

11227.
201. 38

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA -
UNIVERSITARIO EN LA ESPECIALIDAD
DE MEDICINA INTERNA QUE PRESENTA:
JOSE LUIS HUERTA MARTIN
1982 - 1985

FAL DE ORIGEN



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 está 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.

I N T R O D U C C I O N

La Revolución Industrial coincide con el descubrimiento del gas carbónico, permitiendo así la fundación de la industria química de los hidrocarburos.

Donald Hunter, en su obra "The Diseases of Occupations" lo relata en detalle. Menciona que el benceno fué descubierto en 1825 por Michael Faraday. Y en 1898 se comenta lo siguiente, "con el invento de la llanta neumática la bicicleta se hizo popular, ocurriendo en los nueve años subsiguientes al uso del cemento utilizado en su fabricación, cuatro casos de intoxicación por benceno entre nueve mujeres encargadas de la fábrica de llantas en Estocolmo".

Lo anterior fué anunciado al mundo en 1897 por el toxicólogo suizo Santesson, mediante un documento considerado clásico, leído ante el XII Congreso Internacional de Medicina en Moscú.

La acción leucotóxica del benceno demostrada por Selling

permitió su adopción para el tratamiento de la leucemia. El benceno se daba por la boca en cápsulas empezando con 3 gr. al día y aumentando hasta 5 gr. si era necesario. Koranyi en Budapest fué el primero que estudió lo anterior y en 1913 leyó su documento ante el XVII Congreso Internacional de Medicina en Londres, donde establecía los resultados de 80 casos de leucemia que habían sido tratados con benceno, los cuales sinceramente eran malos. Este documento paró mundialmente su dramático uso.

Después de la Primera Guerra Mundial en la mayoría de los países industriales se incrementa el uso del benceno como disolvente. Las principales industrias responsables fueron las dedicadas a la fabricación de llantas, cementos para calzado, manufactura de cuero artificial, lavado de ropa en seco, fabricación de madera cubierta de caucho y como sello para alimentos en conserva.

En 1944, con la Segunda Guerra Mundial, aumenta la demanda de aviones de guerra y explosivos, sin cuidado adecuado en la aplicación de spray (laca de celulosa) a los aviones, motivando un nuevo aumento en la frecuencia de las intoxicaciones. Desde entonces se señala que la patogénesis

del benceno como tóxico, radicaba en ataque a la médula ósea destruyendo primero plaquetas, leucocitos granulares y finalmente células rojas. Se estableció que el diagnóstico por intoxicación de benceno no se justificaba a menos que la anemia aplástica se asociara con trombocitopenia y granulocitopenia, que la leucopenia era más importante para el diagnóstico que la cuenta de eritrocitos y, que invariablemente tenían manifestaciones de púrpura asociada con sangrado de encías, epistaxis, menorragias y hemorragias de retina.

En la necropsia se encontraba aplasia en médula ósea, las mujeres jóvenes se consideraron más susceptibles a los vapores de benceno y recomendaban que la concentración de 100 ppm o menos en el aire se consideraba segura.

Hunter en 1939 (15), encontró en 89 casos que el cuadro podía variar de la hipoplasia severa a la más extrema hiperplasia de la médula ósea. Probando ser esta última la más frecuente, aunque solo en exposiciones prolongadas, mientras que la hipoplasia podía existir en ambos casos.

Penatu y Vicliani (1938) reunieron 10 casos de leucemia en trabajadores expuestos a benceno.

Por consejo del Dr. H.H. Dale (Sir Henry Dale) se sustituyó por primera vez el benceno por xileno en 1922, demostrando éste ser seguro.

En 1928 en los U.S.A. también se adoptan medidas sustitutivas seguras para el benceno, a instancias de Alice Hamilton. Recomendando en los casos en los que no sea posible la sustitución, efectuar un examen médico mensual, que incluya biometría hemática completa y mejores condiciones de ventilación.

En la actualidad el uso de este disolvente continúa siendo popular. La industria del tratamiento del cuero natural lo utiliza en la etapa de charolado, en donde existe exposición del hombre a los efectos deletéreos de vapores de estos disolventes, siendo éste el motivo del presente estudio.

GENERALIDADES

El benceno, tolueno, xileno y otros alquil-bencenos son hidrocarburos aromáticos. Se obtienen por destilación del alquitrán de hulla y de los crudos del petróleo.

Su alto valor como disolventes y materia prima en la elaboración de productos en numerosos procesos industriales, así como su gran disponibilidad y bajo costo (sobre todo el benceno) los hace muy apreciados.

El benceno puede causar intoxicación aguda o crónica, (4,7,8,9,13,30,35,40), siendo más frecuente esta última (desde el punto de vista industrial). La exposición a sus vapores por tiempo prolongado, meses o más frecuente años, permite la absorción y acumulación en el organismo, afectando la médula ósea en forma selectiva (5,8,9,36,40).

Al benceno no solo se le ha relacionado con leucemia sino, su potencia carcinogénica es múltiple (24). Se han observado carcinomas de la cavidad oral, memoria, hepatocarcinomas y neoplasias linforeticulares, etc.

de estos disolventes por medio de muestreo del aire ambiente, utilizando para ello una bomba con carbón activado (Drager), y posteriormente se analiza por medio de cromatografía de gases (27). Se comparan así los valores obtenidos, con el valor umbral límite (VUL) establecido por los Organismos Internacionales al respecto.

El VUL para el benceno, según la American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) es de 100 ppm.

El tolueno y el xileno son disolventes afines al benceno sin embargo, se diferencian de este por ser menos tóxicos y principalmente por no afectar a la médula ósea (9,11,39), probablemente a su alto punto de ebullición o más baja presión de vapor. Por esta razón la sustitución del benceno por tolueno o xileno es de primordial importancia para la prevención de los padecimientos provocados por el primero.

Una vez así se establece la relación causa efecto entre las concentraciones de los disolventes mencionados y las alteraciones orgánicas y funcionales de los trabajadores expuestos.

La inhalación de vapores de benceno ha producido cancer en las glándulas zymbal de ratas en experimentación.

La ingesta de alcohol aumenta la toxicidad del benceno inhalado (3).

La intoxicación crónica por benceno tambien causa trastornos neurologicos (4).

Se han estudiado los efectos genéticos del benceno en la drosophila melanogaster, concluyendo que el benceno es una de las pocas substancias químicas que induce aberraciones cromosomicas pero no induce mutaciones.

En el mercado, a la combinación de benceno, tolueno y xileno en distintas proporciones, se le llama benzol, situación que hace a estos productos más económicos pero también más peligrosos, por efecto sinérgico.

A la intoxicación crónica por benzol se le llama comunmente benzolismo.

Técnicamente, se estudia la concentración de los vapores

A N T E C E D E N T E S

La vía más importante de absorción del benceno es la respiratoria, por inhalación de vapores y neblinas.

Debido a su liposolubilidad se transportan en la sangre absorbidos a la membrana de los eritrocitos y lipoproteínas plasmáticas, acumulándose en los tejidos en proporción a su contenido en grasas (principalmente tejido celular subcutáneo, epiplón, tejido nervioso y médula ósea). Pero su principal depósito es el tejido adiposo de donde se libera lentamente.

Se elimina en el aire espirado y por orina sin modificación una parte, dependiendo de la presión de vapor y su concentración en sangre, lo cual depende a su vez de la velocidad de absorción y su metabolismo (en términos generales 60%). Aproximadamente el 40% del benceno que se absorbe es rápidamente oxidado por medio de hidrolasas microsómicas, formando fenol o por oxidaciones subsecuentes pirocatecol, hidroquinona y ácido mucónico, los cuales se eliminan por orina en forma libre o como conjugados glucoronidos y sulfatos. El meca-

nismo de su metabolismo está influido por oxidasas de función mixta e influenciado por su unión a la p-450, estimula los mi crosomas y la proliferación del retículo endoplásmico liso.

Una parte del benceno sufre acetilación al unirse a la cisteína acetilada, formándose ácido fenil-mercaptúrico, que se elimina por la orina en menor proporción, otra fracción es metabolizada completamente por hidrólisis con formación de CO_2 .

Todas estas transformaciones bioquímicas en este proceso metabólico de intoxicación intraorgánica acarrearán una serie de consecuencias de gran trascendencia fisiopatológica, ya que provoca: 1.- Un déficit de azufre, 2.- carencia de glutathion, lo cual repercute en los procesos de óxido-reducción hística, 3.- déficit de citocromo el cual dificulta el funcionamiento normal de los sistemas redox, que al ser interferidos bloquean el transporte de oxígeno a las estructuras hísticas, 4.- acción carioclástica y mitoclástica, por déficit profundo de los elementos plásticos provocando alteración de la división celular medulopoyética con anomalías en la mitosis, provocando monstruosidades celulares y también alteraciones cromosómicas.

Por su parte el 50% del tolueno absorbido se exhala sin cambios y solo huellas se eliminan por orina. La ruta principal de su metabolismo es a través de ácido benzoico y excreción como ácido hipúrico y benzoil glucorónido.

El xileno se elimina por pulmón en menor proporción que el benceno y tolueno. Uno de los dos metilos se oxida dando como resultado ácido tolúico, los cuales se conjugan y forman ácido tolúrico y glucorónico antes de la excreción. El otro metilo (O.Xileno) se oxida casi completamente a ácido tolil glucorónico. En menor proporción por la otra ruta del núcleo aromático se hidroxila para dar el correspondiente xilenol (difeníl fenoles) los cuales se excretan sin cambio o como sulfatos y ácido glucorónico conjugado.

La absorción del tolueno por periodos prolongados puede causar malestar general, y efectos menores en el Sistema Nervioso Central SNC pero no trastornos hematopoyéticos.

Mezclas de xileno dan efectos similares al tolueno y algunos problemas hematológicos menores.

JUSTIFICACION

Para establecer una relación de causalidad entre la exposición a vapores de disolventes orgánicos y las molestias que refiere un grupo de trabajadores de una tenaría, se requiere del presente estudio.

OBJETIVOS

1. Determinar las alteraciones orgánicas y funcionales de los trabajadores expuestos a vapores de disolventes orgánicos.
2. Evaluar las concentraciones de los vapores de toluol en el ambiente de trabajo.

M E T A S

1. Establecer la relación de causalidad entre los vapores y las molestias en el 100% de los casos estudiados.
2. Proporcionar el tratamiento médico necesario al 100% de sujetos que lo requieran.
3. Emitir recomendaciones que controlen en un 100% el agente (vapores toluol).

MATERIAL Y METODOS

Once trabajadores de una fábrica para el tratamiento de cuero natural se quejaban de distintas molestias cuando rotaban por el Departamento de Charolado.

Todos, del sexo masculino y con edades entre 27-53 años (\bar{X} 35a). Dos tenían antecedentes de alcoholismo y dos de tabaquismo. La antigüedad promedio dentro de la empresa fué de 14 años. Tenían puestos rotatorios por periodos variables. La exposición ocurría en el Departamento de Charolado y en el de Reposo. En el primero colocaban las láminas de cuero por medio de bastidores en una banda transportadora, aplicando el barniz por el sistema del baño por cortina. Posteriormente se lleva al cuarto de reposo previo al secado.

Al parecer dichas molestias eran provocadas por la existencia de vapores de disolventes orgánicos que contaminaban el ambiente y remitían al cesar la exposición.

En el estudio preliminar de la empresa se obtuvieron los

siguientes datos:

Información General.

La empresa "Tenería Unidas, S.A.", inició sus actividades el 26 de Junio de 1960 y se dedica a la fabricación de pieles curtidas con Número de Registro Patronal 05-08-0014. Se encuentra clasificada en la clase IV fracción 373.

Información del Personal.- El número total de trabajadores es de 90, de los cuales 12 se encuentran adscritos al Departamento de barniz para charol (Charolado); este Departamento cuenta con un turno de trabajo, con horario de 8.00 a 16.00 de lunes a viernes, con media hora para la comida. Por lo que se refiere a tiempos extras "prácticamente no se dan".

Servicios para el control de riesgos.- La empresa no cuenta con un Departamento de Seguridad Industrial, únicamente existe una comisión mixta integrada por tres trabajadores del personal de producción y un trabajador del personal administrativo.

Los servicios médicos con los que cuentan los trabajadores son los que proporciona el Instituto Mexicano del Seguro Social (I.M.S.S.).

Información del Procedimiento.

El procedimiento de operaciones en el Departamento de Charolado, consiste en recibir del Departamento de Acabado las láminas de cuero ya preparadas para su barnizado; estas láminas son colocadas en bastidores de tela de alambre, y a su vez, depositadas en unos carritos transportadores apilando de 15 a 20 bastidores sobre dichos carritos los que son desplazados manualmente a la máquina barnizadora en donde la lámina de cuero es colocada en una banda transportadora para la aplicación del barniz por el sistema de baño por cortina y posteriormente se retira de la banda y se deposita en el bastidor, transportándose en los carritos a un cuarto de reposo.

Reconocimiento sensorial del riesgo.

En el recorrido inicial de las instalaciones del Departamento de Charolado, para un reconocimiento sensorial de los riesgos existentes, se observó como principal agente en la microatmósfera de trabajo la existencia de vapores de disolventes orgánicos sensorialmente por arriba del VUL, los que se desprenden en la operación de barnizado, en la máquina del "baño por cortina" y de las láminas de piel ya barnizadas que se encuentran en espera de ser transportadas al cuarto de secado; también se observó que la protección personal de los

trabajadores consiste en mascarillas, guantes de carnaza. Además cuentan con un sistema de ventilación local deficiente.

Estudio de Evaluación del Riesgo.

Se procedió a evaluar a los agentes químicos presentes en la microatmósfera del trabajo, con el propósito de determinar la potencialidad del riesgo a que están expuestas las personas que laboran en el Departamento de Charolado.

Estudio Médico.

El estudio médico efectuado a once trabajadores que se consideraron expuestos, se llevó a cabo en dos ocasiones, la primera durante la rotación por el Departamento de Charolado y la segunda dos meses después de haber cambiado a otro Departamento en el que no existe el agente contaminante.

Comprendió interrogatorio, exploración física, biometría hemática, plaquetas, tiempo de sangrado, tiempo de tromboplastina, tiempo de protombina, glucosa, urea, creatinina, examen general de orina, coproparasitoscópico, colesterol total, bilirrubinas, transaminasas y Rx de Torax solo en los casos de sospecha de patología respiratoria.

Para establecer el nivel de significancia de los resultados, se utilizó como método estadístico la t de student.

RESULTADOS

Todos presentaron sintomatología solo en las fases de exposición.

Los síntomas y signos encontrados fueron: Cefalea (10), mareos (8), tos seca (3), astenia (6), adinamia (4), disnea (6), temblores (5), hiporexia (4), diarrea (3), visión borrosa (3), palidez (2), distensión abdominal (2), palpitaciones (2), disminución de la libido (2), ametropía (1), epistaxis (1), rinorrea (1), hepatomegalia (1), dolor torácico (1), odinofagia (1), edema peribucal (1).

Las pruebas de laboratorio alteradas fueron eosinofilia (5), transaminasas elevadas (5), linfocitosis (3), reticulocitosis (3), anemia (2). Todos presentaron leve elevación de la bilirrubina directa en sangre, oscilando de .11 a .29 mgs.

Ninguna de las Rx de tórax evidenció patología pulmonar.

En la visita preliminar efectuada se puso de manifiesto la presencia de vapores de una mezcla de toluol y xileno que

sensorialmente se encontraban por arriba de niveles tolerables.

Las medidas de protección utilizadas por la empresa en el Departamento de Charolado son un sistema de ventilación forzada y el uso de mascarillas Wilson modelo 8006 con doble filtro intercambiable y cartuchos 41 para vapores orgánicos.

La concentración de los vapores en el Departamento de Charolado y de Reposo, fué de 100 ppm.

La empresa no llevaba a cabo ningún examen médico pre-ocupacional ni periódico.

Al comparar las alteraciones durante la exposición a los vapores de disolventes orgánicos y dos meses después de haber cambiado de Departamento, sin exposición al agente, por medio de la *t* de student obtuvimos una significancia menor de .05.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

En apariencia la intoxicación industrial por benceno ha dejado de ser un problema, situación que es válida solo en países desarrollados, en los cuales se ha logrado abatir su uso. Durante más de medio siglo la intoxicación por benceno mantuvo a esos países preocupados por el problema que representa y numerosos estudios al respecto se llevaron a cabo.

En países como el nuestro, en vías de desarrollo el problema sigue vigente, ya que se continúa usando en alta proporción, como ejemplo de ello, tenemos el presente estudio.

El inicio de la sintomatología posterior a los periodos de exposición al ambiente contaminado con niveles por arriba del VUL, aunado a la observación de que al eliminar esta variable (vapor) cesan las molestias, nos permitirían tal vez asegurar una relación de causalidad, sin embargo existen numerosos puntos para discutir en ambos sentidos, por ejemplo: si el contenido de la mezcla es efectivamente toluol, en qué proporción se encuentran sus componentes, principalmente el ben-

ceno, si el muestreo del aire ambiente es el adecuado, si el examen médico fué el indicado, si al utilizar a los mismos pacientes como controles se modifican los resultados, etc.

El hecho principal es que las condiciones de trabajo no eran las adecuadas ya que existía relación real entre los vapores y neblinas que emanaban del baño por cortina y los trabajadores en ese departamento, no contaban con un mecanismo de ventilación adecuado, y el equipo de protección personal es el indicado para ese tipo de agentes, pero solo para tiempos de exposición breves, no para jornadas de trabajo completas.

Es muy importante para los resultados hacer una medición precisa de la exposición por medio de un muestreo adecuado de la microatmosfera de trabajo (Takada, 1983).

En trabajos dinámicos como el de los operadores de cargado, el método de difusión pasiva es el más recomendado (Van Der Wal, 1984) y posteriormente al análisis por cromatografía de gases (Niosh, 1973).

La predisposición personal en el factor humano, debe te-

nerse en cuenta para no basar nuestro criterio rigidamente en los estándares establecidos (Dean, 1978).

En nuestro país así como en la empresa que estudiamos, los disolventes usados son una mezcla de benceno, tolueno, y xileno conocida como toluol, la cual es más peligrosa que cada disolvente en forma aislada. Su peligrosidad estriba en la cantidad que contenga de benceno ya que es la única que causa trastornos hemotopoyéticos (Dean, 1978), sin embargo en los últimos años y por razones previamente expuestas en la literatura mundial se insiste más en el tolueno y xileno, los cuales en realidad son menos lesivos.

Las manifestaciones tóxicas producidas por el benzol, tanto desde el punto de vista clínico como de los datos que se derivan del examen hematológico son completamente inespecíficos (mencionado por S. Quer Brossa, 1983), situación que se dió en nuestro estudio.

El diagnóstico se apoya en la tipificación del riesgo, - con historia laboral exhaustiva, y de ser preciso, análisis químico de los productos manipulados.

Además del examen médico y de laboratorio, que llevamos a cabo, es conveniente proceder a la determinación de metabolitos en orina de 24 hrs.

La elevación de las cifras por arriba de lo normal, indica una absorción aumentada de benceno.

Los factores de riesgo conocidos en la exposición a disolventes orgánicos son: sexo femenino, intoxicaciones previas, desnutrición, enfermedades intermitentes, jóvenes, embarazadas (9,30,16), alcoholismo (8) y obesidad (3).

El mayor peligro de la exposición crónica se presenta en el sistema hematopoyético (9), los primeros síntomas tal vez corresponden a los del síndrome neurasténico, fatiga, nerviosismo y falta de destreza manual (Struve 1983). Poyka en 1982 estudió 87 pacientes con intoxicación crónica a mezclas de disolventes durante 3 a 9 años encontrando por medio de una entrevista como síntomas más frecuentes fatiga anormal, trastornos de memoria, cefalea, mareos, trastornos del sueño, depresión mental, dificultad para concentrarse, irritabilidad psíquica, labilidad emocional, temblores y náusea en el 60% de los casos al tiempo del diagnóstico.

Parece ser que la acetilcolina cerebral disminuye y la glutamina aumenta, por efecto de los disolventes orgánicos (Honna T., 1983).

Las pruebas psicológicas tienen un papel preponderante en la detección oportuna de la intoxicación, y tal vez sean las pruebas más sensibles para ello. Y como es conocido se consideran el opus dolens en la selección de personal. Las pruebas de ejecución son las más alteradas sobre todo en exposiciones a mezclas (17,23). Odquist, 1983., explica en base a sus estudios cómo influyen en el reflejo oculo motor vestibular la acción de los disolventes disminuyendolo por efecto principal en el cerebelo. El xileno afecta el sistema vestibular provocando un nistagmus opuesto al provocado por el alcohol etílico (2). También el flujo sanguíneo cerebral esta disminuido como efecto de estas sustancias, lo cual se relaciona con las alteraciones mentales anteriormente mencionadas (Risberg, 1983).

Es la polineuropatía observada por Buiati, 1978 en trabajadores de calzado y del cuero. Encontró una velocidad de conducción motora nerviosa máxima disminuida y también una disminución lineal en función de la edad y del tiempo de exposi --

ción manifestados por espasmos musculares, debilidad y dolor de los miembros inferiores.

Las técnicas para identificar los metabolitos se pueden llevar a cabo para el benceno por medio de la determinación de fenoles en orina (30), en sangre (20).

La cantidad que se absorbe por vía respiratoria se puede calcular con precisión por medio de la determinación de ácido metil-hipúrico en orina para el xileno (32) y ácido hipúrico para el tolueno (43, 42, 14).

También por medio de cromatografía de pared delgada se pueden separar el ácido hipúrico del metil-hipúrico, en la orina de trabajadores expuestos a tolueno y xileno (12), el aumento en la actividad de la fosfatasa ácida linfocitaria ha sido sugerido como un marcador temprano de intoxicación (25).

Juntunen, 1982., efectuó un seguimiento durante un promedio de 5.8 años de pacientes, con intoxicación crónica por disolventes orgánicos para correlacionar las manifestaciones clínicas con el pronóstico. Encontró que la marcha y los trastornos de posición fueron los únicos en los que se observó

esta correlación. Sin embargo, otros autores han encontrado que la macrositosis, además de ser la anomalía eritrocitaria más frecuentemente asociada con la intoxicación por benceno no tiene importancia sobre el pronóstico, por ser una señal precautoria excelente de hematotoxicidad (mencionado por Cohen Et Al, 1978).

Kakagagi, 1983 concluye después de estudios efectuados en ratas que el tolueno induce cambios en el ritmo circadiano que retornan al tercer día a la normalidad y Lindstrom afirma que lo anterior puede servir como indicador oportuno del efecto del tolueno sobre el Sistema Nervioso Central.

Teniendo en consideración la existencia de datos clínicos de intoxicación aguda repetida, los niveles de concentración superiores a los permitidos, el sistema de ventilación y el tipo de mascarillas usado, se considera que la exposición es potencialmente productora de daño a los trabajadores expuestos.

Las recomendaciones específicas para el control son las siguientes:

1. evitar las mezclas que contengan benceno, sustituirlo por

tolueno y xileno, los cuales tienen propiedades químicas desecadas y son menos agresivos debido a su poca volatilidad.

2. evitar la exposición de pacientes susceptibles por medio de exámenes médicos pre-ocupacionales y periódicos, que incluya bionetria hemática, reticulocitos, y de ser posible cuerpos sulfoconjugados. Tienen importancia también los signos hemorragíparos y la prueba del lazo.

3. mejorar la eliminación de los vapores, haciendo la ventilación más efectiva por medio de una campana de captación instalada sobre la barnizadora.

4. utilizar el sistema cerrado para la aplicación del barniz.

5. no permitir que se prolongue la permanencia de las láminas de piel en el "reposo", evitando así la contaminación de esa área.

6. sería interesante que en estudios posteriores se hiciera una correlación entre el benzolismo y la accidentabilidad en el trabajo.

Asimismo determinar cuales son las alteraciones psicológicas que provocan los disolventes orgánicos, ya que existe muy poco descrito al respecto y parece ser que se presentan incluso antes que los cuerpos sulfoconjugados.

Como decíamos previamente en países desarrollados el benceno pasó a la historia al ser sustituido por tolueno y xileno, razón por la cual los estudios recientes en la literatura mundial se encaminan al estudio de estos últimos.

En nuestro país aún continuamos usándolo indiscriminadamente por lo que debemos estar alertas para identificar con oportunidad los casos de intoxicación que se presenten y como señala Donald Hunter en su obra clásica la concentración segura de vapores de benceno en una fábrica o lugar de trabajo debe ser 0 ppm.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Arcaducci, L.; Multiple Sclerosis among shoe and leather workers. An epidemiological survey in Florence. Ita-Acta Neurol Scand 1982 65/2 (94-103).
- 2.- Aschan, I.; Electronystagmographic and Gaschromatographic Studies in Rabbits. Acta Otolaringol 84: -- 370-376, 1977.
- 3.- Baarson, K.; The hematotoxic effects of inhaled benzene on peripheral blood, bone marrow, and Spleen -- cells are increased by ingested ethanol. Toxicol App Pharmacol 1982 64/3 (393-404).
- 4.- Baslo A.; Neurological abnormalities in chronic benzene poisoning. A study of six patients with aplastic anemia and two preleukemia. Tur - Environ Res -- 1982 27/2 (457-465).
- 5.- Brair, L.; An hypothesis for induction of leukemia - by Benzene. Arch Toxicol. 1983 53/Suppl 6(42-46).
- 6.- Buiatti, E.; Relationship between clinical and electromyographic findings and exposure to solvents, in shoe and leather workers. British Journal of Industrial Medicine, 1978. 38 (168-173).
- 7.- Calabrese and Astelfi.: Toxicologia. Edit. Kapelusz.
- 8.- Cohen, H.; The Problem of benzene in our environment : clinical and molecular considerations. The American Journal of the Medical Sciences. 275/2 1978.
- 9.- Dean, B.; Genetic toxicologic of benzene, toluene, - xylenes and phenols. Mutation Research, 47 (1978) -- 75-97.
- 10.- Dossing, M.; Antipyrine clearance during experimental and occupational exposure to toluene. Br. J Ind.

- 11.- Gibson, J.; Chronic toxicity and oncogenicidad bio - assay of inhaled toluene in Fisher's 344 rats. *Fundam Appl Toxicol* 1983 3/4 (315-319).
- 12.- Crazyma, B.; Thin layer chromatography of hippuric - and m-methylhippuric acid in urine after mixed exposure to toluene and xylene. 1981; 38. 304-306.
- 13.- Griffin, J.; Hexacarbon Neurotoxicity. *Neurobehav Toxicol Teratol*. 1981 3/4 (437-444).
- 14.- Hasegawa, K.; Hippuric Acid and O cresol in the urine workers exposed to toluene. *Arch. Occup. Environ. Health* 1984 53/4 (283-289).
- 15.- Honma, T.; Significant changes in the amounts of neurotransmitter and related substances in rat brain induced by subacute exposure to low levels of toluene and xylene. *JPN Ind. Health* 1983, 21/3 (143-151).
- 16.- Hunter, D.; *The Diseases of Occupations*. The English Universities Press LTD. 4a Edicion 1969.
- 17.- Iregren, A.; Effect on psychological test performance of workers exposed to a single solvent (toluene) A comparison with effects of exposure to a mixture - of organic solvents. 1983.
- 18.- Juntunen, J.; Clinical prognosis of patients with -- diagnosed Chronic solvent intoxication. *Fin-Acta Neurol Scand* 1982 65/5 (489-503).
- 19.- Kale, P.; Genetic effects of benzene in drosophila - melanogaster males. USA- *Environ. Mutagen* 1983 5/2 - 223-226.

- 20.- Jirka, A.; Gaschromatographic Analysis for benzene - in blood. Clin Chem. 1982 28/7 (1492-1944).
- 21.- Jonathan, D.; Long term toluene abuse. Am J Psychiatry 138: 3 March 1981.
- 22.- Kaplan, J.: Medicina del trabajo. Ed. Ateneo Tercera edición.
- 23.- Lindstrom, M.; Psychological performances of worker exposed to varios solvents. Institute of Occupations Health Helsinki Finland 138:3 1981.
- 24.- Maltoni, C.; Zymbal gland carcinomas in rats following exposure to benzene by inhalation. Am J Ind Med 1982 3/1 (11-16).
- 25.- Moszczynski, P.; The effect of working environment - contaminated with organics solvents on activity of - ac. phosphatase in lymphocytes. Pol-Rev. Roum. Med Serv Med Int 1983 21/1 (37-42).
- 26.- Nakagagi, K.; Changes in sleep-waking rhythms of -- rats following a single injection of toluene. JPN -- Ind Health 1983, 21/3 (165-174).
- 27.- Niosh.: The Industrial Environment -its Evaluation - and Control. 1973.
- 28.- Odquist, L.; Vestibulo-ocular disturbances caused by Industrial solvents. Otolaryngol Head Neck Surg 1983 91/5 (537-539).
- 29.- Poggi, G.; High performance liquid chromatographic - for the quantitative determinations of Urinary metabolites of toluene, xylene and styrene. Int Arch Occup Environ Health 1982 50/1 (25-31).

- 30.- Que, S.; Toxicologia Industrial. Salvat. 1983.
- 31.- Risberg, J.; Effect of regional cerebral blood flow on long-term exposure to organic solvents. Acta Psychiatr Scand 1983 67/suppl 303 (92-99).
- 32.- Senczuk and Jorlowski.; Absorption of m xylene vapour through the respiratory tract and excretion of m-methylhippuric acid urine. British Journal of Industrial Medicine 1978. 35 (50-55).
- 33.- Struwe, C.; Psiquiatric and neurological systems in in workers occupationally exposed to organic solvent Results of a differential epidemiological Study. -- Swe-Acta Psychiatr Scand 1983 67/suppl 303 (68-80).
- 34.- Takada, S.; Comparison between personal and stationary sampling results: a field survey in a printing factory. Bull Environ Contam Toxicol 1983 31/4 (424-427).
- 35.- Thienes, C.; Clinical Toxicology. Ed. Lea. 5th Edition.
- 36.- Van der Wal, J.; The performance of passive diffusion monitors for organic vapours for personal sampling of painters. Ann Occup Hyg 1984 28/1 (39-47).
- 37.- Van Raalte, H.; Acritical look at hazards from benzene in workplace and community air. Regul Toxicol Pharmacol 1982 2/1 (67-76).
- 38.- Van Rosmalen and Drummond.; Simultaneous determinations by gas chromatography of the major metabolites in urine of toluene, xylene and styrene. British Journal of Industrial Medicine 1978, 35.
- 40.- Waldron, H.; Effects of Organic Solvents. Br J Hosp. Med 1981 26/6 (645-649).

- 41.- Washington, W.; Induction of Morphologically abnormal sperm in rats exposed to xylene. Arch Androl - 1983 11/3 (233-237).
- 42.- Weeszok and Bieniek.; Urinary Hippuric acid concentration after occupational exposure to toluene. British Journal of Industrial Medicine, 1978. 35 (330-334).
- 43.- Williams. Haematology textbook. Third Edition. Mc Graw Hill.
- 44.- Wolwode and Drysh.; Experimental exposure to toluene ifurther considerations of cresol formation in man. British Journal of Industrial Medicine. 1981.38 -- (194-197).