



**Universidad  
Norbert Wiener**

**FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUIMICA  
ESCUELA ACADEMICO PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUIMICA**

**“Identificación de ácido hipúrico y fenoles en orina de trabajadores, con  
exposición laboral, de imprentas del Centro Comercial Lima, Cercado de  
Lima”**

**Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico**

**Presentado por:**

**Br. Olivera Cueva Carlos Eduardo**

**Asesor:**

**QF. Ramos Jaco, Antonio Guillermo**

**Lima – Perú**

**2018**

## **DEDICATORIA**

A mi madre Marleny, porque tus esfuerzos son impresionantes y tu amor es para mí invaluable, junto con mi padre me has educado, me has proporcionado todo y cada cosa que he necesitado. Tus enseñanzas las aplico cada día, de verdad que tengo mucho por agradecerte.

A mi hermano Gabriel, agradecer por tu afecto y apoyo que son los detonantes de mi felicidad. A tu corta edad, me has enseñado y me sigues enseñando muchas cosas de esta vida.

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios, por ser nuestro camino.

De igual manera agradecer a los profesores de Investigación por la visión crítica de muchos aspectos cotidianos de la vida, por su rectitud profesional y consejos que te ayudan a formar parte como persona e investigador.

Y de las amistades que alentaron para la realización de la presente tesis.

## RESUMEN

En el presente trabajo realizamos la identificación de los niveles de fenoles y ácido hipúrico en orina de cuarenta trabajadores que laboran en las imprentas del Cercado de Lima quienes utilizan frecuentemente los solventes orgánicos tales como benceno y tolueno en concentraciones que van de 1% a 3%.

La cuantificación de fenoles totales y ácido hipúrico fue realizada por el método espectrofotométrico de Banfi y Marenzi y por el método de titulación de Weichselbaum y Probststein respectivamente.

El promedio de fenoles totales hallados es de 222,35 mg/L y de ácido hipúrico es de 2.048 g/L. Estos valores nos indican exposición tanto para el benceno como para el tolueno ya que superan valores referenciales en orina, dadas por la OMS, 75mg/L para fenoles y es de 0.4 a 1.4 g/L para ácido hipúrico.

Los estudios toxicológicos se realizaron en el laboratorio de toxicología y química legal de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Norbert Wiener.

**Palabras claves:** Benceno, tolueno, fenoles totales, ácido hipúrico.

## SUMMARY

In this work we identify the levels of phenols and acid hippuric in urine of forty workers working in the presses of the fencing of Lima who frequently use organic solvents such as benzene and toluene in Concentrations ranging from 1% to 3%.

The quantification of total phenols and hippuric acid was performed by the Spectrophotometric method of Banfi and Marenzi and by the titration method of Weichselbaum and Probst respectively.

The average total phenols found is 222.35 mg/L and hippuric acid is 2,048 g/L. These values indicate exposure for both benzene and toluene as they exceed reference values in urine, given by WHO, 75mg/L for phenols and is 0.4 to 1.4 g/L for hippuric acid.

The toxicological studies were carried out in the laboratory of Toxicology and Legal chemistry of the Faculty of Pharmacy and Biochemistry of the university Norbert Wiener.

**Key words:** benzene, toluene, total phenols, hippuric acid.

## INDICE

	Pág.
RESUMEN	
SUMMARY	
I INTRODUCCIÓN	1
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
1.2. OBJETIVOS GENERALES	3
1.3. VARIABLES	3
1.4. HIPOTESIS	3
II MARCO TEORICO	4
2.1. ANTECEDENTES INTERNACIONALES	4
2.2. ANTECEDENTES NACIONALES	6
2.3. BENCENO	8
2.3.1. PROPIEDADES FISICOQUIMICAS	8
2.3.2. USOS	8
2.3.3. FUENTES DE CONTAMINACION	8
2.3.4. TOXICOCINETICA	9
2.3.5. TOXICODINAMICA	11
2.3.6. TIPOS DE INTOXICACION POR BENCENO	12
2.3.7. TRATAMIENTO	15
2.4. TOLUENO	16
2.4.1. PROPIEDADES FISICOQUIMICAS	16
2.4.2. USOS	16
2.4.3. FUENTES DE CONTAMINACION	16
2.4.4. TOXICOCINETICA	17
2.4.5. TOXICODINAMICA	19
2.4.6. TIPOS DE INTOXICACION POR TOLUENO	22
2.4.7. TRATAMIENTO	23
III PARTE EXPERIMENTAL	25
3.1. TIPO DE INVESTIGACION	25
3.2. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	25
3.3. POBLACION Y MUESTRA	25
3.4. METODOLOGIA DE ANALISIS	26
3.5 METODOS DE ANALISIS	27

IV	RESULTADOS	32
	4.1. RESULTADOS BENCENO (FENOLES)	32
	4.2. RESULTADOS TOLUENO (ACIDO HIPURICO)	33
	4.3. RESULTADOS DE GRADO DE INSTRUCCION	35
	4.4. RESULTADO SEGÚN SIGNOS Y SINTOMAS	35
	4.5. RESULTADO SEGÚN EL TIPO DE PROTECCION UTILIZADA	36
	4.6. RESULTADO DE SIGNOS O SINTOMAS EN RELACION AÑOS LABORAL	37
	4.7. RESULTADO DE LA CUANTIFICACION DE FENOLES TOTALES EN RELACION A LA JORNADA LABORAL	38
	4.8. RESULTADO DE LA CUANTIFICACION DE ACIDO HIPURICO EN RELACION A LA JORNADA LABORAL	38
V	DISCUSIONES	40
VI	CONCLUSIONES	41
VII	RECOMENDACIONES	42
VIII	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	43
	ANEXOS	46

## I. INTRODUCCIÓN

El presente estudio fue realizado en trabajadores que laboran en las imprentas del Centro Comercial Lima del Cercado de Lima, los cuales en estos últimos años se han incrementado en forma considerable; siendo una fuente de trabajo de gran número de personas, cuya salud es lo que nos motiva a realizar el presente trabajo.

Estos stands de imprentas son muchas veces de alta contaminación debido a que estos trabajadores manipulan sustancias que aparentemente son inocuas, pero que si son tóxicas para la salud humana como es el caso del benceno y tolueno, tal como lo demuestran los trabajos realizados recientemente.

La inhalación es involuntaria de estos solventes volátiles y orgánicos, y si es en forma crónica se manifiestan con diferentes formas sintomáticas en el ser humano tales como alteraciones a nivel psicomotriz o bien algún daño de un órgano de ahí la necesidad de investigar y evaluar su toxicidad según el grado de afección y repercusión de las personas expuestas a este tipo de solventes.

El estudio fue realizado en 40 trabajadores que laboran en las imprentas elegidas al azahar del Centro Comercial Lima, Cercado de Lima.

Se utilizó dos métodos, espectrofotométrico, el método titulacion de Weischselbaum y Pronstein para la cuantificación de ácido hipúrico totales en orina, y el método de Banfi y Marenzi, para la cuantificación del fenoles en orina.

Finalmente se realizó un trabajo de encuesta para obtener información sobre el nivel de conocimiento de la toxicidad de las sustancias químicas que utilizan el grado de protección, una vez que se obtuvieron los resultados de los análisis cuantitativos y complementándolos con los datos realizados por la entrevista personales, nos permitieron obtener información necesaria para realizar la evaluación estadística y de esta forma de interpretar la sustancia real de la exposición laboral de contaminación a la cual están expuestos estos trabajadores.



## 1.1. Planteamiento del problema

En nuestro país en estos últimos años la industria química de los solventes se ve beneficiada debido a la gran demanda de productos que engloban la fabricación de las pinturas, colas o adhesivos, desengrasantes, agentes limpiadores, la producción de polímeros, plásticos, textiles, productos agrícolas, farmacéuticos, etc. La exposición a sustancias químicas, entre ellos a solventes como el tolueno y benceno, es común dado que se usan en la manufactura de tintas, estas exposiciones so reguladas 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 mascarillas adecuadas, campanas extractoras, ventiladores, etc.; se respeta ésta aprobación 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, por ello es 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.<sup>(1)</sup>

Por ello nos planteamos la siguiente pregunta: ¿Cuál es el grado de exposición al benceno y tolueno de los trabajadores de imprentas del Centro Comercial Lima, Cercado de Lima mediante la cuantificación de fenoles y ácido hipúrico en orina?

## **1.2. Objetivos de la investigación**

### **Objetivo Generales**

- Determinar la concentración de ácido hipúrico y fenoles totales como indicadores de exposición laboral a tolueno y benceno en muestra de orina de trabajadores de imprentas del Centro Comercial Lima, Cercado de Lima.

### **Objetivos Específicos**

- Cuantificar el ácido hipúrico en muestras de orina como indicador de exposición a tolueno.
- Cuantificar fenoles en muestras de orina como indicador de exposición a benceno.
- Comparar las concentraciones de ácido hipúrico con los límite máximo permitido dadas por OMS.
- Comparar las concentraciones de fenoles con los límite máximo permitido dadas por OMS

## **1.3. Variables**

- **Variable Dependiente**  
Concentración de Ácido Hipúrico y Fenoles Totales
- **Variable Independiente**  
Trabajadores del Centro Comercial Lima, Cercado de Lima

## **1.4. Hipótesis**

Los trabajadores de imprentas del Centro Comercial Lima, tienen concentraciones de ácido hipúrico y fenoles totales en orina superiores al límite máximo permitido dados por OMS

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes Internacionales

- Mendoza V. (2016). Los hidrocarburos aromáticos son compuestos derivados del benceno en el cual hay seis grupos de carbono-hidrógeno unidos a cada uno de los vértices de un hexágono. En la actualidad, los principales usos de los compuestos aromáticos (benceno y tolueno) como productos puros son: la síntesis química de plásticos, caucho sintético, pinturas, pigmentos, explosivos, pesticidas, detergentes, reactivos químicos, perfumes y fármacos. También se utilizan, principalmente como constituyentes en proporción variable de la gasolina y como mezclas en análisis físico-químicos, disolventes. El objetivo del estudio, fue determinar los niveles de fenol y ácido hipúrico en orina como indicadores biológicos de exposición a benceno y tolueno y su relación con alteraciones hepáticas, renales y hematológicas. Se realizó un estudio de tipo descriptivo, transversal, de campo y diseño no experimental. Participaron siete trabajadores previo consentimiento informado. Las muestras de orina fueron recolectadas al final de la jornada laboral y el último día de la semana, los fenoles en orina se determinaron espectrofotométricamente a 525nm, por la reacción de la p-nitroanilina diazotada con los fenoles en medio alcalino, la cuantificación del ácido hipúrico se realizó utilizando el método de espectrofotometría de absorción visible, Método 8300 (NIOSH,1984) y las muestras de sangre obtenidas al comienzo de la jornada de trabajo fueron utilizadas para los parámetros hematológicos y bioquímicos, transaminasas hepáticas (TGO y TGP) y Creatinina. Los resultados fueron presentados como  $X \pm DS$  y porcentajes, y fueron analizados utilizando el paquete estadístico SPSS versión 18. Los valores urinarios de fenol y ácido hipúrico estuvieron dentro del rango de referencia. Los valores promedios de creatinina, transaminasas y parámetros hematológicos de la muestra en estudio, permanecieron dentro del rango de referencia. Solo se observó una correlación negativa estadísticamente significativa entre los valores de fenol y la TGO. Todas las trabajadoras emplean los equipos de protección personal y la mayoría señalan que no hay equipos de protección generales en el área del laboratorio, así mismo un alto porcentaje no da cumplimiento a las medidas de higiene y seguridad industrial en su lugar de trabajo.<sup>1</sup>

- Ministerio de la protección social Colombia (2007). Objetivos evaluar las tres series celulares sanguíneas e identificar la presencia de hipocromía, macrocitosis, leucopenia, linfocitopenia y trombocitopenia en un grupo de trabajadores expuestos a la mezcla de benceno-tolueno-xileno (BTX). Materiales y métodos estudio transversal donde se incluyó a 97 trabajadores de una empresa de pinturas de México a los que se les realizó una biometría hemática convencional y les fue estimada la exposición a través de la dosis diaria potencial acumulada para vapores de BTX. Resultados el total de trabajadores, 19,6%, mostró macrocitosis, 18,6%, linfocitopenia, 10,3% hipocromía, 7,2% trombocitopenia y 5,2% leucopenia. La asociación cruda de macrocitosis con exposición a dosis alta de mezcla de BTX fue la única significativa (OR:3,6; IC95%: 1,08 - 13,9; p=0,02) y en la que se estructuró un modelo de regresión logística (OR:6,7; IC95%: 1,33 - 13,55; p:0,02) ajustada por edad, consumo de alcohol y tabaquismo. Conclusiones todos los componentes citohemáticos analizados mostraron cambios leves; 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.<sup>3</sup>
- Cárdenas O. Varona M. (2007). Objetivo Investigar la exposición a solventes orgánicos y los efectos genotóxicos mediante monitoreo citogenético determinando la frecuencia de micronúcleos en linfocitos y el daño del ADN por el ensayo del cometa, en trabajadores de fábricas de pinturas en Bogotá. Metodología como biomarcadores de exposición a benceno, tolueno y xileno, la excreción de fenol, ácido hipúrico y ácido metilhipúrico fue investigada en muestras de orina provenientes de trabajadores en dos fábricas de pinturas en Bogotá y de un grupo control. También se realizó monitoreo de la concentración de benceno, tolueno y xileno en el ambiente de trabajo. 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. Resultados Las concentraciones de ácido hipúrico en orina post-exposición se encontraron dentro de los rangos normales, mientras que para fenol el 3,3 % y para ácido metilhipúrico el 50,8 % de las muestras presentaron niveles por encima de los valores de referencia. En una de las

fábricas la concentración de benceno en aire estaba por encima de los valores límites permisibles. No hubo diferencias estadísticas entre los trabajadores expuestos y los no expuestos con relación a los biomarcadores genéticos examinados. Conclusiones 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. Este trabajo constituye un aporte para continuar investigando sobre el tema y a la vez hacer seguimiento por medio del programa de vigilancia epidemiológica.<sup>4</sup>

## 2.2 Antecedentes Nacionales

- Mendoza V, vela J., (2017). Tiene por objetivo determinar la concentración del ácido hipúrico en relación a la concentración de creatinina en orina como indicador biológico de exposición al tolueno. La muestra fue 30 trabajadores de imprentas del distrito del Cercado de Lima, que utilizan tintas que contienen tolueno, por lo cual los niveles de ácido hipúrico/g creatinina en orina podrían superar el límite máximo permitido dado por la American Conference of Governmental Industrial Hygienists: 1.6 g ácido hipúrico / g creatinina. El tolueno se absorbe principalmente por inhalación, luego es metabolizado en el cuerpo humano y se excreta en la orina como ácido hipúrico. La cuantificación de ácido hipúrico en orina se realizó según el método perteneciente al NIOSH Manual of Analytical Methods. El promedio de la concentración de ácido hipúrico en orina del grupo expuesto fue de 0.888 g ácido hipúrico/g creatinina, este valor presenta una diferencia altamente significativa ( $p=0.000020$ ;  $p < 0.01$ ) respecto al grupo control, cuyo promedio fue de 0.396 g ácido hipúrico/ g creatinina. El análisis toxicológico se realizó en el Laboratorio de Toxicología y Química Legal de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.<sup>2</sup>
- Pérez L. Miranda V. (2009). 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

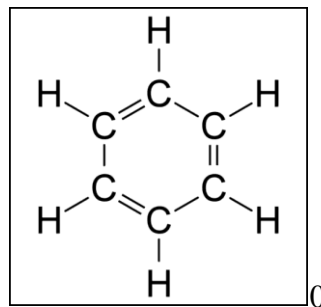
ácido metilhipúrico por el método de cromatografía líquida en fase reversa con detector de ultravioleta respectivamente. Se encontraron niveles que no excedieron el límite máximo permitido de fenoles totales, ácido hipúrico y ácido metilhipúrico en orina. En la cuantificación de fenoles totales en orina 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".<sup>3</sup>

- Ramirez E. Sanchez C. (2001). Se realizó la cuantificación de plomo en sangre, metabolitos del benceno (fenol) y del tolueno (ácido hipúrico) en 158 trabajadores dedicados a la venta de lubricantes y servicios de mecánica automotriz en Lima-Perú. Dichos trabajadores utilizan frecuentemente combustibles (gasolina, kerosene y diesel-2) y otros solventes (thinner, aguarrás, disolventes de pinturas, etc), los cuales en sus composiciones químicas presentan sustancias tóxicas como el plomo, benceno y tolueno. La cuantificación de plomo se realizó por Espectrofotometría de Absorción Atómica (AAS), encontrándose que los niveles de plomo en sangre (con un promedio de 26.77 µg/dL) sobrepasaban el valor normal de 10 µg/dL. Para la cuantificación de benceno y tolueno en orina se utilizó la Espectrofotometría de Luz Visible. Se encontraron niveles elevados de fenol en orina, pero sin sobrepasar el valor normal (75 mg/L), con un valor promedio de 46.36 mg/L. Los niveles de ácido hipúrico en orina superaron el valor normal de 1.4 g/L, siendo su valor promedio 2.09 g/L. Luego de la evaluación de los resultados de los análisis se pudo determinar que los niveles más altos de plomo sanguíneo, fenol y ácido hipúrico en orina, se presentaron en trabajadores que desempeñaban labores como mecánicos y cambiadores de aceite de motor y pinturas a soplete.<sup>5</sup>

## 2.3 Benceno

### 2.3.1 Propiedades físico - químicas

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 <sup>7,8</sup>. El benceno es un químico naturalmente encontrado en el petróleo crudo a los niveles a 4 g/L.<sup>7</sup>



**Figura N°1.** Estructura química del benceno ( )

### 2.3.2. Usos

El benceno se encuentra en productos utilizados en la industria de la impresión. Además, la tinta que se usa para imprimir frecuentemente contiene benceno. El benceno es un ingrediente de diversos productos para pintar, así como pinturas de capa superior, lacas, pintura en spray, selladores y tintas. Estos productos son utilizados por consumidores y pintores profesionales, así como gente que trabaja en tiendas de reparación de automóviles, en la impresión por técnicas de heliograbado y fotograbado.<sup>8</sup>

### 2.3.3 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 <sup>8,9</sup>. 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. <sup>(9)</sup> Las fuentes antropogénicas mayores

incluye el automóvil y también las emisiones industriales.<sup>(8,10)</sup> Otra fuente importante de exposición sigue siendo el humo del cigarro.<sup>(9)</sup>

Según investigaciones realizadas se han confirmado que la comida no es una vía importante de exposición del benceno<sup>(10)</sup>. 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).<sup>(10)</sup>

## **2.3.4 Toxicocinética**

### **2.3.4.1 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).<sup>(10)</sup> 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) la 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.<sup>(11)</sup>

### **2.3.4.2 Distribución**

El benceno es distribuido debido a las propiedades liposolubles que presenta, tiende a acumularse en órganos ricos en tejido adiposo, siendo 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.<sup>(10)</sup> 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<sup>(11)</sup>



### 2.3.4.3 Metabolismo

El ácido fenilmercaptúrico y el ácido del trans – trans- mucónico son metabolitos menores del benceno (figura 2). 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 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 médula ósea. El primer paso en el metabolismo del benceno es oxidativo, produciéndose compuestos anulares hidroxilados. Existe también un citocromo P-450 en la médula osea capaz de metabolizar benceno. Los componentes hidroxilados (fenol, catecol, hidroquinona y 1,2,4-trihidroxibenceno) son secretados en la orina como sulfato etéreos y glucuronidos.

### 2.3.4.4 Eliminación

Renal, 75% (como benzocatequinas, fenilmercaptúricos, catequinas, ácido premercaptúrico, fenoles y quinonas). Pulmón, 25% (exhalación).

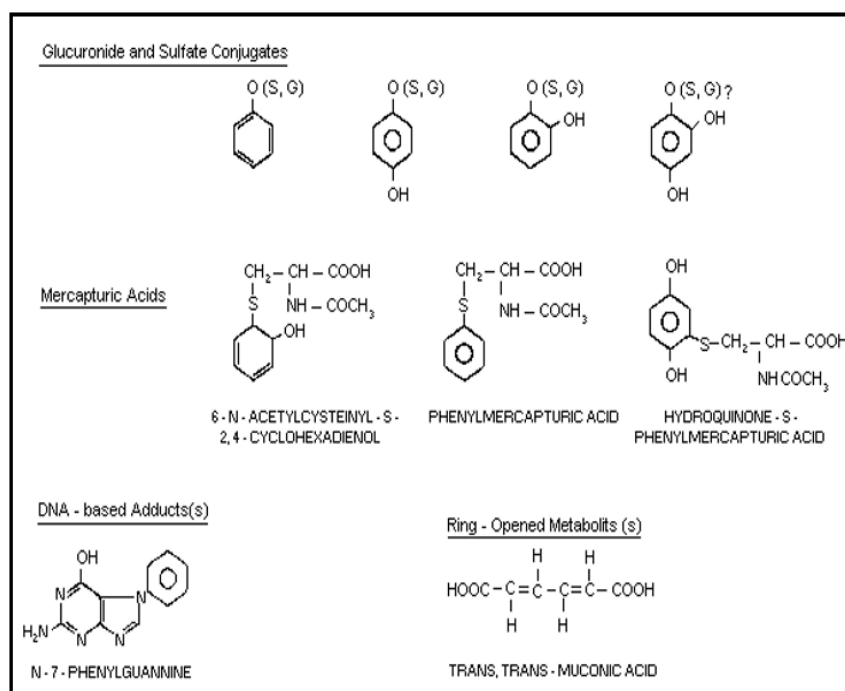
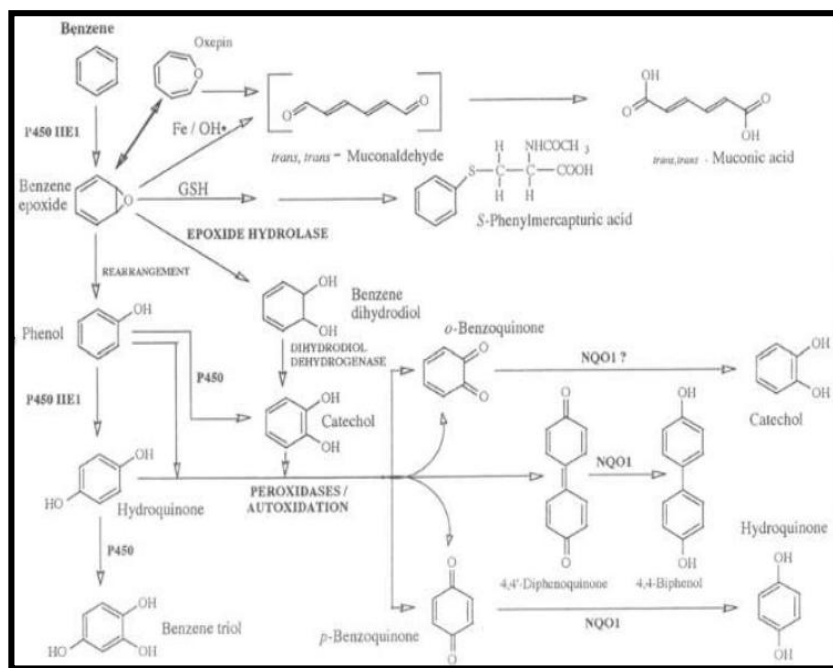


Figura 2. Metabolismo del benceno



**Figura 3.** Metabolismo urinario del benceno

### 2.3.5 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. <sup>(12)</sup> El benceno puede producir anemia aplásica, leucemia y eritroleucemia. <sup>(13)</sup>

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. <sup>(12,13)</sup> 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/m<sup>3</sup> (15 - 75 ppm). <sup>(14)</sup>

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.<sup>(14)</sup> 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 este el cáncer pulmonar.<sup>(14)</sup>

### 2.3.6 TIPOS DE INTOXICACIÓN POR BENCENO.

#### A) INTOXICACIÓN AGUDA, SIGNOS Y SÍNTOMAS.

La exposición aguda al benceno, por inhalación, ejerce sus efectos sobre el sistema nervioso central<sup>(10)</sup>. 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.<sup>(13,14)</sup>

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 incluyó hemorragia pulmonar e inflamación, congestión renal y adema cerebral.<sup>(9)</sup>

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. <sup>(12)</sup>

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

## **B) 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. <sup>(10)</sup>

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. 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. <sup>(14)</sup>

La leucopenia puede ser inferior a 2000 leucocitos por mm<sup>3</sup>,

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.

El sistema inmune, incluye los componentes innatos y adquiridos. Estos efectos incluyen una disminución de las inmunoglobulinas del suero, <sup>(15)</sup> una respuesta de anticuerpos anti-benceno, una disminución del nivel de complemento y de los niveles de glóbulos blancos, así como, alteraciones en sub-poblaciones de linfocitos:

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 simultanea 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/m<sup>3</sup> (30 ppm) tienen una alta susceptibilidad a las alergias. <sup>(15)</sup>

**Efectos cromosómicos** Recientemente se han observado aberraciones cromosómicas tanto estructurales como numéricas en los linfocitos y en células de la medula 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. <sup>(16)</sup>

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/m<sup>3</sup> (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. Estos estudios que corroboraron la clastogenicidad del benceno en humanos han sido realizados y reportados por Irac (1982), Dean (1985) y Kalf (1987). 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%.<sup>(14)</sup>

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. Los estudios epidemiológicos proporcionan evidencias para una asociación causal entre la exposición al benceno y la leucemia mielógena aguda. 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.<sup>(15)</sup>

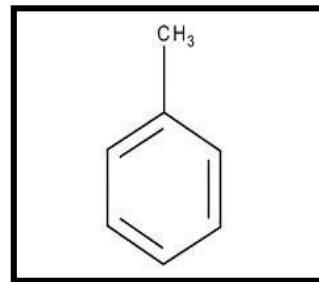
### **2.3.7 TRATAMIENTO**

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.<sup>(12)</sup>

## 2.4 TOLUENO

### 2.4.1 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

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 4.** Tolueno

### 2.4.2 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. <sup>(15)</sup>

### 2.4.3 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. <sup>(8)</sup>
- 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. <sup>(8)</sup>

#### 2.4.4 TOXICOCINÉTICA

**A) 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. <sup>(19)</sup>

La absorción cutánea es posible por contacto directo con el líquido, pero es insignificante con el vapor. El rango de absorción del tolueno en humanos está entre 14 y 23 mg/cm<sup>2</sup>/hora. <sup>(12)</sup>

**B) 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. La cantidad de tolueno retenida en el organismo está en función del porcentaje de grasa presente. <sup>(17)</sup>

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. <sup>(14)</sup>

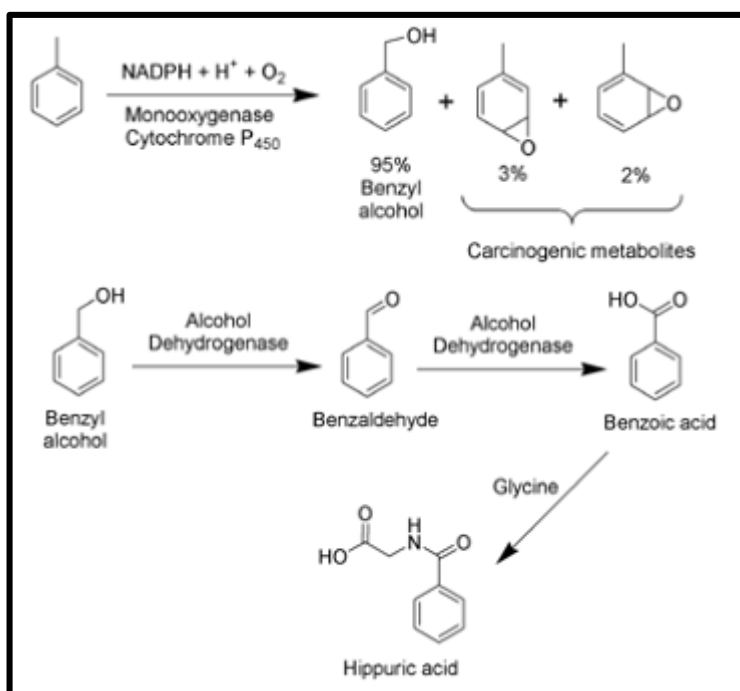
Al incrementarse la circulación sanguínea por ejercicios físicos se producen condiciones favorables para una alta absorción en los músculos esqueléticos, corazón, SNC (especialmente el cerebro), y tejido adiposo. Consecuentemente, hay una disminución en la concentración del tolueno en el hígado, riñones y tracto gastrointestinal. <sup>(17)</sup>

**C) Metabolismo,** 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. Menos del 1% del tolueno absorbido se metaboliza y se transforma en ortocresol (Figura 6), que no es un elemento constituyente normal de la orina. <sup>(18)</sup>

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. <sup>(20)</sup>



**Figura 6.** Metabolismo del tolueno

**D) Eliminación,** el 20% aproximada, del tolueno absorbido es exhalado y con la orina solamente se excretan algunos vestigios (0.06%, aproximada). 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. <sup>(17)</sup>

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. 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. <sup>(18)</sup>

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. Actualmente, se señala como Valor Límite de Exposición diaria al tolueno (VLA-ED) 50 ppm (192mg/m<sup>3</sup>), 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. <sup>(18)</sup>

#### **2.4.5 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).

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

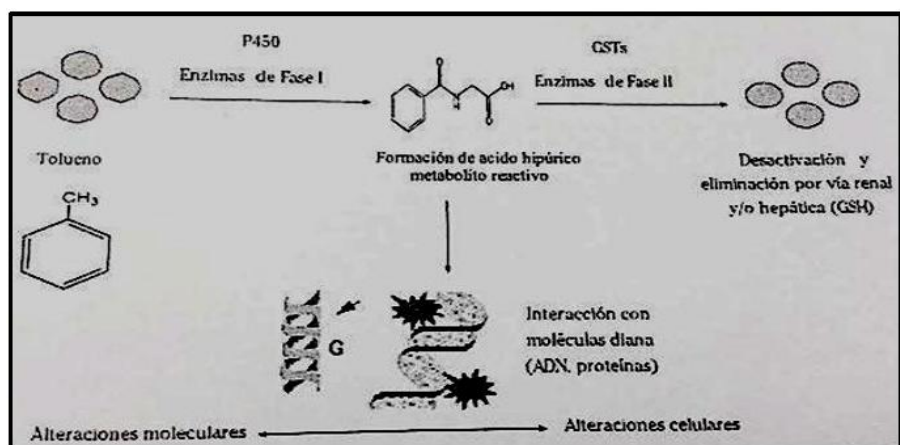
del 24% en el contenido de fosfolípido sinaptosomal, sin alterarse el contenido de colesterol a este nivel. La razón entre el contenido de fosfolípidos y colesterol es un índice indirecto de la fluidez de la membrana, esta razón no cambia frente a la exposición a tolueno, por lo que se sugiere que el 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. <sup>(19)</sup>

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<sup>2+</sup>, 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. <sup>(20)</sup>

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<sup>3</sup> (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<sup>3</sup> (13 - 26 ppm) ha sido adoptada por otros países. <sup>(18)</sup>

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-450 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.



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

## 2.4.6 TIPOS DE INTOXICACIÓN POR TOLUENO.

### A) 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.<sup>(12)</sup> 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.<sup>(14)</sup> Los efectos agudos de dosis individuales del tolueno en el hombre son resumidos en la (cuadro 1). El nivel de 9.4mg/m<sup>3</sup> parece ser el umbral del olor, mientras que niveles de 37500mg/m<sup>3</sup> y más están siendo asociados con narcosis.<sup>(19)</sup>

### B) INTOXICACIÓN CRÓNICA SIGNOS Y SÍNTOMAS.

**A Dosis Altas:** Efectos sub agudos (menos de 1 año). Produce: dolor de cabeza anorexia, náuseas, mal sabor, incoordinación pérdida temporal de la memoria, palpitaciones, fatiga, debilidad, deterioro en el tiempo de reacción o posible depresión de la médula ósea (puede ser causado por contaminantes en el tolueno), posible macrocitosis y hepatomegalia.<sup>(20,21)</sup> **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.<sup>(20)</sup>

**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.<sup>(21)</sup>

#### **2.4.7 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.<sup>(20)</sup>

Volátil, incoloro, de olor dulce y altamente inflamable. Debe estar prohibido su uso, al igual que el tetracloruro de carbono (Glicol), pues son sustancias cancerígenas.

### **2.5 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.<sup>(22)</sup>

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.

<sup>(23)</sup>

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. <sup>(22)</sup>

### III. PARTE EXPERIMENTAL

#### 3.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

Trabajo de investigación descriptivo, transversal y prospectivo.

#### 3.2. DISEÑO Y ESQUEMA DE INVESTIGACIÓN

- De acuerdo a la orientación: es aplicada
- De acuerdo a la técnica de contrastación: es de tipo descriptivo, porque se orienta a experimentar los indicadores de ácido hipúrico y fenoles

#### 3.3. POBLACIÓN Y MUESTRA

Población: conformada por 40 muestras de orina de los trabajadores que laboran en las imprentas del Centro Comercial Lima, Cercado de Lima.

El tamaño de la muestra fue determinado considerando el objetivo principal del presente trabajo de investigación, aplicando la fórmula estadística siguiente:

$$n = \frac{Z^2 p q N}{E^2 (N-1) + Z^2 p q}$$

Dónde:

N = Población

n = Tamaño de la muestra

Z = Nivel de fiabilidad al 95% (valor estandarizado de 1,96)

p = prevalencia estimada. Se asume p = 50% (0.5), para maximizar el tamaño de muestra porque se desconoce el parámetro poblacional (Criterio de Imparcialidad del investigador)

q = 1 - p

E = Precisión o magnitud de error de 0.05; se considera este valor como magnitud de error porque consideramos un nivel de confianza de 0.95 (95%)

Reemplazando los valores en la fórmula, el tamaño de muestra es de 40 trabajadores



### **3.4. INSTRUMENTOS Y RECOLECCIÓN DE MUESTRA**

#### **INSTRUMENTOS**

##### **Materiales:**

- Viales de vidrio
- Tubos de ensayo de 10 y 20 mL
- Frascos colectores de orina
- Pipetas graduadas de 1, 2, 5,10 mL
- Buretas
- Matraces
- Etiquetas
- Plumones
- Gradillas

##### **Reactivos:**

- Cloruro de sodio 0,9%
- Ácido sulfúrico concentrado
- Cloruro de sodio 30%
- Agua destilada
- Hidróxido de sodio 0,1N
- Fenolftaleína 1%
- Ácido clorhídrico concentrado
- Hidróxido de sodio 40%
- P- nitroanilinadiazotada
- Tiosulfato de sodio 0,1N
- Solución stock de fenol
- Permutita
- Goma arábiga 1%
- Acetato de sodio 50%
- Carbonato de sodio 20%

##### **Equipos:**

- Baño maría labor min tipo LP-302
- Refrigeradora
- Campana extractora marca Labcom
- Cocinilla eléctrica

- Espectrofotómetro Spectronic 601. Marca Miton Roy
- Cámara fotográfica marca CANON
- Balanza eléctrica sensibilidad 0.1 mg Marca Mhand/Lsa

#### **Recolección de datos:**

- Hoja de Excel y Word

### **RECOLECCIÓN DE MUESTRA**

- a) La recolección de las muestras se procedió a recolectar la primera orina de la mañana. En frascos de plástico y de tapa ancha con rosca.
- b) Cada muestra fue etiquetada con fecha y su código correspondiente.
- c) Todas las muestras se mantuvieron en el refrigerador entre 2 a 8 °C hasta el momento de su análisis.
- d) El análisis se realizó antes de las 24 horas de recolectadas las muestras
- e) Los análisis se realizaron en el laboratorio de toxicología y química legal de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Norbert Wiener.

### **3.5. MÉTODOS DE ANÁLISIS**

#### **3.5.1. Técnica operatoria para la cuantificación de fenoles totales.**

##### **Método de Banfi y Marenzi.**

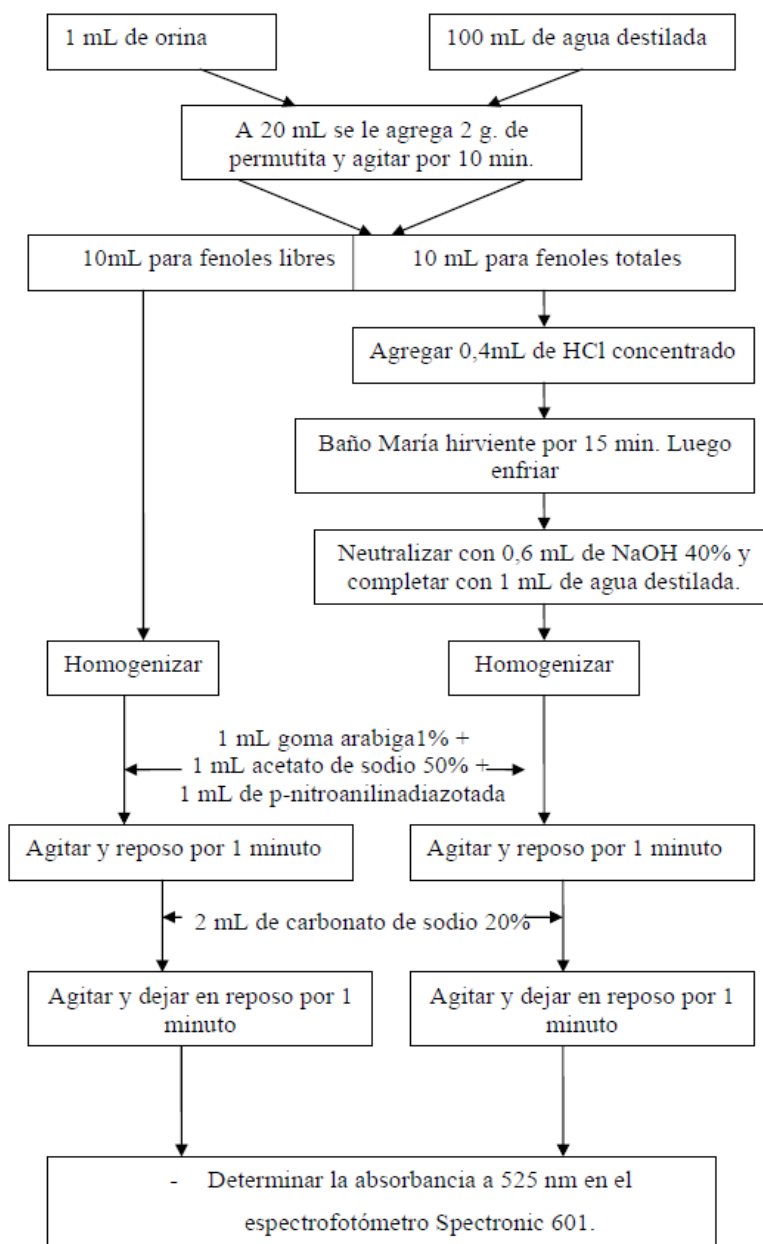
**Fundamento:** Los fenoles presentes en la orina se determinan cuantificando el complejo rojo naranja formado por la reacción de la p-nitroanilina diazotada con los fenoles en medio alcalino. El complejo coloreado puede determinarse espectrofotométricamente a 525nm.<sup>(24)</sup>

##### **Método operatorio:**

- Diluir 1mL de orina hasta 100mL con agua. Se toma 20mL de esta orina diluida y se coloca en un matraz Erlenmeyer, se añade 1g de permutita por cada 10mL se tapa se agita suavemente durante 10min se decanta.
- Toma 10mL de orina diluida en un tubo de ensayo para determinar fenoles libres y otros 10mL en otro tubo de ensayo para fenoles totales.

- Para determinar fenoles totales incorporar 0,4mL de ácido clorhídrico concentrado. llevar a baño maría hirviente por 15 minutos, enfriar y neutralizar con 0,6mL de hidróxido de sodio al 40% completar el volumen con 1mL de agua destilada.
- A ambos tubos agregar 1mL de solución de goma arábica al 1% seguidamente de 1mL de solución de acetato de sodio al 50% y 1mL de p-nitroanilina diazotada recientemente preparada y mantenida en baño de hielo. Agitar y dejar en reposo durante 1 minuto.
- Agregar 2mL de solución de carbonato de sodio al 20%, agitar y dejar en reposo por 20 minutos.
- Determinar la absorbancia a 525nm en el espectrofotómetro.

### Determinación de fenoles en orina



### 3.4.2. Técnica operatoria para la cuantificación de ácido hipúrico.

#### Método de titulación de Weichselbaum y probstein.

**Fundamento:** El ácido hipúrico es precipitado bajo la adición de cloruro de sodio en una orina fuertemente acidificada y llevada a refrigeración. El ácido hipúrico precipitado se lava, se disuelve con cloruro de sodio y se titula con una solución alcalina de hidróxido de sodio 0,1N estandarizada utilizando como indicador fenolftaleína.<sup>(24)</sup>

### **Método operatorio:**

- Medir el volumen total de orina y transferir la décima parte a un tubo centrífuga. Se agrega 3g de cloruro de sodio por cada 10mL de orina de la alícuota y se disuelve, calentando si es necesario.
- Agregar 0,1mL de ácido sulfúrico concentrado por cada 10mL de orina usada. Mezclar y llevar a la nevera por 30 minutos, al cabo del cual frotar las paredes del tubo para iniciar la cristalización, devolver a la nevera.
- Centrifugar y descartar el sobrenadante. Lavar el precipitado con 10mL de solución helada de cloruro de sodio al 30%. Volver a centrifugar. Lavar otra vez y descartar el sobrenadante.
- Disolver el precipitado en 10mL de agua destilada hirviente y transferir a un matraz.
- Titular con una solución de hidróxido de sodio 0,1N estandarizada, utilizando fenolftaleína como indicador.

### **Cálculo de los resultados**

Para la determinación de la cantidad de ácido hipúrico en cada muestra por el método de titulación ácido base, se emplea la siguiente formula:

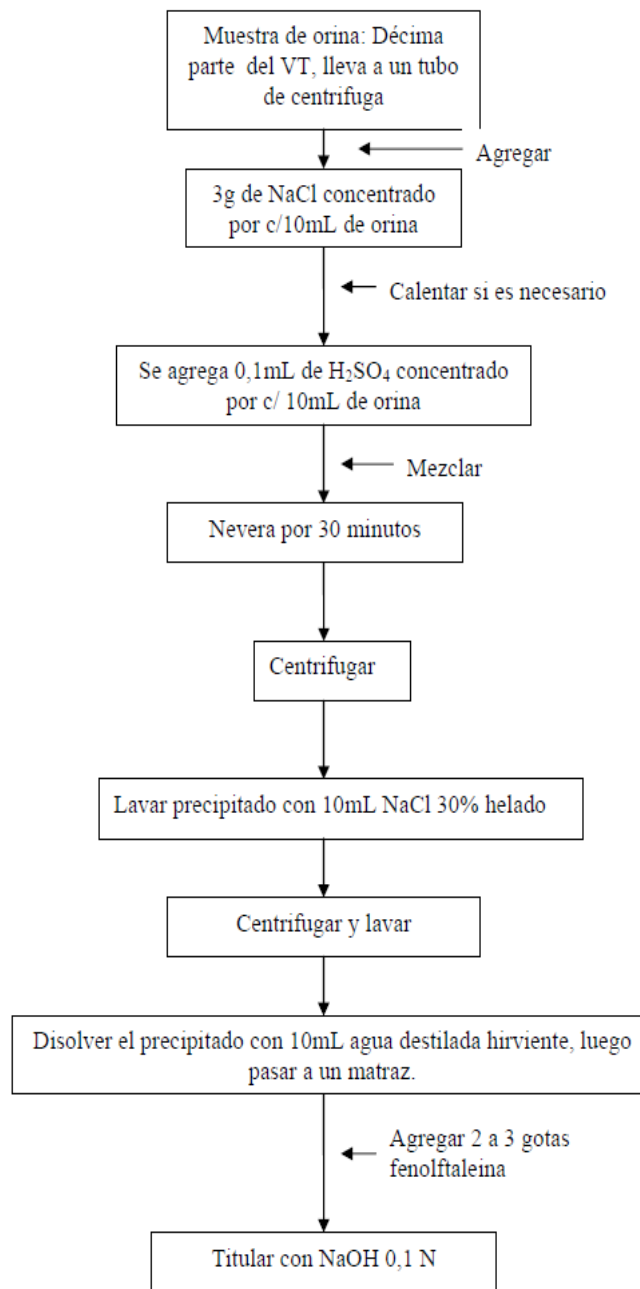
$$\text{g de ácido hipúrico} = \frac{179 \times \text{mL}(\text{NaOH}) \times \text{N}(\text{NaOH}) \times 10}{1000} + \frac{0,123 \times \text{mL de orina}(\text{alícuota}) \times 10}{100}$$

Donde:

179: Peso molecular de ácido hipúrico

0,123: Corrección debida a la solubilidad de ácido hipúrico.

## Determinación de ácido hipúrico en orina



## IV. RESULTADOS

### 4.1. RESULTADOS ESTADÍSTICO DE FENOLES

El estudio estadístico de fenoles totales se aplica la prueba T de students donde queremos afirmar que existen diferencia significativa entre la media obtenida en los resultados de las muestras de orina luego de haber aplicado la determinación de FENOLES en orina por el método de Banfi y Marenzi (que el valor más alto que se pudiera encontrar es 75 mg/mL, es decir tomando este valor como el más alto encontrado) entonces encontramos que de las 40 muestras el promedio de Fenoles 222.35, con una desviación típica de 51,61 y un E de la media de 8,160.

Prueba T Estadísticos para una muestra

	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Fenoles mg/L	40	222.35	51.61124	8.16045

Prueba para una muestra

	Valor de prueba =75					
						95% Intervalo de confianza para la diferencia
	t	gl	Sig.(bilateral)	Diferencia de medias	Inferior	Superior
Fenoles mg/L	18.057	39	.000	147.35000	130.8439	163.8561

Ahora al aplicar la prueba T hallamos el valor estadístico de 18.057 con 39 grados de libertad con una SIGNIFICANCIA DE .000 (comparando la Ho con 0.05) es decir que existe una gran diferencia significativa entre las medias encontradas 222.35 mg/L y el valor máximo según la OMS que es 75mg/L

#### 4.2. RESULTADOS ESTADISTICOS ACIDO HIPURICO

El estudio estadístico de ácido hipúrico se aplica la prueba T de students donde queremos afirmar que existen diferencia significativa entre la media obtenida en los resultados de las muestras de orina luego de haber aplicado la determinación de ACIDO HIPURICO en orina por el método de Weichselbaum y Probststein (suponiendo que el valor más alto que se pudiera encontrar es 1,4 g/L, es decir tomando este valor como el más alto encontrado) entonces encontramos que de las 40 muestras el promedio de ácido hipúrico es 2.04823, con una desviación típica de .38231 y un E de la media de ,06045.

Prueba T Estadísticos para una muestra

	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Acido hipúrico g/L	40	2.04823	.38231	.06045

Prueba para una muestra

	Valor de prueba =1.4					
						95% Intervalo de confianza para la diferencia
	t	gl	Sig.(bilateral)	Diferencia de medias	Inferior	Superior
Ácido hipúrico g/L	10.724	39	.000	.64825	.5260	.7705

Ahora al aplicar la prueba T hallamos el valor estadístico de 10.724 con 39 grados de libertad con una SIGNIFICANCIA DE .000 (comparando la Ho con 0.05) es decir que existe una gran diferencia significativa entre las medias encontradas 2.048 g/L y el valor máximo según la OMS que es 1.4 g/L.



**Cuadro General de los resultados de la cuantificación de fenoles totales y ácido hipúrico en orina de trabajadores de imprentas del Centro Comercial Lima, Cercado de Lima Enero 2018**

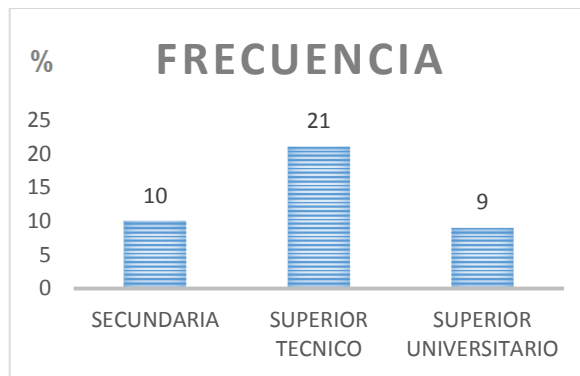
N°	Sexo	Edad	Horas de trabajo	Ácido Hipúrico 1,4g/L	Fenoles Totales 75mg/L	Tiempo de trabajo
1	Masculino	54	10	2,01	200	16
2	Masculino	48	10	2,57	234	18
3	Masculino	47	8	1,62	156	8
4	Masculino	35	10	2,6	240	15
5	Masculino	29	8	1,7	183	12
6	Masculino	33	10	2,76	245	17
7	Masculino	37	10	2,43	230	17
8	Masculino	28	8	1,83	138	9
9	Masculino	37	10	1,79	180	9
10	Masculino	36	10	1,92	320	20
11	Masculino	42	10	1,97	318	19
12	Masculino	41	10	1,87	199	17
13	Masculino	34	8	2,73	202	8
14	Masculino	32	10	1,34	310	7
15	Masculino	32	10	2,77	207	8
16	Masculino	31	8	1,67	274	6
17	Masculino	37	10	1,99	230	11
18	Masculino	41	10	1,81	153	6
19	Masculino	40	10	1,72	178	6
20	Masculino	37	10	2,11	230	6
21	Masculino	50	10	2,13	240	7
22	Masculino	32	10	2,81	260	9
23	Masculino	33	8	2,37	215	8
24	Masculino	33	8	1,54	190	7
25	Masculino	38	8	2,43	225	8
26	Masculino	37	10	2,39	243	7
27	Masculino	37	10	2,37	214	8
28	Masculino	35	8	1,69	184	9
29	Masculino	29	8	1,79	164	8
30	Masculino	33	8	1,82	165	5
31	Masculino	34	10	1,54	340	9
32	Masculino	40	10	1,83	208	8
33	Masculino	46	10	2,27	209	10
34	Masculino	47	10	2,01	279	9
35	Masculino	38	10	1,99	198	6
36	Masculino	37	10	1,64	310	7
37	Masculino	28	6	2,18	145	8
38	Masculino	36	10	2,19	295	8
39	Masculino	34	10	1,89	194	6
40	Masculino	29	6	1,84	189	7

#### 4.3. RESULTADO DE GRADO DE INSTRUCCIÓN

**CUADRO 1. Resultados según grado de instrucción**

	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
SECUNDARIA	10	25
SUPERIOR TECNICO	21	52,5
SUPERIOR UNIVERSITARIO	9	22,5
TOTAL	40	100

**FIGURA 1. Resultado según grado de instrucción**



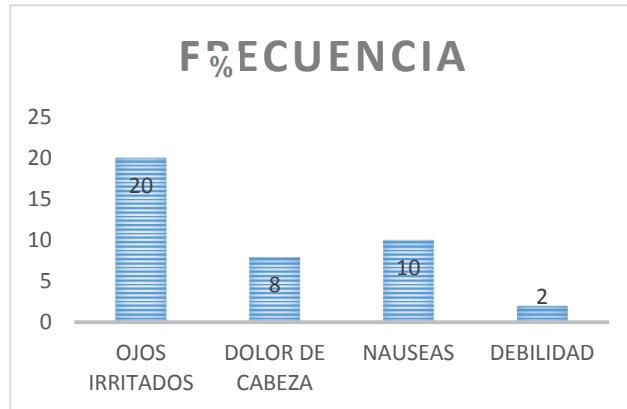
Se observa en la figura 1 que de la muestra de 40 trabajadores de imprenta el 52,5% tiene instrucción Superior Técnico, el 25 % secundaria y el 22,5 % Superior Universitario.

#### 4.4. RESULTADO SEGÚN SIGNOS Y SÍNTOMAS

**CUADRO 2. Resultados según signos o síntomas**

	FRECUENCIA	PORCENTAJE(%)	% ACUMULADO
OJOS IRRITADOS	20	50	50
DOLOR DE CABEZA	8	20	70
NAUSEAS	10	25	95
DEBILIDAD	2	5	100
	40	100	

**FIGURA 2. Resultado según signos y síntomas**



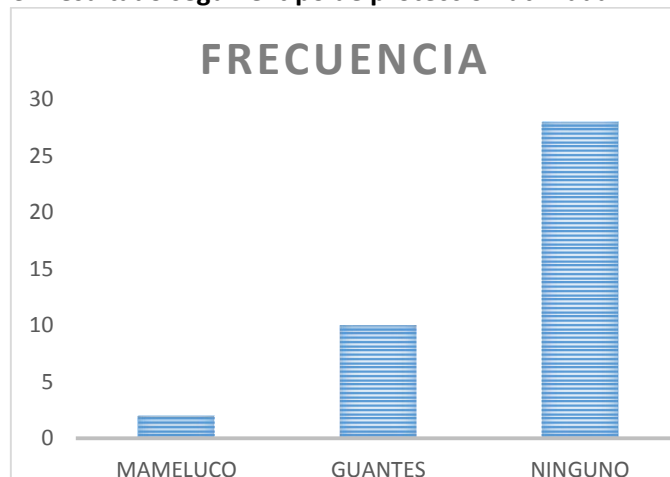
Se observa en la figura 2 que la muestra de los 40 trabajadores de imprenta el mayor porcentaje de síntomas corresponde a los que tiene ojos irritados 20 % luego los que presenta náuseas 10% y los que presenta dolor de cabeza 8% y debilidad 2%

#### 4.5. RESULTADO SEGÚN EL TIPO DE PROTECCIÓN UTILIZADA

**CUADRO 3. Resultados según el tipo de protección utilizada**

	FRECUENCIA	PORCENTAJE	% ACUMULADO
MAMELUCO	2	5	5
GUANTES	10	25	30
NINGUNO	28	70	100
	40	100	

**FIGURA 3. Resultado según el tipo de protección utilizada**



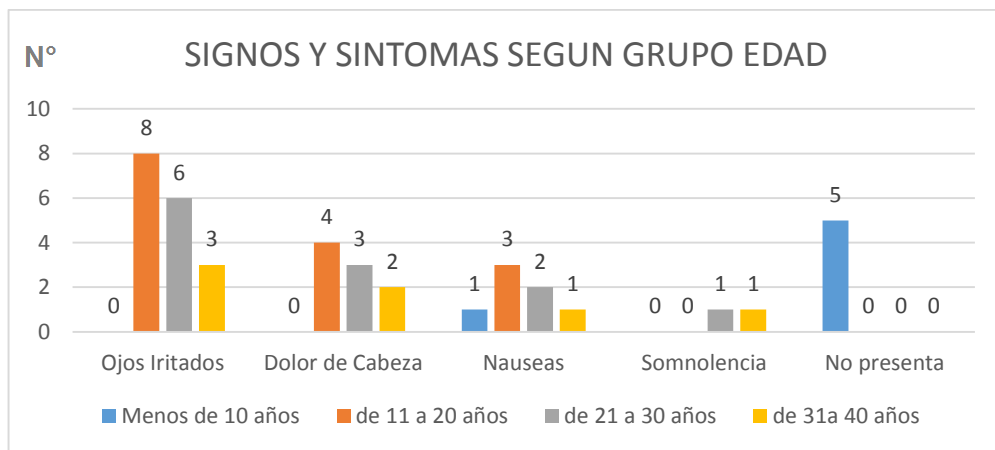
Se observa en la figura 3 que la muestra de 40 trabajadores de imprenta el porcentaje mayor de tipo protección son los guantes 25%, los que usan mameluco de 5 % y sin protección de 70% ninguno.

#### 4.6. RESULTADO DE SIGNOS O SINTOMAS EN RELACIÓN A AÑOS LABORAL

**CUADRO 4. Resultado de signos o síntomas encontrados en relación a años laboral.**

Síntomas o Signos	Grupos de Edad				Total
	Menos de 10 años	de 11 a 20 años	de 21 a 30 años	de 31 a 40 años	
Ojos Iritados	0	8	6	3	17
Dolor de Cabeza	0	4	3	2	9
Nauseas	1	3	2	1	7
Somnolencia	0	0	1	1	2
No presenta	5	0	0	0	5
Total	6	15	12	7	40

**FIGURA 4. Resultado de signos o síntomas encontrados en relación a años laboral.**



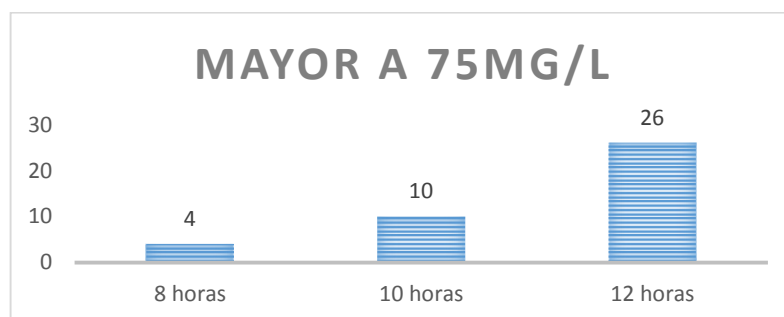
Se observa en la figura 4 que de los trabajadores de imprenta según signos y síntomas en relación a los años laborando dentro del rango menores de 10 años presentan ojos irritados.

#### 4.7. RESULTADO DE LA CUANTIFICACIÓN DE FENOLES TOTALES EN RELACIÓN A LA JORNADA LABORAL

**CUADRO 5. Resultado de la cuantificación de fenoles totales en relación a la jornada laboral.**

Jornada laboral	Elevado Mayor a 75mg/L	Normal Menor a 75mg/L	Total
8 horas	4	0	4
10 horas	10	0	10
12 horas	26	0	26
total	40	0	40

**FIGURA 5. Resultado de la cuantificación de fenoles totales en relación a la jornada laboral.**



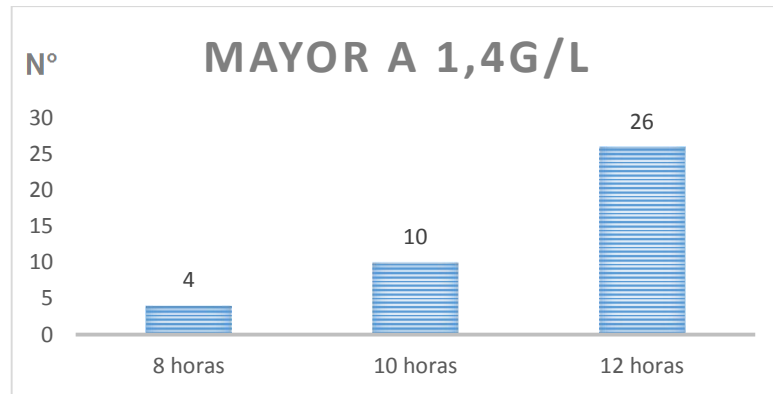
Se observa en la figura 5 que la muestra de los 40 trabajadores de imprenta según la jornada laboral todos dan como resultado en medición de fenoles totales mayor a 75mg/L que es el límite permitido por OMS.

#### 4.8. RESULTADO DE LA CUANTIFICACIÓN DE ÁCIDO HIPÚRICO EN RELACIÓN A LA JORNADA LABORAL

**CUADRO 6. Resultado de la cuantificación de ácido hipúrico en relación a la jornada laboral.**

Jornada laboral	Elevado Mayor a 1,4 g/L	Normal Menor a 1,4 g/L	Total
8 horas	4	0	4
10 horas	10	0	10
12 horas	26	0	26
total	40	0	40
8 horas	4	0	4

**FIGURA 6. Resultado de la cuantificación de ácido hipúrico en relación a la jornada laboral.**



Se observa en la figura 5 que la muestra de los 40 trabajadores de imprenta según la jornada laboral todos dan como resultado en medición de fenoles totales mayor a 1,4 g/L que es el límite permitido por OMS.

## V. DISCUSIONES

Nuestro estudio describe las condiciones de trabajo y los riesgos por exposición a solventes orgánicos, como el benceno y tolueno, de trabajadores que laboran en las imprentas del cercado de Lima. La exposición a solventes en este estudio y los efectos a la salud derivados de la exposición a los observados, indican que la implantación de medidas preventivas en el proceso de las impresiones, son necesarias, como han descrito otros autores.

El resultado promedio obtenido de concentración 222.35mg/L de fenoles totales en orina supera ampliamente al presentado por Cárdenas O.<sup>(8)</sup> (con 3,3 %), esto nos indica que los trabajadores que laboran en imprentas están más expuestos que los que trabajan en las fábricas de pinturas.

En el caso del ácido hipúrico, la concentración promedio obtenido fue de 2,048 g/L el cual también fue encontrado elevado en el estudio de Ramírez y Sánchez<sup>(4)</sup> (2,09 g/L); además Palomino y Stucchi también hallaron valores elevados de ácido hipúrico en niños de la calle.<sup>(10)</sup> Mendoza V. Vela J.<sup>(1)</sup> aquellos no superan los valores normales que cuantifican ácido hipúrico en las imprentas pero en nuestro resultado superan los valores de ácido hipúrico 2,048 g/l. Cárdenas O.<sup>(8)</sup> (con 50,8 %),

Se observa que los trabajadores presentan los ojos irritados, esto se debe a que los solventes que utilizan tiene compuestos a solventes volátiles lo cual les genera este malestar esa es la razón de síntomas que se aquejan como presencia de confusión, insomnio, irritación a nivel de la piel, membrana mucosa y efectos tóxicos en el SNC, hígado y riñón<sup>(26)</sup>. Aquellos que no usan equipos de protección personal, el tiempo promedio de años trabajado en el área pudieron explicar la sintomatología señalada.<sup>(26)</sup>

## VI. CONCLUSIONES

Se realizó un estudio en 40 trabajadores que laboran en las imprentas del Centro Comercial Lima, Cercado de Lima encontrándose:

1. La concentración promedio de fenoles en orina es de 222.35mg/L con cifras extremas de 130.8439 y 163.8561 mg/L.
2. La concentración promedio de ácido hipúrico en orina es de 2.048 g/L con cifras extremas de 0,5260 y 0,7705 g/L.
3. Los niveles de ácido hipúrico y fenoles en orina superan los valores máximos permitidos según la OMS que son 1,4 g/L y 75 mg/L respectivamente.
4. El 222.35 mg/L de los resultados de fenoles totales en orina de trabajadores de imprenta superan el límite máximo permitido dado por la OMS (75mg/L)
5. El 2.04823 g/L de los resultados de ácido hipúrico en orina de trabajadores de imprenta superan el límite máximo permitido dado por la OMS (1,4g/L)



## **VII. RECOMENDACIONES**

Gestionar ante las autoridades municipales que realicen inspecciones periódicas a fin de determinar si las galerías cumplen las condiciones adecuadas de protección personal en el ambiente de trabajo.

Realizar charlas sobre el uso adecuado de equipos de protección personal como son mamelucos, guantes, mascarillas y lentes protectores.

Evaluar la concentración de benceno y tolueno por m<sup>3</sup> de aire en el ambiente de trabajo de las personas que laboran en la imprenta.

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.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFIAS

1. Mendoza V., Vela J. Cuantificación de ácido hipúrico como indicador biológico de exposición al tolueno en trabajadores de imprentas del distrito del Cercado de Lima, 2016. Tesis de pregrado - *UNMSM; Universidad Nacional Mayor de San Marcos*.
2. Perez L., Miranda V. 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, 2014. Tesis de pregrado - *Universidad Nacional Mayor de San Marcos*
3. *Gavidia L., Aular Y.*, Niveles de fenol y ácido hipurico, perfil hematológico, hepático y renal en trabajadores del laboratorio en una empresa de transformadores electricos 2009. Universidad de Carabobo Facultad de Ciencias de la Salud especialidad en salud ocupacional Año: 2015
4. Ramírez E., Sánchez C., Anaya R. Identificación de plomo, benceno y tolueno en trabajadores que manipulan lubricantes y brindan servicios automotrices. [Tesis para la optar grado en de Químico Farmacéutico] Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2001
5. Ministerio de la Protección Social. República de Colombia. Guía de atención integral de salud ocupacional basada en la evidencia para trabajadores expuestos a benceno y sus derivados (GATISO-BTX-EB) 2007.
6. Haro L., Gonzáles C., Chacón R., Pérez C., Juárez C., Borja V. Exposición ocupacional a mezcla de benceno-tolueno-xileno. manifestaciones hematoimmunológicas 2010.
7. Asprilla L., Cordova P. Leucemia por exposición a benceno en los trabajadores de las refinerías de petróleo. [Tesis para la optar grado en Salud Ocupacional] Universidad de Antioquia-2013

8. Cárdenas O., Varona M., Patiño R., Groot H., Sicard D., Torres M., Pardo D. Exposición a Solventes Orgánicos y Efectos Genotóxicos en Trabajadores de Fábricas de Pinturas en Bogotá. *Revista Salud Pública*. 9(2):275-288,2007.
9. Pérez L., Miranda V. 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 grado de Químico Farmacéutico] Universidad Nacional Mayor de San Marcos Facultad de Farmacia y Bioquímica – 2007.
10. Palomino W, Stucchi C. Determinación de solventes orgánicos volátiles tolueno y benceno en orina en niños de la calle (tesis para optar el título de químico farmacéutico) lima Universidad Mayor de San Marcos. 1994
11. Weisemberg B. Toluene habituation. *J. Occup. Med.* 1977.19(8):569-570
12. Hanke J. Dutkiewicz T., Piotrowski J. The absorption of benzene through the skin in men. *Med. Pracy.* 1961.2:413-426
13. Moszczyński P. Organic solvents and T-lymphocytes. *Lancet.* 1981.438.
14. Parke D. Williams R. Studies in detoxication. The metabolism of benzene containing <sup>14</sup>C benzene. *Biochem J.* 1953.54:231-238
15. Timbrell J. A. Principles of Biochemical Toxicology 2da. Taylor Francis Washinton DC. 1991:253.
16. Aksoy M, Erdem S. Follow up study of mortality and the development of leukaemia in 44 pancytopenic patients with chronic exposure to benzene. *Blood* 1978.52:285-292.
17. Pollini G. Biscaldi G. & Robustelli Della Cuna G. Chromosome changes in lymphocytes, five years after benzene hemopathy. *Med. Lav.* 1969.60:743-758.
18. De Miguel J., Estudio epidemiológico de las intoxicaciones agudas atendidas en el Complejo Hospitalario de Pontevedra (CHOP) entre los años 2005 y 2008. [Tesis para optar grado de doctor] por la Universidad de Santiago de Compostela Santiago de Salud Ambiental Infantil - 2012
19. Collins J., Conner P., et. Study of the hematological effects of chronic low level exposure to toluene. *J. Occup. Med.* 1971.33(5):619-626.
20. Torres M. Borrás M. Salud Ambiental Infantil en Exposición a Benceno. [Tesis para optar grado] por la Universidad de Buenos Aires - 2012
21. Satran R., Dodson V. Toluene habituation report of a case. *N.Engl J. Med.* 1963.268(13):719-721

22. Keane Jr. Toluene optic neuropathy. *Ann. Neurol*, 1978.4(4):390.
23. Toutant C., Chiesura P. Fetal solvents síndrome *Lancet*, June 1979.23:1356.
24. Piscoya Julio. Toxicidad de los solventes como ingreso ocupacional. *Boletín de la sociedad Peruana de medicina Interna* 2000.13(1):15-17
25. Polo B. Efectos crónicos neurocomportamentales en trabajadores del sector petrolero expuestos a solventes orgánicos aromáticos (benceno, tolueno y xileno- BTX). [Tesis para optar grado de especialista en salud ocupacional] por la Universidad Javeriana – 2007
26. Ruiz MA, Vassallo J, de Souza CA. Hematologic changes in patients chronically exposed to benzene *Rev Saude Publica* 1993;27(2):145-151
27. Aldazábal C, Manrique J, Ortelli Ma, Martínez H, Calabrese Ulises. Criterios para la vigilancia biológica en la exposición laboral al tolueno. *Ciencia y trabajo*. Año 7. Número 17. 2005.
28. CYTED. Programa iberoamericano de ciencia y tecnología para el desarrollo. (disponible) <http://www.cytcd.org/es/biblioteca-proyecto/9774>
29. Brees M y Berkow R. *El Manual Merk* 10ma Ed. Madrid Ediciones Harcourt España 1999:2633.

## ANEXO 1

### TABLAS DE DATOS PERSONALES Y RESULTADOS DE LOS ANALISIS

N°	Ácido Hipúrico 1,4g/L	Fenoles 75mg/L	Duración de jornada laboral Hora	Tipo de protección	Edad	Años laborando	Signos y síntomas
1	2,01	200	10	Ninguna	54	16	Ojos irritados
2	2,57	234	10	Ninguna	48	18	Ojos irritados
3	1,62	156	8	Ninguna	47	8	No presenta
4	2,6	240	10	Ninguna	35	15	Ojos irritados
5	1,7	183	8	Ninguna	29	12	Dolor de cabeza
6	2,76	245	10	Ninguna	33	17	Nauseas
7	2,43	230	10	Ninguna	37	17	Nauseas
8	1,83	138	8	Lentes	28	9	Nauseas
9	1,79	180	10	Ninguna	37	9	No presenta
10	1,92	320	10	Ninguna	36	20	Nauseas
11	1,97	318	10	Ninguna	42	19	Ojos irritados
12	1,87	199	10	Ninguna	41	17	Ojos irritados
13	2,73	202	8	Ninguna	34	8	Ojos irritados
14	1,34	310	10	Ninguna	32	7	Ojos irritados
15	2,77	207	10	Lentes	32	8	No presenta
16	1,67	274	8	Ninguna	31	6	No presenta
17	1,99	230	10	Ninguna	37	11	Dolor de cabeza
18	1,81	153	10	Mameluco	41	6	No

							presenta
19	1,72	178	10	Mameluco	40	6	No presenta
20	2,11	230	10	Lentes	37	6	Nauseas
21	2,13	240	10	Lentes	50	7	Dolor de cabeza
22	2,81	260	10	Ninguna	32	9	Ojos irritados
23	2,37	215	8	Ninguna	33	8	Dolor de cabeza
24	1,54	190	8	Guantes	33	7	Nauseas
25	2,43	225	8	Ninguna	38	8	Nauseas
26	2,39	243	10	Ninguna	37	7	Ojos irritados
27	2,37	214	10	Ninguna	37	8	Ojos irritados
28	1,69	184	8	Ninguna	35	9	No presenta
29	1,79	164	8	Ninguna	29	8	No presenta
30	1,82	165	8	Ninguna	33	5	Nauseas
31	1,54	340	10	Mameluco	34	9	Dolor de cabeza
32	1,83	208	10	Ninguna	40	8	Ojos irritados
33	2,27	209	10	Ninguna	46	10	Ojos irritados
34	2,01	279	10	Ninguna	47	9	Ojos irritados
35	1,99	198	10	Mameluco	38	6	Ojos irritados
36	1,64	310	10	Ninguna	37	7	Dolor de cabeza
37	2,18	145	6	Mameluco	28	8	No presenta
38	2,19	295	10	Ninguna	36	8	Dolor de cabeza
39	1,89	194	10	Ninguna	34	6	Nauseas
40	1,84	189	6	Ninguna	29	7	No presenta

## ANEXO 2

### FOTOGRAFIAS

#### FOTOGRAFIA 1: Frascos estériles de orina



#### FOTOGRAFÍA 2: Lugar de procesamiento de la muestra de orina



**FOTOGRAFÍA 3:**  
**Área de pesada de los estándares de ácido hipúrico y fenoles.**



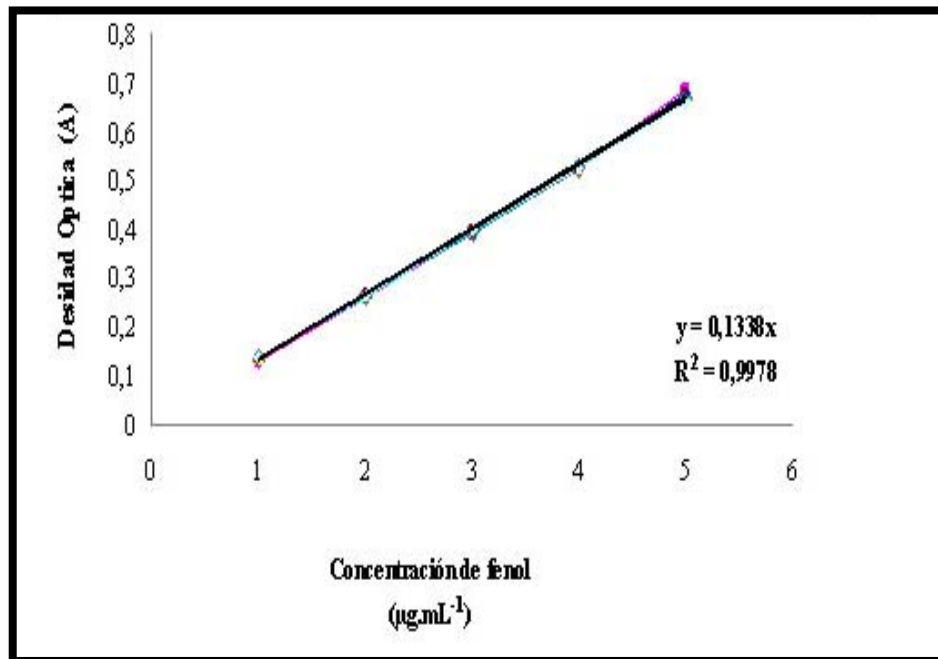
**FOTOGRAFÍA 4**  
**Lectura de fenoles en el espectrofotómetro UV-VISIBLE**





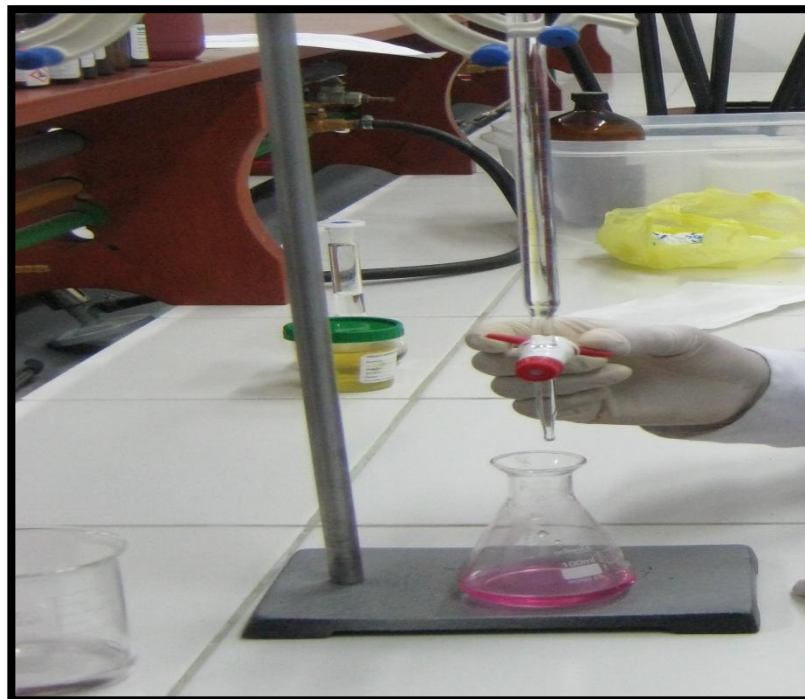
## FOTOGRAFÍA 5

### Calibración de Fenoles en espectrofotométrico 525nm



## FOTOGRAFÍA 6

### Titulación de ácido hipúrico por fenolftaleína



## FOTOGRAFÍA 7

### Titulación de ácido hipúrico por fenolftaleína



## FOTOGRAFÍA 8

### Titulación de ácido hipúrico



**FOTOGRAFIA 09**

**Espectrofotómetro Spectronic 601. Marca Miton Roy**



**FOTOGRAFIA 10**

**Espectrofotómetro Spectronic 601. Marca Miton Roy**

