

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES IZTACALA**

*BO 354/86*

*PHD Ej. I*

*Biología*



**COMPORTAMIENTO EN LA EXCRECION URINARIA DE ACIDO  
HIPURICO Y METILHIPURICO EN INDIVIDUOS EXPUESTOS A  
HIDROCARBUROS AROMATICOS**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**B I O L O G O**

**P R E S E N T A**

**NORMA PERNAS BUITRON**

SAN JUAN IZTACALA

1986



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mis padres: Raúl y Cristina,  
que con su cariño, paciencia -  
y constante apoyo, hicieron --  
posible el termino de mi ---  
carrera.

A mis hermanas: Cristina y Ana.

## AGRADECIMIENTOS.

A el Dr. Carlos Pérez Lucio, por su dirección en la realización de este trabajo.

A el Dr. Javier Franco Trujillo, por su apoyo, preocupación, constante ayuda e interes, durante mi estancia en la Jefatura de Medicina del Trabajo, y en el desarrollo de mi tesis.

A la Q.F.B. Rosa Ma. Barquet Barquet, por su invaluable colaboración en el montaje de las técnicas y su constante apoyo en el laboratorio.

A la Q.F.B. Elvia Lilia Pérez Acevedo, por sus consejos y asesoría

A el Biol. Angel Duran Díaz, por su ayuda en el análisis estadístico así como sus comentarios y acertadas críticas a el trabajo.

A Fernando Buitrón de la Barrera, por su ayuda en la realización de gráficas y figuras.

A el I.B.Q. Abel Fuentes Toledo y a la M. en C. Guadalupe Hernandez Cruz por sus correcciones y sugerencias a este trabajo.

A Gaby, Jorge, Lourdes, Isela, Cristina, José Antonio y Rafael, por su amistad.

A todo el personal de la Jefatura de Medicina del Trabajo del Centro Médico Nacional.

A mis profesores y compañeros de la ENEP Iztacala.

A todos aquellos que de una u otra forma colaboraron conmigo en la realización de este trabajo, y a los que me ha guiado en mi desarrollo personal y profesional.

## I. INTRODUCCION.

La variedad y disponibilidad de las sustancias potencialmente tóxicas ha aumentado en forma muy marcada desde el final del siglo XX. Con el intenso desarrollo de la química orgánica sintética, cada año se han venido sintetizando nuevos tipos de sustancias y, además, se han introducido muchas modificaciones menores en las ya existentes (Goldstein, et al, 1979).

Existe un conjunto de agentes químicos tóxicos que forman parte de nuestra sociedad industrializada. En los Estados Unidos, se tienen datos de que ya en el año de 1960 se empleaban más de 10,000 sustancias químicas distintas en la industria (Manufacturing Chemists Association, 1960). Además de que existen más de 300,000 productos tóxicos de marca registrada disponibles en el mercado (Subcomite of Foreign Commerce, 1960). México es un país profundamente influenciado por los Estados Unidos, y no es difícil que a diario utilicemos en nuestro hogar y/o trabajo, uno o más de estos productos tóxicos.

Sin embargo, los trabajadores que fabrican o manejan esas sustancias son los que sufren la exposición más intensa. En muchos países las medidas de seguridad en la industria, reforzadas por la ley y por la inspección regular, han reducido los peligros mayores en gran medida. Las leyes actuales demandan protección adecuada para el trabajador que esta en contacto con agentes químicos dañinos, por medio de ropa apropiada y ventilación adecuada. A pesar de la precaución cada vez mayor

por la seguridad del trabajador, la toxicidad laboral continua siendo un problema (Goldstein, et al, 1979).

Actualmente el uso de pinturas y disolventes industriales que contienen hidrocarburos alifáticos y aromáticos se ha generalizado. Los efectos de estos disolventes en el organismo de mamíferos se ha convertido en el blanco de interés de la Medicina del Trabajo (Aschan, 1979).

Los hidrocarburos aromáticos, tolueno y xileno, son ampliamente utilizados, juntos y separados como disolventes orgánicos industriales. Es muy difícil calcular la concentración promedio de tolueno o xileno en el aire de los sitios de trabajo, ya que estas concentraciones varían considerablemente en un sólo día de trabajo.

El Diario Oficial de la Nación, publicado el 20 de Mayo de 1984, en la sección referente a la Secretaria del Trabajo y Prevision Social, indica en el instructivo 10 que "los niveles máximos de concentración a que pueden estar expuestos los trabajadores con jornada diaria de 8 horas serán: 200 ppm o  $750 \text{ mg/m}^3$  para el tolueno y 100 ppm o  $435 \text{ mg/m}^3$  para el xileno." Estas concentraciones son las mismas que indican los higienistas norteamericanos desde 1967 (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 1967), mismo que establece la Asociación Japonesa de Higiene Industrial en 1968, como concentraciones máximas permisibles.

Partes importantes de tolueno y xileno inhalados son expulsadas por vía pulmonar, pero un porcentaje importante es excretado por la orina en forma de ácido hipúrico y ácido metilhipúrico respectivamente (Villalón, et al, 1974).

En México no existen reportes de determinaciones biológicas de ácido hipúrico y ácido metilhipúrico, que relacionen las concentraciones de estos metabolitos con las concentraciones máximas permisibles en el ambiente de tolueno y xileno.

Por otro lado, existen reportes de países que utilizan la determinación de metabolitos urinarios como índices de exposición, que indican un incremento en los niveles de metabolitos en la orina de trabajadores expuestos a disolventes orgánicos (Ikeda, et al, 1969). Debido a que estos metabolitos pueden tener un origen no industrial, es importante determinar los niveles de estos metabolitos en la orina de personas no expuestas.

El ácido hipúrico esta normalmente presente en la orina, en proporción variable según el individuo. Villalón y Monclús (1974), refieren que la eliminación media de ácido hipúrico se situa aproximadamente en 0.7 g por día. Cohr (1979), señala que las personas no expuestas a tolueno excretan alrededor de 1 gr de ácido hipúrico en 24 horas. Parece ser que existen amplias variaciones de una persona a otra y de un país a otro, lo que hace necesario verificar si los valores establecidos en otros países son adecuados al nuestro. El ácido metilhipúrico, es el mayor metabolito del xileno y la orina normal no lo contiene (Engström, 1978).

Teóricamente, el análisis de los ácidos hipúrico y metilhipúrico en la orina, provee un método adecuado de evaluación ocupacional con exposición a tolueno y xileno. En México no existe ningun estudio que indique los valores biológicos para trabajadores expuestos a tolueno y

xileno. Dadas las condiciones laborales existentes en nuestro país, se hace necesario determinar el grado de exposición a estos disolventes, por medio de los metabolitos excretados en la orina, así como el momento en que la excreción alcanza su punto máximo, para poder establecer el momento mas propicio para tomar la muestra. Por otro lado, no se conocen los valores de ácido hipúrico excretado en la orina de personas no expuestas, que pudieran servir como control. Ya que las concentraciones varían dependiendo de la alimentación, las cantidades de ácido hipúrico urinario deben ser calculadas para las características alimenticias de nuestro país y en que momento la excreción del metabolito es mayor.

Sin embargo, también se pretende que este trabajo sirva para estimular otras investigaciones que lleven a un mejor conocimiento de los efectos de los disolventes orgánicos en la población mexicana.

Por estas razones los objetivos de este estudio son:

- 1.- Estudiar la variación temporal del ácido hipúrico y metilhipúrico en individuos expuestos y en individuos no expuestos a hidrocarburos aromáticos (tolueno y xileno), tanto antes como al término de la jornada de trabajo.
- 2.- Comparar la variación de concentración de ácido hipúrico y metilhipúrico en individuos expuestos a hidrocarburos aromáticos, al principio y fin de semana.
- 3.- Determinar si los días no laborables son suficientes para eliminar estos metabolitos de la orina.
- 4.- Analizar las variaciones de ácido hipúrico y metilhipúrico en un ciclo de 24 horas, en individuos expuestos y no expuestos a hidrocarburos



ros aromáticos.

5.- Proponer las concentraciones máximas permisibles de tolueno y xileno que podrían conformar una norma o regla de utilización de estos disolventes en el medio ambiente laboral.

## II. ANTECEDENTES.

Tanto el tolueno como el xileno son ampliamente utilizados en la industria como disolventes de grasas, resinas, pinturas, barnices, plásticos y materiales similares; como agentes limpiadores y desengrasantes. Son constituyentes de combustibles de aviación y son empleados en la industria química como intermediarios (Bergman, 1979; Browing, 1965).

Como el benceno, el tolueno es un inhibidor del Sistema Nervioso Central; causa narcosis y anestesia tanto en animales como en humanos, en exposición a altas concentraciones. Experimentos con animales indican que generalmente el tolueno es más tóxico que el benceno (Bergman, 1979). Sverbely, et al, (1980), encontraron que la dosis letal mínima en ratones es de 5,300 ppm en 7 horas de exposición, comparada con --- 10,400 de benceno. Una atmosfera de 35,000-45,000 ppm de tolueno, resultado fatal a conejos en 40 minutos (Carpenter, et al, 1974). Von Oetengen, et al, (1950) expuso a humanos a varias concentraciones de tolueno (50-800 ppm) por 8 horas, y noto un incremento en los efectos al Sistema Nervioso Central con el incremento de las concentraciones. A 500 ppm, aparece somnolencia y un ligero dolor de cabeza. La exposición a mayores concentraciones provoco nausea, dolor muscular, fátiga y confusión mental. La exposición a 800 ppm dio como resultado, severa fátiga, nausea extrema, confusión y falta de autocontrol, incordinación y marcha anor<sup>mal</sup>.

Logley (1967), <sup>estimo</sup> que una exposición en humanos de 10,000-30,000 ppm de tolueno causa anestesia en 1 minuto. Aun breves exposiciones a bajas concentraciones de tolueno (100 ppm = 380 mg/m<sup>3</sup>) se ha observado que causa un deterioro significativo en el desempeño de pruebas psicomotoras y perceptuales, lo que es indicativo de disturbios en el funcionamiento del Sistema Nervioso Central (Gamberale, 1975). El tolueno también ha sido calificado como un agente potencialmente cardiotoxico, induciendo muerte súbita en humanos (Hayden, 1977) y en animales (Taylor, 1970), en una exposición aguda a altas concentraciones.

Una exposición crónica a tolueno, puede causar un daño permanente al Sistema Nervioso Central. Grabski (1961), describió un caso de degeneración cerebelar después de 6 años de inhalación deliberada de tolueno. Boor y Huntin (1977), describieron un caso de ataxia cerebelar reversible, después de varios años de adicción a tolueno. Un segundo caso mostró dificultad al hablar, vértigo e incapacidad de mantenerse en pie o caminar. Los electroencefalogramas y la velocidad de conducción nerviosa fueron normales, lo que indica que no hubo efecto en el Sistema Nervioso Periférico. El tolueno fue un componente menor de combustibles de propulsión en una fábrica de motores y se encontró que causó, a los trabajadores, síntomas psiquiátricos, deterioro en el desempeño de pruebas psicológicas y cambios en el electroencefalograma (Knave, et al, 1978). El tolueno fue el principal componente de pinturas para carros y se reportaron afecciones a la inteligencia visual y memoria, así como reactividad emocional en los pintores que las utilizan (Hanninen, 1976).

El tolueno también se encuentra en los cementos, causando neuropatías en los adictos a inhalar los vapores de estos pegamentos (Goto, et al, 1974; Alternkerch, et al, 1977). En un experimento realizado en perros a los que se les administró tolueno intermitentemente por 4-6 semanas, mostraron contracciones e hipercromicidad de las neuronas corticales y pérdida de mielina. La disección cerebelar mostro anormalidades, sugiriéndose un decremento y degeneración en las células de Purkinge (Baker y Techy, 1953). En otro experimento con ratas expuestas a 4,000 ppm de tolueno, 2 horas/día por 60 días, mostraron un decremento en sus habilidades de aprendizaje, interpretándose esto como un daño al proceso cognositivo en el Sistema Nervioso Central (Ikeda, 1978).

La habilidad del tolueno para causar otros tipos de daños orgánicos ha sido el motivo de variadas opiniones. Algunos reportes sugieren un tipo de efecto como el del benceno, al encontrarse daño en medula espinal y en la sangre de trabajadores, después de exposición a tolueno (Briwing, 1965). Sin embargo, se puede asegurar que en la mayoría de los casos, el tolueno se encuentra contaminado con un 20 por ciento de benceno (Boor y Hunting, 1977).

En trabajadores expuestos a tolueno, se midieron los niveles enzimáticos como el de la fosfatasa alcalina en leucocitos, y se observó un incremento, pero el significado de los cambios enzimáticos en la diferenciación celular de la sangre, son aun inciertos (Gerarde, 1970). Un estudio con cromosomas de linfocitos periféricos, no reveló ninguna

diferencia entre trabajadores expuestos a tolueno y los controles (Forni, et al, 1971).

El tolueno ha sido unido ocasionalmente a daños en hígado y riñón en humanos (Grenberg, et al, 1942; Kreisin, et al, 1975). Se examinaron a pintores expuestos a 100-1100 ppm de tolueno en una fabrica, y se encontro una frecuencia alta de hepatomegalia, comparada con los controles. En una exposición crónica, como la de los adictos o en un accidente ocupacional con una grave exposición al disolvente, se observo daño en el hígado y los riñones. Un caso de envenenamiento grave por inhalación de tolueno, resulto en una mioglobinuria y deterioro de la función renal (Reisin, et al, 1975).

Estudios con tolueno en animales, generalmente han fracasado, por mostrar efectos diversos en hígado y riñón (Fabre, et al, 1955). Bruckner y Peterson (1976) expusieron a ratones a 400 ppm, 3 horas/día, 5 veces por semana, por 8 semanas, sin encontrar daños en pulmón, hígado o riñón. Por otro lado, se sometieron aratones a inhalaciones letales de tolueno y mostraron una ligera "irritación" pulmonar y renal, en un examen post mortum (Bergman, 1979). Un experimento con ratas, cobayos, perros y monos, expuestos 8 horas/día por 5 dias a la semana, durante 6 semanas, o continuamente, a 1085 ppm de tolueno, no mostraron cambios histológicos en corazón, pulmón, hígado, vaso, ni riñones (Jenkins, et al, 1970).

El xileno, es un narcotizante que produce anestesia y narcosis después de la administración de altas dosis. El xileno induce narcosis en animales de experimentación, más lentamente, pero con más duración comparado con los efectos que inducen el tolueno y el benceno (Gerarde, 1960). El xileno es más tóxico que el benceno, pero se ha establecido que es más o menos igual de tóxico que el tolueno (Browning, 1965; — Gerarde, 1960). Se inyectaron subcutáneamente o intraperitonealmente ratas, y se encontro que el xileno fue más tóxico que el benceno, pero menos tóxico que el tolueno (Fabre, et al, 1955).

Bajo inhalación, el benceno fue letal a ratas a  $2440 \text{ ml/m}^3$ , mientras que el tolueno y el xileno lo fueron a  $1600 \text{ ml/m}^3$ . Gerarde (1960), encontro que el xileno posee una mayor toxicidad oral que el benceno y el tolueno. Una investigación más reciente con mezclas de xileno, dio en 4 horas una dosis letal media ( $DL_{50}$ ) de 6700 ppm, a las ratas expuestas al disolvente (Carpenter, et al, 1975).

La concentración letal en humanos no es conocida, y existen pocos reportes de inconciencia o muerte por exposición aguda, probablemente debido a que nadie esta voluntariamente en lugares con concentraciones altas de vapores de xileno, debido a sus propiedades altamente irritantes (Browning, 1965). El xileno es captado por el olfato humano cuando este esta presente en el ambiente en 1 ppm, y produce irritación de ojos nariz y garganta, alrededor de las 200 ppm (Carpenter, 1975).

Es muy poco lo que se sabe acerca de la toxicidad crónica del xileno. Una exposición crónica en humanos a altas concentraciones de vapores de xileno, produce irritación en la piel, membranas mucosas y ojos (Browning, 1965; Gerarde, 1960). Existen pocos reportes de efectos hematopoyéticos por exposición crónica a xileno; estos efectos fueron probablemente causados por el benceno, que se encuentra, con frecuencia, como contaminante del xileno.

Se han encontrado disturbios gastrointestinales asociados a una exposición crónica a xileno, pero daño a hígado o riñón, es raro (Browning, 1965). Fabre, et al (1955), expuso a conejos a 5 mg/l de xileno por 40-55 días y conejos y ratas a 3 mg/l de xileno por 110-130 días, 8 horas/día, 6 días a la semana; los animales expuestos a las concentraciones mayores, mostraron irritación de ojos, anorexia y pérdida de peso y al final del período de exposición, dificultad para respirar y deterioro en los reflejos. En la autopsia se encontró, congestión vascular en varios órganos como son hígado, riñones, corazón, adrenales, pulmones y vaso. Las lesiones más prominentes fueron encontradas en riñones, caracterizado por inflamación y principios de necrosis. Jenkins, et al (1970), en un experimento expuso ratas, cobayos, monos y perros a 78 o 780 ppm de o-xileno, intermitentemente 8 horas/día, 5 días a la semana, por 6 semanas o continuamente por 90-127 días; todas las pruebas histológicas y hematopoyéticas resultaron normales. En otros estudios realizados por Divicenzo y Krasavage (1974), encontraron que el xileno no causó citopenia o inhibición de la síntesis de ADN en conejos expuestos a dosis de 300 o 700 mg/Kg de peso.

## Metabolismo del Tolueno y del Xileno.

El tolueno no se absorbe unicamente por via inhalatorio, sino tambien por el tracto gastrointestinal (por accidente o con fines suicidas) y una pequeña absorción por piel (Browning, 1965; Gerarde, 1960; Cohr y Stokholm, 1979).

La absorción pulmonar de vapores de tolueno es muy rápida. Astrand y colaboradores (1972) y Carlsson y Lindquist (1977), reportaron un rápido incremento en la concentración de tolueno en la sangre en los primeros 10-15 minutos de la inhalación; pero después sólo un pequeño incremento fue notado.

La retención de tolueno por los pulmones depende de: la ventilación pulmonar, del gradiente de concentración bajo la pared alveolar, el coeficiente de distribución sangre/aire por el tolueno y un pequeño alcance de la sangre circulante a los alveolos (Astrand, et al, 1975; Cohr y Stokholm, 1979).

La asimilación del tolueno aumenta considerablemente con el trabajo físico, así como con el contenido lípidico del cuerpo (Carlson y Lindquist, 1977).

La solubilidad del tolueno en la sangre esta dada por el coeficiente de distribución sangre/aire y se ha observado que es de 11.2-15.6 a



37°C. Este coeficiente de distribución es independiente del valor de hematocrito y del contenido de hemoglobina de la sangre. La solubilidad del tolueno en los lípidos decrece con el incremento de cargas eléctricas y posiblemente por la polaridad (Cohr y Stokholm, 1979).

La cantidad de tolueno absorbida por un tejido depende del coeficiente de distribución tejido/sangre, de la duración de la exposición y del grado de metabolismo. El grado de esta absorción depende de la perfusión del tejido y del gradiente de concentración (Cohr y Stokholm, 1979).

El xileno se absorbe rápidamente a la sangre por vía inhalatoria y puede ser absorbido por el tracto gastrointestinal (Gerarde, 1960; OMS, 1979). El xileno líquido puede ser absorbido por piel, aunque la absorción es muy pequeña comparada con la inhalación (Lauwerys, 1978).

La retención pulmonar de los vapores de xileno en el hombre, es prácticamente idéntica en todas las personas expuestas y en todas sus formas isoméricas. Este grado de retención no depende ni de la magnitud, ni de la duración de la exposición, con excepción de los primeros minutos de exposición, cuando esta es, probablemente mayor (Sedivec y Flek, 1976).

Al igual que el tolueno, la acumulación del xileno aumenta con el trabajo físico y con el contenido lipídico del cuerpo (Carlson y Linquist, 1977).

El xileno es muy soluble en sangre y tejidos, y su distribución esta dada por el coeficiente de distribución sangre/aire y del coeficiente sangre/tejido, así como la perfusión del tejido, la duración de la exposición y del gradiente de concentración (Engström, et al, 1978)

El tolueno y el xileno son principalmente transformados en los microsomas de las células parenquimales del hígado, por oxidación en una de sus posiciones (Cohr y Stokholm, 1979). En el caso del tolueno, el ácido benzoico es el producto más importante de dicha transformación. Este es formado por oxidación del grupo metilo del tolueno, via alcohol bencilico o benzaldehido. En hígado de rata, el grado al cual el tolueno es oxidado a ácido benzoico ha sido de  $0.6 \text{ mmol h}^{-1} \text{ Kg}$  de hígado. Del 75 a 80 por ciento del tolueno absorbido es convertido a ácido benzoico. En el organismo humano, el tolueno es casi exclusivamente convertido a ácido benzoico; sin embargo existen indicaciones de que pequeñas cantidades se convierten en compuestos fenólicos, tanto en humanos como en animales (Cohr y Stokholm, 1979).

En la oxidación del nucleo aromático del tolueno, el 0.1 por ciento es convertido en o-cresol y 1 por ciento en p-cresol y nada en m-cresol. Esta oxidación es catalizada por la enzima aril monooxigenaza y tiene lugar por la formación de un epóxido. Además ha sido establecido que pequeñas cantidades de tolueno pueden ser transformadas a pirocatecol y ácido  $\beta$ -ketoadipico (Hasegawa, et al, 1983; Cohr y Stokholm, 1979).

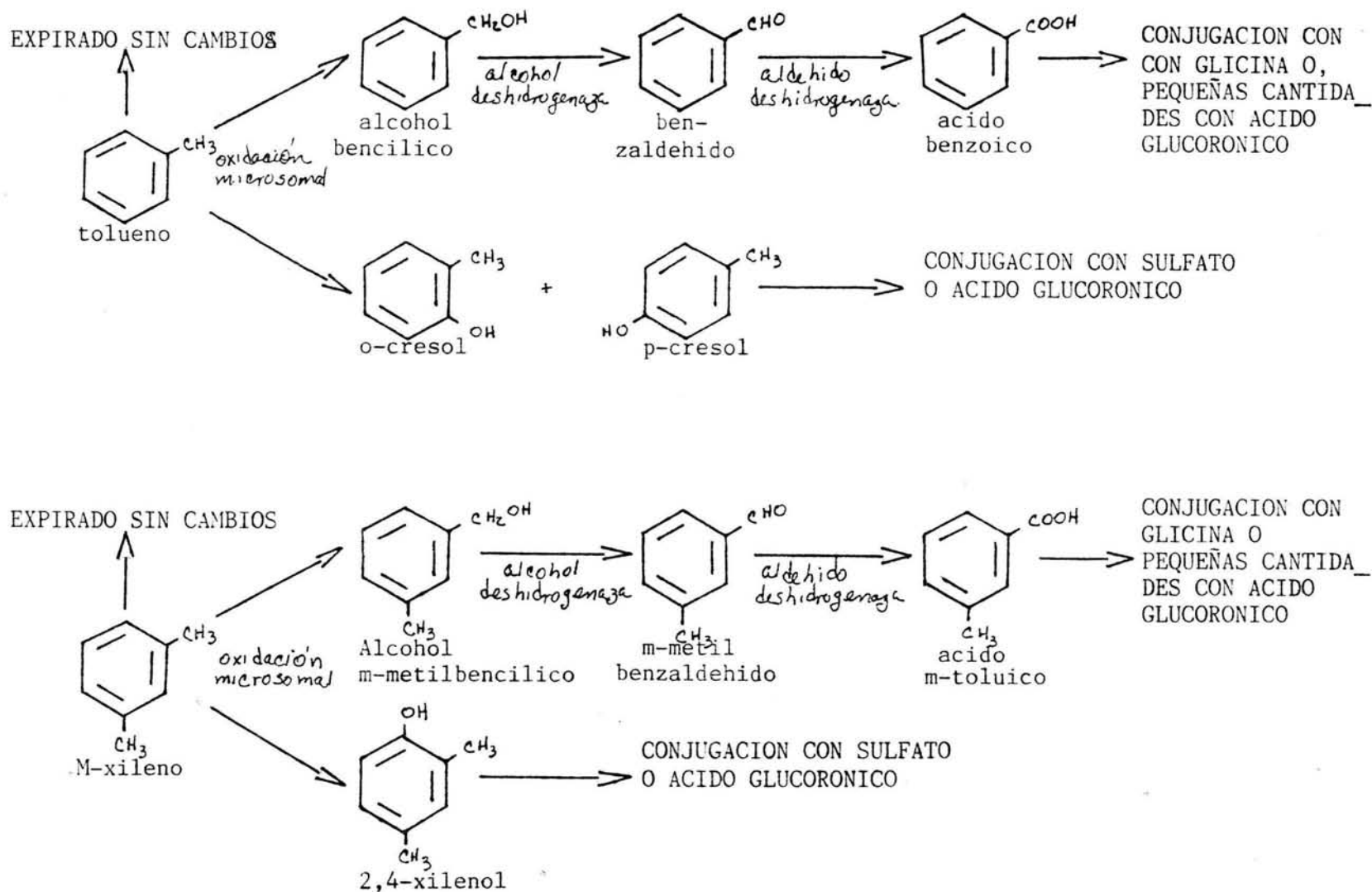
Los metabolitos formados del tolueno son más fácilmente solubles en agua, por la conjugación con compuestos adecuados. El ácido benzoico se conjuga con glicina para formar ácido hipúrico y con ácido glucorónico para formar benzoilglucoronido. El alcohol bencílico y los derivados fenólicos se conjugan con ácido glucorónico y sulfato (Cohr y Stokholm, 1979; Bergman, 1979).

En el hombre, el ácido benzoico es casi completamente conjugado con glicina y excretado como ácido hipúrico por la vía de los riñones (Quick, 1931). La reacción de conjugación puede verse limitada por la disponibilidad de la glicina (Amsel y Levy, 1969; Quick, 1931). El metabolismo endógeno de la glicina fue estimado por Quick en 1931, siendo de 122-155  $\mu\text{mol}/\text{minuto}$ , dependiendo de la talla del individuo. Estudios más recientes indican que el máximo grado de formación de hipuratos es de 190  $\mu\text{mol}/\text{minuto}$  (Amsel y Levy, 1969) y esta cifra puede ser incrementada considerablemente con un suplemento adicional de glicina exógena (Riihimaki, 1979).

Para el xileno, ha sido probado que todos los isómeros son oxidados en el cuerpo a su correspondiente ácido toluico (metilbenzoico), el cual es convertido al conjugarse con glicina y produce ácido metilhipúrico (Bray, et al, 1949; OMS, 1979; Bergman, 1979).

En conejo y rata, grandes dosis de isómeros de xileno dan como resultado la formación de glucoronidos, los cuales son dependientes en gran medida del isómero en cuestión (Bray, et al, 1949; Mikulski, 1972).

Figura No. 1. Biotransformación del Tolueno y del M-Xileno.



En el hombre, pequeñas dosis de xilenos absorvidas durante la inhalación de estos compuestos, en una concentración de  $1.9 \text{ ml/m}^3$ , no fueron biotransformados en cantidades detectables de glucoronidos conjugados de ácido metilbenzoico (Sedivec y Flek, 1976).

En la figura No. 1, se muestra la biotransformación del tolueno y del m-xileno.

La excreción renal de los ácidos p-aminhipúrico e hipúrico, tiene lugar casi exclusivamente via secreción tubular proximal, con un transporte máximo ( $T_m$ ) del orden de  $400 \mu\text{mol/minute}$ . El mecanismo de transporte secretor para los metilhipuratos es muy parecido y con un rango de capacidad similar (Riihimaki, 1979).

Aparentemente existen grandes similitudes entre el metabolismo y excreción del tolueno y el xileno, y las correlaciones entre los dos compuestos a este respecto han sido estudiados en humanos, donde se involucra la exposición por inhalación de tolueno y xileno, solos y combinados (Melme, 1974; Ogata, et al, 1971; Ogata, et al, 1970).

Es muy difícil calcular las concentraciones promedio de tolueno y xileno en el aire de los lugares donde son utilizados, ya que estas concentraciones varían considerablemente en un sólo día de trabajo; además de que la absorción, así como la biotransformación de estos disolventes ocurre a diferente velocidad en cada individuo, dependiendo de diversas

variables, como por ejemplo, el trabajo físico realizado y la gordura o delgadez de la persona.

Por esto varios autores sugieren que, es más fácil calcular la concentración promedio inhalada por los trabajadores, de los metabolitos excretados en la orina (Hasegawa, 1983; Senczuk y Orłowski, 1978; Ogata, et al, 1970; Ogata, et al, 1969; Ikeda y Hatsue, 1969).

Ikeda y Otsuji (1969), estudian las concentraciones de ácido hipúrico, fenol y ácido tricloroacético en la orina de sujetos no expuestos a disolventes orgánicos. En la literatura encontrada no se encontró ningún otro reporte donde se estudie la excreción de metabolitos en personas no expuestas a disolventes orgánicos.

Pocos estudios han relacionado las concentraciones de tolueno y xileno, con sus vidas medias biológicas, o con el lugar específico de trabajo y mucho menos con los días de la semana. Apostoli y colaboradores (1983), hacen estas correlaciones de la concentración de ácido metilhipúrico urinario con el xileno medio ambiental, y estudiaron las variaciones en las concentraciones biológicas y las vidas medias de los metabolitos y calcularon las concentraciones biológicas entre el principio y el final del trabajo y en la semana. Engström, et al, (1978), por su parte, además de relacionar la concentración de ácido metilhipúrico urinario con el xileno ambiental en el sitio de trabajo, lo relacionaron con el xileno en sangre y en aire exalado.

Muchos son los métodos que se han sugerido para determinar rápida y precisamente el ácido hipúrico de la orina, como son colorimetría - (Umberger y Fiorese, 1963), fluorometría (Ellman, 1961), espectrofotometría de luz ultravioleta (Pagnotto, 1967), cromatografía de gases — (Caperos y Fernández, 1977; Kira, 1977; Buchet y Lauwerys, 1973) y cromatografía de líquidos (Matsui, et al, 1977). Unos son más precisos y rápidos que otros, sin embargo, para escoger el que se utilizara deben tomarse en cuenta las condiciones del laboratorio donde se llevara a cabo las pruebas.

### III. DEMARCACION QUIMICA DEL TOLUENO Y XILENO.

#### Disolventes Orgánicos.

El primer disolvente utilizado por el hombre fue indudablemente el agua, sin embargo sus primeros usos por el hombre con propósitos industriales se remontan a inmemorables eventos de la prehistoria.

En la primera mitad del siglo XX, muchos disolventes fueron empleados regularmente en la industria, laboratorios y colegios. Sin embargo, el número de disolventes utilizados comercialmente en el presente es pequeño comparado con la gran cantidad de productos no utilizados, ni extendidos en este tiempo, debido a su alto costo, o por no estar disponibles, por ser completamente inaccesibles o porque no se ha descubierto una aplicación práctica para ellos (Sheflan y Jacobs, 1953).

La literatura tiene varias definiciones del término disolvente. Webster (1982), define disolvente como "una sustancia usualmente líquida, capaz de, o usada en disolver algo; como el agua es el disolvente más apropiado para sales, el alcohol de resinas, el éter de grasas". La enciclopedia Salvat (1971) nos dice: "solución que desune, separa las partículas de un cuerpo sólido o espeso, incorporándolas a un líquido". Bennet (1947), lo define como "un componente de una solución la cual está presente en exceso; líquido para disolver una sustancia". Hackh



(1944), enlista tres interpretaciones: "a) como componente de una mezcla homogénea, la cual está en exceso; b) un líquido el cual disuelve otra sustancia (soluto), generalmente sólido, sin ningún cambio en su composición química; como el azúcar o la sal son disueltas en el agua; y c) un líquido que reacciona químicamente con un sólido y lo lleva hacia una solución; como los ácidos disuelven metales".

En la industria es generalmente entendido que los disolventes son simples o complejos, puros o impuros, compuestos o mezclas de compuestos, los cuales disuelven muchos productos insolubles en agua, como grasas, ceras, resinas, etc., formando soluciones homogéneas. Así como los disolventes orgánicos disuelven estos productos insolubles en agua en varias proporciones, dependen de la fuerza de la solución del disolvente el grado de solubilidad del soluto y la temperatura, y que el soluto - pueda ser recuperado con sus propiedades originales al remover el disolvente de la solución (Scheffan y Jacobs, 1953).

Los disolventes orgánicos comprenden una gran variedad de productos químicos de importancia industrial y comercial (Bergman, 1979). — Hace unos cincuenta años el número de disolventes empleados y sus relativas cantidades eran en cierta forma pequeñas. Ahora, toneladas de una gran variedad de alcoholes, éteres, cetonas, destilados del petróleo, etc., son empleados cada año en todo tipo de industrias como, lacaqueras, pinturas, imprentas, barnices, etc.

TABLA No. 1. Clasificación de los disolventes orgánicos,  
según su composición química.

- 1.- Hidrocarburos alifáticos,
- 2.- Hidrocarburos aromáticos,
- 3.- Hidrocarburos alogenados,
- 4.- Alcoholes,
- 5.- Aldehidos,
- 6.- Cetonas,
- 7.- Eteres,
- 8.- Esteres,
- 9.- Glicoles, etc.

Casi todos los disolventes son invaluables en la industria moderna, pero no hay que perder de vista que en general son potencialmente nociva a la salud.

De acuerdo a su composición química, la mayoría de los disolventes se pueden clasificar como se tiene en la tabla No. 1.

Toxicologicamente, los disolventes orgánicos han atraído la atención por el deterioro a la salud, asociado a la exposición laboral. Sin embargo, el intenso uso de los disolventes en muchos productos comerciales, también los convierte en un riesgo significativo para la salud de la población en general (Bergman, 1979; OMS, 1979).

La inhalación deliberada de los vapores de disolventes con propósitos de drogadicción, también ha sido mostrado como causantes de deterioro a la salud (Alterkerch, et al, 1977; Boor, 1977; Goto, 1974). La presencia de disolventes orgánicos como residuos en los alimentos procesados se ha definido como un posible peligro a la salud (Bergman, 1979). Los disolventes orgánicos también han sido identificados dentro de - nuestros contaminantes medio ambientales (Bergman, 1979).

Las características físicas y químicas de la mayoría de los disolventes orgánicos, como son su alta volatilidad, solubilidad en grasas y bajo peso molecular, les confiere ciertas propiedades y efectos comunes al contacto con organismos vivientes. La forma más común de contacto

con los disolventes es la inhalación de sus vapores, los cuales son - fácilmente absorbidos del tracto respiratorio; penetran la barrera sangre-cerebro y se instalan en células ricas en lípidos del Sistema Nervioso Central y del Sistema Nervioso Periférico. La exposición aguda y a veces la exposición crónica, causa graves deterioros del sistema nervioso (Savalaenem, 1977). La biotransformación de los disolventes orgánicos, da productos con capacidad de dañar otros órganos, principalmente, hígado y riñones (Bergman, 1979).

Los mecanismos generales de absorción, biotransformación y eliminación de muchos disolventes orgánicos, han sido el objeto de muchos estudios a lo largo del siglo. Durante los últimos años, el incremento de daños a la salud relacionados a la exposición ocupacional a disolventes orgánicos ha llevado a intensificar las investigaciones experimentales y epidemiológicas (Bergman, 1979).

#### Hidrocarburos.

Existen un gran número de compuestos orgánicos que tienen sólo - carbono e hidrógeno; estos compuestos se conocen como hidrocarburos. Basándose en sus características estructurales, los hidrocarburos se pueden clasificar como alifáticos y aromáticos (Pavlov y Terentiev, 1970).

Los hidrocarburos tienen interés toxicológico por sus usos indus-

triales y domésticos. El petróleo es la mezcla de una cantidad de hidrocarburos de cadena abierta, alifáticos saturados; su destilación permite separar compuestos disolventes como la bencina, naftas y queroseno, y los compuestos de destilación más pesados como el diesel-oil, aceites de motores y otros (Pavlov y Terentiev, 1970).

Los hidrocarburos obtenidos por destilación de la hulla, son en cambio de cadena aromática; su representante de mayor importancia es el benceno, hidrocarburo cuya estructura corresponde al anillo de Kekulé  $C_6H_6$ . Los derivados metilados del benceno el metilbenceno o tolueno y el dimetilbenceno o xileno (Pavlov y Terentiev, 1970).

De ambos tipos de hidrocarburos, los de cadena abierta y los de cadena cerrada, se consiguen compuestos halogenados de valor técnico e industrial, como el cloroformo, el bromuro y cloruro de metilo, el tetracloruro de carbono y otros, que son productos disolventes, anestésicos, pesticidas, intermediarios químicos, etc. (Pavlov y Terentiev, 1970).

#### Hidrocarburos Aromáticos.

Los compuestos aromáticos, forman una serie de sustancias cuyas moléculas contienen un característico grupo funcional de seis átomos de carbono, el así llamado núcleo o anillo bencénico (figura No. 2) (Pavlov y Terentiev, 1970).

El más conocido y mejor estudiado de los hidrocarburos aromáticos es el benceno. Se considera el hidrocarburo base de los miembros de la familia de compuestos aromáticos. De acuerdo con la determinación de su análisis elemental y los datos de su peso molecular, la fórmula molecular del benceno es  $C_6H_6$  (Rakof y Rose, 1978). Es un líquido incoloro muy móvil (densidad relativa de 0.879), con un punto de ebullición de  $81.1^\circ C$ , de olor característico, insoluble en agua; fácilmente inflamable y arde a llama viva produciendo mucho humo. Al frío solidifica en una masa cristalina con p.f.  $5.5^\circ C$  (Pavlov y Terentiev, 1970; OMS, 1979).

Por su estructura, el benceno y sus homólogos, son hidrocarburos no saturados. La fórmula general de los homólogos del benceno es  $C_6H_{2n-6}$ . Al comparar dicha fórmula con la serie de hidrocarburos saturados,  $C_6H_{2n+2}$ , es fácil ver que la diferencia entre ellos es igual a 8H. Por consiguiente, en cuanto a su composición química, el benceno es un compuesto muy insaturado. Sin embargo, este carácter no se revela en sus reacciones típicas. El benceno da las reacciones usuales de los compuestos insaturados; no decolora una solución diluida de permanganato de potasio, ni reacciona rápidamente con una solución diluida de bromo en tetracloruro de carbono. Cuando el benceno reacciona con el bromo se produce bromuro de hidrógeno. La producción de bromuro de hidrógeno, indica que un átomo de bromo ha sustituido a un átomo de hidrógeno en el anillo aromático. Las condiciones y el tipo de catalizador usados, parecen indicar que la bromación del benceno no ocurre por un mecanismo iónico. Estas dos peculiaridades son características de los compuestos

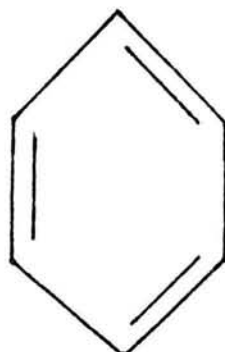
aromáticos y se conoce como "caracter aromático", y este resulta de un orbital deslocalizado circular, que contiene seis electrones (Pavlov y Terentiev, 1970; Rakof y Rose, 1978).

Algunos de los hidrocarburos aromáticos tienen nombres comunes: benceno (figura No. 2), tolueno, estireno, o-xileno, m-xileno y p-xileno (Figura No. 3), etc.

Todos los hidrocarburos aromáticos son líquidos o sólidos a temperatura ambiente y sus puntos de ebullición están cercanos a los puntos de ebullición de los cicloalcanos correspondientes. Son incoloros, más ligeros que el agua e insolubles en ella, refractan los rayos luminosos y poseen un olor característico (Pavlov y Terentiev, 1970).

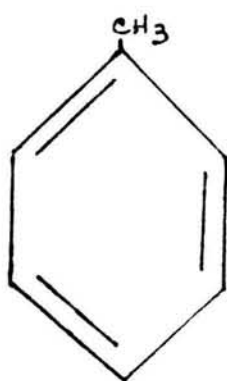
Los hidrocarburos aromáticos son poco polares, o no polares. Los enlaces polares de otras moléculas pueden tener una atracción débil hacia los enlaces  $\pi$  de los anillos aromáticos; por eso, algunos compuestos que no se disuelven fácilmente en los alcanos, lo hacen bien en los hidrocarburos aromáticos; de aquí el uso de estos hidrocarburos como disolventes en la industria y el laboratorio (Pavlov y Terentiev, 1970).

Figura No. 2. Estructura molecular del benceno

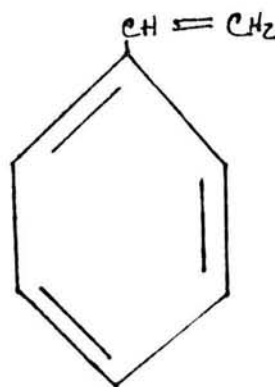


BENCENO

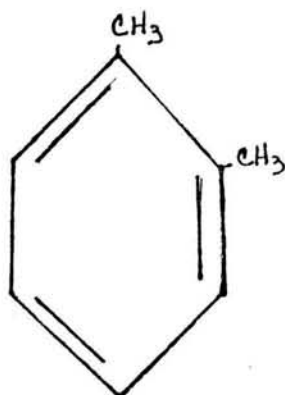
Figura NO. 3. Estructura molecular de: a) tolueno; b) estireno  
c) o-xileno; d) m-xileno y e) p-xileno.



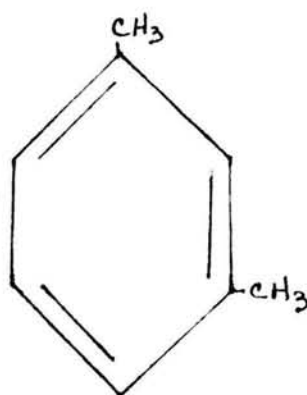
a) TOLUENO



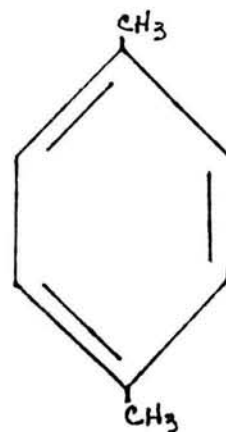
b) ESTIRENO



c) o-XILENO



d) m-XILENO



e) p-XILENO



## Tolueno y Xileno.

El tolueno (metil benceno), es un líquido claro, incoloro e inflamable. Su fórmula  $C_6H_5CH_3$ , es el resultado de la adición de un grupo metilo al anillo aromático; su olor es como el del benceno y es más soluble en grasas; es menos volátil, pero más inflamable que el benceno. Su peso molecular es de 92.13, tiene un p.f. de  $-95.0^{\circ}C$  y un punto de ebullición entre  $110.5^{\circ}C$  y  $118.8^{\circ}C$ , a 760 mm Hg, con una presión de vapor de  $25^{\circ}C$  de 3.73 pKa ( $\sim 137,500 \text{ mg/m}^3$ ), La solubilidad que presenta en gramos por ciento de solución es de, 0.047 en agua a  $16^{\circ}C$ ; es infinitamente soluble en alcohol y eter, y se ha encontrado solubilidad en acetona, ácido acético glacial y cloroformo (Bergman, 1979; Cohr y Stokholm, 1979; Sheflan y Jacobs, 1953).

Su fórmula estructural se representa en la figura No. 3a.

El xileno comercial (dimetil benceno), es una mezcla de tres isómeros, orto-, meta- y para-xileno. Como el benceno y el tolueno, el xileno es un líquido claro, incoloro e inflamable. Su fórmula  $C_6H_4(CH_3)_2$  es el resultado de la adición de dos grupos metilo al núcleo aromático, que hace al xileno menos volátil, pero más soluble en grasas que el benceno y el tolueno (Bergman, 1979). Su peso molecular es de 106.2 (OMS, 1979); es insoluble en agua, pero soluble en eter y alcohol. Sus

demás propiedades físicas varían dependiendo de la posición que ocupen los grupos metilo. El m-xileno, tiene un p.f. de  $-53.6$  a  $47.9^{\circ}\text{C}$ , con un punto de ebullición de  $138.8$  a  $139.1^{\circ}\text{C}$  a  $760$  mm Hg; el o-xileno tiene un p.f. de  $-29$  a  $25.2^{\circ}\text{C}$ , con un punto de ebullición de  $144.4^{\circ}\text{C}$  a  $760$  mm Hg; y el p-xileno tiene un p.f. de  $13.2^{\circ}\text{C}$  y un punto de ebullición de  $138^{\circ}\text{C}$  a  $760$  mm Hg (Sheflan y Jacobs, 1953).

La fórmula estructural de los diferentes isómeros del xileno, se representa en la figura No. 3 c,d,e.

#### IV. MATERIALES Y METODOS.

##### Extracción de Acido Hipúrico Urinario.

El tratamiento de las muestras de orina para la extracción de ácido hipúrico, se hizo según la metodología indicada por Ogata y colaboradores (1969), que consiste en:

En un tubo de ensaye se puso 1 ml de orina, 0.04 ml de HCl concentrado, 0.3 gr de NaCl y 2 ml de eter:etanol 9:1.

Se agito el tubo vigorosamente por 2 minutos.

Se centrifugo a 2500 rpm durante 10 minutos.

0.2 ml del sobrenadante se transfirio a otro tubo de ensaye y se evaporo a sequedad en baño María a 70°C.

El residuo se mezclo con 0.5 ml de piridina(al 10% en alcohol absoluto)y con 0.2 ml de p-dimetilaminobenzaldehido(al 4% en anhídrido acético y saturado con acetato de sodio y calentado a 180°C por 2 min.)

Se dejo reposar por 30 min en la obscuridad.

Se agregaron 3 ml de etanol.

Se determino la concentración del metabolito.

### Separación de los Ácidos Hipúrico y Metilhipúrico.

La separación de los ácidos se hizo por medio del método de cromatografía en papel, descrito por Ogata y col. (1969), como sigue:

En un tubo de ensayo se puso, 1 ml de orina, 0.04 ml de HCl concentrado, 0.3 gr de NaCl y 2 ml de eter:etanol 9:1.

Se agito el tubo vigorosamente por 2 minutos.

Se centrifugo a 2500 rpm durante 10 minutos

El extracto de eter:etanol (~.2 ml) fue revelado en papel filtro (40 X 40 cm de papel Wathman No. 3), con una solución de tolueno:ácidoacético:agua, en proporción de 100:50:23, por espacio de 6 horas a 20°C.

El papel fue secado y las manchas fueron reveladas con una solución de spray de p-dimetilaminobenzaldehido, y por calentamiento a 135°C p por 1 minuto.

Los valores de R<sub>f</sub> fueron de 0.35 para el ácido hipúrico y de entre 0.45 y 0.43 para el ácido metilhipúrico.

Las manchas fueron recortadas en pequeños pedazos y colocadas en un tubo de ensayo.

A cada tubo se le agrego, 3 ml de etanol y 0.5 ml de piridina.

Se dejo reposar 30 minutos en al oscuridad.

Se determinaron las concentraciones de los metabolitos.

Cuantificación de las Concentraciones de Acido Hipúrico y  
Metilhipúrico, Extraídos de la Orina.

La estimación de la concentración de los metabolitos urinarios se realizó por medio de espectrofotometría, según el método de colorimetría de Umberger y Fiorese (1963).

Las concentraciones fueron leídas en un espectrofotómetro "Junior II Coleman". La longitud de onda para el ácido hipúrico fue de 430 nm y de 440 nm para el ácido metilhipúrico. Las transmitancias se leyeron contra blancos de reactivos.

Las transmitancias obtenidas, se interpolaron en curvas patrón, las cuales se obtuvieron de la siguiente manera:

Se prepararon soluciones estándar que contenían ácido hipúrico, y ácido metilhipúrico en agua destilada, dándose un rango de concentración desde 0.2 mg/ml hasta 1.5 mg/ml para cada metabolito.

A cada una de las soluciones estándar se les hizo el tratamiento de extracción del ácido, se hizo reaccionar, se coloreó la azolactona correspondiente y se leyeron las transmitancias en el espectrofotómetro.

De los valores de transmitancia obtenidos se obtuvo su respectivo logaritmo natural y fueron graficados contra la concentración del ácido.

Los valores fueron linealizados por el método de mínimos cuadrados.

### Muestreos.

1.- Con el fin de estudiar la variación temporal (5 semanas) del ácido hipúrico y metilhipúrico en individuos expuestos y no expuestos a hidrocarburos aromáticos (tolueno y xileno), se seleccionaron 68 hombres de entre 19 y 65 años de edad, con una estatura de entre 1.62 y 1.75 metros y un peso corporal de entre 57 y 80 Kg; y 39 mujeres de entre 19 y 59 años de edad, con una estatura de 1.56 a 1.70 metros y un peso de entre 48 y 63 Kg. Estas 107 personas conformaron la población control (no expuestas).

Cada una de estas personas, proporciono una muestra de orina (procurando que esta fuera la primera muestra de la mañana) los días martes y jueves, durante 5 semanas. Así mismo, se les aplico un cuestionario para conocer su tipo de alimentación, el tipo de trabajo y las actividades que desempeñan, y si estan o no en contacto con algún tipo de disolventes orgánicos.

Otra población de 27 hombres de entre 19 y 59 años de edad, con una estatura de entre 1.60 y 1.70 metros y un peso corporal de entre 56 y 79 Kg, conformaron la población expuesta a hidrocarburos aromáticos. Cada persona de esta población, proporciono dos muestras de orina; una muestra antes de iniciar la jornada de trabajo y otra muestra después del término de la jornada de trabajo. Las muestras proporcionadas por esta población tambien fueron martes y jueves, durante 5 semanas.

2.- Para comparar la variación de concentración de ácido hipúrico y metilhipúrico en individuos expuestos a tolueno y xileno, al principio y fin de semana, se seleccionaron 5 individuos, entre 24 y 43 años de edad, con una estatura entre 1.67 y 1.73 metros y un peso corporal entre 56 y 75 Kg.

Cada individuo proporciono dos muestras de orina; una antes de iniciar la jornada de trabajo y otra la término de esta. Las muestras fueron proporcionadas los días lunes y viernes de una semana, y lunes de la siguiente semana.

3.- Para estudiar la variación de concentración de ácido hipúrico y ácido metilhipúrico en un ciclo de 24 horas, se procedio de la siguiente manera:

a) Determinación de ácido hipúrico urinario en personas no expuestas a tolueno y xileno.

Se seleccionaron 5 mujeres entre 18 y 53 años, con un peso de entre 48 y 57 Kg y una estatura de entre 1.56 y 1.67 metros; y 4 hombres de 23 a 56 años de edad, con un peso de entre 56 a 72 kg y una estatura de entre 1.65 a 1.72 metros; cada persona proporciono muestras de orina de cada micción durante 24 horas, iniciando con la primera micción de la mañana y terminando con la primera micción del día siguiente.

b) Determinación de ácido hipúrico y ácido metilhipúrico urinarios, en personas expuestas a tolueno y xileno.

Se seleccionarán 4 hombres de entre 22 y 50 años de edad, con un peso corporal de entre 55 y 73 kg y una estatura de 1.63 a 1.70 metros. Estos individuos proporcionarán muestras de orina de cada micción durante 24 horas, iniciando con la primera muestra antes del inicio de la jornada de trabajo y terminando con la primera muestra antes del inicio de la jornada de trabajo del día siguiente.

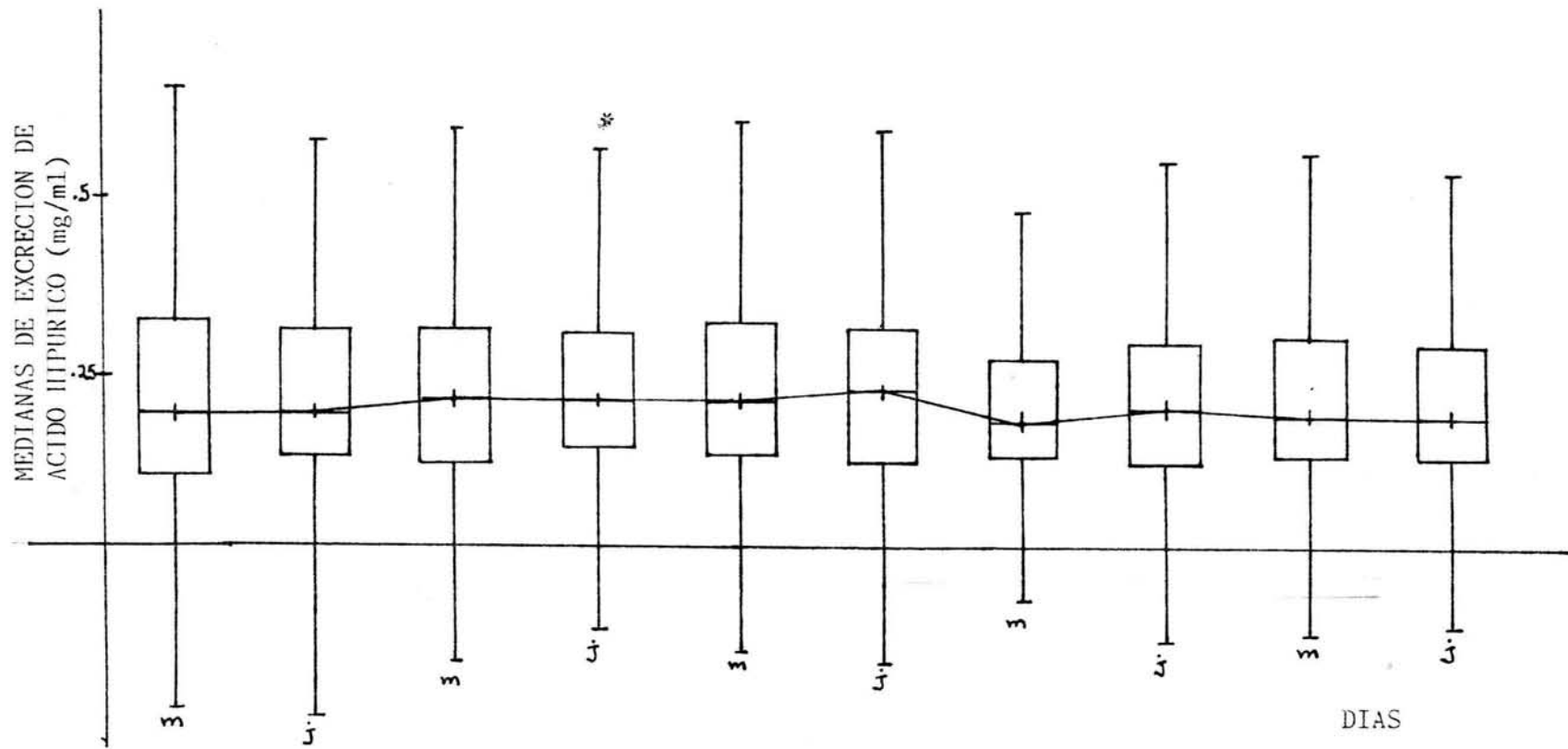
De las muestras obtenidas en individuos no expuestos, se determino la concentración de ácido hipúrico urinario; y de las muestras obtenidas en individuos expuestos, se separaron el ácido hipúrico y el ácido metilhipúrico, y se determinaron sus concentraciones.



## V. RESULTADOS Y DISCUSION.

Los datos obtenidos para los valores de concentraciones estandars de ácido hipúrico y ácido metilhipúrico, los resultados de la regresión lineal para las curvas obtenidas, así como las graficas obtenidas, se pueden consultar en el apendice No. 1.

Los resultados del estudio de la variación temporal de ácido hipúrico en individuos no expuestos a hidrocarburos aromáticos (tolueno y xileno), durante cinco semanas, martes y jueves, antes de la jornada de trabajo, se pueden revisar en el apendice No. 2. En la gráfica No. 1 y en la tabla No. 2, se muestran los resultados correspondientes a las medianas de excreción de ácido hipúrico para este caso, y se puede observar que no existe variación de la concentración del metabolito a lo largo de las cinco semanas. Así tenemos que el promedio de excreción durante las cinco semanas fue de 0.199 mg/ml, con un coeficiente de variación de 6.28 por ciento, lo que indica poca variabilidad a lo largo del periodo estudiado; el valor máximo encontrado correspondio a el martes y el jueves de la segunda semana y fue de 0.60 mg/ml; y el valor mínimo, encontrado todos los dias muestreados, fue de cero.



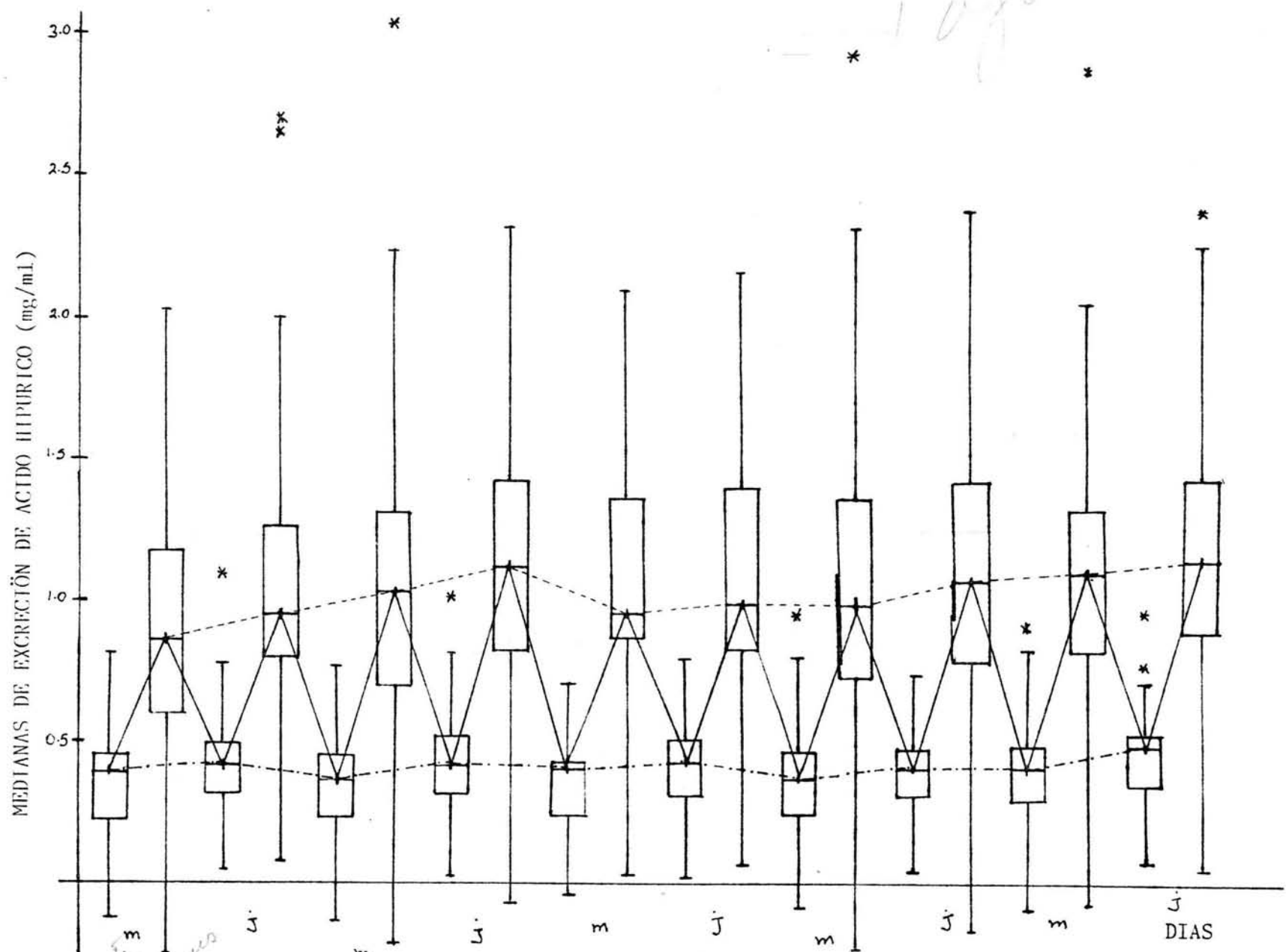
\*Valores Extremos

Gráfica No. 1. Medianas de Excreción de Acido Hipúrico Urinario, Durante 5 Semanas, Martes (m) y Jueves (j), en 107 individuos no Expuestos a Tolueno y Xileno.

Las encuestas realizadas, revelarán que la dieta diaria de los individuos controles, contenía solo en algunos casos alimentos con contenidos altos de benzoatos; y tal vez debido a estos casos, que son los que corresponden a los valores máximos encontrados, son los que hacen que la dispersión de los datos no fuera todavía menor a la encontrada, sin embargo, el comportamiento de los datos a lo largo de estas cinco semanas, fue muy constante.

Los resultados del estudio de la variación temporal de ácido hipúrico urinario en individuos expuestos a hidrocarburos aromáticos, durante cinco semanas, martes y jueves, antes y al término de la jornada de trabajo, se encuentran en su totalidad en el apéndice No. 2. En la gráfica No. 2 y en la tabla No. 3, se muestran los resultados correspondientes a las medianas de excreción de ácido hipúrico para este caso. Al observar la gráfica, nos podemos dar cuenta que la excreción del metabolito es en promedio mayor al término de la jornada de trabajo durante las cinco semanas. Las variaciones en la excreción de ácido hipúrico urinario para antes de la jornada de trabajo son muy pequeñas y se puede considerar que la excreción del metabolito es constante para antes del inicio de la exposición, en el transcurso de las cinco semanas. La excreción del ácido hipúrico urinario al término de la jornada de trabajo, parecería que para las dos primeras semanas la excreción tiende a aumentar de 0.85 mg/ml a 1.11 mg/ml, luego en la tercera semana y la mitad de la cuarta semana la excreción disminuye a hasta 0.95 mg/ml, y se mantiene más o menos constante, para que finalmente hacia la quinta semana se observa una ligera tendencia a aumentar nuevamente hasta 1.13 mg/ml.

Gráfica No. 2. Medianas de excreción de ácido hipúrico  
urinario, durante 5 semanas, martes (m),  
y jueves (j), antes y al término de la --  
jornada de trabajo, en 27 individuos -  
expuestos a tolueno y xileno.



\* Valores Extremos  
 - - - - Variaciones en los días, antes de la jornada  
 - - - - Variaciones en los días, al término de la jornada  
 ——— Variaciones en la jornada

Gráfica Nº 2

En la tabla No. 3, tenemos así que la mediana de excreción de ácido hipúrico urinario para antes de la jornada de trabajo fue en promedio de 0.403 mg/ml, con un coeficiente de variación de 8.18 por ciento, lo que indica poca variabilidad de los datos. El valor mínimo encontrado, fue el día martes de la primera semana y fue de 0.02 mg/ml, y el valor máximo encontrado correspondió al día jueves de la primera semana y fue de 1.07 mg/ml. Las medianas de excreción del metabolito al término de la jornada de trabajo fue en promedio de 1.011 mg/ml con un coeficiente de variación de 8.40 por ciento. El valor mínimo fue del martes de la primera semana y fue de 0.06 mg/ml, y el máximo encontrado fue en el jueves de la segunda semana y fue de 3.41 mg/ml.

En el comportamiento de los datos se puede ver que la dispersión de estos antes del inicio de la exposición no es muy grande, lo que nos podría indicar una ligera estabilización en la excreción del metabolito después que se ha dejado la exposición y antes de que se reanude esta. En contraste, los datos para el término de la jornada de trabajo, muestran una mayor dispersión; esto puede deberse a que la exposición es diferente para cada individuo, esto es, que la concentración ambiental del disolvente no es igual en todas las zonas de trabajo, además del trabajo físico realizado por cada persona, ya que es sabido que este esfuerzo físico, en cierta medida, es determinante en la absorción de los disolventes (OMS, 1979; Riihimaki, 1979; Cohr y Stocholm, 1979; Gamberale, et al, 1978).

Al comparar las medianas de excreción de ácido hipúrico de individuos expuestos, antes y al término de la jornada de trabajo, podemos observar que la excreción es significativamente mayor al término de la jornada (Tabla No. 4). El análisis estadístico (prueba de t), nos indico que existen diferencias significativas ( $P < 0.01$ ) en los valores de antes del inicio de la jornada de trabajo y los valores de el término de la jornada de trabajo, para todos los individuos, en todos los días estudiados y en el curso de las cinco semanas.

El analisis de variancia factorial realizado (Tabla No. 5), indico que existen diferencias significativas ( $P < 0.01$ ) para las diferentes horas (antes y al término) de la jornada; que no existen diferencias significativas para la excreción de ácido hipúrico urinario en los diferentes días muestreados y que no existen ~~diferencias significativas entre~~ <sup>entre</sup> ~~ella~~ interacción del día y la jornada de trabajo.

Al comparar las medianas de excreción de ácido hipúrico urinario de los individuos no expuestos con las medianas de excreción de ácido hipúrico urinario de antes de la jornada de trabajo de los individuos expuestos, podemos observar que la excreción es mayor en los individuos expuestos que en los no expuestos, aun cuando no se ha iniciado la exposición. Estas diferencias se muestran en la Tabla No. 6, en la que se relacionan las medianas de excreción del metabolito, tanto de individuos expuestos como de los controles. El análisis estadístico (prueba de t), nos indico que hubo diferencias significativas ( $P < 0.01$ ) entre no expuestos y

expuestos, para todos los días estudiados y en el curso de las cinco semanas.

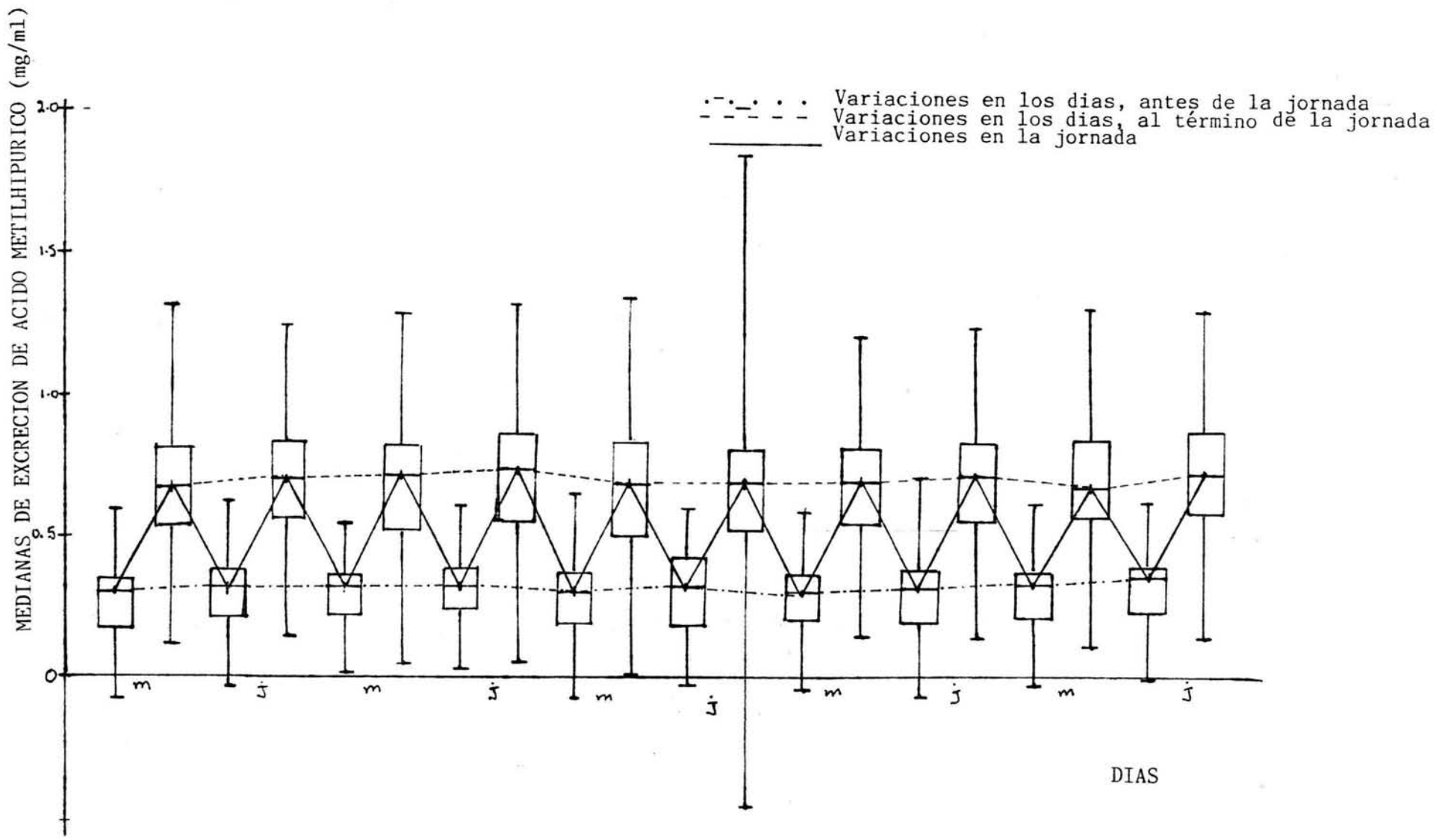
El análisis de variancia factorial realizado para comparar las diferencias entre la excreción de ácido hipúrico en individuos expuestos y no expuestos antes de la jornada y entre los diferentes días, nos indica (Tabla No. 7), que existen diferencias significativas ( $P < 0.01$ ) entre la excreción del metabolito en individuos expuestos y los no expuestos; que no existen diferencias significativas en la excreción en los diferentes días; y que no existen <sup>interacción entre los</sup> ~~diferencias significativas en la interacción~~ de los individuos expuestos y no expuestos con los días estudiados.

Estas diferencias significativas, entre la excreción de ácido hipúrico urinario en individuos expuestos y no expuestos, puede deberse a el hecho de que aún cuando la exposición no se ha iniciado, los individuos que trabajan con estas sustancias, en cierta medida, el tiempo de no exposición, no ha sido suficiente para eleiminar el exeso del tóxico de su cuerpo.



!! Los resultados del estudio de la variación temporal de ácido metilhipúrico urinario en individuos expuestos a hidrocarburos aromáticos, durante cinco semanas, martes y jueves, antes y al término de la jornada de trabajo, se encuentran en el apéndice No. 2. En la gráfica No. 5 y en la tabla No. 8, se tienen las medianas de excreción de ácido metilhipúrico urinario de trabajadores expuestos a tolueno y xileno; se puede observar que la excreción del metabolito siempre fue mayor al término de la exposición. Las variaciones en la excreción de ácido metilhipúrico antes de la jornada de trabajo son mínimas, de 0.30 a 0.35 mg/ml, en el transcurso de los días y las concentraciones se mantuvieron prácticamente constantes a lo largo de las cinco semanas. La excreción del metabolito al término de la jornada de trabajo, las concentraciones medianas encontradas resultaron ser muy constantes, de 0.67 a 0.74 mg/ml, en todos los días muestreados y a lo largo de las cinco semanas.

Así tenemos que los valores de excreción de ácido metilhipúrico urinario para antes del inicio de la jornada de trabajo, la concentración mediana promedio fue de 0.318 mg/ml, con un coeficiente de variación de 4.71 por ciento, lo que indica poca variabilidad de los datos, y esto lo el valor mínimo encontrado fue del martes de la primera semana y fue de 0.02 mg/ml, y el valor máximo correspondió a los jueves de la primera u segunda semanas y fue de 0.48 mg/ml. Por otro lado, los valores de concentración de ácido metilhipúrico urinario para después de la jornada de trabajo fueron el promedio de las medianas de 0.702 mg/ml, con un coeficiente de variación de 3.41 por ciento, indicando poca variabilidad;



Gráfica No. 3. Medianas de Excreción de Acido Metilhipúrico Urinario, Durante 5 semanas, Martes (m) y Jueves (j), Antes y al Término de la Jornada de Trabajo, en 27 Individuos Expuestos a Tolueno y Xileno.

Para reducir esta variabilidad en los datos, Gompertz (1980), sugiere que deben tenerse en cuenta -para cualquier tipo de estudio con disolventes orgánicos- algunos factores que afectan la absorción y el metabolismo del disolvente; estos factores son:

- + Coeficiente de partición entre aire/sangre y sangre/grasa.
- + Ventilación pulmonar - frecuencia respiratoria
  - adaptabilidad
  - ejercicio.
- + Gordura o delgadez del individuo
- + Trabajo práctico (ruta de exposición).
- + Drogas y alcohol.
- + Adicción o aversión al disolvente.
- + Variabilidad genética.

Aunque en este estudio sólo se conocen algunos de estos factores para las personas con las que se trabajó, podemos decir que las diferencias interindividuales de estos factores en los individuos estudiados, son las que nos dan la mayor dispersión de datos; dispersión que se hace mayor en los individuos que trabajan con disolventes que en los controles.

el valor mínimo encontrado, el martes de la primera semana, fue de 0.28 mg/ml, el valor máximo encontrado el jueves de la cuarta semana fue de 1.07 mg/ml.

Al comparar las medianas de excreción de ácido metilhipúrico urinario de individuos expuestos a disolventes orgánicos, antes y al término de la jornada de trabajo, podemos observar que la excreción del metabolito es considerablemente mayor al término de la jornada (Tabla No. 9) El análisis estadístico (prueba de t) nos indico que existen diferencias significativas ( $P < 0.01$ ) entre las excreciones de antes de la jornada de trabajo y las excreciones del metabolito al término de esta, para todos los individuos, en todos los días estudiados y en el curso de las cinco semanas.

El analisis de variancia factorial realizado, indico (Tabla No. 10) que existen diferencias significativas ( $P < 0.01$ ) en la excreción de ácido metilhipúrico entre antes y al término de la jornada de trabajo; que no existen diferencias significativas en la excreción de este metabolito en los diferentes días; y que no existe <sup>iteración</sup> ~~diferencias significati-~~vas entre la excreción en los diferentes días y la jornada de trabajo.

Al igual que en la excreción de ácido hipúrico urinario, la dispersión de los datos en la excreción de ácido metilhipúrico urinario, es mayor al término de la jornada de trabajo que antes de que se inicie esta; sin embargo en este caso, la dispersión es menor y no se observan

el valor mínimo encontrado, el martes de la tercera semana y el jueves de la cuarta semana fue de 0.31 mg/ml

casos que salgan de la barra. Las razones por las que los datos son más homogéneos antes de la jornada de trabajo y el por que la dispersión es mayor al término de esta, es posible que sean las mismas que para el ácido hipúrico.

Un comportamiento de este tipo fue el que observaron Catalina y Chamoux (1980), en sujetos expuestos a tolueno. Los valores que obtuvieron fueron mayores por la tarde que los obtenidos por la mañana y estos valores fueron además mayores a los encontrados en el grupo control. Estos autores concluyen que la inhalación de vapores de tolueno es la responsable de un franco incremento en la eliminación urinaria de ácido hipúrico.

En una revisión realizada por Gompertz (1980), acerca de la relación entre el monitoreo biológico y el manejo metabólico de los disolventes, indica que no es fácil encontrar una estrategia sensible y coherente para monitorear tanto la absorción como los efectos de los disolventes orgánicos en una planta industrial debido a que existen factores que modifican el metabolismo del disolvente. Engström y col., en 1978, muestran en los resultados de sus estudios que hay una gran extensión en la distribución de los datos biológicos de cualquier nivel de exposición. Lo mismo ocurre en los datos obtenidos para este estudio; cada individuo mostro un comportamiento diferente en la excreción de los metabolitos estudiados, para los diferentes días y horas muestreadas

Para comparar la variación de concentración de ácido hipúrico y metilhipúrico urinarios en individuos expuestos a tolueno y xileno, al principio y fin de semana, se obtuvieron los siguientes resultados (los datos originales se pueden consultar en el apendice No. 3):

En la gráfica No. 4 y en la tabla No. 10, se observa que de lunes a viernes hubo un ligero incremento (0.37 mg/ml antes de la jornada y 0.91 mg/ml para despues de la jornada de trabajo), en las medianas de excreción de ácido hipúrico urinario, para volver a decrecer al siguiente lunes a 0.30 mg/ml antes de la jornada y 0.85 mg/ml despues de esta.

Al graficar los promedios de la excreción de ácido hipúrico por día (gráfica No. 5), se puede apreciar mejor la tendencia antes señalada, es decir, un incremento de lunes a viernes, de 0.55 mg/ml a 0.64 mg/ml, para luego decrecer el siguiente lunes a 0.57 mg/ml. Sin embargo estos cambios observados de un día a otro resultaron según el análisis de varianza factorial realizado (Tabla No. 12), no significativos ( $P > 0.05$ )

En la gráfica No. 6 se observa que el promedio de excreción de ácido hipúrico despues de la jornada de trabajo resulto ser mucho mayor, de 0,85 mg/ml, en comparación al obtenido antes de la jornada, el cual fue de 0.32 mg/ml. De acuerdo al analisis de varianza factorial (Tabla No. 12), esta diferencia resulto ser significativa ( $P < 0.01$ ).

Gráfica No. 4. Medianas de excreción de ácido hipúrico urinario, en individuos expuestos a tolueno y xileno, al principio y fin de semana, antes y al término de la jornada de trabajo.



MEDIANAS DE EXCRECIÓN DE ACIDO HIPURICO (mg/ml)

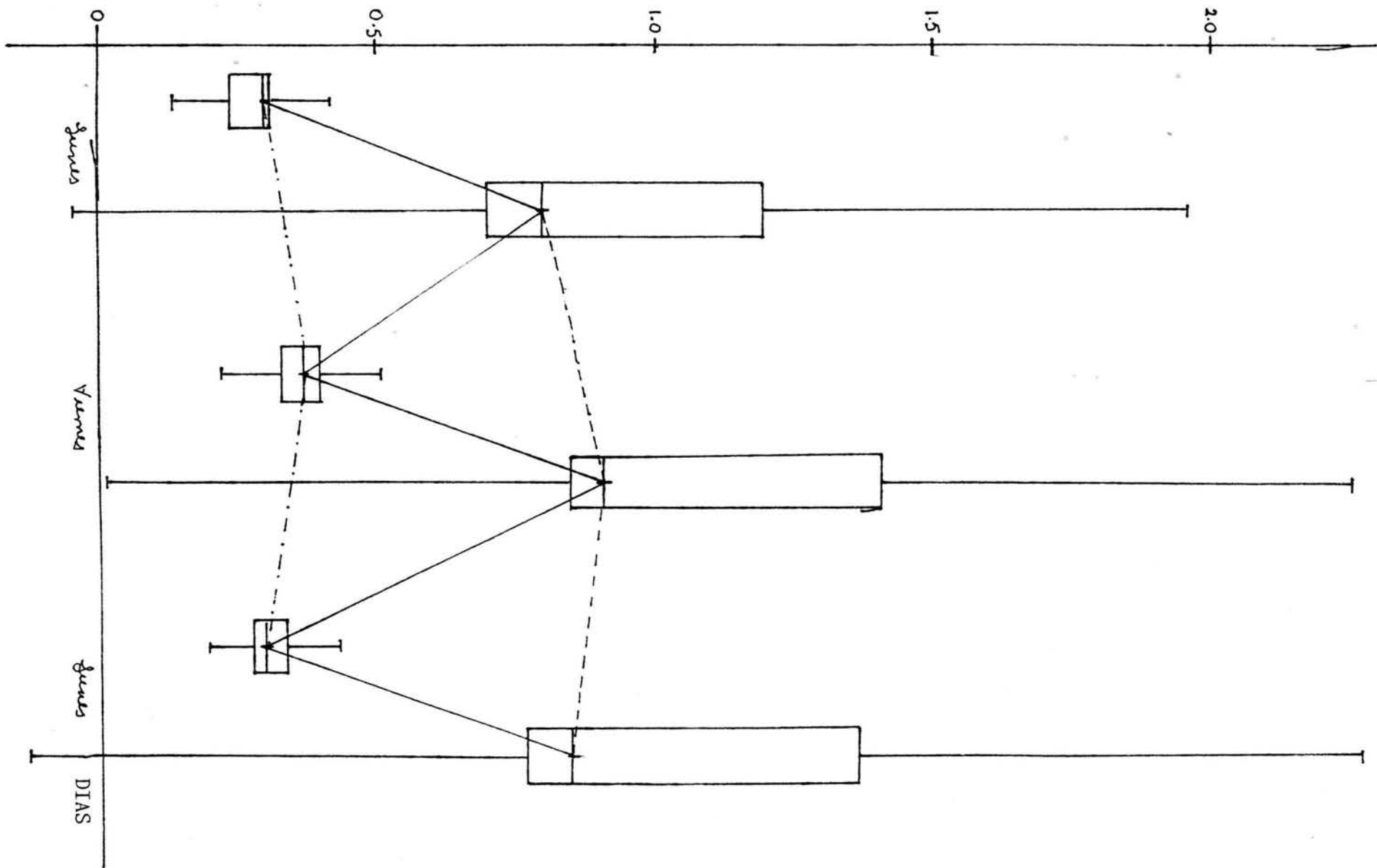
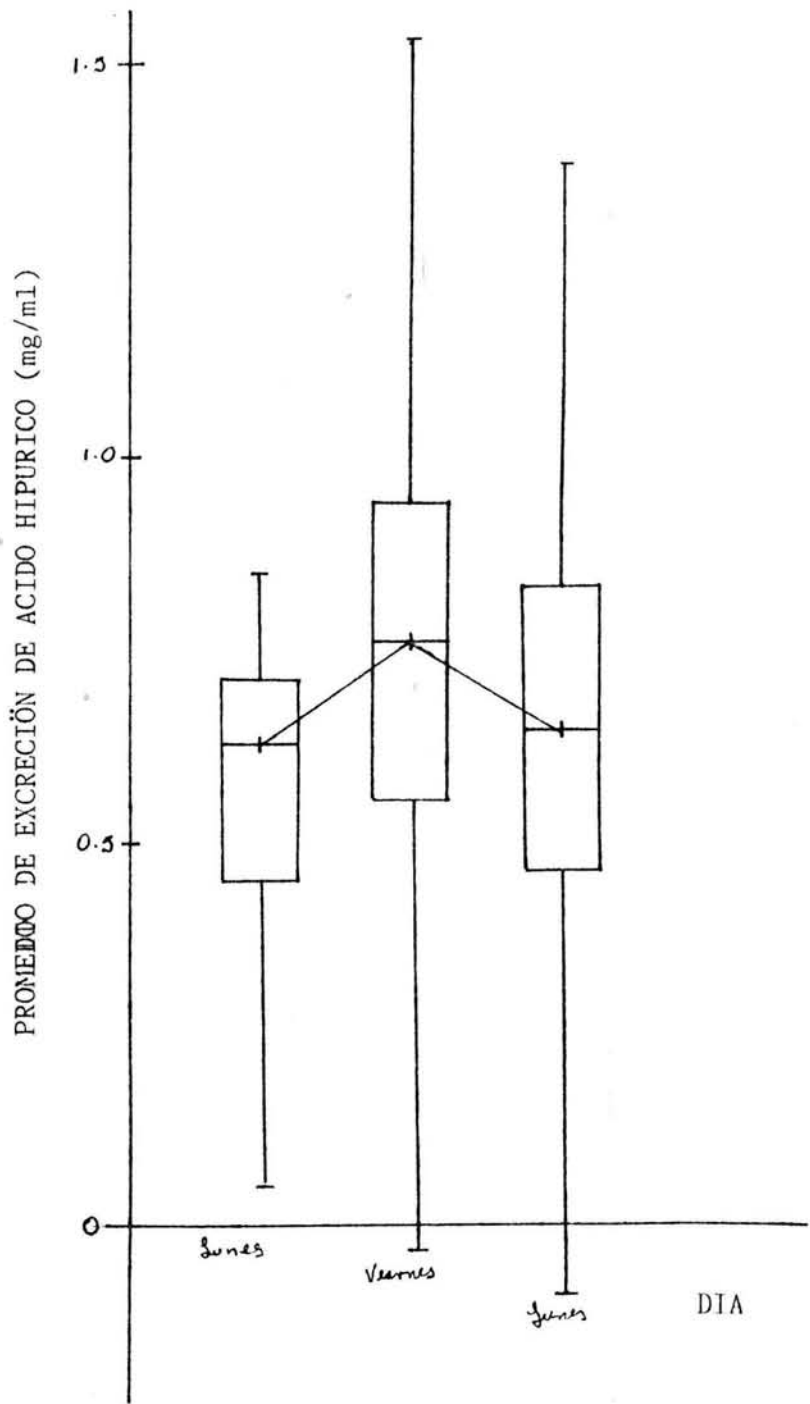
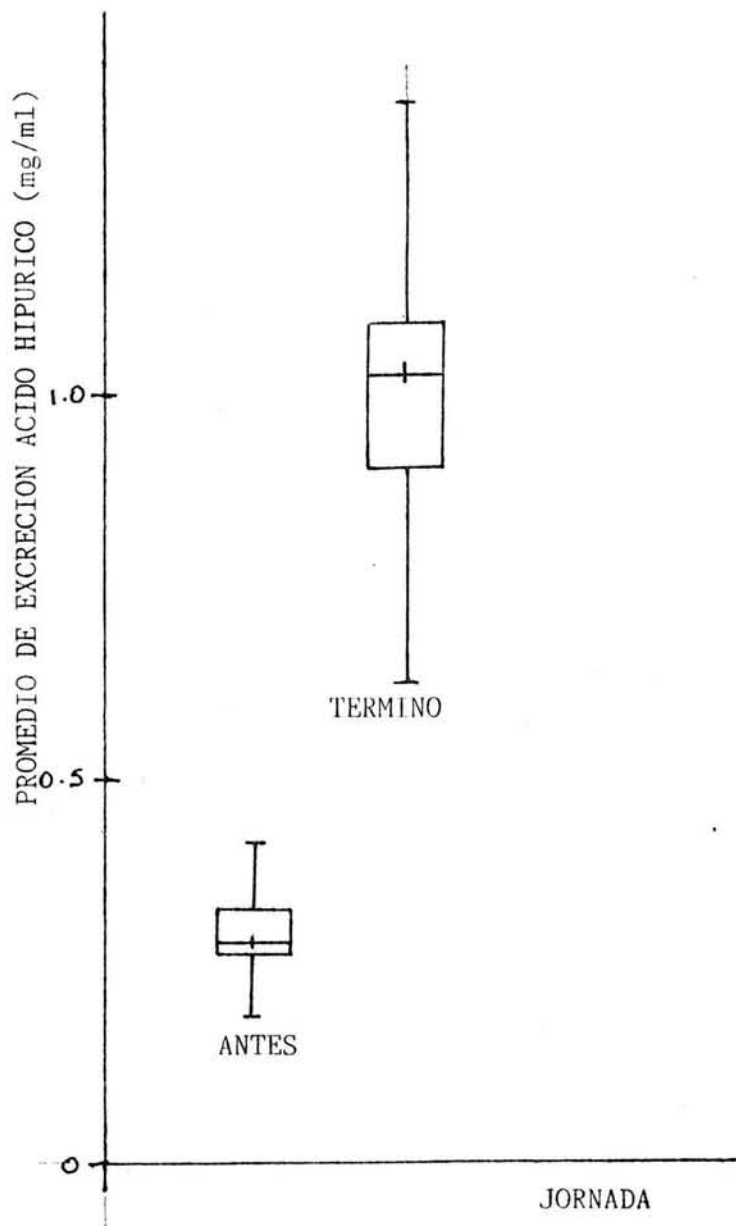


Gráfico 1024



Gráfica No. 5. Promedios de Excreción de Acido Hipúrico Urinario por día, de Individuos Expuestos a Tolueno y Xileno, en la variación de Excreción al Principio y Fin de Semana.

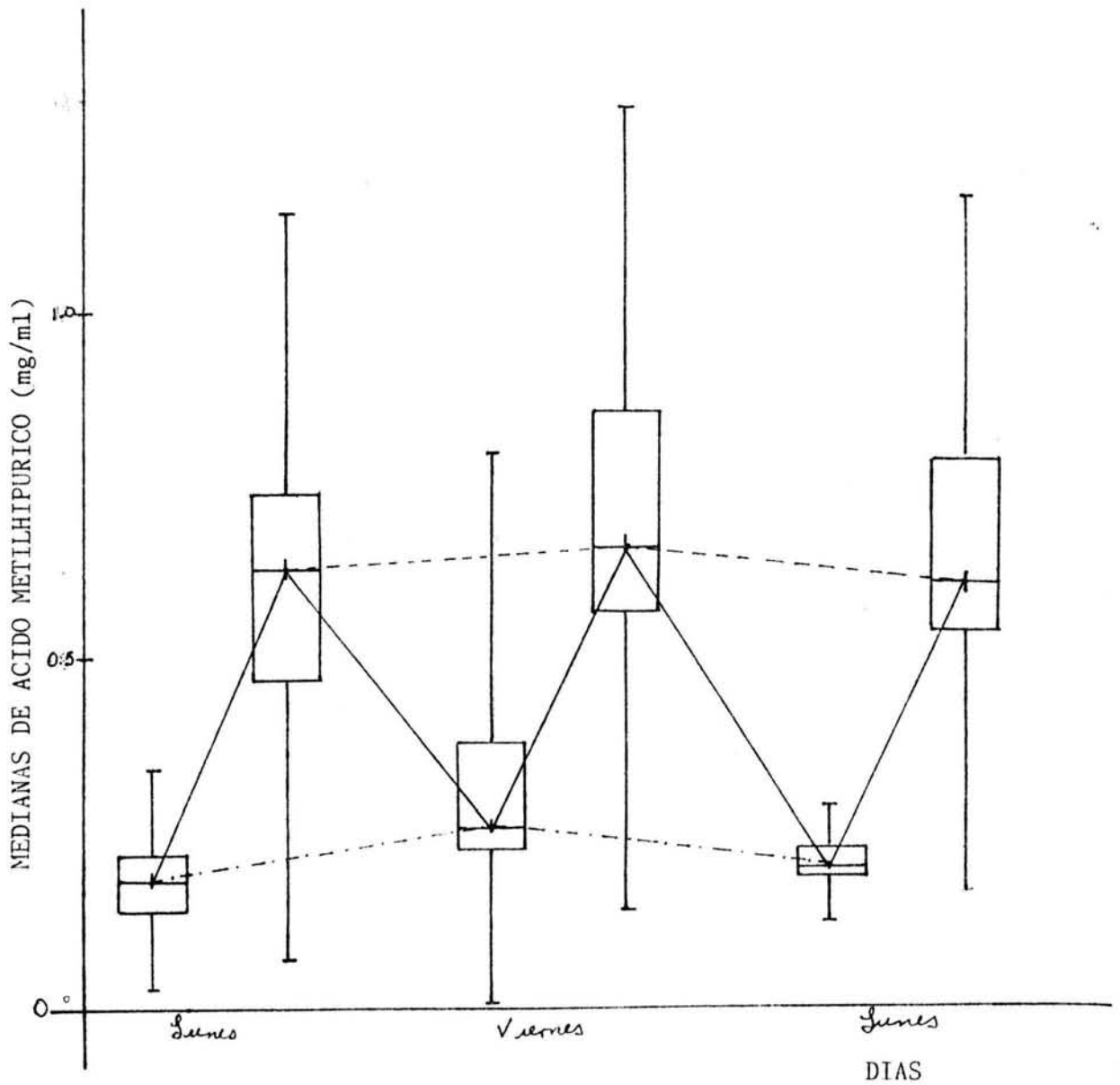


Gráfica No. 6. Promedios de Excreción de Acido Hipúrico Urinario, por Diferencia en la Jornada, en Individuos Expuestos a Tolueno y Xileno, en la Variación de Excreción al -- Principio y Fin de Semana.

En la gráfica No. 7 y en la tabla No. 13, se observa que en la excreción de ácido metilhipúrico, al comparar las medianas hubo un pequeño incremento de lunes a viernes (0.26 mg/ml antes de la jornada y 0.66 mg/ml después de esta); para después volver a disminuir el siguiente lunes a 0.20 mg/ml antes de la jornada y 0.61 mg/ml después de la jornada de trabajo.

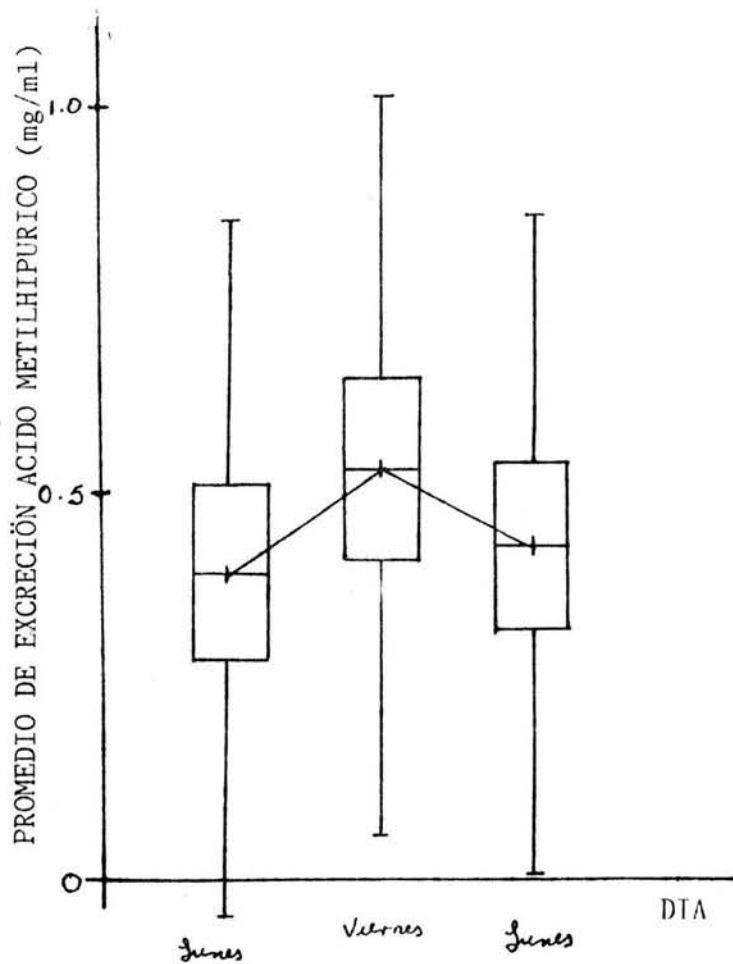
Al graficar los promedios de ácido metilhipúrico por día (gráfica No. 8), se puede apreciar más claramente la tendencia de aumentar de lunes a viernes de 0.40 mg/ml a 0.46 mg/ml, para luego decrecer el siguiente lunes hasta 0.40 mg/ml. Los cambios observados de un día a otro al analizarlos por medio de análisis de varianza factorial (Tabla No. 14), resultaron no significativos ( $P > 0.05$ ).

En la gráfica No. 9, se observa el promedio de excreción de ácido metilhipúrico después de la jornada de trabajo, resulto ser mayor (0.63 mg/ml) que el valor encontrado para antes de la jornada de trabajo, que fue de 0.21 mg/ml. El análisis de varianza (Tabla No. 14), indico que las diferencias en la jornada son significativas ( $P < 0.01$ ).

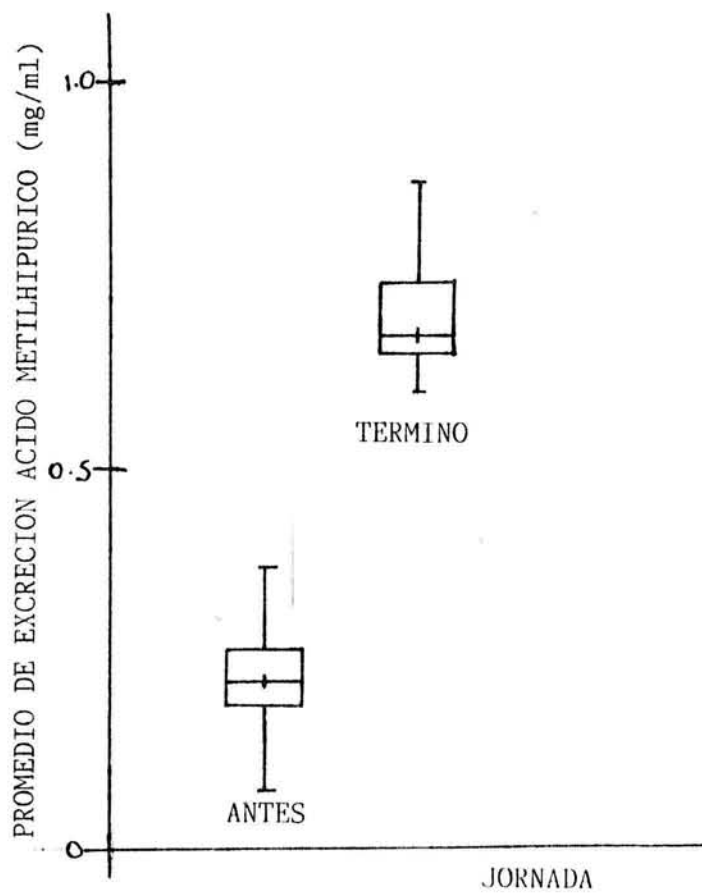


- Variaciones en la Jornada
- - - - - Variaciones en los días, al término de la jornada
- . . - Variaciones en los días, antes de la jornada.

Gráfica No. 7. Medianas de Concentración de AcidoMetilhipúrico Urinario, en Individuos Expuestos a Tolueno y Xileno, al Principio y Fin de Semana, Antes y al Término de la Jornada de -- Trabajo.



Gráfica No. 8. Promedios de Excreción de Acido Metilhipurico Urinario pro Día, de Individuos Expuestos a Tolueno y Xileno, en la Variación de Excreción Al Principio y Fin de Semana.



Gráfica No. 9. Promedios de Excreción de Acido Metilhipúrico, por Diferencia en la Jornada, en Individuos Expuestos a Tolueno y Xileno, en la Variación de Excreción al Principio y Fin de Semana.

Si existiera una acumulación de los tóxicos en el cuerpo, se hubiera esperado que la concentración de los metabolitos en la orina del viernes fuera mucho mayor a lo encontrado aún antes del inicio de la jornada de trabajo. Los incrementos en la concentración de los metabolitos en la orina pueden deberse a que las condiciones medio ambientales en el lugar de trabajo no fueran siempre constantes. Por otro lado se ha visto que la excreción total de los metabolitos se alcanza entre el tercer y cuarto día después de que se dejó la exposición. Esto informa la OMS (1979), en un estudio realizado con xileno y reportan que "la cantidad excretada del ácido metilhipúrico, alcanza su valor máximo en la porción de la orina colectada al final de la exposición, entonces disminuye rápidamente, pero cantidades residuales pueden ser encontradas aún después de tres o cuatro días". Estos hallazgos nos confirman el por que al término de la jornada de trabajo la concentración de los metabolitos es mayor que antes del inicio de la jornada. Senczuck y Orłowski (1978), también encuentran en sus estudios realizados con m-xileno, que el valor máximo de ácido m-metilhipúrico, se encuentra en la porción de la orina colectada las dos últimas horas de la exposición. En su estudio con tolueno, Catalina y Chamoux (1980), observan que la concentración de ácido hipúrico es mayor por la tarde que por la mañana. Ogata y col. (1970), indica que el punto máximo de excreción de ácido hipúrico se alcanza poco antes de que los sujetos dejen la exposición y para las 18 horas más tarde, las concentraciones han llegado cerca de los niveles normales; algo similar ocurre a los ácidos p- o m-metilhipúrico.



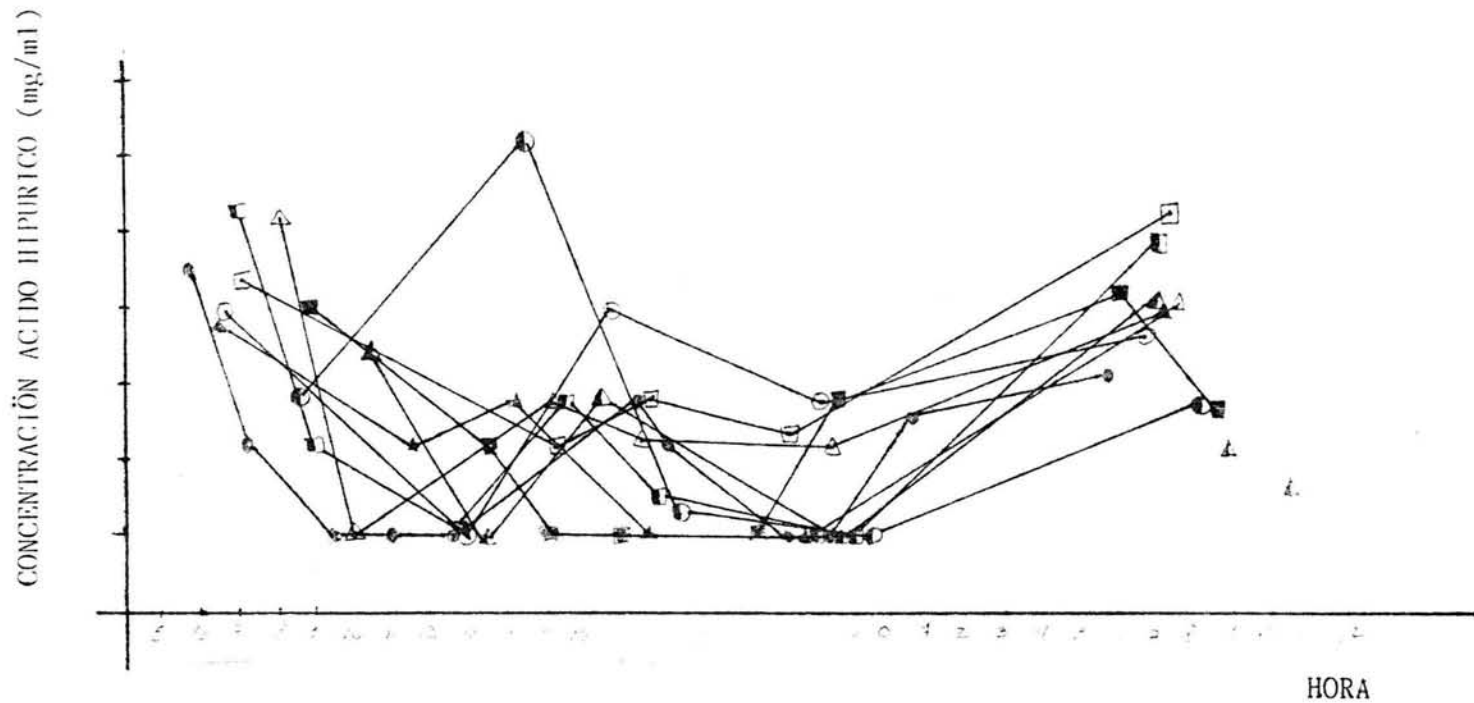
Con estos datos también podemos explicarnos el porque para el lunes de la siguiente semana, aún se encuentran cantidades de metabolitos en la orina de antes del inicio de la jornada de trabajo, considerando que durante dos días no hubo exposición a los disolventes tolueno y xileno. En el caso del xileno, dado que su metabolito el ácido metilhipúrico no es un componente normal de excreción metabólica humana, las cantidades encontradas el lunes antes de que se iniciara la exposición, pueden deberse a las cantidades residuales que se ha observado, continúan excretándose aún después de 96 horas (OMS, 1979). En el caso del tolueno, la concentración de ácido hipúrico de los lunes para antes del inicio de la jornada de trabajo, pueden ser, además de las cantidades residuales debidas a la exposición al disolvente, la cantidad de ácido hipúrico producto normal del metabolismo humano.

Los resultados obtenidos por Apostoli y col. (1982), son muy similares a los encontrados en este trabajo. Ellos también encuentran que la concentración de ácido hipúrico urinario mostro ser más alta al final de la jornada de trabajo, el día viernes (promedio de 1.25 g/l; SD de 0.58), que el viernes por la mañana, antes que se iniciara el trabajo (promedio de 0.92 g/l y SD de 0.53) y esta mayor que la del lunes por la mañana (promedio de 0.73 g/l y SD de 0.48); reportando que las diferencias observadas son significativas con una  $P < 0.001$ .

Los resultados correspondientes al estudio de la variación de la concentración de ácido hipúrico y ácido metilhipúrico urinarios, en un ciclo de 24 horas, en individuos expuestos y no expuestos a hidrocarburos aromáticos (tolueno y xileno), fuerón como se describe a continuación:

La gráfica No. 10 y la tabla No. 15, muestran los resultados de excreción de ácido hipúrico urinario en un ciclo de 24 horas, de nueve individuos no expuestos a hidrocarburos aromáticos. Podemos observar que la tendencia de la excreción en el ciclo fue la de excretar la mayor cantidad del metabolito en las primeras horas de la mañana, entre 5:30 y 8:30 horas, luego disminuye entre las 10:00 y 13:00 horas, para volver a aumentar ligeramente entre las 15:00 y 17:30 horas, disminuye otra vez para la noche entre la 20:00 y 23:00 horas y vuelve a aumentar bruscamente las primeras horas de la mañana siguiente, entre 5:30 y 8:00 horas. El promedio de excreción en el ciclo, para este grupo fue de 1.074 mg/ml en 24 horas, con un coeficiente de variación de 12.29 por ciento, lo que indica poca variabilidad en los datos.

Este tipo de comportamiento en la excreción del metabolito en los individuos no expuestos, puede deberse la excreción mayor por las mañanas, a una acumulación de los metabolitos por las noches, cuando no hay micciones, luego la disminución y de nuevo el ligero incremento que podría estar relacionado a las micciones seguidas a la comida principal; de hecho en uno de los casos se puede observar que la excreción del metabolito a

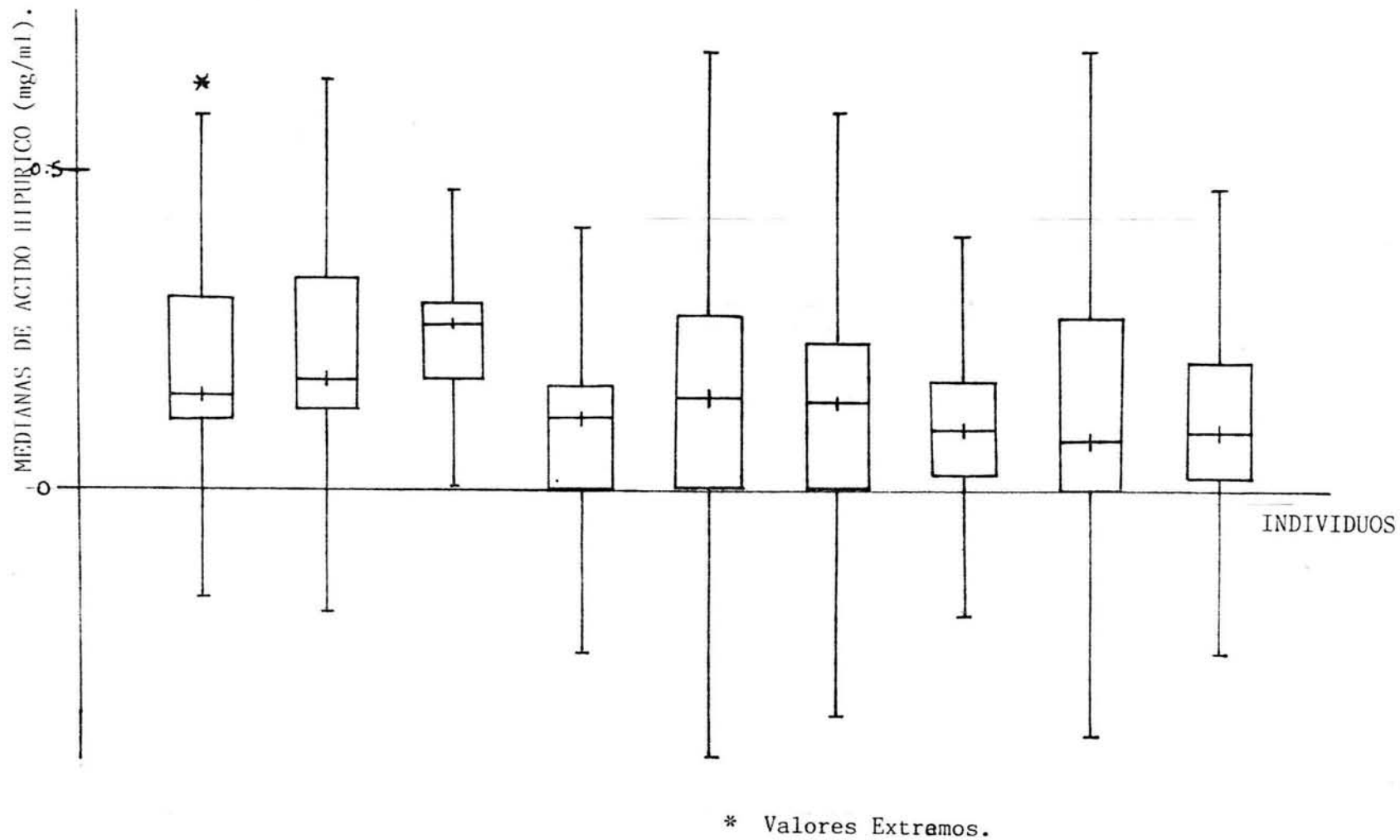


Gráfica No. 10. Concentración de ácido hipúrico urinario en las excreciones de un ciclo de 24 horas, de nueve individuos no expuestos a tolueno y xileno.

las 14:20 horas, fue registrada la mayor concentración del metabolito en el ciclo, encontrándose que esta persona ingiere gran cantidad de alimentos que contienen conservadores. Finalmente una disminución en la concentración y el aumento para la mañana siguiente por la acumulación del metabolito en la noche.

La gráfica No. 11 y la tabla No. 16, contienen los resultados de las medianas de excreción de ácido hipúrico en un ciclo de 24 horas, en individuos no expuestos a tolueno y xileno. Podemos observar que los valores encontrados en los diferentes sujetos, tienen un comportamiento muy similar. Tenemos que el promedio de las medianas fue de 0.15 mg/ml, con un coeficiente de variación de 37.33 por ciento, indicando poca variabilidad en los datos. Los valores máximos oscilaron entre 0.30 mg/ml y 0.52 mg/ml, y corresponden a fracciones de orina de las primeras horas de la mañana, entre 6:00 y 8:00 horas, a excepción de dos muestras, que coinciden con las fracciones de orina de después de la comida principal, entre 14:20 y 16:40 horas. Los valores mínimos, son en general, de fracciones de orina colectadas por la tarde y noche, siendo este valor de cero.

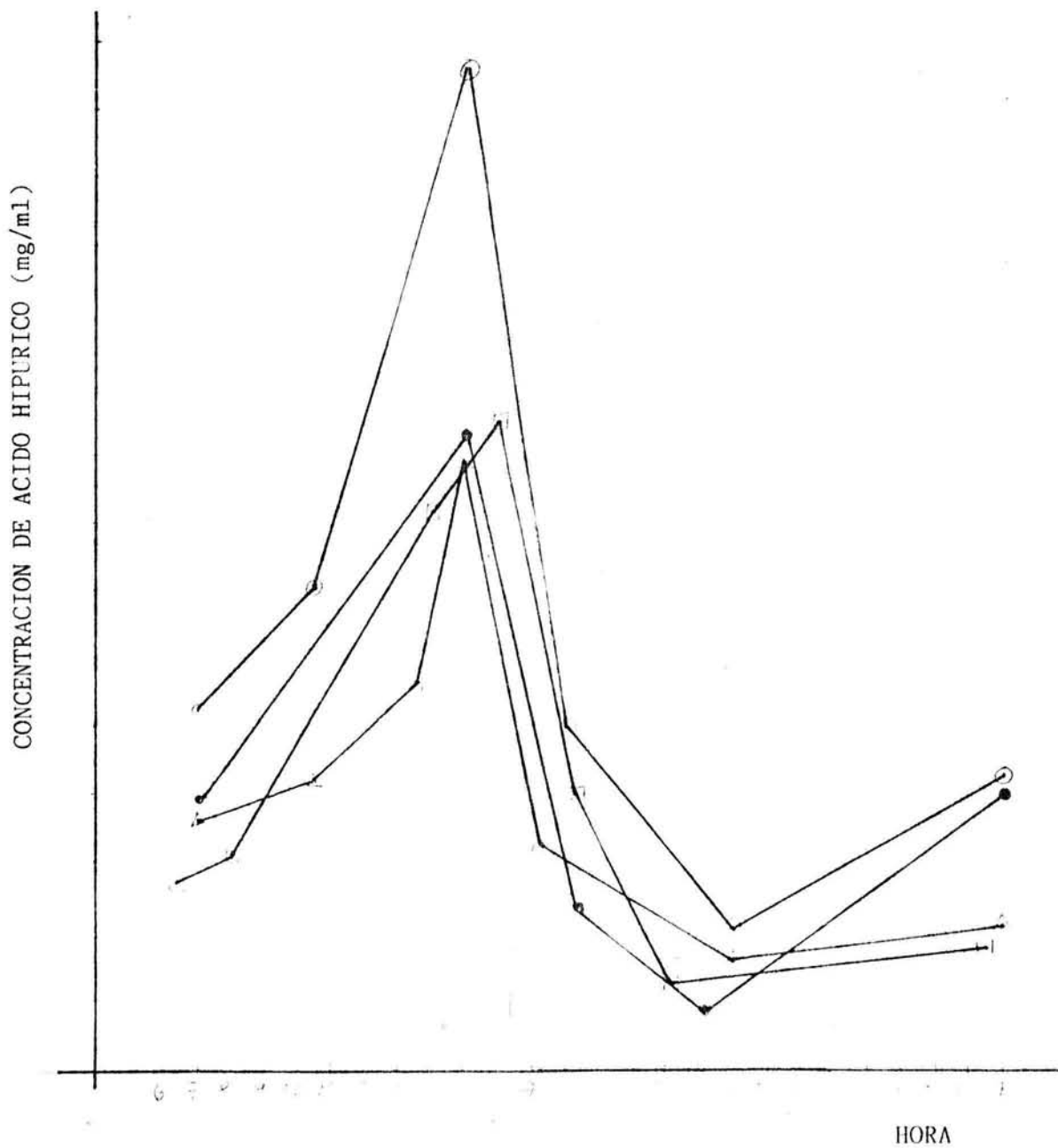
Los valores máximos de 0.52 mg/ml y 0.30 mg/ml, que corresponden a fracciones de orina vespertinas, pertenecen a individuos que ingieren en su dieta diaria, alimentos enlatados que contienen conservadores como el benzoato de sodio, que incrementa la producción de ácido benzoico y de esta forma la excreción de más ácido hipúrico (Quick, 1932).



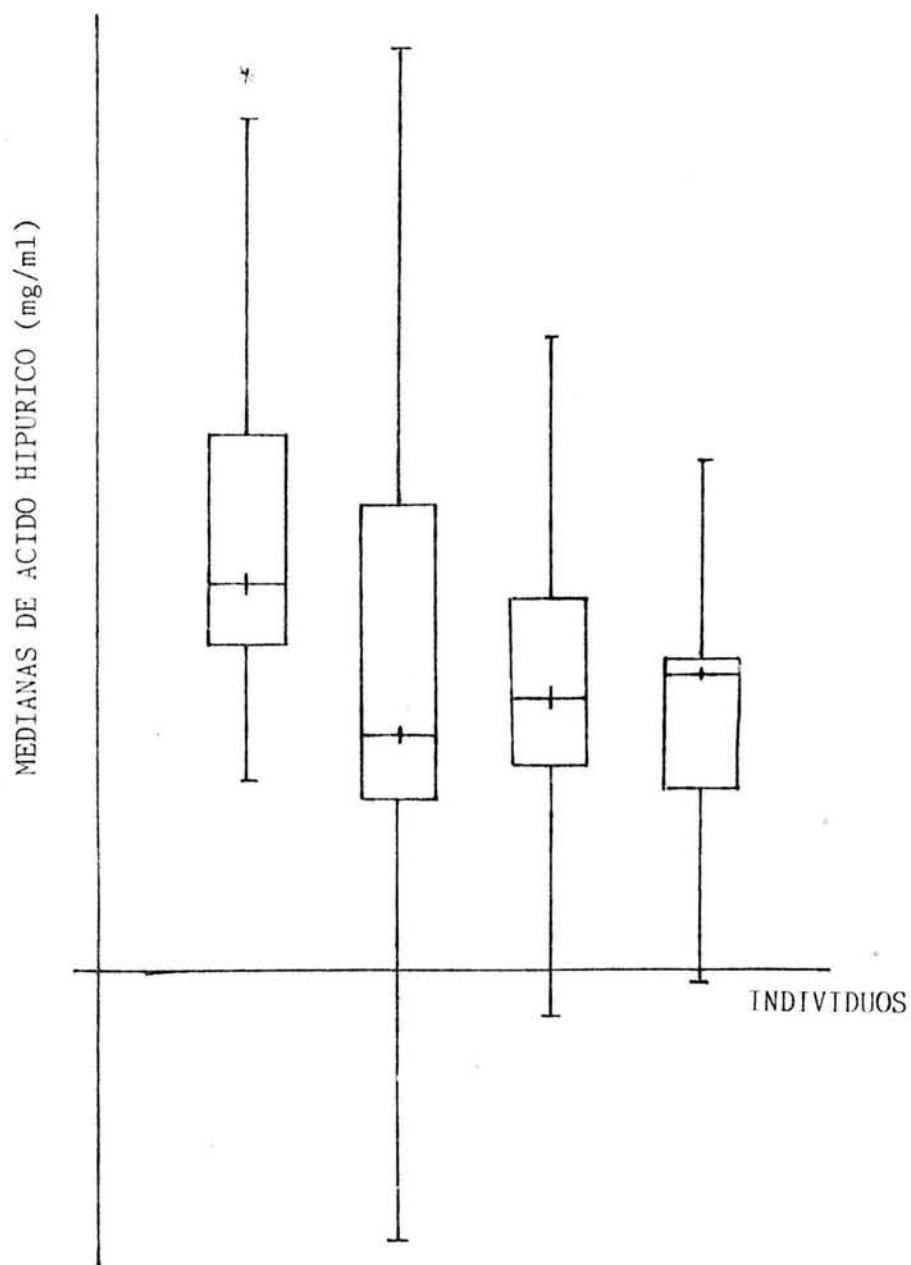
Gráfica No. 11. Medianas de Excreción de Acido Hipúrico Urinario, de 9 individuos no expuestos a Tolueno y Xileno, en un Ciclo de 24 Horas.

La gráfica No. 12 y la tabla No. 17, muestran los resultados de la excreción de ácido hipúrico urinario en un ciclo de 24 horas, de cuatro individuos expuestos a hidrocarburos aromáticos. Podemos observar que en este caso la excreción del metabolito tiende a ser muy grande entre las 13:00 y 17:00 horas, que corresponden a las últimas horas de la jornada de trabajo y las primeras horas después de que se dejó la exposición; la concentración en la excreción disminuye drásticamente entre las 19:00 y 23:00 horas y vuelve a aumentar, aunque ligeramente en las mañanas, entre las 5:00 y 7:00 horas. El promedio de excreción de ácido hipúrico urinario en un ciclo de 24 horas, de individuos expuestos a tolueno y xileno, fue de 2.967 mg/ml en 24 horas, con un coeficiente de variación de 24.30 por ciento, lo que nos indica poca variabilidad de los datos.

En la gráfica No. 13 y en la tabla No. 18, se muestran los datos de las medianas de excreción de ácido hipúrico urinario en un ciclo de 24 horas, de individuos expuestos a hidrocarburos aromáticos. Podemos observar que las medianas de excreción de cada individuo son muy diferentes en cuanto a la dispersión que muestran; los valores van de 0.31 mg/ml a 0.51 mg/ml, siendo el promedio de excreción de 0.362 mg/ml, con un coeficiente de variación de 21.68 por ciento, lo que indica poca variabilidad de los datos. Los valores mínimos encontrados van de 0.09 mg/ml a 0.21 mg/ml, y son todos de fracciones de orina colectadas por la noche; los valores máximos, que van de 0.89 mg/ml a 1.46 mg/ml, son de fracciones de orina colectadas en las últimas horas de la jornada de trabajo, o poco tiempo después de haber dejado la exposición.



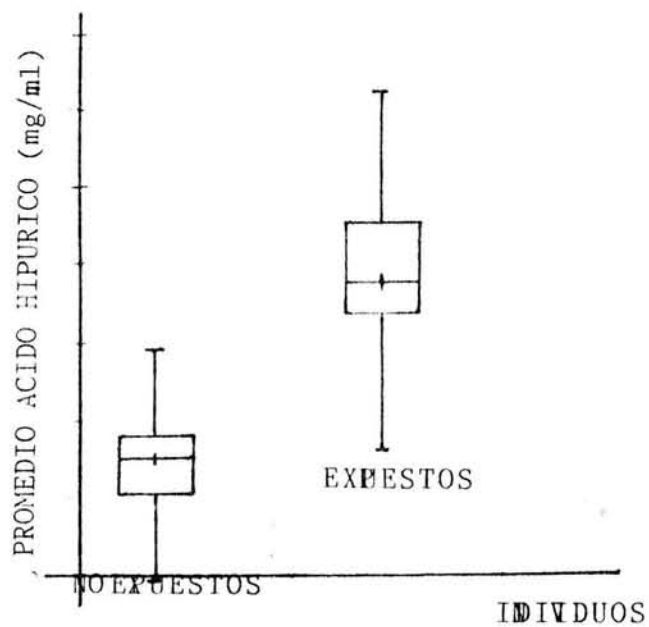
Gráfica No. 12. Concentración de ácido hipúricourinario en las excreciones de un ciclo de 24 horas, de 4 individuos, -- expuestos a tolueno y xileno.



\* Valores Extremos

Gráfica No. 13. Medianas de excreción de ácido hipúrico urinario, en 4 individuos expuestos a tolueno y xileno, en un ciclo de 24 horas.



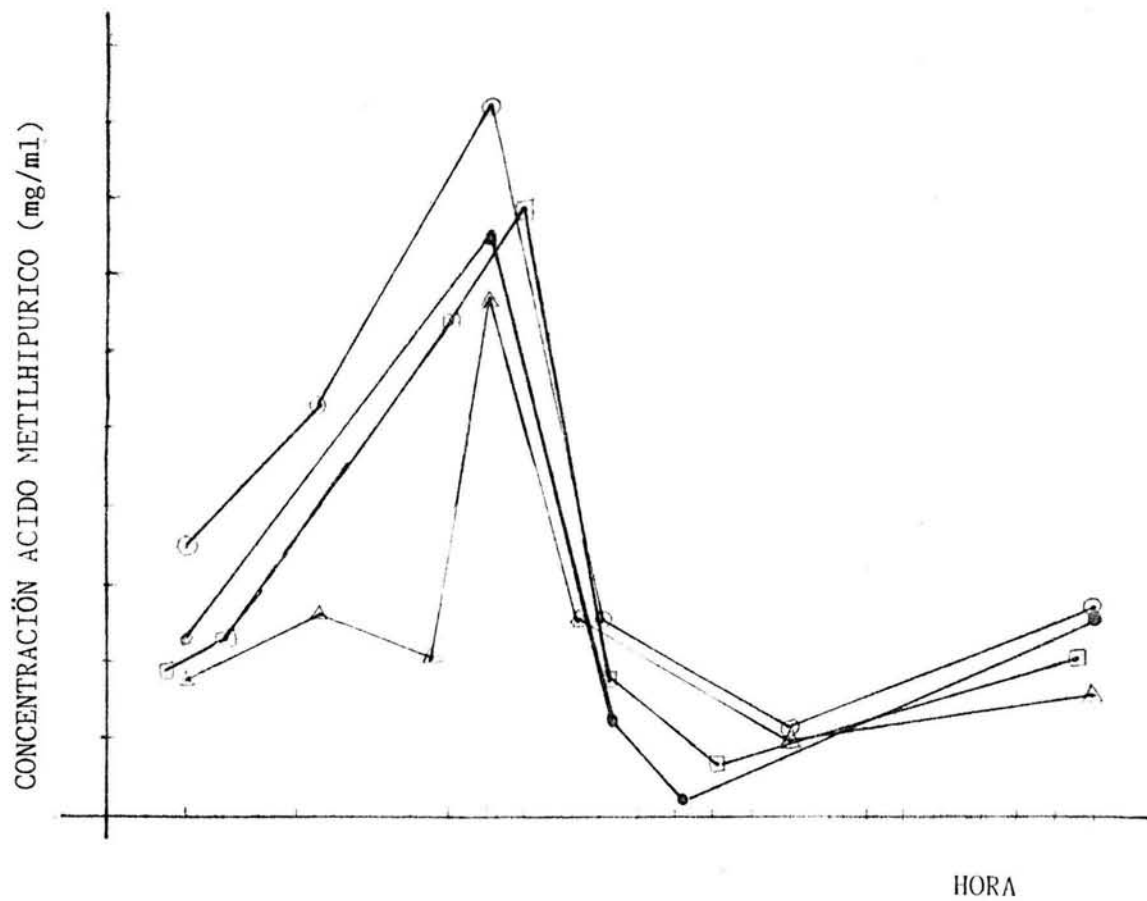


Gráfica No. 14. Promedio de excreción de ácido hipúrico urinario, en un ciclo de 24 horas, en - individuos no expuestos y en individuos expuestos a tolueno y xileno.

Al comparar la excreción de ácido hipúrico urinario en un ciclo de 24 horas, a individuos expuestos con individuos no expuestos a tolueno y xileno, podemos observar (gráfica No. 14), que la excreción del metabolito, en promedio fue mucho mayor en los individuos expuestos (0.362 mg/ml), que en los individuos no expuestos (0.15 mg/ml).

Para comparar las diferencias de la excreción de ácido hipúrico urinario en un ciclo de 24 horas, entre trabajadores expuestos a hidrocarburos aromáticos y los individuos no expuestos, se realizó la prueba estadística de Mann-Whitney, y se encontró que existen diferencias significativas ( $P < 0.01$ ) entre los dos grupos.

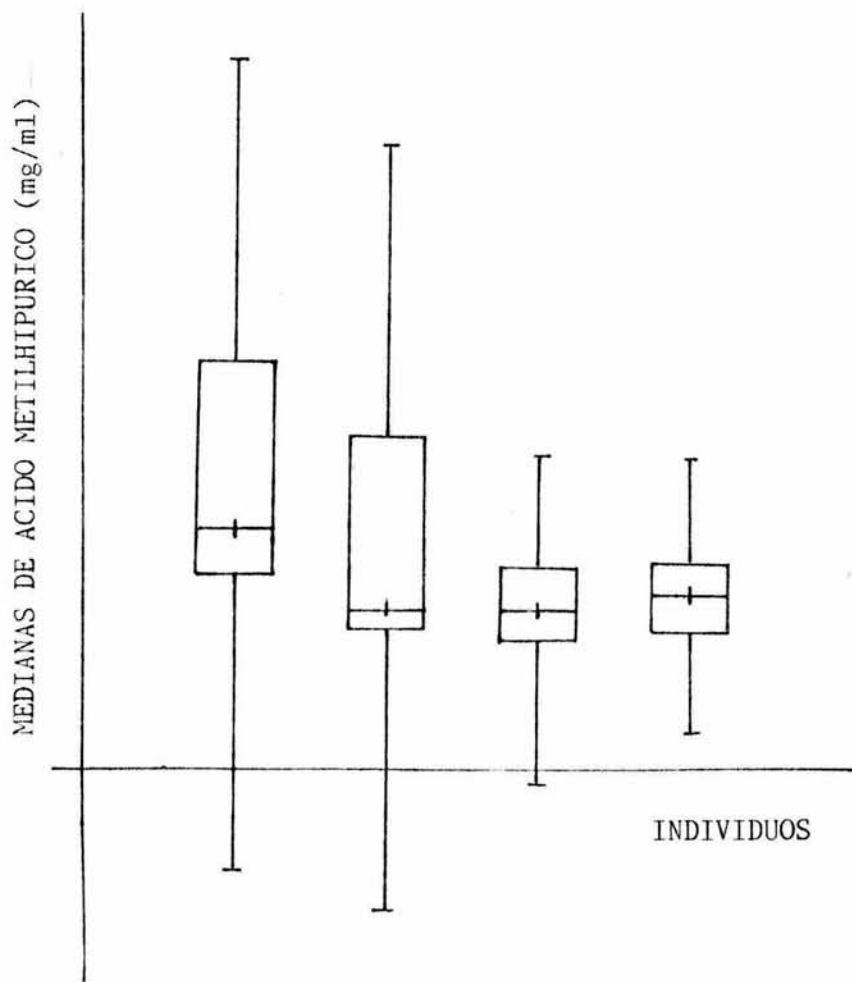
En la gráfica No. 15 y en la tabla No. 19, se muestran los resultados de la excreción de ácido metilhipúrico urinario, en un ciclo de 24 horas de 4 individuos expuestos a hidrocarburos aromáticos. Podemos observar, que la tendencia de excreción del metabolito, es mayor entre las 13:00 y 17:00 horas, llegando a su punto máximo entre estas horas, que corresponden a las últimas horas de la jornada de trabajo y las primeras de después de haber dejado la exposición. La excreción disminuye bruscamente para las micciones nocturnas, de entre 19:00 y 23:00 horas, y la concentración en la excreción aumenta ligeramente para la mañana, entre las 5:00 y 7:00 horas. El promedio de excreción de ácido metilhipúrico urinario, en un ciclo de 24 horas en individuos expuestos fue de 2.02 mg/ml en 24 horas, con un coeficiente de variación de 22.62 por ciento, lo que indica poca variabilidad en los datos.



Gráfica No. 15. Concentración de ácido metilhipúrico en las excreciones de un ciclo de 24 horas, de 4 individuos expuestos a tolueno y xileno.

En la gráfica No. 16 y en la tabla No. 20, se muestran los datos de las medianas de excreción de ácido metilhipúrico urinario en un ciclo de 24 horas, de individuos expuestos a hidrocarburos aromáticos. Podemos observar que cada individuo mostro un comportamiento muy diferente en la excreción del metabolito, sin embargo, las medianas no varían grandemente (de 0.21 mg/ml a 0.31 mg/ml), con un promedio de excreción de 0.24 mg/ml y un coeficiente de variación de 19.58 por ciento, lo que nos indica muy poca variabilidad en los datos. Los valores mínimos encontrados, son de fracciones de orina colectadas por la noche y van de 0.02 mg/ml a 0.12 mg/ml; y los valores máximos, que van de 0.67 mg/ml a 0.92 mg/ml, pertenecen todos a fracciones de orina colectadas las últimas horas de la jornada de trabajo o poco tiempo después de haber dejado la exposición.

Los resultados obtenidos en este estudio, de la variación de ácido hipúrico y ácido metilhipúrico en un ciclo de 24 horas, son similares a los observados por Senzuc y Orłowski (1978), que muestran en sus experimentos que el grado de excreción de ácido m-metilhipúrico, incrementa marcadamente durante la exposición y el valor máximo encontrado por estos autores es el de la fracción de orina colectada las dos últimas horas de exposición; después de la exposición, el grado de excreción disminuye y tiende a cero hacia la hora 32 de que se dejó la exposición. Ogata y col. (1970 y 1971), en sus experimentos, muestran un curso de excreción de ácido m-metilhipúrico similar. Un proceso de excreción de este tipo es el encontrado por Ditkiewiez (1971) y —



Gráfica No. 16 Medianas de excreción de ácido metilhipúrico urinario, en 4 individuos expuestos a tolueno y xileno, en un ciclo de 24 horas.

Piotrowski (1967) para los metabolitos de benceno y tolueno. Estos autores establecieron que la mayor excreción de metabolitos de estos compuestos toma lugar entre la sexta y octava hora de exposición.

Bergman (1979), en su estudio con tolueno y xileno marcados radioactivamente, observo que los animales que inhalaron estas sustancias, eran biotransformadas rápidamente y luego excretadas. La excreción del tolueno fue por los riñones, donde se encontro radioactividad a las ocho horas. Alas 24 horas después de la inhalación, toda la radioactividad - había desaparecido del cuerpo. En el caso del m-xileno, la excreción de los metabolitos fue via los riñones, encontrandose poca radioactividad a las ocho horas después de la inhalación. Alas 24 horas aún habia algo de radioactividad, pero a la 48 horas después de la inhalación, no se registro ninguna.

Ogata y col. (1970), construyeron curvas de excreción de ácido hipúrico y ácido m-metilhipúrico. Observaron que la excreción se incrementa rapidamente las dos primeras horas de la exposición, nivelandose durante la intermisión sin exposición, y entonces subio otra vez durante la exposición, vespertina y llega al máximo poco antes de que los sujetos dejen la exposición. Para las 18 horas más tarde, las concentraciones han llegado cerca de los niveles normales.

## VI. CONCLUSIONES.

1. Los ácidos hipúrico y metilhipúrico, estuvieron presentes en todas las muestras de los trabajadores expuestos, por lo que pueden considerarse como indicadores biológicos de exposición a hidrocarburos aromáticos, tolueno y xileno.

2. La determinación de la concentración urinaria de ácido hipúrico y metilhipúrico al término de la jornada de trabajo, es la más adecuada para evaluar el porcentaje de exposición a tolueno y xileno, en un día de trabajo.

3. El esfuerzo físico, la constitución física y el sitio de trabajo, determinantes en la absorción del disolvente, pueden ser las variables a que se debe la diversidad de los datos obtenidos al término de la jornada de trabajo.

4. La concentración de ácido hipúrico y metilhipúrico del día viernes, provee una aproximación general de la exposición a tolueno y xileno en una semana de trabajo.

5. Las concentraciones de ácido hipúrico y metilhipúrico encontradas en el lunes por la mañana, son cantidades residuales de los metabolitos, que no alcanzaron a excretarse con los días de no exposición.

6. La muestra más indicada para control de ácido hipúrico en población no expuesta, es la obtenida a primera hora de la mañana, ya que por la acumulación de metabolitos por la noche, es la más significativa.

7. El tipo de alimentación, no varia significativamente la excreción de ácido hipúrico en la población.

8. El promedio de excreción de ácido hipúrico urinario en 24 horas, en población no expuesta es de 1.07 mg/ml en 24 horas. Este valor, se aproxima a el valor establecido por los españoles, Villalón y Monclús (1979), de aproximadamente 1.7 mg/ml en 24 horas; y al valor de los daneses Cohr y Stokholm (1979), de 1 gr en 24 horas. Seria necesario muestrear a un grupo más significativo, para poder establecer con mas confiabilidad, la cantidad de metabolito excretado en 24 horas por población mexicana de no expuestos.

9. El promedio de excreción de ácido hipúrico urinario en 24 horas, en individuos expuestos a tolueno y xileno, fue de 2.96 mg/ml en 24 horas; el promedio de excreción de ácido metilhipúrico urinario en 24 horas, fue de 2.02 mg/ml; esto nos indica, que la exposición laboral a tolueno y xileno, aumenta significativamente la excreción de estos metabolitos en 24 horas.



10. Si las concentraciones medio ambientales, en los sitios de trabajo de donde provenían los individuos con que se trabajó, son las aceptadas por las leyes (200 ppm o 750 mg/m<sup>3</sup> para tolueno y 100 ppm o 435 mg/m<sup>3</sup> para el xileno), entonces se podría decir que los valores biológicos máximos aceptables, para la excreción al término de la jornada de trabajo serían de 1.01 mg/ml de ácido hipúrico y de 0.70 mg/ml de ácido metilhipúrico.

11. Para el fin anterior, es necesario realizar estudios que relacionen la excreción de los metabolitos, como indicador biológico, con las determinaciones de tolueno y xileno en el medio ambiente laboral, para poder establecer a que concentraciones biológicas corresponden las concentraciones ambientales en nuestro país.

12. Las cantidades de ácido hipúrico y metilhipúrico excretadas en la orina, indican la cantidad de tolueno y xileno retenidas por los trabajadores expuestos, sin embargo, los productos utilizados en la industria como disolventes orgánicos, contienen además otros compuestos orgánicos como butanol, acetato de etilo, etc., los cuales también son volátiles y tóxicos, y los daños que causan, no deben olvidarse.

## RECOMENDACIONES

La prevención de los daños a la salud, debe basarse en:

- 1.- Monitoreo del medio ambiente laboral.
- 2.- Monitoreo biológico, através de análisis cuantitativos de los metabolitos producidos por los toxicos en la orina, sangre y aire exalado.
- 3.- Exámenes médico preventivos, regulares.
- 4.- Condiciones de trabajo adecuadas.

## VII. BIBLIOGRAFIA.

- Aschan, G., et al, (1977). Xilene exposure. Acta Otolaryngol, 84: 370-376
- American Conference of Governmental Industrial Hygienists (1967). Threshold limit values for 1967, adopted at the 29th Annual Meeting of A.C. G.I.H., Chicago, Illinois. Industr. Hyg Deg 31: No 9 (Sept) I-IX.
- Aitenkirch, H., Mager, J., Stoltenburg, G. y Hebrecht, J. (1977) Toxic polyneuropathies after sniffing a glue thinner. J. neurol, 214: 137-152.
- Amsel L.P. y Levy G. (1969) Drug biotransformation interactions in man II. Journal of Pharmaceutical Science 58: 321-326.
- Apostoli P., Brugnone F., Perbellini L., Cocheo V., Bellomo M.L. y Silvestri R. (1982) Biomonitoring of occupational toluene exposure. Int Arch Gene Environ Health 50: 153- 168.
- Astrand I., Ehrner S.H., Kilbom A. y Ovrum P. (1972) Toluene exposure I Concentration in alveolar air and blood at rest and during exercise. Work Environ Health 9:119-130.
- Bennet H. (1947) Concise chemical and technical dictionary, Chemical Publishing. Brooklyn.
- Bergman K. (1979) Whole-body autoradiography and allied tracer techniques in distribution and elimination studies of some organic solvents. Scand. j. work environ and health 5: suppl. 1, 263 p.

Baker A.B., y Tichy F.Y. (1953). The effects of the organic solvents and industrial poisonings on the central nervous system. Proc. assoc. res. ment. dis. 32: 475-505.

Boor J.W., y Hunting H.I. (1977). Persistent cerebellar ataxia after exposure to toluene. An. neurol. 2: 440-442.

Bray H.G., Humphris B.G., y Thorpe W.V. (1949). Metabolism of derivatives of toluene-3, o-, m- and p-xilenes. Biochem. j. 45: 241-244.

Browning E. (1965). Toxicity and Metabolism of industrial solvents. Elsevier, Amsterdam. 739 p.

Bruckner J.V., and Peterson R.G. (1976). Evaluation of toluene toxicity utilizing the mouse as an animal model of human solvents abuse. Pharmacologist 18: 244-261.

Buchet J.P., y Lauwerys R.R. (1973). Measurement of urinary hippuric and m-methylhippuric acids by gas chromatography. Brit. J. industr. Med. 30: 125-128.

Caperos J.R., y Fernández J.G. (1977). Simultaneous determination of toluene and xylene metabolites in urine by gas chromatography. Brit. J. industr. Med. 34: 229-233.

Carlson A., y Lindquist T. (1977). Exposure of animal and man to toluene. Scand. j. work environ health 3: 135-143.

Carpenter C.P., et al (1975e). Petroleum hydrocarbon toxicity studies V. Animal and human response to vapors of xylene. Toxicol. appl. pharmacol. 36: 473-490.

Carpenter C.P., et al (1976e). Petroleum hydrocarbon toxicity studies XIII. Animal and human response to vapors of toluene. Toxicol. appl. pharmacol. 36: 473-490.

Carpenter C.P., et al (1977). Petroleum hydrocarbon toxicity studies XIV. Animal and human response to vapors of "High Aromatic solvent". Toxicol. appl. pharmacol. 41: 235-249.

Catalina P., y Chamoux A. (198). Etude de l'elimination urinaire de l'acide hippurique chez des travailleurs exposes a de faibles concentration atmospheriques de toluene. Arch. mal. prof. 41: 141-146.

Curts J., y Saal A. (1979). Biomatemáticas: una introducción, 1ª Parte. Escuela Nacional de Estudios Profesionales Iztacala. 104 p.

Daniel W.W.(1979). Bioestadística. Base para el análisis de las ciencias de la salud. Limusa, 1ª reimposición. México. 485 p.

Diario Oficial de la Nación (Mayo de 1984). Secretaria del Trabajo y Previsión Social. Instructivo No. 10, pags. 16-31.

Dietkiewicz T. (1971) Wchlanianie por benzenu w drogach odddechowych ludzi. Bromatologia chemia Toxicologiczne 4: 253-259. (Citado por Bergman K.1979.

Divincenzo G.D., y Krasavage W.J. (1974). Serum ornithine carbamyl transferase as a liver response test for exposure to organic solvents. Am. ind. hyg. assoc. j. 35: 21-29.

Engström K., et al (1978). Evaluation of occupational exposure to xylene by blood, exhaled air and urine analysis. Scand. j. work environ. and health 4: 114- 121.

Fabre S., et al (1955b). Etude du toluene. Arch. mal. prof. 16: 197-214.

Fabre S., et al (1955c). Etude du xilene. Arch. mal. prof. 21:302-324.

Forni S., et al (1971). Chromosomic studies in worker exposed to benzene or toluene or both. Arch. environ. health 22: 373-378.

Gamberale F., Annwall G., y Hultengren M. (1978). Exposure to xylene and ethylbenzene III. Effects on central nervous fuctios. Scand. j. work environ and health 4:204-211.

Gerarde H.W. (1960). Toxicology and Biochemistry of aromatic hidrocarbons. Elsevier. Amsterdam, 329 p.

Goldstein A., Aranow L., y Kalman S.M. (1979). Farmacologia. Ed. Limusa, 1ª edición. México. 1001 p.

Gompertz D. (1980). Solvents. The relationship between biological monitoring strategies and metabolic handling. Ann. occup. Hyg. 23: 405-410.

Goto I., et al (1974). Toxic polyneuropathy due to glue sniffing. J. neurol neurosurg. psychiatry 37: 848-853.

Grabaki D.A. (1961). Toluene sniffing producing cerebellar degeneration. Am. j. psychiatry 118: 461-462.

Greenberg L., et al (1942). The effects of exposure to toluene in industry J. Am. med. assoc. 118: 573-578.

Heckh J.G. (1944). Chemical Dictionary. Blakiston Philadelphia.

Hänninen H., et al (1976). Behavioral effects of log term exposure to a mixture of organic solvents. Scand. j. work environ. health 4: 240-255.

Hasegawa K., Shiojima S., Koizumi A., & Ikeda H. (1983). Hippuric acid and o-cresol in urine of workers exposed to toluene. *Int. Arch. Occup Environ Health* 52: 197-208.

Hayden J.W., et al (1977). Toxicology of toluene. *Clin toxicol.* 11: 549-559.

Ikeda H., & Ohtsuji H. (1969). Hippuric acid, phenol and trochioroacetic acid levels in the urine of Japanese subjects with no known exposure to organic solvents. *Brit. J. Industr. Med.* 26: 162-164.

Ikeda H., & Ohtsuji H. (1969). Significance of urinary hippuric acid determination as an index of toluene exposure. *Brit. J. Industr. Med.* 26: 244-246.

Ikeda H., & Miyake H. (1978). Decreased learning in rats following repeated exposure to toluene. *Toxicology Letters* 1: 233-239.

Jenkins L.J., Jones R.A., & Siegel J. (1970). Long-term inhalation screening studies of benzene, toluene and o-xylene. *Toxicol. appl. pharmacol.* 16: 818-823.

Japanese Association of Industrial Health (1982). Recommended occupational exposure limits. *Jpn. J. Ind. Health* 24: 528-541.

Kira S. (1977). Measurement by gas chromatography of urinary hippuric acid and methylhippuric acid as indices of toluene and xylene exposure. *Brit. J. Industr. Med.* 34: 305-309.

Knave B., et al (1978). Long term exposure to jet fuel. *Scand. J. work environ. health* 4: 19-43.

Lauwerys R.H., et al (1976). The influence of two barrier creams on the percutaneous absorption of *m*-xylene in man. *J. occup. Med.* 20: 17-31.

Langley H.O., et al (1967). Two acute toluene episodes in merchant ships. *Arch. environ. health* 14: 481-487.

Manufacturing Chemists Association (1960). The Chemical Industry Facts Book. 4<sup>th</sup> ed. 1960-61. Washington D.C.

Matsui H., Kanno H., y Imamura S. (1977). Quantitative determination of hippuric and methylhippuric acids in urine by high-speed liquid chromatography. *Brit. j. industr. Med.* 34: 310-313.

Hikuleki P.F., Voglusz R., Dabluska A., y Uccello J. (1972). Investigation of exposure of ships'painters to organic solvents. *Brit. J. industr. Med.* 29: 430-453.

Ogata H., Tomokuni K., y Tokaisuka Y. (1969). Quantitative determination in urine of hippuric acid and *m*- or *p*-methylhippuric acid, metabolites of toluene and *m*- or *p*-xylene. *Brit. J. industr. Med.* 26: 330-334.

Ogata H., Tokaisuka Y. y Tomokuni K. (1970). Urinary excretion of hippuric acid and *m*- or *p*-methylhippuric acid on urine of persons exposed to vapours of toluene and *m*- or *p*-xylene as a test of exposure. *Brit. J. industr. Med.* 27: 43-50.

Ogata H., Tomokuni K., y Tokaisuka Y. (1971). 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 in an exposed chamber and in workshops, with specific reference to repeated exposures. *Brit. J. industr. Med.* 28: 382-385.



Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) (1979). Revisión de estudios sobre el benceno. 3: 10-24.

Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) (1979). Revisión de estudios sobre el xileno. 3: 64-71.

Övrum P., Sultengren M., y Lindquist T. (1978). Exposure to toluene in a photogravure printing plant. Scand. j. work environ. and health 4: 237-245.

Pagnette L.D. (1967). Urinary hippuric acid excretion as an index of toluene exposure. Am Ind. Hyg. Ass. J. 28: 129-134.

Pavlov R., y Tarantiev A. (1970). Curso de Química Orgánica. Editorial Mir, Moscú. 666 p.

Pietrowski J. (1967) Iloscowa ocena wchlonania toluenu u ludzi. Medycyna Pracy 16: 213-223. (Citado por Bergman K., 1979).

Quick A.J. (1931). The conjugation of benzoic acid in man. J. Biol Chem 92: 65-85. (Citado por Ogata H., et al, 1969).

Rahof H., y Ross H.C. (1978). Química Orgánica Fundamental. Editorial Limusa, México. 690 p.

Riisin E., et al (1975). Myoglobinuria and renal failure in toluene poisoning. Br. J. industr. Med. 32: 163-165.

Riihimäki V. (1979). Conjugation and urinary excretion of toluene and m-xylene metabolites in a man. Scand. j. work environ. and health 5: 135-142.

Salvat, Enciclopedia (1971). Diccionario, Tomo 4, CON\_XEUN. Salvat Editores, S.A., España.

Savalaenen H. (1977). Some aspects of the mechanism by which industrial solvents produce neurotoxic effects. *Chem Biol. Interact.* 18: 1-10.

Sedivec V., y Flek J. (1976). The absorption, metabolism and excretion of xilenes in man. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 37: 205-217.

Senczuk W., y Orłowski J. (1978). Absorption of m-xylene vapours through the respiratory tract and excretion of m-methylhippuric acid in urine. *Brit. J. Industr. Med.* 35: 50-55.

Schefflan R., y Jacobs M.B. (1953) *The handbook of solvents*. Bran Nostrand Company, Inc., New York. 728 p.

Subcommittee of Interstate of Foreign Commerce, Report 1258 (1960). Hazardous Substances for household use. U.S. Senate 86<sup>th</sup> Congress. 2<sup>nd</sup> Session Washington D.C.

Tham R., et al (1982). Electronystagmographic findings in rats exposed to styrene or toluene. *Acta Otolaryngol* 93: 107-112.

Umberger C.J., y Fiorese F.F. (1963) Colorimetric method for hippuric acid. *Clin. Chem.* 9: 91-96.

Villalón A., y Monclús A. (1974). *Contaminación Ambiental. Causas y valoración*. Editorial Jims, 1<sup>ra</sup> edición, Barcelona. 409 p.

VonOttengen W.F., et al (1942) The toxicity and potential dangers of toluene. *J. Amer. Med. Ass.* 118: 579-584.

Webster R. (1978). *Webster's New Dictionary*, Merriam, 7<sup>a</sup> edición Springfield.

Wilson J.A. (1972). Principles of Animal Physiology. Collier, 2ª edición  
MacMillan International Edition. U.S.A.

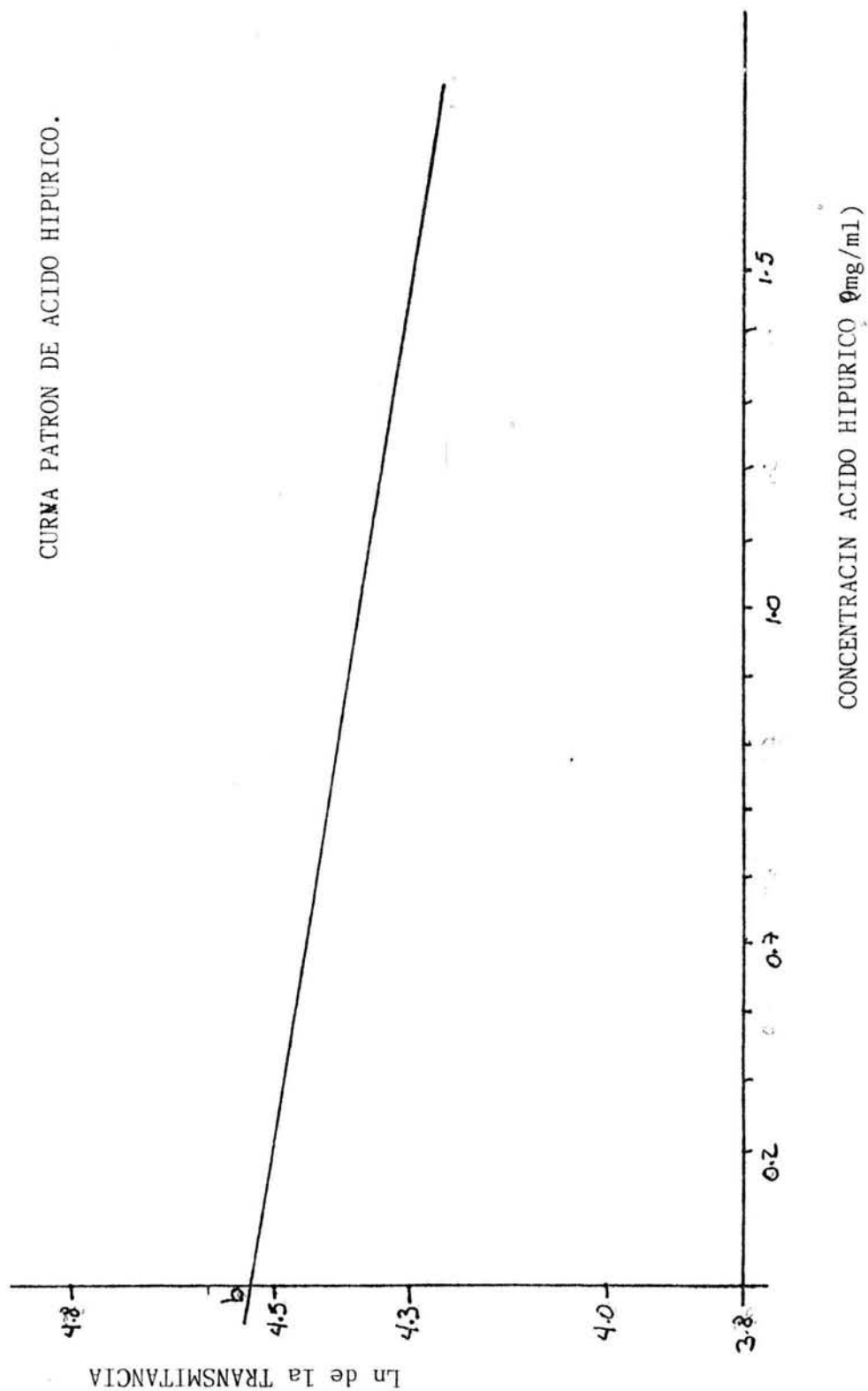
Ellman G.L., Burkhalter A., y LaDou J. (1961). A fluorometric method for  
determination of hippuric acid. J. Lab. Chem. Med. 57: 813-818. (Citado  
por Matsui H., et al, 1977).

APENDICE No. 1.

a) Valores de concentración estandar de ácido hipúrico; valores del correspondiente Ln de la transmitancia (Y) y valores corregidos por análisis de regresión lineal (Y').

	ACIDO HIPÚRICO CONCENTRACIÓN (X)	Ln TRANSMITANCIA (Y)	VALOR CORREGIDO (Y')
	0.2 mg/ml	4.56	4.49
	0.3 mg/ml	4.52	4.49
	0.4 mg/ml	4.53	4.46
	0.5 mg/ml	4.51	4.44
	0.6 mg/ml	4.53	4.43
	0.7 mg/ml	4.50	4.41
	0.8 mg/ml	4.50	4.40
	0.9 mg/ml	4.49	4.38
	1.0 mg/ml	4.51	4.36
1.1	1.1 mg/ml	4.47	4.35
	1.2 mg/ml	4.48	4.33
	1.3 mg/ml	4.46	4.31
	1.4 mg/ml	4.44	4.30
	1.5 mg/ml	4.43	4.28

CURVA PATRON DE ACIDO HIPURICO.

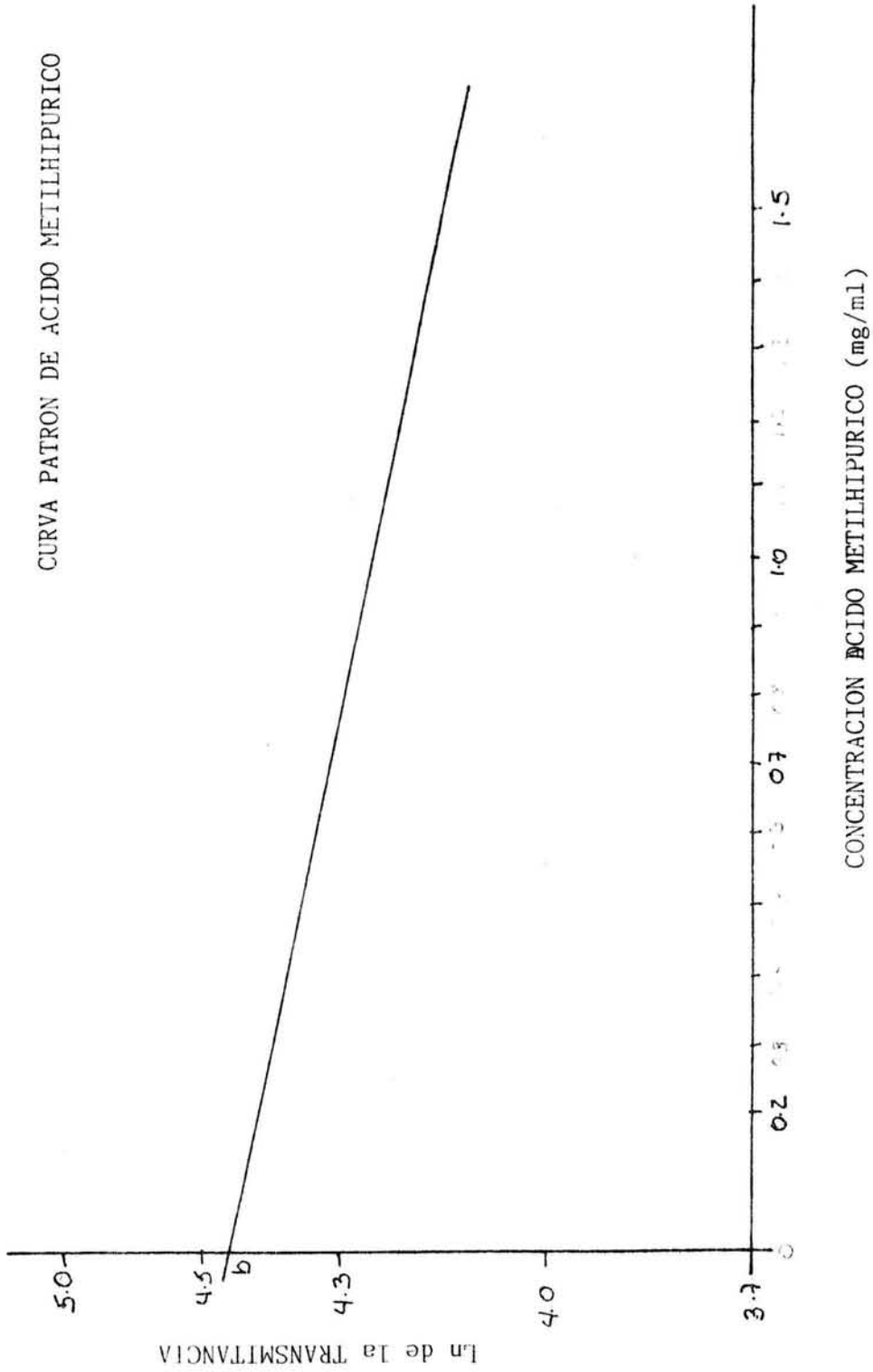


APENDICE No. 1.

b) Valores de concentración de estándares de ácido metilhipúrico; valores del correspondiente Ln de la transmitancia (Y) y valores corregidos por análisis de regresión lineal (Y').

ACIDO METILHIPURICO CONCENTRACION (X)	Ln TRANSMITANCIA (Y)	VALOR CORREGIDO (Y')
0.2 mg/ml	4.38	4.41
0.3 mg/ml	4.40	4.39
0.4 mg/ml	4.39	4.37
0.5 mg/ml	4.35	4.36
0.6 mg/ml	4.35	4.32
0.7 mg/ml	4.30	4.31
0.8 mg/ml	4.21	4.30
0.9 mg/ml	4.26	4.27
1.0 mg/ml	4.30	4.25
1.1 mg/ml	4.22	4.23
1.2 mg/ml	4.10	4.21
1.3 mg/ml	4.17	4.20
1.4 mg/ml	4.17	4.17
1.5 mg/ml	4.13	4.14

CURVA PATRON DE ACIDO METILHIPURICO



## APENDICE No. 2.

a) Concentraciones (expresadas en mg/ml) de ácido hipúrico urinario, encontradas en 107 individuos no expuestos a tolueno y xileno. Los valores son de las muestras de orina colectadas antes de la jornada de trabajo, los días martes y jueves, durante cinco semanas.

b)i. Concentraciones (expresadas en mg/ml) de ácido hipúrico urinario, encontradas en 27 individuos expuestos a tolueno y xileno. Valores correspondientes a muestras de orina colectadas antes de la jornada de trabajo, los días martes y jueves, durante cinco semanas.

b)ii. Concentraciones (expresadas en mg/ml) de ácido hipúrico urinario, encontradas en 27 individuos expuestos a tolueno y xileno. Valores correspondientes a muestras de orina colectadas al término de la jornada de trabajo, los días martes y jueves, durante cinco semanas.

c)i. Concentraciones (expresadas en mg/ml) de ácido metilhipúrico urinario, encontradas en 27 individuos expuestos a tolueno y xileno. Valores correspondientes a muestras de orina colectadas antes de la jornada de trabajo, los días martes y jueves, durante cinco semanas.

c)ii. Concentraciones (expresadas en mg/ml) de ácido metilhipúrico urinario, encontradas en 27 individuos expuestos a tolueno y xileno. Valores correspondientes a muestras de orina colectadas al término de la jornada de trabajo, los días martes y jueves, durante cinco semanas.



..APENDICE No. 2, a)

Individuo.	1a. Semana		2a. Semana		3a. Semana		4a. Semana		5a. Semana	
	Martes	Jueves	Martes	Jueves	Martes	Jueves	Martes	Jueves	Martes	Jueves
1	0.10	0.19	0.12	0.17	0.06	0.16	0.10	0.10	0.12	0.10
2	0.10	0.11	0.21	0.15	0.11	0.10	0.13	0.15	0.10	0.19
3	0.10	0.45	-	-	0.19	0.21	0.13	0.25	0.10	0.12
4	0.06	0.15	0.21	0.13	0.10	0.13	0.11	0.21	0.12	0.10
5	0.23	0	0.17	0.12	0.41	0.19	0.26	0.16	0.10	0.11
6	0.07	0.10	0.11	0.11	0.17	0.10	0.10	0.13	0.09	0.16
7	0.13	0.19	0.31	0.30	0.21	0.25	0.07	0.21	0.21	0.19
8	0.27	0.33	0.41	0.25	0.47	0.51	0.51	0.42	0.47	0.52
9	0.30	0.12	0.21	0.27	0.40	0.31	0.31	0.29	0.31	0.25
10	0.47	-	-	-	0.45	0.35	0.25	0.33	-	-
11	0.19	0.12	0.17	0.23	0.21	0.18	0.17	0.27	0.18	0.19
12	0.10	0.06	0.08	0.10	0.13	0	0.21	0	0.10	0.13
13	0.25	0.20	0.28	0.28	0.32	0.28	0.21	0.19	0.25	0.21
14	0.20	0.17	0.31	0.29	0.20	0.22	0.21	0.20	0.19	0.21
15	0.25	0.33	0.31	0.28	0.30	0.27	0.45	0.25	0.30	0.28
16	0.37	0.41	0.31	0.47	0.39	0.40	0.45	0.43	0.49	0.56
17	0.10	0.26	0.12	0.16	0.06	0	0	0.21	0.13	0.10
18	0.27	0.43	0.31	0.33	0.26	0.25	0.26	0.19	0.31	0.27
19	0.46	0.23	0.35	0.41	-	0.43	0.39	0.37	0.41	0.55
20	0.16	0.19	0.15	0.18	0.33	0.27	0.18	0.21	0.19	0.25
21	0.16	0.41	0.18	0.26	0.13	0.15	0.07	0.16	0.16	0.25
22	0.16	0.21	0.19	0.31	0.17	0.14	0.16	0.25	0.31	0.16
23	0.17	0.13	0.16	0.17	0.16	0.16	0.18	0.21	0.18	0.19
24	0.10	0.16	0.12	0	0.06	0.12	0.10	0	0.10	0.13
25	0.10	0.26	0.21	0.18	0.13	0.21	0.10	0.14	0.16	0.18
26	0.39	0.16	0.31	0.39	0.41	0.47	0.30	0.30	0.27	0.33
27	0	0.21	0.26	0.13	0.18	0.21	0	0.16	0	0.13

... continuación

Indivi duo.	1a. Semana		2a. Semana		3a. Semana		4a. Semana		5a. Semana	
	Martes	Jueves	Martes	Jueves	Martes	Jueves	Martes	Jueves	Martes	Jueves
28	0.10	0.19	0.11	0.11	6.15	0.13	0.10	0.10	0.19	0.15
290	0.13	0.12	0.21	0.17	0.10	0.16	0.09	0.18	0.13	0.16
30	0.10	0.16	0.18	0.20	0.13	0.10	0.13	0.16	0.21	0.17
31	0.16	0.13	0.19	0.16	0.42	0.21	0.27	0.05	0.13	0.320.32
32	0.42	0.31	0.42	0.37	0.48	0.29	0.43	0.28	0.33	0.30
33	0.16	0.16	0.07	0.32	0.19	0.20	0.16	0.17	0.27	0.30
34	0.19	0.21	0.19	0.21	0.21	0.30	0.16	0.12	-	-
35	0.16	0.19	0.16	0.19	0.16	0.13	0.16	0.07	0.18	0.16
36	0.10	0.12	0.10	0.12	0.19	0.35	0.12	0.16	0.19	0.20
37	0.33	0.27	0.33	0.27	0.33	0.45	0.27	0.31	0.21	0.18
38	0.34	-	0.34	-	0.19	0.31	0.49	0.36	0.46	0.55
39	0.23	0.21	0.23	0.21	0	0	0.25	0.28	0.19	0.19
40	0	0.12	0	0.12	-	-	0.13	0.12	0.16	0
41	0.06	0.18	0.06	0.18	0.17	0.27	0.16	0.12	0.16	0.16
42	0.34	-	0.34	0.33	0.19	0.33	0.16	0.47	0.31	0.19
43	0.19	0.19	0.19	0.19	0.16	0.06	0.17	0	0.41	0.16
44	0.33	0.27	0.33	0.27	0.46	0.31	0.28	0.16	0.33	0.34
45	0.06	0.16	0.06	0.18	0.11	0.10	0.12	0.06	0	0
46	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
47	0.41	0.33	0.41	0.33	0.45	0.36	0.29	0.47	0.39	0.41
48	0.02	0.11	0.02	0.11	0.06	0.10	0	0	0.11	0.07
49	0	0.13	0	0.13	0.21	0.06	0.16	0.12	0.15	0.09
50	0.23	0.30	0.23	0.30	0.16	0.36	0.25	0.31	0.23	0.18
51	0	0.16	00	0.16	0.18	0.07	0.16	0.24	0.15	0.14
52	0.13	0.16	0.13	0.16	0.21	0.26	0.18	0.13	0.17	0.14
53	0.06	0.13	0.06	0.13	0.09	0.29	0.16	0.10	0.10	0.17
54	0	0.16	0 0.1	0.21	0.25	0.07	0.26	0.23	0.23	0.16
55	0	0.01	0	0.01	0.10	0.21	0.12	0.10	0.01	0
56	0.45	0.43	0.45	0.43	-	0.16	0.37	-	-	0.43
57	0.26	0.31	0.23	0.30	0.36	0.03	0.27	0.23	0.18	0.24

... continuación

Individuo.	a. Semana		2a. Semana		3a. Semana		4a. Semana		5a. Semana	
	Martes	Jueves	Martes	Jueves	Martes	Jueves	Martes	Jueves	Martes	Jueves
58	0.10	0.11	0.10	0.13	0.12	0.33	0.16	0.12	0.10	0.13
59	0.24	0.22	0.22	0.24	0.25	0.31	0.18	0.29	0.24	0.12
60	0.33	0.46	0.40	0.33	0.45	0.47	0.53	0.52	0.13	0.49
61	0.32	0.43	0.27	0.49	0.36	0.21	0.29	0.35	0.32	0.44
62	0.18	0.21	0.23	0.21	0.19	0.23	0.26	0.25	0.22	0.26
63	0.24	0.18	0.17	0.11	0.25	0.27	0.25	0.27	0.33	0.18
64	0.23	0.16	0.21	0.30	0.23	0.25	0.27	0.27	0.21	0.25
65	0.45	0.40	0.65	0.60	0.41	0.36	0.44	0.36	0.53	0.45
66	0.30	0.30	0.27	0.30	0.16	0.25	0.14	0.33	0.30	0.24
67	0	0.17	0.16	0.13	0.21	0.04	0.12	0.14	0.16	0.06
68	0.10	0.13	0.12	0.15	0.30	0.24	0.12	0.10	0.13	0.18
69	0.32	0.33	0.45	0.53	0.41	0.42	0.40	0.37	0.32	0.45
70	0.23	0.21	0.35	0.31	0.30	0.27	0.23	0.19	0.16	0.21
71	0	0.07	0.12	0	0	0.12	0.10	0.06	0	0.10
72	0	0.15	0.10	0.12	0.11	0.06	0	0.13	0.11	0.13
73	0	0.02	0.31	0.21	0.11	0	0.13	0.16	0.10	0.07
74	0.10	0.11	-	-	-	0.17	0.12	0.15	0.23	0.10
75	0.06	0.10	0.21	0.07	0.12	0.10	0.11	0.16	0.06	0.07
76	0	0.22	0.16	0.06	0.06	0.11	0	0	0.16	0.19
77	0.24	0.10	0.35	0.21	0.23	0.27	0.19	0.24	0.15	0.23
78	0.30	0.33	0.21	0.30	0.31	0.31	0.12	0.18	0.29	0.27
79	0.10	0.18	0.30	0	0.16	0.21	0.12	-	0.31	0.18
80	0.41	0.39	0	0.32	0.33	0.37	0.44	0.36	-	-
81	0.45	0.47	0.29	0.29	0.32	0.41	0.45	0.25	0.31	0.37
82	0	0.09	0.11	0.12	0	0.11	0.13	0.10	0.06	0.10
83	0.19	0.23	0.16	0.18	0.25	0.16	0.17	0.23	0.18	0.19
84 <sup>5</sup>	0.37	0.42	0.34	0.37	0.41	0.27	0.41	0.36	0.35	0.37
85	0.13	0.10	0.18	0.10	0.12	0.09	0.12	0.11	0.13	0.16
86	0.37	0.31	0.27	0.27	0.26	0.31	0.37	0.41	0.26	0.19
87	0.29	0.33	0.22	0.26	0.25	0.33	0.26	0.32	0.27	0.33
88	0.32	0.44	0.30	0.49	0.37	0.31	0.32	0.39	0.30	0.32

... continuación

Individuo.	1a. Semana		2a. Semana		3a. Semana		4a. Semana		5a. Semana	
	Martes	Jueves	Martes	Jueves	Martes	Jueves	Martes	Jueves	Martes	Jueves
89	0.36	0.39	0.33	0.35	0.27	0.33	0.41	0.39	0.18	0.28
90	0.19	0.16	0.06	0.12	0.07	0.11	0.21	0.29	0.16	0.19
91	0.40	0.30	0.41	0.47	0.43	0.51	0.32	0.44	0.52	0.57
92	0.56	0.41	0.29	0.51	0.32	0.39	0.41	0.29	0.37	0.45
93	0.36	0.36	0.33	0.32	0.29	0.31	0.39	0.36	0.38	0.23
94	0.33	0.27	0.22	0.24	0.35	0.29	0.27	0.31	0.26	0.33
95	0.35	0.33	0.31	0.37	0.45	0.42	0.41	0.47	0.29	0.38
96	0.48	0.412	0.50	0.44	0.39	0.37	0.26	0.29	0.48	0.52
970	0.19	0.16	0.31	0.15	0.17	0.16	0.13	0.09	0.16	0.10
98	0.13	0.13	0.26	0.16	0.12	0.10	0.15	0.12	0.13	0.20
99	0.19	0.27	0.16	0.21	0.14	0.13	0.21	0.19	0.21	0.16
100	0.23	0.25	0.27	0.21	0.29	0.33	0.18	0.21	0.23	0.24
101	0	0.07	0.11	0.11	0	0	0.13	0.12	0.10	0.11
102	0.19	-	-	0.18	0.21	0.33	0.15	0.12	0.15	0
103	0.17	0.16	0.15	0.18	0.31	0.27	0.16	0.14	0.21	0.05
104	0	0	0.12	0.13	0.16	0.06	0.12	0.18	0.06	0.06
105	0.49	0.44	0.47	0.51	0.52	0.49	0.37	0.42	0.44	0.48
106	0.10	0.13	0.21	0.16	0.18	0.19	0.10	0.12	0.11	0.13
107	0.19	0.180...	0.17	0.21	0.19	0.16	0.18	0.21	0.24	0.22

APENDICE No. 2, b)i

Indiv. duo.	a. Semana		2a. Semana		3a. Semana		4a. Semana		5a. Semana	
	Martes	Jueves	Martes	Jueves	Martes	Jueves	Martes	Jueves	Martes	Jueves
1	0.30	0.52	0.31	0.21	0.42	0.35	0.33	0.47	0.51	0.56
2	0.39	0.39	0.43	0.40	0.40	0.38	0.33	0.40	0.36	0.42
3	0.33	0.32	0.37	0.37	0.41	0.52	0.47	0.43	0.40	0.48
4	0.48	0.56	0.33	0.48	0.51	0.60	0.36	0.41	0.33	0.39
5	0.16	0.24	0.21	0.30	0.33	0.41	0.27	0.32	0.23	0.30
6	0.33	0.41	0.38	0.42	0.24	0.27	0.40	0.47	0.35	0.48
70	0.45	0.32	0.47	0.53	0.30	0.33	0.27	0.27	0.21	0.25
8	0.06	0.19	0.11	0.18	0.10	0.13	0.12	0.18	0.14	0.18
9	0.39	0.43	0.41	0.56	0.40	0.46	0.43	0.41	0.45	0.53
10	0.45	0.51	0.31	0.33	0.47	0.52	0.46	0.40	0.59	0.57
11	0.45	0.52	0.50	0.67	0.48	0.67	0.51	0.49	0.4	0.66
12	0.53	1.07	0.51	0.65	0.64	-	0.93	-	0.90	0.95
13	0.30	0.41	0.56	0.69	0.34	0.43	0.53	0.57	0.59	0.51
14	0.25	0.33	0.32	0.370	0.36	0.37	0.30	0.35	0.41	0.42
15	0.45	0.43	0.26	0.33	0.23	0.27	0.20	0.31	0.47	0.45
16	0.11	0.17	0.17	0.23	0.21	0.25	0.19	0.21	0.18	0.19
17	0.39	0.38	0.36	0.41	0.40	0.47	0.39	0.39	0.43	0.48
18	0.25	0.33	0.32	0.49	0.35	0.47	0.31	0.36	0.29	0.41
19	0.39	0.43	0.40	0.46	0.44	0.45	0.43	0.47	0.41	0.49
20	0.02	0.11	0.12	0.18	0.16	0.15	0.10	0.21	0.18	0.27
21	0.11	0.31	0.15	0.33	0.12	0.36	0.16	0.30	0.40	0.27
22	0.42	0.54	0.66	1.00	0.64	0.67	0.64	0.73	0.62	0.73
23	0.16	0.23	0.19	0.25	0.24	0.31	0.21	0.30	0.26	0.39
24	0.39	0.41	0.37	0.42	0.41	0.47	0.46	0.50	0.39	0.50
25	0.45	0.48	0.49	0.53	0.43	0.50	0.52	0.59	0.50	0.63
26	0.03	0.10	0.11	0.18	0.18	0.23	0.19	0.27	0.15	0.21
27	0.46	0.60	0.49	0.49	0.40	0.57	0.45	0.63	0.48	0.52

APENDICE No.2, b)ii

Individuo.	a. Semana		2a. Semana		3a. Semana		4a. Semana		5a. Semana	
	Martes	Jueves	Martes	Jueves	Martes	Jueves	Martes	Jueves	Martes	Jueves
1	1.10	1.12	0.81	0.95	0.99	1.02	0.93	0.83	0.82	0.93
2	0.95	0.87	1.12	1.11	0.83	0.90	0.98	1.02	1.00	1.12
3	0.71	0.74	0.77	0.81	1.10	1.60	0.91	0.99	1.18	0.93
4	1.07	1.27	1.36	1.42	1.52	0.97	1.40	1.62	1.41	1.53
5	0.28	0.41	0.41	0.57	0.58	0.62	0.43	0.49	0.48	0.52
6	0.45	0.85	0.59	0.57	0.69	0.73	0.64	0.71	0.58	0.63
7	0.56	0.95	0.68	0.83	0.74	0.82	0.66	0.69	0.72	0.79
8	0.06	0.47	0.26	0.34	0.31	0.32	0.34	0.40	0.35	0.47
9	0.96	0.99	1.10	0.87	0.80	0.94	0.97	0.94	1.02	1.21
10	1.24	1.34	1.291	1.62	1.35	1.48	1.36	1.41	1.27	1.38
11	1.13	1.16	1.17	1.23	1.12	1.21	1.21	1.38	1.20	1.29
12	3.28	2.67	3.01	3.41	3.12	-	2.91	-	2.86	2.36
13	0.99	1.28	1.02	1.41	0.97	1.35	1.00	1.12	1.18	0.99
14	0.80	0.87	0.86	0.95	0.88	0.98	0.91	0.86	0.89	0.93
15	0.56	0.69	0.58	0.79	0.52	0.60	0.63	0.78	0.62	0.67
16	0.62	0.73	0.71	0.84	0.79	0.82	0.78	0.82	0.76	0.81
17	1.30	1.42	1.37	1.46	1.42	1.491.40	1.47	1.45	1.53	1.40
18	1.07	1.11	1.32	1.2	1.36	1.39	1.30	1.42	1.34	1.46
19	0.85	0.93	1.10	1.29	0.95	0.98	1.02	1.26	1.06	1.31
20	0.39	0.46	0.53	0.60	0.71	0.76	0.66	0.73	0.87	0.93
21	0.84	0.89	0.96	1.12	0.90	1.06	0.98	1.13	1.12	1.23
22	1.81	1.86	1.76	1.84	1.84	1.86	1.81	1.89	1.79	1.85
23	0.79	0.94	0.82	1.03	0.81	0.98	0.96	1.11	1.03	1.13
24	1.18	1.27	1.23	1.32	1.32	1.36	1.35	1.41	1.09	1.27
25	1.69	1.77	1.74	1.84	1.78	1.84	1.35	1.86	1.77	1.85
26	0.53	0.66	0.50	0.73	0.61	0.67	0.60	0.64	0.56	0.73
27	1.98	2.04	1.47	1.771	1.56	1.62	1.43	1.50	1.53	1.67

APENDICE No. 2, c)1

Indivi- duo.	1a. Semana		2a. Semana		3a. Semana		4a. Semana		5a. Semana	
	Martes	Jueves	Martes	Jueves	Martes	Jueves	Martes	Jueves	Martes	Jueves
1	0.39	0.42	0.40	0.43	0.40	0.45	0.37	0.40	0.38	0.40
2	0.30	0.34	0.32	0.33	0.31	0.33	0.31	0.34	0.36	0.39
30,26	0.26	0.42	0.26	0.29	0.22	0.25	0.24	0.27	0.29	0.31
40,34	0.34	0.39	0.33	0.35	0.35	0.37	0.30	0.33	0.33	0.35
5	0.13	0.18	0.16	0.17	0.12	0.18	0.16	0.18	0.18	0.17
6	0.26	0.29	0.28	0.26	0.24	0.27	0.23	0.28	0.25	0.26
7	0.34	0.36	0.31	0.34	0.33	0.34	0.34	0.38	0.37	0.39
8	0.05	0.11	0.10	0.18	0.11	0.16	0.07	0.12	0.18	0.21
9	0.30	0.33	0.33	0.32	0.30	0.36	0.34	0.37	0.39	0.40
10	0.41	0.42	0.44	0.47	0.42	0.44	0.40	0.43	0.45	0.46
11	0.34	0.37	0.37	0.41	0.39	0.36	0.36	0.39	0.37	0.39
12	0.43	0.46	0.45	0.47	0.42	0.36	0.43	-	0.43	0.47
13	0.39	0.38	0.41	0.48	0.41	0.40	0.37	0.43	0.36	0.30
14	0.21	0.24	0.24	0.27	0.23	0.26	0.24	0.29	0.24	0.29
15	0.34	0.39	0.32	0.39	0.33	0.37	0.36	0.38	0.39	0.36
16	0.08	0.16	0.13	0.16	0.10	0.12	0.13	0.13	0.12	0.16
17	0.30	0.32	0.34	0.33	0.31	0.35	0.32	0.36	0.35	0.35
18	0.21	0.24	0.25	0.28	0.25	0.29	0.25	0.28	0.26	0.29
19	0.27	0.31	0.32	0.30	0.28	0.31	0.27	0.24	0.27	0.31
20	0.15	0.13	0.19	0.23	0.16	0.16	0.18	0.20	0.15	0.18
21	0.08	0.11	0.17	0.20	0.12	0.18	0.11	0.16	0.11	0.14
22	0.27	0.27	0.33	0.38	0.23	0.27	0.30	0.31	0.34	0.36
23	0.13	0.15	0.12	0.16	0.14	0.16	0.11	0.16	0.13	0.16
24	0.30	0.32	0.31	0.32	0.30	0.34	0.33	0.39	0.31	0.36
25	0.34	0.37	0.36	0.36	0.39	0.41	0.35	0.37	0.35	0.39
26	0.02	0.11	0.10	0.13	0.12	0.16	0.07	0.11	0.09	0.13
27	0.43	0.48	0.40	0.46	0.41	0.47	0.44	0.47	0.42	0.45

APENDICE No. 2, c)ii

Individo.	1a. Semana		2a. Semana		3a. Semana		4a. Semana		5a. Semana	
	Martes	Jueves	Martes	Jueves	Martes	Jueves	Martes	Jueves	Martes	Jueves
1	0.63	0.67	0.76	0.70	0.65	0.73	0.60	0.65	0.62	0.63
2	0.73	0.76	0.66	0.77	0.73	0.77	0.74	0.79	0.78	0.83
3	0.54	0.59	0.53	0.55	0.48	0.52	0.50	0.56	0.55	0.58
4	0.82	0.87	0.80	0.84	0.83	0.86	0.79	0.81	0.81	0.83
5	0.31	0.37	0.34	0.36	0.34	0.38	0.3.	0.38	0.42	0.34
6	0.44	0.49	0.46	0.43	0.47	0.51	0.46	0.53	0.48	0.47
7	0.55	0.55	0.50	0.52	0.51	0.52	0.55	0.59	0.61	0.58
8	0.28	0.34	0.33	0.37	0.31	0.35	0.30	0.31	0.37	0.42
9	0.73	0.76	0.78	0.74	0.74	0.77	0.80	0.79	0.84	0.83
10	0.95	0.97	0.96	0.99	0.93	0.93	0.91	0.92	0.97	0.95
11	0.79	0.81	0.83	0.81	0.86	0.83	0.85	0.84	0.84	0.87
12	0.91	0.94	0.94	0.96	0.92	-	0.95	-	0.93	0.98
13	0.75	0.73	0.78	0.79	0.77	0.77	0.70	0.74	0.72	0.71
14	0.63	0.63	0.67	0.68	0.63	0.66	0.69	0.73	0.67	0.72
15	0.53	0.57	0.50	0.56	0.51	0.54	0.57	0.56	0.61	0.57
16	0.47	0.55	0.52	0.56	0.48	0.51	0.55	0.54	0.59	0.58
17	0.92	0.96	0.97	0.95	0.94	0.98	0.96	0.99	0.99	1.03
18	0.82	0.86	0.85	0.87	0.83	0.91	0.87	0.89	0.86	0.92
19	0.67	0.70	0.69	0.68	0.67	0.69	0.63	0.60	0.66	0.68
20	0.30	0.33	0.35	0.38	0.32	0.33	0.39	0.42	0.37	0.39
21	0.65	0.69	0.71	0.75	0.69	0.74	0.69	0.69	0.63	0.72
22	0.78	0.77	0.56	0.59	0.74	0.79	0.81	0.83	0.85	0.87
23	0.60	0.66	0.56	0.59	0.59	0.62	0.53	0.59	0.55	0.60
24	0.91	0.93	0.93	0.97	0.91	0.99	0.96	1.07	0.94	0.97
25	0.72	0.76	0.76	0.82	0.80	0.85	0.73	0.78	0.70	0.74
26	0.41	0.54	0.43	0.49	0.41	0.44	0.47	0.44	0.50	0.43
27	0.84	0.89	0.81	0.89	0.85	0.88	0.88	0.90	0.92	0.92



APENDICE No. 3.

a) Concentraciones (expresadas en mg/ml) de ácido hipúrico urinario de cinco individuos expuestos a tolueno y xileno, tomadas al inicio y al final de la jornada de trabajo, en lunes y viernes de una semana y lunes de la siguiente semana.

INDIVI- DUO.	L U N E S		V I E R N E S		L U N E S	
	INICIAL	FINAL	INICIAL	FINAL	INICIAL	FINAL
1	0.40	1.70	0.53	1.92	0.34	1.51
2	0.31	1.20	0.40	1.41	0.28	1.37
3	0.30	0.50	0.37	0.63	0.34	0.58
4	0.11	0.70	0.16	0.85	0.12	0.77
5	0.24	0.80	0.33	0.91	0.30	0.85

APENDICE No. 3.

b) Concentraciones (expresadas en mg/ml) de ácido metilhipúrico urinario de cinco trabajadores expuestos a tolueno y xileno, tomadas al inicio y al final de la jornada de trabajo, el lunes y viernes de una semana y lunes de la siguiente semana.

INDIVI- DUO.	L U N E S		V I E R N E S		L U N E S	
	INICIAL	FINAL	INICIAL	FINAL	INICIAL	FINAL
1	0.24	1.03	0.46	1.41	0.31	0.98
2	0.22	0.74	0.38	0.86	0.20	0.79
3	0.18	0.29	0.23	0.39	0.19	0.33
4	0.09	0.47	0.16	0.57	0.17	0.54
5	0.14	0.63	0.26	0.66	0.23	0.61