

UNIVERSIDAD NACIONAL HERMILIO VALDIZÁN

ESCUELA DE POS GRADO



=====

**ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE EXPOSICIÓN DE FENOLES Y  
ÁCIDO EN TRABAJADORES DE IMPRENTAS EN GALERÍAS  
DEL CERCADO DE LIMA**

=====

**TESIS PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE  
MAESTRO EN SALUD PÚBLICA Y GESTIÓN  
SANITARIA**

**TESISTA: ANTONIO GUILLERMO RAMOS JACO**

**ASESOR: MG. MARIO SALOMÓN AGUILAR PARI**

**HUÁNUCO – PERÚ**

**2018**

## **DEDICATORIA**

A mi esposa Jessica.

A mis hijos María y Jesús.

A mis padres Jacinta y Ubaldo.

A mis hermanos Jaime y Walter.

## **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 cuantificación de los niveles de fenoles y ácido hipúrico en orina en cuarenta trabajadores que laboran en las imprentas del mercado de Lima quienes utilizaron frecuentemente los solventes de impresiones de gigantografías, los cuales en su composición química presentan sustancias como benceno u 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.

Se encontraron niveles elevados de fenoles totales y ácido hipúrico en orina. En la cuantificación de fenoles totales en orina el promedio es de 222,35 mg/L y la cuantificación de ácido hipúrico en orina en esta misma muestra tiene como promedio 2.048 g/L. Estos valores son indicadores de exposición tanto al benceno como tolueno ya que los valores referenciales en orina, según la OMS, para los fenoles es menor a 75mg/L y para ácido hipúrico es de 0.4 a 1.4 g/L.

Los estudios toxicológicos se realizaron en el laboratorio de toxicología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos

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

## SUMMARY

In the present work we performed the quantification of the levels of phenols and hippuric acid in urine in forty workers who work in the printing presses of Lima that frequently used solvents for impressions of gigantographies, which is its chemical composition present substances such as benzene or toluene in concentrations ranging from 1% to 3%.

Quantification of total phenols and hippuric acid was performed by the Banfi and Marenzi spectrophotometric method and by the titration method of Weichselbaum and Probst respectively.

High levels of total phenols and hippuric acid were found in urine. In the quantification of total phenols in urine the average is 222.35 mg / L and the quantification of hippuric acid in urine in this same sample averages 2,048 g / L. these values are indicators of exposure to both benzene and toluene since the reference values in urine, according to the WHO, for phenols is less than 75mg / L and for hippuric acid is 0.4 to 1.4 g / L.

Toxicology studies were conducted in the toxicology laboratory of the Faculty of Pharmacy and Biochemistry of the National University of San Marcos

Keywords: Benzene, toluene, total phenols, hippuric acid.

## INTRODUCCIÓN

El presente estudio fue realizado en trabajadores que laboran en las impresiones de gigantografía del Cercado de Lima, de 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 este trabajo.

La inhalación y absorción sobre la piel es involuntaria de estos solventes volátiles y orgánicos, en forma crónica se manifiestan de diferentes formas en el ser humano observándose 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 cuarenta trabajadores según los cálculos de tamaño de muestra para una proporción, elegidos al azar, de las imprentas de las galerías del Cercado de Lima.

La cuantificación de fenoles en orina se realizó por el método espectrofotométrico de Weischselbaum y Pronstein y la cuantificación de ácido hipúrico en orina por el método de titulación de Banfi y Marenzi.

Finalmente una vez que se obtuvieron los resultados los análisis cuantitativos y complementados con la entrevista nos permitieron obtener información necesaria para realizar la evaluación estadística y de esta forma interpretar la situación real de la exposición y contaminación laboral a la cual están expuestos estos trabajadores de las galerías.

## ÍNDICE

	Pág.
Dedicatoria	II
Agradecimiento	III
Resumen	IV
Summary	V
Introducción	VI
Índice	VII

### CAPITULO I

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	9
1.1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA	9
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	10
PROBLEMA GENERAL	10
1.3. OBJETIVOS	10
OBJETIVO GENERAL	10
OBJETIVO ESPECÍFICO	10
1.4. HIPÓTESIS	11
1.5. VARIABLES OPERACIONALES	11
1.6. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA	11

### CAPITULO II

2. MARCO TEÓRICO	13
2.1. ANTECEDENTES INTERNACIONALES	13
2.2. ANTECEDENTES NACIONALES	15
2.3. BENCENO	17
2.3.1. PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS	17
2.3.2. USOS	17
2.3.3. FUENTES DE CONTAMINACIÓN	17
2.3.4. TOXICOCINÉTICA	18
2.3.5. TOXICODINÁMICA	20
2.3.6. TIPOS DE INTOXICACIÓN POR BENCENO	22
2.3.7. TRATAMIENTO	27

2.4. TOLUENO	27
2.4.1. PROPIEDADES FISICOQUIMICAS	27
2.4.2. USOS	28
2.4.3. FUENTES DE CONTAMINACION	28
2.4.4. TOXICOCINETICA	29
2.4.5. TOXICODINAMICA	33
2.4.6. TIPOS DE INTOXICACION POR BENCENO	37
2.4.7. TRATAMIENTO	39
2.5. LOS PROBLEMAS DE SALUD Y SEGURIDAD	39

### **CAPITULO III**

3. MARCO METODOLOGICO	41
3.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN	41
3.2. DISEÑO Y ESQUEMA DE INVESTIGACIÓN	41
3.3. POBLACION Y MUESTRA	41
3.4. INSTRUMENTOS DE COLECCIÓN DE DATOS	42
3.5. TÉCNICAS DE RECOJO, PROCESAMIENTO Y PROCEDIMIENTO DE DATOS	44

### **CAPITULO IV**

4. RESULTADOS	48
4.1. RESULTADOS BENCENO (FENOLES)	48
4.2. RESULTADOS TOLUENO (ACIDO HIPURICO)	49
4.3. RESULTADOS SEGÚN SIGNOS Y SINTOMAS	51

### **CAPITULO V**

DISCUSIONES DE RESULTADOS	52
CONCLUSIONES	54
SUGERENCIAS	55
BIBLIOGRAFIA	56
ANEXO	59



# CAPITULO I

## 1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

### 1.1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

En los últimos años la industria química en nuestro país crece en especial la industria de los solventes se ve beneficiada debido a la gran demanda de productos derivados de esta, que engloban la fabricación de pinturas, colas o adhesivos, desengrasantes, agentes limpiadores, en la producción de polímeros, plásticos, textiles, productos agrícolas y farmacéuticos, etc. La exposición a sustancias químicas, entre ellos solventes como el tolueno y benceno, es común en la manufactura de tintas, solventes 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. <sup>(1)</sup> 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.<sup>(2)</sup>

## **1.2. FORMULACION DEL PROBLEMA**

### **PROBLEMA GENERAL**

¿Cuál será el estudio epidemiológico de la exposición de fenoles y ácido hipúrico en trabajadores de imprentas en galerías del mercado de Lima?

## **1.3. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Determinar el estudio epidemiológico de la concentración de los indicadores de fenoles y ácido hipúrico en trabajadores de imprentas en galerías del mercado de lima

### **OBJETIVO ESPECIFICO**

- Comprobar el estudio epidemiológico de exposición de fenoles en trabajadores de imprentas en galerías del Mercado de Lima.
- Comprobar el estudio epidemiológico de exposición de ácido hipúrico en trabajadores de imprentas en galerías del mercado de Lima.

- Establecer el estudio epidemiológico de exposición en relación a indicadores de los fenoles y ácido hipúrico en trabajadores de imprentas en galerías del cercado de Lima.

#### 1.4. HIPOTESIS

Los trabajadores de imprenta en galerías del cercado de Lima, superan los niveles normales de fenoles y ácido hipúrico totales en los estudios epidemiológicos.

#### 1.5. VARIABLES OPERACIONALES

VARIABLES	INDICADORES
BENCENO	- Prueba en orina 75mg/L - Obtención de Fenol en orina > 75mg/L
TOLUENO	- Prueba en orina 1,4g/L - Obtención ácido hipúrico en orina >1,4g/L
EPIDEMIOLOGIA	- Experimental de benceno > a 75mg/L - Experimental de tolueno > a 1.4 g/L - Cuasi experimental

#### 1.6. JUSTIFICACION E IMPORTANCIA

Los hidrocarburos aromáticos, son un conjunto de moléculas formado por el benceno, el tolueno, el orto xileno, para-xileno, meta-xileno y etil-benceno, son sustancias químicas que tienen la propiedad de disolver cuerpos grasos, tienen un amplio uso en la fabricación de pinturas, colas o adhesivos, desengrasantes, agentes limpiadores, en la producción de polímeros, plásticos, textiles, productos agrícolas y farmacéuticos. <sup>(3)</sup>

Se debe destacar de los hidrocarburos aromáticos su carácter liposoluble, su especial afinidad por el tejido graso del sistema nervioso central y periférico y el de la médula ósea y sus características nocivas toda vez que tienen poder toxico, algunos tienen características mutagénicas y carcinogénicas. <sup>(4)</sup>

Los medios para lograr los objetivos del programa de vigilancia médica son: la identificación temprana de las sustancias químicas peligrosas, en este caso de hidrocarburos, las condiciones ambientales, los cambios biológicos que anuncian las primeras fases del deterioro de la salud, definiéndola como el descubrimiento de alteraciones de los mecanismos fisiológicos, bioquímicos y morfológicos cuando son todavía reversibles y la primera valoración del trabajador antes de la exposición ya que estos datos serán la referencia para así detectar los cambios relacionados con exposiciones riesgosas. <sup>(2)</sup>

El alcance de la epidemiología puede ir desde la prolongación de la expectativa de vida, la reducción en la incidencia de la enfermedad con el fin particular de preservar la capacidad laboral. <sup>(3)</sup>

## CAPITULO II

### 2. MARCO TEÓRICO

#### 2.1. ANTECEDENTES INTERNACIONALES

Haro L., Vélez N., Aguilar G., et. Alteraciones hematológicas en trabajadores expuestos ocupacionalmente a mezcla de benceno-tolueno-xileno (BTX) en una fábrica de pinturas. **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, merece ser vigilada. <sup>(3)</sup>

Cárdenas O., Varona M., Patiño R., et. Exposición a Solventes Orgánicos y Efectos Genotóxicos en Trabajadores de Fábricas de Pinturas en Bogotá. **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>(5)</sup>

## **2.2. ANTECEDENTES NACIONALES**

Ramírez E., Sánchez C., Anaya R. Identificación de plomo, benceno y tolueno en trabajadores que manipulan lubricantes y brindan servicios automotrices. 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 15iésel-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>(1)</sup>

Pérez L., Miranda V. Determinación de fenoles, ácido hipúrico y ácido

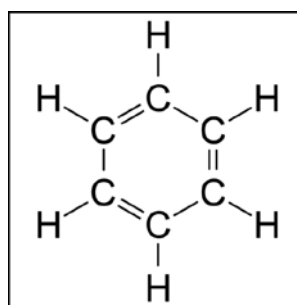
metilhipúrico en orina como indicadores biológicos de exposición al Benceno, Tolueno y Xileno en trabajadores expuestos en una fábrica de caucho en Lima Metropolitana. En el presente trabajo se cuantificó los niveles de fenoles, ácido hipúrico y ácido metilhipúrico en orina en noventa trabajadores que 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".<sup>(6)</sup>



## 2.3. BENCENO

### 2.3.1. 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 <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

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. <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> En 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. TOXICOCINETICA**

**A) 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) 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. <sup>(11)</sup>

**B) 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. <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>

**C) Metabolismo:** Hepática 20-80%, generando un epóxido (causante de los problemas carcinogénicos y hematológicos), por incapacidad hepática, (por falta de glutatión y por no poder realizar reacciones de hidroxilación). Daña el ADN y el Sistema Hematopoyético (causando leucemias).

**D) Eliminación: Real, 75% (como benzocatequinas, fenilmercaptúricos, catequinas, ácido premercaptúrico, fenoles y quinonas). Pulmón, 25% (exhalación).**



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, pbenzoquinona, 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 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 edema 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, hiperchromía o hipochromía 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 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/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 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. <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**

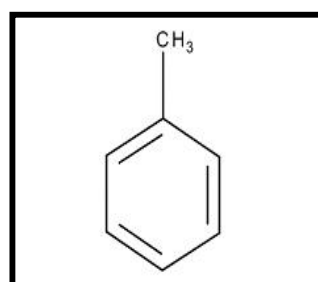
Por ingestión: >0.5 – 1mL/Kg: emesis o lavado gástrico cuidadoso; oxígeno; respiración asistida; control del EGG (la fibrilación ventricular puede producirse precozmente); administrar diazepam para controlar las convulsiones; transfusión de sangre para la anemia grave; no administrar adrenalina. <sup>(12)</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>

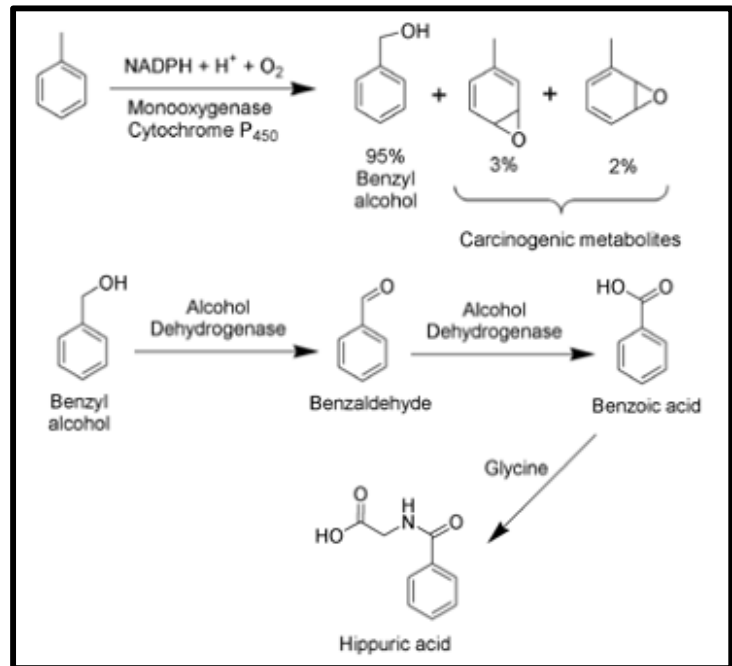
Existe una correlación positiva entre los niveles de tolueno en el aire alveolar y los niveles de tolueno en sangre. En los glóbulos rojos el tolueno aparece asociado con la hemoglobina, se cree que el tolueno interactúa con el núcleo hidrofóbico de la hemoproteína. La interacción del tolueno con los 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 ortocresol 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>

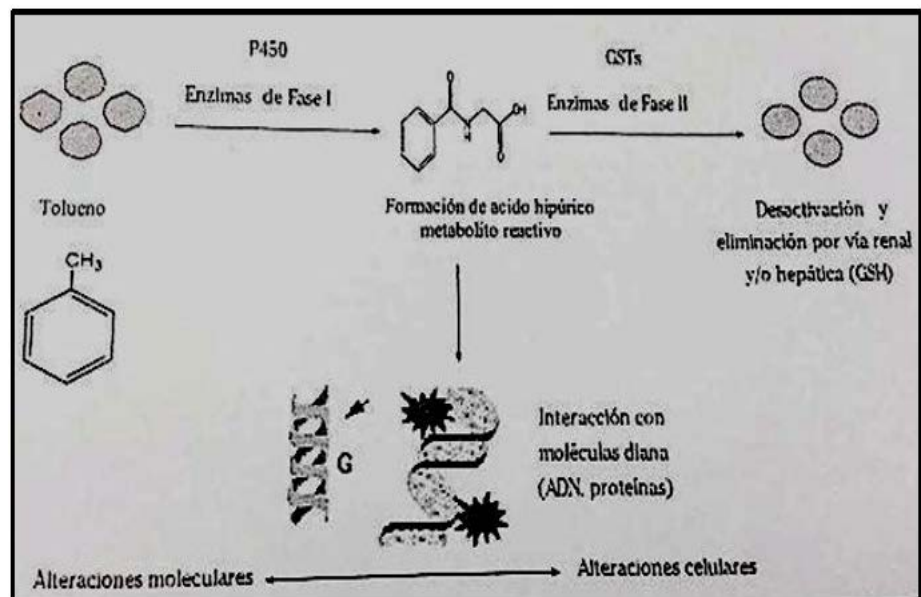
En un estudio in vitro, la exposición al tolueno de las mitocondrias aisladas de hígado de rata, a una concentración de 0.5 – 2.5 milimoles causó un aumento en la velocidad de la respiración mitocondrial, sugiriendo que este solvente desacopla el transporte de electrones de la fosforilación oxidativa 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  $\text{Ca}^{2+}$ , 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, seguida 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 atreves del sistema citocromo P-450IIIEI 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 N° 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>

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 <sup>3</sup> (2.5 ppm)	Umbral de olor
138.8 mg/m <sup>3</sup> (37ppm)	Probablemente perceptible a más seres humanos.
188 - 375 mg/m <sup>3</sup> (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 <sup>3</sup> (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 <sup>3</sup> (300 ppm)	Signos detectables de incoordinación pueden ser esperados durante periodos de exposición mayores a 8h.
500 mg/m <sup>3</sup> (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 <sup>3</sup> (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 <sup>3</sup> (800 ppm)	Nausea pronunciada (después de 3h de exposición), confusión, falta de autocontrol, nerviosismo extremo, fatiga muscular e insomnio duradero por
5625 mg/m <sup>3</sup> (1500 ppm)	Probablemente no letal para periodos de exposición de más de 8h; probable incoordinación; debilidad
15000 mg/m <sup>3</sup> (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 <sup>3</sup> ( 10000 30000 ppm)	Ataque de narcosis dentro de unos pocos minutos, exposiciones mayores podrían ser letales.

**Cuadro 1.** Relación dosis-respuesta para los efectos agudos de seres humanos expuestos a corto plazo al vapor de tolueno

## **B) 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 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 grave; no administrar adrenalina. <sup>(20)</sup>

### **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>



## CAPITULO III

### 3. MARCO METODOLÓGICO

#### 3.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

En el presente trabajo de investigación es experimental, cuasi experimental y transversal.

#### 3.2. DISEÑO Y ESQUEMA DE INVESTIGACIÓN

- De acuerdo a la orientación: es aplicada
- De acuerdo a la técnica de contrastación: es de tipo experimental, porque se orienta a experimentar las variables de ácido hipúrico y fenoles
- De acuerdo con la evolución del fenómeno estudiado es de tipo: transversal

#### 3.3. POBLACIÓN Y MUESTRA

Población: conformada por 50 trabajadores que laboran en las imprentas de la galerías de 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 COLECCIÓN DE DATOS

#### 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

##### 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- nitroanilindiazotada
- Tiosulfato de sodio 0,1N
- Solución stock de fenol

**Equipos:**

- Baño maria labor min tipo LP-302
- Refrigeradora
- Campana extractora marca Labcom
- Cocinilla eléctrica
- Espectrofotómetro Spectronic 601. Marca Miton Roy
- Cámara fotográfica marca CANON

**Recolección de datos:**

- Hoja de Excel y Word

**COLECCIÓN DE DATOS**

- a) La colección de las muestras es de la siguiente manera: se procedió a recolectar orina dentro de las 24 horas. En frascos de tapa ancha.
- 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 su análisis.
- d) Orina de 24 horas por parte de los trabajadores de las galerías de Wilson, estudio epidemiológico y toxicológico en los trabajadores de las galerías de Wilson.

### **3.5. TÉCNICAS DE RECOJO, PROCESAMIENTO Y PROCEDIMIENTO DE DATOS**

#### **TECNICA DE RECOJO**

##### **3.5.1. Se usará la 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 formando 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 arábiga 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.

#### **3.4.2. Se usará la 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 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 centrifuga. 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 hirviendo y transferir aun matraz.
- Titular con una solución de hidróxido de sodio 0,1N estandarizada, utilizando fenolftaleína como indicador.

### Calculo 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:

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

Donde:

179: Peso molecular de ácido hipúrico

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

**PROCESAMIENTO**

- Los análisis se realizaron en el laboratorio de toxicología y química legal y en el Centro de Información, Control Toxicológico y Apoyo a la Gestión Ambiental (CITOTOX) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de San Marcos.

**PRESENTACIÓN DE DATOS**

- El procesamiento de recolección de datos Hoja de Microsoft Excel y Word 2013.
- Procesamiento de datos de la información será procesada mediante el programa de SPSS 21.
- Aplicando la prueba T students

## CAPITULO IV

### 4. RESULTADOS

#### 4.1. RESULTADOS ESTADISTICO 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 (suponiendo 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 220.35, 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	147.3500	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

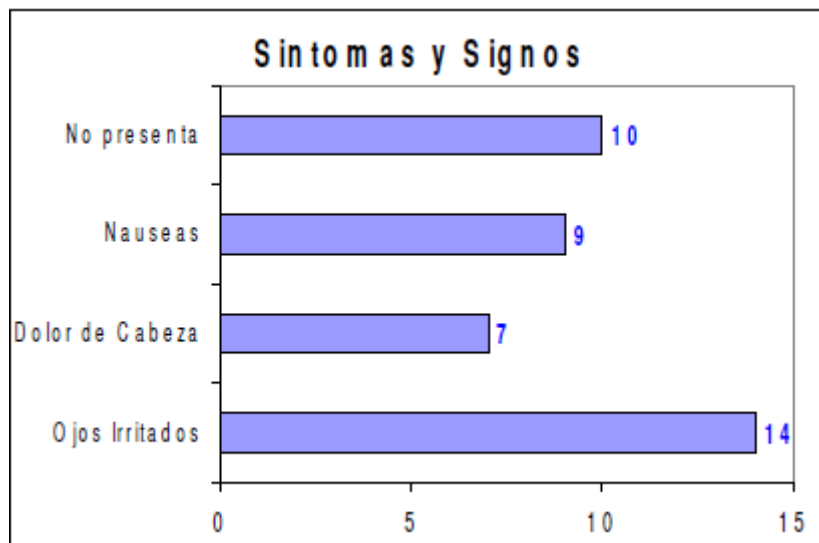
	Valor de prueba =1.4					
						95% Intervalo de confianza para la diferencia
	t	gl	Sig.(bilateral)	Diferencia de medias	Inferior	Superior
Acido hipúrico g/L	10.724	39	.000	.64825	.5260	.7705

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

### 4.3. RESULTADOS SEGÚN SIGNOS O SINTOMAS

Signos y Sintomas	FRECUENCIA	PORCENTAJE	%ACUMULADO
OJOS IRRITADOS	14	35	
DOLOR DE CABEZA	7	17.5	35
NAUSEAS	9	22.5	52.5
NO PRESENTA	10	25	75
TOTAL	40	100	100

### GRAFICO DE SIGNOS Y SINTOMAS



Se observa en el grafico que la muestra de los 40 trabajadores que laboran en las imprentas el mayor porcentaje de síntomas corresponde a los que tienen ojos irritados 35% luego los que presentan nauseas 22.5% y los que presentan dolor de cabeza 17.5% sin embargo un porcentaje alto (25%) no presenta síntomas o signos.

## CAPITULO 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 de fenoles en orina supera ampliamente al presentado por Ramírez y Sánchez <sup>(1)</sup> (222,35 mg/L con 46,36 mg/L), esto nos indica que los trabajadores que laboran en las imprentas están más expuestos que aquellos que trabajan el parque automotor.

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>(1)</sup> (2,09 g/L); además Palomino y Stucchi también hallaron valores elevados de ácido hipúrico en niños de la calle. <sup>(7)</sup>

Se observa que el 35 de los trabajadores presentan los ojos irritados, esto podría deberse a que los solventes que utilizan tiene dentro de sus 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>

## CONCLUSIONES

Se realizó un estudio en 40 trabajadores que laboran en las imprentas de las galerías del mercado de Lima encontrándose:

1. La concentración promedio de fenoles en orina es de 222.35mg/L
2. La concentración promedio de ácido hipúrico en orina es de 2.048 g/L
3. La relación de los niveles de ácido hipúrico y fenoles en orina presentan ojos irritados de 35% presentan signos y síntomas lo que indica que superan los valores máximos permitidos según la OMS que son 1,4 g/L y 75 mg/L respectivamente.

## SUGERENCIAS

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 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.

**BIBLIOGRAFIA**

1. 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
2. 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.
3. Haro L., Gonzáles C., Chacón R., Pérez C., Juárez C., Borja V. Exposición ocupacional a mezcla de benceno-tolueno-xileno. manifestaciones hematoinmunológicas 2010.
4. 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
5. 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.
6. 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.



7. 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
8. Weisemberg.B1.Toluene habituation J. Occup. Med. 1977.19(8):569-570
9. Hanke J. Dutkiewicz T., Piotrowski J. The absorption of benzene through the skin in men. Med. Pracy.1961.2:413-426
10. Moszczynski P. Organic solvents and T-lymphocytes. Lancet.1981.438.
11. Parke D. Williams R. Studies in detoxication. The metabolism of benzene containing <sup>14</sup>C benzene. Biochem J. 1953.54:231-238
12. Timbrell J. A. Principles of Biochemical Toxicology 2da. Taylor Francis Washinton DC. 1991:253.
13. 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.
14. Pollini G. Biscaldi G.& Robustelli Della Cuna G. Chromosome changes in lymphocytes, five years after benzene hemopathy. Med. Lav. 1969.60:743-758.
15. 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
16. Collins J., Conner P., et. Study of the hematological effects of chronic low level exposure to toluene J. Occup. Med, 191.33(5):619-626.
17. Torres M. Borrás M. Salud Ambiental Infantil en Exposición a Benceno. [Tesis para optar grado] por la Universidad de Buenos Aires - 2012
18. Satran R., Dodson V. Toluene habituation report of a case. N.Engl J. Med,

1963.268(13):719-721

19. Keane Jr. Toluene optic neuropathy. *Ann. Neurol*, 1978.4(4):390.
20. Toutant C., Chiesura P. Fetal solvents síndrome *Lancet*, June 1979.23:1356.
21. Piscoya Julio. Toxicidad de los solventes como ingreso ocupacional. *Boletín de la sociedad Peruana de medicina Interna* 2000.13(1):15-17
22. 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
23. Ruiz MA, Vassallo J, de Souza CA. Hematologic changes in patients chronically exposed to benzene *Rev Saude Publica* 1993;27(2):145-151
24. 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.
25. CYTED. Programa iberoamericano de ciencia y tecnología para el desarrollo. (disponible) <http://www.cytex.org/es/biblioteca-proyecto/9774>
26. 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	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

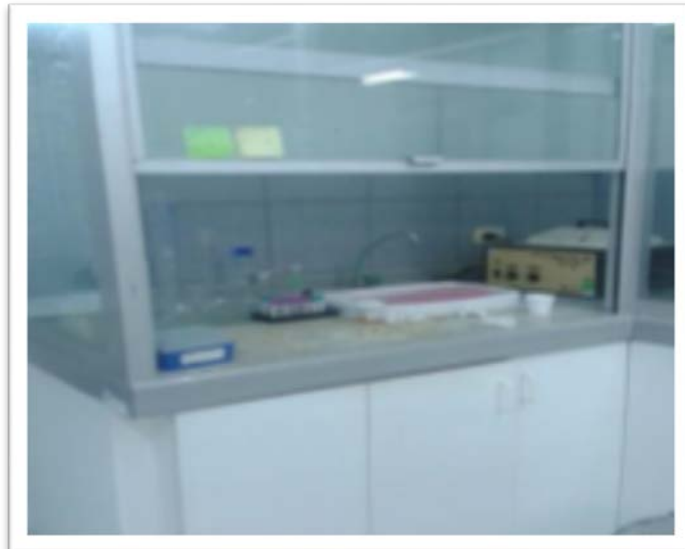
**ANEXO 2**

**FOTOGRAFIAS**

**FOTOGRAFIA 1:  
Frascos estériles de orina**



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



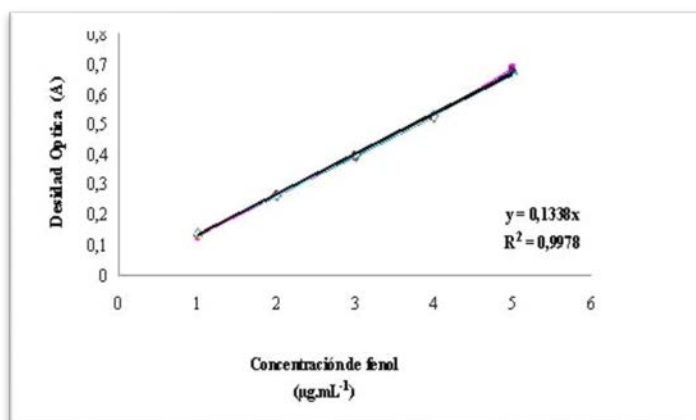
**FOTOGRAFÍA 3:**  
**Área de pesada de los estándares de ácido hipúrico y fenoles.**



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



**FOTOGRAFÍA 6**  
**Calibración de Fenoles en espectrofotométrico 525nm**



### FOTOGRAFÍA 7

Titulación de ácido hipúrico por fenolftaleína



### FOTOGRAFÍA 8

Lectura de ácido hipúrico por coloración

