

TOLUENO (ACIDO HIPURICO EN ORINA) Y NEUROTOXICIDAD EN FABRICAS DE PINTURAS 2016

Autores:

Sylvia Liliana Guerrero Lana (silvia_guerreroec@yahoo.com)

Roger Xavier Gamarra Guerrero (rogerx-gg18@hotmail.com)

Juan Carlos Canching (jcanchig@geleencl.com)

Luis Andrés Guerrero Tapia (luisguerr777.lg@gmail.com)

Institución:

Universidad Central del Ecuador

Ministerio de Salud

GELEENCL - Gechcalo Lean Enterprise

Hospital Pablo Arturo Suárez

Resumen

Los índices biológicos de exposición se caracterizan por ser valores referenciales al momento de hacer la evaluación y control de riesgos asociados a una exposición ocupacional determinada. Varios son los países que se han ocupado al respecto y han determinado valores límites máximos de exposición para metabolitos urinarios generados por la interacción que puede tener un trabajador con el tolueno. En el caso de Ecuador, no existe una legislación que establezca valores máximos permitidos para monitoreo biológico a tolueno.

El objetivo de la investigación es determinar los valores de ácido hipúrico en orina y la relación con síntomas neurotóxicos en trabajadores de fábrica de pinturas. La metodología empleada es de un estudio observacional, transversal, no experimental, cuantitativo, donde se aplicó criterios de inclusión y eliminación, sometido a un comité de ética, en una población de 100 trabajadores que laboran en dos fábricas de pinturas que contienen tolueno. Para la determinación de síntomas neurotóxicos se utilizó el cuestionario PNF y la cuantificación de ácido hipúrico en orina fue realizada por el método perteneciente al manual de métodos analíticos de la NIOSH.

En el estudio, se aprecia una relación directa entre síntomas neurotóxicos y concentración de ácido hipúrico como marcadores de tolueno. La utilización de estos dos métodos podría constituirse una manera precoz de diagnóstico y que merece ser vigilada.

Palabra clave: ácido hipúrico; metabolito; tolueno; síntomas neurotóxicos.

Abstract

The biological indexes of exposure are characterized by being reference values at the time of the assessment and control of risks associated with a determined occupational exposure. Several countries have dealt with this and have determined maximum exposure limits for urinary metabolites generated by the interaction that a worker may have with toluene. In the case of Ecuador, there is no legislation establishing maximum permissible values for biological monitoring of toluene. The aim of the research is to determine the values of hippuric acid in urine and the relationship with neurotoxic symptoms in workers in the paint factory. The

methodology used is an observational, cross-sectional, non-experimental, quantitative study where inclusion and elimination criteria, submitted to an ethics committee, were applied in a population of 100 workers working in two toluene-containing paint factories. For the determination of neurotoxic symptoms the PNF questionnaire was used and the quantification of hippuric acid in urine was performed by the method belonging to the manual of analytical methods of the NIOSH.

In the study, we can see a direct relationship between neurotoxic symptoms and hippuric acid concentration as toluene markers. The use of these two methods could constitute an early diagnosis and deserves to be monitored.

Keywords: hippuric acid; metabolite; toluene; neurotoxic symptoms.

Introducción

Las personas permanecemos de un 85-90% de nuestro tiempo en interiores (viviendas, lugar de trabajo, el coche y el transporte público, lugares públicos, entre otros), donde existen numerosas fuentes de emisión de distintos productos químicos, tales como compuestos orgánicos volátiles (COV). (Pruneda, Ruiz, Pérez, 2015), (Dales, Liu, Wheeler, Gilbert; 2008); (Herberth, et al., 2009). Los COVs son considerados contaminantes de ambientes interiores (Fan, Liou, Weschler, Fiedler, Kipen, Zhang, 2003). La inhalación es la vía predominante de exposición debido a su volatilidad, y otra parte también es absorbida fácilmente a través de la piel (ATSDR, 2000); (Seedortt, Olsen, 1990).

La exposición prolongada a ciertos compuestos orgánicos volátiles puede aumentar el riesgo de ciertas enfermedades como: las leucemias, cáncer de vejiga, defectos de nacimiento y daño neurocognitivo (Rumchev, Spickett, Bulsara, Phillips, Stick, 2002); (Vaughan, et al., 2000); (Zhang, et al., 2010). Los niveles más altos de COVs pueden encontrarse en ciertos ambientes ocupacionales, tales como fábricas de pinturas, tintas, aerosoles, y combustibles.

Sin embargo, estudios epidemiológicos sugieren que también existen estos compuestos en el aire interior y aunque se han encontrado concentraciones bajas se ha relacionado con la alteración en la función de las vías respiratorias, en particular el asma (Rumchev, Spickett, Bulsara, Phillips, Stick, 2002); cáncer de la

nasofaringe (Vaughan, et al., 2000), y posiblemente leucemia. (Zhang et al., 2010), entre los COVs que se encuentran comúnmente en el interior son el benceno, tolueno, xileno (colectivamente llamados BTX) y formaldehído (FA) (Kotzias D. 2005); (Vallejo, 1991).

Desarrollo

Estado del Arte

Según estudios realizados en Italia, se considera que entre el 10 % y el 16 % de los trabajadores se encuentran expuestos a solventes orgánicos. Por otra parte en Estados Unidos, se calcula que cerca de 100.000 trabajadores tienen algún tipo de exposición al tolueno y, aproximadamente, 140.000 al xileno, mientras que, en Suecia, entre el 3 % y el 4 % de la población general se encuentra expuesta (Rodríguez, 2006); (Carvajal Gómez, 2004); (Rodríguez et al., 2014).

En el mismo orden de ideas, en Venezuela al igual que en otros países, los solventes son muy utilizados por las industrias del calzado, pintura, productos químicos y la industria petrolera, los cuales por su volatilidad afectan a los trabajadores y a las personas que los utilizan en el hogar, quedando expuestos a sus vapores, con el consecuente desarrollo de problemas de salud agudos y crónicos (Rodríguez, 2006); (Peña, 1996).

El tolueno se encuentra presente en numerosos productos de uso industrial y doméstico (pinturas, barnices, pegamentos, gasolina, colas, tintas, agentes limpiadores, etc.), por lo que miles de trabajadores de numerosas industrias como la petrolera, la química, las imprentas, las gasolineras, los carpinteros, zapateros, pintores etc. están expuestos (Agüero, Díaz, Guevara, Cisneros, Sánchez Jacas, 2010). Por sus propiedades fisicoquímicas, el tolueno penetra fácilmente en nuestro organismo, por lo que puede producir daños en diferentes sistemas y órganos (Fichas Internacionales de Seguridad Química, 2015); (Maurice, Ropper. 2004. p. 1202) (Piscoya, 2000).

Producto de su catabolismo, se generan metabolitos finales como son los orto, meta y para cresoles y el ácido benzoico, el cual se conjuga con glicina y se obtiene finalmente ácido hipúrico, compuesto más hidrosoluble, favoreciendo su eliminación a través de la orina (Chilo, 2006).

De acuerdo a un estudio realizado por Stellman y Horowitz en el año 2001, se menciona que después de una exposición única, la eliminación del tolueno y sus metabolitos prácticamente es completa dentro de las veinte y cuatro horas siguientes a la exposición. Los índices biológicos de exposición se caracterizan por ser valores referenciales al momento de hacer la evaluación y control de riesgos asociados a una exposición ocupacional determinada.

En lo referente a este tema, varios son los países organizaciones internacionales que se han ocupado al respecto y han determinado valores límites máximos de exposición para metabolitos urinarios generados por la interacción que puede tener un trabajador con el tolueno.

En el caso de Ecuador, no existe una legislación que establezca valores máximos permitidos para monitoreo biológico a tolueno, por lo tanto se debe acoger y tomar como referencia lo establecido por el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene del Trabajo de España (INSHT), que establece como valor umbral a 1,6 g/l de ácido hipúrico para el personal expuesto a tolueno. (Tello, 2016), para la American Conference of Governmental Industrial Hygienists se determina como el límite máximo permitido de ácido hipúrico en orina de 1.6 g ácido hipúrico/ g creatinina. (Agüero, Díaz, Guevara, Cisneros, Sánchez, 2010)

Tabla 1. Límites de exposición laboral

Límites de exposición laboral para Tolueno		
Organismo	TLV -TWA	TLV - STEL
OSHA	200 ppm	300
NIOSH	100 ppm	150
ACGIH	50 ppm	-

Fuente: tomado de ACGIH (2016)

La determinación de tolueno de su concentración al finalizar la jornada laboral constituye el método más utilizado como marcador biológico de la exposición ocupacional. Es susceptible su cuantificación por diversas técnicas. (Lauwerys, Hoet, 2000); (Aldazabal, Manrique, Orielli, Martínez, Calabrese.2005), (Agüero, Díaz, Guevara, Cisneros, Sánchez, 2010); (Mendoza, Vela, 2016).

El tolueno es un líquido incoloro transparente con un olor característico. Es un buen solvente, es decir, una sustancia que puede disolver a otras sustancias. El

tolueno se utiliza en la fabricación de pinturas, diluyentes de pinturas, barniz para las uñas, lacas, adhesivos, caucho, en la imprenta y el curtido de cueros. La exposición a tolueno por inhalación es la forma más común de exposición ya que se usa de manera muy difundida como solvente en pinturas, lacas y pegantes de donde se evapora con rapidez. (Mendoza, Vela, 2016); (Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), 2000); (Cárdenas, 2007)

Existe numerosos reportes científicos de las acciones del tolueno sobre el organismo humano como el realizado en Lima-Perú en el año 1994 por Palomino y Stucchi en niños de la calle que inhalaban pegamentos; se determinó la presencia de ácido hipúrico y fenoles en orina por encima de los niveles permitidos por la OMS, los cuales son 1,4 g/L y 75mg/L respectivamente. (García y Lezama 2016); (Junes 2009).

En Lima-Perú en el año 2001 Ramírez y Sánchez realizan una investigación en trabajadores de talleres de venta de lubricantes y de servicio de mecánica automotriz; determinaron que los niveles de ácido hipúrico estaban por encima de los valores normales. Asimismo, en el año 2007 Eusebio y Rodríguez en trabajadores de confección y reparación de calzados, observaron la presencia de ácido hipúrico y fenoles en orina por encima de los niveles permitidos por la OMS, los cuales son 1,4 g/L y 75mg/L respectivamente.

El Centro de Investigaciones Toxicológicas de la Universidad de Carabobo Venezuela (2001), realizó un estudio en trabajadores de una fábrica de calzado; encontrando que los valores de tolueno en sangre estaban significativamente por encima del límite permitido. En México, durante el 2012, concluyeron al evaluar a un grupo de trabajadores de una empresa de pinturas expuestos a una mezcla de benceno, tolueno y xileno (BTX), mediante una biometría hemática diferencial, en donde todos los componentes citohemáticos analizados se mostró cambios leves (macrocitosis, linfocitopenia, hipocromía, trombocitopenia y leucopenia); que podrían estar asociados con la exposición a la mezcla de BTX.

De ellos, la macrocitosis podría constituirse en una manifestación precoz que merece ser vigilada. (García y Lezama, 2016); (Rinsky et al. 1987). Asimismo, Rosales y Zambrano (2011), al evaluar a trabajadores expuestos a solventes

orgánicos en el distrito de Cercado de Lima, mediante ácido hipúrico (1.9 g/L) y fenoles (95.2mg/L) en orina superó a los valores máximos permitidos según la OMS los cuales son 1.4 g/L y 75mg/L respectivamente. Asimismo se evaluó la genotoxicidad mediante el test de recuento de micronúcleos y el ensayo cometa en donde los valores promedios de micronúcleos (11.7 MN) en células de descamación bucal, superan los valores promedios del grupo control. (Carisson, 2002); (Nomiya 2013); (García y Lezama, 2016); (Junes 2009)

Neurotoxicidad

Aunado a lo antes expuesto, se conoce que el tolueno es una sustancia nociva, a niveles bajos o moderados de exposición aguda, intermedia o crónica pueden producir disfunción del sistema nervioso central (SNC). La toxicidad en este sistema se puede deber a la liposolubilidad de las membranas neuronales. Debido a que el tolueno es lipofílico, se cree que está implicado en el intercambio reversible de los lípidos en las membranas dentro del sistema nervioso. De esta forma, se producen cambios en la fluidez de las membranas, interactúa con las proteínas de membrana (que produce cambios conformacionales), altera el transporte de iones y cambia la actividad enzimática de los receptores de neurotransmisores (Rodríguez et al., 2014); (Páez, López, Cruz, 2003); (Hernández, Castillo, Huerta, Hernández, Vargas, de León, et al., 2012).

El tolueno ejerce su efecto a nivel de los receptores postsinápticos. Inhibe la estimulación producida por la actividad normal de los receptores NMDA y nicotínicos, y además potencia la actividad de los receptores GABAA, glicina y 5-HT3, por lo que potencia las funciones inhibitorias de los neurotransmisores que actúan en estos receptores. (Domínguez, 2010); (Páez, 2003); (Mendoza, Vela, 2016). (Revilla, 2008); (Hebderson 1989). Esto interrumpe el funcionamiento normal de los impulsos nerviosos y la regeneración de los potenciales de acción lo que conlleva a una pérdida de materia cerebral asociada de forma crónica con disminución en las habilidades motrices, disminución de la capacidad visual, reducción en la capacidad auditiva, trastornos del lenguaje, cansancio, confusión, debilidad, pérdida de la memoria, náuseas y pérdida del apetito; estos síntomas

generalmente desaparecen cuando la exposición termina (Carvajal, Orozco, Posso, Vélez, 2004); (Fuente, 2010), (Rodríguez et al., 2014).

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

Tabla 1. Efecto del tolueno sobre los receptores postsinápticos

Neurotrasmisor	Receptor	Efecto del Tolueno sobre el receptor
Glutamato	Receptor NMDA	↓ Inhibe (Antagonista)
Acetilcolina	Receptor nicotínico	↓ Inhibe (Antagonista)
Scido aminobutirico γ	Receptor GABA _A	↑ Activa (Angonista)
Glicina	Receptor glicina	↑ Activa (Angonista)
Serotonina	Receptor 5-HT ₃	↑ Activa (Agonista)

Fuente: Domínguez, 2010; Páez, 2003.

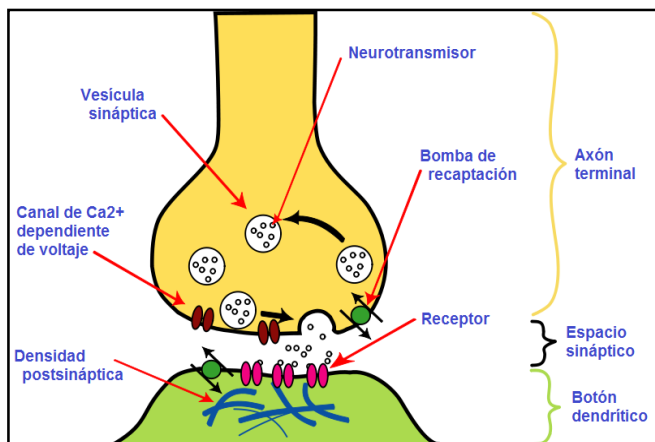


Figura 1. Mecanismo de acción del tolueno sobre diferentes receptores.

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

Aunque se sabe que los solventes orgánicos constituyen un grupo de neurotóxicos y pueden producir disfunciones neuroconductuales y neuropatías periféricas en humanos y animales (Spencer, 1985); las bases bioquímicas de los solventes relacionados con la neurotoxicidad están pobremente definidas y los indicadores para la sensibilidad y especificidad para valorar o estimar los efectos son por lo general deficientes. (Valenzuela, Martínez, Granados Rojas, Romero, Barragán, 2004); (Wichmann, Herbarth, Lehmann, 2009).

En estudios realizados en trabajadores expuestos a metales pesados (plomo, mercurio, cadmio), plaguicidas y solventes orgánicos (benceno, tolueno, xileno) en las industrias químicas se ha determinado que estos productos provocan síndromes neurotóxicos que pueden volverse irreversibles y presentan síntomas como falta de coordinación y de memoria, intolerancia al alcohol, afecciones renales, vértigos y cefaleas (Agency for Toxic Substances & Disease Registry ATSDR 2001).

En el campo de las Neurociencias Solís y Páez (2012), concluyen que al igual que lo observado en ratas jóvenes y adultas, la exposición aguda y repetida de tolueno afecta significativamente la memoria a corto plazo en ratones jóvenes, además de que no parecen existir procesos de sensibilización o tolerancia en este efecto.

El tolueno al ser un depresor del SNC y por su efecto euforizante es utilizado como tóxico (esnifadores de pegamentos); genera en la persona expuesta cefaleas, astenia, vértigos e insomnio; a bajas concentraciones produce: debilidad, fatiga y confusión. La exposición habitual al tolueno ocasiona: irritabilidad, apatía, labilidad afectiva, deterioro de la memoria y a veces confusión con alucinaciones de tipo táctil, psicosis paranoide y una mayor incidencia de epilepsia del lóbulo temporal (Mayor, 1995); (Torres, Olivares, 1997).

El estudio "Evaluación psicológica en trabajadores expuestos a tolueno en una empresa mexicana de autopartes" (Almirall, P., 1999), el análisis se realizó en 20 trabajadores expuestos a Tolueno, adscritos al Departamento de Asbesto y 10 trabajadores no expuestos como control, que pertenecían a los Departamentos de: Juntas Blandas, Almacén, Taller mecánico y Moldeado. El trabajo concluye que

existen evidencias claras de alteraciones neurotóxicas en trabajadores expuestos a los solventes en relación a trabajadores no expuestos.

En el trabajo “Efectos crónicos neurocomportamentales en trabajadores del sector petrolero expuestos a solventes orgánicos aromáticos (benceno, tolueno y xileno-BTX)” (Castellar, 2007) determina una fuerte correlación entre la exposición a solventes aromáticos con déficits neurocomportamentales, evidenciándose como efectos principales trastornos de la función cognitiva como pérdida o deterioro de la memoria reciente, dificultad de concentración y atención.

En el artículo “Alteraciones neuropsicológicas en trabajadores expuestos a neurotóxicos”, se concluye que existen fuertes evidencias de alteraciones neuroconductuales en trabajadores expuestos a tolueno y xileno, incluso en rangos inferiores a los permitidos

El uso de Benceno, Tolueno y Xileno (BTX) es frecuente en Ecuador, ya sea como materia prima o en productos terminados, tanto a nivel industrial, artesanal e incluso doméstico. No se han determinado con exactitud las actividades relacionadas con estas sustancias, especialmente aquellas en que las dosis de exposición serían bajas, como por ejemplo: trabajos de restauración de obras de arte (Gherardi, 2007; Sacristan, 2003), zapaterías, artistas (pintores y escultores), carpinteros, etc. En las actividades mencionadas tampoco se ha caracterizado la exposición, ni se conoce la incidencia de alteraciones crónicas, considerándose un importante campo de estudio.

Se puede afirmar entonces que las manifestaciones son muy variadas, lo que ha dado lugar a su designación como: “Síndrome Cerebral Orgánico”, (SCO), en donde se comprometen funciones cognitivas, tales como, la memoria a corto plazo, memoria visual, por ejemplo, trastornos de la memoria de trabajo y asociativa, reducción del nivel de vigilancia y de distribución de la atención, alteraciones de la capacidad de integración perceptual, deterioro de la capacidad intelectual general en la forma de identificación de la velocidad de procesamiento de información; funciones psicomotoras, entendidas como la alteración de la coordinación oculomanual y los tiempos de reacción y las habilidades visoespaciales; las funciones o estados afectivos se manifiestan con labilidad

emocional, depresión, irritabilidad, apatía, disforia, introversión, y síntomas subjetivos como fatiga, cefalea, vértigo, ansiedad y trastornos del sueño.

Existen dos esquemas de clasificación de los efectos relacionados con el SNC, teniendo en cuenta el nivel de severidad y los hallazgos clínicos en el afectado (Castellar, 2007) (Enciclopedia OIT 2001); (Xiao, 2000); (Hartman, 2000); (Millar, 1987).

A nivel neurológico existen efectos comunes en los seres humanos, presentados posterior a la inhalación de tolueno en ciertas actividades y lugares de trabajo. (Castellar, 2007) (Tabla 2).

Los desórdenes a nivel del SNC se han clasificado o categorizado de acuerdo a la severidad de éstos. (Xiao, 2000); (Hartman, 2000); (Millar, 1987).

Tabla 2. Relación dosis – respuesta en exposición humana única en tolueno por inhalación

Dosis (mg/m³)	N° Sujetos	Duración	Efecto	Autor
1125	3	8 h	Fatiga intensa, jaqueca, debilidad muscular, falta de coordinación	Von Oettingen
1125	12	20 min	Trastorno del tiempo de reacción simple	Gemberale y Hultengren
750	3	8 h	Debilidad muscular, confusión, parestesia, trastornos de la coordinación, jaqueca, nauseas	Von Oettingen
375	10	6 h	Aumento del ritmo cardiaco; sin alteraciones del reflejo cutáneo galvánico, la pletismografía digital, el ritmo respiratorio, el EEG	Suzuki
375	4	7 h	Disminución del ritmo cardiaco; sin alteración de la presión sanguínea, ni del tiempo de reacción	Ogata

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

Fuentes: (Mendoza, Vela, 2016).

Tabla 3. Categorías de las alteraciones neurocomportamentales según su severidad.

Categoría desorden del SNC	
Severidad de la condición	Identified by WHO/Nordic International Council of Ministers Working Group, Copenhagen, June 1985 Solvent Workshop, Raleigh, N.C October 1985
Mínima	Síndrome orgánico afectivo Tipo 1
Moderado	Encefalopatía tóxica crónica leve Tipo 2A o 2 B
Pronunciado	Encefalopatía tóxica crónica severa Tipo 3

En vista de la dificultad de clasificación de estos desordenes, la clasificación de las nomenclaturas no es exacta WHO 1985

Fuentes: Xiao (2000)

En el tipo leve o I, las alteraciones son leves y reversibles, pueden perdurar hasta seis meses después que se ha retirado al afectado de la exposición, pero otros revierten en su totalidad después de un año de pasada la exposición. Se encuentran daños de la memoria leves, fatiga, disturbios de la concentración y del estado del humor. En este tipo de alteraciones, los test neuropsicológicos no muestran ningún daño o signo de deterioro.

En el tipo II: signos leves o incipientes de encefalopatía toxica crónica.

El tipo II A: las alteraciones muestran grados leves de cambios del estado del humor y de la personalidad, con signos leves de depresión, otros que realzan la agresividad (inestabilidad emocional), así como pérdida leve del control de la impulsividad y fatiga. La irreversibilidad de estos tipos de trastornos es incierta y por lo general las pruebas neuropsicológicas son normales.

El tipo II B, va a tener cambios en la capacidad de concentración, memoria y aprendizaje, cambios conocidos de la función intelectual del ser humano. Estos síntomas, la mayoría de las veces mejoran al retirar al trabajador de la exposición, pero pueden permanecer algunas secuelas. Se ha comprobado que no deben empeorar posterior a que ha cesado la exposición ocupacional. Ya en este estadio se van a encontrar signos neurológicos menores y las pruebas neuropsicológicas muestran algún tipo de déficits. (Castellar, 2007) (Enciclopedia OIT 2001); (Xiao, 2000); (Hartman, 2000); (Millar, 1987).

El tipo III, ya existen cambios irreparables de las funciones intelectuales, que a pesar del tiempo de retiro de la exposición no revierten, hay severos cambios en las pruebas psicométricas y siempre van a existir síntomas neurológicos. Ya es considerado un tipo de demencia y de encefalopatía toxica crónica severa.

Los efectos a la salud de los trabajadores expuestos a Tolueno pueden variar según la vía de exposición (vía inhalatoria, oral o dérmica), dependen del tiempo de exposición, aguda (14 días o menos), intermedia (entre los 15 y los 364 días) y crónica (un año o más), y dependen del tipo de sistema que se está afectando, entonces podemos ver efectos a nivel inmunológico, reproductivo, cancerígeno, sistémico, neurológico o genético, incluso efectos como la muerte. Aparece una clasificación de los efectos a la salud en cuanto a si son menores o serios teniendo en cuenta el nivel de exposición que los produce a cada uno.

Se encuentran entonces, los NOAELs, cuyo significado es, aquel nivel de exposición al cual no se producen efectos adversos y al cual es posible estar seguro en el sitio de trabajo; los LOAELs, son los límites de exposición más bajos a los cuales se presentan los primeros efectos, y estos se puede clasificar a la vez en los que producen efectos ligeros y los efectos más serios o graves (fallas en los sistemas biológicos que producen morbilidad y mortalidad); la ATSDR ha organizado unas guías que permiten hacer la distinción entre los efectos “ligeros” y los efectos “serios”.

Esta última parte es importante, porque permite identificar con facilidad a qué límite de exposición es posible adquirir o se pueden iniciar la aparición de síntomas o efectos “serios” a la salud. Los efectos neurológicos por exposición

inhalatoria ocupacional al Tolueno y a mezclas de solventes tales como xileno, tolueno, estireno, benceno, etc., son, reducción de la habilidad en pruebas psicológicas de inteligencia neurocomportamentales y en otras de función neuromuscular, a concentraciones entre los 80 y 150 ppm y otras con exposiciones mayores a solo 50 ppm. (Cantor, 2003); (U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service, 2000).

Los efectos neurocomportamentales encontrados en trabajadores de imprentas expuestos a mezclas de solventes a dosis altas pero crónicas fueron, alteraciones del estado del humor y de la memoria visual. Pintores de brocha gorda han mostrado también puntuaciones más bajas que sus controles en pruebas psicológicas que miden capacidad intelectual y coordinación sicomotora, y en pruebas de memoria y tiempos de reacción. (Castellar, 2007) (Enciclopedia OIT 2001); (Xiao, 2000).

Cuando se comparan grupos de trabajadores, los expuestos a solventes muestran incremento en síntomas subjetivos (Tipo 1), cambios en el humor y la personalidad (Tipo 2A), y un pobre desempeño en los test de función del SNC, lo cual indica compromiso intelectual (Tipo 2B). Estos estudios fueron conducidos en industrias de pintura en spray de automóviles con exposición a largo plazo a solventes orgánicos a concentraciones por encima de los límites de exposición ocupacional suizos y de la mayoría de los REL de la NIOSH y en ausencia de los REL y PEL de la OSHA. Esos trabajadores muestran una incidencia estadísticamente significativa de quejas subjetivas psiquiátricas. (Castellar, 2007).

El avance tecnológico y científico del mundo y su globalización, son los principales factores para la utilización de sustancias que producen efectos nocivos en los seres vivos y en el medio ambiente, siendo cada vez más habituales en las labores cotidianas, lo que lleva al trabajador a familiarizarse con ellas y muchas veces desestima el riesgo porque desconoce la magnitud de sus efectos. En el Ecuador cientos de trabajadores están expuestos permanentemente a la contaminación neurotóxica en las diferentes industria sean estas públicas o privadas, sin embargo no existen políticas que prioricen la seguridad industrial,

siendo de vital importancia realizar esta investigación para implementar planes y programas de prevención.

Metodología

Durante el segundo semestre del 2016, en Quito, se llevó a cabo un estudio transversal, no experimental, relacional, cuantitativo, donde se aplicó criterios de inclusión y eliminación, sometidos a un comité de ética, en una población de 100 trabajadores que laboran en dos fábricas de pinturas, las mismas que comparten un espacio físico común; la una constituida por 38 trabajadores y la otra por 62. Todos los voluntarios que participaron en este estudio firmaron un consentimiento y el estudio se realizó en conformidad con la Declaración de Helsinki.

Para la determinación de síntomas neurotóxicos se utilizó el cuestionario PNF, creado en el Instituto de Medicina del Trabajo en Alemania por Schreider H., Baudach H., Kemep H., Seeber A. en el 1975 y elaborado para Cuba en su versión 3, por Almirall y colaboradores en 1987, específicamente para registrar los efectos neurotóxicos de sustancias nocivas que se manifiestan a través de síntomas y estados displacenteros. Este estudia además los sistemas funcionales de organización de la actividad psíquica del sistema nervioso central y el estado de salud, en las siguientes esferas:

- Inestabilidad psiconeurovegetativa (PN): Preguntas: 2, 4, 6, 12, 14, 16, 22, 24, 26, 30, 32, 34, 36. Incluye el estudio de síntomas como: cefaleas, vahídos, vértigos, trastornos del sueño, debilidad, cansancio, agotamiento, sensación de frío o calor, sequedad en la boca.
- Síntomas neurológicos (N): Preguntas: 1, 8, 11, 18, 21, 28, 31, 38. Comprende síntomas como mareos, vómitos, pérdida de fuerza muscular, perturbaciones del equilibrio, inseguridad al caminar, hormigueos en pies y manos, trastornos en las relaciones sexuales, pesadez en las articulaciones y temblores en los brazos y piernas.
- Astenia (A): Preguntas: 3, 9, 13, 19, 23, 29, 33. Este se refiere a manifestaciones tales como: no tener ánimos para trabajar, sentirse hastiado de todo, no tener interés para nada, lentitud de los movimientos, no tener energía y no querer saber nada de nadie.

- Irritabilidad (E): Preguntas: 5, 15, 25, 35. Comprende no poder controlarse cuando está bravo, perder la paciencia y ponerse furioso y disgustarse demasiado rápido con las personas.
- Déficit de la concentración y la memoria (K): Preguntas: 7, 10, 17, 20, 27, 37. Comprende distraerse fácilmente, dificultad para recordar cosas sencillas (nombres, personas), falla de memoria, estar distraído, dificultad para concentrarse.

La respuesta “nunca o raramente” recibe la puntuación de 0, “algunas veces” 1, frecuentemente 2 y muy frecuentemente 3.

Para la calificación se procede mediante la suma de los puntos obtenidos en los ítems de cada escala tomado por separado. Combinaciones PN y N = Neurológicamente A, E y K = Psicológicamente. La clasificación de los resultados obtenidos se hace por sexo y por intervalos de edad.

El diagnóstico cognitivo se da en términos de Normales (0), Ligero (1), Moderado (2) y Severos (3) determinándose si es patológico o no. (Vera, L. 2011, p. 45; Moreno, 2008, pp. 43-46).

Tabla 4. Distributivo de signos del Cuestionario de síntomas neurológicos y psicológicos

Esferas	Número preguntas	% Distribución
Inestabilidad Psiconeurovegetativa (PN)	13	34,21
Síntomas Neurológicos (N)	8	21,05
Astenia (A)	7	18,42
Irritabilidad (E)	4	10,53
Déficit de la concentración y la memoria (K)	6	15,79

Fuente: Almirall (1997).

La cuantificación de ácido hipúrico en orina fue realizada por el método perteneciente al manual de métodos analíticos de la NIOSH.

Para realizar el análisis se hicieron recogidas de orina en un frasco de recolección de polipropileno esterilizado de 100 ml antes y al final del turno de 8 horas de jornada. Las muestras de orina se almacenaron bajo refrigeración a – 4°C hasta su análisis, el mismo que se realizó por cromatografía líquida de alta precisión con detector Diode Array (HPLC-DAD) (Dias et al., 2010, Motock, 2003).

La determinación del indicador biológico de la exposición del tolueno, O-cresol se realizó por GC-FID (Armorin, Narváez, 1997).

Por cada 10 muestras analizadas se introdujo un control de calidad.

El objetivo fue determinar la presencia del nivel de ácido hipúrico como marcador de tolueno y relacionar con la presencia de síntomas neurotóxicos.

Para lograr dicho objetivo se aplicó la estadística descriptiva y se utilizó un paquete estadístico SPSS versión 23 en español.

Para el objetivo general se aplicaron las medidas de tendencia central y variabilidad de la estadística descriptiva como: la media (que determina el promedio del nivel de colinesterasa sérica; la moda (Mo), que determina el valor más frecuente de los valores encontrados; la desviación estándar(S), que determina la dispersión de los valores de ácido hipúrico; el Coeficiente de variabilidad (CV), que determina la variación de los valores de ácido hipúrico determinando la homogeneidad o heterogeneidad de los valores.

Resultados

Este estudio incluyó un total de 100 sujetos de dos empresas de fabricación de pinturas, la primera constituida por 32 y la segunda por 68, de sexo masculino, clasificados en tres grupos de acuerdo a la matriz de riesgos laborales de la empresa, según tiempo de exposición a solventes, en sus jornadas laborales, los grupos considerados quedaron conformados de la siguiente manera: 1. Mayor exposición (26 trabajadores); 2. Menor Exposición (60 trabajadores); y, 3. No expuestos (14) trabajadores.

La desviación media y estándar ($X \pm DE$) de edad y nivel de escolaridad fueron: 25.47 ± 7.53 y $7.93 \pm SD$ años, respectivamente. La desviación media y estándar del tiempo desde que comenzaron a trabajar con pintura o la industria de pintura fue de 2.3 ± 1.1 años, en relación a conocimiento de composición del químico 29% de los consultados manifestaron que conocían siempre la composición del químico, 46% casi siempre lo conocen, un 10%, a veces, y no lo conocía un 15%. En el grupo de moderada exposición el 20% siempre los conoce, un 15 % casi siempre, a veces el 30% de los trabajadores y no lo conocía 25%.

En 83 % de los trabajadores encuestados, durante el desempeño del trabajo el tipo de ropa más frecuentemente utilizada era el uniforme que consistía en camiseta y pantalón Jeans, el 52% refirieron cambiarse la ropa de trabajo una vez por semana. El 65% de trabajadores manifestaron lavar la ropa de trabajo en su casa y 68 % se cuidaban de no mezclarla con otras prendas de la familia. En relación al uso de elementos de protección personal, en el grupo de trabajadores expuestos 38 % utilizaban guantes, 33 % usaban tapabocas desechables y 16 % usaban botas de seguridad. 40 % refirieron que se quitaban los restos de pintura de las manos con diluyente y solo 13 % de ellos se duchaban al finalizar la jornada de trabajo.

Al preguntarles sobre el consumo de alimentos en el sitio de trabajo 40 % respondieron que lo hacían y 41% manifestaron que se lavaban las manos antes de hacerlo. Otros aspectos relacionados con el tipo de exposición laboral a solventes y de ellos a Tolueno, se presentan en la tabla 4, en el cual se puede observar que los grupos eran similares en cuanto a sus características sociodemográficas y a las actividades que hacían por fuera del trabajo, pero se diferenciaban en lo concerniente a la exposición laboral.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en la población de los individuos expuestos, fueron el dolor de cabeza en 51%), la dermatitis de contacto en 35 %, la somnolencia en 30 %, la irritación de la piel en 16 %, el zumbido en los oídos en 31 % y la disminución de la libido en 11 %; se intoxicaron alguna vez con solventes 5%. En la tabla 5, se observa otros componentes de la encuesta socio demográfica importantes, llama la atención el hecho de que en el grupo de alta exposición existen más del 50% de los trabajadores que son fumadores, así como el haber tenido actividades anteriores en las cuales manejaban o estaba expuestos a químicos, la actividad extra laboral también va de la mano con el seguir en riesgo por la utilización, manejo de componentes químicos.

Tabla 5. Variable socio demográfico: Cuestionario de síntomas neurológicos y psicológicos PNF

Variable	Mayor exposición	%	Menor Exposición	%	No expuestos	%
Edad (años)						
22 - 32	15	57,69	34	56,66	10	71,42
33 - 42	6	23,07	20	33,33	2	14,28
43 - 50	4	92,30	4	6,66	1	7,14
+ 50	1	3,84	2	3,33	1	7,14
Tabaquismo						
Si	16	61,53	6	10	2	14,28
No	12	46,15	51	85	11	78,57
Actualmente	8	30,76	3	5	1	7,14
Antecedente de exposición ocupacional						
Disolvente	8	30,76	11	18,33	6	42,85
Gasolina	2	7,69	6	10	5	35,71
Acetonas	3	11,53	4	6,66	2	14,28
Pegantes	6	23,07	9	15	5	35,71
Pinturas	7	26,92	15	25	6	42,85
Solventes de pinturas	7	26,92	10	16,66	8	57,14
Desengrasantes	5	19,23	8	13,33	7	50
Limpiadores	3	11,53	2	3,33	5	35,71
Otros tóxicos	4	15,38	3	5	4	28,57
Actividad extra laboral						
Pintura	14	53,84	11	18,33	7	50
Cerámica	3	11,53	6	10	9	50
Carpinterería	8	30,76	18	29,99	4	28,57
Mecánica	12	46,15	26	43,33	3	21,42
Suelda	1	3,84	3	5	5	35,71
Total	26		60		14	

Fuente: Guerrero (2017).

De las personas evaluadas, presentaron efectos de moderadamente y sobresaliente, en las esferas psicológicas (combinación: A, E y K), alteraciones atribuibles al desempeño de funciones psicológicas por posible contaminación o intoxicación. Los valores de la población de menor exposición llama la atención que la esfera de (PN) Inestabilidad psiconeurovegetativa, con las características de moderado o sobresaliente se observan en la tabla 6, la cual reflejó, una diferencia significativa ante la presencia de alteraciones neuroconductuales que es la esfera más afectada, e igual le sigue en orden las funciones psicológicas, lo que lleva a pensar que los trabajadores por el proceso productivo pareciera que están menos expuestos pero no es así, ya que también en los de no exposición también ya hay indicios de alteraciones en las esferas psicológicas y neuronales, esto se podría decir que es el producto de compartir o la distribución de los ambientes dentro de la planta.

Tabla 6. Concentrado del Cuestionario PNF en todos los puestos de trabajo de Empresa de pinturas Quito– Ecuador

ESFE	Mayor exposición		Menor exposición		No exposición	
	Total	Constante	Total	Constante	Total	Constante
PN	780	30.30	2145	34,35	280	28.57
N	468	18.18	1200	19.22	266	27.14
A	546	21.21	1218	19.50	210	21,42
E	312	2.71	720	11,53	98	10
K	468	18.18	960	15.37	126	12.87
TOTAL	2574		6243		980	

Fuente: Guerrero (2017).

En la tabla 7, se describe el resumen de acuerdo al grado de exposición de los síntomas neurotóxicos, podemos decir, que en los de mayor exposición el daño es severo con el 65.38%, en los de menor exposición igualmente el porcentaje es alarmante con el 35%, al realizar el análisis general podemos decir que en el 77% de la población estudiada el daño ya es severo.

Tabla 7. Concentrado del Cuestionario PNF en todos los puestos de trabajo de Empresa de pinturas Quito– Ecuador

Variable	Mayor exposición		Menor Exposición		No expuestos		Valor General	
	Frec	%	Frec	%	Frec	%	Frec	%
NORMAL	3	11.53	20	33,33	10	71.4	33	33
LIGERO	2	7.69	12	20	2	14.28	16	16
MODERADO	4	15.38	7	11,66	1	7.14	12	12
SEVERO	17	65.38	21	35	1	7.14	39	39
Total	26		60		14		100	

Fuente: Guerrero (2017).

Los niveles de Ácido Hipúrico en orina fueron mayores a 1.8g ácido hipúrico/g creatinina, superando el límite máximo permitido, dado por la American Conference of Governmental Industrial Hygienists. El promedio de la concentración de ácido hipúrico en orina del grupo expuesto es de 0.758 ± 0.275 g ácido hipúrico/g creatinina, estos valores están ligeramente elevados (0.422 ± 0.036 g ácido hipúrico/ g creatinina).

Al analizar la tabla 8, se observa que el mayor porcentaje pese a que se consideró como grupo de exposición baja se encuentra los valores superiores al límite máximo permitido, esto se relaciona ya que se observó que el valor de ácido hipúrico era superior en los trabajadores que sobrepasaban la jornada laboral de más de 8 horas, considerándose esta observación muy importante para regular el tiempo de exposición.

Tabla 8. Concentrado de valores de g ácido hipúrico/g Creatinina en todos los puestos de trabajo de empresa de pinturas de Quito – Ecuador

Variable	Mayor exposición		Menor Exposición		No expuestos		Valor General	
	Frec	%	Frec	%	Frec	%	Frec	%
Normal (≤ 1.6 g ácido hipúrico/g creatinina)	6	23.07	16	26.66	6	42,85	28	28
Elevado (≥ 1.6 g ácido hipúrico/g creatinina)	20	76.92	44	73.33	8	57,14	72	72

hipúrico/g creatinina)				
Total	26	60	14	100

Fuente: Guerrero (2017).

En cuanto a síntomas neurotóxicos la prevalencia de sintomatología neurotóxica fue de 7.5. La asociación cruda fue significativa (OR: 3,6; IC95%: 1,08 - 13,9; p=0,02).

Discusión

Iregren (1982) utilizó una batería de pruebas para comparar 34 trabajadores de una imprenta, expuestos a bajas concentraciones de solventes por largos periodos de tiempo (media 16 años), con trabajadores no expuestos. Los resultados fueron comparables en las pruebas de memoria visual, vocabulario y dígitos-símbolos. Solo el tiempo simple de reacción fue significativamente peor entre los expuestos. En los 5 años antes de la evaluación, se reportó una reducción de la exposición a tolueno en aire de 150 ppm a 50 ppm (Cherry y col., 1985), no encuentran efectos adversos de tolueno a concentraciones superiores a 100 ppm en las pruebas de precisión y destreza manual, diseño de bloques, dígitos y símbolos y tiempo simple de reacción.

En cambio, Foo y col., (1990) evaluaron función neuroconductual en 30 mujeres expuestas a tolueno (media 5 años) en una ensambladora de equipos electrónicos, y encontraron deterioro de la función, con clara dosis-respuesta, en el grupo expuesto, para destreza manual, memoria de dígitos, Benton y TrailMaking. La media de exposición ponderada en el tiempo (TWA) fue de 88 ppm, inferior a muchas normas internacionales de exposición. Hallazgos a niveles bajos (40 ppm) fueron encontrados por Orbaek y Nise (1989) en 30 trabajadores de una prensa de rotograbado con una exposición de 29 años.

Si bien estos estudios son en los años 90, son comparables a los resultados a la presente investigación en donde se observa claramente una asociación entre los valores altos de tolueno y la presencia de síntomas neurotóxicos. Un poco más actuales, en el trabajo de comparación en el año 2005, sobre la eficacia de la prueba de ácido hipúrico y metilhipúrico frente a ortocresol para determinar la

exposición a tolueno. Determinando que la especificidad con ortocresol es más alta que del ácido hipúrico (Pérez, 2014).

Se elaboró en el año 2007, en la ciudad de Bogotá, un estudio en trabajadores de una fábrica de pintura, donde se evaluó los biomarcadores de exposición al benceno, tolueno y xileno en orina, monitoreo de la concentración de BTX en el ambiente de trabajo y como biomarcadores de efectos genéticos tempranos, la frecuencia de micronúcleos y rompimiento de cadenas simples de ADN fueron evaluadas en células mononucleares a partir de muestras de sangre periférica. En este estudio, los niveles de solventes orgánicos internamente efectivos parecen ser bajos lo cual se explica con la ausencia de efectos genotóxicos en las células examinadas (Pérez, 2014); (Cárdenas, 2007). Resultados diferentes a los encontrados al presente trabajo.

Rosmery Junes y Cristina Lookuy, llevaron a cabo una investigación, en el año 2009, basada en trabajadores de imprentas en distintos distritos de la provincia de Lima, donde se determinó que la presencia de ácido hipúrico era más alta en relación al grupo control pero menores a 1.6 g. de ácido hipúrico/g creatinina, límite máximo permitido, dado por la American Conference of governmental industrial hygienists. Estos resultados, son comparables y similares al presente trabajo en donde en el 72% de todos los trabajadores se encuentran sobre lo normal.

En un estudio realizado en la Universidad Nacional Experimental de Guayana (UNEG), en el año 2009, se investigó la exposición al benceno, tolueno y xileno en trabajadores de una planta de mejoramiento crudo de petróleo a través de los biomarcadores de exposición (fenol, ácido hipúrico y metilhipurico) en orina. En los trabajadores expuestos, no se evidenció sintomatología de intoxicación, sin embargo, presentaron concentraciones significativamente mayores de fenol, ácido hipúrico y ácido metilhipúrico en orina, que el grupo control. Estos resultados, permiten usar estos metabolitos como biomarcadores para monitorizar permanentemente a los trabajadores expuestos a este tipo de sustancias tóxicas. (Palma et al 2015), premisa similar a la presente investigación.

El Centro de Investigaciones Toxicológicas de La Universidad de CaraboboCituc publica en el año 2010, un estudio realizado en trabajadores de una empresa de pintura automotriz, donde se investigó los niveles urinarios de ácido hipúrico y fenoles; los resultados hallados en este estudio, se encuentran dentro de los rangos de los valores de referencia de la población "sana", lo que sugiere teniendo en cuenta las limitaciones, que al momento de realizar el estudio, la población evaluada estaba laborando en condiciones adecuadas, en lo que respecta a la exposición de los solventes orgánicos monitoreados(Pérez, 2014), al comparar con los obtenidos en la actual investigación en el grupo de **no** exposición difieren, probablemente se debe a las condiciones de infraestructura de las fabricas estudiadas.

En el estudio de Almirall (1990) el 40 % de los evaluados presentaron calificaciones entre moderados y severos, lo que nos habla de posibles afectaciones en la esfera psicológica y neurovegetativa. Frecuencia similar encontró el autor al evaluar 90 trabajadores expuestos a plomo, solventes orgánicos y plaguicidas con el PNF, con relación al aporte de cada escala en particular, como dato importante, el 18 % de los trabajadores presentaron alteraciones severas de la concentración, y la memoria muestra el comportamiento de las escalas que componen la prueba. Resultados similares a los reportados en este estudio.

Palma y colaboradores (2005), reporta que la mediana de los valores de los biomarcadores fue variable; fue notoria la presencia del ácido hipúrico y del ácido orto-metilhipúrico como metabolitos del tolueno y el xileno en el 50 % de los individuos expuestos, con valores entre 0-4532,7 y 0-2158,6 mg/g de creatinina, respectivamente. Los otros biomarcadores, aunque presentes entre los individuos expuestos, no sobrepasaron los valores límites permisibles, lo cual pudo haberse debido a que el uso de benceno es realmente muy poco, pues en los talleres de pintura los solventes más empleados son el tolueno y el xileno. Resultados muy similares encontrados en este trabajo cuya anormalidad de ácido hipúrico como marcador de tolueno fue del 72%.

Flores (2012) en los resultados del análisis a 279 trabajadores del cuero y del calzado demostraron que tienen un nivel de exposición a los BTEX entre 60 a 85 ppm. Sin embargo, no sólo la exposición al BTEX está relacionada a los daños neurológicos, sino también la ocupación peligrosa que contribuyen a los daños neurológicos.

El estudio demostró que los trabajadores de la industria del calzado presentaban puntuaciones significativamente más altas en la inestabilidad, la disminución de la sociabilidad, la fatiga, y los daños neurológicos en general que los trabajadores de la industria del cuero. En general, el 9.2% de los trabajadores de las industrias del cuero y del calzado mostraron daño orgánico secundario debido al uso de solventes. El neuroticismo fue el más frecuente (40%). Resultados comparables a la investigación presente aunque se trate de diferentes tipos de empresas pero el común denominador es la exposición a tolueno, en ambos estudios se presenta la relación de mayor exposición a tolueno mayor presencia de síntomas neurotóxicos.

Es importante tener en cuenta que la presencia del ácido hipúrico puede deberse a algunos factores como la ingestión de enlatados con conservantes a base de ácido benzoico o benzoato de sodio, que pueden producir un aumento en las concentraciones de ácido hipúrico en orina, pues se transforman en este mismo ácido en el organismo (Vitali, 2006).

Conclusiones

La concentración promedio de ácido hipúrico en orina fueron mayores a 1.8g ácido hipúrico/g creatinina, superando el límite máximo permitido, dado por la American Conference of Governmental Industrial Hygienists, el cual no sobrepasa los límites biológicos.

Los síntomas neurotóxicos se presentó en todos los grupos de trabajadores con alteración mayor en el área psicológica.

No existe una diferencia significativa entre las concentraciones promedio de ácido hipúrico entre el grupo de trabajadores mayor exposición, menor y no expuestas al tolueno. Se puede decir, que la exposición a solventes orgánicos es ante todo

ocupacional, aunque en el caso del tolueno la exposición también podría provenir de otras fuentes.

La toma de las muestras de orina antes y después de la exposición, es una estrategia útil para establecer diferencias en los resultados de futuros trabajos con población expuesta a solventes orgánicos.

Los resultados de este estudio señalan que las empresas deben minimizar la exposición a estas sustancias con medidas como la vigilancia biológica y ambiental para determinar la concentración de estos contaminantes en cada puesto de trabajo y en los individuos; las actividades educativas y de capacitación para concientizar a los trabajadores sobre los riesgos a los cuales están expuestos por el contacto con solventes, y el apego a las normas que garanticen el control de conductas inadecuadas, como el consumo de tabaco y alimentos en el puesto de trabajo.

Entre las limitaciones del estudio, debe mencionarse la recolección de los datos, específicamente los referentes al nombre de los solventes empleados, ya que fueron suministrados por los trabajadores, lo que implicaría un posible sesgo de memoria.

Otras limitaciones de los estudios en los que se utilizan biomarcadores, son el costo de los análisis y el tiempo requerido para el procesamiento de las muestras, que impiden contar con muestras de mayor tamaño.

Referencias Bibliográficas

Almirall P. (1990). Psychotoxicology: advances in neurobehavioral toxicology. En: Barry L. Johnson, ed. Advances in neurobehavioral toxicology. Applications in environmental and occupational health. Chapter 9: 79-85. Michigan: Lewis Publishers; 1990

Almirall, P., Del Castillo N., Mayor J. (2002). Revista Cubana de Salud y Trabajo 2002; 3(1-2):40-4

Almirall, P. (2000). Neurotoxicología Apuntes Teóricos Y Aplicaciones Prácticas. La Habana.Cuba. <https://www.scienceopen.com/document?vid=5533b37a-461d-4767-ae28...>

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) (2000). Toxicological profile for Toluene. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. 2000.

ATSDR. "Toxicological profile for toluene". 2000. Available from <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp56.html> (Accesado Mayo 25, 2017).

Agüero O, Díaz H, Guevara T, Cisneros E, Sánchez I (2010) . Valores de ácido hipúrico en orina en trabajadores expuestos a tolueno. Revista Cubana de Salud y Trabajo 2010; 11(3):45-50

Calabrese V. (2005). Criterios de vigilancia biológica en la exposición al tolueno. Ciencia y Trabajo: 2005; 7(17):114-7.

Cantor L. (2000). Identificación y medidas de prevención de Enfermedades ocupacionales en el sector petrolero. Revista Salud, Trabajo y Ambiente 2003; 10(38). 6. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Toxicological profile for toluene. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) 2000; 1-307.

Cárdenas B., Varona U., Patiño F., Groot R., Sicard S., Tórres C., Pardo P., et al. (2007). Exposición a Solventes Orgánicos y Efectos Genotóxicos en Trabajadores de Fábricas de Pinturas en Bogotá. RSP [Revista en línea]. 2007; [Fecha de acceso 15 de mayo 2013] Volumen 9(2): 275-288. URL disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rsap/v9n2/v9n2a11>

Carvajal G., Carrascal, H., García O., Gómez C., Gómez C. (2014). Alteraciones en la Visión del Color en Trabajadores de una Empresa de Hidrocarburos. www.dspace.cordillera.edu.ec/bitstream/123456789/.../23-OPT-14-14-0501602056.p.

Carvajal G., Carrascal, H., García O., Gómez C., Gómez C. (2014). Exposición Ocupacional a Solventes Orgánicos y Alteraciones en la Visión del Color en Trabajadores de una Empresa de Hidrocarburos. Revista de Actualizaciones en Enfermería. Vol. 07 No. 2 .<https://encolombia.com/medicina/revistas-medicas/enfermeria/ve-72/enfermeria7204-exposicion/>

Carvajal G, Orozco H, Posso C, Vélez C. Exposición ocupacional a solventes orgánicos en la visión del color en los trabajadores de una empresa de hidrocarburos. *Actual Enferm.* 2004;7(2):7-10.

Castellar M. (2007). Efectos crónicos neurocomportamentales en trabajadores del sector petrolero expuestos a solventes orgánicos aromáticos (benceno, Tolueno y Xileno- BTX). Revisión documental <http://javeriana.edu.co/biblos/tesis/enfermeria/tesis41.pdf>

Chilo H. (2006). El citocromo P450 y su rol en la hepatotoxicidad inducida por drogas [Internet]. [Citado 13 Mar 2006]. Disponible en: <http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/Enfermedades-Digestivo/v02-n2/pdf/citocromoP450.pdf>.

Dales R, Liu L, Wheeler A, Gilbert N. (2008). "Quality of indoor residential air and health". *CMAJ* 179:147–152. [2]

Domínguez L. (2010). Efectos de la cocaína y del tolueno sobre la neurogénesis en el hipocampo de rata. [Tesis doctoral]. Lima: Universitat de València. roderic.uv.es/handle/10550/23267

Fan Z, Liyo P, Weschler C, Fiedler N, Kipen H, Zhang J. (2003). "Ozone-initiated reactions with mixtures of volatile organic compounds under simulated indoor conditions". *Environ Sci Technol* 37:1811–1821. Fichas Internacionales de Seguridad Química. Revista de la Facultad de Medicina Caracas [internet]. 2005 [citado 8 Ago 2006]; 28(1). Disponible en: <http://www.mtas.es/Inst/ipcsnspn/nspn0078.htm>

Fuente A. (2010). Exposición a solventes y disfunción auditiva central: revisión de la evidencia científica. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello.* 2010;70:273-282.

Hartman D. (2000). Identification and Assessment of Human Neurotoxic Syndromes. *Neuropsychological Toxicology. Second Edition.* 2000; 149-224 4. J. Donald Millar, M.D., D.T.P.H. Organic solvent neurotoxicity. *Current intelligence bulletin* 48, NIOSH. 1987.

Hernández C, Castillo D, Huerta M, Hernández J, Vargas M, de León L, et al. (2012). Evaluación Psicotoxicológica de los trabajadores con exposición crónica a

solventes orgánicos en las Industrias del cuero y del calzado. *CyT* 2012; 14(43):129-134.

Hebderson R. (1989). The effect of dose, dose rate, route of administration and species and tissues and blood levels of benzenemetabolites. *Environ Health Persp.* 1989.

Junes R. Olivera C. (2009) Determinación de ácido hipúrico en orina como indicador de exposición al tolueno en trabajadores de imprentas en los distritos de la provincia de Lima
http://200.62.146.130/bitstream/cybertesis/1618/1/Junes_or.pdf

Kotzias D. (2005). "Indoor air and human exposure assessment--Needs and approaches". *Exp Toxicol Pathol* 57:5-7.

Lauwerys R, Hoet P. Industrial chemical exposure guidelines for biological monitoring. 2nd ed. Boca Ratón: Lewis Publishers; 2000. 11. Aldazabal C, Manrique J, Orielli MI, Martínez H, Mayor J, Saiz J, Eimil E, Beguería R, Palomino A, Charró L. Estudio de los efectos sobre el sistema nervioso de la exposición potencial a solventes orgánicos. Bogotá. Instituto de Seguros Sociales; 1998. *Gac Méd. Caracas* 219 -225

Maurice V, Ropper A. (2004). Principios de neurología. 7ª ed. Madrid: Mc Graw Hill Interamericana de España; 2004. p. 1202. 6. Piscocoya Arbañil J. Toxicidad de los solventes como riesgo ocupacional. *Boletín de la Sociedad Peruana Medicina Interna [Internet]*. 2000, [citado 23 Feb 2006];13(1). Disponible en: <http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/spmi/v13n1/toxicidad.htm>

Mendoza V., Cancho J., Vela C. (2016). Cuantificación de ácido hipúrico como indicador biológico de exposición al tolueno en trabajadores de imprentas del distrito del Cercado de Lima
http://200.62.146.130/bitstream/cybertesis/4822/1/Mendoza_cv.pdf

Millar D. (1987). Organic solvent neurotoxicity. *Current intelligence bulletin* 48, NIOSH. 1987.

Páez N, López C, Cruz S. Avances recientes en la investigación de los mecanismos celulares de acción de los disolventes de abuso. *Salud Mental*: 2003; 26(5):43-50.

Páez M., López R., Cruz L. (2003). Avances recientes en la investigación de los mecanismos celulares de acción de los disolventes de abuso. *Salud Mental*. México; 2003, 26:43-50.

Palma M., Briceño L., Álvaro J. Idrovo M. Varona R. (2015). Evaluación de la exposición a solventes orgánicos en pintores de carros de la ciudad de Bogotá. *Revista del Instituto Nacional de Salud. Biomédica*. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v35i0.2268>

Pérez E., Ramos V., Miranda E. (2014). Determinación de fenoles, ácido hipúrico y ácido metilhipúrico en orina como indicadores biológicos de exposición al Benceno, Tolueno y Xileno en trabajadores expuestos en una fábrica de caucho en Lima Metropolitana. <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/3945>

Palomino W., Stucchi C. (1994). Determinación de solventes orgánicos volátiles tolueno y benceno en orina en niños de la calle [Tesis para optar el título de Químico Farmacéutico]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 1994.

Peña G., Várona M., Acosta H, et al. (1989). Evaluación epidemiológica de la exposición a solventes orgánicos en fábricas de pinturas y pegantes en Bogotá. Instituto Nacional de Salud, Seguro Social; 1996.

Pruneda L., Ruiz T., Pérez I. (2015). Exposición no ocupacional a tolueno en diferentes escenarios de México. *Revista Iberoamericana de Ciencias* ISSN 2334-2501 RelbCi – Mayo 2015 –www.reibci.org

Ramírez S., Sánchez P. (2001). Determinación cuantitativa de plomo, benceno y tolueno en trabajadores de talleres de venta de lubricantes y de servicios de mecánica automotriz en los distritos de Surquillo, San Juan de Miraflores y Villa María del Triunfo. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2001.

Rinsky R, et al. (1987). Benzene and leukemia. *New Eng J Med* 1987; 316: 1044-50

Rodríguez M., Fernández Y., Sarmiento A., Ágreda O., Bello M., Pieters M. (2003). Ácido hipúrico y efectos neurológicos en trabajadores expuestos a tolueno en una empresa de calzados. www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0367.

Rumchev K., Spickett J., Bulsara M., Phillips M., Stick, S. (2002). "Domestic exposure to formaldehydesignificantlyincreases the risk of asthma in youngchildren". *EurRespir J* 20:403–408.

Revilla A. (2008). Cambios inducidos por tolueno y xileno en el estado energético y oxidativo de mitocondrias aisladas TESIS para optar el grado académico de Magíster en Toxicología

file:///C:/Documents%20and%20Settings/Bety/Mis%20documentos/Mis%20im%C3%A1genes/TOLUENO/TOLUENO%20Y%20CAMBIOS%20ITOCONDRIALES.pdf

Seedorrt L., Olsen E. (1990). Exposure to organics solvents: a survey on the use solvents. *Ann Occup Hyg* 1990; 34: 371-8.

www.scielo.org.co/scieloOrg/php/reference.php?pidSeedorrt L, Olsen E.

Seijas, D., Sarmiento A., Squilante G., (2006). Niveles de Plomo en Sangre en niños venezolanos publicados en Artículos Científicos (1993-2006) (PDF Download Available). Available

from:https://www.researchgate.net/publication/259232134_Niveles_de_Plomo_en_Sangre_en_ninos_venezolanos_publicados_en_Articulos_Cientificos_1993-2006 [accessed Jul 10, 2017].*Gac Méd Caracas* 2014;122(3):219-225

Solís R. Páez N (2016). .Evaluación del efecto de la exposición aguda y crónica de tolueno en un modelo de aprendizaje y memoria en ratones jóvenes.http://www.rai.inprf.gob.mx/rai_28/archivos/cart_neuro/est/e16.pdf

Spencer P, Schaumburg H. (1985). Organic solvent neurotoxicity, facts and research needs. *Scand J Work Environ Health* 1985;11:53–60.

Tello G. (2006). Evaluación ambiental y biológica de la exposición a tolueno en los trabajadores de la estación de servicio "AMAZONAS" Perteneiente a Petrocomercial. <http://7labs.uisek.edu.ec/handle/123456789/981> Toxicología - Sustancias. Tolueno (hidrocarburos no sustituido cíclico aromático) [internet]. 2003

[citado 24 Ene 2006]. Disponible en:

<http://www.estrucplan.com.ar/producciones/entreg a.asp?identrega=549>.

Valenzuela A., Martínez M., Ávila L., Granados R., Romero M., Barragán M. (2004). Efecto de la desnutrición pre y posnatal y la exposición posnatal a vapores de tolueno sobre el

desempeño en campo abierto en ratas. Arch. Neurocién. (Mex., D.F.) vol.9 no.3 México Set. 2004

Vallejo M. (1991). Riesgos y medidas de seguridad en el manejo de solventes industriales. Bogotá Consejo Colombiano de Seguridad; 1991.

Vaughan T, Stewart P, Teschke K, Lynch C, Swanson G, Lyon J, Berwick M. (2000). "Occupational exposure to formaldehyde and wooddust and nasopharyngeal carcinoma". Occup Environ Med 57:376–384

Wichmann H., Herbarth O, Lehmann I. 2009. "Increase of inflammatory markers after indoorrenovationactivities: The LISA birthcohort study". Pediatr AllergyImmunol 20:563–570.

Xiao J. (2001). Sistema Nervioso. Neurotoxicidad. The Diagnosis and Management of Solvent-Related Disorders. American Journal of Industrial Medicine 2000; 37:44-61. 3. Enciclopedia OIT 2001; 7. 2.

Zhang L, Freeman L., Nakamura J., Hecht S., Vandenberg J., Smith M., Sonawane B. (2010). Formaldehyde and leukemia: Epidemiology, potentialmechanisms, and implications for risk assessment. Environ Mol Mutagen 51:181–191.