88	14.73
Paciente 59	1	0.090	10.28	23.01
Paciente 60	1	0.480	63.04	65.88

Muestra	Dilución Factor	Ordenadas [A]	Concentración [mg/L]	Concentración [mg/g x creatinina]
Paciente 61	1	0.601	79.31	37.75
Paciente 62	1	0.241	30.67	47.26
Paciente 63	1	0.547	72.00	87.84
Paciente 64	1	0.453	59.27	69.17
Paciente 65	1	0.447	58.56	57.68
Paciente 66	1	0.143	17.42	21.13
Paciente 67	1	0.492	64.59	63.43
Paciente 68	1	0.200	25.13	40.53
Paciente 69	1	0.535	70.37	74.03
Paciente 70	1	0.130	15.68	16.48
Paciente 71	1	0.416	54.36	34.57
Paciente 72	1	0.336	43.50	102.79
Paciente 73	1	0.114	13.51	61.20
Paciente 74	1	0.168	20.80	27.31
Paciente 75	1	0.112	13.24	18.97
Paciente 76	1	0.461	60.34	59.13
Paciente 77	1	0.493	64.69	54.66
Paciente 78	1	0.556	73.24	61.74
Paciente 79	1	0.276	35.42	41.30
Paciente 80	1	0.433	56.65	46.74
Paciente 81	1	0.118	14.08	23.47
Paciente 82	1	0.214	26.99	53.74
Paciente 83	1	0.324	41.95	26.68
Paciente 84	1	0.536	70.51	58.17
Paciente 85	1	0.413	53.89	54.38
Paciente 86	1	0.171	21.27	11.55
Paciente 87	1	0.207	26.03	23.82
Paciente 88	1	0.623	82.36	53.45
Paciente 89	1	0.489	64.24	50.11
Paciente 90	1	0.477	62.55	57.92