



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Escuela Académico Profesional de Farmacia y Bioquímica

**Cuantificación de ácido hipúrico como indicador
biológico de exposición al tolueno en trabajadores de
imprentas del distrito del Cercado de Lima**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTORES

Valery Stéfany MENDOZA CANCHO

Juan Carlos VELA CHAMOLY

ASESOR

Jesús Víctor LIZANO GUTIÉRREZ

Lima, Perú

2016



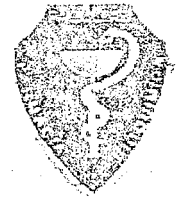
Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

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 [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Académico Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2016.



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los Miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

11
89
in cumplimiento
"Cuantificación de ácido hipúrico como indicador biológico de exposición
al tolueno en trabajadores de imprentas del distrito del
Cercado de Lima"

Que presenta los Bachilleres en Farmacia y Bioquímica:

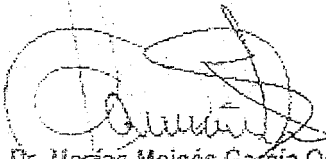
JUAN CARLOS VELA CHAMOLY y
VALERY STEFANY MENDOZA CANCHO

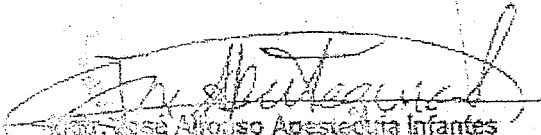
Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la SUSTENTACIÓN de la TESIS, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, y practicada la votación ha obtenido la siguiente calificación:

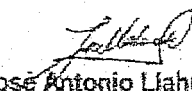
BUENO (15)

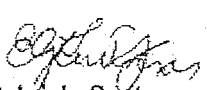
en conformidad con el Art. 34.º del Reglamento para la obtención del Grado Académico de Bachiller en Farmacia y Bioquímica y Título Profesional de Químico Farmacéutico de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Lima, 06 de abril del 2016


Dr. Mesías Moisés García Ortiz
Presidente

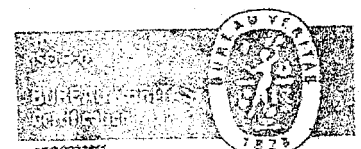

Mgtr. José Alonso Apóstegua Infantes
Miembro


Mgtr. José Antonio Llahuilla Quea
Miembro


Ing. Eliana Gabriela Contreras López
Miembro

INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS Y TECNOLÓGICAS
"VICENTE GARCÍA ZAMBRANO, DEL ALIMENTO Y DEL TÓXICO"

Caracas, 7800 av. 4819 Ap. Postal 4355 - Lima 1



Dedico este trabajo a mis padres Irene Cancho y
Américo Mendoza por su apoyo constante e
incondicional desde el inicio de mi carrera profesional,

A mis hermanos Brenda y Brayan por su apoyo
incondicional y amistad, porque unidos lo podemos todo.

A mi abuela paterna; por cuidarme siempre;
me enseñaste que todo sacrificio vale la pena,
estoy segura que desde el cielo estás orgullosa de mí.

A Antonio por su apoyo durante la realización del trabajo y
amistad a lo largo de mi carrera profesional.

A Juan por su esfuerzo y constancia en la realización
del presente trabajo; un gran profesional y amigo.

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

VALERY MENDOZA

*Dedico este trabajo a mis padres Arturo Vela y Edith Chamoly
quienes con su cariño y ejemplo me han guiado a lo largo
de mi vida, por estar en todo momento dispuestos
a escucharme y por apoyarme siempre.*

*A mis hermanos Arturo y César por todo el apoyo que
me han dado y por haberme enseñado a ser valiente
ante cualquier circunstancia de la vida.*

*A mis familiares y amigos por haber impartido en mí
el deseo de superarme cada día.*

*A mi amiga Valery por su esfuerzo y dedicación
para la realización de nuestra meta.*

JUAN VELA

*Agradecemos a nuestro asesor
Q.F. Jesús Víctor Lizano Gutiérrez,
por habernos impartido sus conocimientos y
por brindarnos su apoyo para la realización del presente trabajo.*

*Agradecemos al jurado evaluador y calificador,
por sus comentarios y sugerencias.*

*Dr. Mesías Moisés García Ortiz
Mg. José Alfonso Apesteguía Infantes
Mg. José Antonio Llahuilla Quea
Ing. Eliana Gabriela Contreras López*

VALERY Y JUAN

RESUMEN

El presente trabajo de investigación 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.

Palabras Clave: Ácido hipúrico, tolueno, imprenta.

SUMMARY

This research aims to determine the concentration of hippuric acid in relation to the concentration of creatinine in urine as a biological indicator of exposure to toluene. The sample was 30 workers printing district of Cercado de Lima, using inks containing toluene, whereby levels of hippuric / g creatinine acid in urine could exceed the ceiling allowed given by the American Conference of Governmental Industrial Hygienists: hippuric acid 1.6 g / g creatinine.

Toluene is absorbed mainly by inhalation, then it is metabolized in the human body and excreted in urine as hippuric acid. Quantification of hippuric acid in urine was performed according to the method pertaining to the NIOSH Manual of Analytical Methods. The average concentration of hippuric acid in urine of the exposed group was 0.888 g hippuric / g creatinine acid, this value shows a highly significant difference ($p = 0.000020$; $p < 0.01$) than the control group, which averaged 0.396 g hippuric / g creatinine acid. The toxicological analysis was performed at the Laboratory of Toxicology and Legal Chemistry, Faculty of Pharmacy and Biochemistry, National University of San Marcos.

Key word: Hippuric acid, toluene, prints.

LISTADO DE ABREVIATURAS

μL : microlitros

Abs : Absorbancia

ACGIH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists

cm : centímetros

Cm : concentración de ácido hipúrico de las muestras

Cr: concentración de creatinina

Cs : concentración de ácido hipúrico de los estándares

D : Factor de dilución

h : horas

m^3 : metros cúbicos

mg : miligramos

min : minutos

mL : mililitros

mmol : milimol

N : Número de muestra

NIOSH: National Institute for Occupational Safety and Health

nm : nanometros

p : Probabilidad Prueba T-Student

ppm : partes por millón

R^2 : Coeficiente de correlación

rpm : revoluciones por minuto

St : Estándar

	<u>ÍNDICE</u>	Pág.
INTRODUCCIÓN		1
OBJETIVOS		3
HIPÓTESIS		4
I. GENERALIDADES		5
1.1. ANTECEDENTES		5
1.2. TOLUENO		6
1.2.1. DESCRIPCIÓN Y PROPIEDADES		6
1.2.2. USOS		7
1.2.3. FUENTES DE EXPOSICIÓN		8
1.3. TOXICOCINÉTICA DEL TOLUENO		9
1.3.1. ABSORCIÓN		9
1.3.2. DISTRIBUCIÓN		9
1.3.3. METABOLISMO		10
1.3.4. EXCRECIÓN		14
1.4. TOXICODINAMIA DEL TOLUENO		16
1.5. INTOXICACIÓN POR TOLUENO		19
1.5.1. INTOXICACIÓN AGUDA, SIGNOS Y SÍNTOMAS		19
1.5.2. INTOXICACIÓN CRÓNICA, SIGNOS Y SÍNTOMAS		23
1.5.2.1 GENOTOXICIDAD		27
1.5.2.2 CARCINOGENÉISIS		28
1.6. TRATAMIENTO		29
1.7. COMPOSICIÓN DE LAS TINTAS		31

II.	PARTE EXPERIMENTAL	32
2.1.	MUESTRA DE ESTUDIO	32
2.2.	MATERIALES, REACTIVOS Y EQUIPOS	33
2.2.1.	MATERIALES	33
2.2.2.	REACTIVOS	34
2.2.3.	EQUIPOS	34
2.3.	TÉCNICA OPERATORIA	35
2.3.1.	TÉCNICAS OPERATORIA PARA DETERMINACIÓN DE ÁCIDO HIPÚRICO EN ORINA, MÉTODO NIOSH 8300	35
2.3.1.1.	FUNDAMENTO	35
2.3.1.2.	INTERFERENCIAS	35
2.3.1.3.	PRECAUCIONES	35
2.3.1.4.	MUESTRA	36
2.3.1.5.	MÉTODO OPERATORIO	37
2.3.1.6.	OBTENCIÓN DE LA CURVA DE CALIBRACIÓN	37
2.3.2.	TÉCNICA OPERATORIA PARA DETERMINACIÓN DE CREATININA EN ORINA, MÉTODO DE JAFFÉ COLORIMÉTRICO CINÉTICO	43
2.3.2.1.	FUNDAMENTO	43
2.3.2.2.	PROCEDIMIENTO	43
2.3.2.3.	SISTEMA ANALÍTICO	45

2.3.2.4. INTERFERENCIAS	45
2.3.3. CÁLCULO DE RESULTADOS	45
III. RESULTADOS	46
IV. DISCUSIÓN	60
V. CONCLUSIONES	66
VI. RECOMENDACIONES	67
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68

INTRODUCCIÓN

El tolueno es un líquido incoloro transparente con un olor característico. Es un buen solvente, es decir, una sustancia que puede disolver a otras sustancias. El tolueno se utiliza en la fabricación de pinturas, diluyentes de pinturas, barniz para las uñas, lacas, adhesivos, caucho, en la imprenta y el curtido de cueros. La exposición a tolueno por inhalación es la forma más común de exposición ya que se usa de manera muy difundida como solvente en pinturas, lacas y pegantes de donde se evapora con rapidez.⁽¹⁾

El tolueno se absorbe principalmente por inhalación, luego es metabolizado en el cuerpo humano y se excreta en la orina como ácido hipúrico. El ácido hipúrico, es el metabolito que se utiliza como indicador de exposición al tolueno. El límite máximo permitido de ácido hipúrico en orina por la American Conference of Governmental Industrial Hygienists es de 1.6 g ácido hipúrico/ g creatinina.⁽²⁾

La imprenta es uno de los inventos de mayor importancia para el desarrollo de la humanidad, ya que ha permitido la difusión del conocimiento a través de la reproducción masiva de textos. Inicialmente para obtener un texto impreso se utilizaban tintas con agua como solvente base; pero con el desarrollo de nuevas técnicas de impresión, actualmente se utilizan tintas de secado rápido con tolueno y en algunos casos xileno como solvente base. La exposición a estos solventes orgánicos presentes en las tintas constituye un riesgo para la salud de las personas que trabajan en las imprentas.

El Instituto Nacional de Estadística e Informática del Perú reportó que entre enero y marzo del 2014, en Lima Metropolitana, el número de empresas dedicadas a la impresión y servicios relacionados a la impresión, fue de 9 mil 904 y que de acuerdo con el Directorio Central de Empresas y Establecimientos, el Cercado de Lima es el distrito que presenta el mayor número de imprentas, con 3 mil 97 empresas, que representa el 31,3% del total de estos locales en Lima Metropolitana.⁽³⁾

En nuestro país no existen trabajos de investigación actuales referentes a la exposición a tintas, que contienen tolueno, utilizadas en la imprenta. Por ello, es importante medir el nivel de ácido hipúrico/ g creatinina, como indicador biológico de exposición al tolueno, en este tipo de población y determinar si la concentración de ácido hipúrico en orina supera el límite máximo permitido establecido por la American Conference of Governmental Industrial Hygienists.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

- Determinar la concentración de ácido hipúrico en relación a la concentración de creatinina en orina como indicador biológico de exposición al tolueno.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar la concentración promedio de ácido hipúrico en relación a la concentración de creatinina en las muestras de orina de trabajadores de imprenta expuestos al tolueno y de personas no expuestas al tolueno.
- Determinar si la concentración promedio de ácido hipúrico/g creatinina de las muestras de orina de trabajadores de imprenta expuestos a tolueno del distrito del Cercado de Lima supera el límite máximo permitido dado por la American Conference of Governmental Industrial Hygienists: 1.6 g ácido hipúrico / g creatinina.

HIPÓTESIS

- La concentración promedio de ácido hipúrico/g creatinina de las muestras de orina de trabajadores de imprenta expuestos a tolueno del distrito del Cercado de Lima, supera el límite máximo permitido dado por la American Conference of Governmental Industrial Hygienists: 1.6 g ácido hipúrico / g creatinina.

I. GENERALIDADES

1.1. ANTECEDENTES

En un estudio realizado por Palomino y Stucchi en Lima, Perú en 1994, en niños de la calle que inhalaban pegamentos, se determinó la presencia de ácido hipúrico y fenoles en orina por encima de los niveles permitidos por la OMS (1,4 g/L y 75mg/L respectivamente).⁽⁴⁾

En un estudio realizado por Ramírez y Sánchez en Lima, Perú en el año 2001, en trabajadores de talleres de venta de lubricantes y de servicio de mecánica automotriz; se determinó que los niveles de ácido hipúrico estaban por encima de los valores normales.⁽⁵⁾

En un estudio realizado por Eusebio y Rodríguez en Lima, Perú en el año 2007, en 40 trabajadores de confección y reparación de calzados, se determinó la presencia de ácido hipúrico y fenoles en orina por encima de los niveles permitidos por la OMS (1,4 g/L y 75mg/L respectivamente).⁽⁶⁾

En un estudio realizado por Junes y Lookuy en Lima, Perú en el año 2009, en trabajadores de imprenta, se encontró una diferencia significativa entre los valores de ácido hipúrico en el grupo experimental (50 personas) frente a los del grupo control (5 personas) y que estos valores no superan 1.6 g ácido hipúrico/ g creatinina, límite máximo permitido dado por la American Conference of Governmental Industrial Hygienists.⁽⁷⁾

En un estudio de cohorte realizado en el Hospital Universitario de Lund, Suecia entre 1925 y 1985, en 1020 trabajadores de imprentas; se buscó la relación entre la mortalidad y la presencia de tumores con el tiempo de exposición al tolueno, encontrándose que este solvente tiene un efecto tóxico sobre el sistema urinario y sistema nervioso, pero no se encontró una relación dosis - respuesta con la dosis acumulativa del tolueno (ppm/año).⁽⁸⁾

En un estudio realizado en el Centro de Investigaciones Toxicológicas de la Universidad de Carabobo, Venezuela en el año 2001, se investigó la relación entre estado de salud de 36 trabajadores de una fábrica de calzado y los solventes orgánicos utilizados, encontrándose que los valores de tolueno en sangre estaban significativamente por encima del límite permitido, así mismo este resultado no era determinante para establecer la relación, sin embargo la ausencia de medidas de seguridad podrían incrementar los efectos de estos solventes a través del tiempo.⁽⁹⁾

1.2. TOLUENO

1.2.1. DESCRIPCIÓN Y PROPIEDADES

El Tolueno es un hidrocarburo aromático, homólogo del benceno y se diferencia estructuralmente de este por la presencia de un grupo metilo, que hace que sea más liposoluble y menos volátil que el benceno. Existe en forma natural en el petróleo crudo y en el árbol de Tolú. También se produce durante la manufactura de gasolina y en la manufactura de coque.⁽¹⁰⁾

El tolueno es un líquido incoloro, inflamable, móvil, de olor fuerte característico similar al benceno, sus vapores son explosivos. El Tolueno es un solvente de muchos productos aromáticos, pero es muy poco soluble en agua, de donde se separa y asciende gracias a su menor densidad. Es soluble en alcohol, benceno y éter.⁽¹⁰⁾

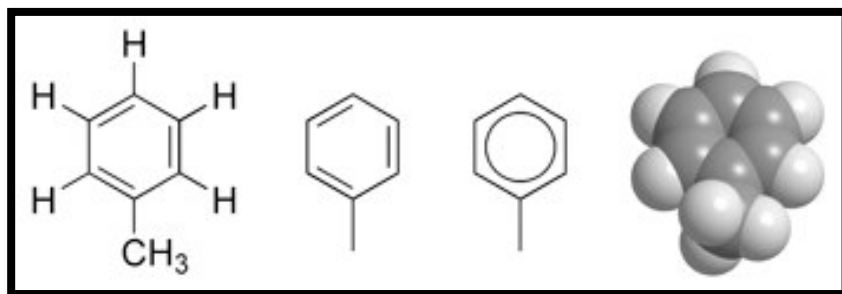


Figura 1. Estructura química del tolueno

1.2.2. USOS

El Tolueno es utilizado como solvente de aceites, resinas, alquitrán de hulla y asfalto. Disolvente del caucho, en la industria de las colas, neumáticos, ropas impermeables y calzado.⁽¹⁰⁾

Es usado como solvente y diluyente para pinturas, pegamentos y barnices de celulosa; en la industria textil, de pinturas y lacas, de cuero, de tintas e imprenta.^(9,10,11)

También puede encontrarse en mezclas que se utilizan para productos de limpieza y como agentes de extracción de grasas en diversas industrias.⁽¹²⁾

Es una importante materia prima para la síntesis orgánica, especialmente en la producción de cloruros de benzoilo y bencilideno, cloramina T, TNT (2, 4, 6-trinitrotolueno), tolueno diisocianato, fenol, ácido benzoico,

sacarina, caprolactama (molécula del nylon), perfumes, detergentes y colorantes. Asimismo es un constituyente de combustibles y refrigerantes utilizadas en aviación y automóviles, en la industria petrolera y petroquímica.^(10,11,13)

1.2.3. FUENTES DE EXPOSICIÓN

Las fuentes de contaminación son los trabajos en donde se emplea el tolueno, tales como:

- Preparación, extracción, rectificación de tolueno.
- Empleo del tolueno como materia prima para obtener sus derivados.
- Extracción de materias grasas, desengrasado de pieles, cueros, fibras, textiles, tejidos; desengrasado de piezas metálicas.
- Fabricación y aplicación de barnices, pinturas, esmaltes, masillas, tintas, pegamentos, productos de mantenimiento y limpieza que contengan tolueno.^(9,11,12,14)
- Preparación de disoluciones de caucho y de sus derivados; manipulación y empleo de estas disoluciones.
- Empleo de tolueno como disolventes de resinas naturales o sintéticas.
- Empleo de tolueno como deshidratante de alcoholes y otras sustancias líquidas o sólidas.
- Empleo de tolueno como desnaturalizante.
- Preparación de carburantes conteniendo hidrocarburos bencénicos, transvase y manipulación de tales carburantes.^(12,15, 16)

1.3. TOXICOCINÉTICA DEL TOLUENO

1.3.1. ABSORCIÓN

El Tolueno penetra en el cuerpo humano, a través del aparato respiratorio, digestivo y en menor proporción a través de la piel, la absorción se produce principalmente por exposición a los vapores, que se absorben en un 50% vía respiratoria.^(10,11,13,17-22)

Absorción (exposición inhalatoria): Se ha encontrado que en personas expuestas a 80 ppm de tolueno, muestran una concentración de 2 a 5 μmol tolueno / L sangre después de 10 a 15 minutos de exposición, además hay una gran correlación entre las concentraciones arteriales y alveolares de tolueno durante y después de la exposición.

Absorción (exposición oral): Su absorción puede ocurrir en la boca, el estómago y el intestino delgado. La cantidad de tolueno absorbido depende del tiempo de contacto, el área de absorción y la partición entre la membrana lipídica y los lípidos del tracto gastrointestinal.

Absorción (exposición dérmica): El tolueno es absorbido lentamente a través de la piel. El rango de absorción del tolueno en humanos está entre 14 y 23 $\text{mg}/\text{cm}^2/\text{hora}$.^(19,20,22,23)

1.3.2. DISTRIBUCIÓN

Su elevada liposolubilidad condiciona su fijación en el tejido adiposo y el sistema nervioso, observándose una mayor concentración en el tejido adiposo, seguido por la médula ósea, glándulas suprarrenales, riñones, hígado, cerebro y sangre.^(10,15) Traspasa la membrana alveolar. La mezcla

sangre/aire se mantiene en una proporción de 12/15,6 a 37°C y entonces se distribuye por los diferentes tejidos en cantidades variables, que dependen de las características de perfusión y solubilidad respectivamente. La proporción tejido/sangre es de 1 a 3 a excepción de aquellos tejidos ricos en grasas, que presentan un coeficiente de 80/100. ^(10,13,17,19, 22,24)

El tolueno además puede atravesar la placenta y entrar en el feto, puede encontrarse también en la leche materna. ^(19,20)

Distribución (exposición inhalatoria): 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. ⁽¹⁹⁾

Distribución (exposición oral): La distribución del tolueno es similar a la que ocurre en la vía inhalatoria. ⁽¹⁹⁾

Distribución (exposición dérmica): No se tienen estudios acerca de la distribución del tolueno después de la exposición dérmica. ⁽¹⁹⁾

1.3.3.METABOLISMO

El 20% del tolueno absorbido se excreta inmodificado por el aire espirado. La fracción retenida en el organismo (80%) es metabolizada por los

microsomos del hígado, por el sistema monooxigenasa (citocromo P-450 isozyma), que hidroxila al tolueno en su cadena lateral a alcoholbencílico (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. ^(10-12,19,22,25)

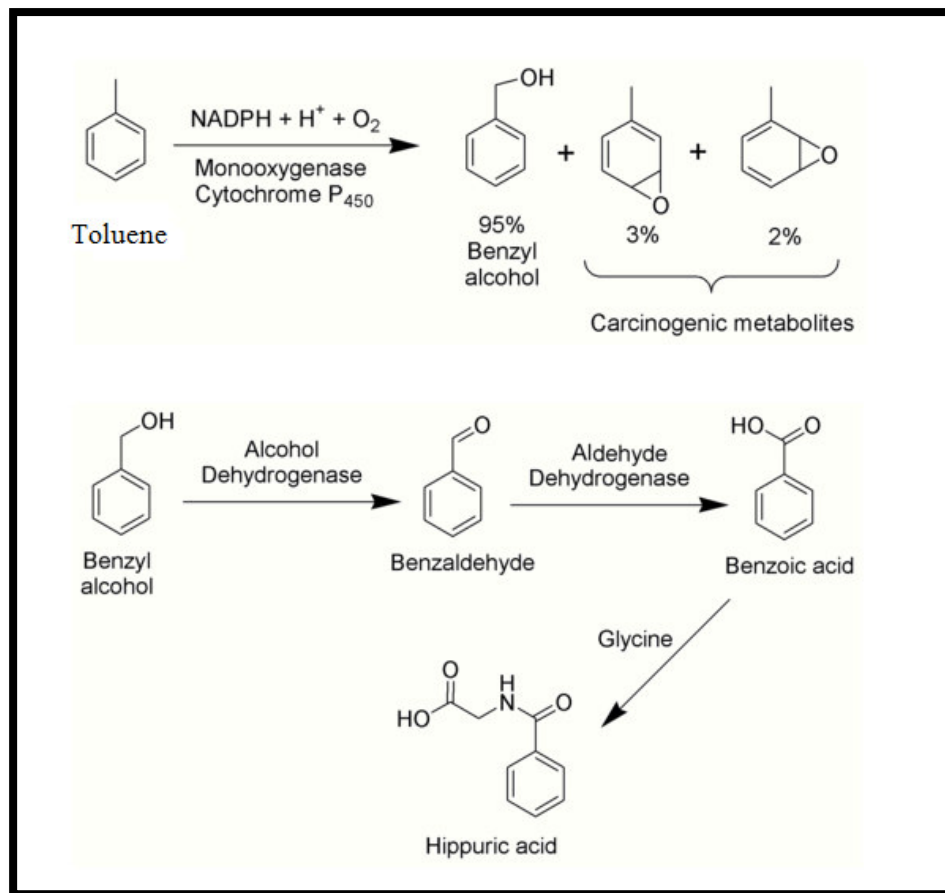


Figura 2. Esquema del metabolismo del tolueno ⁽¹¹⁾

La hidroxilación del anillo para formar orto-cresol o para-cresol representa menos del 5% del total de metabolitos formados. ⁽¹⁹⁾

Según estudios in vitro el CYP2E1 es la más activa CYP isoenzima para formar el alcohol bencílico y el CYP1A2 es la más activa para formar orto-cresol y para-cresol. ⁽¹⁹⁾

Nakajima demostró que el CYP2E1, en bajas concentraciones de tolueno, contribuye con la formación de alcohol bencílico y para-cresol.; el CYP1A1/2 contribuye con la formación del orto-cresol y para-cresol; y el CYP2B1/2 y el CYP2C11/6 (en altas concentraciones de tolueno) contribuye con la formación de alcohol bencílico, orto-cresol y para-cresol. También demostró que el CYP2E1 es el más activo en la formación de alcohol bencílico, seguido por el CYP2B6, CYP2C8, CYP1A2 y CYP1A1. ⁽¹⁹⁾

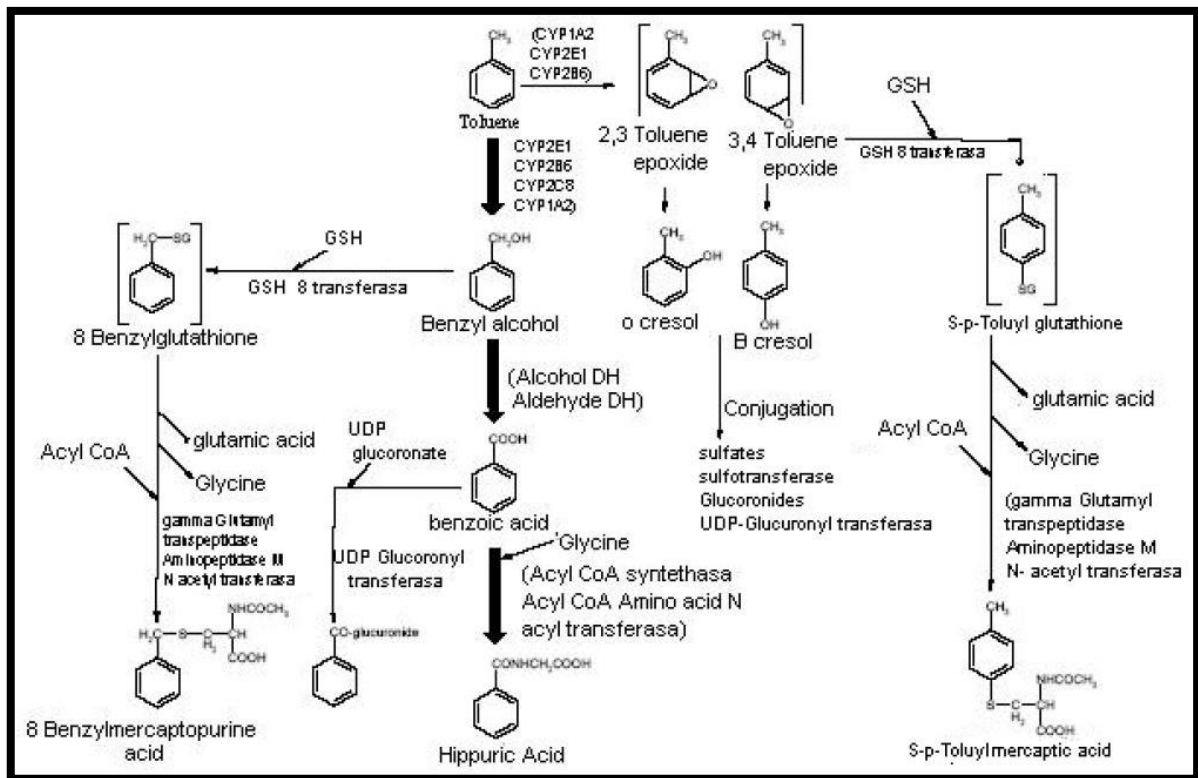


Figura 3. Participación de las isozimas CYP en el metabolismo del tolueno. ⁽¹⁹⁾

Las actividades del CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A3, CYP3A4 y CYP3A5, son negativas en el metabolismo del tolueno. El CYP1A2 también estuvo activo durante la formación de orto-cresol y para-cresol (22% y 35% del total de metabolitos). El CYP2E1 y CYP2B6 catalizaron la formación de para-cresol (11-12% del total de metabolitos).⁽¹⁹⁾

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

El hígado es el principal órgano donde ocurre el metabolismo del tolueno, y es sustentado por la alta concentración de CYP isoenzimas en comparación con otros órganos.⁽¹⁹⁾

La ingesta regular de etanol parece estimular el metabolismo oxidativo del tolueno, pero el poco consumo de etanol durante la exposición al tolueno inhibe la biotransformación del disolvente en ácido hipúrico y o-cresol y aumenta la fracción eliminada inmodificada en el aire espirado, sin embargo en recientes estudios realizados se ha llegado a la conclusión de que el consumo de etanol y el consumo de cigarrillos no influyen significativamente en el metabolismo del tolueno.^(11,17,18,21,26)

1.3.4. EXCRECIÓN

El tolueno absorbido es excretado principalmente en la orina en forma de metabolitos y el tolueno no metabolizado es excretado en el aire exhalado.^(19,20,23-25)

En estudios realizados sobre la concentración de tolueno en sangre, en aire exhalado y en tejido adiposo se indican que la mayor cantidad de tolueno absorbido es rápidamente eliminado del cuerpo y queda una pequeña porción que es lentamente metabolizada, la cual es la que se encuentra en el tejido adiposo.^(19,20,22,23)

El ácido hipúrico se excreta por la orina con una vida media biológica de unas 3 horas. Su eliminación es completa a las 18 horas tras finalizar la exposición. La vida media biológica del tolueno en la sangre y el aire alveolar es de unas 20 horas.^(10,11,22,23)

Se han propuesto numerosas pruebas biológicas para valorar la exposición al tolueno: investigación del ácido hipúrico, ácido benzoico y o-cresol urinario; investigación del ácido hipúrico en la sangre; y del tolueno en la sangre y en el aire espirado.⁽¹¹⁾

La determinación del contenido de ácido hipúrico en la orina constituye un buen indicador biológico de exposición, considerando 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.^(10,21)

Actualmente, se señala como Valor Límite de Exposición diaria al tolueno (VLA-ED) 50 ppm (192mg/m³), y por lo tanto, el Valor Límite Biológico de exposición al tolueno, con base en el metabolito bioindicador del ácido hipúrico, es de 1.6 g/g Creatinina, valor que fue propuesto por la American Conference of Governmental Industrial Hygienists en los Índices Biológicos de Exposición (Biological Exposure Indices).⁽²⁾

En el hígado, son los mismos sistemas enzimáticos los encargados de oxidar el tolueno, el estireno y el benceno. Estas tres sustancias tienden a inhibirse mutuamente de forma competitiva. Por ello, si se tratan ratas con dosis elevadas de tolueno y benceno, puede observarse una reducción de la concentración de benceno en los tejidos y en la orina, en tanto que en el aire espirado se produce un aumento de la concentración de benceno. En el caso del tricloroetileno, la inhibición no tiene carácter competitivo puesto que las dos sustancias no se oxidan mediante el mismo sistema enzimático, la exposición simultánea producirá una reducción del ácido hipúrico y la aparición de compuestos tricloro en la orina.⁽¹⁰⁾

1.4. TOXICODINAMIA DEL TOLUENO

El tolueno ejerce su efecto a nivel de los receptores postsinápticos. Inhibe la estimulación producida por la actividad normal de los receptores NMDA y nicotínicos, y además potencia la actividad de los receptores GABA_A, glicina y 5-HT₃, por lo que potencia las funciones inhibitorias de los neurotransmisores que actúan en estos receptores. ^(27,28)

En la **Tabla 1** y la **Figura 4** se muestra de manera global, la interacción del tolueno con los principales receptores del sistema nervioso central y la manera en que actúa a nivel de los sistemas de neurotransmisión.

Tabla 1. Efecto del tolueno sobre los receptores postsinápticos. ^(27,28)

NEUROTRANSMISOR	RECEPTOR	EFEECTO DEL TOLUENO SOBRE EL RECEPTOR
Glutamato	Receptor NMDA	↓ Inhibe (Antagonista)
Acetilcolina	Receptor nicotínico	↓ Inhibe (Antagonista)
Ácido aminobutírico γ	Receptor GABA _A	↑ Activa (Agonista)
Glicina	Receptor glicina	↑ Activa (Agonista)
Serotonina	Receptor 5-HT ₃	↑ Activa (Agonista)

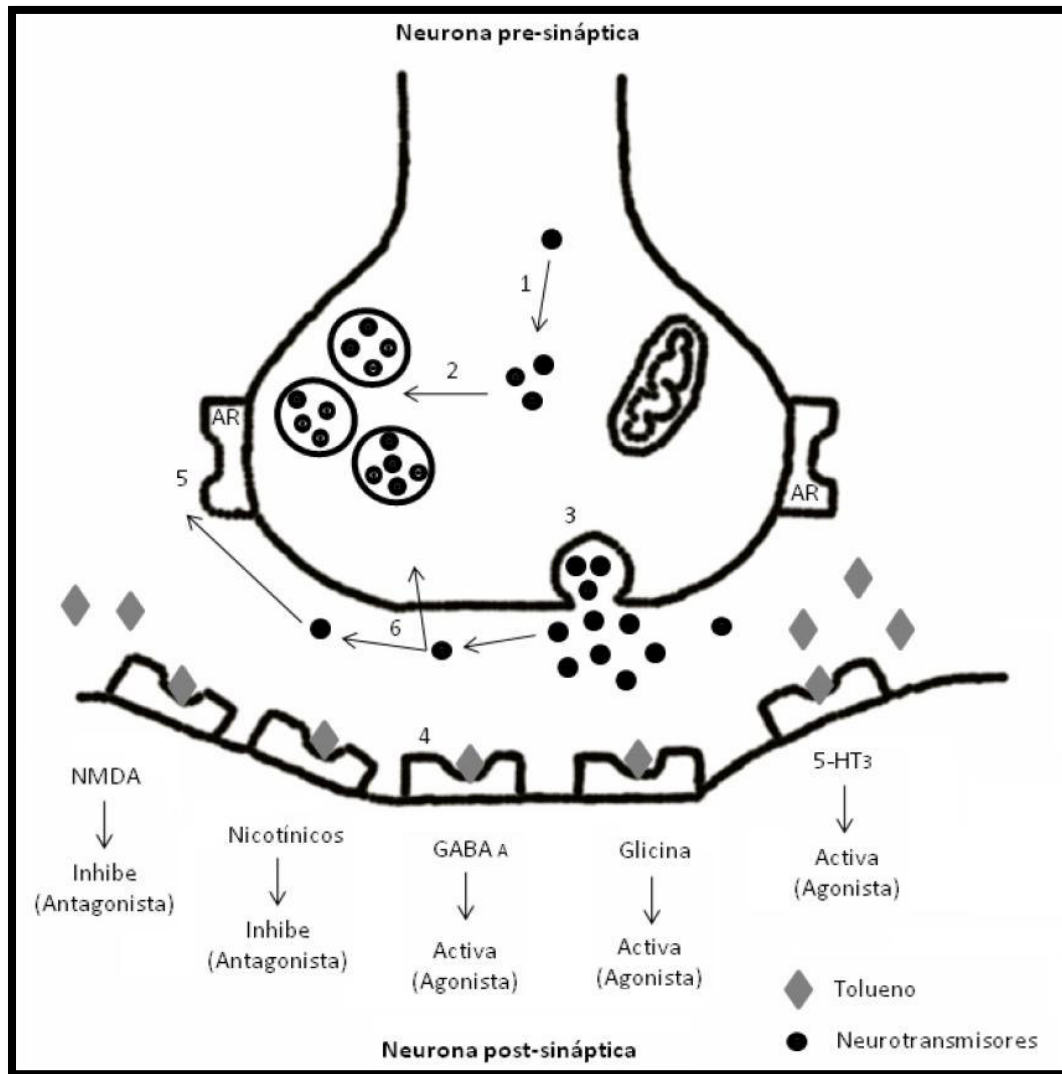


Figura 4. Mecanismo de acción del tolueno sobre diferentes receptores.

1. Síntesis del neurotransmisor (NT) de glutamato, acetilcolina, GABA, glicina y serotonina. 2. Almacenamiento de vesículas. 3. Liberación del NT. 4. Receptores postsinápticos (donde el tolueno actúa como agonista o antagonista de los diferentes receptores). 5. Receptores presinápticos o autoreceptores (AR), que controlan la retroalimentación. 6. Recaptación del NT desde la hendidura sináptica (Modificado de Fuentes-Lara y Hernández- González).^(27,29)

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 Ca²⁺, 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 superóxido. ⁽³⁰⁾

Tabla 2. Efecto del tolueno sobre las funciones de las mitocondrias. ⁽³⁰⁾

TOLUENO	EFECTO DEL TOLUENO EN MITOCONDRIAS
0.5 – 2.5 mmol	Depleción del ATP por desacoplamiento de la cadena transportadora de electrones.
5 mmol	Fuerte inhibición de la respiración mitocondrial.

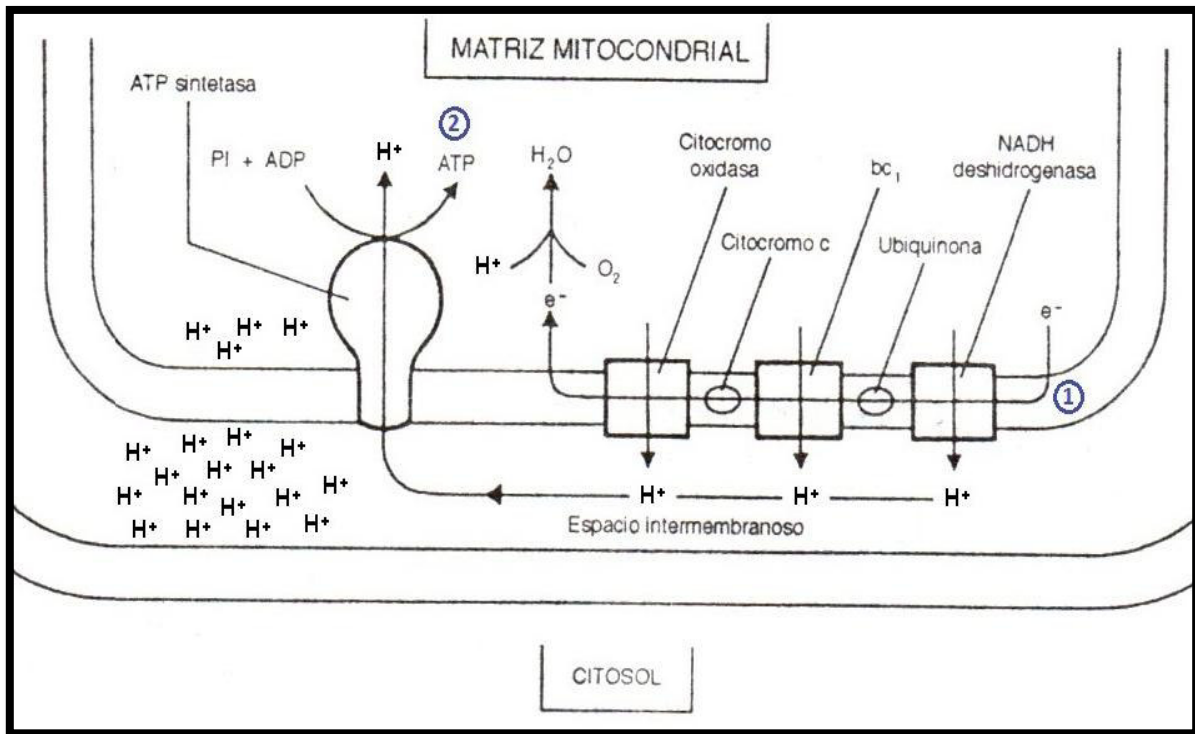


Figura 5. El tolueno es un compuesto químico capaz de alterar el estado energético en las mitocondrias. 1. Desacoplamiento de la cadena transportadora de electrones. 2. Depleción del ATP. ⁽³⁰⁾

(Modificado de De Roberts – Hib – Ponzio) ⁽³¹⁾

1.5. INTOXICACIÓN POR TOLUENO

1.5.1. INTOXICACIÓN AGUDA, SIGNOS Y SÍNTOMAS

Vía oral: Por ingestión

Los informes de la exposición oral de tolueno en los seres humanos se limitan a casos de ingestión accidental aguda. Ameno et al. (1989) informó de 15 muertes por la ingestión accidental de pintura que contienen tolueno durante el período de 1977 a 1986. Un informe del caso de un hombre de 51 años que murió 30 minutos después de haber ingerido una gran cantidad

de tolueno, la causa probable de la muerte fue grave depresión del sistema nervioso central. ⁽³²⁾

Vía respiratoria: Por inhalación

La toxicidad aguda sobre el sistema nervioso central es el principal efecto después de la exposición de tolueno. El efecto puede ser depresivo o excitatorio, con euforia, alucinaciones seguidas de ataxia, confusión, mareos, somnolencia, trastornos del habla, visión borrosa, temblores, depresión respiratoria, convulsiones, coma y en casos graves, la muerte. ^(19,33)

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. En comparación a su acción narcótica, el tolueno no tiene más que pequeños efectos irritantes en las mucosas y en los ojos. ⁽³⁴⁾

Nielsen et al. (1985) investigó los efectos renales producto de exposición aguda al tolueno, 43 hombres pintores y trabajadores fueron expuestos a 382 mg/m³ por 6.5 horas, con sus respectivos controles, no existieron cambios significativos en la excreción renal de albumina y una microglobunuria fue aparente durante la exposición de tolueno. Los resultados indican que en este estudio no hay una relación causal entre la exposición aguda al tolueno y la excreción renal de albumina. ⁽³⁵⁾

Los efectos agudos de una exposición al tolueno en el hombre son indicados en el **Tabla 3**. El umbral de olor es más probable a una concentración de 9.4 mg/m³, mientras que concentraciones de 37500mg/m³ o mayores están asociadas con narcosis. ⁽³³⁾

Tabla 3. Relación dosis-respuesta para los efectos agudos en seres humanos a una exposición a corto plazo al vapor de tolueno.

DOSIS	EFECTO PROBABLE
9.4 mg/m ³ (2.5 ppm)	Umbral del olor
138.8mg/m ³ (37ppm)	Perceptible por la mayoría de seres humanos
188 - 375mg/m ³ (50 - 100 ppm)	Quejas subjetivas (fatiga, somnolencia, ligero dolor de cabeza), pero probablemente no se observa el deterioro del tiempo de reacción o coordinación.
750 mg/m ³ (200 ppm)	Ligera irritación de garganta y ojos; tiempo de reacción ojo-mano prolongado, deterioro en la función cognitiva; ligero dolor de cabeza, mareo, sensación de intoxicación; efectos posteriores: fatiga, confusión general, insomnio moderado.
1125 mg/m ³ (300 ppm)	Signos detectables de falta de coordinación durante los periodos de exposición de hasta 8 horas.
1500 mg/m ³ (400 ppm)	Irritación de garganta, ojos y lacrimación; parestesia de la piel, signos evidentes de falta de coordinación; confusión mental durante periodos de exposición de hasta 8 horas.
1875 - 2250 mg/m ³ (500 - 600 ppm)	Anorexia, marcha vacilante, náuseas, nerviosismo (persiste al día siguiente), pérdida momentánea de la memoria, reducción significativa en el tiempo de reacción.
3000 mg/m ³ (800 ppm)	Náusea intensa (después de 3 horas de exposición), confusión, falta de autocontrol, nerviosismo extremo, fatiga muscular e insomnio que dura varios días.
5625 mg/m ³ (1500 ppm)	Probablemente no letal para períodos de exposición de hasta 8 horas, probable incoordinación, debilidad extrema.
15000 mg/m ³ (4000 ppm)	Rápido deterioro del tiempo de reacción y coordinación, exposición de 1 hora o más tiempo podría llevar a narcosis y posiblemente a la muerte.
37500 - 112500 mg/m ³ (10000 - 30000 ppm)	Inicio de narcosis a los pocos minutos, exposiciones mayores podrían ser letales.

Los efectos dosis respuesta al tolueno por inhalación en exposiciones de tipo experimental con voluntarios son indicados en el **Tabla 4**. Al respecto, una concentración tolueno en el aire de 1125 mg/m³ causó trastornos neurológicos y psicológicos tanto en una exposición de 8 horas como en una de 20 minutos. Una concentración de 750 mg/m³ causó malestar a voluntarios que fueron expuestos por 8 horas. La exposición a 375 mg/m³ por 20 minutos no altera los resultados de las pruebas de rendimiento funcional como las de velocidad de percepción y de tiempo de reacción. Algunos cambios del ritmo cardíaco observados al cabo de 6 a 7 horas a la misma concentración indican posibles efectos en el sistema nervioso autónomo. Uno de los dos sujetos expuestos indicó somnolencia y jaquecas muy leves a una concentración de 190 mg/m³.⁽²¹⁾

Tabla 4. Relación dosis-respuesta en exposición humana única en tolueno por inhalación.

DOSIS (mg/m ³)	N° SUJETOS	DURACIÓN	EFECTO	AUTOR
1125	3	8 h	Fatiga intensa, jaqueca, debilidad muscular, falta de coordinación.	Von Oettingen
1125	12	20 min	Trastorno del tiempo de reacción simple.	Gemberale y Hultengren
750	3	8 h	Debilidad muscular, confusión, parestesia, trastornos de la coordinación, jaqueca, náuseas.	Von Oettingen
375	10	6 h	Aumento del ritmo cardíaco; sin alteraciones del reflejo cutáneo galvánico, la pletismografía digital, el ritmo respiratorio, el EEG.	Suzuki
375	4	7 h	Disminución del ritmo cardíaco; sin alteración de la presión sanguínea, ni del tiempo de reacción	Ogata

375	3	8 h	Fatiga moderada y ligera jaqueca.	Von Oettingen
375	12	20 min	Sin alteraciones en las pruebas de rendimiento funcional.	Gemberale y Hultengren
190	2	8 h	Somnolencia, jaqueca muy leve.	Von Oettingen

1.5.2. INTOXICACIÓN CRÓNICA, SIGNOS Y SÍNTOMAS

La aspiración frecuente de vapores de tolueno como las que se presentan cuando se huele pegante o pintura puede causar daños permanentes en el cerebro. Como resultado los seres humanos pueden desarrollar problemas con el lenguaje, la escucha y la visión. También se puede presentar pérdida del control muscular, pérdida de la memoria y disminución en habilidad mental. ⁽³⁶⁾

De forma crónica se presentan cambios degenerativos en la materia gris, se presentan cambios en las funciones cognoscitivas, neuromusculares, auditivas y fallas en la discriminación del color en la visión. Personas que huelen pegantes con tolueno como solvente de forma crónica se encuentran dentro del grupo de más alto riesgo de mortalidad y por lo regular las muertes de estas personas causadas por el tolueno se deben a arritmias cardiacas, depresión del sistema nervioso central, asfixia y fallos hepáticos o renales. ^(19,37)

Exposiciones laborales repetidas en periodos de años a niveles de 750 mg/m³ y 1500 mg/m³ causa efectos neurológicos crónicos irreversibles como encefalopatía, atrofia óptica, desordenes del equilibrio. ^(37, 38)

A concentraciones menores de 100 ppm de forma crónica, empleados y trabajadores que manejan pinturas y pegantes en solución con Tolueno presentan déficit en la percepción y distinción de colores. ⁽¹⁹⁾

En humanos, el contacto dérmico con tolueno de forma prolongada puede causar daños en la piel porque remueve los lípidos allí presentes causando resequedad, agrietamiento y dermatitis; a estos efectos puede seguir un rompimiento y caída de la piel expuesta. Los trabajadores y empleados que trabajan con las manos desnudas manipulando solventes en los que está presente el tolueno desarrollan problemas cutáneos en las manos. El contacto repetido de la piel con tolueno provoca disminución del grosor natural de la epidermis. ^(19,37, 39, 40)

El contacto directo y prolongado con tolueno en forma líquida o sus vapores genera irritación de la piel, la nariz y los ojos. ⁽³⁶⁾

La mayor parte de la información relativa a los efectos en la salud de la exposición a largo plazo procede de observaciones acerca de los toxicómanos que inhalan cola, los cuales usan el tolueno como agente psicotrópico mediante la inhalación de sus vapores. Este uso de tolueno durante largos periodos de tiempo (de 3 a 15 años) ha provocado trastornos intelectuales y emocionales, mal funcionamiento del sistema nervioso autónomo y diversas lesiones del sistema nervioso central. ^(21,41)

Los principales trastornos del que se quejan las personas sometidas a exposición profesional se refieren a la acción narcótica del tolueno: jaqueca,

cansancio, debilidad general, fallos en la coordinación y la memoria, náuseas y anorexia. ⁽⁴²⁾

Dosis repetidas de tolueno causan efectos adversos en el sistema nervioso central y además puede comprometer las funciones del hígado y de los riñones, causando por ejemplo crecimiento anormal del tamaño del hígado (hepatomegalia). ^(19,39)

Existen muchos casos reportados donde la exposición ocupacional al tolueno o de abuso al tolueno fueron asociados con acidosis. La acidosis generalmente refleja la incapacidad del riñón para mantener el balance de pH de la sangre, debido a la saturación del transporte renal del ión hidrógeno o al defecto en la función tubular. Una acidosis renal tubular severa fue observada en cinco embarazadas las cuales abusaron en forma crónica de pintura que contenía tolueno. Cuando la inhalación de pintura terminó el balance ácido - base retornó al cabo de 72 horas, indicando que no había ocurrido un daño permanente de los túbulos renales. Sin embargo, un hombre de 19 años abusador crónico de solventes fue detectado a través de una biopsia renal que tenía severa nefritis intersticial tubular y necrosis focal tubular indicando una prolongada irritación del riñón. Este paciente requirió hemodiálisis para corregir la hematuria y oliguria que presentó. ⁽⁴³⁾

Askerger et al. observaron que la exposición al tolueno en trabajadores de imprenta estaba asociada a una excreción elevada de eritrocitos y

leucocitos en la orina. Los niveles de exposición en los lugares de trabajo reportados estaban por debajo de los 300 mg/m³, aunque algunos sujetos fueron expuestos por períodos cortos de tiempo a niveles 2 – 3 veces mayores. ^(44,45)

Análisis convencionales de aberraciones cromosómicas e intercambio entre cromátides hermanas en 24 trabajadores de fotograbado expuestos solo al tolueno y análisis de aberraciones cromosómicas en 32 trabajadores de la misma área, promedio de exposición igual a 14 años, revelaron aumentos en los valores del daño cromosómico en linfocitos cultivados comparados con sus respectivos controles. ⁽⁴⁶⁾

Swensson et al. (1990) examinó las tasas de formación de cáncer en 1020 trabajadores de imprenta en huecograbado ocupacionalmente expuestos al tolueno por lo menos 3 meses entre 1925 y 1985. Los niveles de exposición se calcularon sobre la base de mediciones ambientales del lugar de trabajo y entrevistas con los empleados. Los niveles de exposición se calcula que van de 350-450 ppm hasta 1960, después de lo cual se redujo de manera constante, con un nivel medio de aproximadamente 50 ppm en 1985. Los trabajadores también fueron expuestos al benceno antes de 1960. Trabajadores expuestos no mostraron aumento significativo en la mortalidad general o de morir de enfermedad maligna. ⁽⁸⁾

Este estudio de cohorte realizado en el Hospital Universitario de Lund-Suecia entre los años 1925 y 1985 en trabajadores de imprentas que

usaban la técnica de huecograbado; buscó determinar la relación entre la mortalidad y la presencia de tumores con el tiempo de exposición al tolueno, encontrándose que este solvente tiene un efecto tóxico sobre el sistema urinario y sistema nervioso pero no se encontró una relación dosis - respuesta con la dosis acumulativa del tolueno (ppm/año) ⁽⁸⁾

1.5.2.1 GENOTOXICIDAD

No es posible realizar una evaluación inequívoca de los efectos genotóxicos de la exposición ocupacional al tolueno debido al pequeño número de individuos analizados y la información inadecuada sobre la posible exposición a otros agentes que dañan el cromosoma. ^(19,33,47)

Hay discrepancias en los resultados relacionados con los efectos genotóxicos de tolueno en los seres humanos. Un aumento de rupturas cromosómicas se registró en los linfocitos de trabajadores expuestos a 340 - 4388 mg/m³ (104 - 1170 ppm) de tolueno. ^(19,47) El análisis de aberración cromosómica de los linfocitos de trabajadores de imprenta expuestos a 114 - 328 mg/m³ reveló un aumento relacionado con la concentración en intercambio de cromátidas hermanas. ^(19,47) Un aumento significativo en la frecuencia de intercambio de cromátidas hermanas y roturas de cromátidas en comparación con los controles no expuestos, se registró en los linfocitos de trabajadores expuestos a 750 - 1125 mg / m³ (200 - 300 ppm) de tolueno. ^(19,47)

Por el contrario, otros estudios similares han demostrado ninguna asociación entre la exposición crónica al tolueno y una mayor incidencia de

daño cromosómico. No se reportaron diferencias de exposición en el daño del ADN en los leucocitos de trabajadores de la fábrica expuestos al aire de fábrica que contienen 96 - 412 mg/m³ de tolueno. ^(19,47) El análisis de aberración cromosómica de los trabajadores expuestos a 26-420 mg / m³ no reveló una incidencia aumento de daño cromosómico en linfocitos de sangre en comparación con los controles. ^(33,47)

1.5.2.2 CARCINOGENESIS

La International Agency for Research on Cancer (IARC) considera ocho estudios: dos fueron basados en la comunidad y seis eran estudios de exposición profesional. El tolueno se considera que la fuente predominante de exposición en sólo dos de los estudios, el primero es el de trabajadores suecos de imprenta por huecograbado y el segundo es de fabricantes estadounidenses de calzado. ^(47,48)

El primer estudio incluyó una cohorte de 1020 trabajadores de imprenta por la técnica de huecograbado suecos expuestos principalmente al tolueno durante al menos 3 meses mostraron un aumento de las tasas de mortalidad y de incidencia de las vías respiratorias, el estómago y el cáncer colorrectal. Sin embargo, no hubo correlación significativa entre el aumento de riesgo y la exposición acumulativa. ^(19, 47,48)

El segundo estudio incluyó una cohorte de 7814 trabajadores fabricantes de calzado en USA. Los trabajadores estaban potencialmente expuestos a disolventes y adhesivos a base de solventes. Se pensaba que los

trabajadores estuvieron expuestos principalmente al tolueno; Sin embargo, no se detectaron otros productos químicos (por ejemplo, acetona y hexano) a altas concentraciones. El benceno puede haber estado presente como una impureza de tolueno. Las tasas de cáncer de pulmón fueron significativamente elevados, pero fumar puede haber sido un factor contribuyente. Había un ligero aumento en el riesgo de cáncer de colon, pero esto no fue significativo. ^(47,48)

En general, la IARC declaró que "teniendo en cuenta las múltiples circunstancias de exposición en la mayoría de los estudios y la consistencia débil de los resultados, estos resultados no son lo suficientemente fuertes como para concluir que existe una asociación". La IARC concluyó que no había pruebas suficientes en humanos para la carcinogenicidad de tolueno y como tal lo clasificó en el grupo 3 (No clasificable en cuanto a carcinogenicidad en seres humanos). ^(47,48)

1.6. TRATAMIENTO

Tratamiento en caso de exposición por Inhalación

En caso de inhalación trasladar al paciente hasta donde haya aire limpio. Observar si hay dificultades respiratorias. Si se desarrolla tos o dificultad respiratoria, evaluar la irritación en el tracto respiratorio, bronquitis o neumonitis. Si es necesario administrar oxígeno y ventilación asistida.

Tratar los broncoespasmos con inhalación de agonistas beta 2 y con corticoesteroides por vía oral o parenteral.

No utilizar la adrenalina como broncodilatador ya que es arritmogénica y el tolueno puede producir arritmias. ⁽⁴⁹⁾

Tratamiento en caso de exposición oral

En caso de exposición oral se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones:

-No provocar el vómito debido a la posibilidad de la aspiración del contenido gástrico.

-Cuando el paciente ha ingerido una gran cantidad de tolueno puede ser conveniente la aspiración del contenido gástrico con un tubo nasogástrico pequeño y flexible (debe protegerse las vías aéreas). La toxicidad potencial de la cantidad ingerida debe ser sopesada contra el considerable riesgo de aspiración.

-El carbón (vegetal) activo puede inducir al vomito e incrementar el riesgo de aspiración. El carbón activo solo debería ser considerado después de una ingestión importante y reciente de tolueno. La intubación endotraqueal debería ser realizada primero en cualquier paciente con estado mental disminuido.

- Administrar una mezcla de carbón (vegetal) activo con agua (240 ml de agua/30g de carbón activo). (Dosis usual: 25-100 g en adultos/adolescentes, 25-50 g en niños de 1 a 12 años y 1g/kg en niños menores de un año).

-En los pacientes que están inconscientes o con paro respiratorio se debe considerarla intubación orotraqueal o nasotraqueal para el control de las vías respiratorias. ⁽⁴⁹⁾

Tratamiento en caso de exposición por contacto con los ojos:

Lavar los ojos con abundante agua al menos durante 15 minutos. Si en el paciente persiste la irritación, el dolor, la hinchazón, lagrimeo o fotofobia, este debe consultar inmediatamente a un oftalmólogo. ⁽⁴⁹⁾

1.7. COMPOSICIÓN DE LAS TINTAS

Una tinta es una mezcla homogénea de materia colorante, resinas, disolventes y algunos aditivos cuya finalidad es reproducir una imagen sobre un soporte mediante un proceso de impresión. ⁽⁷⁾

Los colorantes son sustancias solubles en el medio en el que se utilizan: alcoholes, hidrocarburos y otros disolventes. Así por ejemplo las tintas de huecograbado utilizan colorantes solubles en hidrocarburos como el tolueno o el xileno; en flexografía se utilizan colorantes solubles en alcohol. ⁽⁷⁾

Existen diferentes tipos de tintas (convencionales, curado por radiación), que poseen propiedades y aplicaciones diferenciadas. Generalmente, el uso de un tipo u otro de tinta, y las características finales de su composición, están en función de factores como el tipo de substrato a imprimir, el acabado deseado y el proceso de impresión empleado (offset, flexografía o huecograbado, entre otros). ⁽⁷⁾

Los componentes de las tintas convencionales son las materias colorantes (pigmentos y colorantes solubles) y el barniz, que es una mezcla de resinas, disolventes y aditivos, que actúa a modo de vehículo para transportar el elemento color. ⁽⁷⁾

PARTE EXPERIMENTAL

1.8. MUESTRA DE ESTUDIO

El estudio se realizó en 60 muestras, de las cuales 30 muestras control fueron procedentes de personas no expuestas y otras 30 fueron procedentes de trabajadores de imprenta de serigrafía del distrito del Cercado de Lima, de las galerías ubicadas en el Jr. Puno, 19 fueron operarios y 11 diseñadores, los cuales compartían el mismo ambiente de trabajo.

Criterios de inclusión:

- Trabajadores de imprenta por la técnica de serigrafía (operarios y diseñadores) que compartan el mismo ambiente de trabajo y estén expuestos a solventes orgánicos.
- Tiempo de trabajo en imprentas mínimo de 1 año.

Criterios de exclusión:

- La ingestión de alimentos enlatados, la medicación con ácido salicílico y aspirina.

Se realizó una encuesta previa para corroborar los criterios de inclusión y exclusión en las muestras; y para obtener los datos necesarios sobre sus antecedentes ocupacionales y personales (edad, tiempo de trabajo, jornada laboral, equipos de protección personal, tipo de trabajo, estilos de vida, signos y síntomas).

Tratamiento de muestra biológica

Cada muestra de orina del grupo de expuestos fue recolectada en un envase de polietileno no reactivo con 100 mg cristales de timol, al final del turno del trabajador y después de 2 días de exposición. Las muestras fueron codificadas y se mantuvieron en refrigeración a 4 °C hasta el momento de su análisis. El análisis se realizó antes de las 24 horas de recolectadas las muestras.

Las muestras del grupo control se trabajaron bajo las mismas condiciones al grupo de expuestos.

1.9. MATERIALES, REACTIVOS Y EQUIPOS

1.9.1. MATERIALES

- Envases de polietileno no reactivo.
- Tubos de ensayo 13/100.
- Tubos de centrífuga 15 mL.
- Pipetas volumétricas de 1, 5 y 10 mL.
- Pipetas graduadas de 5 mL.
- Matraces aforados de 25, 50 y 100 mL.
- Cubetas para espectrofotómetro.
- Micropipeta de rango variable 100 a 1000 μ L.
- Tips de 500 μ L.
- Propipeta.
- Parafilm.
- Gradillas.
- Equipo de protección personal.

1.9.2. REACTIVOS

- Ácido hipúrico 99.3% de pureza.
- Cloruro de sulfonilbenceno concentración 100%.
- Piridina 99.5% de pureza.
- Cristales de Timol.
- Etanol absoluto.
- Agua destilada.
- Solución ácido pícrico 46,2 mmol/L.
- Solución tampón base de NaOH 300 mmol/L con 1% de tensioactivo no iónico.
- Solución estándar de creatinina 0,02 g/L.

1.9.3. EQUIPOS

- Espectrofotómetro ultravioleta-visible 6715 UV/VIS Spectrophometer JENWAY.
- Balanza analítica Sartorius (sensibilidad 0,1 mg).
- Frigobar marca Professional Series Collezioni , Modelo PS72171.
- Cronómetro.
- Campana extractora.
- Baño maría.
- Espectrofotómetro EMP 168 Biochemical Analyzer.
- Centrifuga ROTOFIX 32 A.

1.10. TÉCNICA OPERATORIA

1.10.1. TÉCNICAS OPERATORIA PARA DETERMINACIÓN DE ÁCIDO HIPÚRICO EN ORINA, MÉTODO NIOSH 8300

1.10.1.1. FUNDAMENTO

El ácido hipúrico (producto del metabolismo del tolueno en orina) forma con el cloruro de sulfonilbenceno un complejo coloreado. La lectura de la absorbancia en el espectro de absorción visible a 410 nm del complejo coloreado que se forma es directamente proporcional a la concentración de ácido hipúrico de la muestra.⁽⁵⁰⁾

1.10.1.2. INTERFERENCIAS

Además de interferencias positivas de estireno y xileno en el lugar de trabajo, la ingestión de sodio benzoato de metilo en alimentos, ácido salicílico, o aspirina por el trabajador producirá una interferencia positiva.⁽⁵⁰⁾

1.10.1.3. PRECAUCIONES

Las muestras de orina recogidas de los seres humanos representan un riesgo real para la salud de trabajadores de laboratorio que recolectan y manejan estas muestras.

Estos riesgos se deben principalmente al contacto personal con muestras biológicas infecciosas y pueden tener consecuencias graves para la salud, como la hepatitis infecciosa y otras enfermedades. También existe riesgo proveniente de la composición química de estas muestras, pero esto es menos. Quienes manipulan las muestras de orina deben usar guantes de protección, y evitar la formación de aerosoles de las muestras.

No pipetear ninguno de los reactivos con la boca. Trabajar con piridina y cloruro de sulfonilbenceno solamente dentro de una campana extractora.⁽⁵⁰⁾

1.10.1.4. MUESTRA

Colectar de 50 mL a 100 mL de orina en un envase de polietileno no reactivo que contenga 100 mg de cristales de timol, al final del turno del trabajador y después de 2 días de exposición. Codificar las muestras y mantener en refrigeración a 4 °C hasta el momento de su análisis. Realizar el análisis antes de las 24 horas de recolectadas las muestras. En el caso de las muestras control colectar orina de personas no expuestas y manejar en las mismas condiciones que el grupo de expuestos.⁽⁵⁰⁾

1.10.1.5. MÉTODO OPERATORIO

- Realizar la determinación de creatinina en una alícuota de la orina, para la corrección de los resultados. El método utilizado se detalla posteriormente.
- Diluir 1 volumen de orina con 4 volúmenes de agua destilada.
- Mezclar 0,5 mL de orina diluida y 0,5 mL de piridina en un tubo de centrifuga.
- Añadir 0,2 mL de cloruro de sulfonilbenceno y mezclar aproximadamente 5 segundos.
- Dejar reposar durante 30 minutos entre 20°C y 30°C. (25°C)
- Detener la reacción mediante la adición de 5 mL de etanol absoluto y mezclar.
- Centrifugar a 2000 rpm durante 5 minutos para reducir la turbidez.
- Aspirar el sobrenadante con una micropipeta y colocarlo en una cubeta de 1 cm. Leer la absorbancia a 410 nm utilizando etanol absoluto como blanco.

1.10.1.6. OBTENCIÓN DE LA CURVA DE CALIBRACIÓN

La curva de calibración para el ácido hipúrico se preparó con 5 estándares en el rango de 0,005 g/L a 1,001 g/L, considerándose que la potencia del ácido hipúrico utilizado fue de 99,3 %

Estándar 5: Solución de 50.4 mg de ácido hipúrico al 99.3 % en 50 mL de agua destilada.

Estándar 4: Solución de 50.4 mg de ácido hipúrico al 99.3 % en 100 mL de agua destilada.

Estándar 3: Dilución de 20 mL de la solución Estándar 4 en 25 mL de agua destilada.

Estándar 2: Dilución de 10 mL de la solución Estándar 4 en 25 mL de agua destilada.

Estándar 1: Dilución de 10 mL de la solución Estándar 4 en 50 mL de agua destilada y una segunda dilución de 5 mL en 100 mL de agua destilada.

- Mezclar 0,5 mL de las soluciones estándares con 0,5 mL de Piridina en un tubo de centrifuga.
- Añadir 0,2 mL de cloruro de sulfonilbenceno y mezclar aproximadamente 5 segundos.
- Dejar reposar durante 30 minutos entre 20°C y 30°C. (25°C)
- Detener la reacción mediante la adición de 5 mL de etanol absoluto y mezclar.
- Centrifugar a 2000 rpm durante 5 minutos para reducir la turbidez.
- Aspirar el sobrenadante con una micropipeta y colocarlo en una cubeta de 1 cm. Leer la Absorbancia (A) a 410 nm utilizando etanol absoluto como blanco.

Tabla 5. Concentración de ácido hipúrico de cada estándar y lectura de absorbancia.

Estándares	Cálculo de la concentración	Concentración ácido hipúrico	Abs*
Blanco	Etanol absoluto como blanco	0,000 g/L	0,000
Estándar 1	$\frac{50,4 \text{ mg} \times 0,993}{100 \text{ mL}} \times \frac{10 \text{ mL}}{50 \text{ mL}} \times \frac{5 \text{ mL}}{100 \text{ mL}}$	0,005 g/L	0,001
Estándar 2	$\frac{50,4 \text{ mg} \times 0,993}{100 \text{ mL}} \times \frac{10 \text{ mL}}{25 \text{ mL}}$	0,200 g/L	0,119
Estándar 3	$\frac{50,4 \text{ mg} \times 0,993}{100 \text{ mL}} \times \frac{20 \text{ mL}}{25 \text{ mL}}$	0,400 g/L	0,223
Estándar 4	$\frac{50,4 \text{ mg} \times 0,993}{100 \text{ mL}}$	0,500 g/L	0,280
Estándar 5	$\frac{50,4 \text{ mg} \times 0,993}{50 \text{ mL}}$	1,001 g/L	0,541

*Abs: Absorbancia

El factor 0,993 utilizado en el cálculo de concentración de los estándares corresponde a la potencia del ácido hipúrico al 99,3 %.

El coeficiente de correlación (R^2) entre la Absorbancia (Abs) a 410 nm y la concentración en g/L de ácido hipúrico de los estándares (Cs) fue de 0,999.

Tabla 6. Características de la curva de calibración.

Características de la curva de calibración	
Ecuación	$Y = 0.541 X + 0.003$
Eje X	Concentración de ácido hipúrico (g/L)
Eje Y	Absorbancia (Abs)
Factor de correlación	$R^2 = 0,999$

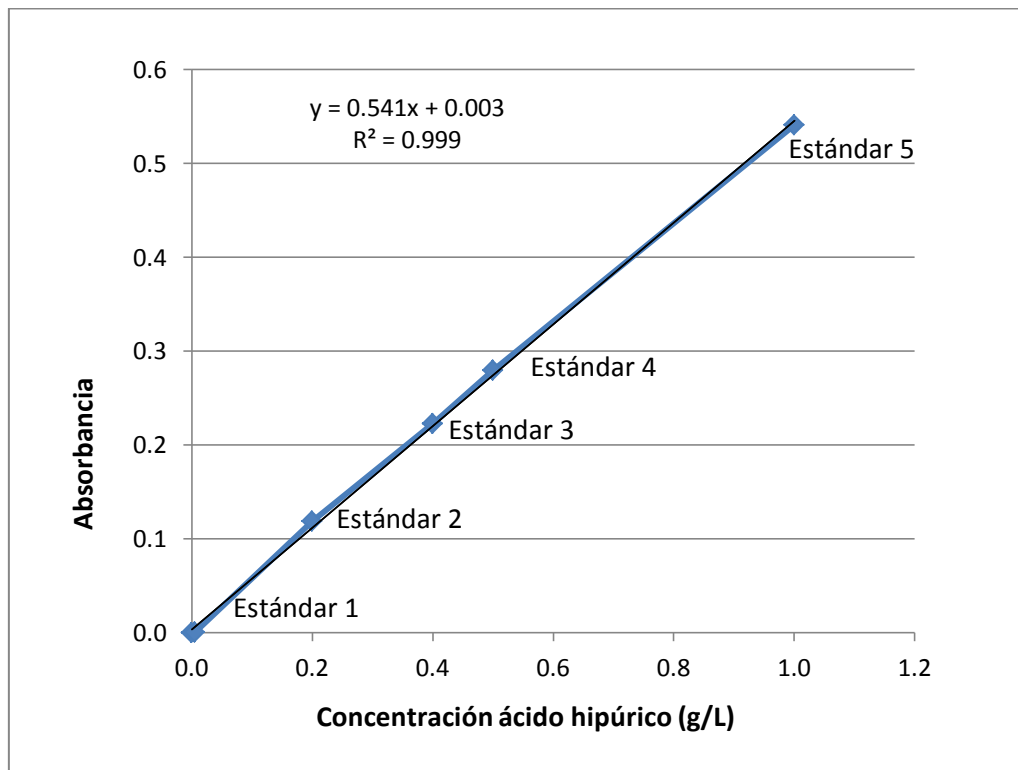


Figura 6. Curva de calibración de ácido hipúrico

Obteniéndose la siguiente ecuación de la curva de calibración:

$$Y = 0.541 X + 0.003$$

$$\text{Abs} = 0.541 \text{ Cs} + 0.003$$

Despejando la concentración de ácido hipúrico en g/L (Cs), se obtiene la siguiente relación:

$$C_s = (Abs - 0.003) / 0.541$$

Por lo tanto:

$$\text{g/L ácido hipúrico} = (Absorbancia - 0.003) / 0.541$$

Las muestras de orina fueron diluidas, para calcular la concentración en g/L de ácido hipúrico de las muestras (Cm) se aplica la siguiente ecuación, considerando el factor de dilución D.

$$C_m = (Absorbancia de la muestra diluida - 0.003) / 0.541 \times D$$

Por lo tanto:

$$\text{g/L ácido hipúrico} = (Absorbancia muestra diluida - 0.003) / 0.541 \times D$$

Por lo tanto en las muestras de orina diluidas en la proporción 1 en 5, para calcular la concentración en g/L de ácido hipúrico de las muestras (Cm) se aplica la siguiente ecuación, considerando el factor de dilución D = 5.

$$\text{g/L ácido hipúrico} = (Absorbancia muestra diluida - 0.003) / 0.541 \times 5$$

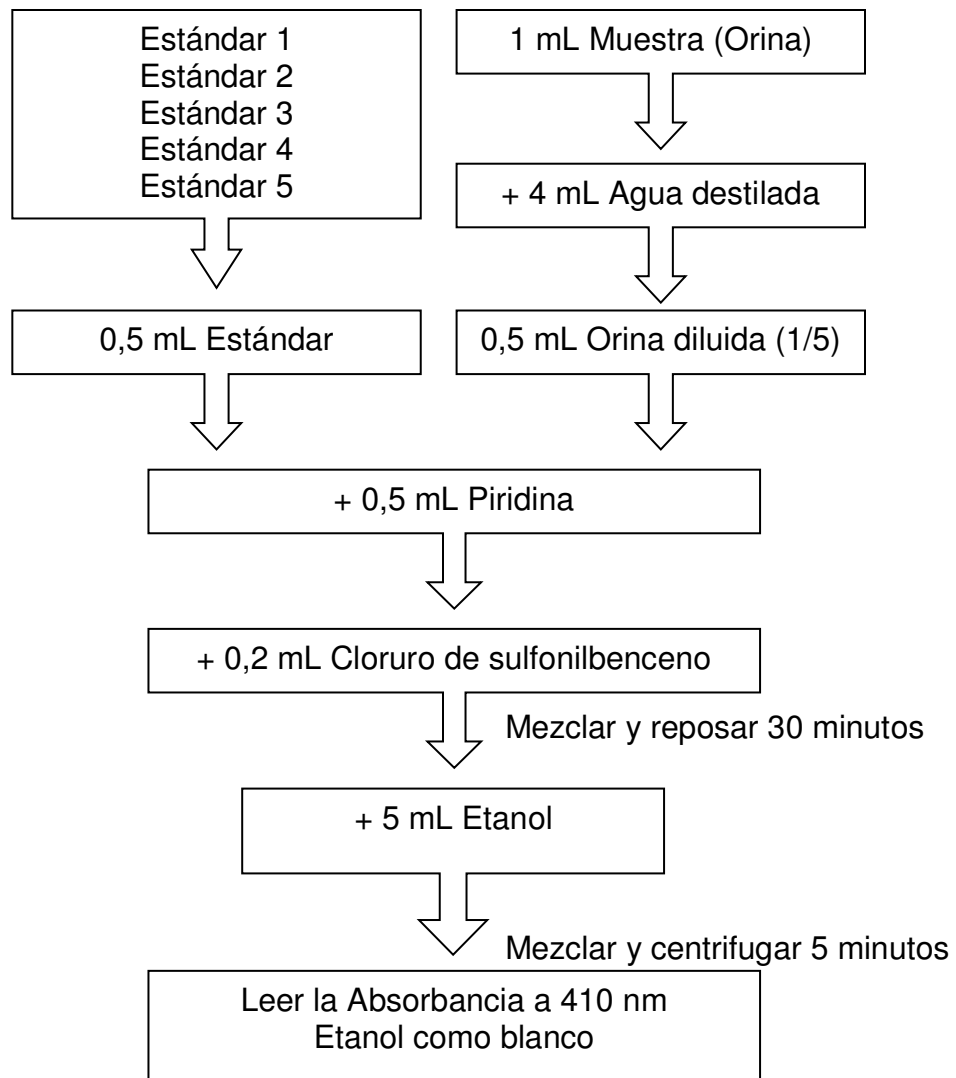


Figura 7. Método Niosh 8300 para determinación de ácido hipúrico en orina.

1.10.2. TÉCNICA OPERATORIA PARA DETERMINACIÓN DE CREATININA EN ORINA, MÉTODO DE JAFFÉ COLORIMÉTRICO CINÉTICO

1.10.2.1. FUNDAMENTO

En medio alcalino regulado, la creatinina forma con el picrato un compuesto coloreado anaranjado amarillento (Reacción de Jaffé). La cantidad de cromógeno que se forma en la unidad de tiempo en un medio de pH y temperatura preestablecidos y controlados, es directamente proporcional a la concentración de creatinina de la muestra. ⁽⁵¹⁾

1.10.2.2. PROCEDIMIENTO

- Centrifugar la muestra de orina a 40 rpm por 7 minutos.
- Diluir 1 volumen de orina en 50 volúmenes de agua destilada. Para ello utilizar como muestra 100 µL del sobrenadante de la orina recogida y diluir con 5000 µL de agua destilada. Mezclar por inversión 5 veces.
- En un frasco de vidrio ámbar, mezclar partes iguales de los reactivos: ácido pícrico 46,2 mmol/L y solución tampón base de NaOH 300 mmol/L con 1% de tensioactivo no iónico.

- Adicionar las siguientes cantidades indicadas.

Tabla 7. Preparación de estándar y muestra para la lectura UV.

	Estándar (St)	Muestra (M)
Reactivos premezclados	500 µL	500 µL
Estándar creatinina 20 mg/L	100 µL	-
Muestra orina diluida 1 en 50	-	100

- Mezclar inmediatamente, entre 20°C y 30°C (25°C) y simultáneamente iniciar el cronómetro.
- Leer la absorbancia a 505 nm a los 30 segundos registrar las lecturas iniciales (St1 y M1).
- A los 5 minutos (quinto minuto de reacción) registrar las lecturas finales (St2 y M2).
- Los resultados de g/L creatinina (Cr) se determinan con la siguiente ecuación, considerando 50 como factor de dilución de la muestra de orina y 0,02 g/L la concentración del estándar.

$$Cr = \frac{M2 - M1}{St2 - St1} \times 50 \times 0,02 \text{ g/L} = \frac{M2 - M1}{St2 - St1}$$

Por lo tanto:

g/L creatinina = $\frac{\text{Abs final de la muestra} - \text{Abs inicial de la muestra}}{\text{Abs final del estándar} - \text{Abs inicial del estándar}}$
--

1.10.2.3. SISTEMA ANALÍTICO

Ley de Beer: La reacción es lineal hasta 50 mg/L de creatinina. Para valores superiores diluir la muestra en proporción adecuada con agua destilada. Repetir el ensayo multiplicando el resultado obtenido por la dilución efectuada.⁽⁵¹⁾

Sensibilidad: Usando fotocolorímetro la sensibilidad es de aproximadamente 1 mg/L.

1.10.2.4. INTERFERENCIAS

La determinación no se ve afectada para valores moderados de hemoglobina y bilirrubina. Sueros lipémicos, con valores de triglicéridos hasta 8 g/L no interfieren. Los cromógenos no-creatinina reaccionan fuera del intervalo de tiempo fijado para la reacción con la creatinina.⁽⁵¹⁾

1.10.3. CÁLCULO DE RESULTADOS

Calcular la concentración de g ácido hipúrico/ g creatinina en la muestra de orina dividiendo la concentración en g/L de ácido hipúrico de las muestras (Cm) y los valores en g/L de creatinina (Cr).

$$C = \frac{Cm}{Cr} ; \text{g ácido hipúrico / g creatinina}$$

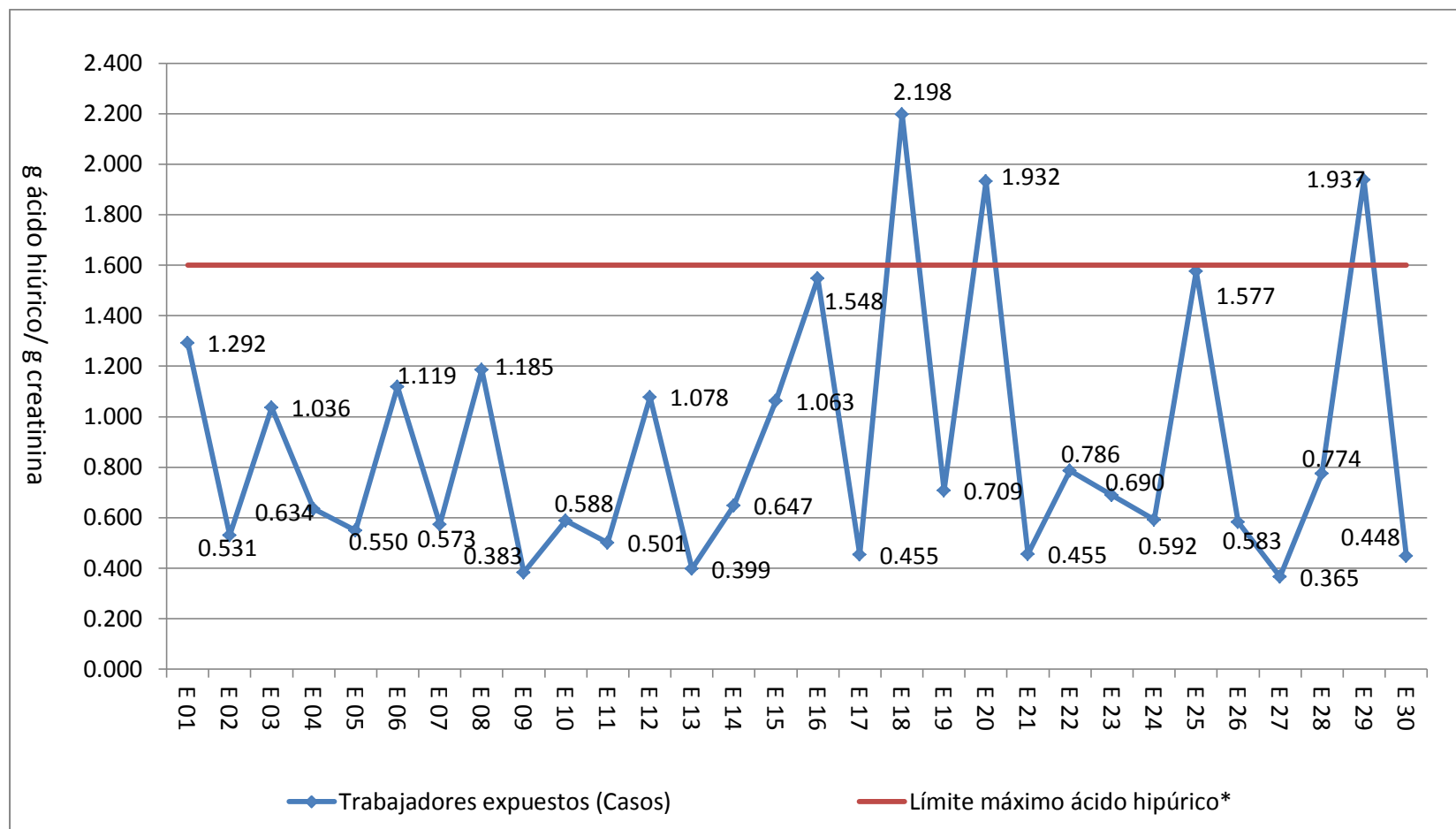
II. RESULTADOS

Tabla 8. Concentración de ácido hipúrico en orina (g ácido hipúrico/ g creatinina), en los trabajadores de imprenta expuestos (Casos).

Muestra: 30

Fecha: Febrero 2015

Expuestos	Sexo	Edad	Años en trabajo	Horas al día	g Ac. Hipúrico/g creatinina
E 01	M	43	10	10	1.292
E 02	M	43	18	12	0.531
E 03	M	53	20	12	1.036
E 04	M	40	10	10	0.634
E 05	M	42	10	10	0.550
E 06	M	38	15	8	1.119
E 07	M	38	14	10	0.573
E 08	M	62	40	10	1.185
E 09	M	45	10	10	0.383
E 10	M	49	33	12	0.588
E 11	M	34	20	12	0.501
E 12	M	24	3	10	1.078
E 13	M	29	10	12	0.399
E 14	M	31	10	12	0.647
E 15	M	48	20	12	1.063
E 16	M	50	25	12	1.548
E 17	M	30	6	10	0.455
E 18	M	34	13	10	2.198
E 19	M	29	5	10	0.709
E 20	M	39	15	8	1.932
E 21	M	29	4	10	0.455
E 22	F	20	4	12	0.786
E 23	M	23	4	12	0.690
E 24	M	43	10	12	0.592
E 25	M	52	25	12	1.577
E 26	M	32	6	10	0.583
E 27	M	28	10	10	0.365
E 28	M	27	5	10	0.774
E 29	M	37	12	10	1.937
E 30	M	27	10	10	0.448

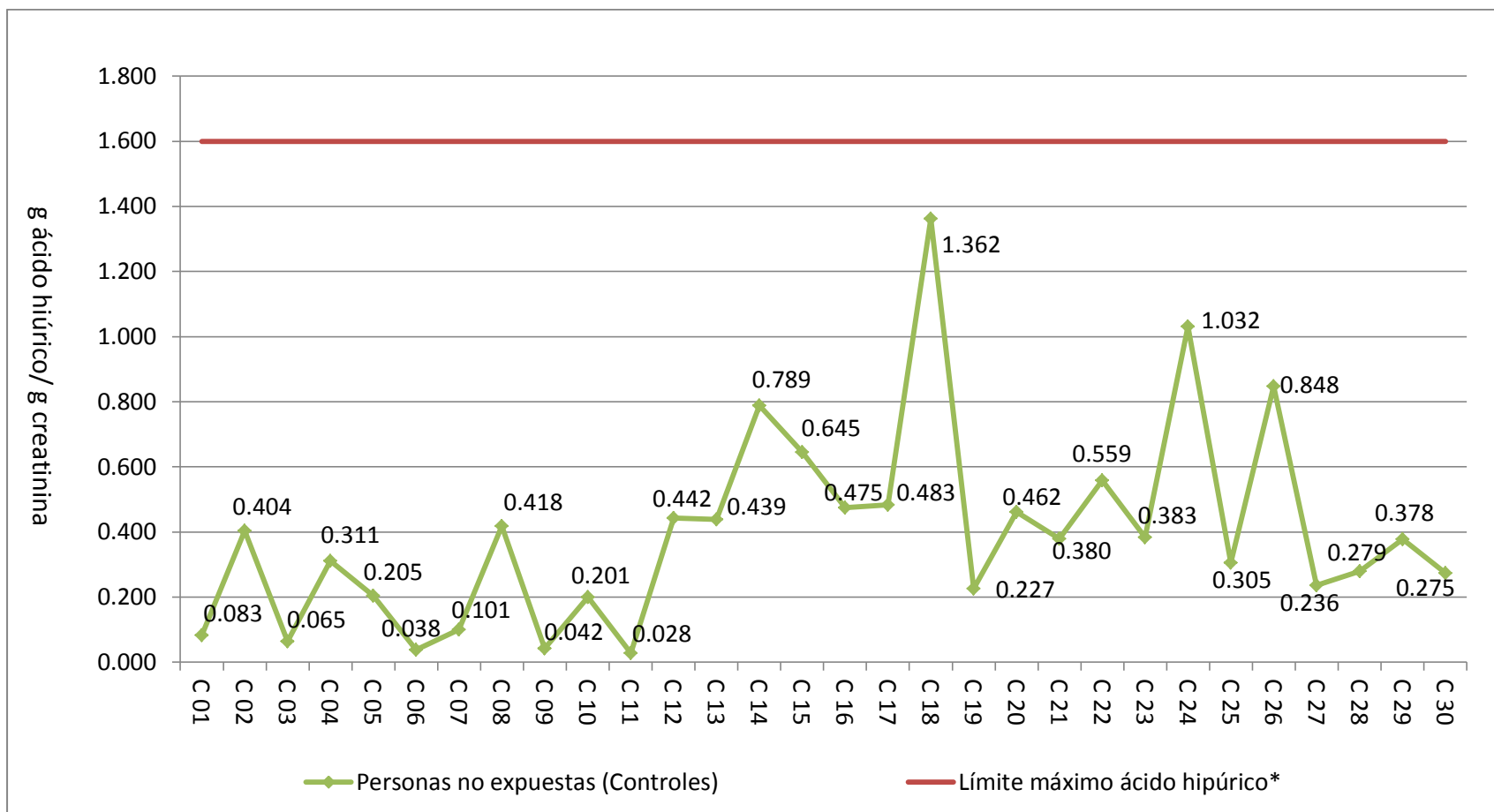


*Límite máximo permitido por la American Conference of Governmental Industrial Hygienists:
1.6 g ácidohipúrico/ g creatinina. ⁽²⁾

Figura 8. Concentración de ácido hipúrico en orina (g ácido hipúrico/ g creatinina), en los trabajadores de imprenta expuestos (Casos).

Tabla 9. Concentración de ácido hipúrico en orina (g ácido hipúrico/ g creatinina), en personas no expuestas (Controles).

Muestra: 30		Fecha: Febrero 2015	
Controles	Sexo	Edad	g Ac. Hipúrico/ g creatinina
C 01	M	21	0.083
C 02	M	23	0.404
C 03	M	24	0.065
C 04	F	26	0.311
C 05	M	18	0.205
C 06	M	24	0.038
C 07	M	22	0.101
C 08	M	21	0.418
C 09	M	23	0.042
C 10	M	26	0.201
C 11	M	24	0.028
C 12	M	20	0.442
C 13	F	23	0.439
C 14	M	42	0.789
C 15	M	30	0.645
C 16	M	21	0.475
C 17	M	23	0.483
C 18	M	50	1.362
C 19	M	23	0.227
C 20	M	25	0.462
C 21	M	20	0.380
C 22	F	21	0.559
C 23	M	25	0.383
C 24	M	35	1.032
C 25	M	22	0.305
C 26	M	23	0.848
C 27	F	21	0.236
C 28	M	23	0.279
C 29	M	24	0.378
C 30	M	20	0.275



*Límite máximo permitido por la American Conference of Governmental Industrial Hygienists:
1.6 g ácido hipúrico/ g creatinina. ⁽²⁾

Figura 9. Concentración de ácido hipúrico en orina (g ácido hipúrico/ g creatinina), en personas no expuestas (Controles).

Tabla 10. Comparación de medias de la concentración de ácido hipúrico en orina (g ácido hipúrico/ g creatinina), entre expuestos y no expuestos.

Muestra: 60

Fecha: Febrero 2015

Grupo	N	Máximo	Mínimo	Media	Desviación estándar	P
Trabajadores expuestos (Casos)	30	2.198	0.365	0.888	0.509	0.000020
Personas no expuestas (Controles)	30	1.362	0.028	0.396	0.303	

Prueba T de Student , P < 0.05

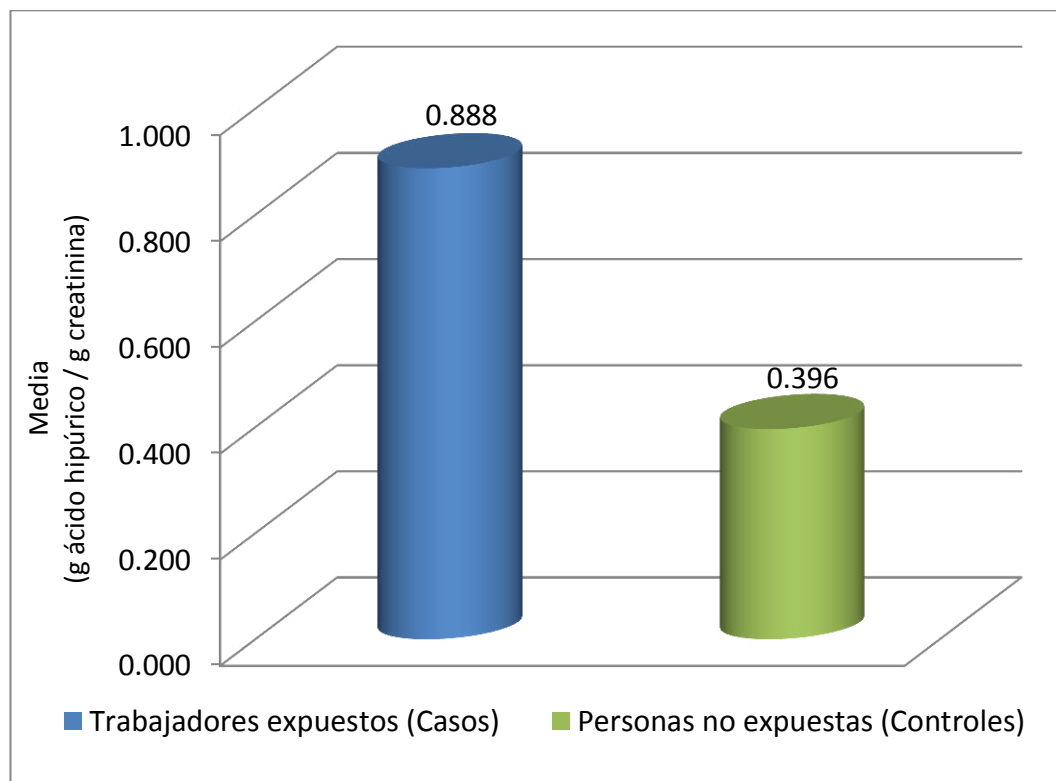


Figura 10. Comparación de medias de la concentración de ácido hipúrico en orina (g ácido hipúrico/ g creatinina), entre expuestos y no expuestos

Tabla 11. Distribución de los niveles de ácido hipúrico en orina en la población expuesta y no expuesta.

Muestra: 60

Fecha: Febrero 2015

Concentración g ácido hipúrico/g creatinina en orina	Expuestos		No expuestos	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
0.0 - 0.4	3	10.00%	17	56.67%
0.4 - 0.8	16	53.33%	10	33.33%
0.8 - 1.6	8	26.67%	3	10.00%
1.6 - 2.4	3	10.00%	0	0.00%
Total	30	100.0%	30	100.0%

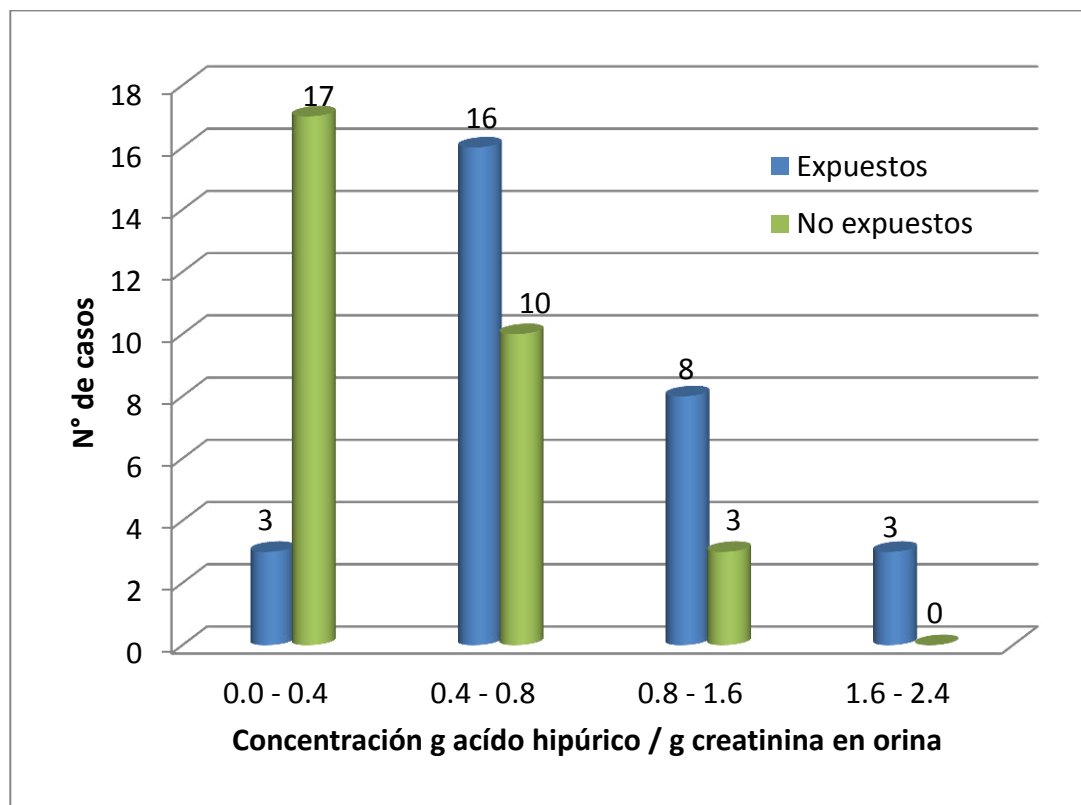


Figura 11. Distribución de los niveles de ácido hipúrico en orina en la población expuesta y no expuesta.

Tabla 12. Comparación de medias de la concentración de ácido hipúrico en orina (g ácido hipúrico/ g creatinina), según tipo de trabajo.

Muestra: 30

Fecha: Febrero 2015

Tipo de trabajo	N	Máximo	Mínimo	Media	Desviación estándar	P
Operarios	19	2.198	0.455	1.097	0.531	0.000102
Diseñadores	11	0.774	0.365	0.526	0.136	

Prueba T de Student , $P < 0.05$

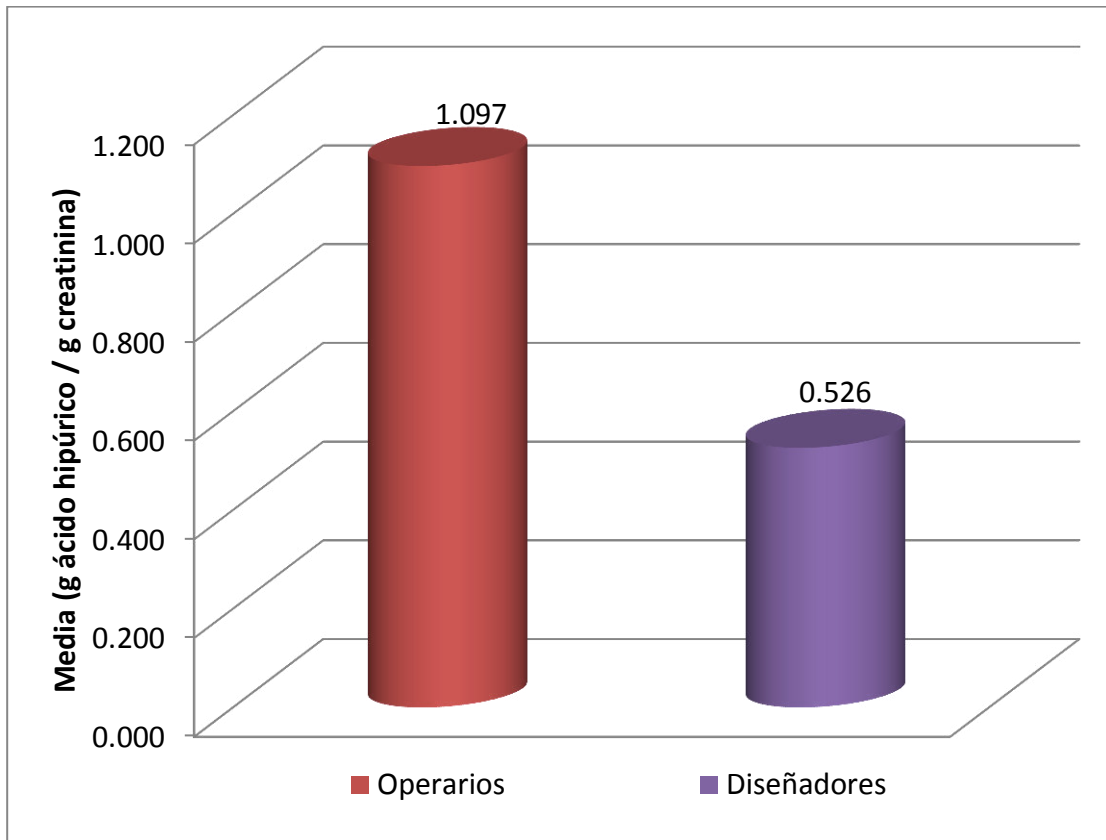


Figura 12. Comparación de medias de la concentración de ácido hipúrico en orina (g ácido hipúrico/ g creatinina), según tipo de trabajo.

Tabla 13. Comparación de medias de la concentración de ácido hipúrico en orina (g ácido hipúrico/ g creatinina), según edad en trabajadores de imprenta expuestos.

Muestra: 30

Fecha: Febrero 2015

Edad	N	Media	Desviación estándar	P
Menor a 35 años	14	0.721	0.467	0.046680
De 35 años a más	16	1.034	0.514	

Prueba T de Student , $P < 0.05$

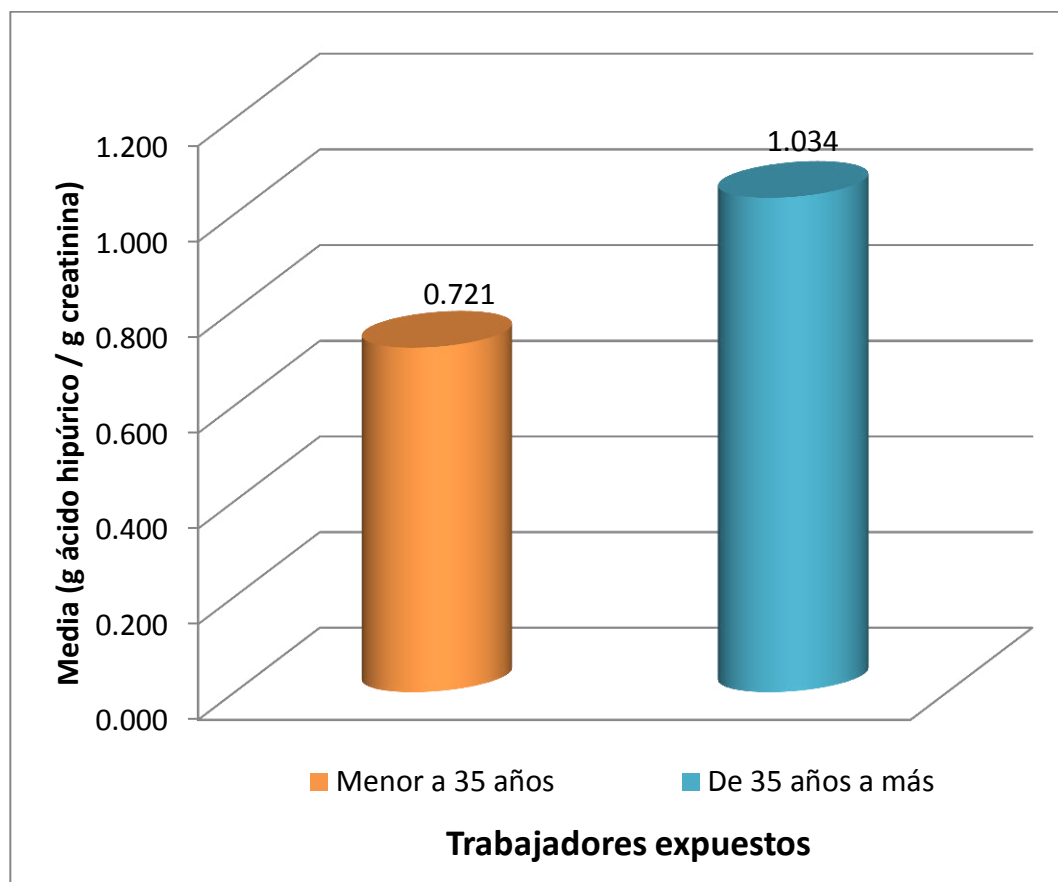


Figura 13. Comparación de medias de la concentración de ácido hipúrico en orina (g ácido hipúrico/ g creatinina), según edad en trabajadores expuestos.

Tabla 14. Comparación de medias de la concentración de ácido hipúrico en orina (g ácido hipúrico/ g creatinina), según años de trabajo.

Muestra: 30

Fecha: Febrero 2015

Años de trabajo	N	Media	Desviación estándar	P
Menor a 12 años	17	0.638	0.248	0.002247
De 12 años a más	13	1.214	0.584	

Prueba T de Student , $P < 0.05$

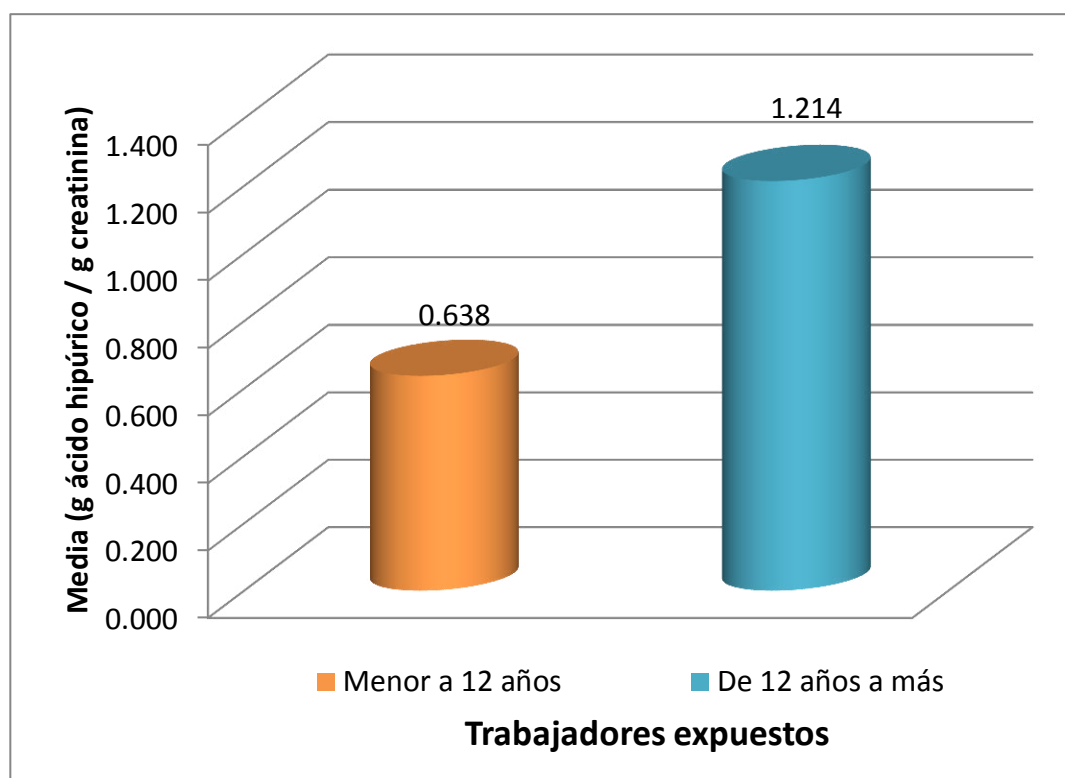


Figura 14. Comparación de medias de la concentración de ácido hipúrico en orina (g ácido hipúrico/ g creatinina), según años de trabajo.

Tabla 15. Comparación de medias de la concentración de ácido hipúrico en orina (g ácido hipúrico/ g creatinina), según horas de trabajo diario.

Muestra: 30

Fecha: Febrero 2015

Horas de trabajo diario	N	Media	Desviación estándar	P
8 a 10 horas	18	0.926	0.581	0.310016
12 horas	12	0.830	0.396	

Prueba T de Student , $P > 0.05$

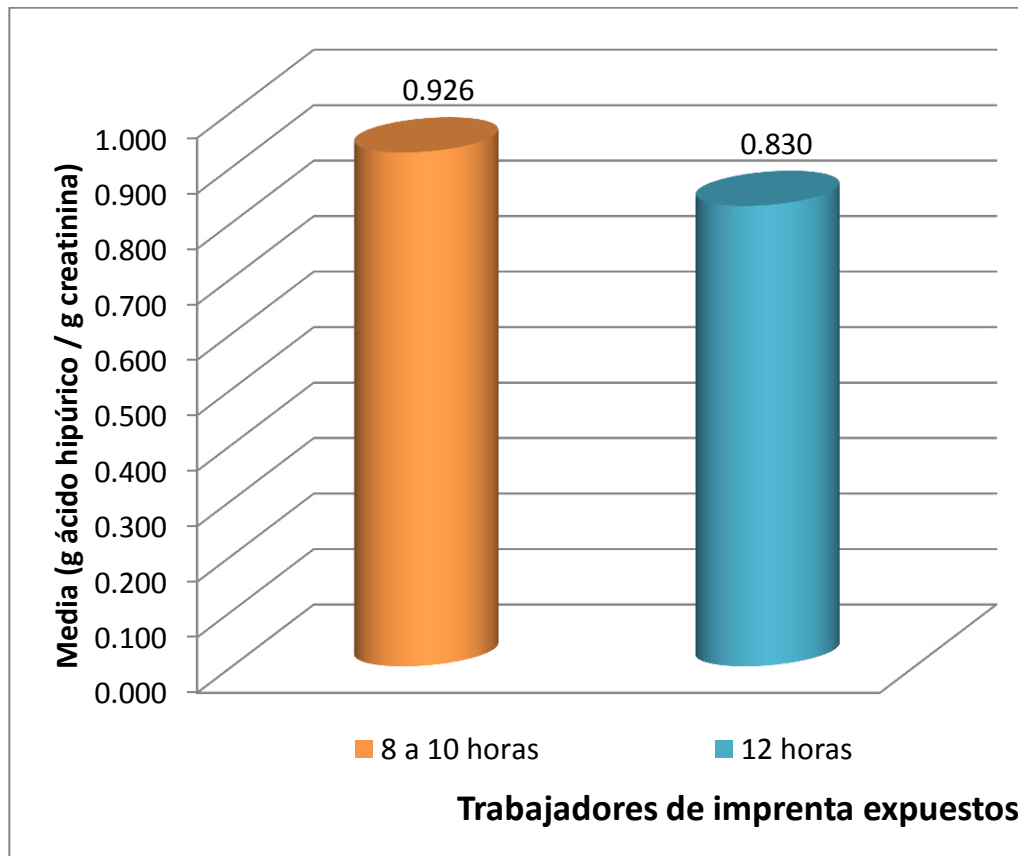


Figura 15. Comparación de medias de la concentración de ácido hipúrico en orina (g ácido hipúrico/ g creatinina), según horas de trabajo diario.

Tabla 16. Porcentaje de incidencia de signos y síntomas en trabajadores de imprenta expuestos (Casos).

Muestra: 30

Fecha: Febrero 2015

Signos y Síntomas	Frecuencia	Porcentaje
Dolor de cabeza	16	53.33%
Fatiga	12	40.00%
Mareos	8	26.67%
Irritación de garganta	8	26.67%
No presenta	6	20.00%
Sequedad de la piel	5	16.67%
Dolor de estomago	4	13.33%
Náuseas	3	10.00%
Pérdida de apetito	2	6.67%
Ojos irritados	1	3.33%
Perdida de coordinación	1	3.33%
Total	30	100.00%

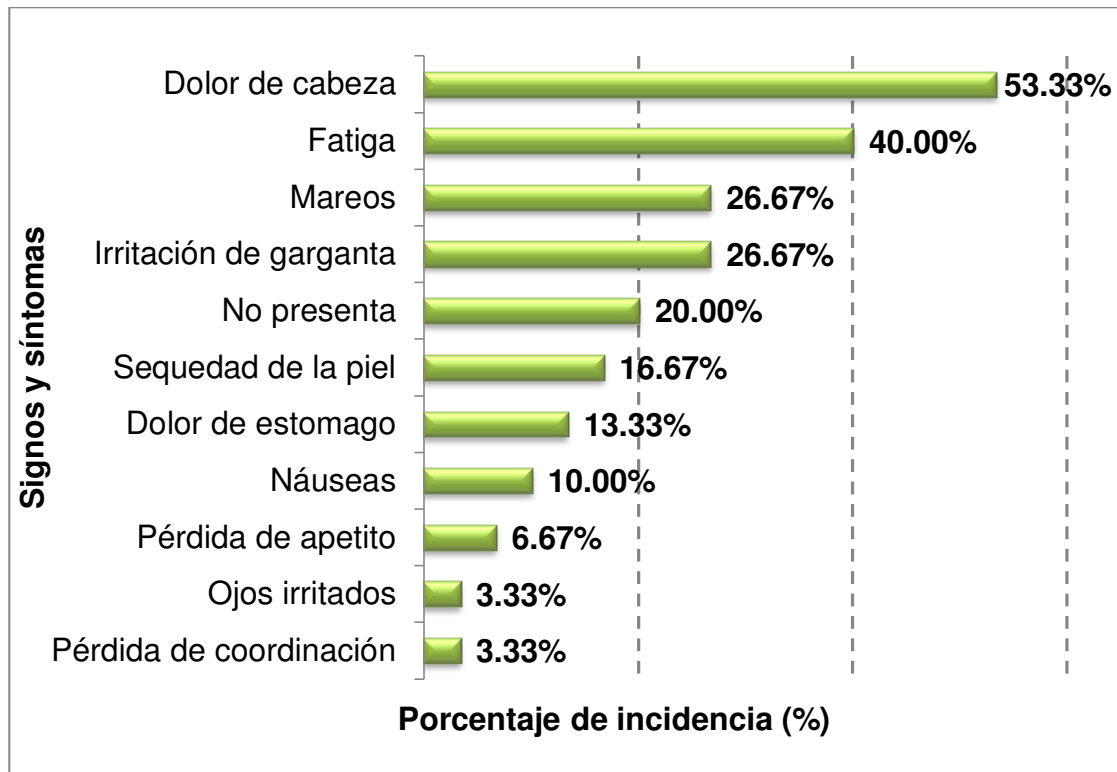


Figura 16. Porcentaje de incidencia de signos y síntomas en trabajadores de imprenta expuestos (Casos).

Tabla 17. Resultados de los signos y síntomas encontrados en relación a la concentración de ácido hipúrico en orina (g ácido hipúrico/ g creatinina).

Muestra: 30

Fecha: Febrero 2015

Signos y Síntomas	Menor a 0.65 g Ácido hipúrico/g creatinina		Mayor a 0.65 g Ácido hipúrico/g creatinina	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Dolor de cabeza	7	46.67%	9	60.00%
Ojos irritados	0	0.00%	1	6.67%
Náuseas	1	6.67%	2	13.33%
Fatiga	4	26.67%	8	53.33%
Mareos	1	6.67%	7	46.67%
Pérdida de apetito	0	0.00%	2	13.33%
Sequedad de la piel	1	6.67%	4	26.67%
Irritación de garganta	3	20.00%	5	33.33%
Pérdida de coordinación	0	0.00%	1	6.67%
Dolor de estomago	2	13.33%	2	13.33%
No presenta	4	26.67%	2	13.33%
Total	15	100%	15	100%

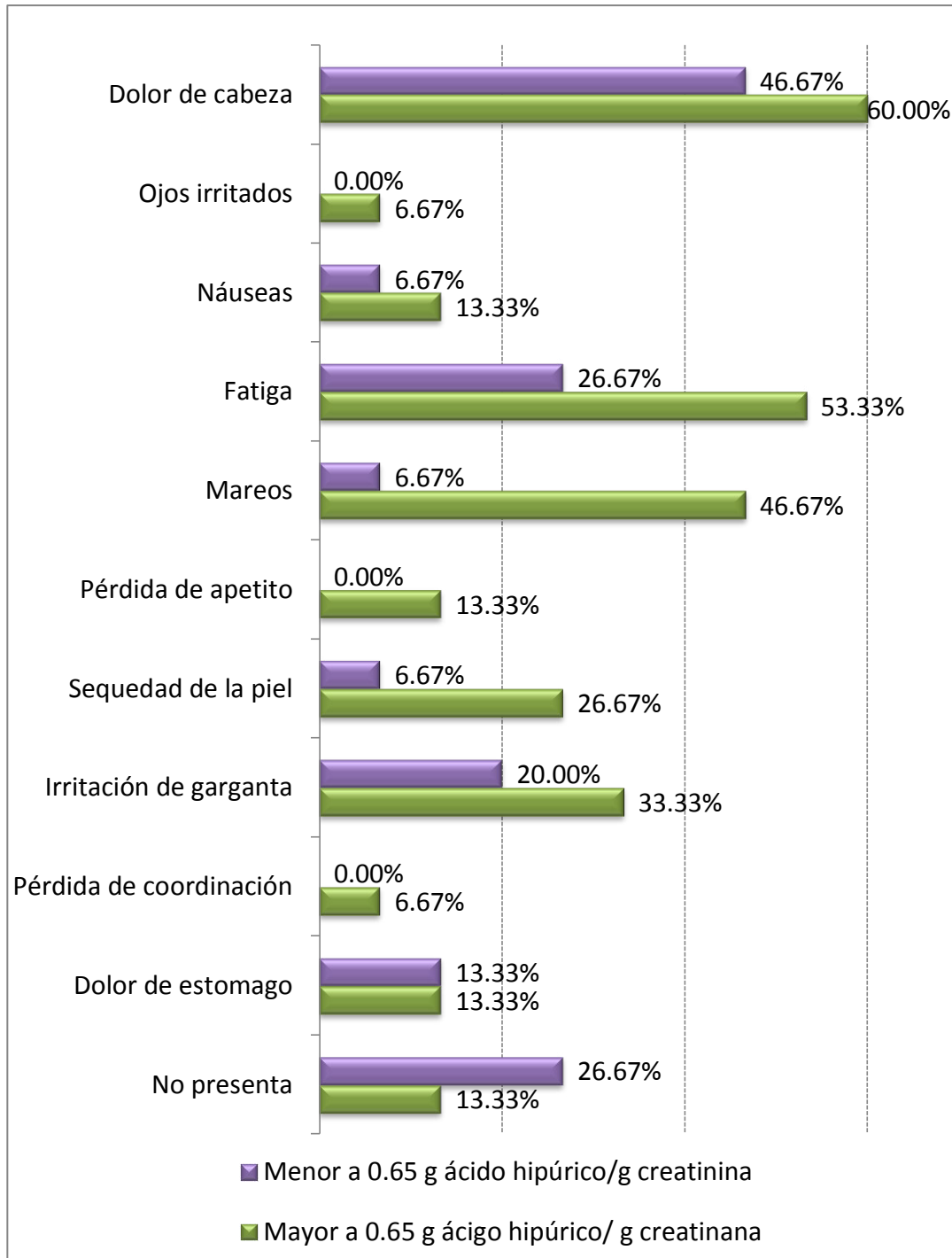


Figura 17. Resultados de los signos y síntomas encontrados en relación a la concentración de ácido hipúrico en orina (g ácido hipúrico/ g creatinina).

Tabla 18. Uso de equipos de protección personal por los trabajadores de imprenta.

Muestra: 30

Fecha: Febrero 2015

Equipo de protección personal	Frecuencia	Porcentaje
Guantes y mascarilla	2	6.67%
Lentes	0	0.00%
Uniforme	4	13.33%
Ninguno	24	80.00%
Total	30	100.00%

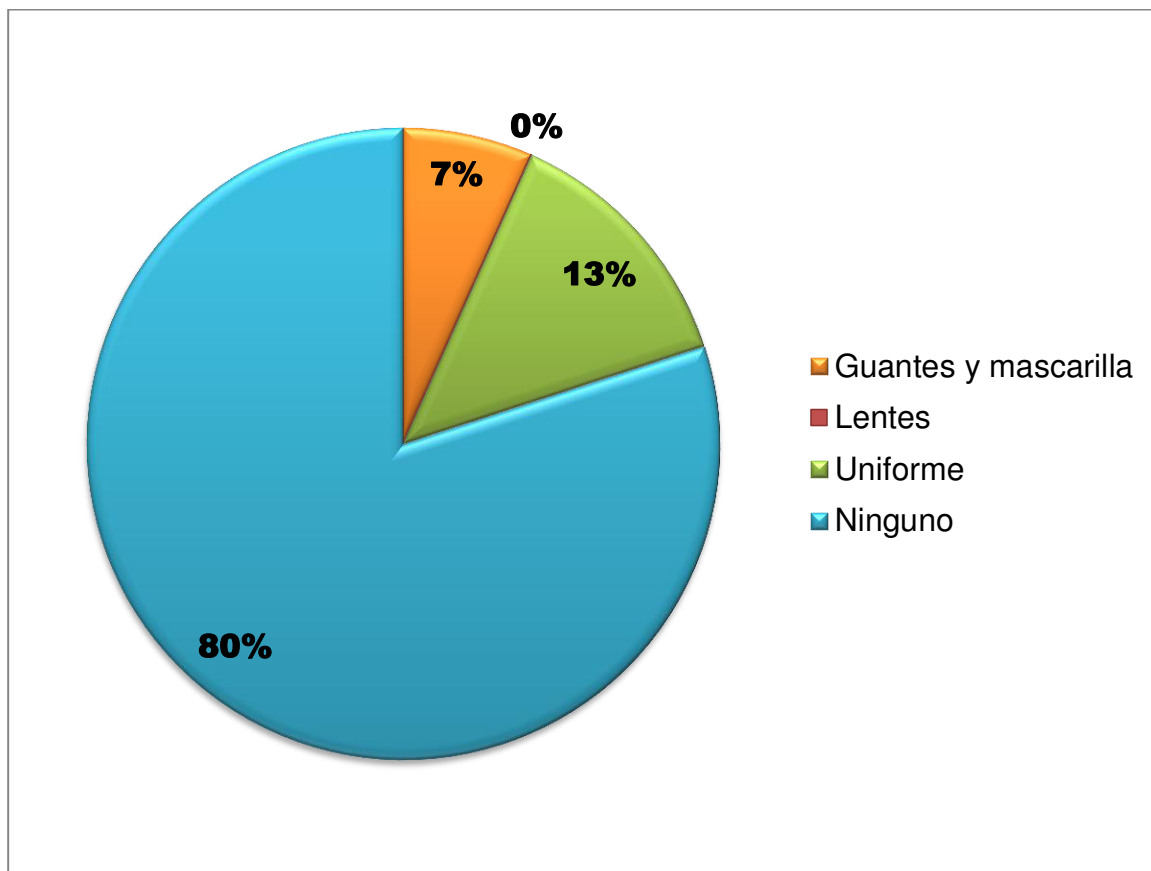


Figura 18. Uso de equipos de protección personal por los trabajadores de imprenta.

III. DISCUSIÓN

El presente estudio describe las condiciones de trabajo y los riesgos por exposición ocupacional al tolueno en trabajadores que laboran en imprentas ubicadas en el distrito del Cercado de Lima en febrero del 2015.

El ácido hipúrico en la orina es un indicador biológico cuya concentración depende de la producción de orina, por ello se expresa con respecto a la concentración de creatinina, los resultados son expresados en gramos de ácido hipúrico por gramos de creatinina. En el caso de la exposición a sustancias que son rápidamente excretadas, tales como disolventes, las muestras al final del turno son más apropiadas. Debe, sin embargo, considerarse que la concentración urinaria de un metabolito depende en gran medida de la tasa de producción de orina y una muestra de orina demasiado diluida (ingesta abundante de bebidas) o demasiado concentrada (baja ingesta de bebidas, transpiración debido al trabajo arduo o al ambiente con temperatura altas) pueden dar lugar a interpretaciones erróneas, por lo que es necesario la corrección de los resultados mediante la determinación de creatinina. Puesto que la excreción de creatinina permanece relativamente constante para cada sujeto, mientras que el volumen de excreción urinario puede variar apreciablemente, se utiliza el nivel de creatinina en la orina como índice al que referir los valores de metabolitos que se eliminan de forma similar y no se reabsorben. ⁽⁵²⁾

Según los resultados mostrados en las **tablas 8, 9 y 10** se observa que la media de la concentración de ácido hipúrico en orina del grupo de trabajadores de imprenta expuestos a tolueno es 0.888 ± 0.509 g ácido hipúrico/g creatinina, con

un valor máximo de 2.198 y un mínimo de 0.365; mientras que la concentración en personas no expuestas tiene una media de 0.396 ± 0.303 g ácido hipúrico/g creatinina, un valor máximo de 1.362 y un mínimo de 0.028; teniendo estadísticamente una diferencia altamente significativa ($p=0.000020$; $p < 0.01$), entre las medias de ambos grupos.

En el estudio de Junes y Lookuy en el Cercado de Lima en el año 2009, se reportó una concentración media de 0.758 g ácido hipúrico/g creatinina en trabajadores de imprenta por técnica de huecograbado y flexografía, la cual comparada con la media obtenida en nuestro estudio, 0.888 g ácido hipúrico/g creatinina se observa un ligero incremento para este indicador biológico a la exposición de tolueno, lo cual podría indicar que la exposición a tolueno es mayor en los trabajadores de imprenta que utilizan la técnica de serigrafía que los que emplean la técnica de huecograbado y flexografía.⁽⁷⁾

En la **tabla 11** se presenta la distribución de los niveles de concentración de ácido hipúrico en orina/g de creatinina, el 56.67% de trabajadores expuestos se encuentran en el intervalo de 0.4 a 0.8 g ácido hipúrico/g creatinina; mientras que el 53.33% del grupo control presenta una concentración menor a 0.4 g ácido hipúrico/g creatinina.

Esta distribución se relaciona con la comparación de la concentración promedio de ácido hipúrico en orina entre los trabajadores de imprenta y el grupo control, mencionada anteriormente, en donde los trabajadores de imprenta presentan una media significativamente más alta.

En la **figura 8** se muestra que la concentración de ácido hipúrico en las muestras de orina de los trabajadores de imprenta E18, E20 y E29 superan el límite máximo permitido por la American Conference of Governmental Industrial Hygienists el cual es 1.6 g ácido hipúrico/ g creatinina a diferencia de los resultados obtenidos en el estudios de Junes y Lookuy (2009) en el cual ninguno de los trabajadores de imprenta supera dicho límite.^(2,7)

Según los resultados presentados en la **tabla 12** se muestra que la media de la concentración de ácido hipúrico en orina en operarios de imprenta es 1.097 ± 0.531 g ácido hipúrico/g creatinina con un valor máximo de 2.198 y un mínimo de 0.455; mientras que la concentración en diseñadores de imprenta tienen una media de 0.526 ± 0.136 g ácido hipúrico/g creatinina, un valor máximo de 0.774 y un mínimo de 0.365; se observa estadísticamente una diferencia altamente significativa ($p=0.000102$; $p < 0.01$), entre las medias de ambos tipos de trabajo. Los operarios y diseñadores de imprenta seleccionados para el presente estudio laboran en el mismo ambiente de trabajo, por lo tanto ambos están expuestos a la inhalación de tolueno; sin embargo, la exposición de los operarios es mayor debido al contacto directo con el tolueno a través de la piel.

En la **tabla 13** se muestra que las medias de concentración de ácido hipúrico en orina en trabajadores de imprenta menores de 35 años es 0.721 ± 0.467 g ácido hipúrico/g creatinina, mientras que la concentración en los mayores de 35 años tiene una media de 1.034 ± 0.514 , se observa una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.046680$; $p < 0.05$) entre las medias de ambos grupos etarios. Posiblemente se debe a que los trabajadores con mayor edad

también llevan más años laborando en imprenta. Este resultado concuerda con lo reportado en la literatura, que a mayor edad la excreción renal del ácido hipúrico se afecta, quizás debido a diversos factores presentes a lo largo de toda la vida, como exposiciones anteriores, mayores depósitos de xenobióticos corporales o por el deterioro de la función de un órgano diana, por ejemplo, el hígado, afectándose su función detoxificante, de la cual es responsable el sistema oxidativo microsomal y enzimas pertinente, como las citocromo P450, que pueden verse inducidas o reducidas su actividad como consecuencia de las alteraciones que caracterizan el envejecimiento celular. ⁽⁵³⁾

Según los resultados mostrados en la **tabla 14** se observa que la media de la concentración de ácido hipúrico en orina del grupo de trabajadores que tienen menos de 12 años laborando es 0.638 ± 0.248 g ácido hipúrico/g creatinina; mientras que la concentración en los trabajadores con más de 12 años laborando tiene una media de 1.214 ± 0.584 g ácido hipúrico/g creatinina; se observa estadísticamente una diferencia altamente significativa ($p=0.002247$; $p < 0.01$) entre las medias de ambos grupos. Pudiera considerarse el efecto sinérgico entre el tiempo de exposición y los cambios renales y hepáticos por la edad que se mencionaron anteriormente.

De acuerdo a estos resultados, evidenciamos que la relación entre el tiempo de ocupación y los niveles de concentración de ácido hipúrico en orina, tiene una tendencia positiva; es decir que a mayor tiempo de exposición al tolueno, la concentración de ácido hipúrico en orina también aumenta, lo cual concuerda con el estudio de Junes y Lookuy, realizado en el Cercado de Lima en el año 2009.⁽⁷⁾

En la **tabla 15** se muestra que las medias de concentración de ácido hipúrico en orina en trabajadores de imprenta con jornada laboral de 8 a 10 horas diarias es 0.926 ± 0.581 g ácido hipúrico/g creatinina, mientras que la concentración en quienes laboran 12 horas diarias tiene una media de 0.830 ± 0.396 , no presenta una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.310016$; $p > 0.05$) entre las medias de ambos grupos. Esto se debe a que la jornada laboral en ambos grupos es similar y relativamente homogéneo en la población de estudio.

Según los resultados mostrados en las **tablas 16 y 17** se observa que los síntomas más frecuentes son dolor de cabeza (53.33%), fatiga (40.00%), mareos (26.67%) e irritación de garganta (26.67%). Estos síntomas se presentaron en los trabajadores de imprenta con concentraciones menores a 0.65 g ácido hipúrico/ g creatinina en orina y ligeramente más frecuente a concentraciones mayores.

Se observa en la **tabla 16** que los signos y síntomas con menor porcentaje de incidencia en los trabajadores de imprenta por serigrafía expuestos a tolueno son ojos irritados (3.33%), pérdida de coordinación (3.33%) y pérdida de apetito (6.67%); los cuales solo se observaron en trabajadores con una concentración mayor a 0.65 g ácido hipúrico/ g creatinina en orina (**Tabla 17**).

Los síntomas descritos concuerdan con los mencionados en la literatura en donde se menciona fatiga y ligero dolor de cabeza (para concentraciones de $188 - 375 \text{ mg/m}^3$ de tolueno en aire), ligera irritación de garganta y mareo (750 mg/m^3), Irritación de ojos y falta de coordinación (1500 mg/m^3) y anorexia o pérdida del apetito para ($1875 - 2250 \text{ mg/m}^3$).⁽³³⁾

En la **tabla 18** se observa que de un total de 30 trabajadores de imprenta, 24 (80%) no emplea ningún equipo de protección personal, 4 (13.33%) utiliza uniforme y solamente 2 (6.67%) utilizan guantes y mascarilla. Esto se debe a que los trabajadores de imprenta en general tienen poco conocimiento sobre la importancia de la utilización de equipos de protección personal.

En el estudio de Pérez y Miranda realizado en Lima metropolitana, en el año 2014, se reportó una concentración media de 0.746 g ácido hipúrico/g creatinina en trabajadores de una fábrica de caucho, la cual comparada con la media obtenida en nuestro estudio, 0.888 g ácido hipúrico/g creatinina, se observa que es ligeramente menor para este indicador biológico a la exposición de tolueno, lo cual podría deberse a que los trabajadores de imprenta están más expuestos a tolueno que los trabajadores de caucho.⁽⁵⁴⁾

IV. CONCLUSIONES

- Existe una diferencia altamente significativa entre las concentraciones promedio de ácido hipúrico entre el grupo de trabajadores de imprenta por serigrafía expuestos al tolueno (0.888 g ácido hipúrico/g creatinina) y el grupo de personas no expuestas al tolueno (0.396 g ácido hipúrico/g creatinina), según la prueba estadística T-Student (con un intervalo de confianza al 99%, $p < 0.01$).
- La concentración promedio de ácido hipúrico en orina en el grupo de trabajadores de imprenta por serigrafía expuestos a tolueno es 0.888 g ácido hipúrico/g creatinina la cual no supera el límite biológico permitido de 1.6 g/g de creatinina según la American Conference Of Governmental Industrial Hygienists.

V. RECOMENDACIONES

- Las imprentas deben cumplir los estándares de seguridad y salud OSHA. La OSHA Standards - General Industry (29 CFR 1910) y la publicación Toluene Safety in the Workplace (OSHA 3646 - 2013), indican las medidas de precaución, el uso de protección personal y las condiciones de ventilación necesarias al trabajar con tolueno o materiales que contienen tolueno.^(55,56)
- Evaluar la concentración de tolueno por m³ de aire en el ambiente de trabajo de las personas que laboran en imprentas del distrito del Cercado de Lima.
- Gestionar ante las autoridades municipales para que se realicen inspecciones periódicas a fin de determinar si en las imprentas se cumplen con las condiciones adecuadas de seguridad en el trabajo, protección personal y un adecuado sistema de ventilación.
- Realizar un estudio cuali-cuantitativo de la composición de las tintas usadas en serigrafía que existen en el mercado nacional con el fin de determinar la composición exacta de las mismas.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for Toluene. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. 2000.
2. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices – 2008 TLVs and BEIs. Cincinnati, OH. 2008.
3. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Nota de prensa 117. Lima, Perú. 2014
4. Palomino WC, Stucchi CR. 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 Nacional Mayor de San Marcos; 1994.
5. Ramírez SE, Sánchez PC. Determinación cuantitativa de plomo, benceno y tolueno en trabajadores de talleres de venta de lubricantes y de servicios de mecánica automotriz en los distritos de Surquillo, San Juan de Miraflores y Villa María del Triunfo [Tesis para optar el título de Químico Farmacéutico]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2001.
6. Eusebio SD, Rodríguez MY. Determinación de fenoles y ácido hipúrico en orina como indicadores de exposición al benceno y tolueno en trabajadores de confección y reparación de calzados del mercado Virrey Amat del distrito del Rímac [Tesis para optar el título de Químico Farmacéutico]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2007.

7. Junes OR, Lookuy AC. Determinación de ácido hipúrico en orina como indicador de exposición al tolueno en trabajadores de imprentas en los distritos de la provincia de Lima [Tesis para optar el título de Químico Farmacéutico]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2009.
8. Swensson BG, Nise G, Englander V, et al. Deaths and tumors among rotogravure printers exposed to toluene. Br. J. Ind. Med. 1990; 47: 372-379.
9. Rodríguez M, Squillante G, Rojas M. Exposición ocupacional a solventes orgánicos en una fábrica de calzado en Valencia. Gac. Med. 2003; 111(4): 294-301.
10. Organización Internacional del Trabajo. Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo. Madrid (España); 1999.
11. Klaassen C, Watkins J. Manual de Toxicología. 5ª ed. México D.F: McGraw-Hill Interamericana Editores S.A.; 2001.
12. Fabrè R, Truhaut R. Tratado de Toxicología. Madrid: Editorial Paraninfo S.A.; 1976.
13. World Health Organization. Basic Analytical Toxicology. Genova (Italia); 1995.
14. Dreisbach R, Robertson W. Manual de Toxicología Clínica: Prevención, diagnóstico y Tratamiento. 6ª ed. México D.F.: Editorial El Manual Moderno S.A. de C.V.; 1988.
15. Plunkett MD. Manual de Toxicología Industrial. Enciclopedia de la Química Industrial. Bilbao: Urmo S.A. Ediciones; 1978.
16. Ling L, Clark R, Erickson T, Trestrail J. Secretos de la Toxicología. México D.F.: McGraw-Hill Interamericana Editores S.A. de C.V.; 2002.

17. Lauwerys R. Toxicología Industrial e Intoxicaciones Profesionales. 3ª ed. Editorial Masson S.A.; 1994.
18. Alvarez-Leite E, Duarte A, Barroca M, Silveira J. Possible Effects of Drinking and Smoking Habits on Hippuric Acid Levels in Urine of Adults with no Occupational Toluene Exposure. J. Occup. Health. 1999; 41:112-114.
19. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Toluene. Atlanta (GA): U.S. Department for health and human services; 2000 [citado abril 15 de 2015]. Disponible en <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp56.html>
20. Löf A, Hjelm W, Colmsjö A, Lundmark B-O, Norström Á, Sato A. Toxicokinetics of Toluene and Urinary Excretion of Hippuric Acid after Human Exposure to Toluene. Br J Ind Med. 1993; 50(1): 55–59.
21. Organización Mundial de la Salud. Límites recomendados por razones de salud en exposición profesional a determinados solventes orgánicos. Informe de un Grupo Científico de la OMS. Madrid: OMS; 1982. (Serie de informes técnicos N° 664).
22. World Health Organization. Air Quality Guidelines: Toluene. Copenhagen WHO. 2000.
23. Consejo Mexicano de la Medicina del Trabajo. Nuevos datos sobre la toxicocinética del tolueno para el monitoreo biológico de la exposición ocupacional. Rev. Latinam. Salud. Trab. 2004; 4(2): 52-55.
24. Gil F. Tratado de Medicina del Trabajo. Tolueno. 2ª ed. Madrid: Editorial Elsevier-Masson; 2012. p. 760-761.

25. Bavazzano P, Perico A, Li Donni V, Colzi A. Esposizione Professionale e Fattori Individuali Che Condizionano l' Eliminazione Urinaria di Acido Ippurico. *G Ital Med Lav.* 1994; 16: 57-61.
26. Morrison R, Boyd R. Química orgánica. 3ª ed. Editorial Fondo Educativo Interamericano; 1985.
27. Domínguez Escribà L. Efectos de la cocaína y del tolueno sobre la neurogénesis en el hipocampo de rata. [Tesis doctoral]. Lima: Universitat de València; 2010.
28. Páez Martínez, López Rubalcava, L Cruz. Avances recientes en la investigación de los mecanismos celulares de acción de los disolventes de abuso. *Salud Mental.* México; 2003, 26:43-50.
29. Fuentes-Lara, M.T.G., Hernández-González, A. Abuso de sustancias inhalables. Un problema de salud pública y social. Mexico. Universidad Autónoma Metropolitana; 2005.
30. Revilla A. Cambios inducidos por tolueno y xileno en el estado energético y oxidativo de mitocondrias aisladas [Tesis para optar el grado académico de magister en Toxicología]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2008.
31. De Roberts, Hib, Ponzio. Biología celular y molecular de Eduardo D. P. Robertis. 12ª ed. Buenos Aires: Editorial El Ateneo; 2003. p. 283.
32. Toxicological Review of Toluene. Environmental Protection Agency. Washington D.C.; 2005: 11-31.
33. International Programme on Chemical Safety (IPCS). Chemical Environmental Health Criteria 52: Toluene. WHO. Geneva. 1986.

34. CohrK, StockholmJ. Toluene. A toxicological review. Scand J Work Environ Health. 1979; 46: 53-58.
35. Nielsen H, Krusell L, Baelum J. et al. Renal effects of acute exposure to toluene. A controlled clinical trial. Acta Med Scand. 1985; 218:317-321
36. Environmental Protection Agency (EPA). Toluene Fact Sheet [en línea]. Agosto de 1994 [citado abril 15 de 2015]. Disponible en http://www.epa.gov/opptintr/chemfact/f_toluen.txt
37. Organización Mundial de la Salud (OMS). Environmental Health Criteria 52, Toluene [en línea]. 1986 [citado abril 15 de 2015]. Disponible en <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc52.htm>
38. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Tox FAQ's for Toluene [en línea]. Septiembre 2015 [citado octubre 15 de 2015]. Disponible en <http://www.atsdr.cdc.gov/toxfaqs/tfacts56.pdf>
39. Environmental Protection Agency. Toluene Chemical Summary [en línea]. Octubre de 2015 [citado octubre 30 de 2015]. Disponible en http://www.epa.gov/opptintr/chemfact/s_toluen.txt
40. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Medical Management Guidelines (MMGs) for Toluene [en línea]. Fecha de publicación desconocida, actualizado octubre 21 de 2014 [citado julio 23 de 2015]. Disponible en <http://www.atsdr.cdc.gov/mmg/mmg.asp?id=157&tid=29>
41. International Programme on Chemical Safety (IPCS). Chemical Environmental Health Criteria 52: Toluene. WHO. Geneva. 1986.
42. Aldazábal C, Manrique J, Ortelli M. Criterios para la Vigilancia Biológica en la Exposición Laboral al Tolueno. Ciencia y Trabajo. 2005; 17:114-117.

43. Gerkin RD, Lo Vecchio F. Rapid reversal of life-threatening toluene-induced hypokalemia with hemodialysis. *J. Emerg. Med.* 1998; 16(5):723-725.
44. Askergren A. Studies of kidney function in subjects exposed to organic solvents. *Acta med. Scand.* 1981; 210: 103-106.
45. Askergren A, Allgen L, Karlsson C, Lundberg I, Nyberg E. Studies on kidney function in subjects exposed to organic solvents. *Acta Med. Scand.* 1983; 209: 479-483.
46. Maki-Paakkanen J, Husgafvel-Pursiainen K, Kalliomaki P, Tuominen J, Sorsa M. Toluene-exposed workers and chromosome aberrations. *J. Toxicol. Environ. Health.* 1980; 6:775-781.
47. Public Health England (PHE). Toluene Toxicological Overview. England, UK; 2015.
48. International Agency for Research on Cancer (IARC). Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. Volume 71, in IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC: Lyon; 1999.
49. U.S. National Library of Medicine (NLM). Hazardous Substances Data Bank (HSDB) [en línea]. [Maryland, USA]: Diciembre 2013; [citado marzo de 2015]. Toluene. Disponible en <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>
50. NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4th ed. Hippuric Acid In Urine: Method 8300. U.S. Department of Health and Human Services; 1994.

51. Determinación de creatinina. GT Laboratorio SRL. [en línea]. 2014 [citado Noviembre 7 de 2014]. Disponible en http://www.gtlab.com.ar/UserFiles/mediaManager/1/41c175c562ca768235057433378eeff114daa0d9_55bcab7e37e43340dc71d00f48637311ad56a6d7.pdf
52. Du Buisson, Kramer, Swart, Bouwer. Ampath Medical surveillance guideline. 1^a ed. AMPATH; 2014.
53. Spoménka T. Effects of age, sex and other factors. Encyclopedia of Occupational Health and Safety. 4th ed. Geneva: International Labour Office; 1998. t1: 33.16-20.
54. Lis Evelyn Perez Ramos, Victor Elmo Miranda García. 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 al título de Químico Farmacéutico]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2014.
55. Toluene: Toluene Safety in the Workplace InfoSheet (OSHA 3646 - 2013) [en línea]. Octubre de 2015 [citado octubre 30 de 2015]. Disponible en <https://www.osha.gov/Publications/OSHA3646.pdf>
56. OSHA Standards - General Industry (29 CFR 1910) [en línea]. Octubre de 2015 [citado octubre 30 de 2015]. Disponible en <https://www.osha.gov/SLTC/toluene/standards.html>

VII. ANEXOS

ANEXO N° 1: Fotografías.



Figura 19. Espectrofotómetro ultravioleta-visible 6715 UV/VIS Spectrophotometer JENWAY.



Figura 20. Balanza analítica Sartorius.



Figura 21. Espectrofotometro EMP 168 Biochemical Analyzer.

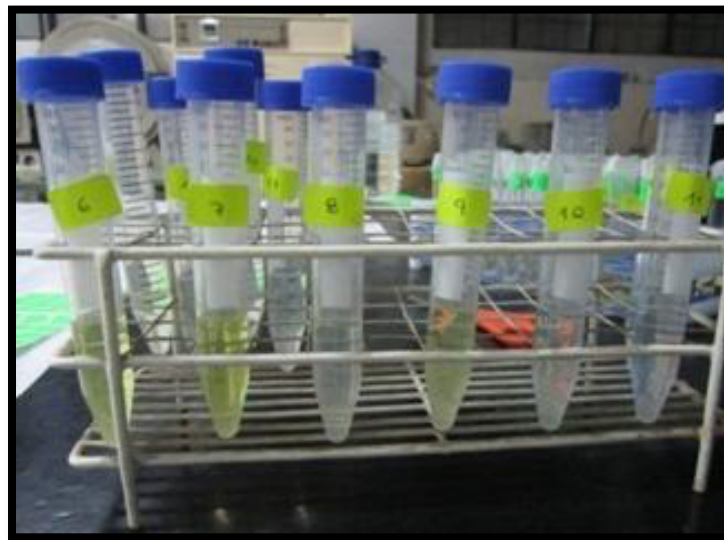


Figura 22. Tratamiento de muestras.

ANEXO N° 2: Lecturas de la cuantificación de ácido hipúrico

USER: Jose		Accessory: None		
LAST CALIBRATED: 06/02/15 15:47:01				
WAVELENGTH: 410nm				
MEASURE MODE: ABS		METHOD: Imprinta		
Sample No.	Sample name	ABS	NT	Date/Time
1	Lote predeterminado	0,182	65,8	06/02/2015 15:47
2	Lote predeterminado	0,053	88,5	06/02/2015 15:48
3	Lote predeterminado	0,198	63,5	06/02/2015 15:49
4	Lote predeterminado	0,038	91,7	06/02/2015 15:49
5	Lote predeterminado	0,025	94,3	06/02/2015 15:49
6	Lote predeterminado	0,446	35,8	06/02/2015 15:50
7	Lote predeterminado	0,065	86,1	06/02/2015 16:05
8	Lote predeterminado	0,271	53,6	06/02/2015 16:05
9	Lote predeterminado	0,213	61,2	06/02/2015 16:06
10	Lote predeterminado	0,122	75,5	06/02/2015 16:06
11	Lote predeterminado	0,100	79,5	06/02/2015 16:08
12	Lote predeterminado	0,031	93,1	06/02/2015 16:08
13	Lote predeterminado	0,157	69,6	06/02/2015 17:23
14	Lote predeterminado	0,169	67,7	06/02/2015 17:24
15	Lote predeterminado	0,332	46,6	06/02/2015 17:24
16	Lote predeterminado	0,286	51,7	06/02/2015 17:25
17	Lote predeterminado	0,244	57,0	06/02/2015 17:25
18	Lote predeterminado	0,226	18,8	06/02/2015 17:25
19	Lote predeterminado	0,276	53,0	06/02/2015 17:44
20	Lote predeterminado	0,695	20,2	06/02/2015 17:44
21	Lote predeterminado	0,036	92,0	06/02/2015 17:44
22	Lote predeterminado	0,292	51,1	06/02/2015 17:45
23	Lote predeterminado	0,224	59,8	06/02/2015 17:45
24	Lote predeterminado	0,028	93,8	06/02/2015 18:26
25	Lote predeterminado	0,293	50,9	06/02/2015 18:26
26	Lote predeterminado	0,289	51,4	06/02/2015 18:26
27	Lote predeterminado	0,137	72,9	06/02/2015 18:27
28	Lote predeterminado	0,272	53,4	06/02/2015 18:27
29	Lote predeterminado	0,552	26,6	06/02/2015 18:27
30	Lote predeterminado	0,167	68,1	06/02/2015 18:27

Figura 23. Lecturas de la cuantificación de ácido hipúrico. (Parte 1).

USER: Jose		LAST CALIBRATED: 06/02/15 18:52:02			Accessory: None
WAVELENGTH: 410nm		MEASURE MODE: ABS			METHOD: E18E20E29
Sample No.	Sample name	ABS	%T	Date/Time	
18	Lote predeterminado	0,363	43,4	06/02/2015 18:59	
20	Lote predeterminado	0,348	44,9	06/02/2015 18:59	
29	Lote predeterminado	0,296	50,6	06/02/2015 19:01	

Figura 24. Lecturas de la cuantificación de ácido hipúrico. (Parte 2).

USER: Jose
 LAST CALIBRATED: 30/01/15 21:17:24
 WAVELENGTH: 410nm
 MEASURE MODE: ABS

Accessory: None

METHOD: Control

Sample No.	Sample name	ABS	%T	Date/Time
1	Lote predeterminado	0.041	91,0	30/01/2015 21:23
2	Lote predeterminado	0.065	86,1	30/01/2015 21:23
3	Lote predeterminado	0.024	94,6	30/01/2015 21:24
4	Lote predeterminado	0.236	58,1	30/01/2015 21:24
5	Lote predeterminado	0.094	80,5	30/01/2015 21:25
6	Lote predeterminado	0.020	95,5	30/01/2015 21:25
7	Lote predeterminado	0.050	89,2	30/01/2015 21:25
8	Lote predeterminado	0.070	85,0	30/01/2015 21:25
9	Lote predeterminado	0.026	94,1	30/01/2015 21:26
10	Lote predeterminado	0.067	85,7	30/01/2015 21:26
11	Lote predeterminado	0.007	98,4	30/01/2015 21:26
12	Lote predeterminado	0.070	85,1	30/01/2015 23:49
13	Lote predeterminado	0.087	81,9	30/01/2015 23:49
14	Lote predeterminado	0.207	62,1	30/01/2015 23:49
15	Lote predeterminado	0.153	70,3	30/01/2015 23:49
16	Lote predeterminado	0.078	83,5	30/01/2015 23:50
17	Lote predeterminado	0.083	82,5	30/01/2015 23:51
18	Lote predeterminado	0.196	63,6	30/01/2015 23:53
19	Lote predeterminado	0.097	80,1	30/01/2015 23:54
20	Lote predeterminado	0.061	87,0	30/01/2015 23:54
21	Lote predeterminado	0.056	87,9	30/01/2015 23:56
22	Lote predeterminado	0.078	83,6	30/01/2015 23:57
23	Lote predeterminado	0.098	79,8	30/01/2015 23:58
24	Lote predeterminado	0.243	57,1	30/01/2015 23:58
25	Lote predeterminado	0.075	84,1	30/01/2015 23:59
26	Lote predeterminado	0.191	64,4	31/01/2015 00:01
27	Lote predeterminado	0.061	86,9	31/01/2015 00:01
28	Lote predeterminado	0.105	78,5	31/01/2015 00:02
29	Lote predeterminado	0.097	80,0	31/01/2015 00:02
30	Lote predeterminado	0.063	86,5	31/01/2015 00:02

Figura 25. Lecturas de la cuantificación de ácido hipúrico. (Parte 3).

USER: Jose		Accessory: None		
LAST CALIBRATED: 31/01/15 00:06:45		METHOD: Calibracion		
WAVELENGTH: 410nm				
MEASURE MODE: ABS				
Sample No.	Sample name	ABS	%T	Date/Time
1	Lote predeterminado	0,001	99,8	31/01/2015 00:06
2	Lote predeterminado	0,119	76,1	31/01/2015 00:07
3	Lote predeterminado	0,223	59,9	31/01/2015 00:08
4	Lote predeterminado	0,280	52,5	31/01/2015 00:08
5	Lote predeterminado	0,541	28,8	31/01/2015 00:08

Figura 26. Lecturas de la cuantificación de ácido hipúrico. (Parte 4).

ANEXO N° 3: Resultados de la cuantificación de creatinina.



Figura 27. Resultados de la cuantificación de creatinina. (Grupo expuestos).



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

SERVICIO ACADÉMICO ASISTENCIAL DE ANÁLISIS CLÍNICOS
Jr. Huanta 1215 – Telf. 619-7000 – Anexo 4813 LIMA – PERÚ

Investig : Mendoza Ccancho Valery S. / Vela Chamoly Juan C.
Ord. de Análisis N° 160665

CREATININA
Muestra (Orina)

CODIGO.	RESULTADO (g/L)	CODIGO.	RESULTADO (g/L)
M1	4,22	M16	1,46
M2	1,42	M17	1,53
M3	2,99	M18	1,31
M4	6,92	M19	3,83
M5	4,10	M20	1,16
M6	4,18	M21	1,29
M7	4,32	M22	1,24
M8	1,48	M23	2,29
M9	5,07	M24	2,15
M10	2,95	M25	2,18
M11	1,31	M26	2,05
M12	1,40	M27	2,27
M13	1,77	M28	3,38
M14	2,39	M29	2,30
M15	2,15	M30	2,02



Director del S.A.A.C
Dr. JUAN M. PARRERO TIPIAN
C.F. Espec. En Análisis Bioquímicos
CQF N° 06892

Lima 06 de febrero del 2015.
F/SAC-002 R-1

Figura 28. Resultados de la cuantificación de creatinina. (Grupo control).

ANEXO N° 4: Encuesta – Exposición al tolueno en imprentas.

ENCUESTA – EXPOSICIÓN AL TOLUENO EN IMPRENTAS
 Universidad Nacional Mayor de San Marcos - Cátedra de Toxicología – Salud Ocupacional

Agradecemos de antemano su disposición a colaborar en este estudio.

1.- Nombre :	
2.- Edad :	
3.- Sexo :	<input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino
4.- Puesto de trabajo:	
5.- ¿Cuántos años lleva trabajando en imprenta?	Colocar número: <input type="text"/> Años <input type="text"/> Meses
6.- ¿Cuántos días a la semana trabaja en la imprenta?	Marcar: <input type="checkbox"/> 7 días a la semana <input type="checkbox"/> 5 días a la semana <input type="checkbox"/> 6 días a la semana <input type="checkbox"/> 4 días a la semana
7.- ¿Cuántas horas al día trabaja en la imprenta?	Marcar: <input type="checkbox"/> 12 horas <input type="checkbox"/> 8 horas <input type="checkbox"/> 10 horas <input type="checkbox"/> 6 horas
8.- ¿Qué materiales de protección utiliza cuando trabaja?	Marcar: <input type="checkbox"/> Guantes <input type="checkbox"/> Lentes <input type="checkbox"/> Uniforme o mameluco <input type="checkbox"/> Mascarilla <input type="checkbox"/> Otro: <input type="checkbox"/> Ninguno
9- Hábitos:	Marcar: <input type="checkbox"/> Fuma Frecuencia: _____ <input type="checkbox"/> Tomo bebidas alcohólicas Frecuencia: _____ <input type="checkbox"/> Toma medicamentos (aspirina, ácido acetilsalicílico, Nombrar medicamento: _____)
10- Presenta alguno de estos síntomas:	Marcar: <input type="checkbox"/> Dolor de cabeza <input type="checkbox"/> Mareos <input type="checkbox"/> Ojos irritados <input type="checkbox"/> Pérdida de apetito <input type="checkbox"/> Nauseas <input type="checkbox"/> Sequedad de la piel <input type="checkbox"/> Fatiga <input type="checkbox"/> Irritación de garganta <input type="checkbox"/> Otro: <input type="checkbox"/> Pérdida de coordinación <input type="checkbox"/> No presenta

Figura 29. Encuesta – Exposición al tolueno en imprentas.


Anexo N° 5: Tabla 19. Datos de la encuesta y resultados de los análisis del grupo expuestos

Expuestos	Sexo	Edad	Años trabajando	Horas al día	Puesto de trabajo	Equipo de protección	Dolor de cabeza	Ojos irritados	Nauseas	Fatiga	Mareos	Pérdida de apetito	Sequedad de piel	Irritación de argenta	Irritación coordinación	Dolor de estomago	Tiras reactivas de orina								Acido hipurico (Cm)	Creatinina (Cr)	g Ac. Hipúrico/g creatinina
																	Bilirrubina	Urobilinogeno	Cetona	Glucosa	Sangre	pH	Nitrito	Densidad			
E 01	M	43	10	10	operario	uniforme			x				x				neg	norm	neg	norm	neg	5	neg	1.020	1.654	1.280	1.292
E 02	M	43	18	12	diseñador	ninguno	x						x				neg	norm	neg	norm	neg	6	neg	1.005	0.462	0.870	0.531
E 03	M	53	20	12	operario	ninguno	x			x			x				neg	norm	neg	norm	neg	5	neg	1.015	1.802	1.740	1.036
E 04	M	40	10	10	operario	ninguno											neg	norm	neg	norm	neg	5	neg	1.005	0.323	0.510	0.634
E 05	M	42	10	10	operario	ninguno											neg	norm	neg	norm	neg	5	neg	1.005	0.203	0.370	0.550
E 06	M	38	15	8	operario	ninguno				x	x		x			x	neg	norm	neg	norm	neg	5	neg	1.015	4.094	3.660	1.119
E 07	M	38	14	10	diseñador	ninguno	x						x				neg	norm	neg	norm	neg	6.5	neg	1.010	0.573	1.000	0.573
E 08	M	62	40	10	operario	ninguno					x				x		neg	norm	neg	norm	neg	5	neg	1.025	2.477	2.090	1.185
E 09	M	45	10	10	diseñador	uniforme				x			x				neg	norm	neg	norm	neg	5	neg	1.020	1.941	5.070	0.383
E 10	M	49	33	12	operario	uniforme	x										neg	norm	neg	norm	neg	6	neg	1.015	1.100	1.870	0.588
E 11	M	34	20	12	diseñador	ninguno				x							neg	norm	neg	norm	neg	5	neg	1.010	0.896	1.790	0.501
E 12	M	24	3	10	operario	ninguno	x			x							neg	norm	neg	norm	neg	5	neg	1.005	0.259	0.240	1.078
E 13	M	29	10	12	diseñador	uniforme	x		x		x			x			neg	norm	neg	norm	neg	5	neg	1.020	1.423	3.570	0.399
E 14	M	31	10	12	diseñador	ninguno	x										neg	norm	neg	norm	neg	5	neg	1.010	1.534	2.370	0.647
E 15	M	48	20	12	operario	ninguno	x	x	x		x	x					neg	norm	neg	norm	neg	5	neg	1.015	3.041	2.860	1.063
E 16	M	50	25	12	operario	ninguno	x			x	x		x				neg	norm	neg	norm	neg	6	neg	1.015	2.616	1.690	1.548
E 17	M	30	6	10	operario	ninguno	x			x							neg	norm	neg	norm	neg	6	neg	1.015	2.227	4.900	0.455
E 18	M	34	13	10	operario	guantes mascarilla	x							x			neg	norm	neg	norm	neg	6	neg	1.015	6.682	3.040	2.198
E 19	M	29	5	10	diseñador	ninguno											neg	norm	neg	norm	neg	5	neg	1.030	2.523	3.560	0.709
E 20	M	39	15	8	operario	ninguno				x	x		x			x	neg	norm	neg	norm	neg	5	neg	1.025	6.396	3.310	1.932
E 21	M	29	4	10	diseñador	ninguno											neg	norm	neg	norm	neg	6.5	neg	1.000	0.305	0.670	0.455
E 22	F	20	4	12	operario	ninguno	x		x			x		x			neg	norm	neg	norm	neg	5	neg	1.025	2.671	3.400	0.786
E 23	M	23	4	12	operario	ninguno	x			x	x						neg	norm	neg	norm	neg	5	neg	1.015	2.043	2.960	0.690
E 24	M	43	10	12	operario	ninguno											neg	norm	neg	norm	neg	6	neg	1.005	0.231	0.390	0.592
E 25	M	52	25	12	operario	ninguno	x			x	x		x				neg	norm	neg	norm	neg	6	neg	1.015	2.680	1.700	1.577
E 26	M	32	6	10	operario	ninguno	x			x							neg	norm	neg	norm	neg	6	neg	1.015	2.643	4.530	0.583
E 27	M	28	10	10	diseñador	ninguno										x	neg	norm	neg	norm	neg	5	neg	1.025	1.238	3.390	0.365
E 28	M	27	5	10	diseñador	ninguno											neg	norm	neg	norm	neg	5	neg	1.025	2.486	3.210	0.774
E 29	M	37	12	10	operario	guantes mascarilla	x							x			neg	norm	neg	norm	neg	5	neg	1.015	5.444	2.810	1.937
E 30	M	27	10	10	diseñador	ninguno										x	neg	norm	neg	norm	neg	5	neg	1.030	1.516	3.380	0.448

Anexo N° 6: Tabla 20. Datos de la encuesta y resultados de los análisis del grupo control

Controles	Sexo	Edad	Tiras reactivas de orina							Acido hipúrico (Cm)	Creatinina (Cr)	g Ac. Hipúrico/ g creatinina	
			Bilirrubina	Urobilinogeno	Cetona	Glucosa	Sangre	pH	Nitrito				Densidad
C 01	M	21	neg	norm	neg	norm	neg	5	neg	1.025	0.351	4.220	0.083
C 02	M	23	neg	norm	neg	norm	neg	5	neg	1.010	0.573	1.420	0.404
C 03	M	24	neg	norm	neg	norm	neg	6	neg	1.020	0.194	2.990	0.065
C 04	F	26	neg	norm	neg	norm	neg	5	neg	1.030	2.153	6.920	0.311
C 05	M	18	neg	norm	neg	norm	neg	6	neg	1.020	0.841	4.100	0.205
C 06	M	24	neg	norm	neg	norm	neg	5	neg	1.025	0.157	4.180	0.038
C 07	M	22	neg	norm	neg	norm	neg	5	neg	1.025	0.434	4.320	0.101
C 08	M	21	neg	norm	neg	norm	neg	5	neg	1.010	0.619	1.480	0.418
C 09	M	23	neg	norm	neg	norm	neg	5	neg	1.025	0.213	5.070	0.042
C 10	M	26	neg	norm	neg	norm	neg	6	neg	1.020	0.591	2.950	0.201
C 11	M	24	neg	norm	neg	norm	neg	5	neg	1.005	0.037	1.310	0.028
C 12	M	20	neg	norm	neg	norm	neg	5	neg	1.010	0.619	1.400	0.442
C 13	F	23	neg	norm	neg	norm	neg	5	neg	1.015	0.776	1.770	0.439
C 14	M	42	neg	norm	neg	norm	neg	5	neg	1.020	1.885	2.390	0.789
C 15	M	30	neg	norm	neg	norm	neg	6	neg	1.015	1.386	2.150	0.645
C 16	M	21	neg	norm	neg	norm	neg	6	neg	1.010	0.693	1.460	0.475
C 17	M	23	neg	norm	neg	norm	neg	5	neg	1.010	0.739	1.530	0.483
C 18	M	50	neg	norm	neg	norm	neg	5	neg	1.005	1.784	1.310	1.362
C 19	M	23	neg	norm	neg	norm	neg	5	neg	1.020	0.869	3.830	0.227
C 20	M	25	neg	norm	neg	norm	neg	5	neg	1.005	0.536	1.160	0.462
C 21	M	20	neg	norm	neg	norm	neg	6	neg	1.005	0.490	1.290	0.380
C 22	F	21	neg	norm	neg	norm	neg	6	neg	1.005	0.693	1.240	0.559
C 23	M	25	neg	norm	neg	norm	neg	6	neg	1.020	0.878	2.290	0.383
C 24	M	35	neg	norm	neg	norm	neg	5	neg	1.015	2.218	2.150	1.032
C 25	M	22	neg	norm	neg	norm	neg	5	neg	1.015	0.665	2.180	0.305
C 26	M	23	neg	norm	neg	norm	neg	5	neg	1.015	1.738	2.050	0.848
C 27	F	21	neg	norm	neg	norm	neg	5	neg	1.015	0.536	2.270	0.236
C 28	M	23	neg	norm	neg	norm	neg	6	neg	1.020	0.943	3.380	0.279
C 29	M	24	neg	norm	neg	norm	neg	5	neg	1.020	0.869	2.300	0.378
C 30	M	20	neg	norm	neg	norm	neg	5	neg	1.015	0.555	2.020	0.275

Anexo N° 7: Certificado de análisis de los reactivos.



Certificate of Analysis

8.20649.0100 Hippuric acid for synthesis
Batch S6857549

Batch Values		
Assay (acidimetric)	99.3	%
Melting range (lower value)	187	°C
Melting range (upper value)	189	°C
Identity (IR)	passes test	

Date of examination (DD.MM.YYYY) 24.03.2014
Minimum shelf life (DD.MM.YYYY) 31.03.2019

Dr. Oliver Schramel
Responsible laboratory manager quality control

This document has been produced electronically and is valid without a signature.

Merck KGaA, Frankfurter Straße 250, 64293 Darmstadt (Germany): +49 6151 72-0
EMD Millipore Corporation - A division of Merck KGaA, Darmstadt, Germany
290 Concord Road, Billerica, MA 01821, USA, Phone: (978) 715-4321
SALSA 990000107733|V. 179315 Date: 24.03.2014

Page 1 of 1

Figura 30. Certificado de análisis de ácido hipúrico.



Certificate of Analysis

1.09728.0100 Pyridine for analysis EMSURE® ACS, Reag. Ph Eur

Batch K45236128

Batch Values

Purity (GC)	≥ 99.5	%
Identity (IR)	conforms	
Appearance	clear	
Colour	≤ 10	Hazen
Solubility in water	conforms	
Boiling point	114 - 116	°C
Reducing substances	conforms	
Ammonia (NH ₃)	≤ 0.002	%
2-Picoline (GC)	≤ 0.2	%
Piperidine (GC)	≤ 0.01	%
Chloride (Cl)	≤ 0.0005	%
Sulphate (SO ₄)	≤ 0.0005	%
Al (Aluminium)	≤ 0.00005	%
B (Boron)	≤ 0.000002	%
Ba (Barium)	≤ 0.00001	%
Ca (Calcium)	≤ 0.00005	%
Cd (Cadmium)	≤ 0.000005	%
Co (Cobalt)	≤ 0.000002	%
Cr (Chromium)	≤ 0.000002	%
Cu (Copper)	≤ 0.000002	%
Fe (Iron)	≤ 0.00001	%
Mg (Magnesium)	≤ 0.00001	%
Mn (Manganese)	≤ 0.000002	%
Ni (Nickel)	≤ 0.000002	%
Pb (Lead)	≤ 0.00001	%
Sn (Tin)	≤ 0.00001	%
Zn (Zinc)	≤ 0.00001	%
Evaporation residue	≤ 0.002	%
Water	≤ 0.1	%

Date of release (DD.MM.YYYY) 06.01.2014
Minimum shelf life (DD.MM.YYYY) 31.01.2017

Dr. Michael Savelsberg
Responsible laboratory manager quality control

Merck KGaA, Frankfurter Straße 250, 64293 Darmstadt (Germany): +49 6151 72-0
EMD Millipore Corporation - A division of Merck KGaA, Darmstadt, Germany
290 Concord Road, Billerica, MA 01821, USA, Phone: (978) 715-4321

Page 1 of 2

Figura 31. Certificado de análisis de piridina.

Certificate of Analysis

1.09728.0100 Pyridine for analysis EMSURE® ACS, Reag. Ph Eur

Batch K45236128

This document has been produced electronically and is valid without a signature.

Figura 32. Certificado de análisis de piridina. (Continuación).



Certificate of Analysis

8.00470.0100 Benzenesulfonyl chloride for synthesis

Batch S6687770

Batch Values

Assay (GC, area%)	100.0	% (a/a)
Density (d 20 °C/ 4 °C)	1.378	
Identity (IR)	passes test	

Date of examination (DD.MM.YYYY) 28.05.2013

Minimum shelf life (DD.MM.YYYY) 31.05.2018

Dr. Oliver Schramel

Responsible laboratory manager quality control

This document has been produced electronically and is valid without a signature.

Figura 33. Certificado de análisis de cloruro de sulfonilbenceno.