

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

DEPARTAMENTO ACADÉMICO DE FARMACOLOGÍA,
BROMATOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA

**Determinación de fenoles y ácido hipúrico en orina como
indicadores de exposición al benceno y tolueno en
trabajadores de confección y reparación de calzados del
Mercado Virrey Amat del distrito del Rímac**

TESIS

para optar al título profesional de Químico Farmacéutico

AUTORES

Daniel Eusebio Salinas

Yulios Edwin Rodríguez Minaya

ASESOR

José Alfonso Apesteguía Infantes

Lima – Perú

2007

INDICE

RESUMEN

SUMMARY

I.	INTRODUCCIÓN		1
II.	HIPÓTESIS		2
III.	OBJETIVOS		2
	OBJETIVO GENERAL	2	
	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	2	
IV.	MARCO TEÓRICO		3
	ANTECEDENTES		3
	BENCENO		4
	PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS.	4	
	4.2.2 USOS.		4
	4.2.3 FUENTES DE CONTAMINACIÓN		4
	4.2.4 TOXICOCINETICA.		5
	4.2.5 TOXICODINAMIA.		11
	4.2.6 TIPOS DE INTOXICACIÓN POR BENCENO.		11
	4.2.7 TRATAMIENTO.		18
	TOLUENO		18
	PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS.	18	
	USOS.	18	
	FUENTES DE CONTAMINACIÓN	18	
	TOXICOCINETICA.	19	
	TOXICODINAMIA.	26	
	TIPOS DE INTOXICACIÓN POR TOLUENO.	27	
	TRATAMIENTO.	36	
	4.4. COMPOSICIÓN DE LOS PEGAMENTOS		37
V.	PARTE EXPERIMENTAL		38
	MUESTRA DE ESTUDIO.		38
	MATERIALES, REACTIVOS Y EQUIPOS	38	

TÉCNICA OPERATORIA.	39
TÉCNICA OPERATORIA PARA LA CUANTIFICACIÓN DE FENOL .	39
TÉCNICA OPERATORIA PARA LA CUANTIFICACIÓN DE ÁCIDO HIPÚRICO	43
VI. RESULTADOS.	46
VII. DISCUSIÓN	62
VIII. CONCLUSIONES	64
IX. RECOMENDACIONES	65
X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
XI. ANEXOS	76

RESUMEN

En el presente trabajo realizamos la cuantificación de los niveles de fenoles y ácido hipúrico en orina en cuarenta trabajadores que laboran en la confección y reparación de calzados del mercado Virrey Amat del distrito del Rímac, quienes utilizan frecuentemente pegamentos, los cuales en su composición química presentan sustancias como el benceno y tolueno en concentraciones que van del 1% al 3%.

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

Se encontraron niveles elevados de fenoles totales y de ácido hipúrico en orina. En la cuantificación de fenoles totales en orina el promedio es de 220.6 mg/L y la cuantificación de ácido hipúrico en orina en esta misma muestra tiene como promedio 2.05 g/L. Estos valores son indicadores de exposición tanto al benceno como tolueno ya que los valores referenciales en orina, según la OMS, para los fenoles totales es menor a 75 mg/L y para el ácido hipúrico es de 0,4 a 1,4 g/L.

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

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

SUMMARY

In this present research, it was carried out the quantitative determination of phenol and hippuric acid levels in forty workers that work in mending and design of Footwear From Virrey Amat Market in Rimac District, who use adhesives frequently, which in their chemical composition present substances as benzene and toluene at concentrations ranging from 1% to 3%.

The quantitative determination of phenols and hippuric acid was carried out by the spectro photometric method of Banfi and Marenzi and Titration method of Weichselbaum and Probst respectively.

It was found high levels of phenols and hippuric acid in Urine. In the quantitative assay of hippuric acid in urine, the mean value was 2.05g/L and the quantitative assay of phenols in urine in the same sample had 220.6 mg/L as a mean value. These values are indicative of both exposure to benzene and toluene as the reference values, according to the WHO for phenols is less than 75 mg/L for acid hippuric is 0.4 to 1.4 g/L in urine.

The toxicological analyses were carried out in the toxicology and legal chemistry lab of the Faculty of Pharmacy and Biochemistry of San Marcos Major National University.

Key words: Benzene, toluene, phenol, hippuric acid.

I. INTRODUCCIÓN

El presente estudio fue realizado en trabajadores que se desempeñan en la confección y reparación de calzados, los cuales en los últimos años se han incrementado en forma considerable; siendo por lo tanto fuente de trabajo de un gran número de personas cuya salud es lo que nos motiva a realizar este trabajo. Estos puestos de confección y reparación de calzados son muchas veces lugares de alta contaminación debido a que en ellos se manipulan sustancias que aparentemente son inocuas pero entre sus componentes presentan sustancias que si son tóxicas para la salud humana como el benceno y tolueno, tal como lo demuestran estudios científicos recientes.

La inhalación involuntaria de solventes volátiles en forma crónica se manifiesta de diferentes formas en el ser humano, pudiendo observarse alteración a nivel psico motriz o bien algún daño de un órgano del ser humano, de ahí la necesidad de evaluar su toxicidad y el grado de afectación y repercusión a las personas expuestas a este tipo de solventes.

El estudio fue realizado en cuarenta trabajadores, elegidos al azar, de reparación y confección de calzados del mercado Virrey Amat del distrito del Rímac.

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

Finalmente una vez que se obtuvieron los resultados de los análisis cuantitativos y complementándolos con los datos obtenidos a través de las entrevistas personales, nos permitieron obtener información necesaria para realizar la evaluación estadística y de esta forma interpretar la situación real de la exposición y contaminación laboral a la cual están expuestos estos trabajadores.

II. HIPÓTESIS.

Los trabajadores de confección y reparación de calzados del mercado Virrey Amat del distrito del Rímac, superan los niveles normales de ácido hipúrico y fenoles totales en orina.

III. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL.

- Determinar la concentración de los indicadores de exposición al benceno y tolueno. .

3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Cuantificar el ácido hipúrico a partir de las muestras de orina.
- Cuantificar fenoles a partir de las muestras de orina.

IV. MARCO TEÓRICO

4.1. ANTECEDENTES.

- Un estudio realizado en el año 1994 por Palomino y Stucchi en niños de la calle que inhalaban pegamentos, en Perú, determinó presencia de ácido hipúrico y fenoles en orina por encima de los niveles permitidos los cuales son 1,4 g/L y 75 mg/L respectivamente. (1)
- En un estudio realizado en Lima-Perú en el año 2001 por Ramírez y Sánchez 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.(2)
- En un estudio realizado en el año 2001 por el Instituto Nacional de Cáncer, la universidad de Berkeley (USA) y el centro para el control y prevención de las enfermedades (China), en el cual se estudiaron trabajadores de una fábrica en Tianjin (China), se descubrieron defectos en la sangre sólo en aquellos trabajadores que habían sido expuestos al benceno. (3)
- Según afirma Joseph La Dou en su libro publicado en el año 2005 "El único solvente de uso común para el cual existen suficientes pruebas de carcinogenicidad en el hombre es el benceno. Se ha relacionado con todos los tipos de leucemia aguda y crónica".(4)
- El Departamento de Salud y Servicios Humanos (DHHS) de los EEUU, la agencia de protección del medio ambiente y la agencia internacional de investigación sobre el cáncer determinaron en el año 2005 que el benceno es un reconocido carcinógeno en seres humanos. La exposición de larga duración a altos niveles de benceno en el aire puede producir leucemia, un cáncer de los tejidos que fabrican las células de la sangre.(5)
- En otro estudio realizado en el año 2006 por Mehlman, se determinó la relación causal de la exposición a los productos químicos en la refinación del petróleo, como el benceno y el melanoma maligno.(6)

4.2. BENCENO

4.2.1 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS.

El benceno es un hidrocarburo líquido de olor agradable que se usa como disolvente de grasas, pinturas, etc. Su fórmula molecular es C_6H_6 , formando un anillo, su punto de fusión es de $5.5^{\circ}C$ y su punto de ebullición es de $80^{\circ}C$, teniendo una densidad (a $20^{\circ}C$) de 0.879 (7,8). El benceno es un químico naturalmente encontrado en el petróleo crudo a los niveles a 4 g/L (7).

4.2.2. USOS.

Los usos del benceno son: en la industria del caucho, en la industria de la pintura de secado rápido, como materia prima en la industria química, en fabricación de colas y adhesivos, en la impresión por técnicas de heliograbado y fotograbado (7).

4.2.3. FUENTES DE CONTAMINACIÓN.

El benceno es un compuesto orgánico presente en la naturaleza, es un componente de petróleo (1-4%) y puede encontrarse en el agua del mar (0.8 ug/L) en las cercanías de depósitos naturales de petróleo y gas natural (7, 9). En las fuentes antropogénicas mayores incluye el automóvil y también las emisiones industriales (7, 10). Otra fuente importante de exposición sigue siendo el humo del cigarro (11).

Según investigaciones realizadas se han confirmado que la comida no es una vía importante de exposición del benceno (11). Las exposiciones más altas se observaron en la industria de caucho (30.7 ppm) y para los aplicadores de cola de caucho (52.6 ppm) (12).

4.2.4. TOXICOCINÉTICA.

4.2.4.1. ABSORCIÓN.

La vía de inhalación es la ruta primaria de exposición del benceno y causante de la toxicidad subsiguiente. La exposición dérmica y oral son de importancia mínima en relación a la inhalación diaria total de la población (7)

Numerosos estudios de exposición al benceno en humanos vía inhalación indican un factor de absorción pulmonar de cerca del 50% para una exposición continua por varias horas a 160-320 mg/m³ (50-100 ppm) (13). Resultados en hombres y mujeres expuestos por 4 horas a concentraciones de benceno de 170-200 mg/m³ (52-62 ppm), mostraron que la retención decrecía con la duración de la exposición y alcanzaba un nivel constante después de 2 horas (14).

La retención (diferencia entre captación y eliminación) fue estimada en un 30% de la dosis inhalada. La absorción fue mayor durante las 5 primeras horas y alcanzo un nivel constante entre las 15 y 30 horas de exposición continua.(14)

No existen estudios definitivos en humanos sobre el rango de absorción del benceno después de su ingestión. Sin embargo, casos de ingestión accidental o intencional indican que es absorbido fácilmente. Dosis orales estimadas entre 9 y 30 g han sido probadas fatales (15). Ha sido demostrado que el benceno es absorbido a través de la piel de humanos. Un estudio encontró que el benceno aplicado sobre la piel era absorbido en un rango de 0.023%; el remanente se volatilizó rápidamente (16). Hanke y cols. En 1961 reportaron una absorción por hora de 0.4 mg/m² cuando el antebrazo fue bañado en benceno líquido (17)

Se ha estimado que un adulto trabajando en un ambiente cuyo aire contiene benceno en una concentración de 32 mg/m³ (10 ppm) absorbería 7.5 uL/h via inhalación y 1.5 uL/h vía cuerpo entero (2m²) por exposición dérmica (18). Los autores también estimaron que 100 m² de piel humana liza y es cubierta en contacto con gasolina conteniendo 5% de benceno absorbería 7.0 uL/h. (18)

4.2.4.2. DISTRIBUCIÓN.

El benceno es distribuido en varios órganos, siendo los tejidos ricos en lípidos los que contienen los niveles más altos. Por ejemplo, un estudio de la autopsia de un joven mostró 20mg/L en sangre; 390 mg/Kg en el cerebro; 16 mg/kg en el hígado y 22mg/Kg. en la grasa abdominal. (13)

Exposición por inhalación

Estudios en humanos expuestos a 170-202 mg/m³ (52-62 ppm) por 4 horas, mostraron que 46.9% de la dosis fue tomada por los sujetos; 30.2% fue retenida y 16.8% fue excretada como benceno inalterado en aire espirado (13). En cuanto a lo que retención concierne, no existe, aparentemente diferencia entre hombres y mujeres. El benceno puede cruzar la placenta humana y se ha encontrado en el cordón sanguíneo en cantidades iguales o mayores que las encontradas en la madre. (15).

Exposición Oral y dérmica

No hay reportes disponibles con respecto a la distribución del benceno en humanos después de una exposición oral o dérmica. (13)

4.2.4.3. TRANSFORMACIÓN Y METABOLITOS.

El ácido fenilmercaptúrico y el ácido del trans-trans-mucónico son metabolitos menores del benceno (figura 1). El benceno se metaboliza en el hígado y luego en la médula del hueso donde ocurre el metabolismo secundario. Los metabolitos del benceno pueden dañar las macromoléculas de la célula, produciendo así su toxicidad (19).

El metabolismo del benceno en animales y humanos parece ser cualitativamente similar. No existe evidencia de que la ruta de administración produzca algún marcado efecto sobre los metabolitos formados.

El metabolismo del benceno ocurre principalmente en el hígado a través del sistema citocromo P-450 IIEI y, en menor grado, en aquellos tejidos blancos como la medula ósea. El primer paso en el metabolismo del benceno es oxidativo, produciéndose compuestos anulares hidroxilados. Existe también un citocromo P-450 en la medula ósea capaz de metabolizar el benceno. Los compuestos hidroxilados (fenol, catecol, hidroquinona y 1, 2, 4-trihidroxibenceno) son excretados en la orina como sulfato etéreos y glucoronidos. (20)

La conjugación con el glutatión y con el ácido mercaptúrico urinario es considerada como una vía adicional de detoxificación.

La apertura de anillo del benceno, fig.1, presumiblemente en la etapa de epóxido o de dihidrodiol, es a través de la producción del trans, trans-muconaldehído, el cual asimismo, es oxidado vía un semialdehído a trans, trans-ácido mucónico (15).

El resultado inmediato del metabolismo oxidativo es la formación de un sistema en equilibrio entre el benceno oxidado y su oxepina. Aunque la oxepina es una estructura postulada, la evidencia más fuerte de la formación del epóxido es la demostración de que la adición de la enzima epóxido hidrolasa a microsomas usados para metabolizar benceno da como resultado la acumulación del benceno dihidrodiol. No hay otro intermediario que pueda producir el dihidrodiol (15).

Por otro lado, Johansson & Ingelman-Sundberg en 1988 argumentaron que el primer paso en el metabolismo del benceno es catalizado por un radical hidroxilo generado por el citocromo P-450 LM2 de hígado de conejo. El ataque del radical hidroxilo al anillo del benceno había sido postulado primero por Dorfman y cols en 1962 como un mecanismo químico confiable basándose en estudios del pulso y aplicado a la hidroxilación del benceno en sistemas biológicos por Simic y cols. En 1985 y Karma & Simic en 1989 (15).

La formación del fenol ocurre espontáneamente por un rearrreglo no enzimático del epóxido. La hidroquinona y el catecol pueden ser formados por hidroxilación del fenol (21). El catecol también puede ser formado por una serie

secuencial de reacciones que comienzan con la hidratación del benceno oxidado para producir benceno dihidrodiol, seguido por la oxidación del dihidrodiol por una dehidrogenasa (15). La última reacción no ha podido ser observada en preparaciones microsomales ya que la dehidrogenasa es una enzima citoplasmática. Fenol, hidroquinona, catecol, y sus productos de hidroxilación y el 1,2,4-trihidroxibenceno pueden ser conjugados con el sulfato etéreo o con el ácido glucorónico (22).

En una serie de estudios sobre el metabolismo y toxicidad del benceno, realizados por Low y cols. En 1991 se encontró que mientras que, el fenilsulfato, el mayor metabolito conjugado del benceno, fue hallado en muchos tejidos después de la administración del benceno-C14, no fue encontrado en la glándula de Zymbal de ratas y ratones. Estos autores postularon que el fenilsulfato era tomado por un sistema transportador dentro de la glándula e hidrolizado para producir el fenol libre, el cual luego era metabolizado para formar los intermedios reactivos responsables de la actividad carcinogénica del benceno en dicha glándula. Esta fue la primera sugerencia de que los productos de la conjugación, de los cuales normalmente se pensaba que sólo eran un mecanismo de excreción urinaria, podrían ser también considerados como que actúan en un mecanismo de transporte que lleva metabolitos desde el hígado a los tejidos blanco (15).

Parke & Williams en 1953 reportaron que el ácido fenil mercaptúrico era el producto urinario final del metabolismo del benceno. Esta observación fue apoyada por el reporte de Jerina y cols. En 1968 quienes incubaron glutatión con citoplasma de hígado de rata y benceno oxidado encontrando que el principal metabolito era el s-fenilglutatión (22).

Norpoth en 1988 desarrolló un método basado en esas observaciones para la determinación del ácido fenilmercaptúrico en orina de humanos como índice de la exposición al benceno. Sin embargo, Lunte & Kissinger en 1983 habían demostrado que la p-benzoquinona, un producto de oxidación de la hidroquinona, forma glutatión conjugado no enzimáticamente. Lau y cols. En 1989 reportaron que 1, 2, 3 o 4 moléculas de glutatión pueden conjugarse con la p-benzoquinona. Stommer y col en el mismo año, encontraron que el metabolito ácido fenilmercaptúrico se

incrementa proporcionalmente en ratas y humanos cuando la dosis inhalada bordea los 1600 mg/m^3 (500 ppm) (15).

La formación del ácido mercaptúrico, sulfato etéreo y glucoronidos son consideradas generalmente vías principales de detoxificación para la excreción de metabolitos del benceno vía los riñones (23).

4.2.4.4. ELIMINACIÓN Y EXCRECIÓN.

Después de la exposición al benceno, sus metabolitos se excretan en la orina.

El nivel normal de fenol en orina es de 75 mg/L (24).

En un estudio realizado en hombres y mujeres expuestos por 4 horas al benceno a la concentración de 166 y 198 mg/m^3 , la proporción del benceno que se excreto por vía pulmonar fue de aproximadamente 17% (21).

Exposición por inhalación.

Los descubrimientos en humanos para la eliminación y excreción después de la exposición por inhalación para el benceno son similares a aquellos observados en animales de experimentación; sustancias químicas no metabolizadas son eliminadas en el aire espirado, mientras que los metabolitos del benceno son excretados en la orina, principalmente como sulfatos y glucoronidos conjugados del fenol. Nomiyama & Nomiyama en 1974 encontraron patrones espiratorios similares para hombres y mujeres expuestos por 4 horas al benceno para concentraciones entre 166 y 198 mg/m^3 (52-62 ppm). La proporción de benceno absorbido que fue excretado via los pulmones fue aproximadamente del 17% (13,14).

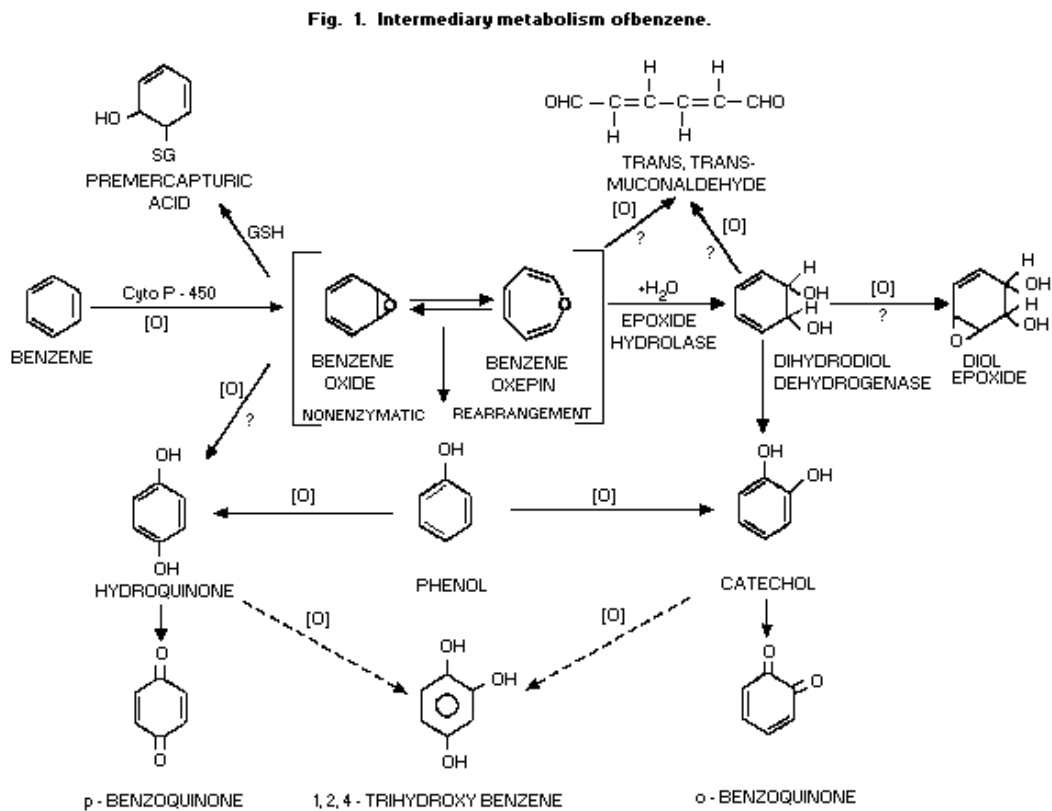
Exposición Oral.

No se han reportado estudios acerca de la excreción del benceno en humanos después de una exposición oral.

Exposición dérmica.

En un estudio en cuatro hombres, se aplicó dermatológicamente benceno-C14 (0.0024 mg/cm²). Un valor de 0.023% (rango 0.006-0.054%) de la aplicación fue recuperada en la orina después de un periodo de 36 horas; más del 80% de la excreción ocurrió dentro de las 8 horas de aplicación.

FIGURA 1



Tomado de Nomiyama. K, & Nomiyama. H. "Respiratory retention, uptake and excretion of organic solvent in man. Benzene, toluene, n-hexane, trichloroethylene, acetone, ethyl acetate and ethyl alcohol. Int. Arch. Arbeitsmed". U.S.A. 1974. 32: 75-83.

4.2.5. TOXICODINAMIA.

Los efectos tóxicos del benceno en los seres humanos después de la inhalación incluyen daño al sistema nervioso central, hematológico, inmunológico y es carcinógeno (10).

La depresión de la médula ósea, es una consecuencia a la exposición del benceno, al cual se refiere un estudio realizado en obreros que laboran en factorías los cuales presentaban anemia aplásica y agranulocitosis (25, 26). Con relación al Sistema Inmunológico, produce inmunosupresión (27). Se ha informado de la disminución de linfocitos circulantes y otros elementos de la sangre a exposiciones del benceno que van de 48 a 240 mg/m³ (15-75 ppm) (27, 28).

En cuanto a los Efectos Cromosómicos, se han observado aberraciones cromosómicas estructurales y numéricas en los linfocitos y células de médula del hueso en individuos expuestos al benceno. Referente a los efectos carcinogénicos, en un estudio realizado en obreros de 12 ciudades en China, Se observó un pequeño aumento en la mortalidad por cáncer entre los obreros expuestos al benceno comparado con los no expuestos. Se nombran estadísticamente de mayor a menor el linfoma maligno, la leucemia y el cáncer pulmonar. Siguiendo el estudio se observó que la mortalidad aumentaba ligeramente entre los obreros con una exposición acumulativa mayor de benceno, siendo el motivo de este aumento la muerte por cáncer y entre ellos el cáncer pulmonar (25, 29).

4.2.6. TIPOS DE INTOXICACIÓN POR BENCENO.

4.2.6.1. INTOXICACIÓN AGUDA, SIGNOS Y SÍNTOMAS.

Por inhalación produce: Irritación de ojos, nariz y aparato respiratorio, también náuseas, mareos, cefalea, pérdida de la conciencia, convulsiones, parálisis, muerte, así también, arritmia ventricular (sensibilidad del miocardio a la epinefrina) y hemorragia en múltiples órganos, incluyendo el cerebro (30, 31).

Las exposiciones en la población en general que dan como resultado efectos de toxicidad aguda están usualmente relacionadas a accidentes y al mal uso o abuso del benceno. Muchas muertes y efectos serios en la salud resultan después de una exposición deliberada al benceno de los inhaladores de colas y otros productos los cuales contienen al benceno como solvente. Los niveles sanguíneos en la gente que murió como resultado de la inhalación de colas tuvieron como rango desde 0,65 a 0.94 mg/L. La autopsia observada en éstos individuos incluyo hemorragia pulmonar e inflamación, congestión renal y adema cerebral (15).

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

Se ha estimado que la exposición a concentraciones de benceno cercanas a 64000 mg/m³ (20000 ppm) por 5-10 minutos pueden resultar fatales, 24000 mg/m³ (7500 ppm) por 30 minutos son peligrosos para la vida, 4800 mg/m³ (1500 ppm) por 60 minutos causan síntomas serios, 1600 mg/m³ (500 ppm) por 60 minutos conllevan a síntomas de enfermedad y 160-480 mg/m³ (50-150 ppm) por 5 horas causan dolor de cabeza, lasitud y debilidad, mientras que 80 mg/m³ (25 ppm) por 8 horas no presentan efectos clínicos (21). Los signos clínicos de toxicidad aguda al benceno incluyen depresión del S.N.C, arritmia cardiaca y eventualmente asfixia y depresión respiratoria si las exposiciones son a niveles letales (32). Síntomas leves a nivel del S.N.C son rápidamente revertidos después de cesar la exposición y no existe evidencia alguna de que estos resulten en un daño cerebral neurológico (15).

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

muerte. Además de los reportes encontrados de autopsias, se ha reportado a la ingestión del benceno como la causa de úlcera gastrointestinal (15).

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

4.2.6.2. INTOXICACION CRÓNICA, SIGNOS Y SÍNTOMAS.

A Dosis Altas: Efectos subagudos (más de 1 año)

- Incremento inicial de eritrocitos, trombocitos, leucocitos, seguido de decremento.
- Anemia aplásica (24, 31).

A Dosis Bajas: Efectos crónicos (menos de 1 año).

Por inhalación:

- Aberraciones cromosómicas.
- Leucemia (Predominante mielocítica, pero también otras formas)
- Anemia aplásica (24, 31).

Los efectos más significativos sobre la salud de la exposición a corto y largo plazo al benceno son: hemotoxicidad, inmunotoxicidad, neurotoxicidad y carcinogénesis. Han sido reportados tres tipos de efectos sobre la medula ósea en respuesta a la exposición al benceno; estos son: depresión principalmente anemia aplásica, cambios cromosómicos y carcinogénesis. (31)

Los primeros síntomas de intoxicación crónica surgen como un aumento de la tendencia, por parte del trabajador, a adquirir infecciones, en razón de la disminución de glóbulos blancos. Por otro lado, la disminución de las plaquetas, que actúan en la coagulación sanguínea, conlleva a un fácil sangrado de heridas, formación de hematomas y hemorragias espontáneas en nariz y boca. (31)

Depresión de la medula ósea; anemia aplásica: Han sido reportadas muchos tipos de discrasias sanguíneas incluyendo pancitopenia, anemia aplásica,

trombocitopenia, granulocitopenia, linfocitopenia y leucemia después de una exposición al benceno. Estos cambios son una cosa continua y no una discreta enfermedad. Que se noten los efectos va a depender de la dosis, tiempo de exposición y la etapa de desarrollo de la célula totipotencial que es afectada (33). Así como en los animales de experimentación, el principal órgano blanco del benceno, que resulta con cambios hematológicos, es la médula ósea. Esto sugirió que las células de alto riesgo son las células totipotenciales que proliferan rápidamente (15).

Un estudio en 32 pacientes que estaban expuestos crónicamente por inhalación a niveles de benceno de 480-2100 mg/m³ (150-650 ppm) por 4 meses a 15 años revelaron: pancitopenia con hipoplasia, hiperplasia o normoplasia de la médula ósea. Ocho de los 32 individuos mostraron trombocitopenia, la cual terminaba en hemorragia e infección (34). Ha sido reportada hemotoxicidad en trabajadores de fotograbado expuestos por 6-60 meses a concentraciones de 36-3485 mg/m³ (11-1069 ppm) en trabajadores de fabricas de calzado expuestos a 96-670 mg/m³ (30-120 ppm) por 3 meses a 17 años, y en trabajadores de fabricas de caucho expuestos a concentraciones por encima de 1600 mg/m³ (500 ppm). En el año 1984, Crump & Allen estimaron que la exposición al benceno decreció de 438 mg/m³ (137 ppm) en 1940 a 102 mg/m³ (32 ppm) en 1948. En un estudio en Florencia sobre 1008 hombres fabricantes de calzado, se observó una excesiva mortalidad por anemia aplásica. Todos los casos de anemia aplásica ocurrieron entre los trabajadores empleados antes de 1946 cuando los niveles de exposición al benceno se asumía eran altos (35).

A niveles menores de 32 mg/m³ (10 ppm), no se han observado efectos hematológicos (36). Estos autores encontraron efectos no hematológicos en 200 trabajadores los cuales habían estado expuestos por 10 años (TWA = promedio ponderado en el tiempo) a concentraciones de benceno de 0.03-4.5 mg/m³ (0.01-1.4ppm). En un estudio preliminar a 70 trabajadores, Hancock y cols. En 1984 midieron los niveles de glóbulos rojos, glóbulos blancos y hemoglobina en tres grupos expuestos a diferentes concentraciones de benceno (promedio 3.4 mg/m³, 10.5 ppm; rango = 3.2-534 mg/m³, 1-167 ppm) y en un grupo control no expuestos.

No se reportaron diferencias significativas en los parámetros hematológicos entre los grupos examinados (37).

No existen datos disponibles acerca de la hemotoxicidad después de una exposición oral o dérmica a corto o largo plazo. (31)

Efectos inmunológicos.

Así como en los animales de experimentación, las manifestaciones inmunológicas de la toxicidad del benceno están relacionadas a efectos en la médula ósea, produciéndose cambios tanto en la inmunidad humoral como en la inmunidad celular adquirida. 76 trabajadores expuestos al benceno ($10\text{-}22\text{ mg/m}^3$ 3-7 ppm), así como al tolueno y al xileno, por periodos de 1 a 21 años fueron examinados para la presencia de leucocitos, aglutininas y niveles de inmunoglobulinas circulantes. En 10 de 35 trabajadores, en los cuales se tomó la sangre durante las horas de trabajo, se encontró un efecto adverso de aglutinación con los auto leucocitos. Además, se encontró que los sueros de los 35 trabajadores tenían incrementos de inmunoglobulinas IgM y bajos los niveles de las inmunoglobulinas IgG e IgA. La exposición simultanea de estos trabajadores a otros solventes además del benceno, hace difícil la interpretación de estos resultados. La auto inmunidad, exhibida como la presión de los anticuerpos en contra de los leucocitos, plaquetas y eritrocitos en el suero de trabajadores expuestos, fue reportada en 1962 por Renova. Además, se reporto que los trabajadores expuestos a concentraciones tan bajas como 96 mg/m^3 (30 ppm) tienen una alta susceptibilidad a las alergias (15).

Se ha observado una pérdida de leucocitos en trabajadores expuestos a niveles de benceno de $96\text{-}208\text{ mg/m}^3$ (30-650 ppm) (38). En un estudio hecho por Aksoy en 1974 se reportaron signos de preleucemia, incluyendo pérdida de leucocitos y otros elementos sanguíneos y hepatomegalia. Kipen y col. En 1989 y Yin y Col. En 1987, también reportaron la disminución de linfocitos circulantes y otros elementos sanguíneos para exposiciones al benceno en un rango de 48 a 240 mg/m^3 (15-75 ppm). Se ha encontrado reducido el número de linfocitos T en trabajadores expuestos crónicamente al benceno, tolueno y xileno (15).

En un estudio en trabajadores de refinería expuestos a concentraciones promedio bajas de benceno ($<32 \text{ mg/m}^3$), se encontró que no existe diferencia en el ciclo cinético celular de linfocitos estimulados por fitohemaglutinina cuando se les comparo con un grupo de trabajadores control de la misma refinería. No existen estudios disponibles acerca de la inmunotoxicidad del benceno en humanos después de una exposición oral o dérmica.

Efectos cromosómicos.

Recientemente se han observado aberraciones cromosómicas tanto estructurales como numéricas en los linfocitos y en células de la médula ósea de individuos ocupacionalmente expuestos al benceno. En la actualidad, generalmente se acepta que el benceno es un clastógeno humano. Se ha observado un incremento en el número de aberraciones cromosómicas estables e inestables en hombres aún 2 años después de cesar la exposición en el lugar de trabajo. Se ha encontrado más del 70% de linfocitos aneuploide en cinco mujeres con hemopatía bencénica; los efectos son demostrables aún cinco años después de la exposición (39). Similares efectos fueron encontrados en linfocitos de trabajadores que estuvieron expuestos en una planta de fotograbado a concentraciones muy altas de benceno [$400\text{-}1700 \text{ mg/m}^3$ ($125\text{-}532 \text{ ppm}$)] por 1 a 22 años (40).

Yardley-Jones y col. en 1990 revelaron respuestas más leves en linfocitos de trabajadores expuestos a bajas concentraciones de benceno (promedio $<32 \text{ mg/m}^3$), ellos analizaron las aberraciones cromosómicas de los linfocitos de 48 trabajadores y 29 controles, encontrando un incremento de las mismas (particularmente cromátidas deleteadas y quebradas) con significancia indefinida en ensayos de parámetros estadísticos, pero significativo cuando se usaba el ensayo de Fisher (15).

Con la finalidad de definir si es que el benceno y sus metabolitos producían cierto daño, preferentemente, en cromosomas humanos, Sasiadek y cols. En 1989 examinaron los cariotipos de 33 trabajadores expuestos a menos de 99 mg/m^3 (31 ppm). A este nivel no se encontraron síntomas clínicos o hematológicos en 31 trabajadores, pero se observó pancitopenia en 2 trabajadores. Roturas y lagunas no

al azar en cromátidas fueron observadas en el grupo expuesto; los cromosomas 2, 4, 9 son los más propensos a la rotura y los cromosomas 1 y 2 son los más propensos a las quebraduras (15). Estos estudios que corroboraron la clastogenicidad del benceno en humanos han sido realizados y reportados por Irac (1982), Dean (1985) y Kalf (1987) (15, 41)

Efectos carcinogénicos.

De las clases de leucemia (granulocítica y linfocítica), se encontró que la evidencia más consistente de que existe una relación causal en humanos es entre el benceno y la leucemia mieloide (42).

La anemia aplásica fue la primera en observarse en 1961, y en 1967 se observaron 26 pacientes con leucemia aguda. Los niveles máximos de exposición al benceno reportados fueron de 96-670 mg/m³ (30-210 ppm), con raras excepciones a 2100 mg/m³ (650 ppm), por periodos de 1 a 14 años.

Won en 1987 reportó una relación significativa dosis-respuesta entre la exposición acumulativa al benceno y la mortalidad entre la exposición acumulativa al benceno y la mortalidad para la leucemia y todas las combinaciones de cánceres linfopoyéticos. La mortalidad de 3536 trabajadores quienes tuvieron exposición continua al benceno fue comparada con la que tuvo un grupo control interno de 3074 trabajadores no expuestos al benceno pero que tuvieron que trabajar en la misma planta. Los 3536 trabajadores expuestos fueron categorizados dentro 3 categorías de exposición acumulativa de menos de 48 mg/m³/año (<15 ppm/año), 48-192 mg/m³/año (15-60 ppm/año) y más de 192 mg/m³/año (>60 ppm/año). Existió una tendencia al incremento en los ratios de mortalidad standard (RMS) para cáncer linfático y hemopoyético conforme aumentaba la exposición (RMS=35, 91, 147 y 175 para los no expuestos y las 3 categorías de exposición respectivamente). Los RMS para leucemia fueron 0, 78, 97 y 275 respectivamente. Se notó que ninguna de las 6 muertes por leucemia fue de leucemia mieloide aguda. La relación exposición-respuesta entre la exposición acumulativa del benceno y el linfoma de hodgkins tiene una significancia estadística marginal (15).

4.2.7. TRATAMIENTO.

Por ingestión: >0.5 – 1 mL/Kg: emesis o lavado gástrico cuidadoso; oxígeno; respiración asistida; control del EGG (la fibrilación ventricular puede producirse precozmente); administrar diazepam para controlar las convulsiones; transfusión de sangre para la anemia grave; no administrar adrenalina (31).

4.3. TOLUENO.

4.3.1. PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS.

El tolueno es un líquido claro, volátil, inflamable y explosivo, su fórmula química es C_7H_8 y su peso molecular es 92.13, su punto de fusión es $-95^{\circ}C$ y de ebullición es de $110.6^{\circ}C$ (7, 8).

4.3.2. USOS.

El tolueno se usa como solvente en pinturas, adhesivos, aguarrás, así también como intermediario químico y en la síntesis orgánica de un grupo grande de químicos, también es usado ampliamente en la industria (7, 8).

4.3.3. FUENTES DE CONTAMINACIÓN.

- Origen natural, siendo algunos tipos de vegetación fuentes naturales de tolueno.
- Fuentes artificiales, lo cual depende de la producción y uso que se le da al tolueno.

Se nombran tres fuentes artificiales que son:

- a) Las fuentes de la producción, que consisten en las pérdidas del tolueno durante el proceso (7).

- b) Las fuentes del uso, se produce la liberación del aire ambiental al usar el tolueno.
- c) Las fuentes inadvertidas, como son la emisión del tolueno a través del uso de la gasolina (7).

4.3.4. TOXICOCINÉTICA.

4.3.4.1. ABSORCIÓN.

El tolueno se absorbe sobre todo por la inhalación del vapor, se estima que la absorción pulmonar del vapor equivale del 40% al 60% del total de la cantidad inhalada (43). Nomiyama y Nomiyama (13) midieron la absorción pulmonar en voluntarios expuestos a 451mg de tolueno/m³ por 4 horas. La absorción al cabo de una hora fue aproximadamente 52% y decreció a 37% al cabo de 2 horas.

La absorción cutánea es posible por contacto directo con el líquido, pero es insignificante con el vapor. Estudios en humanos mostraron que la absorción a través de la piel ocurre por exposición al tolueno líquido (tasa de absorción 14-23 mg/cm² por hora); se ha reportado que la concentración máxima de tolueno en sangre fue de 0.17 mg/L cuando sujetos voluntarios estuvieron expuestos al tolueno líquido por 30 minutos (44). Por vía dérmica se estimó sobre la base del tolueno medido en el aire que la captación a través de la piel era aproximadamente de 1% (44). La absorción oral parece ocurrir más despacio que a través del tracto respiratorio. Sobre la base de las mediciones del tolueno excretado como tal en el aire expirado (18%) y los niveles de ácido hipúrico en la orina de conejos, el tolueno parece ser completamente absorbido a través del tracto gastrointestinal.

4.3.4.2. DISTRIBUCIÓN.

Según estudios la concentración arterial de tolueno aumenta cuando la concentración del solvente inspirado aumenta. En otros estudios llevados a cabo con personas masculinas se determinaron concentraciones del tolueno en la grasa hipodérmica. Las personas con la menor cantidad de tejido adiposo mostraron

acumulaciones más pequeñas de tolueno en la grasa del cuerpo y aquellos que tenían sobrepeso mostraron una acumulación alta (7, 45).

La determinación de la solubilidad de tolueno en varios fluidos corporales, tejidos y componentes tisulares ha sido realizada en mamíferos. La solubilidad fue expresada en términos de coeficiente de partición, los cuales son numéricamente iguales a los coeficientes de solubilidad de Ostwald (46).

Varones voluntarios (19-43 años de edad) fueron expuestos a una concentración de tolueno de 300 mg/m^3 por 4 periodos de 30 minutos durante el descanso y/o durante las horas donde se incrementaba la carga de trabajo (50 J, 100 J, 150 J). La absorción relativa promedio fue de 52% en el descanso, y de 49%, 40% y 29% a los 50, 100, 150 J de carga de trabajo respectivamente a los 30 minutos de la exposición. Las correspondientes concentraciones alveolares fueron de 29, 39, 53, y 69% de las concentraciones inspiradas. La concentración arterial llegó a 0.7 mg/L de sangre durante el descanso y 3.3 mg/L de sangre durante una carga de trabajo de 150 J por 30 minutos (47).

Consecuentemente la concentración arterial se incremento no solo al incrementarse la concentración del solvente inspirado sino también con el incremento de la carga de trabajo cuando la concentración en el aire inspirado fue constante. (47)

La relación entre la absorción relativa y la concentración alveolar (como un porcentaje de la concentración en aire inspirado) fue lineal y en estrecha concordancia con el valor hallado por otros investigadores. La relación entre las concentraciones de sangre arterial y aire alveolar para el tolueno fue lineal.

Así, por medición de la concentración del tolueno en aire alveolar durante la exposición, es posible estimar la concentración en sangre arterial.

En el estudio descrito, también se estimó la concentración de tolueno en la grasa subcutánea. Durante el descanso, el pico de la concentración en la grasa fue aproximadamente 2 mg/Kg . Después del ejercicio, la concentración del tolueno fue

5-10 veces mayor que durante el descanso. Sujetos con pequeñas cantidad de tejido adiposo mostraron la más pequeña acumulación de tolueno en la grasa corporal y aquellos con mayor cantidad mostraron una alta acumulación.

En un individuo con cerca de 12% de grasa corporal la cantidad estimada de tolueno fue el 5% del total absorbido, después de 2 horas de exposición durante el descanso. Luego de 2 horas de exposición durante una carga de trabajo de 50 J, la cantidad fue de 20%. La vida media de eliminación para el tolueno en el tejido adiposo subcutáneo fluctuó entre 0.5 y 2.7 días y aumento al incrementarse la cantidad de grasa corporal. (47)

Los cocientes entre la concentración del tolueno en el tejido adiposo subcutáneo y la sangre arterial fluctuaron entre 1.2 después de la exposición durante el descanso a 4.7 después de la exposición combinada con una carga de trabajo de 50 J. Tomo cerca de 2 días de exposición continua al tolueno, durante el descanso, para que la concentración en el tejido adiposo subcutáneo alcance el 63% de la presión parcial del solvente en la sangre arterial. (47)

Al incrementarse la circulación sanguínea por ejercicios físicos se producen condiciones favorables para una alta absorción en los músculos esqueléticos, corazón, SNC (especialmente el cerebro), y tejido adiposo. Consecuentemente, hay una disminución en la concentración del tolueno en el hígado, riñones y tracto gastrointestinal. (31)

Exposición oral y dérmica

No hay reportes disponibles con respecto a la distribución del tolueno en humanos después de una exposición oral o dérmica.

4.3.4.3. TRANSFORMACIÓN Y METABOLITOS.

Casi todo el tolueno absorbido en el organismo sufre una rápida biotransformación. Del 60% al 80%, aproximadamente, el tolueno es metabolizado

para transformarse en ácido benzoico por oxidación del radical metilo, que se convierte en radical carboxílico. El ácido benzoico se combina entonces con la glicina para formar ácido hipúrico, solamente una pequeña fracción de ácido benzoico puede combinarse con ácido glucorónico (43). Menos del 1% del tolueno absorbido se metaboliza transformándose en ortocresol (figura 2), que no es un elemento constituyente normal de la orina (7).

Inhalación

La excreción del ácido hipúrico en la orina es alta dentro de los 30 minutos de iniciada la inhalación, indicando que el metabolismo del tolueno es rápido. Los niveles del ácido hipúrico urinario alcanza un nivel estable después de 4 horas de exposición continua (concentración media del tolueno en el aire de 350 mg/m^3) bajo una moderada carga de energía. El máximo valor de transformación de ácido benzoico a ácido hipúrico parece ser limitado por la disponibilidad de la glicina.

Durante la inhalación del tolueno, el valor de la absorción fue estimado igual a la capacidad plena de conjugación en las concentraciones de tolueno de cerca de 2950 mg/m^3 , durante el descanso, o cerca de 1015 mg/m^3 durante un trabajo moderadamente duro.

El o-cresol fue identificado en la orina de trabajadores expuestos a 26 – 42 mg de tolueno/ m^3 . El p-cresol puede también ser un metabolito del tolueno al presentarse en mayores concentraciones en la orina de trabajadores expuestos que en la de trabajadores no expuestos. La diferencia sin embargo no es significativa. Se han reportado hallazgos de m-cresol y p-cresol en adición al o-cresol en la orina de trabajadores expuestos a 1050 mg de tolueno/ m^3 .

Oral

El paso inicial en la transformación metabólica del tolueno a ácido benzoico, después de la administración oral, parece ser la hidroxilación del tolueno a alcohol bencílico por el sistema microsomal oxidasa función mixta. En ratas, conejos y hombres aproximadamente 20% de la dosis es excretada como tal vía

pulmones, mientras que aproximadamente el 80% es convertido en ácido benzoico y es excretado en la orina ya sea libre o conjugado con la glicina como ácido hipúrico. Además, se ha encontrado que el tolueno es excretado como ácido bencilmercaptúrico en pequeñas cantidades en ratas. (7)

Pequeñas cantidades de ácido benzoico pueden ser conjugadas con ácido glucorónico y excretadas como ácido benzoilglucoronico en la orina. Menores cantidades (menos del 1%) de tolueno sufren una hidroxilación a las formas o-, m-, y p-cresol, las cuales son excretadas en la orina como sulfato o glucoronidos conjugados (48).

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

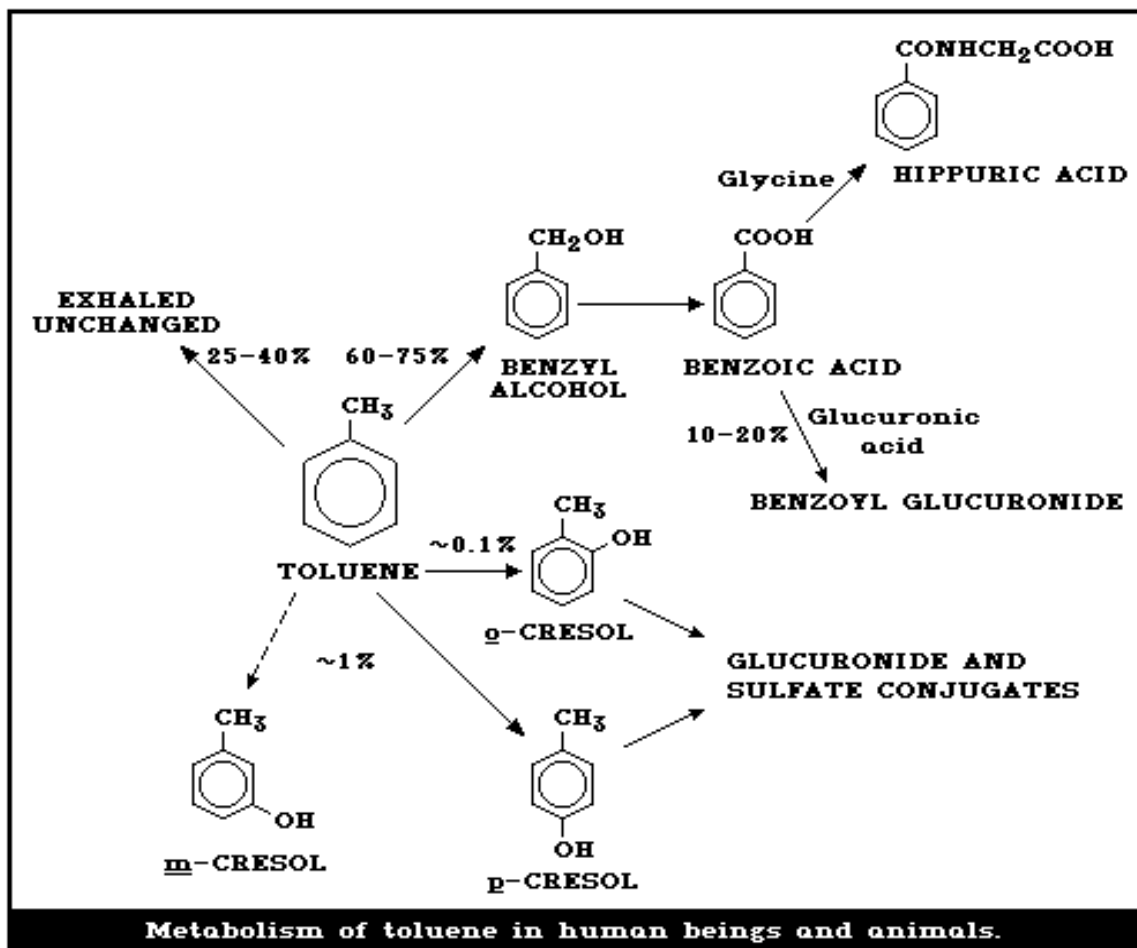
4.3.4.5. ELIMINACIÓN Y EXCRECIÓN.

El 20% aproximadamente, del tolueno absorbido es exhalado y con la orina solamente se excretan algunos vestigios (0.06%, aproximadamente) (43).

El principal metabolito, que es el ácido hipúrico, es rápidamente eliminado con la orina. En las condiciones normales de exposición profesional, el ácido hipúrico es eliminado casi enteramente a las 24 horas de terminarse la exposición (43).

El nivel máximo de ácido hipúrico en orina es 1.4 g/L (43).

FIGURA 2



Tomado de Carlsson. A. Uptake, distribution, and elimination of methylene chloride and toluene. *Arbete. Och. Hals.* 1982. 3: 2

Inhalación

Los humanos expuestos a la inhalación del tolueno (concentraciones que van de 350 a 700 mg/m³) exhalaban 5 a 20% de lo absorbido después de la exposición (13,14). Alteraciones en la actividad física influenciaron la tasa de eliminación. Se ha reportado que el valor de eliminación fue el doble bajo las condiciones de una carga de trabajo de 50 J comparado con las restantes condiciones (49). La concentración del tolueno en el aire alveolar y sangre venosa y arterial declinaron rápidamente luego de la exposición (50).

En el periodo de la desaturación, hombres y mujeres voluntarios espiraron 17.6% y 9.4% respectivamente de la cantidad total de tolueno calculado que había sido absorbido durante la exposición. Los valores de los coeficientes para la fase rápida fueron de 5.10/h ($t_{1/2} = 8.16$ minutos) para hombre y 3.22/h ($t_{1/2} = 12.9$ min.) para mujeres; el valor del coeficiente para la fase lenta fue de 0.355/h ($t_{1/2} = 124$ min.) en ambos sexos. (50)

El tolueno retenido en la grasa corporal es eliminado por ventilación pulmonar y por biotransformación. La vida media para el tolueno fue de 0.5 – 3 días. Existe una relación entre la vida media y el contenido individual de la grasa corporal.

Brugnone y cols. (51) reportaron los casos de 2 trabajadores que fueron admitidos en estado de coma en un hospital debido a una exposición accidental a una mezcla de solventes; los niveles de tolueno fueron respectivamente 823 – 1122 ug/L en la sangre y 52 – 38 ug/L. Las concentraciones del tolueno sanguíneo a la misma hora fueron de 45 y 120 ug/L respectivamente. El valor medio de declinación del tolueno expresado como vida media fue calculado entre 19 y 21 horas en aire alveolar y sangre. Durante los 2 primeros días la depuración pulmonar de tolueno estuvo en el orden de 350 mL/min en el primero de los trabajadores y 270 mL/min en el segundo.

Oral

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

Dérmica

La exposición cutánea de individuos al tolueno líquido o vapor resultó en la aparición del tolueno en el aire expirado. Cuando la exposición cesó, una rápida disminución de los niveles de tolueno en aire alveolar fue notificada. La excreción del tolueno en aire expirado parece consistir al menos de 2 fases exponenciales (52).

Voluntarios que inhalaban tolueno en las concentraciones de aproximadamente 200 – 550 mg/m³ por 3-4 horas, excretaron 60 – 70% de la dosis absorbida como ácido hipúrico en la orina (53). Un rango relativamente amplio del nivel de excreción del ácido hipúrico ha sido reportado para grupos de trabajadores expuestos al tolueno durante las diferentes operaciones. Por ejemplo, Pagnotto y Lieberman (54) hallaron un rango de 2.75 – 6.80 g/L de orina (media = 3.66 g/L) para trabajadores expuestos a 274 mg tolueno/m³. Ikeda y Ohtsuji (55) reportaron un rango de 2.28 – 3.54 g/L (media = 2.84 g/L) para 8 trabajadores expuestos a 469 mg tolueno/m³. De los varios estudios realizados se concluye que los niveles urinarios de ácido hipúrico son proporcionales a las concentraciones de tolueno en el aire aunque con amplias variaciones. (52)

Ogata y cols. (53) realizaron un estudio en voluntarios humanos y hallaron que la cantidad de ácido hipúrico excretado fue proporcional a la exposición total (mg/m³xh). En orden descendente de precisión, lo siguiente también está en relación a la exposición: el valor de la excreción durante el periodo de exposición, las concentraciones de ácido hipúrico en orina corregidas por una densidad constante y las concentraciones urinarias no corregidas por la densidad. A excepción de esta última, las demás variables pueden ser usadas en pruebas de screening para mostrar que trabajadores podrían estar expuestos a mayores concentraciones que la concentración máxima permisible (53)

Yamasaki y cols. Hallaron que además de una buena correlación entre los niveles de ácido hipúrico urinario y los niveles de tolueno en el aire, había una buena correlación entre el cresol urinario y las concentraciones de tolueno en sangre y aire. De la misma manera en un estudio realizado en Japón se determinó que había una mejor correlación entre el tolueno en aire expirado y las concentraciones del o-cresol urinario que entre el tolueno y el ácido hipúrico en orina (56).

4.3.5. TOXICODINAMIA.

Los órganos designados críticos para el tolueno son el sistema nervioso central, debido a la acumulación de tolueno en los tejidos ricos en lípidos (las

concentraciones del tolueno son más altas en el cerebro y los tejidos adiposos que en la sangre) (7).

No se han examinado los efectos de tolueno en la reproducción del varón humano, sin embargo, se ha observado la degeneración de células germinales en los testículos de la rata en un estudio después de la exposición a $750\text{mg}/\text{m}^3$ para 8 h/día, 6 días/semana, durante un año (7). Recientes estudios sobre el potencial efecto embriotóxico indican que el tolueno a niveles elevados induce algún efecto fototóxico pero no teratogénico (57).

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

4.3.6. TIPOS DE INTOXICACIÓN POR TOLUENO.

4.3.6.1. INTOXICACIÓN AGUDA, SIGNOS Y SÍNTOMAS.

Por inhalación: produce ebriedad semejante a la producida por el alcohol que progresa a anestesia, irritación leve de la nariz, ojos o tracto respiratorio, euforia, depresión del Sistema Nervioso Central, posiblemente disminuya la fagocitosis de leucocitos, fatiga, debilidad, confusión, dolor de cabeza, náuseas, insomnio, parestesia (24,30, 31).

El tolueno tiene sobre todo un efecto narcótico. En casos de fuerte exposición, puede manifestarse inconciencia, 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. (58,59)

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

4.3.6.2. INTOXICACIÓN CRÓNICA SIGNOS Y SÍNTOMAS.

A Dosis Altas: Efectos sub-agudos (menos de 1 año). Produce: dolor de cabeza anorexia, nauseas, mal sabor, incoordinación perdida temporal de la memoria, palpitaciones, fatiga, debilidad, deterioro en el tiempo de reacción o posible depresión de la medula ósea (puede ser causado por contaminantes en el tolueno), posible macrocitosis y hepatomegalia (31, 43).

A Dosis Altas: Efectos crónicos (menos de 1 año). Son los siguientes: adicción, encefalopatía temporal, atrofia cerebral con ataxia, ansiedad, labilidad emocional, reflejo de la nariz, EEG y neumoencefalograma anormales, daño hepático renal, dermatitis reductora de grasas (31,43)

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

Por inhalación:

- EEG anormal.
- Cambios en las glicoproteínas seromucoídicas y hepatoglobulinas del suero.
- Las pruebas de funcionamiento del hígado son normales (31,43)

Se ha notificado un número sorprendentemente bajo de casos de efectos en la salud por exposición profesional. El tolueno no ejerce ningún efecto tóxico específico que permita distinguirlo netamente de la mayoría de los demás solventes orgánicos.

La mayor parte de la información relativa procede de observaciones acerca de los toxicómanos que inhalan cola (husmeadores de cola) (60,61), los cuales usan

indebidamente el tolueno como agente psicotrópico mediante inhalación de sus vapores. Este uso indebido del 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. Se tienen muchas sospechas de que hay lesiones hepáticas y renales asociadas al hábito del oler tolueno, si bien no hay muchos ejemplos de ello.

Ha de subrayarse que el grado de exposición es mucho mayor al inhalar tolueno oliendo cola que en las condiciones reinantes en los lugares de trabajo, ya que los que husmean cola inhalan tolueno en cantidades que, según su propia percepción, causan efectos narcóticos y psicotrópicos, no siendo excepcionales unos períodos breves de pérdida de la conciencia. Por añadidura, la exposición no es casi nunca al tolueno puro, sino a numerosos y a menudo más conocidos productos comerciales, así como a drogas. Por consiguiente, no es posible extrapolar directamente los efectos observados en estos casos a los efectos producidos por la exposición laboral.

Tabla1. Relación dosis-respuesta para los efectos agudos de seres humanos expuestos a corto plazo al vapor de tolueno	
DOSIS	EFEECTO
9.4 mg/m ³ (2.5 ppm)	Umbral de olor
138.8 mg/m ³ (37.0 ppm)	Probablemente perceptible a más seres humanos.
188-375 mg/m ³ (50-100 ppm)	Quejas subjetivas (fatiga, somnolencia, dolor de cabeza moderado) pero probablemente no se observa deterioro del tiempo de reacción o coordinación.
750 mg/m ³ (200 ppm)	Ligera irritación de la garganta y de los ojos; tiempo de reacción ojo-mano prolongado, algún deterioro en la función cognitiva; ligero dolor de cabeza, mareo, sensación de intoxicación; efectos

	tardíos; fatiga, confusión general, insomnio moderado.
1125 mg/m ³ (300 ppm)	Signos detectables de incoordinación pueden ser esperados durante periodos de exposición mayores a 8h.
1500 mg/m ³ (400 ppm)	Irritación de los ojos, garganta y lacrimación; parestesia de la piel, signos groseros de incoordinación; confusión mental esperada durante periodos de exposición mayores a 8h.
1875-2250 mg/m ³ (500-600 ppm)	Anorexia, vértigo sobre la marcha, nauseas, nerviosismo (persiste al día siguiente), pérdida momentánea de la memoria, reducción significativa en el tiempo de reacción.
3000 mg/m ³ (800 ppm)	Nausea pronunciada (después de 3h de exposición), confusión, falta de autocontrol, nerviosismo extremo, fatiga muscular e insomnio duradero por varios días.
5625 mg/m ³ (1500 ppm)	Probablemente no letal para periodos de exposición de más de 8h; probable incoordinación; debilidad extrema.
15000 mg/m ³ (4000 ppm)	Podría causar probablemente rápido deterioro del tiempo de reacción y coordinación, exposición de 1h o mas tiempo podrían llevar a narcosis y posiblemente a la muerte.
37500-112500 mg/m ³ (10000-30000 ppm)	Ataque de narcosis dentro de unos pocos minutos, exposiciones mayores podrían ser letales.

El abuso de solventes es un gran problema en varios países del mundo. Por ejemplo, solo en Escocia se han reportado a la policía 1300 nuevos casos de abuso de solventes entre 1977 y 1980 en un colegio de secundaria (61). En el mismo periodo, 6 muertes siguientes a inhalación de colas fueron registradas en Escocia.

King (61), y King y cols. (62), diagnosticaron una serie de 20 casos de encefalopatía aguda en niños de 8-14 años de edad siguiente al abuso de tolueno; 5 presentaban coma, 5 tenían ataxia y disartria, 3 tenían convulsiones y 2 con diplopía y disturbios en la conducta. En 6 de estos sujetos el diagnóstico de encefalopatía inducida por solventes fue hecha solamente por una prueba del tolueno sanguíneo (0.8 – 8.0 mg/L). Seis de estos niños dejaron el hospital con deterioro cerebral persistente, 13 niños se recuperaron completamente. Los autores enfatizan la importancia del diagnóstico.

El grado de inhalar solventes conteniendo tolueno ha sido extensamente revisado (63). Las concentraciones de tolueno inhalado bajo estas condiciones pueden alcanzar 112500 mg/m³. Tales exposiciones severas pueden resultar en una total desorientación e inconsciencia (64).

Los episodios del abuso del tolueno están caracterizados por el progresivo desarrollo de síntomas de disfunción del SNC. Los inhaladores del tolueno experimentan una excitación inicial que es típicamente caracterizada por ebriedad, mareos, euforia, náusea, vómito y menos común alucinaciones visuales y auditivas (63, 64).

Como la duración de la exposición aumenta, los síntomas indicativos de depresión del SNC llegan a ser evidentes incluyendo confusión y desorientación, dolor de cabeza, visión nublada, habla disminuida, somnolencia, incoordinación muscular, ataxia, reflejos deprimidos y nistagmo.

En casos extremos hay pérdida de la conciencia posiblemente asociada con convulsiones (60). La duración y severidad de estos efectos varía grandemente, dependiendo de la intensidad de la exposición; la duración puede ir desde 15 min. hasta pocas horas (63). Hay reportes de ataques que incluyen el estado epiléptico, lo que ocurre como primera manifestación de la intoxicación aguda de inhaladores de tolueno (60).

Un caso de encefalopatía permanente de una exposición repetida y prolongada (14 años) al vapor de tolueno puro fue reportado. Un hombre de 33 años

de edad compraba aproximadamente 4 litros de tolueno de una tienda de pinturas cada 4 a 6 semanas (durante 14 años) para satisfacer su adicción a los vapores de tolueno.

El resultado de esta adicción fue una atrofia cerebral permanente. Los signos clínicos fueron ataxia, temblor, inestabilidad, labilidad emocional, marcado reflejo en la boca y nariz (alas de la nariz distorsionadas en sujeción a la prueba de olisquear), y un positivo signo de Babinski del lado derecho. El daño cerebral (hemisferios cerebrales) fue confirmado por EEG y neumoencefalografía. Este mismo individuo fue el sujeto de un reporte publicado por Grabski (65), el que reporto degeneración cerebelar, hepatomegalia y deterioro de la función hepática después de 6 años de la inhalación a los vapores del tolueno (66).

Obrien y cols. (67) reportaron daño hepato-renal reversible, confirmado por pruebas bioquímicas en un hombre de 19 años de edad que inhalaba pegamentos desde que era empleado como pintor de letreros. El nivel de tolueno sanguíneo fue de 0.61 mg/L.

Estos hallazgos dejan la conclusión de que podrían resultar efectos adversos del abuso de productos basados en el tolueno, los efectos son probablemente transitorios y siguen estrechamente a una intensa exposición a los solventes.

Schikler y cols. (68) reportaron los hallazgos en 11 de 42 casos de abuso de tolueno, los cuales fueron examinados por tomografía computarizada (TC) debido a las anormalidades neurológicas; 6 de los 11 tenían atrofia cortical cerebral, 2 de los 6 tenían atrofia cerebelar. La edad media de los pacientes fue de 22 años (14 a 31 años) con una exposición media de 10 años (4 a 14 años).

Fornazzari y cols. (69) notaron un marcado deterioro en la realización de las pruebas neurológicas y neurofisiológicas en el 65% de un total de 24 abusadores de solventes. Los síntomas cerebelares fueron particularmente prominentes. Se halló una correlación significativa del daño mediante mediciones tomográficas de la atrofia cerebral y cerebelar. Se ha reportado esporádicamente daño neurológico

crónico en pacientes que habían abusado del tolueno por 1.5 a 14 años que tomaba la forma de demencia con ataxia cerebelar (70).

Patológicamente, en un análisis post-mortem de un hombre de 27 años de edad adicto al tiner (conteniendo aproximadamente 40% de tolueno) por 12 años, el rasgo más extraordinario fue la difusa atrofia cerebral y la del cortex cereberal. Hubo un 70% de pérdida de las células cerebelares de Purkinje y degeneración de los axones gigantes en las columnas posteriores y lateral del cordón espinal (70).

Otros efectos atribuidos al “glue sniffing” crónico (diferente tipos de mezclas) además de disfunción cerebelar incluyen atrofia óptica con ceguera (71), pérdida sensorial del oído y convulsiones (60). Evidencias de un daño neurológico crónico después de una inhalación de duración muy corta han aparecido recientemente. Channer y Stanley (72) reportaron el caso de un adolescente de 16 años de edad que se presentaba con alucinaciones visuales persistentes difusa caracterizada por un anormal EEG y retardo en evocar respuestas visuales fue estudiada en 12 jóvenes inhaladores asintomáticos, quienes habían abusado del pegamento por varios meses, pero no el día de los registros. La latencia media de la evocación de respuestas visuales (VERs) en los inhaladores fue significativamente prolongada en todos comparada con 27 controles y fuera del rango normal en nueve. En 2 sujetos los registros fueron repetidos después de la abstinencia por 6 meses y permanecieron anormales. El proceso de recuperación después del daño parece ocurrir lentamente si la inhalación es detenida. La escala del tiempo es por lo menos de 6 meses y puede ser que el daño sea permanente (72).

Han sido ocasionalmente reportadas alteraciones hematológicas en inhaladores de pegamentos basados en el tolueno. En un examen clínico de 89 “glue sniffers” (con edades de 8 a 18 años) fueron halladas alteraciones sanguíneas en 68 de los casos (73). Se indicó un efecto sobre los glóbulos blancos por hallazgos de eosinofilia (25 sujetos), leucocitosis (12 casos) y linfopenia (4 sujetos). También reportaron valores bajos de hemoglobina en 20 sujetos y granulado basofílico en 42 de los pacientes; se noto una ocurrencia más frecuente de poiquilocitosis (25 casos), anisocitosis (20 casos), hipocromia (14 casos) y policromasia (10 casos).

En exámenes de sangre periférica de 24 abusadores de solventes admitidos en un hospital mostraron que 5 tenían linfopenia, 3 linfocitosis y 3 anemia normocítica normocrómica (incluyendo 2 mujeres) (69).

De un total de 90 casos examinados por 4 grupos de investigadores no hubieron casos de anemia o linfopenia, hubo un solo reporte de neutropenia y 6 casos caracterizados por una gran eosinofilia de más del 5% (74). Powars diagnostico 1 caso fatal de anemia aplásica aguda con pancitopenia y 5 pacientes con anemia falciforme que mostraron una crisis aplásica eritrocítica reversible asociada con la inhalación de pegamentos (75).

A pesar de los ocasionales reportes que indican lo contrario, Assenato y cols. (36) y Trevisan y Chiesura (76) llegan a la conclusión de que parece haber una baja incidencia de daño hepato-renal en personas que abusan de productos a base de tolueno.

Litt y cols. (77) hallaron discreta elevación de la Transaminasa glutámico-pirúvica sérica, niveles de solo 2% y disminución de la fosfatasa alcalina, niveles de 5% en un grupo de 982 inhaladores. Press y Done (63) observaron ligeras pero transitorias anormalidades en la orina de un pequeño porcentaje de los inhaladores examinados. Las pruebas de función hepática fueron normales. Weisemberg observo algunos disturbios de la Aspartato aminotransferasa y de la LDH en un adicto al tolueno que fue hospitalizado en estado catatónico (16).

Estas anormalidades desaparecieron tempranamente en los pacientes que permanecieron en el hospital. Fornazzari y cols. Hallaron elevaciones transitorias de la fosfatasa alcalina sérica en 13 inhaladores y de la SGOT en 7 de ellos. Estos cambios volvieron a la normalidad después de 2 semanas de abstinencia (69).

Russ y cols. (78) reportaron falla renal irreversible en un hombre de 20 años que inhalaba pegamentos conteniendo 16.5% de tolueno 2 veces a la semana durante 9 meses. Biopsias renales repetidas mostraron daño tubular progresivo. Parece que la inhalación deliberada de pegamentos y pinturas esta asociada con defectos tubulares renales documentados por la presencia de acidosis metabólica (79).

Los casos de acidosis descritos por estos investigadores están caracterizados por serias anormalidades electrolíticas (hipokalemia, hipofosfatemia, hipercloremia) y pueden estar relacionados al deterioro en la secreción del ion hidrógeno en el tubulo distal (acidosis tubular distal). Otras anormalidades metabólicas incluyen piuria, hematuria y proteinuria (80). El rol del tolueno en ser la causa del daño renal en estos casos no es muy claro desde que se ha abusado de una mezcla de solventes.

Toutant y lippman (81) reportaron las consecuencias del embarazo en una mujer adicta (por 14 años) a los solventes que contenían tolueno. En adición a su pasado abuso de solventes, ella tenía una historia de 3 años de alcoholismo (6 paquetes de cerveza por semana). El niño nacido al término del embarazo estuvo en el décimo percentil para el peso y en el quinto percentil para el tamaño de la cabeza. Tuvo rasgos similares a un síndrome alcohólico fetal (microcefalia, puente nasal plano, mandíbula hipoplástica, etc). Los autores sugieren que pudiera ser un análogo “síndrome fetal a solventes” o que una ingesta excesiva de solventes pudiera resaltar la toxicidad del alcohol. Recientemente Streicher y cols. (82) reportaron que de 3 mujeres que continuaban inhalando pintura durante todo el embarazo, una tuvo un niño con disfunción cerebelar.

Russ y cols. (78) publicaron un reporte con respecto al desarrollo de una mioglobinuria severa y una falla renal aguda no oligúrica en un trabajador de una fábrica de pinturas, el que estuvo expuesto al tolueno puro por contacto con la piel y aspiración cuando una tubería estallo. El paciente inhaló una cantidad suficiente de tolueno para causar pérdida de la conciencia por 18h y subsiguiente de desarrollo de neumonitis química. También sufrió quemaduras superficiales en aproximadamente 10% del área corporal. Se presentó una falla renal aguda aparentemente desarrollada por la falta de ingestión de fluidos (acompañada de una mioglobinuria) más que de un efecto directo del tolueno. La temprana administración de fluidos intravenosos y diuréticos y el uso de hemodiálisis llevo a la completa recuperación.

Askergren (83) y Askergren y cols. (84) observaron que la exposición al tolueno en trabajadores de imprenta estaba asociada con una excreción elevada de eritrocitos y leucocitos en la orina. Los niveles de exposición en los lugares de trabajo fueron reportados por debajo de los 300 mg/m³, si bien algunos sujetos

fueron expuestos por periodos cortos a niveles 2 – 3 veces mayores. Franchini y cols. Reportaron indicadores del deterioro de la función renal tales como proteinuria total, albuminuria y excreción urinaria de muramidasa y betaglucoronidasa proveyendo alguna evidencia de daño renal debido a exposición ocupacional a solventes orgánicos sugiriendo que las lesiones en el riñón son a nivel tubular más que glomerular.

Estudios realizados en el extranjero, indican un posible daño cromosómico en personas expuestas al tolueno por un determinado periodo de tiempo.

Análisis convencionales de aberraciones cromosómicas e intercambio entre cromátidas hermanas (1CH) en 24 trabajadores de fotograbado expuestos sólo al tolueno (11) y análisis de aberraciones cromosómicas en 32 trabajadores de la misma área, promedio de exposición=14 años (85) no revelaron aumentos en los valores del daño cromosómico en linfocitos cultivados comparados con sus respectivos controles. En el estudio realizado, la concentración del tolueno conteniendo trazas de xileno fue generalmente baja, pero ocasionalmente por encima de los 750 mg/m³ en la zona de trabajo. En el segundo estudio las exposiciones individuales variaron de 26 a 420 mg de tolueno conteniendo menos de 0.05% de benceno/m³. (62)

Bauchinger y cols. En 1982 reportaron un aumento estadísticamente significativo en el número medio de 1CH y aberraciones cromosómicas estructurales en un cultivo de linfocitos de un grupo de 20 trabajadores de fotograbado expuestos a 750 – 1125 mg/m³ (contenido de tolueno < 0.3%) por más de 16 años, en comparación con 24 personas no expuestas (86).

4.3.7. TRATAMIENTO.

Por ingestión: mayor de 0.5 – 1 mL/Kg: emesis o lavado gástrico cuidadoso; oxígeno; respiración asistida; control del ECG (la fibrilación ventricular puede producirse precozmente); administrar diazepam para controlar las convulsiones; transfusión de sangre para la anemia agrave; no administrar adrenalina (31).

4.4. COMPOSICIÓN DE LOS PEGAMENTOS.

Cousillas y col. (87) encontraron que en empresas de la industria del calzado, los pegamentos estaban compuestos en mayor proporción por: acetona, tolueno, benceno, n-hexano y acetato de etilo. Otros autores como Perbellini y col.(88) en Italia, identificaron la mezcla de solventes contenidas en los pegamentos y los diluyentes, encontrando acetona, etilacetato y ciclohexano, como los más frecuentemente usados. Sin embargo, estos mismos autores en otras muestras de pegamentos reportan la presencia de metietilcetona (MEC), nhexano, benceno, metilciclopentano, y en menor porcentaje, tricloroetano, butilacetato, tolueno, dicloropropano, butil acetato, iso-butil acetato. Esta gran variedad de compuestos va a depender de la casa comercial que los fabrique. (88)

En nuestro país existen numerosas fábricas de pegamentos y solventes utilizados en la fabricación del calzado y afines. Dentro de la composición de estas sustancias químicas, predominan principalmente en concentraciones que van del 1% al 3 % los poliuretanos, acetato de etilo y sal, soluciones con grupos isocianatos, tolueno, benceno, etc., datos obtenidos a través de las empresas fabricantes y de las hojas de seguridad de algunos de los productos utilizados. (89)

V. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. MUESTRA DE ESTUDIO

- Para realizar este trabajo de investigación se eligió a los trabajadores de confección y reparación de calzados del mercado Virrey Amat del distrito del Rímac.
- Se analizaron 40 muestras.
- La recolección de las muestras fue de la siguiente forma: Se procedió a recolectar orina de 24 horas en frascos de tapa ancha.
- Cada muestra fue etiquetada con fecha y su código correspondiente.
- Todas las muestras se mantuvieron en el refrigerador entre 2 a 8 °C hasta el momento de su análisis. El análisis se realizó antes de las 24 horas de recolectadas las muestras.
- Los análisis se realizaron en el laboratorio de toxicología y química legal y en el Centro de Información, Control Toxicológico y Apoyo a la Gestión Ambiental (CICOTOX) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

5.2. MATERIALES, REACTIVOS Y EQUIPOS.

5.2.1. MATERIALES

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

5.2.2. REACTIVOS

- Cloruro de sodio 0,9%
- Acido sulfúrico concentrado.

- Cloruro de sodio 30%
- Agua destilada.
- Hidróxido de sodio 0,1N.
- Fenolftaleina 1%
- Acido clorhídrico concentrado.
- Hidróxido de sodio 40%
- Goma arábica al 1%.
- Acetato de sodio al 50%.
- P-nitroanilina diazotada
- Carbonato de sodio al 20%.
- Tiosulfato de sodio 0,1 N
- Yodo 0,1 N
- Acido clorhídrico 0,1 N.
- Solución stock de fenol

5.2.3. EQUIPOS

- Baño María Labor Min tipo LP-302
- Refrigeradora.
- Campana extractora marca Labcom.
- Cocinilla eléctrica.
- Espectrofotómetro Spectronic 601. Marca Miton Roy.

5.3. TÉCNICA OPERATORIA

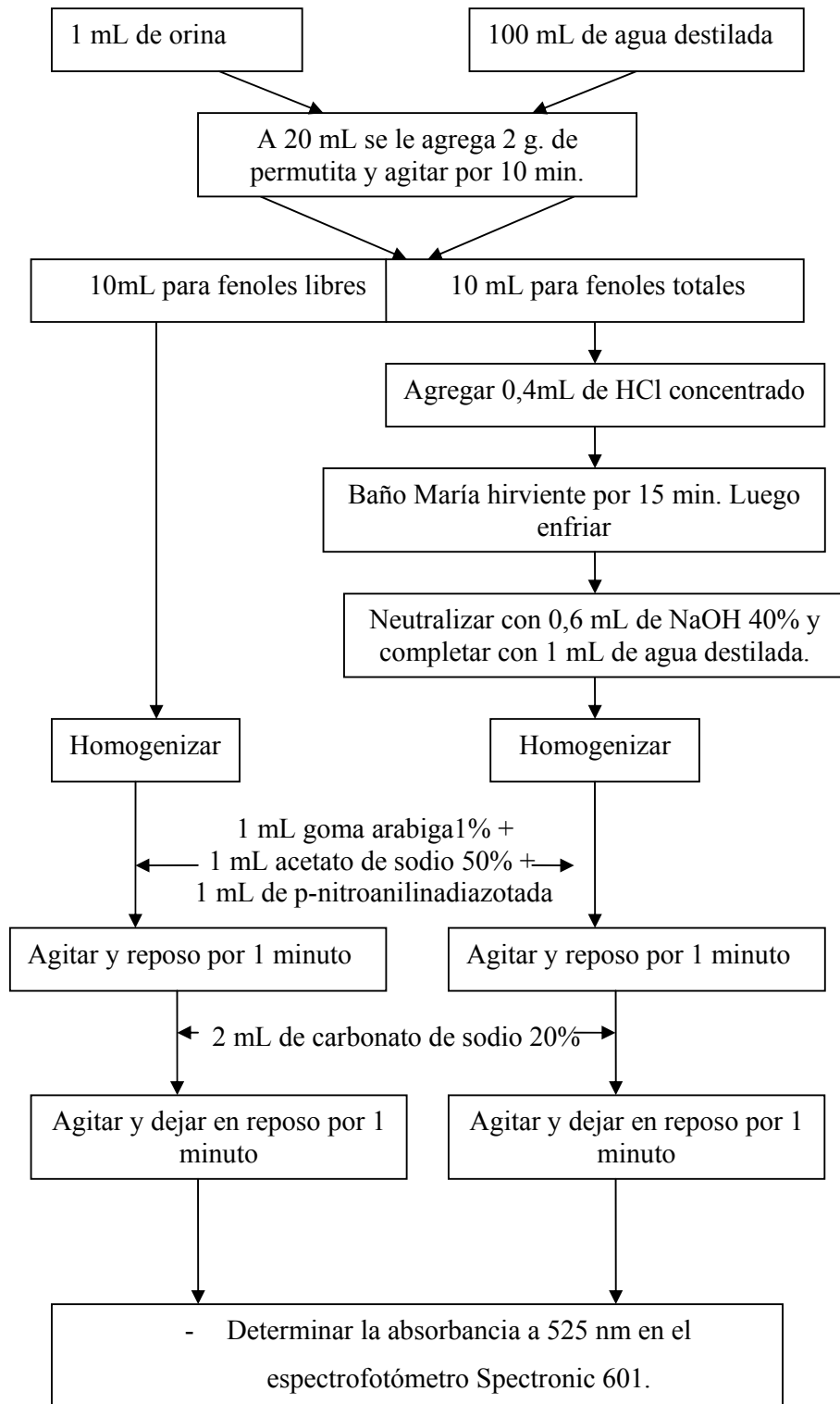
5.3.2. TÉCNICA OPERATORIA PARA LA CUANTIFICACIÓN DE FENOLES TOTALES. MÉTODO DE BANFI Y MARENZI.

5.3.2.1. FUNDAMENTO: Los fenoles presentes en la orina se determinan cuantificando el complejo rojo naranja formado por la reacción de la p-nitroanilina diazotada con los fenoles en medio alcalino. El complejo coloreado puede determinarse espectrofotométricamente a 525 nm.

5.3.2.2. MÉTODO OPERATORIO:

- a. Diluir 1 mL de orina hasta 100mL con agua. Se toma 20 mL de esta orina diluida y se coloca en un matraz erlenmeyer, se añade 1 g de permutita por cada 10 mL. se tapa y se agita suavemente durante 10 min. se decanta.
- b. Tomar 10 mL de la orina diluida en un tubo de ensayo para determinar fenoles libres y otros 10 mL en otro tubo de ensayo para fenoles totales.
- c. Para determinar fenoles totales incorporar 0,4 mL de ácido clorhídrico concentrado. Llevar a baño maría hirviendo por 15 minutos, enfriar y neutralizar con 0,6 mL de hidróxido de sodio al 40%. Completar el volumen con 1 mL de agua destilada.
- d. A ambos tubos agregar 1 mL de solución de goma arábica al 1% seguida de 1 mL de solución de acetato de sodio al 50% y 1 mL de p-nitroanilina diazotada recientemente preparada y mantenida en baño de hielo. Agitar y dejar en reposo durante 1 minuto.
- e. Agregar 2 mL de solución de carbonato de sodio al 20%, agitar y dejar en reposo por 20 minutos.
- f. Determinar la absorbancia a 525 nm en el espectrofotómetro.

Determinación de fenoles totales en orina por el método de Banfi y Marenzi.



5.3.2.3. OBTENCIÓN DE LA CURVA DE CALIBRACIÓN:

- a. Preparar una solución de fenol al 1 ‰ en ácido clorhídrico 0,1 N y proceder a su titulación, para ello preparar y estandarizar las siguientes soluciones:
- Solución de hidróxido de sodio 0,1 N
 - Solución de ácido clorhídrico 0,1 N
 - Solución de tiosulfato de sodio 0,1 N
 - Solución de yodo 0,1 N

Colocar en un matraz 24 mL de la solución de fenol y 50 mL de la solución de hidróxido de sodio 0,1 N. Calentar a 65 °C durante unos minutos, enfriar e incorporar 25 mL de la solución de yodo 0,1 N. Acidificar con 5 mL de ácido clorhídrico Q.P. y titular el remanente de yodo con la solución de tiosulfato de sodio 0,1 N.

$$\% \text{ fenol} = \frac{N_t \times P_{Eq} \times (N-n)}{\text{Cantidad MP (L)}} \times 100$$

Donde:

N_t: Normalidad del tiosulfato de sodio.

P_{Eq}: Peso equivalente del fenol.

N: mL de I₂ normalizado total.

n: mL de I₂ normalizado excedente.

N-n: mL de I₂ normalizado que reacciona con la muestra.

b. Preparación de la curva de calibración:

- La solución stock de fenol se prepara diluyendo la solución de fenol titulada a una concentración de 0,1 mg de fenol por mL.
- Las soluciones estándar se preparan colocando en fioles de 100 mL cantidades exactas de solución stock de fenol: 1, 2, 3, 4, 5 y 6 mL.
- Completar a 100 mL con agua destilada (Estas soluciones deben de ser preparadas antes de trabajar).

- Medir 10 mL de cada solución estándar en tubos grandes y darles el tratamiento idéntico que a la muestra problema.
- Para la determinación del blanco usar 10 mL de agua destilada y proceder exactamente igual que para la muestra problema
- Graficar los resultados.

- Resultados obtenidos:

Volumen(mL)	Concentración (mg/10mL)	Absorbancia
1	10	0,103
2	20	0,221
3	30	0,332
4	40	0,442
5	50	0,555
6	60	0,661

5.4.1. TÉCNICA OPERATORIA PARA LA CUANTIFICACIÓN DE ÁCIDO HIPÚRICO. MÉTODO DE TITULACIÓN DE WEICHSELBAUM Y PROBSTEIN.

5.4.2.1. FUNDAMENTO: El ácido hipúrico es precipitado bajo la adición de cloruro de sodio en una orina fuertemente acidificada y llevada a refrigeración. El ácido hipúrico precipitado se lava, se disuelve y se titula con una solución alcalina de hidróxido de sodio 0,1 N estandarizada utilizando como indicador fenolftaleína.

5.4.2.2. MÉTODO OPERATORIO.

- a. Medir el volumen total de orina y transferir la décima parte a un tubo centrifuga. Se agrega 3 g de cloruro de sodio por cada 10 mL de orina de la alícuota y se disuelve, calentando si es necesario.

- b. Agregar 0,1 mL de ácido sulfúrico concentrado por cada 10 mL de orina usada. Mezclar y llevar a la nevera por 30 minutos, al cabo del cual frotar las paredes del tubo para iniciar la cristalización. Devolver a la nevera.
- c. Centrifugar y descartar el sobrenadante. Lavar el precipitado con 10 mL de solución helada de cloruro de sodio al 30%. Volver a centrifugar. Lavar otra vez y descartar el sobrenadante.
- d. Disolver el precipitado en 10 mL de agua destilada hirviente y transferir a un matraz.
- e. Titular con una solución de hidróxido de sodio 0,1 N estandarizada, utilizando fenolftaleína como indicador.

5.4.2.3. CALCULO DE LOS RESULTADOS

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

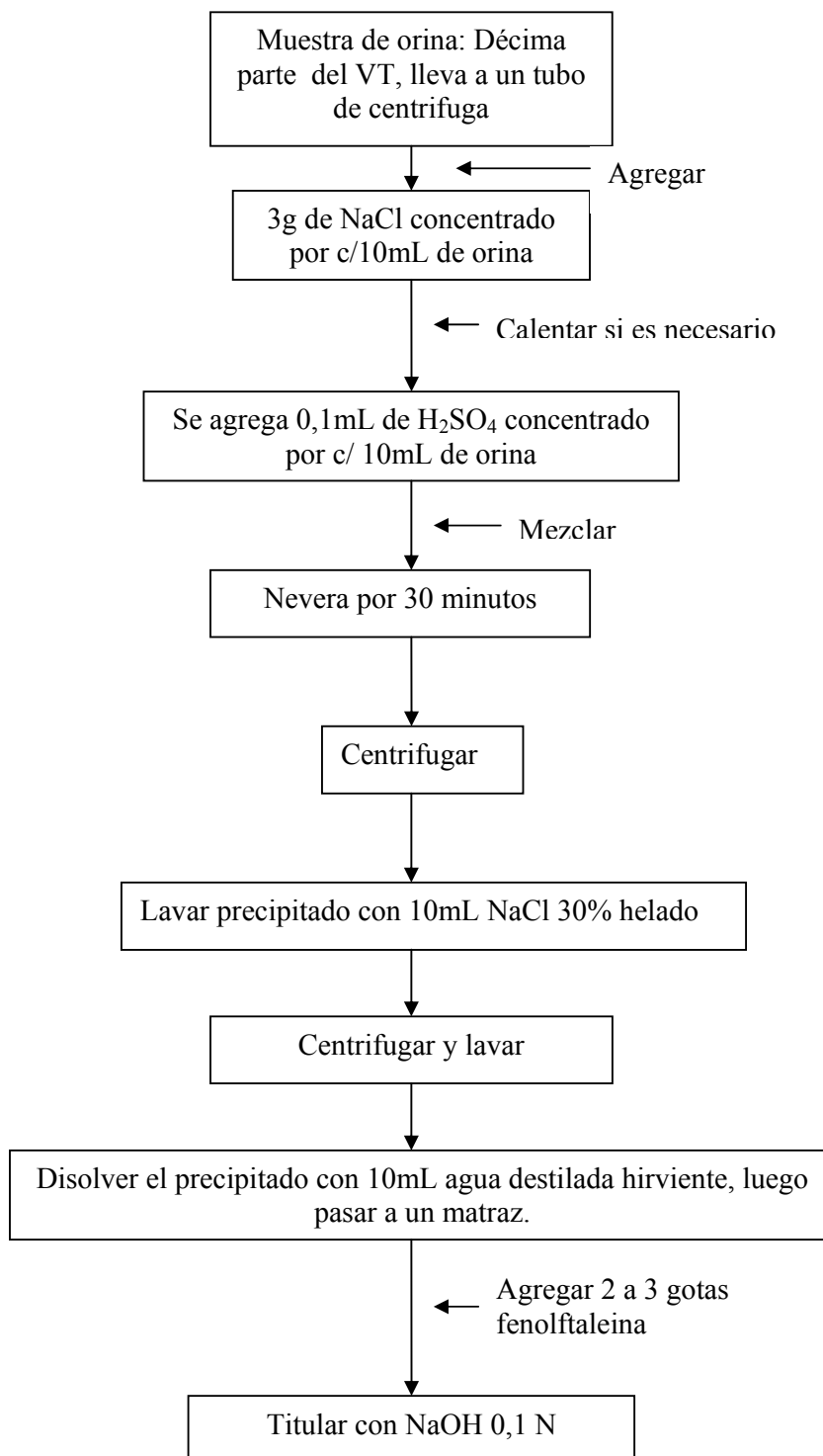
$$\text{g de ácido hipúrico} = \frac{179 \times \text{mL}(\text{NaOH}) \times \text{N}(\text{NaOH}) \times 10}{1000} + \frac{0,123 \times \text{mL de orina}(\text{alícuota}) \times 10}{100}$$

Donde:

179: Peso molecular del ácido hipúrico

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

Determinación de ácido hipúrico en orina por el método de Weichselbaum y Probst,



VI. RESULTADOS.

En los gráficos y cuadros que se muestran a continuación se encuentran los resultados de los análisis toxicológicos obtenidos a partir de las muestras de orina recolectadas.

En primer lugar se muestran los cuadros con los resultados de los análisis toxicológicos, seguidos de sus respectivos gráficos que muestran los resultados estadísticos y su debida interpretación. El tratamiento estadístico se realizó con la ayuda del programa SPSS (Paquete estadístico para las ciencias sociales) versión 12 en castellano.

Como anexos se muestra la encuesta realizada a la población de estudio así como los resultados de esta encuesta.

CUADRO N° 1: RESULTADOS GENERALES DE LA CUANTIFICACIÓN DE FENOLES TOTALES Y ÁCIDO HIPÚRICO EN ORINA.

N casos: 40

Fecha: Junio del 2007

Tipo	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Ácido Hipúrico g/L	40	1.52	2.87	2.05	0.38
Fenoles mg/L	40	134.00	332.00	220.65	56.79

Se observa en el cuadro N° 1 los resultados generales de ácido hipúrico y fenoles totales de los 40 trabajadores, el promedio de ácido hipúrico es de 2.05 g/L, siendo el menor valor hallado 1.52 g/L y el mayor 2.8g/L con una desviación de 0.38 g/L.

En cuanto a la determinación de fenoles totales en orina en esta misma muestra se halla que el promedio es de 220.6 mg/L, siendo el menor valor 134 mg/L y el mayor 220.6 mg/L con una desviación de 56.79 mg/L.

CUADRO N° 2: RESULTADOS SEGÚN GRADO DE INSTRUCCIÓN.

N casos: 40

Fecha: Junio del 2007

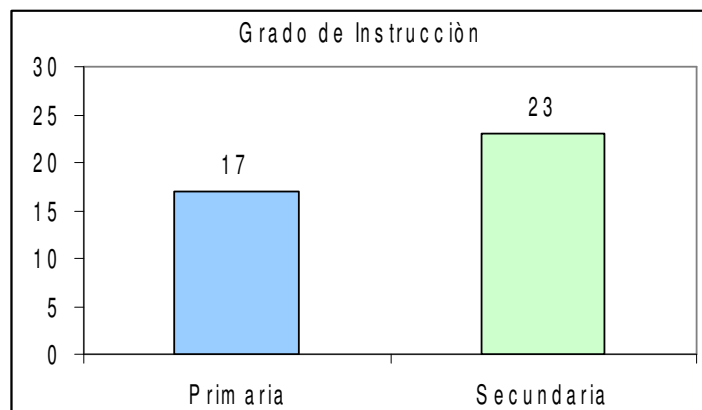
Grado de Instrucción

	Frecuencia	Porcentaje
Primaria	17	42.5
Secundaria	23	57.5
Total	40	100

GRÁFICO N° 1: RESULTADOS SEGÚN GRADO DE INSTRUCCIÓN

N casos: 40

Fecha: Junio del 2007



Se observa en el gráfico N° 1 que de la muestra de 40 trabajadores de confección y reparación de zapatos el 57.5 % tiene instrucción primaria y el 42.5% secundaria, no se observa ningún trabajador con grado de instrucción superior

CUADRO N° 3: RESULTADOS SEGÚN AÑOS LABORANDO, EDAD Y JORNADA LABORAL.

N casos: 40

Fecha: Junio del 2007

	N	Mínimo	Máximo	Media
Años Laborando	40	5	20	9.72
Jornada Laboral	40	6	10	9.25
Edad	40	28	54	36.92

Se observa que de la muestra de 40 trabajadores de confección y reparación de zapatos en promedio vienen laborando 9.72 años, siendo el mayor 20 años y el menor 5 años. En cuanto a la jornada laboral el promedio es de 9.25 horas, siendo la menor de 6 y la mayor 10 horas. Y en cuanto a la edad de los trabajadores el promedio es de 37 años, siendo el de menor edad 28 años y el mayor 54 años.

CUADRO N° 4: RESULTADOS SEGÚN SIGNOS O SÍNTOMAS.

N casos: 40

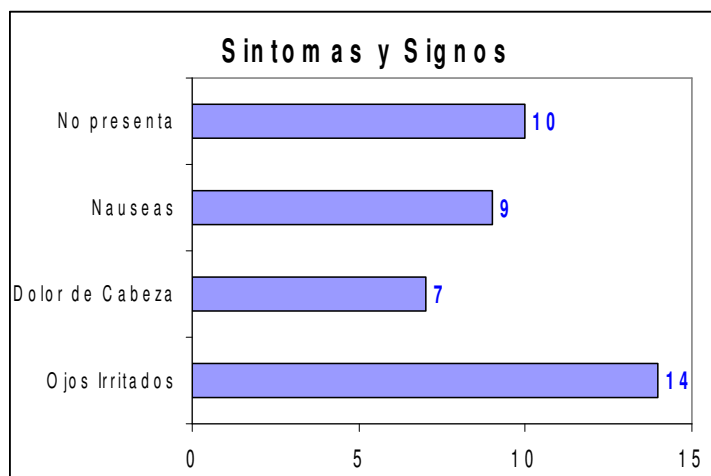
Fecha: Junio del 2007

Signos o síntomas	Frecuencia	Porcentaje	% Acumulado
Ojos Irritados	14	35	35
Dolor de Cabeza	7	17.5	52.5
Nauseas	9	22.5	75
No presenta	10	25	100
Total	40	100	

GRÁFICO N° 2: RESULTADOS SEGÚN SIGNOS O SÍNTOMAS.

N casos: 40

Fecha: Junio del 2007



Se observa en el gráfico N° 2 que de la muestra de los 40 trabajadores de confección y reparación de zapatos el mayor porcentaje de síntomas corresponde a los que tienen los ojos irritados 35%, luego los que presentan nauseas 22.5% y los que presentan dolor de cabeza 17.5%; sin embargo un alto porcentaje (25%) no presenta síntomas o signos.

CUADRO N° 5: RESULTADOS SEGÚN EL TIPO DE PROTECCIÓN UTILIZADA.

N casos: 40

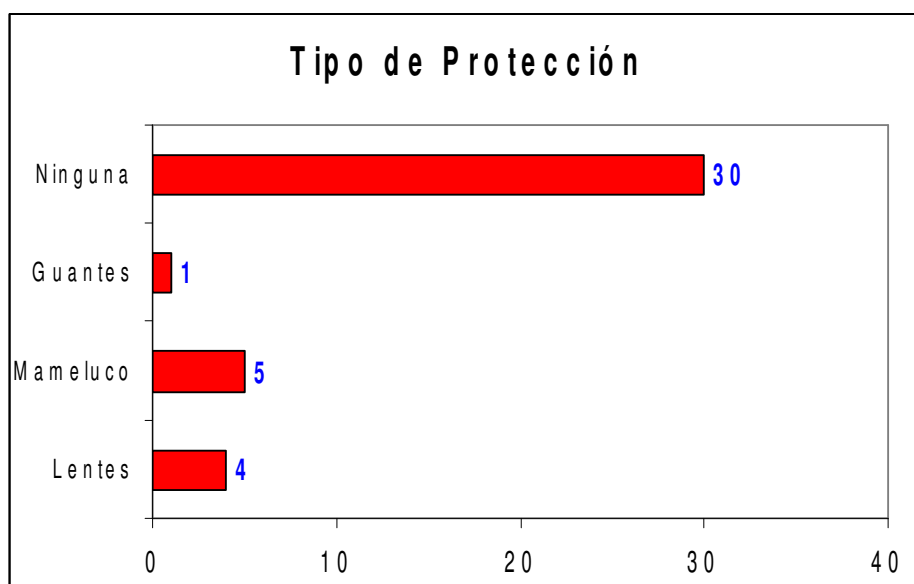
Fecha: Junio del 2007

Tipo de Protección	Frecuencia	Porcentaje	% Acumulado
Lentes	4	10	10
Mameluco	5	12.5	22.5
Guantes	1	2.5	25
Ninguna	30	75	100
Total	40	100	

GRÁFICO N° 3: RESULTADOS SEGÚN EL TIPO DE PROTECCIÓN UTILIZADA.

N casos: 40

Fecha: Junio del 2007



Se observa en el gráfico N° 3 que de la muestra de los 40 trabajadores de confección y reparación de zapatos el mayor porcentaje de tipo de protección corresponde a los que usan mameluco 12.5%, los que usan lentes 10 % y los que usan guantes 2.5 %. Sin embargo un 75% no usa ninguna protección.

CUADRO N° 6: RESULTADOS DE LA CUANTIFICACIÓN DE FENOLES
 TOTALES EN RELACIÓN CON LAS EDADES.

N casos: 40

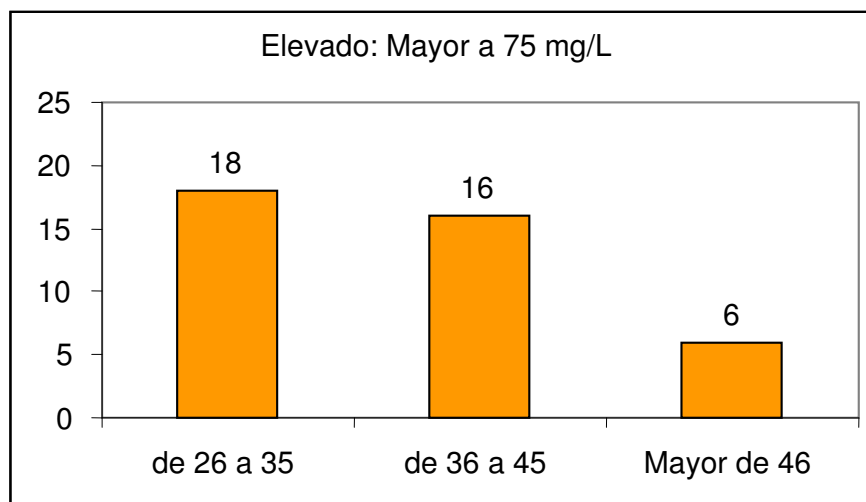
Fecha: Junio del 2007

Medición Fenoles totales			
Edades	Elevado Mayor a 75 mg/L	Normal Menor a 75 mg/L	Total
De 26 a 35	18	0	18
De 36 a 45	16	0	16
Mayor de 46	6	0	6
Total	40	0	40

GRÁFICO N° 4: RESULTADOS DE LA CUANTIFICACIÓN DE FENOLES
 TOTALES EN COMPARACIÓN CON LAS EDADES.

N casos: 40

Fecha: Junio del 2007



Se observa en el gráfico N° 4 que según el grupo etáreo todos superan el límite máximo permisible dado por la OMS de fenoles totales en orina que es 75 mg/L; siendo los de mayor concentración los de 26 a 35 años y los de menor los mayores de 46 años.

**CUADRO N° 7: RESULTADOS DE LA CUANTIFICACIÓN DE ÁCIDO HIPÚRICO
EN ORINA EN RELACIÓN A LAS EDADES.**

N casos: 40

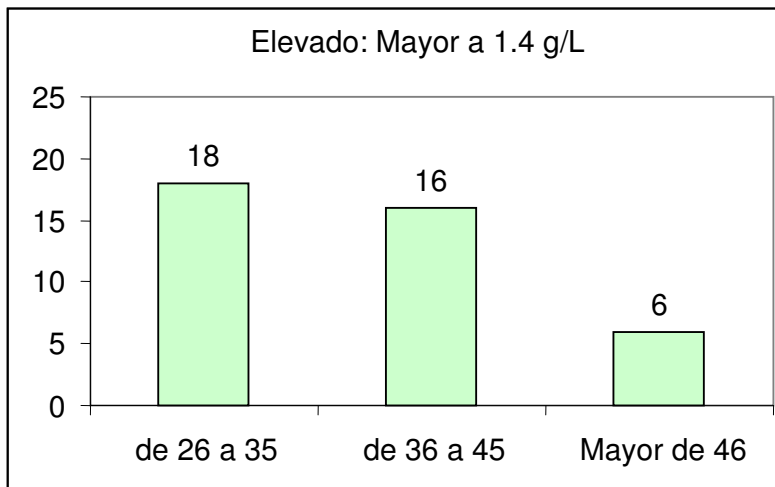
Fecha: Junio del 2007

Medición Ácido Hipúrico			
Edades	Elevado Mayor a 1.4 g/L	Normal Menor a 1.4 g/L	Total
de 26 a 35	18	0	18
de 36 a 45	16	0	16
Mayor de 46	6	0	6
Total	40	0	40

**GRÁFICO N° 5: RESULTADOS DE LA CUANTIFICACIÓN DE ÁCIDO HIPÚRICO
EN ORINA EN RELACIÓN A LAS EDADES.**

N casos: 40

Fecha: Junio del 2007



Se observa en el gráfico N° 5 que según el grupo etáreo todos superan el límite máximo permisible dado por la OMS para ácido hipúrico en orina que es 1,4 g/L; siendo los de mayor concentración los de 26 a 35 años y los de menor los mayores de 46 años.

CUADRO N° 8: RESULTADOS DE LA CUANTIFICACIÓN DE FENOLES
 TOTALES EN RELACIÓN A LA JORNADA LABORAL.

N casos: 40

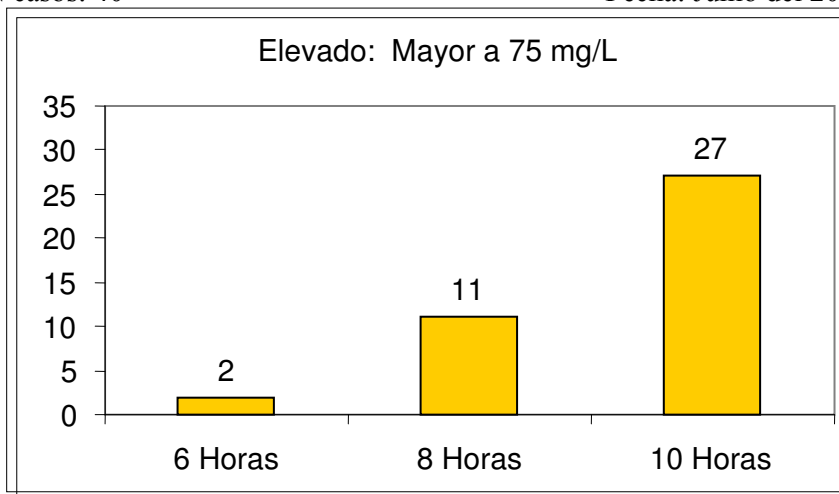
Fecha: Junio del 2007

Medición Fenoles totales			
Jornada Laboral	Elevado Mayor a 75 mg/L	Normal Menor a 75 mg/L	Total
6 Horas	2	0	2
8 Horas	11	0	11
10 Horas	27	0	27
Total	40	0	40

GRÁFICO N° 6: RESULTADOS DE LA CUANTIFICACIÓN DE FENOLES
 TOTALES EN RELACIÓN A LA JORNADA LABORAL.

N casos: 40

Fecha: Junio del 2007



Se observa en el gráfico N° 6 que de la muestra de los 40 trabajadores de confección y reparación de zapatos según jornada laboral todos dan como resultado en la medición de fenoles totales mayor a 75 mg/L que es el límite máximo permitido por la OMS. Además la mayor frecuencia corresponde a los que laboran 10 horas (27 trabajadores), luego los que laboran 8 horas (11 trabajadores) y finalmente los que laboran 6 horas (2 trabajadores)

CUADRO N° 9: RESULTADOS DE LA CUANTIFICACIÓN DE ÁCIDO HIPÚRICO EN ORINA EN RELACIÓN A LA JORNADA LABORAL.

N casos: 40

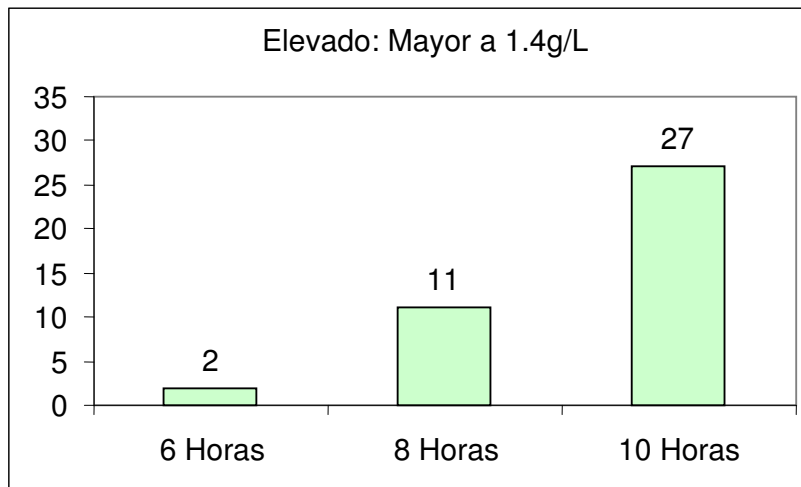
Fecha: Junio del 2007

Medición Acido Hipúrico			
Jornada Laboral	Elevado Mayor a 1.4 g/L	Normal Menor a 1.4 g/L	Total
6 Horas	2	0	2
8 Horas	11	0	11
10 Horas	27	0	27
Total	40	0	40

GRÁFICO N° 7: RESULTADOS DE LA CUANTIFICACIÓN DE ÁCIDO HIPÚRICO EN ORINA EN RELACIÓN A LA JORNADA LABORAL.

N casos: 40

Fecha: Junio del 2007



Se observa en el gráfico N° 7 que de la muestra de los 40 trabajadores de confección y reparación de zapatos según jornada laboral todos dan como resultado en la medición de ácido hipúrico mayor a 1.4 g/L. Además la mayor frecuencia corresponde a los que laboran 10 horas (27 trabajadores), luego los que laboran 8 horas (11 trabajadores) y finalmente los que laboran 6 horas (2 trabajadores).

CUADRO N° 10: RESULTADOS DE LA CUANTIFICACIÓN DE FENOLES
 TOTALES EN ORINA EN RELACIÓN A LOS AÑOS LABORANDO.

N casos: 40

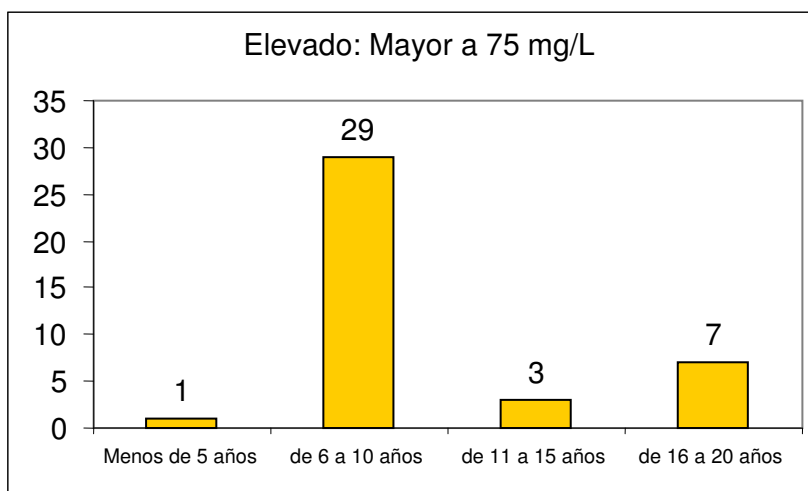
Fecha: Junio del 2007

Medición Fenoles totales.			
Años Laborando	Elevado Mayor a 75 mg/L	Normal Menor a 75 mg/L	Total
Menos de 5 años	1	0	1
de 6 a 10 años	29	0	29
de 11 a 15 años	3	0	3
de 16 a 20 años	7	0	7
Total	40	0	40

GRÁFICO N° 8: RESULTADOS DE LA CUANTIFICACIÓN DE FENOLES
 TOTALES EN ORINA EN RELACIÓN A LOS AÑOS LABORANDO.

N casos: 40

Fecha: Junio del 2007



Se observa en el gráfico N° 8 que de la muestra de los 40 trabajadores de confección y reparación de zapatos según años laborando todos dan como resultado en la medición de fenoles totales mayor a 75 mg/L. Además la mayor frecuencia corresponde a los de 6 a 10 años (29 trabajadores), luego de 16 a 20 años (7 trabajadores), de 11 a 15 años (3 trabajadores) y menos de 5 años (1 trabajador)

CUADRO N° 11: RESULTADOS DE LA CUANTIFICACIÓN DE ÁCIDO HIPÚRICO EN ORINA EN RELACIÓN A LOS AÑOS LABORANDO.

N casos: 40

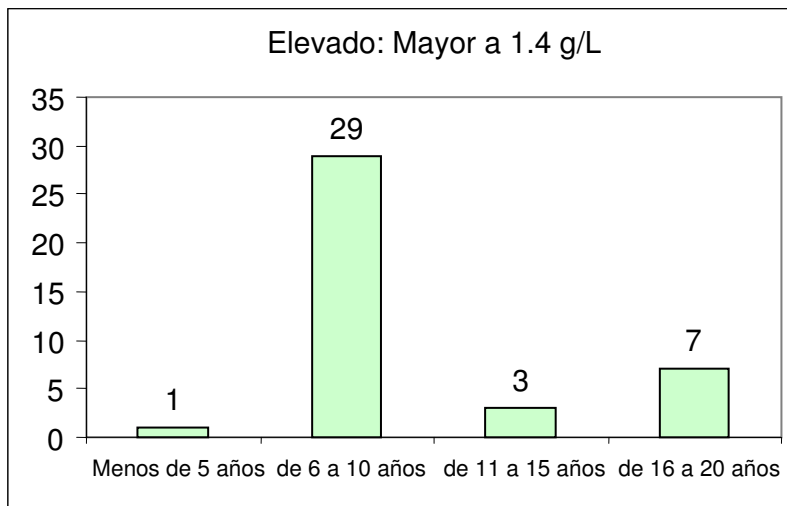
Fecha: Junio del 2007

Medición Acido Hipúrico			
Años Laborando	Elevado Mayor de 1.4 g/L	Normal Menor de 1.4 g/L	Total
Menos de 5 años	1	0	1
de 6 a 10 años	29	0	29
de 11 a 15 años	3	0	3
de 16 a 20 años	7	0	7
Total	40	0	40

GRÁFICO N° 9: RESULTADOS DE LA CUANTIFICACIÓN DE ÁCIDO HIPÚRICO EN ORINA EN RELACIÓN A LOS AÑOS LABORANDO.

N casos: 40

Fecha: Junio del 2007



Se observa en el gráfico N° 9 que de la muestra de los 40 trabajadores de confección y reparación de zapatos según años laborando todos dan como resultado una concentración de ácido hipúrico mayor a 1.4 g/L. Además la mayor frecuencia corresponde a los de 6 a 10 años (29 trabajadores), luego de 16 a 20 años (7 trabajadores), de 11 a 1 años (3 trabajadores) y menos de 5 años (1 trabajador)

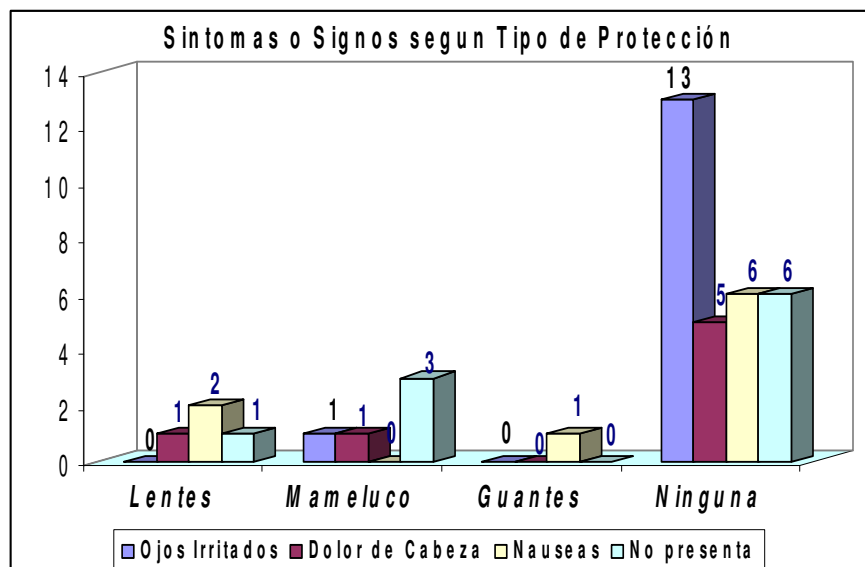
CUADRO N° 12: RESULTADOS DE LOS SIGNOS O SÍNTOMAS ENCONTRADOS EN RELACIÓN AL TIPO DE PROTECCIÓN USADO.

N casos: 40 Fecha: Junio del 2007

Síntomas o Signos	Tipo de Protección				Total
	Lentes	Mameluco	Guantes	Ninguna	
Ojos Irritados	0	1	0	13	14
Dolor de Cabeza	1	1	0	5	7
Nauseas	2	0	1	6	9
No presenta	1	3	0	6	10
Total	4	5	1	30	40

GRÁFICO N° 10: RESULTADOS DE LOS SIGNOS O SÍNTOMAS ENCONTRADOS EN RELACIÓN AL TIPO DE PROTECCIÓN USADO.

N casos: 40 Fecha: Junio del 2007



Se observa en el gráfico N° 10 que los trabajadores de confección y reparación de zapatos en relación a los que presentan síntomas o signos según el tipo de protección, los trabajadores que no utilizan ningún tipo de protección son los que más síntomas presentan (30 trabajadores) y de estos, se observa que los que presentan los ojos irritados son los de mayor frecuencia (13 trabajadores), luego las nauseas (6 trabajadores) y el dolor de cabeza (5 trabajadores). Así mismo 6 trabajadores no presentan ninguna sintomatología.

CUADRO N° 13: RESULTADOS DE LOS SIGNOS O SÍNTOMAS ENCONTRADOS EN RELACIÓN A LA EDAD.

N casos: 40

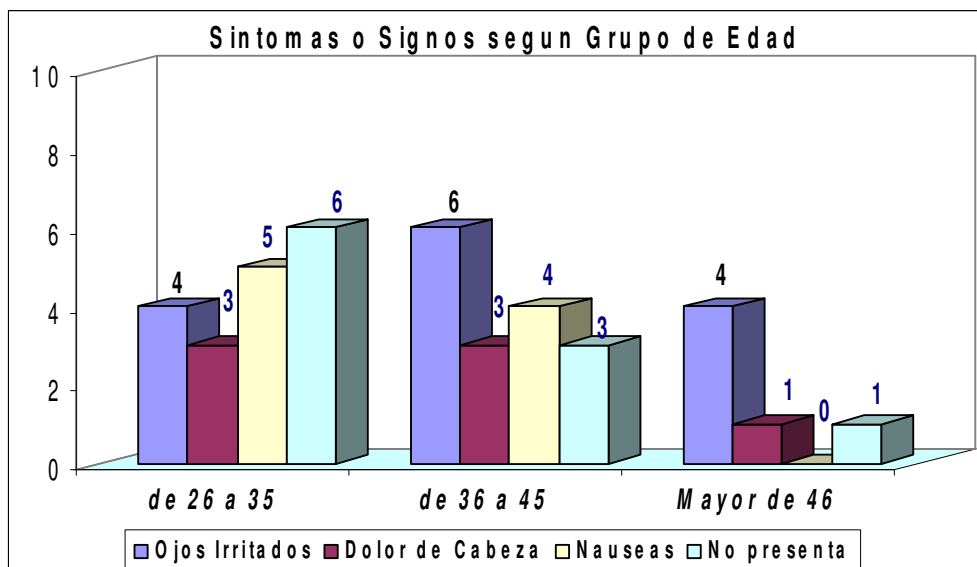
Fecha: Junio del 2007

Síntomas o Signos	Grupos de Edad			Total
	de 26 a 35	de 36 a 45	Mayor de 46	
Ojos Irritados	4	6	4	14
Dolor de Cabeza	3	3	1	7
Nauseas	5	4	0	9
No presenta	6	3	1	10
Total	18	16	6	40

GRÁFICO N° 11: RESULTADOS DE LOS SIGNOS O SÍNTOMAS ENCONTRADOS EN RELACIÓN A LA EDAD.

N casos: 40

Fecha: Junio del 2007



Se observa en el gráfico N° 11 que de los trabajadores de confección y reparación de zapatos según síntomas o signos en relación a la edad, los trabajadores que se encuentran dentro del rango de 26 a 35 años son los que más síntomas presentan (18 trabajadores), siendo los que presentan nauseas la mayor frecuencia (5 trabajadores), luego los que tienen los ojos irritados (5 trabajadores) y por último los que presentan dolor de cabeza (3 trabajadores). Así mismo 6 trabajadores de este grupo etáreo no presentan ninguna sintomatología.

**CUADRO N° 14: RESULTADOS DE LOS SIGNOS O SÍNTOMAS
ENCONTRADOS EN RELACIÓN A LOS AÑOS LABORANDO**

N casos: 40

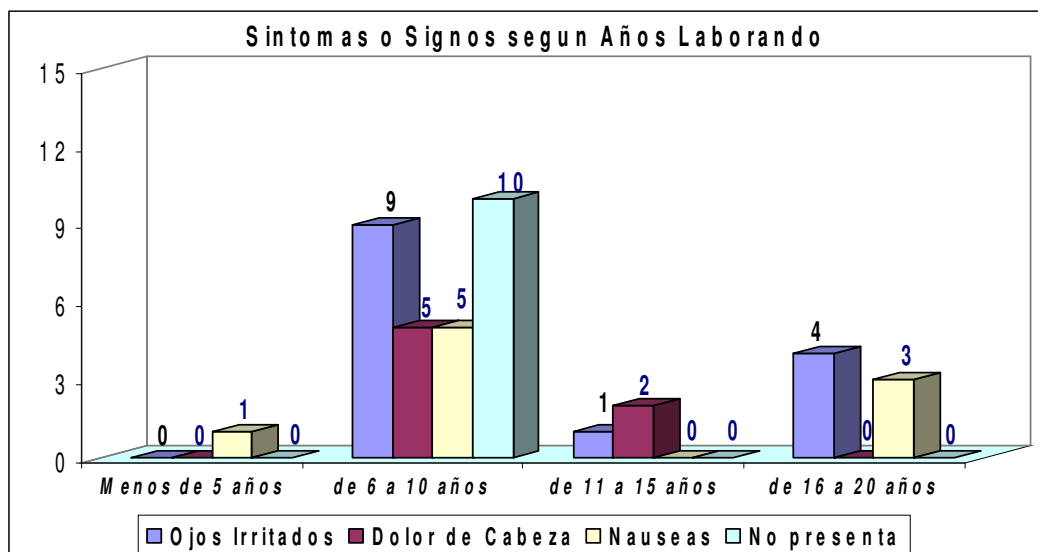
Fecha: Junio del 2007

Síntomas o Signos	Años Laborando				Total
	Menos de 5 años	de 6 a 10 años	de 11 a 15 años	de 16 a 20 años	
Ojos Irritados	0	9	1	4	14
Dolor de Cabeza	0	5	2	0	7
Nauseas	1	5	0	3	9
No presenta	0	10	0	0	10
Total	1	29	3	7	40

**GRÁFICO N° 12: RESULTADOS DE LOS SIGNOS O SÍNTOMAS
ENCONTRADOS EN RELACIÓN A LOS AÑOS LABORANDO**

N casos: 40

Fecha: Junio del 2007



Se observa en el gráfico N° 12 que de los trabajadores de confección y reparación de zapatos según síntomas o signos en relación a los años laborando, los trabajadores que se encuentran dentro del rango de 6 a 10 años laborando son los que más síntomas presentan (29 trabajadores), siendo los que presentan los ojos irritados la mayor frecuencia (9 trabajadores), luego los que presentan náuseas (5 trabajadores) y los que presentan dolor de cabeza (5 trabajadores). Así mismo 10 trabajadores de este grupo no presentan ningún síntoma.

ESTUDIO ESTADÍSTICO.

A. FENOLES TOTALES

Aplicando la prueba T de students donde queremos afirmar que existe diferencia significativa entre la media obtenida en los resultados de las muestras de orina luego de haber aplicado la determinación de FENOLES en orina por el método de Banfi y Marenzi (suponiendo que el valor más alto que se pudiera encontrar es 75 mg/L, es decir tomando este valor como el más alto encontrado) entonces encontramos que de las 40 muestras el promedio de FENOL es 220.65, con una desviación típica de 56.79 y un E de la media de 8.979

Prueba T

Estadísticos para una muestra

	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Fenoles mg/L	40	220.65	56.790	8.979

Prueba para una muestra

	Valor de prueba = 75					
	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
					Inferior	Superior
Fenoles mg/L	16.221	39	.000	145.650	127.49	163.81

Ahora al aplicar la prueba T hallamos el valor estadístico de 16.221 con 39 grados de libertad con una SIGNIFICANCIA DE .000 (comparando la Ho con 0.05) es decir que **existe una gran diferencia significativa entre las medias encontradas 220.65 mg/L y el valor máximo según la OMS que es 75 mg/L .**

B. ÁCIDO HIPÚRICO

Aplicando la prueba T de students donde queremos afirmar que existe diferencia significativa entre la media obtenida en los resultados de las muestras de orina luego de haber aplicado la determinación de ÁCIDO HIPÚRICO en orina por el método de método de Weichselbaum y Probstein, (suponiendo que el valor más alto que se pudiera encontrar es 1,4 g/L, es decir tomando este valor como el más alto encontrado) entonces encontramos que de las 40 muestras el promedio de ácido hipúrico es 2.0530, con una desviación típica de .37189 y un E de la media de .05980

Prueba T

Estadísticos para una muestra

	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Acido Hipúrico g/L	40	2.0530	.37819	.05980

Prueba para una muestra

	Valor de prueba = 1.4					
	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
					Inferior	Superior
Acido Hipúrico g/L	10.920	39	.000	.65300	.5320	.7740

Ahora al aplicar la prueba T hallamos el valor estadístico de 10.920 con 39 grados de libertad con una SIGNIFICANCIA DE .000 (comparando la Ho con 0.05) es decir que **existe una gran diferencia significativa entre las medias encontradas 2.05 g/L y el valor máximo según la OMS que es 1.4 g/L .**

VII. DISCUSIÓN.

Este estudio describe las condiciones de trabajo y los riesgos por exposición a solventes orgánicos, como el benceno y tolueno, de trabajadores que laboran en la reparación y confección de calzados del mercado Virrey Amat del distrito del Rímac. La exposición a solventes en este estudio y los efectos a la salud derivados de la exposición a los mismos observados, indican que la implantación de medidas preventivas en las fábricas de calzados en general, son necesarias, como lo han descrito otros autores (1).

El resultado promedio obtenido de concentración de fenoles en orina supera ampliamente al presentado por Ramírez y Sánchez (2) (220,6 mg/L VS 46,36 mg/L), esto nos indica que los trabajadores de reparación y confección de calzados están más expuestos que aquellos que trabajan en el parque automotor.

En el caso del ácido hipúrico, el promedio obtenido fue de 2,05 g/L el cual también fue encontrado elevado en el estudio de Ramírez y Sánchez (2,09 g/L); además Palomino y Stucchi también hallaron valores elevados de ácido hipúrico en niños de la calle. (1)

Se observa que el 35% de los trabajadores presentan los ojos irritados, esto podría deberse a que los pegamentos que utilizan tienen dentro de sus compuestos a solvente volátiles lo cual les genera este malestar.

Se observa que el 75% de la población muestreada no tiene ningún tipo de protección al realizar sus labores cotidianas; esto se debe al poco conocimiento sobre protección laboral que tienen, en general, la población que labora en confección y reparación de calzados.

Según la jornada de trabajo se observa que el 100% de los trabajadores tienen los niveles de ácido hipúrico y fenoles elevados, el 67,5% trabajan aproximadamente 10 horas diarias en la confección y reparación de calzados por lo cual se deduce que tienen un mayor tiempo de exposición a estos solventes volátiles que se encuentran en los pegamentos que utilizan.

En el cuadro N° 12 se observa que el 75% no usa ningún tipo de protección y de ellas el 43,33% presenta los ojos irritados, el 20% presenta náuseas y el 16,66% presenta dolores de cabeza. Según el National Poison Control Center de los Estados Unidos estos son algunos de los signos y síntomas que presenta una persona con intoxicación crónica por benceno.

En la aplicación de la encuesta los individuos reportaron síntomas como náuseas y cefalea, además de presentar ojos irritados, que son signos y síntomas específicos a la exposición a solventes. Estos resultados además concuerdan con algunos trabajos descritos en la literatura, en los cuales se mencionan, además de estos síntomas, la presencia de confusión, insomnio, pérdida de memoria, irritación a nivel de piel, membrana mucosa y efectos tóxicos en el SNC, hígado y riñón (31). Es innegable que factores como: el alto porcentaje de individuos encontrados que no usan equipos de protección personal, el tiempo promedio de años trabajando en el ramo del calzado y la ventilación deficiente existente en el área de trabajo, pudieran explicar la sintomatología específica presentada por los mismos. Estas situaciones han sido reportadas de la misma manera por otros autores (2,5,6).

VIII. CONCLUSIONES.

Se realizó un estudio en 40 trabajadores de confección y reparación de calzados del mercado virrey Amat del distrito del Rímac encontrándose:

1. La concentración promedio de fenoles en orina es de 220.6 mg/L.
2. La concentración promedio de ácido hipúrico en orina es de 2.05 g/L.
3. Los niveles de ácido hipúrico y fenoles en orina superan los valores máximos permitidos según la OMS que son 1,4 g/L y 75 mg/L respectivamente.

IX. RECOMENDACIONES

1. Realizar evaluaciones periódicas a los trabajadores de confección y reparación de calzados de los diferentes distritos del Perú ya que están expuestos a compuestos tóxicos como son el benceno y tolueno.
2. Usar equipos de protección personal como son mamelucos, guantes, mascarillas y lentes protectores.
3. Mantener los envases de los pegamentos cerrados herméticamente para evitar su evaporación y consiguiente aspiración.
4. Gestionar ante las autoridades municipales que realicen inspecciones periódicas a fin de determinar si en los mercados cumplen con las condiciones adecuadas de protección personal.
5. Hacer un estudio cuali-cuantitativo de la composición de los pegamentos que existen en el mercado nacional con el fin de determinar la exacta composición de los mismos y así poder establecer una mejor correlación entre la cantidad real del solvente que se inhala y la concentración del metabolito urinario.
6. Continuar realizando estudios similares con una muestra poblacional mayor.
7. Hacer análisis toxicológicos de otros solventes orgánicos presentes en los pegamentos como el xileno que tiene como metabolito al ácido metilhipúrico y el n-hexano por ser causante de neuropatías periféricas.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Palomino W, C.; Stucchi C, R. “Determinación de solventes orgánicos volátiles tolueno y benceno en orina en niños de la calle” (Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico). Lima. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 1994.
2. Ramírez S, E.; Sánchez P, C. “Determinación cualitativa de plomo, benceno y tolueno en trabajadores de talleres de venta de lubricantes y de servicios de mecánica automotriz en los distritos de Surquillo, San Juan de Miraflores y Villa María del Triunfo”. (Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico). Lima. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2001.
3. Hayes R.; Songnian Y.; Dosemeci M, And Linet M. Benzene and Lymphohematopietic Malignancies in Humans. American Journal of Industrial Medicine. 2001; 40: 117-126
4. La Dou, J. Diagnóstico y tratamiento en medicina laboral y ambiental. Ed. El Manual Moderno. 3ra ed. 2005. México D.F.
5. Department of Health and Human Services. Agency for toxic Substances & Disease Registry. September 2005. E.E.U.U.
6. Mehlman, M. Causal Relationship from Exposure to Chemicals in Oil Refining and Chemical Industries and Malignant Melanoma. Annals of the New York Academy of Sciences. 2006; 1076: 822-828.
7. Morrison R.T. Y Boyd R.N. Química Orgánica. Ed. Fondo Educativo Interamericano. 3^{ra} ed. México. 1985. 629.
8. World Health Organization. Basic analytical toxicology. Génova. 1995: 229-230.

9. Mage D.T. Y Zali O. Contaminación atmosférica causada por vehículos automotores-Consecuencias sanitarias y medios para combatirlas. Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud OPS/OMS. México 1995: 44-45.
10. Gilli G, Scursatone E, Bono R. Geographical distribution of benzene in air in northwestern Italy and personal exposure *Environ Health Perspect* 1996 Dec; 104 Suppl 6:1137-40.
11. Wallace L. Environmental exposure to benzene: an update. *Environmental Health Perspectives*. 1996 Dec; 104 Suppl 6:1129-36.
12. Dosemeci M., Yin S., Linet M. Walcholder S., Rothman N., Li L., Chow H., Wang Z., Jiang L., Dai R., Zhan U., Chao J., Ye Z., Kou R., Fan H., Zhang C., Lin F., Meng F., Zho S., Blot W.J. Y Hayes R.B. Indirect validation of benzene exposure assessment by association with benzene poisoning *Environmental Health Perspectives*. 1996 Dec; 104 Suppl 6:1343-7.
13. Nomiya K.; Nomiya H. Respiratory retention, uptake and excretion of organic solvent in man. Benzene, toluene, n-hexane, trichloroethylene, acetone, ethyl acetate and ethyl alcohol. *Int. Arch. Arbeitsmed. U.S.A.* 1974. 32: 75-83.
14. Nomiya K.; Nomiya H. Respiratory elimination of organic solvents in man, benzene, toluene, n-hexane, trichloroethylene, acetone, ethyl acetate and ethyl alcohol. *Int Arch. Arbeitsmed.* 1974. 32:85-91.
15. WHO. Environmental Health Criteria N°150. 1993.
16. Weisberg B. Toluene habituation. *J. Occup. Med.*, 1977. 19(8): 569-570.
17. Hanke J.; Dutkiewicz T.; Piotrowski J. The absorption of benzene through the skin in men. *Med. Pracy.* 1961. 2: 413-426.
18. Blank H.; McAuliffe D. Penetration of benzene through human skin, *J. Invest. Dermatol.* 1985. 85: 522-526.

19. Moszczynski. P. Organic solvents and T-lymphocytes. *Lancet*, 1981. 1: 438.
20. Gollmer L.; Graf H.; Ulrich V. Characterization of the benzene monooxygenase system in rabbit bone marrow. *Biochem. Pharmacol.* 1984. 33: 3597-3602.
21. Gilmour S.; Kalf G.; Snyder R. comparison of the metabolism of benzene and its metabolite phenol in rat liver microsomes In: *Mechanisms of actions in animal models and human disease* New York, Plenum Publishing Co 1986 223-235.
22. Parke D.; Williams R, Studies in detoxication. The metabolism of benzene containing ¹⁴C benzene. *Biochem. J.*, 1953. 54: 231-238.
23. IARC. Benzene. In: *Some industrial chemicals and dyestuffs*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1982. 93-148.
24. U.S. Department Of Health And Human Services. Un Sistema para la prevención, valoración y control de la exposiciones a sitios peligrosos y sus efectos en la Salud. Centro panamericano de ecología humana y salud OPS/OMS. Metpeec-México 1991: 102-104, 165-167.
25. Yin N., Hayes R.B., Linet M.S., Li L., Dosemeci M., Travis L.B., Zhang N., Li G., Chow H., Wacholder S., Blot W.J., Y Group B.S., An expanded cohort study of cancer among benzene-exposed workers in China. Benzene Study Group. *Environmental Health Perspectives*. 1996 Dec; 104 Suppl 6:1339-41.
26. Linet Ms, Yin Sn, Travis Lb, Li Cy, Zhang Zn, Li Dg, Rothman N, Li Gl, Chow Wh, Donaldson J, Dosemeci M, Wacholder S, Blot Wj, Hayes Rb Clinical features of hematopoietic malignancies and related disorders among benzene-exposed workers in China. Benzene Study Group *Environ ealth Perpect* 1996 Dec; 104 Suppl 6:1353-64.
27. Timbrell J.A. Principles of Biochemical toxicology. 2^{da} ed. Taylor & Francis Washinton DC. 1991: 253.

28. Anderson K. Y Scott R. Fundamentals of industrial toxicology Ed. Ann Arbor Science, Michigan 1981: 55.
29. Hayes R.B. Yin S.N., Dosemeci M. Li G.L., Walcholder S., Chow W.H., Rothman N., Wang Y.Z., Dai T.R., Chao J., Jiang Z.L., Te Z., Zhao H.B., Kou Q.R., Zhang W.Y., Meng J.F., Zho J.S., Lin Z.F., Ding Ch.Y., Li Ch.Y., Zhang N., Li D.G., Travis L.B., Blot W.J., Y Linet M.S., Mortality among benzene-exposed workers in China. Environmental Health Perspectives. 1996 Dec; 104 Suppl 6:1349-52.
30. Gisbert Calabuig J. A. Medicina Legal y Toxicología. 5^{ta} ed. Barcelona Editorial Masson S.A. 1998: 835-849.
31. BRES M.H. Y BERKOW R. El Manual Merck. 10^{ma} ed. Madrid. Ediciones Harcourt España. 1999:2633.
32. Andrews L.; Snyder, R. "Toxic effects of solvents and vapors. In: Toxicology: The basic science of poisons", 3rd ed. New York, Mc. Millian Publishing Co., chapter 20, 1986. 641.
33. Galton Dag. The my elodyspalstic Syndromes Scand J Haemetol 1986. 36: 11-20.
34. Aksoy. M, Dincol. K, Akgun. T, Erdem. S. Details of blood changes in 32 patients with pancytopenia associated wth long- term exposure to benzene. Br J Ind Med. 1972. 29:56-64.
35. Paci. E, Buiatti. E, Constantini. A, Mligi. L, Pucci. N, Scarpelli. A, Pretiolo. G, Simonata. L, Winkelmann. R, Kaldor. J. Aplastic anemia, leukemia and other cancer mortality in a cohort of shoe workers exposed to benzene. Scand. J. Work. Environ. Health., 1989. 15: 313-318.
36. Assennato. G, Martino. M, L'abbate. N. Activity of serum ornithincarbamyl transferase in subjects exposed to benzene y toluene. Terapia, 1977. 62: 82-87.

37. Hancock. D, Moffitt. A, Hay. E. Hematological findings among workers exposed to benzene at a coke oven by-product recovery facility. Arch. Environ. Health. 1984. 39: 414-418.
38. Aksoy. M, Erdem. S. Follow-up study of the mortality and the development of leukaemia in 44 pancytopenic patients with chronic exposure to benzene. Blood, 1978. 52: 285-292.
39. Pollini. G, Biscaldi. G, & Robustelli Della Cuna. G. Chromosome changes in lymphocytes, five years after benzene hemopathy. Med. Lav., 1969. 60: 743-758.
40. Forni A. Pacifico E., Limonta, A. chromosome studies in workers exposed to benzene or toluene or both. Arch. Environ Health. 1971. 22: 373-378.
41. Henderson. R, Sabourin. P, Bechtold. W, Griffith. W, Medinsky. M, Birnbaum. L, Lucier. G. The effect of dose, dose rate, route of administration, and species on tissue and blood levels of benzene, metabolites. Environ. Health. Perspect, 1989. 82: 9-17.
42. Goldstein Bd. Benzene toxicity: occupational medicine state. Ant Rev.. 1988. 3:541-554.
43. "Límites recomendados por razones de salud en la exposición profesional de determinados solventes orgánicos". OMS; Serie de Informes Técnicos N° 664, España. 1992:10-25.
44. Sato. A, Nakayima. T. Differences following skin or inhalation exposure in the absorption and excretion kinetics of trichloroethylene and toluene. Br. J. Ind. Med. 1978. 35: 43-49.
45. Compact Library: INTOX (Base de datos en CD-ROM) Versión 1, año 1998

46. Sato A, Nakayima. T. Partition coefficients of some aromatic hydrocarbons and ketones in water, blood, and oil. *Br. J. Ind. Med.*, 1979. 36(3): 231-234.
47. Carlsson. A. Uptake, distribution, and elimination of methylene chloride and toluene. *Arbete. Och. Hals.* 1982. 3: 1-44.
48. Woiwode. W, Drysh. K. Experimental exposure to toluene. Further consideration of cresol formation in man. *Br. J. Ind. Med.*, 1981. 38: 194-197.
49. Veulemans. H, Masschelen. R. Experimental human exposure to toluene. Urinary hippuric acid excretion as a measure of individual solvent uptake. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 1979. 43(1): 53-62.
50. Browning. E. Toxicity and metabolism of industrial solvents, Amsterdam, London, New York, Elsevier Publishing Co., 1965. 66-67.
51. Brugnone. F, Perbellini. L, Apostoli. P, Locatelli. M. & Mariotto. P. Decline of blood and alveolar toluene concentration following two accidental human poisonings. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. 1983. 23: 157-165.
52. Riihimaki V.; Pfaffli P. Percutaneous absorption of solvent vapours in man. *Scand. J. Work. Environ. Health*, 1978. 5(2): 135-142.
53. Ogata. M, Tomokuni. K, Takatsuka. Y. Urinary excretion of hippuric acid and m- or p-methylhippuric acid in the urine of persons exposed to vapours of toluene and m- or p-xylene as a test of exposure. *Br. J. Ind. Med.*, 1970. 27(1); 43-50.
54. Pagnotto. L, Lieberman. L, Urinary hippuric acid excretion as an index of toluene exposure. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 1967. 28: 129-134.
55. Ikeda. M, Ohtsuji. H. Significance of urinary hippuric acid determination as an index of toluene exposure. *Br. J. Ind. Med.*, 1969. 26(3): 244-246.

56. Yamasaki. K, Tanaka. E, Misawa. S. Urinary o-cresol concentration as an indicator of toluene inhalation in glue sniffers. *Journal of the Forensic Science Society*, 1992. 32: 215-223..
57. Caprino L. Potential Health of Gasoline and Its Constituents: A Review of Current Literature (1990-1997) on Toxicological Data". *Environmental Health Perspectives*. 1998 Dec; 106 Suppl 3:120
58. Cohr K.; Stockholm J. Toluene. A toxicological review. *Scandinavian journal or work enviroment and health*, 1979. 46: 53-58.
59. Collins J, Conner P, Friedlander B, Easterda. P, Nair R, Rashmi S & Braun J. A study of the hematological effects of chronic low-level exposure to toluene. *J. Occup. Med.*, 1991. 33(5): 619-626.
60. Helliwell M.; Murphy M. Crug-induced neurological disease. *Br. Med.J.*, 1979. 1: 1283-1284.
61. King Md. Neurological sequelae of toluene abuse. *Human Toxicol.*, 1982. 1: 281-287.
62. King M.; Day R.; Oliver J.; Lush M.; Watson J. Solvent encephalopathy. *Br. Med. J.*, 1981. 283: 663-665.
63. Oliver J, & Watson J. Abuse of solvents for kicks: a review of 50 cases. *Lancet*, 1997. 9: 84-86.
64. Press E.; Done A. Solvent sniffing. Psicologic effects and comunity control measures for intoxication from de intentiona inhalation of organic solvents. *Pediatrics*. 1967. 39(3): 451-461.
65. Grabski D. Toluene sniffing producing cerebellar degeneration. *Am. J. Psychiatr.*, 1961. 118: 461-462.

66. Knox J.; Nelson J. Permanent encephaly from toluene inhalation. *N. Engl. J. Med.*, 1966. 275: 1494-1496.
67. O'Brien E, Yeoman W.; Hobby. J. Hepatorenal damage from toluene in a glue sniffer. *Br. Med. J.*, 1971. 2: 29-30.
68. Schihler. K, Seitz. K, Rice. J.; Bruderreck. H. Determination of hydrocarbons in p.p.m. range using glass capillary columns coated with aluminum oxide. *J. Chromatogr.*, 1978. 155: 311-327.
69. Fornazari L. Wilkinson D, Kapor B. Carlen P. Cerebellar, cortical, and functional impairment toluene abusers. *Acto neurol. Scand*, 1983. 67: 319-329.
70. Satran R.; Dodson V. Toluene habituation. Report of a case. *N. Engl. J. Med.*, 1963. 268(13): 719-721.
71. Keane. Jr. Toluene optic neuropathy. *Ann. Neurol.*, 1978. 4(4): 390.
72. Channer. K, & Stanley. S. Persistent visual hallucinations secondary to chronic solvent encephalopathy: case report and review of the literature. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr*, 1983. 46: 83-86.
73. Sokol. J.; Robinson. J. Glue sniffing. *West. Med.*, 1963. 4: 192-193, 196-214.
74. Christiansson. G.; Karlsson. B. Sniffing. Method of intoxication among children. *Svensk. Lakartidn*, 1957. 54: 33-44.
75. Powars D. Aplastic anaemia secondary to glue sniffing. *N. Engl. J. Med.*, 1965. 273: 700-702.
76. Trevisan A.; Chiesura P. Clinical research on the hepatotoxicity of toluene. *Ital. J. Gastroenterol.*, 1978. 10(3): 210.

77. Litt I, Cohen M, Schonberg S.; Spigland. I. Liver disease in the drug-using adolescent. *J. Pediatr.*, 1972. 81: 238-242.
78. Russ G.; Clarkson A.; Woodroffe A.; Seymour A.; Cheng. I. Renal failure for glue sniffing. *Med. J, Aust.*, 1981. 2: 121-122.
79. Taher S, Anderson. R, McCartney R, Popovtser M.; Schrier. R. Renal tubular acidosis associated with toluene sniffing. *N. Engl. J. Med.*, 1974. 290(14): 765-768.
80. Voigts A.; Kaufman. C. Acidosis and other metabolic abnormalities associated with paint sniffing. *South. Med. J.*, 1983. 76(4): 443-447.
81. Toutant. C. ; Chiesura P. Fetal solvents syndrome. *Lancet*, June 1979. 23: 1356.
82. Streicher J. Gabow P, Moss A, Kono D.; Haehny W. Syndrome of toluene sniffing in adults. *Ann. Intern. Med.*, 1981. 94: 758-762.
83. Askergrén A. Studies of kidney function in subjects exposed to organic solvents. *Acta med. Scand.* 1981. 210: 103-106.
84. Askergrén 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.
85. 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
86. Bauchinger. M, Schimd. E, Dresp. J, Kolin-Gerresheim. J, Hauf. R, & Suhr. E, Chromosome changes in lymphocytes after occupational exposure to toluene. *Mutat. Rest*, 1982. 102: 439-445.

87. Cousillas A, Korbut S, Mañay N, Pereira L, Rampoldi O, Heiler T. Evaluación de la exposición a solventes en una fábrica de calzado en Uruguay. Memorias del X Congreso de la Asociación Latinoamericana de Toxicología (ALATOX); 1998 Nov.18-22; La Habana, Cuba; 1998.p.84.
88. Perbellini L, Soave C, Cerpelloni M. Solvent pollution in shoe factories. Med Lav 1992; 83(2):115-119.
89. Piscoya Julio. Toxicidad de los solventes como riesgo ocupacional. Boletín de la Sociedad Peruana de Medicina Interna. 2000. 13(1): 15-17.

XI. ANEXOS

ENCUESTA

Nombre:

Edad:

Puesto:

¿Tiene algún tipo de protección durante su jornada de trabajo?

¿Cuánto tiempo lleva trabajando en la reparación y confección de calzados?

¿Cuántas horas trabaja al día en la reparación y confección de zapatos?

¿Qué grado de instrucción tiene?

¿Presenta alguno de los siguientes signos y síntomas?

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

TABLA N° 1

TABLA DE DATOS PERSONALES Y DE RESULTADOS DE LOS ANÁLISIS

Muestra	Fenoles mg/L	Ácido hipúrico g/L	Duración jornada laboral	Tipo de protección	Edad	Años laborando	Grado de instrucción	Signos y síntomas
1	201	2,03	10	Ninguna	54	16	Primaria	Ojos irritados
2	243	2,67	10	Ninguna	48	18	Primaria	Ojos irritados
3	146	1,52	8	Ninguna	47	8	Primaria	No presenta
4	243	2,50	10	Ninguna	35	15	Secundaria	Ojos irritados
5	173	1,60	8	Ninguna	29	12	Secundaria	Dolor de cabeza
6	235	2,86	10	Ninguna	33	17	Secundaria	Nauseas
7	243	2,53	10	Ninguna	37	17	Primaria	Nauseas
8	144	1,73	8	Lentes	28	9	Secundaria	Nauseas
9	169	1,69	10	Ninguna	37	9	Primaria	No presenta
10	332	1,92	10	Ninguna	36	20	Primaria	Nauseas
11	318	1,87	10	Ninguna	42	19	Primaria	Ojos irritados
12	203	1,77	10	Ninguna	41	17	Primaria	Ojos irritados
13	199	2,63	8	Ninguna	34	8	Secundaria	Ojos irritados
14	322	2,43	10	Ninguna	32	7	Secundaria	Ojos irritados
15	199	2,87	10	Lentes	32	8	Secundaria	No presenta
16	204	1,57	8	Ninguna	31	6	Secundaria	No presenta
17	225	1,99	10	Ninguna	37	11	Primaria	Dolor de cabeza
18	142	1,71	10	Mameluco	41	6	Secundaria	No presenta
19	162	1,62	10	Mameluco	40	6	Secundaria	No presenta
20	240	2,21	10	Lentes	37	6	Primaria	Nauseas

21	200	2,03	10	Lentes	50	7	Secundaria	Dolor de cabeza
22	275	1,81	10	Ninguna	32	9	Primaria	Ojos irritados
23	202	2,47	8	Ninguna	33	8	Secundaria	Dolor de cabeza
24	180	1,64	8	Guantes	33	7	Secundaria	Nauseas
25	224	2,53	8	Ninguna	38	8	Secundaria	Nauseas
26	242	2,49	10	Ninguna	37	7	Primaria	Ojos irritados
27	240	2,37	10	Ninguna	37	8	Secundaria	Ojos irritados
28	174	1,79	8	Ninguna	35	9	Secundaria	No presenta
29	149	1,87	8	Ninguna	29	8	Secundaria	No presenta
30	165	1,92	8	Ninguna	33	5	Secundaria	Nauseas
31	330	1,64	10	Mameluco	34	9	Secundaria	Dolor de cabeza
32	203	1,93	10	Ninguna	40	8	Primaria	Ojos irritados
33	300	2,17	10	Ninguna	46	10	Primaria	Ojos irritados
34	284	2,11	10	Ninguna	47	9	Primaria	Ojos irritados
35	200	1,89	10	Mameluco	38	6	Primaria	Ojos irritados
36	312	1,74	10	Ninguna	37	7	Primaria	Dolor de cabeza
37	134	2,08	6	Mameluco	28	8	Secundaria	No presenta
38	296	2,29	10	Ninguna	36	8	Secundaria	Dolor de cabeza
39	194	1,89	10	Ninguna	34	6	Secundaria	Nauseas
40	179	1,74	6	Ninguna	29	7	Secundaria	No presenta

En la tabla N° 1 se observa los resultados de las muestras de orina luego de haber aplicado la determinación de ácido hipúrico en orina por el método de Weichselbaum y Probst y la determinación de fenoles orina por el método de Banfi y Marenzi. Además en el se observan los datos obtenidos en la encuesta realizada a la población de estudio.