

UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA



FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICA

“Determinación de la concentración de ácido hipúrico en orina como indicador de exposición al tolueno y la relación con la salud en trabajadores de imprentas del centro comercial Centro Lima”

**Tesis para optar al Título Profesional de Químico
Farmacéutico y Bioquímico**

TESISTAS:

**Bach. VIZA SALINAS, SUSI MIRIAN
Bach. PINTADO PINTADO, MERY ENRIQUETA**

ASESOR:

Mg. Q.F. HENRY MONTELLANOS CABRERA

Fecha de sustentación:
16 de Agosto de 2018

**LIMA – PERÚ
2018**

DEDICATORIA

A Dios por ayudarme en todo momento, por darme las fuerzas cuando más lo necesitaba y por su infinito amor.

A mis padres por su apoyo incondicional.

A mis queridos hermanos que siempre estuvieron alentándome.

MIRIAN

A Dios por haberme dado la vida por su bondad y amor infinito que me ilumina día a día.

A mis padres Abdón e Isabel por su apoyo incondicional y tenerme presente en sus oraciones.

A mis hermanos, sobrinos y demás familiares por su apoyo moral e incondicional por darme la mano cuando los necesito.

A mis docentes compañeros de estudio y trabajo por su apoyo en la etapa de mi formación profesional.

MERY

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a Dios por permitirnos estudiar la carrera profesional, por las fuerzas que nos dio, a las personas que puso en nuestro camino para ayudarnos a seguir perseverando.

Nuestro agradecimiento al Mg. Q.F. Henry Montellanos Cabrera por su experiencia, conocimientos y su tiempo dedicado a la parte metodológica del estudio.

A Thalía Montañez Figueroa por su amistad y su apoyo en toda la etapa universitaria.

A nuestra estimada Q.F. Rosa Ramírez, una amiga incondicional que siempre estuvo a la expectativa de cada paso.

Nuestra facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Inca Garcilaso de la Vega por brindarnos sus instalaciones, equipos e instrumentos necesarios para realizar la investigación.

MIRIAN Y MERY

ÍNDICE GENERAL

Dedicatoria

Agradecimientos

Índice General

Índice de Tablas

Índice de Figuras

Índice de Anexos

Resumen

Abstract

Introducción.....	1
CAPÍTULO I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	2
1.1. Descripción de la realidad problemática	2
1.2. Identificación y Formulación del problema.....	4
1.2.1. Problema general	4
1.2.2. Problemas específicos	4
1.3. Objetivos de la investigación	5
1.3.1. Objetivo general	5
1.3.2. Objetivos específicos	5
1.4. Justificación de la investigación	5
1.5. Limitaciones de la investigación.....	6
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO	7
2.1. Antecedentes de la Investigación	7
2.1.1. Antecedentes nacionales	7
2.1.2. Antecedentes internacionales	10
2.2. Bases Teóricas	13
2.2.1. Tolueno	13
2.2.1.1. Síntesis.....	16
2.2.1.2. Usos	16
2.2.1.3. Fuentes de exposición.....	18
2.2.2. Acido hipúrico.....	30
2.2.2.1. Composición de las pinturas.....	31

2.2.2.2. Polímeros o resinas	32
2.2.2.3. Disolventes	32
2.3. Bases Legales	34
2.3.1. Normas nacionales	34
2.3.2. Normas internacionales	36
2.4. Formulación de Hipótesis	38
2.4.1. Hipótesis general	38
2.4.2. Hipótesis específicas	38
2.5. Operacionalización de Variables e Indicadores	39
2.6. Definición de Términos Básico.....	40
CAPITULO III. METODOLOGÍA	42
3.1. Tipo y Nivel de Investigación	42
3.1.1. Tipo de la investigación.....	42
3.1.2. Nivel de la investigación.....	42
3.2. Diseño de la Investigación	42
3.3. Población y Muestra de la Investigación	42
3.3.1. Población	42
3.3.2. Muestra	42
3.4. Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos	43
3.4.1. Técnica	43
3.4.2. Instrumentos	44
3.4.2.1. Ficha de datos de los trabajadores.....	44
3.5. Equipos, Materiales y Reactivos	45
3.6. Procedimiento Experimental	46
3.7. Técnicas Estadísticas de Análisis de Datos.....	49
CAPITULO IV. RESULTADOS	50
4.1. Resultados de la Investigación	50
4.2. Contrastación de Hipótesis	75
4.2.1. Hipótesis específica 1	75
4.2.2. Hipótesis específica 2	76
4.2.3. Hipótesis específica 3	78
4.3. Discusión de Resultados	80

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	82
5.1. Conclusiones	82
5.2. Recomendaciones	83
Referencias Bibliográficas	84
Anexos	88

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Propiedades físicas del tolueno	14
Tabla 2	Propiedades Químicas	15
Tabla 3	Signos y síntomas de intoxicación por tolueno	27
Tabla 4	Relación dosis-respuesta para los efectos agudos expuestos a corto plazo al vapor de tolueno.	29
Tabla 5	Relación de evaporación de los disolventes	31
Tabla 6	Valores de referencia para solventes en aire	33
Tabla 7	Valores normales de Tolueno	37
Tabla 8	Operacionalización de variables	39
Tabla 9	Resumen de Resultados Juicio de expertos	44
Tabla 10	Distribución experimental análisis de creatinina	49
Tabla 11	Valores de concentración de ácido hipúrico y creatinina	50
Tabla 12	Análisis descriptivo de las encuestas realizadas a los trabajadores	51
Tabla 13	Distribución de edades de los trabajadores	51
Tabla 14	Distribución del sexo de los trabajadores	52
Tabla 15	Distribución del oficio u ocupación de los trabajadores	53
Tabla 16	Distribución del estado civil de los trabajadores	54
Tabla 17	Distribución del tiempo de duración de trabajo de los trabajadores	55
Tabla 18	Distribución del uso de medidas de protección	56
Tabla 19	Distribución de los hábitos de los trabajadores	57
Tabla 20	Distribución de síntomas de tos de los trabajadores	58
Tabla 21	Distribución de cuadro del dolor de garganta	59
Tabla 22	Distribución de cuadro del dolor de cabeza	60
Tabla 23	Distribución de los síntomas olvido de las cosas o es olvidadizo de los trabajadores	61
Tabla 24	Distribución de los síntomas temblores o pérdida de la coordinación de los trabajadores	62
Tabla 25	Distribución de los síntomas de alteraciones del sueño de los trabajadores	63

Tabla 26	Distribución de los problemas de ardor o picor en los ojos en los trabajadores	64
Tabla 27	Distribución de los síntomas disminución o pérdida del apetito de los trabajadores	65
Tabla 28	Distribución de los signos de sequedad de la piel de los trabajadores	66
Tabla 29	Distribución de problemas de disminución de audición por los trabajadores	67
Tabla 30	Distribución de los síntomas hepáticos de los trabajadores	68
Tabla 31	Porcentaje de signos y síntomas de los trabajadores con niveles altos de Ácido hipúrico	69
Tabla 32	Estadísticas de fiabilidad	70
Tabla 33	Estadísticas de total de elemento	71
Tabla 34	Cuantificación de Ácido Hipúrico (g/L)	72
Tabla 35	Valor porcentual de los niveles de concentración sobre los límites máximos permisibles de ácido hipúrico en orina de los trabajadores	72
Tabla 36	Cuantificación de la creatinina (mg/dl)	74
Tabla 37	Valor porcentaje de los niveles de concentración sobre los límites máximos permitidos de creatinina en orina de los trabajadores de imprentas	74
Tabla 38	Estadísticas de muestras emparejadas	76
Tabla 39	Correlaciones de muestras emparejadas	76
Tabla 40	Prueba de muestras emparejadas	77
Tabla 41	Estadísticas de muestras de creatinina	77
Tabla 42	Correlaciones de muestras emparejadas	78
Tabla 43	Prueba de muestras emparejadas	78
Tabla 44	Prueba de Estadísticas de muestra única	79
Tabla 45	Prueba de Estadísticas de muestra única diferencia de medias	79
Tabla 46	Prueba de Prueba de muestras independientes	80

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Formula química del tolueno	14
Figura 2	Metabolismo del tolueno	21
Figura 3	Mecanismo de formación de aductos por metabolitos reactivos del benceno	24
Figura 4	Fórmula estructural del ácido hipúrico	30
Figura 5	Toma y transporte de muestras	46
Figura 6	Valor porcentual de edades de los trabajadores	52
Figura 7	Valor porcentual del sexo de los trabajadores	53
Figura 8	Valor porcentual del oficio u ocupación	54
Figura 9	Valor porcentaje del estado civil de los trabajadores	55
Figura 10	Valor porcentual de años de labor de los trabajadores	56
Figura 11	Valor porcentual del uso de medidas de protección de los trabajadores	57
Figura 12	Valor porcentaje del hábito del consumo del alcohol	58
Figura 13	Valor porcentaje de los síntomas de tos de los trabajadores	59
Figura 14	Valor porcentaje de los síntomas de dolor de garganta de los trabajadores	60
Figura 15	Valor porcentaje de los síntomas dolor de cabeza manifestado por los trabajadores	61
Figura 16	Valor porcentaje de los síntomas de olvido de los trabajadores	62
Figura 17	Valor porcentaje de los síntomas de temblores o pérdida de la coordinación de los trabajadores	63
Figura 18	Valor porcentaje de los síntomas de alteraciones del sueño de los trabajadores	64
Figura 19	Valor porcentaje de los problemas ardor o picor en ojos en los trabajadores	65
Figura 20	Valor porcentaje de los síntomas disminución o pérdida del apetito de los trabajadores	66
Figura 21	Valor porcentaje de los signos de sequedad de la piel de los trabajadores	67

Figura 22	Valor porcentaje de los problemas de disminución de la auditiva de los trabajadores	68
Figura 23	Valor porcentaje de los síntomas hepáticos de los trabajadores	69
Figura 24	Signos y síntomas de los trabajadores expuestos con niveles altos de Acido hipúrico	70
Figura 25	Valor porcentaje de los niveles de concentración sobre los límites máximos permitidos de ácido hipúrico en orina de los trabajadores de imprentas	73
Figura 26	Valor porcentaje de los valores de concentración sobre los límites máximos permitidos de creatinina en orina de los trabajadores de imprenta.	75

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1	Matriz de Consistencia	89
Anexo 2	Data consolidada de las encuestas	90
Anexo 3	Certificados de análisis.....	91
Anexo 4	Carta de permiso de la investigación.....	94
Anexo 5	Testimonios fotográficos.....	98
Anexo 6	Juicio de expertos.....	103

RESUMEN

El objetivo de esta investigación fue determinar la concentración de ácido hipúrico como indicador a la exposición de tolueno y como afecta la salud de los trabajadores de imprentas del centro comercial “Centro Lima”, si los signos y síntomas que presentan se relacionan con los niveles de ácido hipúrico y creatinina, así mismo determinar si la concentración de ácido hipúrico se encuentra por encima de los límites máximos permisibles. La metodología de la investigación es tipo descriptivo transversal, cuantitativa, diseño experimental. El análisis de ácido hipúrico fue realizado mediante la técnica de Cromatografía Líquida de alta Eficiencia o high performance liquid chromatography (HPLC), para la determinación de la creatinina se usó el espectrofotómetro UV-VIS, la muestra estuvo conformada por 30 trabajadores que laboran en el área de imprentas del centro comercial. Los resultados obtenidos del ácido hipúrico tienen una media de 0.71 g/L. estando por encima de los valores referenciales (0.10 g/L – 0.20 g/L), así mismo la creatinina tuvo una media de 116.3 mg/dL, también se encuentra por encima de los valores referenciales (10 mg/dL – 100mg/dL). La concentración de ácido hipúrico hallado se relaciona con los signos y síntomas que manifiestan de los trabajadores de imprentas en un total de 73.3%, los signos y síntomas hallados son: cefalea en 18%, problemas respiratorios 16%, ardor o picos en los ojos 13%. De igual forma los valores altos de creatinina han afectado al 63.3 % de los trabajadores, por lo tanto, los valores de ácido hipúrico hallados se encuentran por encima de los límites máximos permisibles en el 90 % de las muestras analizadas. En conclusión, la concentración del ácido hipúrico como indicador de la exposición al tolueno se relaciona con la salud de los trabajadores de las imprentas del centro comercial “Centro Lima”.

Palabras clave: Tolueno, ácido hipúrico, efectos tóxicos, Cromatografía Líquida de alta Eficiencia (HPLC), creatinina.

ABSTRACT

The objective of this the research was to determine the concentration of hippuric acid as an indicator to the exposure of toluene and as its effects the health of the printing workers of the "Centro Lima" shopping center and if the signs and symptoms presented by the workers are related to the concentration of hippuric acid and creatinine, as well as to show if the concentration of hippuric acid is above the maximum permissible limits established. The methodology is quantitative, transversal, it also responds to experimental design. The hippuric acid analysis was performed using the technique high performance liquid chromatography (HPLC), and was using the technique of Ultraviolet-Visible Spectrophotometry following the concentration of creatinine, the population consisted of 30 urine samples, provided by the workers of the printing area of the shopping center. The results obtained from hippuric acid have an average of 0.71 g / L. they are above the reference values (0.10 g / L - 0.20 g / L). Likewise, the creatinine had an average of 116.3 mg / dL, it is also above the reference values (10 mg / dL - 100mg / dL). The high concentration of hippuric acid in urine is related to the signs and symptoms manifested by print workers in a total of 73.3%, the toxicological effects found are: headache in 18%, respiratory problems 16%, burning or peaks in the eyes 13%. Similarly, the high concentration of creatinine affects 63.3% of the workers, like wise it was determined that hippuric acid concentration as an indicator of toluene exposure is above the maximum permissible limits in 90% of the samples analyzed. It was shown that 90% of the analyzed. In conclusion, the concentration of hippuric acid as an indicator of exposure to toluene is related to the health of workers in the printing presses of the shopping center.

Keywords: Toluene, hippuric acid in orine, toxic effect, High Efficiency Liquid Chromatography (HPLC).

INTRODUCCIÓN

La imprenta es sin duda uno de los inventos más importantes que han permitido el crecimiento, expansión y el desarrollo de la educación como base del conocimiento como teorías, ideas, invenciones y descubrimientos, a través de la reproducción a gran escala de textos ⁽¹⁾. Para la obtención del texto impreso, se requiere el uso de colores como es las pinturas ⁽¹⁾. Antiguamente las tintas usadas tenían como solvente base el agua; pero a medida que han ido evolucionando las técnicas de impresión también se han creado nuevas tintas como las que en la actualidad se usan, “las pinturas de secado rápido, que contienen como solvente base tolueno y en algunos casos xileno”. La presencia de los solventes orgánicos en las pinturas contribuye a un riesgo en la salud de las personas que trabajan en la industria gráfica ⁽¹⁾

En el centro comercial “Centro Lima” los riesgos sobre la salud de los trabajadores no son tomados en cuenta por los empleadores ya que desconocen los signos y síntomas que pueden presentarse en caso de intoxicación por tolueno y que afectan la salud, en donde el objetivo más importante es la económica.

En razón de que la contaminación ambiental y la bioacumulación de tolueno es un tema de gran interés en nuestro país, por ser una de las actividades muy comunes e importantes de la industria económica, en esta investigación se da a conocer las herramientas e informaciones adecuadas que deben tener en cuenta los trabajadores para disminuir la contaminación de Tolueno y aquellos efectos de salud que este conlleva, a su vez, se brindan las recomendaciones que deben seguir para conservar y preservar la salud de la población.

La investigación tuvo como objetivo principal “Determinar si la concentración de ácido hipúrico como indicador a la exposición de tolueno afecta la salud de los trabajadores del centro comercial “Centro Lima” en Lima.

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 DESCRIPCION DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA

En nuestro país existen pocos trabajos de investigación en relación a la exposición a pinturas que contienen solventes orgánicos, como el tolueno, utilizadas en el tipo de impresión huecograbado y flexografía ⁽¹⁾, actividad que se ejecutan en el centro comercial “Centro Lima” en Lima. Por ello, es un problema que tiene relevancia estudiar los niveles de ácido hipúrico, para lo cual es necesario hacer la identificación de estas sustancias como indicador biológico de exposición al tolueno, en esta población y determinar si sus valores de ácido hipúrico en orina superan el límite máximo permitido establecidos por las entidades internacionales como la OMS ⁽¹⁾

Las pinturas con característica de secado rápido, que contienen como solvente base tolueno y en algunos casos xileno estos dos últimos muy tóxicos para la salud por lo que la presencia de estos solventes orgánicos en las pinturas contribuye a un riesgo en la salud de las personas que trabajan en la industria gráfica ⁽¹⁾

El benceno y tolueno están considerados como los más importantes contaminantes a nivel comercial. Gran parte de la información relacionados a los daños en la salud producidos por la exposición a largo plazo procede de estudios acerca de los que inhalan cola ⁽²⁾, los cuales utilizan al tolueno como agente psicotrópico mediante la inhalación el cual tiene efectos muy dañinos para el sistema nervioso central. El uso de esta sustancia por largos

periodos de tiempo desde 3 a 14 años ha causado trastornos intelectuales y emocionales, sobre todo alteraciones al sistema nervioso autónomo y diversos daños cognitivos ⁽²⁾ Los principales trastornos del que se quejan las personas en riesgo a exposición se refieren a la acción narcótica del tolueno, estos síntomas se manifiestan con jaqueca, cansancio, debilidad general, fallos en la coordinación y la memoria, náuseas y anorexia ⁽²⁾

El uso excesivo de solventes orgánicos no solo es un problema en el país sino alrededor del mundo el cual cobra más importancia a medida que aumenta el consumo e intoxicación. (Marien Palma, 2015).

Se ha evidenciado que la inhalación de dosis elevadas de tolueno durante el embarazo puede ocasionar malformaciones congénitas graves, produciendo en los fetos microcefalia, anomalías en los miembros, retraso en el crecimiento. (Ramírez S, Sánchez P. 2001).

Las fuentes de contaminación de los trabajadores expuestos se encuentran en el medio laboral, donde es frecuente la manipulación y el contacto con sustancias tóxicas y peligrosas. Los solventes industriales son muy numerosos, su acción tóxica sobre el organismo está en función de sus propiedades químicas. Hoy en día ocupan un lugar destacado dentro de las sustancias químicas de uso industrial. Su utilización puede ser muy variable ya que un mismo compuesto puede ser destinado y utilizado de diferente manera ya sea como materia prima, intermediario de síntesis, producto de limpieza entre otras. (Castellar M, 2007).

El objetivo fue determinar la concentración de ácido hipúrico en orina como indicador de la presencia de tolueno de los trabajadores de imprenta en el centro comercial mencionado anteriormente, y explicar si los signos y síntomas que estos presentan tienen relación con los niveles hallados de este compuesto químico.

Mediante este estudio podemos construir una alternativa de información y una nueva forma de interpretación de una realidad problemática descrita, lo cual contribuye a dar conciencia y tomar medidas de prevención y tratamiento a los problemas de salud relacionados por la exposición al tolueno, en esta medida el investigador brinda una guía adecuada sobre los factores que se presentan ante una intoxicación aguda o crónica según sea el caso. (Morales R. y Barahona A. 2013)

1.2 IDENTIFICACIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.2.1 Problema general

¿La concentración de ácido hipúrico en orina como indicador de exposición al tolueno afectará la salud de los trabajadores de imprenta del centro comercial “Centro Lima”?

1.2.2 Problemas específicos

- ¿La concentración de ácido hipúrico en orina como indicador de la exposición al tolueno en trabajadores de imprenta del centro comercial “Centro Lima” se encuentra por encima de los valores referenciales permitidos?
- ¿Los trabajadores de imprentas del centro comercial “Centro Lima” presentan concentraciones de creatinina en orina por encima de los valores referenciales permitidos?
- ¿La concentración de ácido hipúrico tendrá relación con los signos y síntomas que presentan los trabajadores de imprentas del centro comercial “Centro Lima”?

1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.3.1 Objetivo general

Determinar la concentración del ácido hipúrico en orina como indicador de exposición al tolueno y como afectara la salud de los trabajadores de imprentas del centro comercial “Centro Lima”.

1.3.2 Objetivos específicos

1.- Determinar si la concentración de ácido hipúrico en orina como indicador de exposición al tolueno en trabajadores de imprenta del centro comercial “Centro Lima” se encuentra por encima de los valores referenciales permitidos.

2.- Determinar si los trabajadores de imprentas del centro comercial “Centro Lima” presentan concentraciones de creatinina en orina por encima de los valores referenciales permitidos.

3.- Determinar si las concentraciones de ácido hipúrico en orina se relacionan con los signos y síntomas que presentan los trabajadores de imprentas del centro comercial “Centro Lima”.

1.4 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

La investigación se justifica teóricamente ya que los conceptos y criterios que se desarrollan suman y son de beneficio para dar explicación sobre los contaminantes orgánicos como el tolueno el cual puede ser identificado en la orina del ser humano. La investigación es importante porque los beneficiarios son los trabajadores del área de imprenta del centro comercial “Centro Lima” quienes participaron en una encuesta relacionada a los signos y síntomas del tolueno, ellos ahora tienen una herramienta de información sobre esta problemática. Es sabido que las empresas deben velar por la salud de los trabajadores y de presentarse algún riesgo que comprometa la calidad de la salud de los mismos, se deben implementar medidas de control

y prevención, sobre todo si están expuestos a tóxicos muy potentes como el tolueno.

En nuestro país existen pocos trabajos de investigación referentes al peligro causado por la exposición a las pinturas, que contienen tolueno, utilizadas en el tipo de impresión y flexografía. Por tal motivo, es importante medir los niveles de ácido hipúrico, como indicador biológico de exposición al tolueno, para evidenciar y reducir el riesgo a lo que están expuestos los trabajadores, y así contribuir a implementar medidas de protección o normas basadas en la prevención de eventos o casos de intoxicación aguda o crónica a causa de las sustancias tóxicas.

La investigación realizada sirve como herramienta de contribución a nuevas ideas de estudio las cuales presenten casos similares y permitir a los investigadores realizar estudios relacionados a las intoxicaciones laborales que se dan en los diferentes puntos del país. Los análisis de los resultados permiten dar evidencia científica para conocer detalles que componen a la problemática de las sustancias tóxicas que al tener contacto o ser inhaladas producen una serie de patologías presentando signos y síntomas en la población expuesta.

1.5 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

- La investigación se limitó a analizar las muestras de orina de los trabajadores de imprenta del centro comercial “Centro Lima”.
- El tiempo se torna importante, ya que la parte experimental utilizó muestra de orina y por sus características deben ser procesadas dentro de 7 días haciendo uso de medidas de conservación adecuadas según el laboratorio.
- El presupuesto se limitó al análisis y cuantificación de ácido hipúrico y creatinina en 30 muestras de orina y los reactivos de diagnóstico para la realización del análisis mediante Cromatografía Líquida de alta Eficiencia o high performance liquid chromatography (HPLC).

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

2.1.1. Antecedentes nacionales

Salinas E. Rodríguez Y. en el **2007** realizaron un estudio denominado “Determinación de ácido hipúrico y fenoles en orina como indicadores de exposición en trabajadores que laboran en la confección, reparación de calzados del Mercado Virrey Amat del distrito del Rímac”. Quienes tuvieron como objetivo cuantificar los valores de estas sustancias tóxicas en estos trabajadores de dicho mercado quienes utilizan pegamentos, sin saber que en su composición química presentan sustancias tóxicas como el tolueno y benceno en concentraciones que van de 1 a 3%. Dicho estudio fue realizado mediante el método “espectrofotométrico de Banfi y Marenzi y por el método de titulación de Weichselbaum y Probststein” respectivamente. Como resultados los autores encontraron valores altos de ácido hipúrico y fenoles en orina ⁽⁶⁾

Pérez L. Miranda V. en el **2014** realizaron un estudio titulado “Determinación de fenoles, ácido hipúrico y ácido metilhipúrico en orina como indicadores biológicos de exposición al Benceno, Tolueno y Xileno en trabajadores de una fábrica de caucho en Lima Metropolitana”, en dicho estudio se cuantificó los niveles de estas sustancias en orina, para aquellos que utilizan diariamente solventes como: benceno, tolueno y xileno. El estudio fue realizado por el método “espectrofotométrico UV-visible y la cuantificación de

ácido hipúrico y ácido metilhipúrico por el método de cromatografía líquida en fase reversa con detector de ultravioleta” respectivamente. Como resultados los autores encontraron niveles que no excedieron el límite máximo permitido de fenoles totales, ácido hipúrico y ácido metilhipúrico en orina. “En la cuantificación de fenoles totales en orina el promedio fue de 42.73 mg/g de creatinina y la cuantificación de ácido hipúrico y ácido metilhipúrico en orina en esta misma muestra tuvo como promedio 0.75 g/g de creatinina y 0.45 g/g de creatinina respectivamente”. Los porcentajes de concentración encontrados son indicadores de exposición tanto al benceno como tolueno u otros solventes orgánicos aromáticos, ya que los valores referenciales en orina se encuentran de 50 mg/ g creatinina para fenoles totales como indicador biológico del Benceno y de 1.6 g/g de creatinina y de 1.5 g/g de creatinina para Acido hipúrico y metilhipúrico como indicadores biológicos del Tolueno y Xileno respectivamente según la ACGIH (american conference of governmental industrial hygienists) “Los análisis toxicológicos se realizaron en el área de toxicología (LABTOX) del laboratorio clínico “Blufstein””(7)

Junes R. Lookuy C. en el **2009** realizaron la “Determinación de ácido hipúrico en orina como indicador de exposición al tolueno en trabajadores de imprentas en Lima”. En dicha investigación se cuantificaron de los valores de ácido hipúrico en relación con la creatinina urinaria en 50 trabajadores que frecuentemente usan tintas que contienen tolueno para la elaboración de flexografía y huecograbado. El método de cuantificación de ácido hipúrico en orina fue usado bajo protocolo del manual de métodos analíticos de la NIOSH. “Los valores de dicha sustancia en orina fueron menores a 1.6g ácido hipúrico/g creatinina, considerado como un valor máximo permitido, dado por la American Conference of Governmental Industrial Hygienists”. El promedio de la concentración de ácido hipúrico en orina es de 0.758 ± 0.275 g ácido hipúrico/g creatinina. Sin embargo, estos valores están levemente altos con respecto al grupo control, cuyo promedio es 0.422 ± 0.036 g ácido hipúrico/ g creatinina. “El análisis de estas sustancias fue realizado en el Laboratorio de Toxicología y Química Legal de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM).”(45)

Ramírez S, Sánchez P. en el 2001 realizaron la “Determinación cuantitativa de plomo, benceno y tolueno en trabajadores de talleres de venta de lubricantes y de servicios de mecánica automotriz en los distritos de Surquillo, San Juan de Miraflores y Villa María del Triunfo”. Dichos tóxicos fueron cuantificados en 158 trabajadores dedicados a la venta de lubricantes y servicios de mecánica automotriz. Dichos trabajadores utilizan frecuentemente combustibles como gasolina, kerosene y diesel-2 entre otros solventes mencionando los más comunes como el thinner, aguarrás, disolventes de pinturas, etc, los cuales en sus composiciones químicas presentan sustancias tóxicas como el plomo, benceno y tolueno”. La cuantificación de plomo se realizó por Espectrofotometría de Absorción Atómica (AAS), encontrándose como resultados que los niveles de plomo en sangre tuvieron un promedio de 26.77 $\mu\text{g/dL}$ estos valores sobrepasaban el valor normal de 10 $\mu\text{g/dL}$. Para la cuantificación de benceno y tolueno en orina se utilizó la Espectrofotometría de Luz Visible y como resultados se encontraron niveles elevados de fenol en orina, pero sin sobrepasar el valor normal (75 mg/L), con un valor promedio de 46.36 mg/L. Los niveles de ácido hipúrico en orina superaron el valor límite normal establecido el cual es de 1.4 g/L, siendo su valor promedio 2.09 g/L”. Finalmente después de la evaluación de los resultados de los análisis se pudo determinar que los niveles más altos de plomo sanguíneo, fenol y de ácido hipúrico en orina, se presentaron en trabajadores que desempeñaban labores como mecánicos y cambiadores de aceite de motor y pinturas a soplete⁽⁴⁶⁾

Riveros, R. en el 2017 en su Tesis titulada “Compuestos orgánicos volátiles en la industria de pinturas y sus disolventes en Perú – análisis de caso y estrategias de gestión ambiental y salud ocupacional” estudio realizado en Pontificia Universidad Católica del Perú. El autor indica que tuvo como objetivos la estimación de emisiones de compuestos orgánicos volátiles (COVs) al ambiente y la evaluación de los riesgos ocupacionales por exposición a COVs en una empresa mediana local de producción de pinturas. Asimismo, “se evaluaron las estrategias de gestión para reducir al mínimo la exposición a estas sustancias”. Los resultados encontrados por el autor mostraron que ocupacionalmente “los trabajadores están expuestos a

concentraciones elevadas de COVs, por encima de los límites de exposición ocupacional regulados en el Perú”, lo que es muy alarmante ya que “los antecedentes demuestran daño a los sistemas cardiovascular y nervioso y enfermedades carcinogénicas”⁽²⁵⁾

2.1.2. Antecedentes internacionales

Rodríguez M, et al en el 2001 realizaron un estudio denominado “Exposición ocupacional a solventes orgánicos en una fábrica de calzado en Valencia” en Venezuela, tuvieron como objetivo evaluar los potenciales efectos a la salud de los solventes orgánicos en 36 trabajadores de una empresa de calzado en Valencia, Estado Carabobo, mediante la aplicación de encuesta personal y ocupacional, a dichos trabajadores se les practicaron examen físico, análisis de indicadores biológicos de exposición identificando “tolueno en sangre; metiletilcetona, metil-isobutil cetona, acetona y ácido hipúrico en orina, y de efecto creatinina en orina, análisis hematológicos, bilirrubina, transaminasas y fosfatasa alcalina”. Como resultados los autores encontraron un promedio de tolueno en sangre fue 0,16 mg/L, significativamente superior ($P < 0,01$), al límite permisible adoptado por la American Conference of Governmental Industrial Hygienists de Estados Unidos, (0,05 mg/L)”. El resto de las pruebas resultaron con valores no significativos ($P < 0,05$) en relación al límite permisible. El valor promedio de eosinófilos fue de 4,2 % (Valor referencial V.R: 0 %-4 %), y el de linfocitos 37,6 % (V.R: 23 %-35 %). A pesar que estos valores promedios estuvieron por encima de los valores límites referenciales, no fueron estadísticamente significativos. Así mismo se observó un aumento significativo de los valores promedio de bilirrubina directa (0,23 mg/dL) con relación (0,2 mg/dL)”. No se encontró relación entre los valores promedio de tolueno y los síntomas reportados con mayor frecuencia (agotamiento físico, pérdida de peso, mareo y dolor de cabeza). Sin embargo, se estableció una relación directa entre los valores de tolueno y los de fosfatasa alcalina ($r = 0,348$; $P < 0,05$). Finalmente con respecto a los trabajadores que manejan pegamentos ($n = 19$), se observó mayor prevalencia de agotamiento físico y de dolor de cabeza en las mujeres, en comparación con los hombres”.⁽⁴⁾

Marien Palma et al en el 2015 realizaron la “Evaluación de la exposición a solventes orgánicos en pintores de carros de la ciudad de Bogotá”, donde tuvieron como objetivo caracterizar las condiciones de salud y de trabajo de individuos expuestos a solventes orgánicos empleados en talleres de lámina y pintura de carros. Se realizó un estudio transversal descriptivo en el que se caracterizaron las condiciones de salud y de trabajo. La metodología consistió en comparar un grupo de personas que trabajan expuestos a solventes orgánicos con un grupo no expuesto. La cuantificación de benceno, tolueno y xileno en el aire, se hizo una encuesta individual y se midieron los ácidos fenil-mercaptúrico, hipúrico, orto y para-metilhipúrico en orina. Los resultados de las mediciones y de la encuesta se correlacionaron para establecer el panorama de exposición. Como resultados los autores encontraron que “hubo diferencias estadísticamente significativas entre la población expuesta y la no expuesta a solventes ($p < 0,001$) en cuanto a los tres metabolitos de benceno, tolueno y xileno. Por otro lado, se encontraron correlaciones positivas entre el tolueno en el aire y el ácido hipúrico en la orina de los individuos expuestos ($r = 0,82$), y entre el xileno en el aire y el ácido o-metilhipúrico ($r = 0,76$)”. Los valores del ácido hipúrico encontrados estuvieron por encima de los límites permisibles en 11 trabajadores y, los de ácido p-metilhipúrico, en ocho de ellos. Por otro lado, no se registraron valores de ácido fenil-mercaptúrico por fuera del límite permitido. Como conclusión final los autores concluyeron que los pintores de carros están expuestos a niveles altos de solventes orgánicos en sus sitios de trabajo, y no tienen condiciones adecuadas de higiene y seguridad industrial para realizar sus labores”⁽⁵⁾

Morales R. y Barahona A. en el 2013 realizaron un estudio de Investigación denominado “Las sustancias químicas y el efecto neurotóxico en los trabajadores” el motivo del estudio realizado fue debido a que muchos están expuestos a dicha contaminación en sus lugares de trabajo, y se ha demostrado que el problema se agrava por la falta de información sobre los riesgos y las medidas de seguridad que deben adoptarse durante el uso de sustancias neurotóxicas, además del exceso de confianza, en que se trata

las exposiciones a pequeñas dosis de tóxico por no tener conocimiento de los efectos acumulativos que producen estas sustancias cada vez que ingresan al organismo. “El ingreso de las sustancias químicas neurotóxicas, se han asociado con efectos adversos en la salud humana que comprometen la seguridad del trabajador antes de afectar directamente su salud”. “estas sustancias ingresan en el organismo por vía respiratoria, dérmica o digestiva, presentan gran afinidad con las grasas por lo que se acumulan y afectan a los sistemas”, órganos y tejidos grasos como el sistema nervioso central, la médula ósea y el hígado⁽²⁶⁾

Castellar M, en el **2007** realizó un estudio sobre los “Efectos crónicos neuro comportamentales en trabajadores del sector petrolero expuestos a solventes orgánicos aromáticos como benceno, tolueno y xileno-btx en la Universidad Javeriana- Bogotá”. Esta problemática está causada por la exposición ocupacional prolongada a los solventes orgánicos usando la relación tiempo y dosis. “Los resultados encontrados en dicha exposición muestran que las alteraciones a nivel cognitivo son en las áreas de aprendizaje y memoria, memoria visual, reciente y retrograda, memoria de retención, en la atención y flexibilidad mental, coordinación óculo-manual y destreza viso espacial, así como en las velocidades de percepción y procesamiento de la información. También fueron evidenciadas alteraciones a nivel del estado de ánimo, principalmente ansiedad y depresión. “La afectación cognitiva principal está en el área de la memoria y de la atención”. También se determinó que en relación al tiempo a mayor será el grado de deterioro de las funciones cognitivas y/o psiquiátricas. Finalmente, los autores también evidenciaron que exposiciones a muy bajos niveles, pero crónicos como lo son 20 ppm por tiempo de exposición crónica en promedio de ocho años pudieron demostrar deterioro en la esfera cognitiva y neuropsicológica sin determinar niveles mínimos que producen daño”⁽²⁷⁾

2.2 BASES TEÓRICAS

2.2.1 Tolueno

Conocido como Metilbenceno, Fenilmetano, Toluol por “Su denominación IUPAC”. Químicamente conocido también como metilbenceno ($C_6H_5CH_3$) es un hidrocarburo aromático. De él se pueden sintetizar una serie de compuestos derivados del benceno como: el ácido benzoico, el fenol, la caprolactama, la sacarina, el disocianato de tolueno (TDI), “materia prima para la elaboración de poliuretano, medicamentos, colorantes, perfumes, TNT y detergentes”.

Según relatos históricos su nombre deriva del bálsamo de Tolú extraído del árbol *Myroxylon balsamum*, el tolueno se obtuvo por primera vez en 1844 mediante destilación seca.

El tolueno se encuentra en la naturaleza en forma natural en el petróleo crudo y en el árbol Bálsamo de Tolú. “También se produce durante la manufactura de gasolina y de otros combustibles a partir del petróleo crudo y en la manufactura de coque a partir de carbón”. También está presente en el humo de los cigarrillos ⁽⁸⁾. Así mismo es producido durante la fabricación, el transporte y el almacenamiento de gasolina y de otros combustibles a partir de petróleo crudo ⁽²⁸⁾ y en la producción de coque a partir de carbón. “tiene la característica particular de ser miscible con la mayoría de los disolventes orgánicos no polares, pero casi inmiscible con agua. Es una sustancia inflamable” ⁽²⁸⁾.

Compuesto químico clasificado como sustancia orgánico volátil (VOC). Los vapores de este son peligrosos para la salud humana; además sus propiedades de inflamabilidad a temperaturas superiores de 5 °C significan un peligro elevado para “la generación de fuego en condiciones atmosféricas de presión y temperatura” ⁽³⁵⁾

Comúnmente es utilizado como solvente de muchos productos aromáticos, pero con el inconveniente que es muy poco soluble en agua, de donde se separa y asciende gracias a su densidad inferior ⁽³⁶⁾. Básicamente es soluble en alcohol, Benceno y Éter ⁽³⁶⁾ por otro lado es muy usado en la fabricación de una gran diversidad de productos como el “Trinitrotolueno, el Ácido Benzoico, colorantes y muchos otros”. Esencialmente las empresas que

producen Benceno los principales usuarios de la utilización del Tolueno, ya que el benceno que es su producto principal destinado a la industria ⁽³⁶⁾.

Tiene la característica de reaccionar vigorosamente con agentes oxidantes fuertes y puede generar calor o hacer ignición y explotar. Es un peligro ambiental y biológico si “los contenedores de Tolueno pueden explotar por causa de un aumento no controlado en la temperatura de almacenamiento” ⁽³⁷⁾ Cuando el Tolueno se ve envuelto en fuego o existe en combustión se pueden generar gases y vapores tóxicos como monóxido o Dióxido de Carbono. Debido a sus buenas propiedades como solvente, “puede atacar algunos tipos de plástico, caucho y la mayoría de recubrimientos” lo que lo hace una sustancia muy peligrosa susceptible de explosiones ⁽³⁷⁾

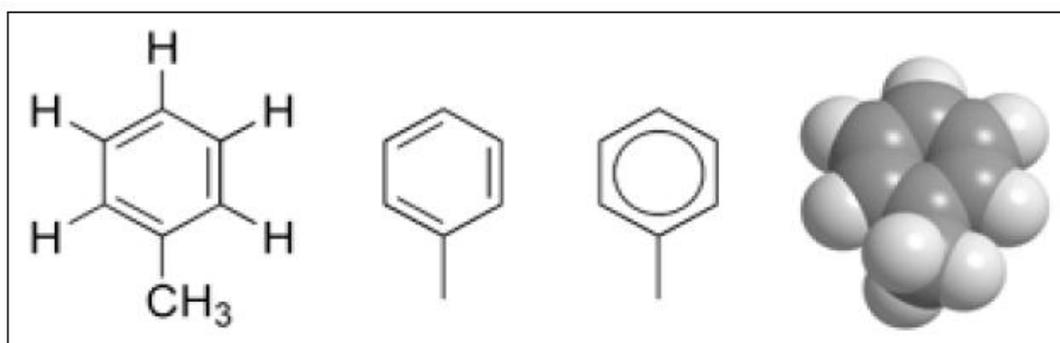


Figura 1: Formula química del tolueno

Fuente: Organización Internacional del Trabajo. Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo. Madrid (España); 1999. ⁽⁸⁾

Tabla 1: Propiedades físicas del tolueno

Apariencia	Incoloro
Densidad	866,9 kg/m ³ ; 0.8669 g/cm ³
Masa molar	92.1381 g/mol
Punto de fusión	178,2 K (-95 °C)
Punto de ebullición	383,8 K (111 °C)
Temperatura crítica	591,64 K (318 °C)
Viscosidad	0.590 cP
Índice de refracción(n _D)	1.497 (20 °C)

Fuente: Larriba M. Extracción de hidrocarburos aromáticos de naftas y gasolinas de reformado y pirólisis empleando una mezcla binaria de líquidos iónicos como disolvente Madrid 2015 ⁽⁹⁾

Tabla 2: Propiedades químicas

Solubilidad en agua	0.47 g/L
Momento dipolar	0.36 D
Temperatura de autoignición	873 K (600 °C)

Fuente: Larriba M. Extracción de hidrocarburos aromáticos de naftas y gasolinas de reformado y pirolisis empleando una mezcla binaria de líquidos iónicos como disolvente Madrid 2015 ⁽⁹⁾

El Tolueno se encuentra clasificado dentro de la familia de los alquilbencenos, los cuales son derivados del benceno con la característica de poseer una o más cadenas alifáticas saturadas; explicación por la cual el tolueno es un homólogo del benceno y únicamente diferenciándose por la presencia de un grupo metilo. “Es de suma importancia destacar que esta pequeña diferencia estructural hace que el tolueno sea más liposoluble y menos volátil que el benceno”.⁽⁸⁾

Otra de sus cualidades físicas que lo caracteriza es ser un “líquido incoloro, inflamable, móvil, de olor fuerte característico similar al benceno”, sus vapores son explosivos. Es menos denso que el agua; su densidad, $D=0,872$ a 20° ; su punto de ebullición es de $+ 109^{\circ}8$ ⁽⁹⁾ “Como solvente es más débil y menos extenso que el benceno; insoluble en agua, soluble en todas las proporciones, en alcohol etílico, éter etílico y benceno”.

El monóxido y dióxido de carbono son sus principales productos de descomposición. Se ha reportado se debe tener sumo cuidado con las reacciones explosivas durante la nitración de este producto químico con ácido nítrico y sulfúrico, “cuando las condiciones no son controladas cuidadosamente” esto puede conllevar a un evento explosivo. Naturalmente reacciona de la misma manera con una gran cantidad de oxidantes como trifluoruro de bromo a $-80^{\circ}C$, “hexafluoruro de uranio, tetróxido de dinitrógeno, perclorato de plata, 1,3-dicloro-5,5-dimetil-2,4-imidazolin-2,4-diona y tetranitrometano”

2.2.1.1 Síntesis

La síntesis química de esta sustancia se genera en la ciclodeshidrogenación del heptano en presencia de catalizadores y pasando por el metilheptano. Así mismo se obtiene como subproducto en la generación de etileno y propeno⁽³⁶⁾. “se promedia que la producción anual de tolueno mundialmente es de 5 a 10 millones de toneladas”.

Cabe mencionar que este compuesto es un químico intermedio de gran importancia comercial en la generación de una variedad de productos y que se maneja en cantidades muy altas en todo el mundo; comercializado tanto en forma purificada como incluido en mezclas con otras sustancias derivadas del petróleo⁽³⁶⁾.

Cabe mencionar que hasta la segunda guerra mundial la fuente principal de obtención de Tolueno era el carbón, del que se obtenía como subproducto por el proceso de coquización en los alquitranes⁽³⁶⁾. “A partir de esa época la fuente primaria de obtención corresponde al petróleo, de donde se obtiene cerca del 96% del volumen total que se maneja en el mundo⁽³⁶⁾”.

La obtención industrial de Tolueno es a partir del petróleo que se da de forma principal en un 87% por reformado catalítico de fracciones del crudo que contienen Metilciclohexano⁽³⁶⁾ y en forma secundaria 9% por separación del proceso de pirolisis de gasolina en equipos de craqueo con vapor durante la elaboración etileno y propileno. “Otras fuentes menores (4%) de obtención corresponden por ejemplo a la manufactura de estireno, donde se genera como subproducto”⁽³⁶⁾

2.2.1.2. Usos

En la industria es usado como ingrediente principal en solvente y diluyente para pinturas, pegamentos y barnices de celulosa, además como diluyente para tintas de fotograbado; “en la industria textil, de pinturas y lacas, de cuero, de tintas e imprenta”⁽¹⁰⁾ Los trabajadores pueden estar expuestas a Tolueno en ambientes laborales o en sitios donde hay derrames o emisiones en el aire, el agua, el suelo o en aguas subterráneas⁽³⁸⁾.

Existen otras “fuentes de exposición al tolueno como el consumo de alimentos elaborados con aguas contaminadas u otros productos que se encuentran a nuestro entorno como esmaltes para uñas, soluciones de

caucho, pegantes y otras aplicaciones donde se usa como solvente”. La respiración de gases producto de la combustión incompleta en motores de vehículos a gasolina.⁽³⁸⁾.

Las personas que se encuentran con mayor porcentaje de exposición son aquellos que desempeñan actividades con la manipulación de gasolina, keroseno, aceites minerales y lacas. Muchos lo desconocen pero el humo del cigarrillo es una fuente de Tolueno que puede tener efectos crónicos sobre fumadores y sobre las personas cercanas a ellos que lo respiran involuntariamente⁽³⁸⁾; por dar un ejemplo fumadores que consumen un paquete de cigarrillos al día aportan a su organismo en total alrededor de 1mg de Tolueno adicional al de cualquier otra exposición⁽³⁸⁾.

El tolueno se usa en la elaboración de:

- Medicamentos
- Tintes
- Explosivos
- Insecticidas
- Esmaltes para las uñas
- Lacas
- Quitamanchas
- Anticongelante
- Adhesivos
- Pegamentos de caucho y plástico
- Tintura para madera
- Curtido de cuero entre otros usos.
- Productos de limpieza y como agentes de extracción de grasas en diversas industrias.
- Solvente de aceites
- Resinas
- Alquitrán de hulla y asfalto.
- Como disolvente del caucho natural (mezclado con ciclohexano) y caucho sintético;
- Industria de las colas, neumáticos, ropas impermeables y calzado”,

- Diluyente para tintas de fotograbado;
- Industria textil,
- Pinturas y lacas, de cuero, de tintas e imprenta.
- Productos de limpieza y como agentes de extracción de grasas.
- Fabricación de cloruros de benzoilo y "cloramina" tolueno diisocianato.

2.2.1.3. Fuentes de exposición

- El empleo del tolueno como materia prima y sus derivados.
- En la extracción de materias grasas, desengrasado huesos, pieles y cueros, en la industria de textiles y tejidos además en la limpieza en seco; desengrasado de piezas metálicas.
- En la elaboración de disoluciones de caucho y de sus derivados, disolventes de resinas naturales o sintéticas.
- Empleo de tolueno como deshidratante de alcoholes y otras sustancias Líquidas o sólidas.
- Preparación de carburantes que contienen hidrocarburos bencénicos, transvase y manipulación. ⁽¹²⁾
- Fabricación y aplicación de barnices, pinturas, esmaltes, masillas, tintas, pegamentos que contengan tolueno ⁽¹¹⁾
- Preparación de disoluciones de caucho y de derivados;
- Empleo de tolueno como disolventes de resinas naturales o sintéticas
- Empleo de tolueno como deshidratante de alcoholes y otras sustancias líquidas o sólidas. - Empleo de tolueno como desnaturalizante.
- Preparación de carburantes conteniendo hidrocarburos bencénicos, transvase y manipulación de tales carburantes.

El uso de manera muy difundida como solvente en pinturas, lacas y pegantes de donde se evapora con rapidez ⁽³⁹⁾; el Tolueno por inhalación es la manera más típica de exposición en la mayoría de los casos tanto en la industria como en ambientes domésticos ⁽³⁹⁾. También existe algún grado de exposición en personas que respiran gases producto de la combustión de combustibles derivados del petróleo generados por los vehículos. Personas que viven cerca a lugares de disposición de desechos están más expuestas

al Tolueno y a otros químicos en el aire que aquellas personas en áreas limpias⁽³⁹⁾

El Tolueno puede ser identificado por el olfato humano a partir de concentraciones alrededor de las 8 ppm, el cual es un valor muchas veces menor a los valores máximos permisibles aceptados por diferentes instituciones internacionales y por esta razón es valorado que el olor es una buena manera de advertencia ante peligros hacia las vías respiratorias que se puedan presentar con este toxico⁽³⁹⁾. Los casos más graves de exposición aguda se generan por acción de accidentes industriales en lugares donde el Tolueno ha sido manipulado de alguna forma o en personas que inhalan sustancias pegantes que contienen Tolueno como solvente; en estos casos las concentraciones de Tolueno en el aire pueden llegar a alcanzar con facilidad valores de 20.000 o 30.000 mg/m³⁽³⁹⁾

- **TOXICOCINÉTICA**

A) Absorción, el tolueno se absorbe sobre todo por la inhalación del vapor, se estima que la absorción pulmonar del vapor equivale del 40% al 60% del total de la cantidad inhalada. La absorción cutánea es posible por contacto directo con el líquido, pero es insignificante con el vapor. El rango de absorción del tolueno en humanos está entre 14 y 23 mg/cm²/hora.

B) Distribución, Se distribuye rápidamente en el organismo observándose una mayor concentración en el tejido adiposo, seguido por la médula ósea, glándulas suprarrenales, riñones, hígado, cerebro y sangre. La cantidad de tolueno retenida en el organismo está en función del porcentaje de grasa presente. Existe una correlación positiva entre los niveles de tolueno en el aire alveolar y los niveles de tolueno en sangre. En los glóbulos rojos el tolueno aparece asociado con la hemoglobina, se cree que el tolueno interactúa con el núcleo hidrofóbico de la hemoproteína. La interacción del tolueno con los glóbulos rojos incrementa la cantidad de tolueno que puede ser transportado a las diferentes partes del cuerpo incluyendo el cerebro. El tolueno absorbido es distribuido a tejidos ricos en grasas y tejidos altamente vascularizados como el cerebro. Al incrementarse la circulación sanguínea por ejercicios

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

C) Metabolismo, casi todo el tolueno absorbido en el organismo sufre una rápida biotransformación. Del 60% al 80%, aproximadamente, el tolueno es metabolizado para transformarse en ácido benzoico por oxidación del radical metilo, que se convierte en radical carboxílico. El ácido benzoico se combina entonces con la glicina para formar ácido hipúrico, solamente una pequeña fracción de ácido benzoico puede combinarse con ácido glucorónico. Menos del 1% del tolueno absorbido se metaboliza y se transforma en ortocresol, que no es un elemento constituyente normal de la orina. (18) El 20% del tolueno absorbido se excreta inmodificado por el aire espirado. La fracción retenida en el organismo (80%) es metabolizada por los microsomas del hígado por el sistema monooxigenasa (citocromo P-450 isozyma), que hidroxila al tolueno en su cadena lateral a alcohol bencílico (radical metilo pasa a carboxilo), posteriormente, las enzimas alcohol deshidrogenasa (ADH) y aldehído deshidrogenasa (AIDH) lo transforman en ácido benzoico que, por conjugación con la glicina, forma ácido hipúrico, que es el principal metabolito urinario debido a la excreción renal que suele producirse en los túbulos proximales. La hidroxilación del anillo para formar orto-cresol o para-cresol representa menos del 5% del total de metabolitos formados.

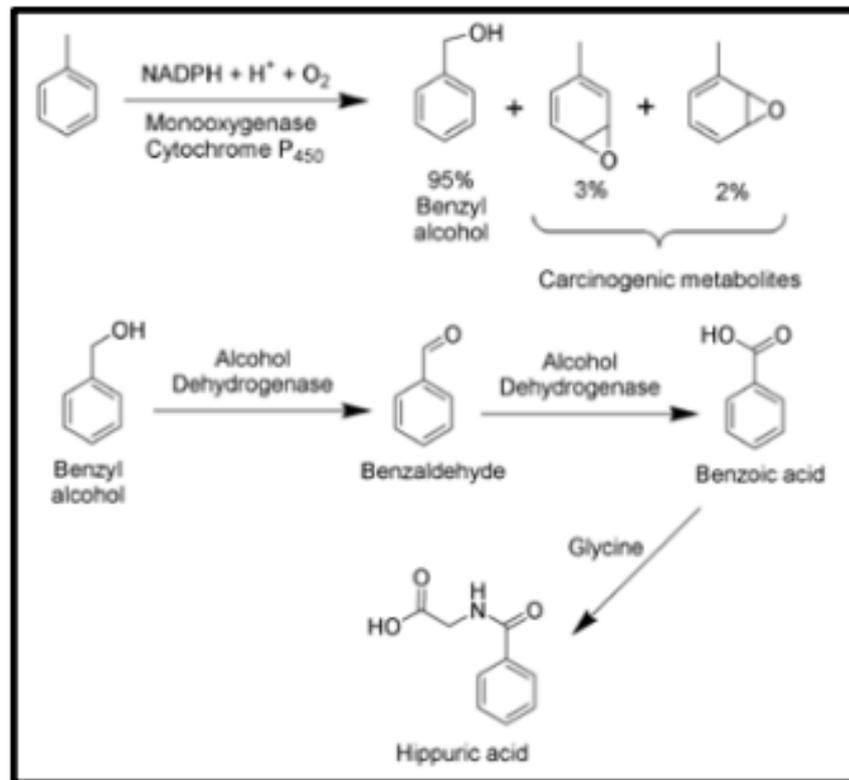


Figura 2: Metabolismo del tolueno

D) Eliminación, el 20% aproximada, del tolueno absorbido es exhalado y con la orina solamente se excretan algunos vestigios (0.06%, aproximada). El principal metabolito, que es el ácido hipúrico, es rápidamente eliminado con la orina. En las condiciones normales de exposición profesional, el ácido hipúrico es eliminado casi enteramente a las 24 horas de terminarse la exposición. El tolueno absorbido a través de esta vía inhalatoria es excretado principalmente en la orina en forma de metabolitos y el tolueno no metabolizado es excretado en el aire exhalado. A través de la vía dérmica, se sabe que el tolueno no metabolizado es excretado a través de la inhalación, pero no se tienen datos sobre la excreción urinaria de sus metabolitos. La determinación del contenido de ácido hipúrico en la orina constituye un buen indicador biológico de exposición, teniendo en cuenta que pueden existir variaciones individuales y que la orina de trabajadores no expuestos puede contener ácido hipúrico procedente de alimentos, en especial frutas y hortalizas; además de alimentos que contienen preservantes como benzoatos y ácido benzoico.

- **TOXICODINAMIA**

Alrededor del 80% de la fracción retenida en el organismo es metabolizada por los microsomas del hígado mediante el sistema monooxigenasa citocromo P- 450 isozyma, que bioquímicamente hidroxila al tolueno en su cadena lateral a alcohol bencílico (radical metilo pasa a carboxilo). Seguido de ello, las enzimas alcohol-deshidrogenasa (ADH) y aldehído-deshidrogenasa (AIDH) transformándolo en ácido benzoico que, por conjugación con la glicina, va a formar el ácido hipúrico, que es el principal metabolito urinario debido a la excreción renal que suele producirse en los túbulos proximales ⁽¹⁶⁾

En estudios bioquímicos se ha determinado que el alcohol bencílico es convertido en ácido benzoico por las enzimas alcohol deshidrogenasa y aldehído deshidrogenasa, luego la formación del ácido hipúrico a partir del ácido benzoico es catalizada por las enzimas acil-CoA sintetasa y acil- CoA aminoácido N-aciltransferasa. “La conjugación del ácido benzoico con el ácido glucurónico para formar benzoico glucurónido es catalizado por la enzima UDP glucuronil transferasa”.

La parte del organismo más afectada suele ser el sistema nervioso central, debido a una intoxicación por tolueno. La acumulación de este en los tejidos ricos en lípidos (las concentraciones del tolueno son más altas en el cerebro y los tejidos adiposos que en la sangre) suele tener efectos muy perjudiciales⁽¹⁷⁾ En un estudio, “se determinó que la exposición al tolueno no altera el contenido total de fosfolípidos y colesterol a nivel de la membrana celular cerebral en ratas, sin embargo, se encontró una disminución del 24% del contenido de fosfolípido sinaptosomal”, sin alterarse el contenido de colesterol a este nivel.

La exposición a tolueno, no afecta el contenido de fosfolípidos y colesterol el cual es un índice indirecto de la fluidez de la membrana, esta razón no cambia. Por lo cual se evidencia que el tolueno no afecta la fluidez de la membrana. La disminución de los fosfolípidos es el resultado de la disminución específica de fosfatidiletanolamina⁽¹⁷⁾

En estudios bioquímicos se ha demostrado que el tolueno altera la función de la membrana sinaptosomal por metilación fosfolípídica,

cuando la fosfatidiletanolamina disminuye, se puede asegurar que es una reacción que utiliza fosfatidiletanolamina como sustrato inicial ⁽¹⁷⁾ El tolueno disminuye la incorporación de grupos metilo en los lípidos cuando el donador de grupos metilo es la [3H]-metionina, pero no afecta la metilación cuando el donador de metilos es [3H]-adenosil metionina⁽¹⁷⁾, esta información sugiere que “el tolueno induce una disminución específica de la fosfatidiletanolamina sinaptosomal y la inhibición de la metilación fosfolípídica puede alterar la función sináptica normal, lo cual juega un rol crítico en el mecanismo de acción del tolueno a nivel del sistema nervioso central”⁽¹⁷⁾

- **Efectos cromosómicos**

En los últimos estudios realizados se han observado aberraciones cromosómicas tanto estructurales como numéricas en los linfocitos y en células de la medula ósea de individuos ocupacionalmente expuestos al benceno⁽⁴⁸⁾. En la actualidad, “generalmente se acepta que el benceno es un clastógeno humano”. Se ha observado un creciente número de aberraciones cromosómicas estables e inestables en humanos aún después de 2 años de terminada la exposición en el ambiente laboral”. Así mismo se ha puesto en evidencia que más del 70% de “linfocitos aneuploide en cinco mujeres con hemopatía bencénica”; los efectos son visualizados aún cinco años posterior a la exposición⁽⁴⁸⁾

El fenol, catecol, hidroquinona y 1, 2, 4- trihidroxibenceno que son Compuestos hidroxilados como una vez activadas forman uniones covalentes de alta afinidad, con la carga genética que dan lugar a la formación de aductos o a alteraciones moleculares o alteraciones celulares. “los metabolitos mencionados son ciertamente más polares y reactivos (naturaleza electrofílica) capaces de atacar con rapidez a moléculas celulares nucleofílicas como proteínas y ácidos nucleicos”

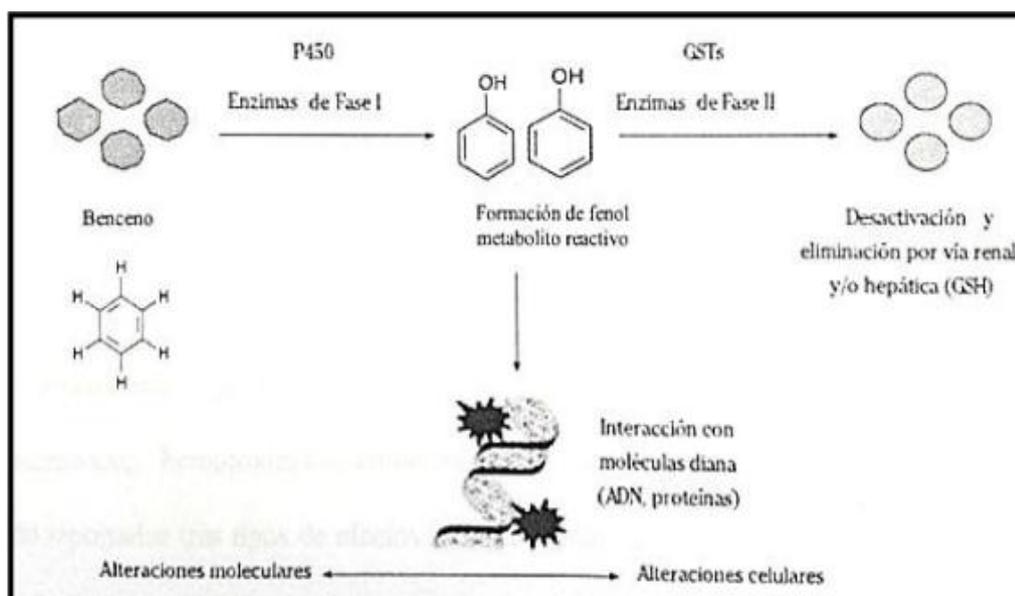


Figura 3: Mecanismo de formación de aductos por metabolitos reactivos del benceno

- **Efectos carcinogénicos**

La Conferencia Americana de Higienistas Industriales Gubernamentales (ACGIH), ha dado una propuesta en la última revisión de los valores límite de umbral (TLVs), clasificar al Tolueno como cancerígeno (A1), demostrado en los seres humanos⁽⁵⁰⁾

Sin embargo la aplasia medular causada por acumulación de benceno, puede aparecer varios años después de haber cesado la exposición, su pronóstico es grave, con una mortalidad entre el 10 y el 50%⁽⁴⁹⁾ Diversos estudios epidemiológicos dan evidencia para una asociación causal entre la exposición al tolueno y la leucemia mielógena aguda⁽⁵¹⁾.

La fertilidad femenina puede verse influenciada por la exposición ocupacional al tolueno, sin embargo, “los resultados no son concluyentes, porque los estudios son limitados” Si bien el benceno y tolueno atraviesan libremente la barrera placentaria; sin embargo, en experimentos realizados con animales, a dosis incluso tóxicas para la madre, no se ha demostrado que tenga efectos teratógenos⁽⁵¹⁾

Usualmente si hay exposición a tolueno en los establecimientos de trabajo este también puede ingresar por las vías oculares por la presencia de vapores en el ambiente o por salpicaduras accidentales. El

vapor de Tolueno es solo ligeramente irritante para las membranas mucosas; no obstante si está en forma líquida puede generar lesiones en la córnea⁽³⁶⁾. La irritación ocular por causa de vapores de Tolueno se inicia a partir de concentraciones cerca de 300 ppm. “Las salpicaduras en los ojos causan por lo general dolor y sensación de ardor, conjuntivitis, espasmos en los párpados e inflamación de la córnea”⁽³⁶⁾ Se ha reportado que en seres humanos expuestos a Tolueno entre 6 y 8 horas a concentraciones de 100 ppm desarrollan irritación ocular. No se reporta irritación ocular en exposiciones de 6 horas a cantidades de 40 ppm⁽⁴⁰⁾. Existen diversos casos donde “trabajadores salpicados en los ojos con Tolueno de manera accidental sufrieron de daños pasajeros consistentes en irritación conjuntiva y daño en la córnea pero sin pérdida de la visión. Se observó recuperación completa al cabo de 48 horas”⁽⁴⁰⁾.

- **Intoxicación aguda**

A causa de su toxicidad, la exposición a altas concentraciones de tolueno puede provocar afecciones en el sistema nervioso central. A bajas concentraciones pueden producir síntomas como “cansancio, confusión, debilidad, pérdida de memoria, náuseas, pérdida del apetito y de vista”⁽²⁹⁾. El cuadro sintomático usualmente desaparece cuando termina la exposición. Los vapores de tolueno manifiestan un ligero efecto narcótico e irritan los ojos. Su inhalación durante un período corto de tiempo, puede producir que el paciente sufra mareos, e incluso si la dosis es mayor en concentración, que pierda el conocimiento⁽²⁹⁾

En el año 1997 un estudio público un informe del caso de un hombre de 51 años que murió 30 minutos después de haber ingerido una gran cantidad de tolueno, la causa probable de la muerte fue grave depresión del sistema nervioso central El tolueno tiene sobre todo un efecto narcótico. En casos de fuerte exposición puede manifestarse inconsciencia, aún al cabo de pocos minutos, sin síntomas precursores. Se han registrado casos de muerte por exposición accidental durante el trabajo⁽²⁷⁾. Otro caso fue reportado sobre un caso de un hombre de 46 años de edad, que había ingerido aproximadamente un cuarto de galón de pintura, el paciente presentó grave depresión del sistema nervioso

central, dolor abdominal, diarrea y gastritis hemorrágica. El paciente se recuperó después de 36 horas de atención de soporte⁽¹⁸⁾

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

Se han evidenciado lesiones hepáticas y renales transitorias en casos de intoxicación aguda, así como irritación de las vías respiratorias que a veces ha causado neumonitis química. En comparación a su acción narcótica, el tolueno no tiene más que pequeños efectos irritantes en las mucosas y en los ojos⁽²⁷⁾

- **Signos y síntomas de una intoxicación aguda:**

Una intoxicación aguada por tolueno también puede producir los siguientes síntomas:

- ✓ Fatiga,
- ✓ Somnolencia
- ✓ Dolor de cabeza moderado
- ✓ Ligera irritación de la garganta y de los ojos
- ✓ Tiempo de reacción ojo-mano prolongado
- ✓ Deterioro en la función cognitiva
- ✓ Cefalea
- ✓ Mareo
- ✓ Sensación de intoxicación
- ✓ Fatiga
- ✓ Confusión general
- ✓ Insomnio moderado

Tabla 3: Signos y síntomas de intoxicación por tolueno

Denominación química	Periodo corto de exposición	Periodo largo de exposición	Vías de exposición	Síntomas
TOLUENO	Ojos, tracto respiratorio, pulmones, SNC	Piel, SNC, corazón	Inhalación Piel Ojos Ingestión	Mareo, cefalea, náuseas, inconsciencia Sequedad de la piel, enrojecimiento Enrojecimiento, dolor Dolor abdominal, sensación de quemazón

Fuente: Alexandra Santafé universidad central de Ecuador 2012 ⁽¹¹⁾

“Después de 3h de exposición el paciente puede manifestar: Náusea pronunciada, se puede evidenciar confusión, falta de autocontrol, nerviosismo extremo, fatiga muscular e insomnio y cambios del ritmo cardíaco”. Además de Fatiga intensa, jaqueca, debilidad muscular, falta de coordinación, Debilidad muscular, confusión, parestesia, trastornos de la coordinación, jaqueca, náuseas y Somnolencia, jaqueca muy leve.

- **Signos y síntomas en una Intoxicación crónica:**

Está demostrado que la exposición prolongada de gases de Tolueno, xileno y Benceno entre otros producen trastornos neuro-comportamentales⁽²⁷⁾ El tolueno tiene sobre todo un efecto narcótico. En casos de fuerte exposición puede manifestarse inconsciencia, aún al cabo de pocos minutos, sin síntomas precursores. Se han registrado casos de muerte por exposición accidental durante el trabajo⁽²⁷⁾.

Así mismo el paciente puede manifestar resequedad, fisuras, dermatitis de contacto o injurias en el estrato córneo epitelial, irritación en los ojos y daño corneal astenia, debilidad, confusión, pérdida de memoria y apetito.

Si el paciente permanece expuesto, las lesiones llegan a ser irreversibles afectando la visión, audición, pérdida del control muscular y mental con cambios de conducta.⁽²¹⁾

Entre otros síntomas se consideran los siguientes:

- ✓ Dolor de cabeza
- ✓ Anorexia
- ✓ Náuseas
- ✓ Mal sabor
- ✓ Incoordinación
- ✓ Pérdida temporal de la memoria,
- ✓ Palpitaciones
- ✓ Fatiga
- ✓ Debilidad
- ✓ Depresión de la médula ósea
- ✓ Adicción
- ✓ Encefalopatía temporal
- ✓ Atrofia cerebral con ataxia
- ✓ Ansiedad
- ✓ Labilidad emocional
- ✓ EEG y neumocefalograma anormales,
- ✓ Daño hepático
- ✓ Daño renal
- ✓ Dermatitis
- ✓ Dolor de cabeza
- ✓ Pérdida de apetito
- ✓ Náusea
- ✓ Anorexia
- ✓ Ligera pérdida de coordinación
- ✓ Tiempo de reacción
- ✓ Pérdida momentánea de memoria.

Tabla 4: Relación dosis-respuesta para los efectos agudos expuestos a corto plazo al vapor de tolueno

DOSIS	EFEECTO
9.4 mg/m ³ (2.5 ppm)	Umbral del olor
188 – 375mg/m ³ (50 - 100ppm)	fatiga, somnolencia, dolor de cabeza moderado
750 mg/m ³ (200ppm)	Ligera irritación de la garganta y de los ojos; ligero dolor de cabeza, mareo, sensación de intoxicación; efectos tardíos; fatiga, confusión general, insomnio moderado
1125 mg/m ³ (300ppm)	incoordinación pueden ser esperados durante los periodos de exposición mayores a 8h
1500 mg/m ³ (400ppm)	Irritación de los ojos, garganta y lacrimación; parestesia de la piel, confusión mental
1875-2250mg/m ³ (500-600ppm)	Anorexia, vértigo sobre la marcha, náuseas, nerviosismo (pérdida momentánea de la memoria, reducción significativa en el tiempo de la reacción).
3000mg/m ³ (800ppm)	Náusea pronunciada confusión, falta de autocontrol, nerviosismo extremo, fatiga muscular e insomnio duradero varios días
5625mg/m ³ (1500ppm)	Probablemente no letal para periodos de exposición de más de 8 horas; probable incoordinación; debilidad extrema.
15000mg/m ³ (4000ppm)	Exposición de 1h o más tiempo podrían llevar a narcosis y posiblemente a la muerte.
37500-112500mg/m ³ (10000-30000ppm)	Ataque de narcosis dentro de unos pocos minutos, exposiciones mayores podrían ser letales

Fuente: Organización Mundial de la Salud. Límites recomendados por razones de salud en exposición profesional a determinados solventes orgánicos. Informe de un Grupo Científico de la OMS. Madrid: OMS; 1982. (Serie de informes técnicos N° 664).

El gran porcentaje de estudios relacionados a los daños en la salud de la de trabajadores expuestos a largo plazo, mayormente procede de observaciones a los toxicómanos que inhalan cola”, los cuales utilizan el tolueno como agente psicotrópico las cuales son usadas por vía inhalatoria

de sus vapores. Este procedimiento usado durante largos periodos de tiempo (de 3 a 15 años) ha provocado trastornos intelectuales y emocionales, con ello alteraciones del funcionamiento del sistema nervioso autónomo y diversas lesiones en el sistema nervioso central.⁽⁴¹⁾

2.2.2. Acido hipúrico (C₉H₉NO₃).

El ácido hipúrico se elimina por la orina con una vida media biológica de unas 3 horas. Su excreción es completa a las 18 horas tras finalizar la exposición. “La vida media biológica del tolueno en la sangre y el aire alveolar es de unas 20 horas”⁽²²⁾. Los investigadores han recomendado una serie de pruebas biológicas para evaluar la exposición al tolueno: investigación del ácido hipúrico, ácido benzoico y cresol urinario; investigación del ácido hipúrico en la sangre; y del tolueno en la sangre y en el aire espirado⁽²²⁾

En el hígado, son los mismos sistemas enzimáticos los encargados de oxidar el tolueno, el estireno y el benceno⁽²⁴⁾. “Estas dos sustancias tienden a inhibirse mutuamente de forma competitiva”⁽²⁴⁾. Por tal motivo en un proceso experimental con ratas con dosis elevadas de tolueno y benceno, puede evidenciarse una reducción de los niveles de benceno en los tejidos y en la orina, mientras que en el aire espirado se puede producir un aumento de los niveles de benceno⁽²⁴⁾. En el caso del tricloroetileno, la inhibición no tiene carácter competitivo puesto que las dos sustancias no se oxidan por el mismo sistema enzimático, la exposición simultánea puede producir una reducción del ácido hipúrico y la presencia de compuestos tricloro en la orina⁽²⁴⁾

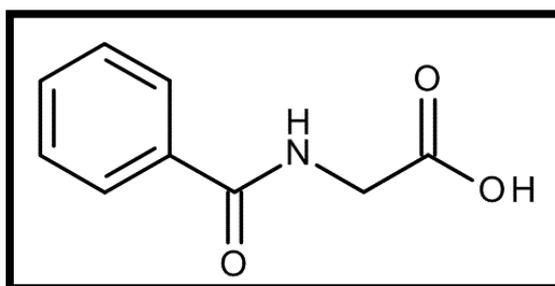


Figura 4: fórmula estructural del ácido hipúrico

Como ya se mencionó anteriormente la determinación del contenido de ácido hipúrico en la orina constituye un buen indicador biológico de exposición, teniendo en consideración que pueden existir variaciones individuales y que la orina de trabajadores no expuestos puede presentar ácido hipúrico con niveles bajos, tal vez por alimentos que contienen preservantes como benzoatos y ácido benzoico.⁽⁴³⁾

Tabla 5: valores normales del ácido hipúrico (g/L)

Valores Análisis Cuantitativo - Ácido Hipúrico		
Método	Cromatografía Líquida del alta eficiencia	
Valores	0.1 g/L - 0.2 g/L	Valores Normales

Fuente: Laboratorio de análisis CICOTOX - UNMS

2.2.2.1. Composición de las pinturas

Las pinturas usadas en la industria gráfica son una mezcla homogénea de materia colorante, resinas, disolventes y algunos aditivos las cuales sirven para reproducir una imagen sobre un soporte mediante un proceso de impresión. “estos colorantes usualmente son sustancias solubles en el medio en el que se usan: como por ejemplo suelen ser solubles en alcoholes, hidrocarburos y otros disolventes”. Se puede mencionar que las pinturas de hueco utilizan colorantes solubles en hidrocarburos como el tolueno o el xileno; en flexo gráfica se utilizan colorantes solubles en alcohol.

Los componentes de las pinturas convencionales son comúnmente las materias colorantes como los pigmentos y colorantes solubles y el barniz, el cual es una mezcla de resinas, disolventes y aditivos, que actúa a modo de vehículo para transportar el elemento color.

2.2.2.2 Polímeros o resinas

Estos compuestos son los exclusivamente los encargados de gran parte de las propiedades físicoquímicas como resistencia a los diversos agentes, adhesión al substrato, dureza y flexibilidad. Cabe mencionar que todo polímero que va ser usado de manera de disolución debe cumplir un cierto número de propiedades y características para cumplir su función: solubilidad en distintos disolventes, viscosidad adecuada, compatibilidad con otros aditivos y capacidad filmógena entre otros criterios.

2.2.2.3 Disolventes

Comúnmente se utilizan para dar solubilidad a las resinas sólidas de forma que se adquieran un líquido con la viscosidad apropiada para el proceso de impresión y coloración. Los disolventes pueden ser de diferentes naturalezas como por ejemplo orgánico o agua, o una mezcla de ambos.

Es común ver en toda formulación, la intervención de 3 ó 4 tipos de disolventes, que responden a las siguientes denominaciones disolvente verdadero, diluyente y retardaste. La diferencia más evidente entre ellos se basa en que el primero y el último disuelven por sí solos a las resinas, mientras que el diluyente necesita estar mezclado con un disolvente verdadero para alcanzar sus propiedades. El diluyente se usa para sumar y favorecer la evaporación de los disolventes verdaderos. Los componentes de las pinturas son:

- Acetona
- Acetato de etilo
- Tolueno
- Etanol
- Metoxipropanol
- Acetato de butilo
- Pigmentos
- Resina de colofonia
- Aditivos

El disolvente con mayor porcentaje de uso es el tolueno, el cual se halla en elevadas concentraciones ⁽⁸⁾. “Los plastificantes, casi siempre imprescindibles para la adecuada estabilidad de la solución resínica y de las propiedades filmógenas de la pintura, igualmente son de naturaleza muy variada ⁽⁸⁾. En cuanto a los aditivos se consideran productos de naturaleza muy variada como surfactantes, ceras, siliconas, antioxidantes, promotores de adhesión, etc.”. Su uso va muy unido al tipo de aplicación y a las exigencias del producto final que espera el cliente. ⁽⁸⁾

Tabla 6: Relación de evaporación de los disolventes

DISOLVENTE	EVAPORACION RELATIVA AL ÉTER (=1)
Acetona	2,1
Acetato de etilo	2,8
Tolueno	6
Acetato de isopropilo	4,2
Etanol	8
Acetato de butilo	12,5
n-propanol	17
Metoxipropanol	25
Etoxipropanol	43

Fuente: Determinación de ácido hipúrico en orina como indicador de exposición al tolueno en trabajadores de imprentas en los distritos de la provincia de Lima Rosmery junés olivera Cristina Lizbeth lookuy Avendaño Perú 2009

Tecnologías para el control de compuestos orgánicos volátiles

Se dice que la necesidad de la industria a la hora de controlar las emisiones de compuestos orgánicos volátiles se debe a cuatro factores:

- La disminución de los efectos adversos a la salud de la población.
- Cumplir los límites máximos permisibles establecidos por la legislación.
- Evitar daños al ambiente y a los recursos naturales.
- Recuperar materias primas o productos emitidos como emisiones⁽³⁰⁾.

En primer lugar, se debe tomar en cuenta que para conseguir una reducción en las emisiones de COVs a la atmósfera es efectuar una buena

caracterización y diferenciación de las emisiones para los siguientes objetivos:

- Determinar los caudales de las diferentes corrientes con su máximo, su mínimo y su caudal medio, su periodicidad y frecuencia.
- Determinar los COVs contenidos en las emisiones, así como la temperatura, la humedad y la presencia de polvo en la corriente de salida.
- Relacionar estos parámetros con los diferentes procesos realizados en la empresa⁽³⁰⁾

2.3 BASES LEGALES

2.3.1 Normas nacionales

En la actualidad en las diferentes organizaciones quienes controlan los límites máximos permisibles de las sustancias tóxicas o dañinas para el ser humano y para el ecosistema, se señala como Valor Límite de Exposición diaria al tolueno (VLA-ED) 50 ppm (192mg/m³)⁽⁴⁴⁾, y por lo tanto, el Valor Límite Biológico de Exposición al tolueno, con base en el metabolito bio indicador del ácido hipúrico, es de 1.6g/g Creatinina, valor que fue propuesto por la AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS en los Índices Biológicos de Exposición (Biological Exposure Indices, BEIs) del 2003.⁽⁴⁴⁾

Decreto Supremo N° 043-2007-EM

En el artículo 3 del Texto Único Ordenado de la Ley N° 26221, Ley Orgánica de Hidrocarburos, aprobado por el Decreto Supremo N° 042-2005-EM, establece que el Ministerio de Energía y Minas⁽³¹⁾ es “el encargado de elaborar, aprobar, proponer y aplicar la política del Sector, así como de dictar las demás normas pertinentes; siendo el Ministerio de Energía y Minas y el OSINERGMIN” los encargados de velar por el cumplimiento de la referida Ley⁽³¹⁾. Estando en espera la aprobación del Reglamento de Seguridad para las Actividades de Hidrocarburos, actualizando la normatividad vigente, con el propósito de preservar la integridad y la salud del personal; proteger a terceros individuos de eventuales riesgos; así como mantener las

instalaciones, equipos y otros bienes relacionados con las Actividades de Hidrocarburos, asegurando la normalidad y continuidad de las operaciones⁽³¹⁾

La Ley General de Salud N° 26842,

En el capítulo VII “De la Higiene y Seguridad en los Ambientes de Trabajo”⁽³²⁾, se ha estipulado, que quienes conduzcan o administren actividades de extracción, producción, transporte y comercio de bienes y servicios, cuales quiera que éstos sean, tienen que cumplir y adoptar las medidas necesarias para garantizar la protección de la salud y la seguridad de los trabajadores y terceras personas en sus instalaciones o ambientes de trabajo (Art. 100º), quedando claro que la protección de la salud y seguridad de los trabajadores es responsabilidad del titular de la actividad económica⁽³²⁾. Asimismo, esta ley, con la finalidad de eliminar discriminaciones en razón del rango de los trabajadores, con características en su edad o sexo, señala que las condiciones sanitarias de todo centro de trabajo deben ser uniformes y acordes con la naturaleza de la actividad (Art. 101º). Cabe resaltar que por mandato expreso de esta misma ley corresponde a la Autoridad de Salud la regulación de las condiciones de higiene y seguridad de las instalaciones, máquinas y cualquier otro elemento relacionado con el desempeño de actividades económicas en la industria (Art. 102º)⁽³²⁾

Ley N° 28611 Según el Artículo 1

En la referida ley se constituye en “norma ordenadora del marco normativo legal para la gestión ambiental en el Perú. Se han establecido normas básicas y principios para poder asegurar el efectivo ejercicio del derecho de los habitantes a un ambiente saludable, en equilibrio y adecuado para el pleno uso de la vida, así mismo el cumplimiento de contribuir a un efectivo cuidado ambiental y de proteger el ecosistema, así como sus componentes, con el propósito de poder elevar la calidad de vida de la población y conseguir el desarrollo sostenible del país”.

El Artículo 31 está descrito que: El Estándar de Calidad Ambiental - ECA es la medida que establece los niveles de concentración o de los grados de

elementos, sustancias tanto químicas como biológicas, presentes en el aire, agua o suelo, en su condición de cuerpo receptor, que no representa riesgo significativo para la salud de las personas ni al ambiente.

Según el Artículo 32: en este sentido el Límite Máximo Permissible - LMP, es una medida de los niveles y/o concentración del grado de elementos, sustancias tanto físicos, químicos y biológicos, que caracterizan a un efluente o una emisión, que al ser excedida por diferentes medios como el aire, agua, suelo puede causar daños a la salud, al bienestar humano y al ambiente.

Según el Artículo 118 donde señala sobre la Protección de la Calidad del Aire, nos habla al respecto, que a las autoridades públicas, en el ejercicio de sus funciones y atribuciones, adoptan o promuevan medidas para la prevención, vigilancia y control ambiental y epidemiológico, con la finalidad de poder asegurar la conservación, mejoramiento y recuperación de la calidad del aire ⁽³³⁾

2.3.2 Normas internacionales

El Consejo de Ministros de la Unión Europea aprobó, el 11 de marzo de 1999, la Directiva 1999/13/CE⁽³⁴⁾ que tiene por objeto prevenir o reducir los efectos directos o indirectos de las emisiones de compuestos orgánicos volátiles al medio ambiente, principalmente a la atmósfera, y los riesgos potenciales para la salud humana⁽³⁴⁾. “La citada Directiva ha considerado como necesaria una acción preventiva con el propósito de proteger la salud pública” y el medio ambiente de los efectos ocasionados por las emisiones particularmente nocivas derivadas del uso inadecuado de disolventes orgánicos y poder garantizar a los ciudadanos el derecho a un ambiente limpio y sano⁽³⁴⁾. Dentro de las medidas preventivas consiste en el registro de las instalaciones y procesos contemplados en la norma mencionada, siempre que no estén sujetos a autorización con arreglo a la legislación comunitaria o nacional⁽³⁴⁾. En cumplimiento de la mencionada Directiva se aprueba el Real Decreto 117/2003, de 31 de enero, sobre la limitación de emisiones de estos compuestos orgánicos volátiles debidos al uso de estos disolventes en determinadas actividades controladas, este decreto tiene

como finalidad la minimización de los efectos nocivos que sobre las personas y el medio ambiente.⁽³⁴⁾.

Tabla 7: Valores de referencia para solventes en aire

TLV – TWA	STEL
STEL Benceno 0,5 ppm	2,5 ppm
Tolueno 20 ppm	-
Xileno 100 ppm	150 ppm

Fuente: Unión Europea Directiva 1999/13/CE

Centro Comercial “Centro Lima”.

El centro comercial está ubicado en Av. Bolivia 148 - Cercado de Lima; Lima, Perú. Este cuenta con un aproximado de 600 puestos comerciales dedicados a la elaboración, y comercialización de productos publicitarios, donde se realizan servicios relacionados a la industria gráfica sobre todo lo relacionado a gigantografías de diferentes tamaños y en diversos materiales, en la investigación realizada se observó que los trabajadores que realizan esta actividad se exponen a: uso de una amplia gama de productos químicos tóxicos como son las tintas (que contienen elementos nocivos, desde pigmentos tóxicos, hasta disolventes), productos inflamables, trabajos con largas horas entre 10 a 12 horas al día y ambiente caluroso sobre todo en verano, los cuales muchos de ellos carecen de una adecuada ventilación, exposición a niveles muy altos de ruido y a radiaciones no ionizantes, tales como ultravioleta, láser, etc. Así como riesgo de incendio y explosión, tanto por los productos utilizados como por la propia electricidad estática.

El personal que trabaja en el área de imprenta no usa ninguna medida de protección personal como mascarillas, mandil, guantes, etc.

2.4. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS

2.4.1. Hipótesis general

Existe una concentración del ácido hipúrico en orina como indicador de la exposición al tolueno que afecta la salud de los trabajadores de imprentas del centro comercial “Centro Lima”

2.4.2 Hipótesis específicas

1. Existe una concentración de ácido hipúrico en orina como indicador de la exposición al tolueno en trabajadores en imprentas del centro comercial “Centro Lima” que se encuentra por encima de los valores referenciales permitidos.
2. Los trabajadores de imprentas del centro comercial “Centro Lima” presentan concentraciones de creatinina en orina por encima de los valores referenciales permitidos.
3. Existe una concentración de ácido hipúrico en orina como indicador de exposición al tolueno que se relaciona con los signos y síntomas que presentan los trabajadores de imprentas del centro comercial “Centro Lima”.

2.5. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES E INDICADORES

Tabla 8: Operacionalización de variables

VARIABLES	DIMENSIONES	INDICADORES	ESCALA
<p>VI</p> <p>Signos y síntomas de exposición al tolueno de los trabajadores de imprenta</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cefalea • Tos. • ardor en ojos • Somnolencia • Piel seca. • . Disminución de la audición. 	<p>Signos y síntomas</p> <p>Fuente: Santafé A.2012 (universidad central de Ecuador)</p>	<p>1.Nunca.</p> <p>2.Rara vez.</p> <p>3.Algunas veces.</p> <p>4.Casi siempre</p> <p>5.Siempre</p>
<p>VD</p> <p>Concentración de ácido hipúrico indicador de la exposición al tolueno</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Concentración de ácido hipúrico 2. Concentración de creatinina 	<p>Valores de Referencia</p>	<p>.1g/L – 0.2 g/L</p> <p>10 - 100 mg/dL</p>

2.6. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICO

1. **Efectos Tóxicos:** un efecto tóxico es el que es ocasionado por uno o varios agentes tóxicos sobre un organismo humano, población o comunidad que se manifiesta por cambios biológicos. “Su grado de peligrosidad se evalúa por una escala de intensidad o severidad y su magnitud está relacionada con la dosis (cantidad de sustancia administrada, expresada generalmente por unidad de peso corporal) o la concentración (sustancia aplicada en el medio) del agente tóxico”.
2. **Toxicidad:** se refiere a la capacidad o característica de una sustancia de causar daño o perjuicio en un órgano determinado, alterar los procesos bioquímicos o alterar un sistema enzimático.
3. **Contaminación:** Es la introducción de sustancias u otros elementos físicos en un medio que provocan que éste sea inseguro o no apto para su uso.
4. **Exposición:** Acción de “estar expuesto a una situación peligrosa o a vista de algo”.
5. **Intoxicación:** Una intoxicación se produce por “exposición, ingestión, inyección o inhalación de una sustancia tóxica siempre y cuando sea de composición química ya que si el compuesto” es natural se le llamara ingesta excesiva y esto por cualquier sustancia sea natural, químico, procesado o creado.
6. **Prevención:** “Prevención es la acción y efecto de prevenir (preparar con antelación lo necesario para un fin, anticiparse a una dificultad”, prever un daño, avisar a alguien de algo).
7. **Solvente:** “Sustancia que es capaz de destruir la agregación de las moléculas de un cuerpo soluble. Un significado más amplio de la palabra es aquel componente que se halla en mayor proporción en una mezcla homogénea”.

8. **Tolueno:** El tolueno es una sustancia nociva, aunque su toxicidad es muy inferior a la del benceno. "Puede afectar al sistema nervioso. Hidrocarburo líquido, es disolvente y diluyente, semejantes al benceno, que se utiliza en la preparación de colorantes (composición de tintas), están muy extendido en los procesos de impresión de huecograbado". Tiene riesgo de incendio, muy inflamable y sus vapores forman mezclas muy explosivas.
9. **Signos:** Los signos clínicos (también signos) son las manifestaciones objetivas, clínicamente fiables, y observadas en la exploración médica, es decir, en el examen físico del paciente.
10. **Síntomas:** Son los elementos subjetivos, señales percibidas únicamente por el paciente como, por ejemplo, el dolor, la debilidad y el mareo.
11. **Acido hipúrico:** Es un metabolito derivado del tolueno, es de utilidad para confirmar intoxicación aguda o crónica del tolueno.
12. **Creatinina.:** La creatinina es un producto de desecho en la sangre. Viene de proteína en su dieta y la descomposición normal de los músculos de su cuerpo. La creatinina se elimina de la sangre por los riñones y luego sale del cuerpo en la orina. Si tiene enfermedad de los riñones, el nivel de creatinina en la sangre aumenta.

CAPITULO III METODOLOGÍA

3.1. TIPO Y NIVEL DE INVESTIGACIÓN

3.1.1. Tipo de la investigación

Descriptiva y experimental

3.1.2. Nivel de la investigación

Aplicativo y correlacional

3.2. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Diseño experimental

3.3. POBLACIÓN Y MUESTRA DE LA INVESTIGACIÓN

3.3.1. Población

La población estuvo constituida por los trabajadores del Centro Comercial “Centro Lima” ubicado en el departamento de Lima.

3.3.2. Muestra

Se selecciona a 30 trabajadores que laboran en imprentas.

3.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

PROCEDIMIENTO:

La ficha de recolección de datos se realizó las encuestas a los trabajadores de la imprenta para recopilar la información sobre los signos y síntomas relacionados a exposición al tolueno.

El proceso de encuesta permitió al investigador recolectar todos los datos necesarios para relacionar las variables de estudio, teniendo en cuenta que en el centro comercial realiza actividades laborales usando pinturas que contiene solventes perjudiciales para la salud, lo que hace que los trabajadores estén expuestos a concentraciones excesivas de tolueno.

En el procedimiento experimental se realizan el análisis de ácido hipúrico, estas muestras fueron realizadas en el laboratorio Cicotox de la facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Mayor de San Marcos, dichos resultados fueron recopilados en respectivos informes de ensayo para ser evaluados estadísticamente.

Para el análisis de creatinina se realizó en el laboratorio del servicio académico asistencial de la misma facultad. En el desarrollo de los análisis se siguieron los procedimientos estandarizados según el protocolo de trabajo, se usaron los materiales y reactivos óptimos para encontrar la concentración de ácido hipúrico y creatinina en las 30 muestra de orina.

3.4.1 Técnica

Cromatografía Líquida de alta Eficiencia

La cromatografía líquida de alta eficacia o high performance liquid chromatography (HPLC) es un tipo de cromatografía en columna utilizada frecuentemente en bioquímica y química analítica. También se la denomina a veces cromatografía líquida de alta presión o cromatografía líquida de alta resolución (high pressure liquid chromatography) (HPLC). El fundamento del HPLC consiste en separar los componentes de una mezcla basándose en diferentes tipos de interacciones químicas entre las sustancias analizadas y la columna cromatografía.

Método colorimétrico de Jaffe modificado para la determinación de creatinina en orina

Este método se fundamenta en la reacción de la creatinina con el picrato alcalino en medio tamponado, previa desproteínización con ácido pícrico, obteniéndose un cromógeno que se mide a 510 nm

3.4.2 Instrumentos

Equipo de cromatografía líquida de alta resolución con detector de Ultravioleta-Visible de diodos de Array. HPLC AGILENT Serie 1200.

- Espectrofotómetro UV-VIS

3.4.2.1. Ficha de recolección de datos (Cuestionario)

El instrumento del presente estudio fue elaborado por los autores para la prueba de estudio y su validación fue realizada y aprobada a través de la técnica del juicio de expertos. La ficha de evaluación se desarrolló en bases a los indicadores con sus respectivos criterios, dicho juicios de expertos tuvieron una mínima y máxima calificación (Ver anexos)

Los expertos fueron tres Químicos Farmacéuticos, especialistas y con amplia experiencia en el campo de la toxicología.

Tabla 9: Resumen de Resultados Juicio de expertos

Juez experto	Puntuación	Condición
Q.F Mendoza Céspedes Herles	46	Aplicar
Q.F Aranguren Belaunde Luis Antonio	48	Aplicar
Q.F Ninantay de la Vega Florencio	45	Aplicar

PUNTUACION VALIDO, APLICAR (41-50)

Fuente: elaboración propia.

Dicha revisión dio como resultado que el instrumento fuese considerado válido y aplicable presentándose concordancia entre los tres expertos.

3.5. MATERIALES Y REACTIVOS

Materiales

- Frascos de polietileno estériles.
- Viales HPLC
- Filtros Millipore tipo HAWP, HA de 0,45 μ m 47 mm, para filtración de disolventes orgánicos.
- Jeringas descartables de 10 ml
- Filtros adaptables a jeringas de 0,45 μ m para la filtración de la orina.
- Tubos de ensayo
- Matraces volumétricos de 10 y 100 mL
- Micropipetas
- Pipetas volumétricas de 5 y de 10 mL
- Guantes quirúrgicos
- Matraz de 500 mL

Reactivos

Todos los reactivos utilizados tuvieron la especificación "Para análisis" y el agua fue ultra pura.

- Metanol para cromatografía líquida
- Ácido acético glacial
- Ácido clorhídrico concentrado
- Ácido hipúrico
- Columna rellena de sílice funcionalizada con octadecilsilano de 15cm x 4,6mm x 5 μ m.
- Pre columna de sílice funcionalizada con octadecilsilano.
- Bomba de vacío, para la filtración de disolventes.
- Balanza Analítica.
- Refrigeradora
- Ácido pícrico 41.4 milimoles/L
- Buffer Glicina/Hidróxido de sodio 1 mol/L, pH final: 12.4
- Solución de creatinina 20 g/L

3.6. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL



Figura 5: Toma y transporte de muestras

Se emplearon una de ficha de recolección de datos (Encuesta), la cual permitió conocer los signos y síntomas de los trabajadores de imprenta del centro comercial Centro Lima, teniendo el criterio de los estándares referidos por la OMS.

En el procedimiento experimental se realizó el Análisis de ácido hipúrico en el Centro de Información de control Toxicológico y apoyo a la gestión ambiental (CICOTOX) de la facultad de farmacia y Bioquímica de la Universidad Mayor de San Marcos (UNMSM). El análisis de Creatinina se realizó en el laboratorio del servicio académico asistencial de la misma Facultad. En el desarrollo de los análisis se siguieron los procedimientos estandarizados según el protocolo de trabajo, se usó los materiales y reactivos óptimos para encontrar la concentración de ácido hipúrico y creatinina en las 30 muestras de orina respectivamente.

3.6.1 Toma y transporte de muestras

Se recolectó la orina de los trabajadores de imprenta del centro comercial Centro Lima en recolectores de orina, en donde se tomó una alícuota de 30mL en frascos estériles para ser trabajadas en el momento indicado. Las muestras fueron acidificadas mediante adición de ácido clorhídrico

concentrado hasta alcanzar pH=1 y se conservaron a 4°C hasta el momento de su análisis, que se realizó antes de 8 días a partir de la toma de muestra.

3.6.2 Medidas de seguridad en la manipulación de muestras biológicas:

Para evitar contaminación con las muestras se utilizaron los siguientes implementos de seguridad: Guantes de látex descartables, mascarillas quirúrgicas, lentes protectores, mandil.

- Tomar las medidas de bioseguridad, para evitar la contaminación, lavado de manos antes y después de cada análisis empleando jabón bactericida.
- Se descontaminó la zona a utilizar con alcohol 70°.
- Se contó con depósitos y bolsas de bioseguridad para desechar todo el material contaminado generado durante el análisis, el cual dispuesto por una empresa especializada en la eliminación de residuos peligrosos.

“Al término de los ensayos, los materiales contaminados y remanentes de muestras fueron almacenados en depósitos de bioseguridad adecuados para luego ser retirados y eliminados”.

3.6.3 Preparación de la muestra

Antes de proceder al análisis se esperó hasta que la muestra alcance la temperatura ambiente. La orina se homogenizó por agitación y se filtró utilizando un filtro de 0,45µm para evitar que pasen a la columna sólidos que puedan estropearla. “Se depositó en el vial HPLC aproximadamente 1mL de orina filtrada y se inyectó directamente en el cromatógrafo sin ningún tratamiento adicional”

Preparación de patrones y curva de calibración

Se pesaron aproximadamente 0,200 g de ácido hipúrico, se disolvieron en la cantidad mínima posible de metanol (3mL) “con la ayuda de un baño de ultrasonidos y se aforo con agua hasta un volumen total de 50mL. La concentración resultante es de 4 g/L de ácido hipúrico”.

Estándares para la curva de calibración de ácido hipúrico

“A partir de la disolución de trabajo y por las diluciones apropiadas con agua se preparan cuatro patrones de calibración (0.4, 0.8, 1.5 y 2g/L) que cubrieron el intervalo de concentraciones de las muestras a analizar” y encontrándose, siempre que sea posible, dentro del intervalo lineal de calibración.

3.6.6 Curva de calibración

Se trazó una curva de calibración para cada analito representando las lecturas en altura de pico obtenidas para los patrones de calibración frente a sus respectivas concentraciones en g/L.

Lecturas en el equipo

“Se colocaron los viales en el autosampler del equipo HPLC AGILENT 1200 en las posiciones previamente programadas para el método: un blanco, 4 estándares, y las muestras a analizar Se realizaron las lecturas en el equipo HPLC AGILENT 1200, previamente optimizado”.

Condiciones cromatográficas

Las condiciones cromatográficas empleadas fueron las siguientes:

- Columna: de sílice funcionalizada con octadecilsilano de 15 cm x 4,6 mm
- Pre columna: de sílice funcionalizada con octadecilsilano.
- Flujo: 1 mL/minuto
- Temperatura: 40 °C
- Eluyente: Solución de ácido acético glacial al 1% y metanol HPLC (70:30)
- Volumen de inyección: 2µL

Cálculos

“La concentración de ácido hipúrico en cada muestra, expresada en gramos por litro de orina, se determinó directamente por interpolación de la lectura obtenida en la curva de calibración”.

Análisis de creatinina

“En tubos de fotocolorímetro, se mezclaron por inversión, se incubaron por 20 minutos a temperatura ambiente de la siguiente manera”:

Tabla 10: Distribución experimental análisis de creatinina

	BLANCO	ESTANDAR	MUESTRA
Estándar	...	0.5 mL
Orina	0.5mL
Agua destilada	1 mL	0.5mL	0.5mL
Reactivo 1	2 mL	2 mL	2 mL
Reactivo 2	0.5mL	0.5mL	0.5mL

Lectura en el equipo: espectrofotómetro UV-VIS el cual fue calibrado a una longitud de onda de 510nm.

3.7. TÉCNICAS ESTADÍSTICAS DE ANÁLISIS DE DATOS

El análisis estadístico de los datos de realizaron utilizando el programa SPSS. Versión 24 y el programa Microsoft Excel 2013 para Windows.

CAPITULO IV RESULTADOS

4.1. RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN

Tabla 11: Valores de concentración de ácido hipúrico y creatinina

Nº Código	Nº ANÁLISIS	Cuantificación de Ácido Hipúrico (g/L)	Creatinina en Orina (mg/dL)
001	84978	2,01	200,3
002	84979	0,93	20,5
003	84980	0,98	126,2
004	84981	0,43	123,5
005	84982	0,67	56,0
006	84983	1,11	49,6
007	84984	0,59	159,9
008	84985	1,87	112,0
009	84986	0,62	238,3
010	84987	0,45	75,0
011	84988	0,29	59,1
012	84989	1,23	34,4
013	84990	0,78	88,6
014	84991	0,96	107,4
015	84992	0,18	183,1
016	84993	0,46	140,5
017	84994	0,43	79,8
018	84995	0,21	130,6
019	84996	0,54	84,9
020	84997	0,77	141,0
021	84998	0,49	83,4
022	84999	0,77	168,2
023	85000	0,49	110,4
024	85001	0,56	97,5
025	85002	0,06	171,8
026	85003	2,21	148,0
027	85004	0,51	134,9
028	85005	0,18	83,9
029	85006	0,43	58,1
030	85007	0,26	223,7

Fuente: elaboración propia

Valores de ácido hipúrico y creatinina encontrados en la orina de los trabajadores de área de imprenta del centro comercial Centro Lima. Donde la concentración mínima para ácido hipúrico fue: 0.06 (g/L) y para creatinina: 20,5 (mg/dL) y la concentración máxima fue para ácido hipúrico 2.21(g/ L) y para creatinina 223.7 (mg/dl)

Tabla 12: Análisis descriptivo de las encuestas realizadas a los trabajadores de la Galería Centro Lima

Estadísticos		
EDAD		
N	Válido	30
	Perdidos	0
Media		27.43
Mediana		26.00
Moda		25
Desviación estándar		6.663
Mínimo		17
Máximo		46

Fuente: elaboración propia

Tabla 13: Distribución de edades de los trabajadores

Grupos de Edad					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Trabajadores hasta los 25 Años	14	46.7	46.7	46.7
	Trabajadores entre 26 y 40 años	15	50.0	50.0	96.7
	Trabajadores con más de 40 años	1	3.3	3.3	100.0
	Total	30	100.0	100.0	

Fuente: elaboración propia

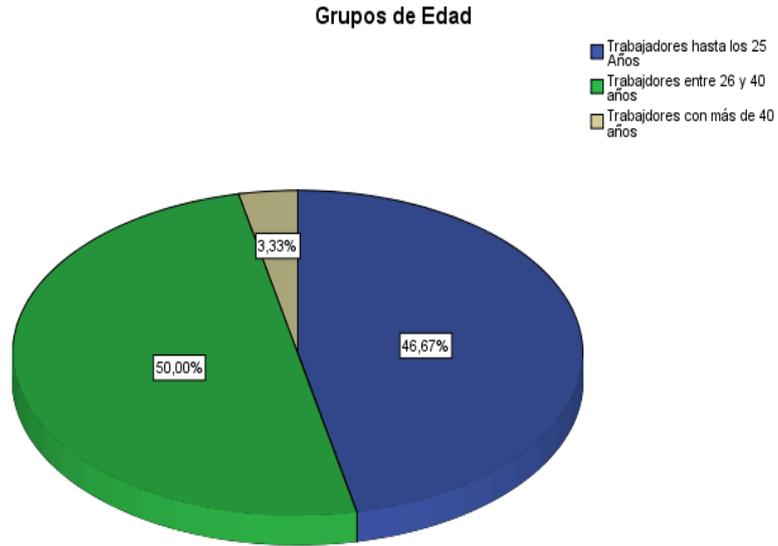


Figura 6: Valor porcentual de edades de los trabajadores

La **tabla 13** y la **figura 6** Representan el porcentaje de edades de los trabajadores encuestados los cuales fueron en un 50% trabajadores entre 26 y 40 años

Tabla 14: Distribución del sexo de los trabajadores

SEXO					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Masculino	21	70.0	70.0	70.0
	Femenino	9	30.0	30.0	100.0
	Total	30	100.0	100.0	

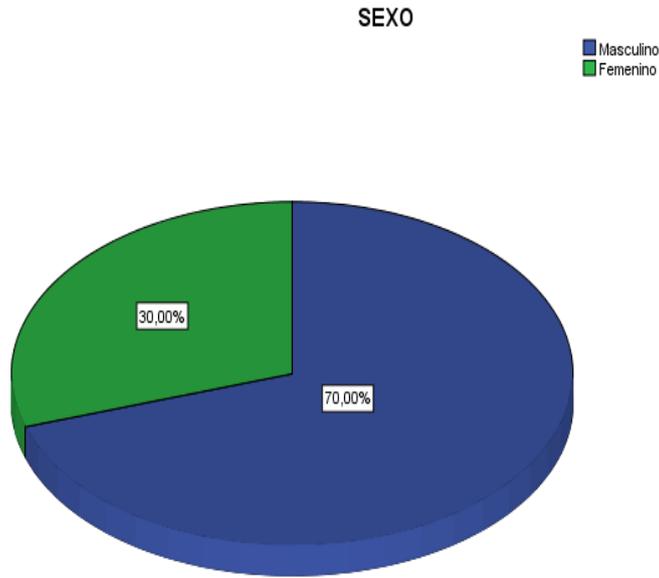


Figura 7: Valor porcentual del sexo de los trabajadores

La tabla 14 y la figura 7 Representan el porcentaje del sexo de los trabajadores encuestados los cuales fueron en un 70% trabajador del sexo masculino.

Tabla 15: Distribución del oficio u ocupación de los trabajadores

OCUPACIÓN U OFICIO					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Maquinista	9	30.0	30.0	30.0
	Diseño Gráfico	10	33.3	33.3	63.3
	Impresión	1	3.3	3.3	66.7
	Cotización y Ventas	7	23.3	23.3	90.0
	Instalación y Acabados	3	10.0	10.0	100.0
	Total	30	100.0	100.0	

OCUPACIÓN U OFICIO

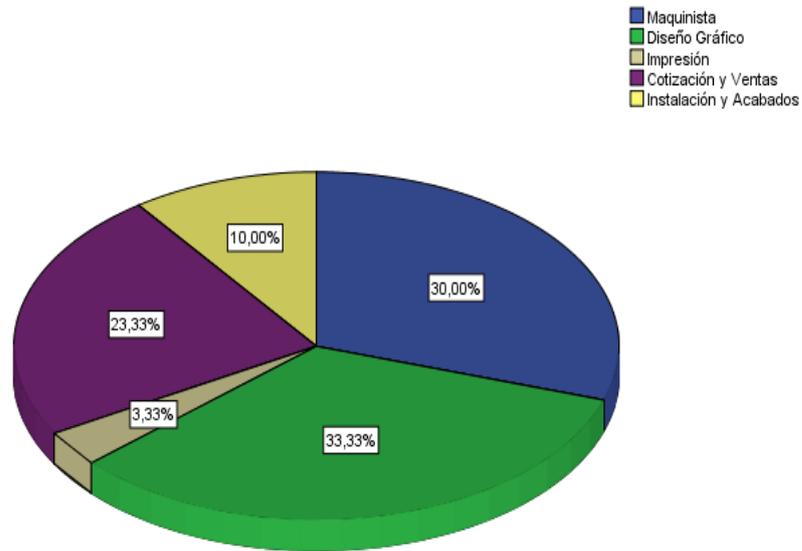


Figura 8: Valor porcentaje del oficio u ocupación de los trabajadores

La tabla 15 y la figura 8 Representan el porcentaje del oficio u ocupación de los trabajadores encuestados los cuales en un 33.3% se dedican al diseño gráfico.

Tabla 16: Distribución del estado civil de los trabajadores

ESTADO CIVIL					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Soltero	20	66.7	66.7	66.7
	Casado	10	33.3	33.3	100.0
	Total	30	100.0	100.0	

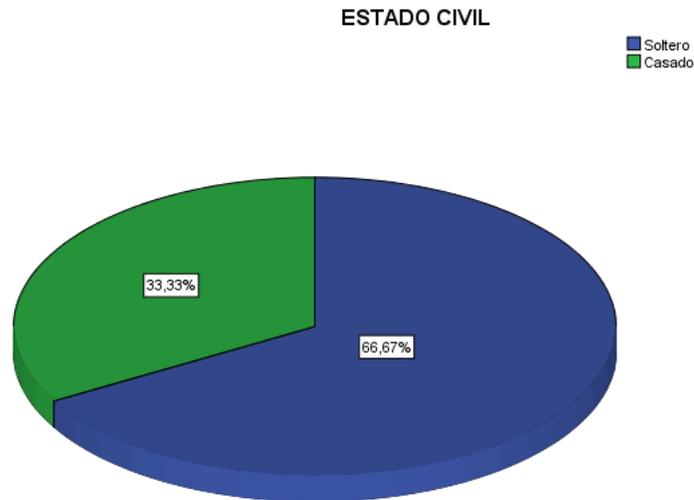


Figura 9: Valor porcentaje del estado civil de los trabajadores

La tabla 16 y la figura 9 Representan el porcentaje del estado civil de los trabajadores encuestados los cuales en un 66.67% son solteros.

Tabla 17: Distribución de años de labor de los trabajadores

AÑOS DE LABOR					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	De 0 a 2 años	15	50.0	50.0	50.0
	Más de 2 años, hasta 4 años	10	33.3	33.3	83.3
	Más de 4 años, hasta 6 años	2	6.7	6.7	90.0
	Más de 6 años, hasta 8 años	2	6.7	6.7	96.7
	Más de 8	1	3.3	3.3	100.0
	Total	30	100.0	100.0	

AÑOS DE LABOR

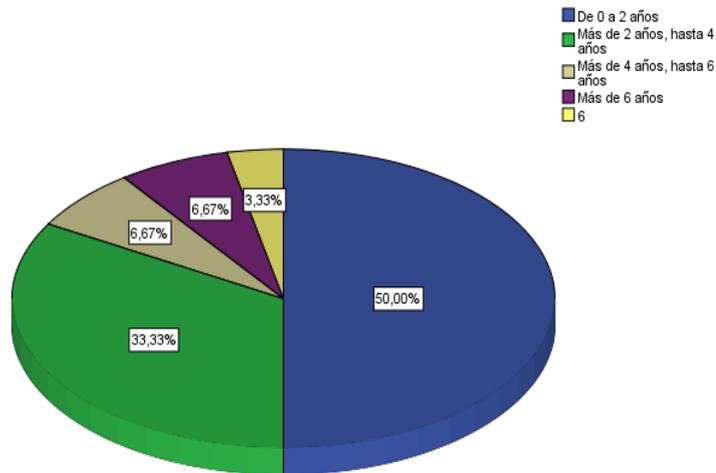


Figura 10: Valor porcentaje de años de labor de los trabajadores

La tabla 17 y la figura 10 Representan el porcentaje de la cantidad de años de labor de los trabajadores encuestados los cuales en un 50% tiene de 0 a 2 años laborando.

Tabla 18: Distribución del uso de medidas de protección usadas por los trabajadores

Usa: guantes, lentes, uniforme, mascarilla, otros					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje No usan protección	Porcentaje total
Válido	No	30	100.0	100.0	100.0

Usa: guantes, lentes, uniforme, mascarilla, otros

■ No

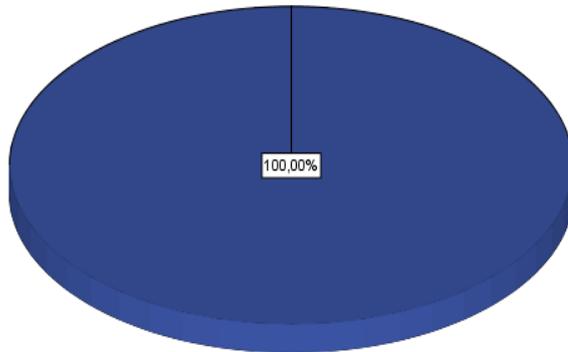


Figura 11: Valor porcentaje del uso de medidas de protección de los trabajadores

La tabla 18 y la figura 11 Representan el porcentaje del uso de medidas de protección de trabajadores encuestados los cuales en un 100% no usan guantes, lentes, uniforme, mascarilla, otros.

Tabla 19: Distribución de los hábitos de los trabajadores

Hbito: bebidas alcohólicas					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	4	13.3	13.3	13.3
	No	22	73.3	73.3	86.7
	A veces	4	13.3	13.3	100.0
	Total	30	100.0	100.0	

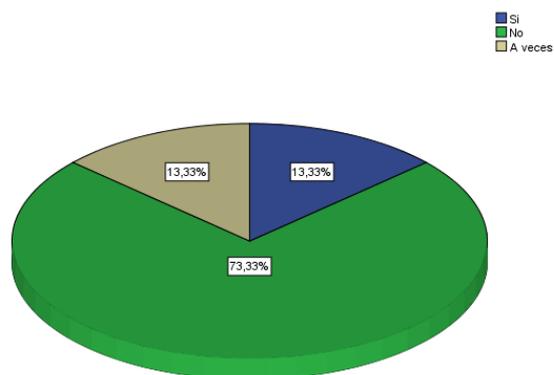


Figura 12: Valor porcentaje del hábito del consumo de alcohol

La tabla 19 y la figura 12 Representan el porcentaje los hábitos de los trabajadores encuestados los cuales en un 73.33% no fuma y toma Alcohol ni medicamentos.

Tabla 20: Distribución de los síntomas de tos de los trabajadores

¿Usted ha presentado o presenta tos ?					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Nunca	15	50.0	50.0	50.0
	Rara vez	8	26.7	26.7	76.7
	Algunas veces	5	16.7	16.7	93.3
	Casi siempre	2	6.7	6.7	100.0
	Total	30	100.0	100.0	

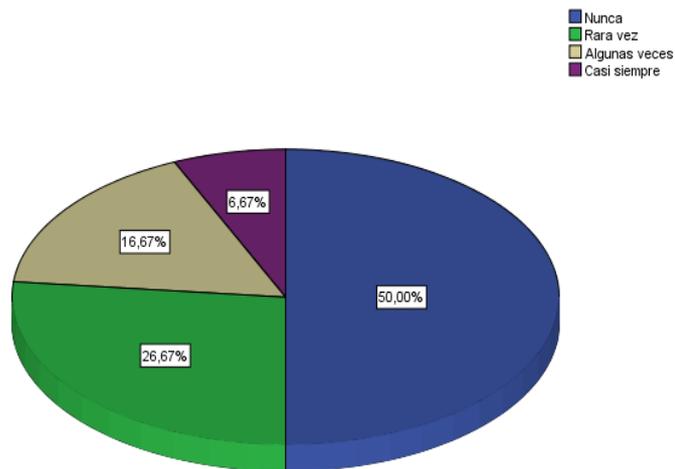


Figura 13: Valor porcentaje de los síntomas de tos de los trabajadores

La tabla 20 y la figura 13 Representan el porcentaje Distribución de los síntomas de tos de los trabajadores encuestados los cuales en un 50 % no presentan estos síntomas, sin embargo el 26,67% rara vez lo presenta y solo el 6.67 % reporta manifestarlos casi siempre.

Tabla 21: Distribución de los síntomas de dolor de garganta de los trabajadores

¿Ud. presenta o ha presentado dolor de garganta constantemente?					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Nunca	14	46.7	46.7	46.7
	Rara vez	4	13.3	13.3	60.0
	Algunas veces	10	33.3	33.3	93.3
	Casi siempre	2	6.7	6.7	100.0
	Total	30	100.0	100.0	

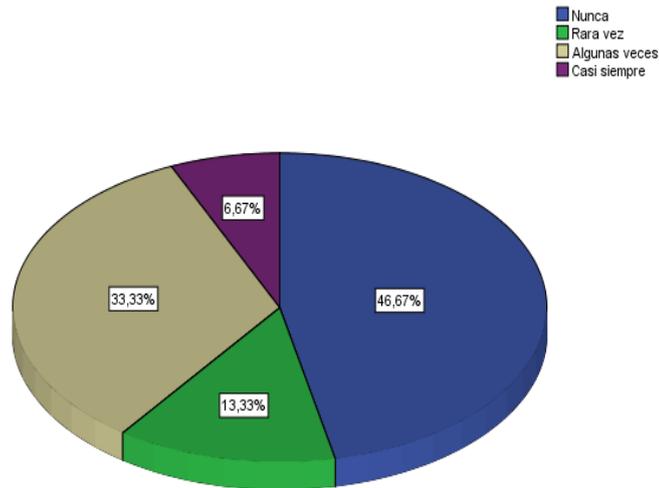


Figura 14: Valor porcentaje de los síntomas de dolor de garganta de los trabajadores

La tabla 21 y la figura 14 Representan el porcentaje distribución del dolor de garganta de los trabajadores encuestados los cuales en un 46.7% no presentan estos síntomas, sin embargo, el 13.3% rara vez lo presenta y solo el 6.6% reporta manifestarlos casi siempre.

Tabla 22: Distribución de los síntomas de dolor de cabeza de los trabajadores

¿Ud. Presenta dolor de cabeza?					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Nunca	7	23.3	23.3	23.3
	Rara vez	8	26.7	26.7	50.0
	Algunas veces	8	26.7	26.7	76.7
	Casi siempre	5	16.7	16.7	93.3
	Siempre	2	6.7	6.7	100.0
	Total	30	100.0	100.0	

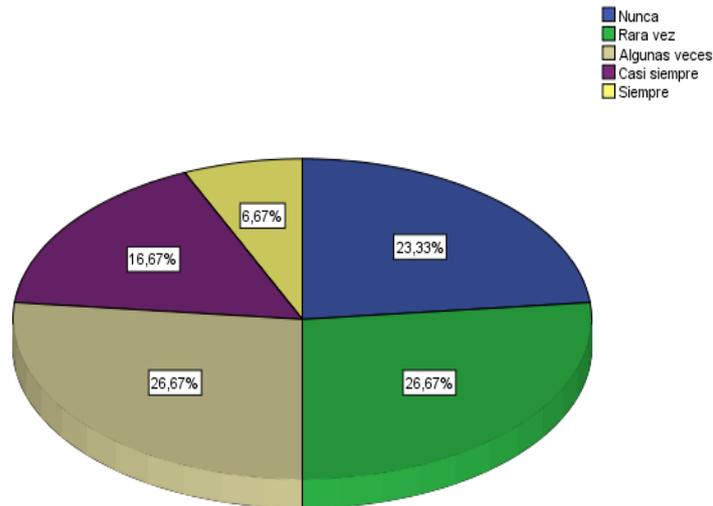


Figura 15: Valor porcentaje de los síntomas dolor de cabeza manifestado por los trabajadores

La tabla 22 y la figura 15 Representan el porcentaje de distribución de del dolor de cabeza de los trabajadores encuestados los cuales en un 23% no presentan estos síntomas, sin embargo, el 26,67% rara vez lo presenta y solo el 16,67 % reporta manifestarlos casi siempre.

Tabla 23: Distribución de los síntomas olvido de las cosas o es olvidadizo de los trabajadores

¿Ud. olvida las cosas frecuentemente o es olvidadizo?					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Nunca	11	36.7	36.7	36.7
	Rara vez	7	23.3	23.3	60.0
	Algunas veces	11	36.7	36.7	96.7
	Casi siempre	1	3.3	3.3	100.0
	Total	30	100.0	100.0	

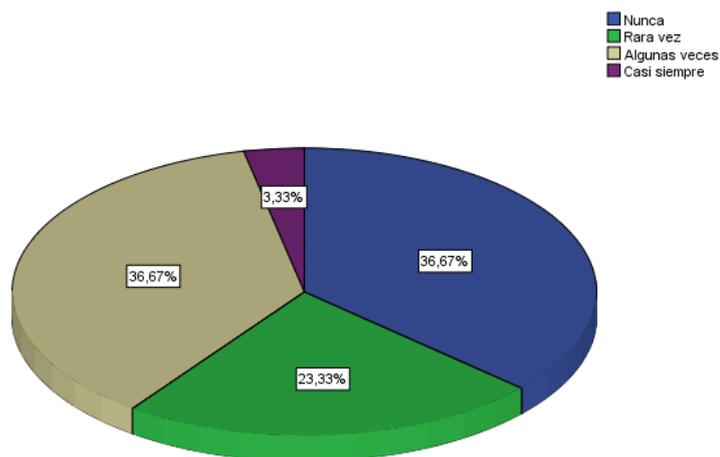


Figura 16: Valor porcentaje de los síntomas de olvido de los trabajadores

La tabla 23 y la figura 16 Representan el porcentaje de distribución de u olvido de los trabajadores encuestados los cuales en un 36.67% no presentan estos síntomas, sin embargo el 23.33% rara vez lo presenta y solo el 3.33 % reporta manifestarlos casi siempre.

Tabla 24: Distribución de los síntomas temblores o pérdida de la coordinación de los trabajadores

¿Presenta temblores o pérdida de la coordinación?					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Nunca	17	56.7	56.7	56.7
	Rara vez	7	23.3	23.3	80.0
	Algunas veces	6	20.0	20.0	100.0
	Total	30	100.0	100.0	

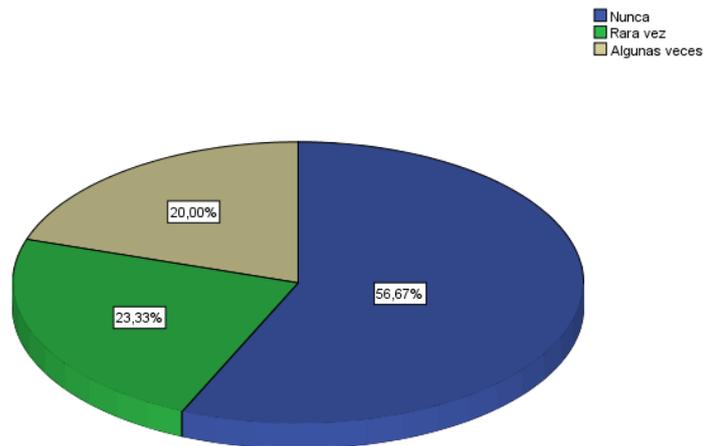


Figura 17: Valor porcentaje de los síntomas de temblores o pérdida de la coordinación de los trabajadores

La tabla 24 y la figura 17 Representan el porcentaje de distribución temblores o pérdida de la coordinación de los trabajadores encuestados los cuales en un 56.67% no presentan estos síntomas, sin embargo el 23.33% rara vez lo presenta y solo el 20% alguna veces.

Tabla 25: Distribución de los síntomas de alteraciones del sueño de los trabajadores

¿A menudo se despierta costándole luego conciliar el sueño?					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Nunca	11	36.7	36.7	36.7
	Rara vez	7	23.3	23.3	60.0
	Algunas veces	11	36.7	36.7	96.7
	Casi siempre	1	3.3	3.3	100.0
	Total	30	100.0	100.0	

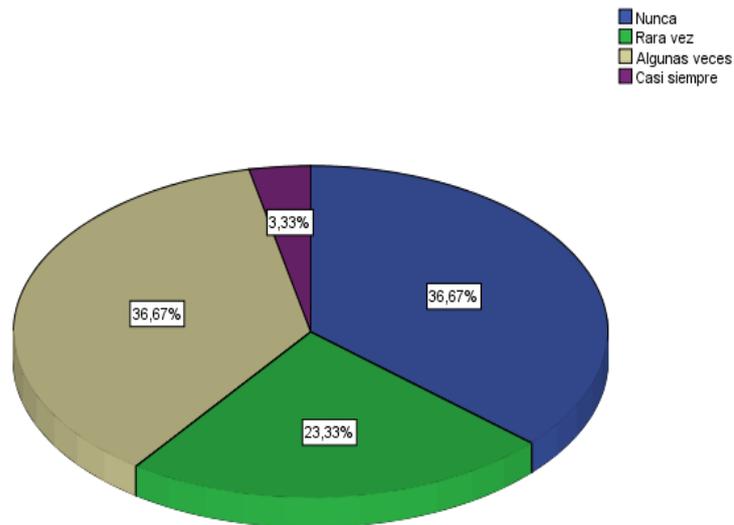


Figura 18: Valor porcentaje de los síntomas de alteraciones del sueño de los trabajadores

La tabla 25 y la figura 18 Representan el porcentaje de distribución de alteraciones del sueño de los trabajadores encuestados los cuales en un 36.6% no presentan estos síntomas, sin embargo, el 23.33% rara vez lo presenta y solo el 3.3% reporta manifestarlos casi siempre.

Tabla 26: Distribución de los problemas de ardor o picor en los ojos en los trabajadores

¿Ha presentado ardor o picor en los ojos?					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Nunca	5	16.7	16.7	16.7
	Rara vez	7	23.3	23.3	40.0
	Algunas veces	13	43.3	43.3	83.3
	Casi siempre	4	13.3	13.3	96.7
	Siempre	1	3.3	3.3	100.0
	Total	30	100.0	100.0	

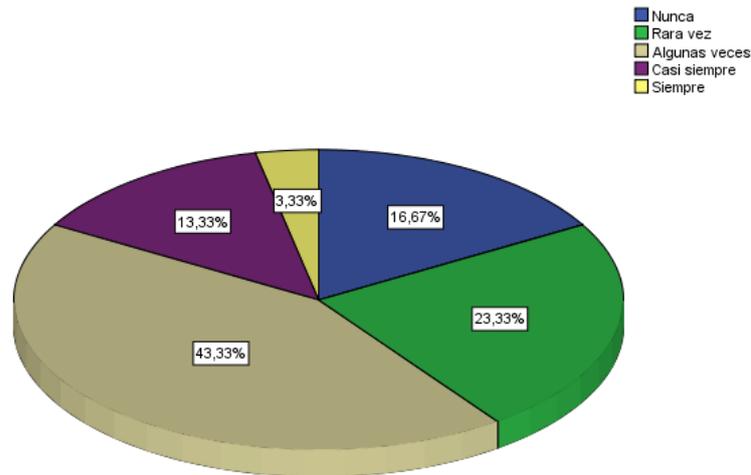


Figura 19: Valor porcentaje de los problemas ardor o picor en los ojos en los trabajadores

La tabla 26 y la figura 19 Representan el porcentaje de distribución de problemas ardor o picor en los ojos en los trabajadores encuestados los cuales en un 16.67% no presentan estos síntomas, sin embargo, el 23.33% rara vez lo presenta y solo el 13.33% reporta manifestarlos casi siempre.

Tabla 27: Distribución de los síntomas disminución o pérdida del apetito de los trabajadores

¿Ud. ha presentado disminución o pérdida del apetito?					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Nunca	18	60.0	60.0	60.0
	Rara vez	8	26.7	26.7	86.7
	Algunas veces	3	10.0	10.0	96.7
	Casi siempre	1	3.3	3.3	100.0
	Total	30	100.0	100.0	

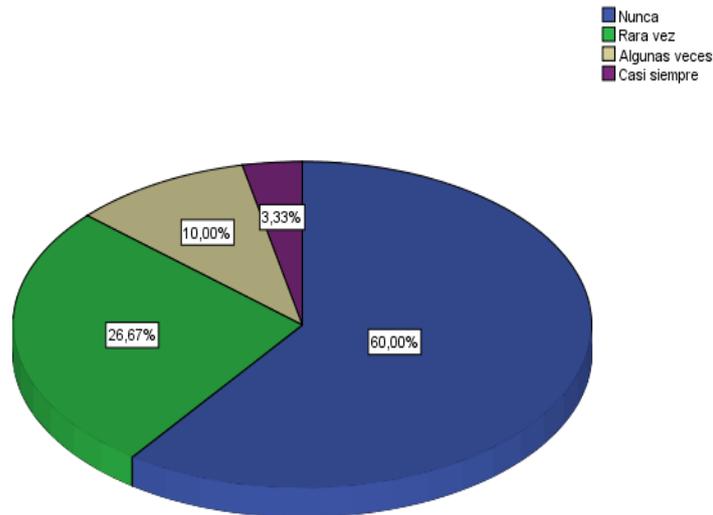


Figura 20: Valor porcentaje de los síntomas disminución o pérdida del apetito de los trabajadores

La tabla 27 y la figura 20 Representan el porcentaje de distribución de disminución o pérdida del apetito en los trabajadores encuestados los cuales en un 60% no presentan estos síntomas, sin embargo, el 26.67% rara vez lo presenta y solo el 3.33% reporta manifestarlos casi siempre.

Tabla 28: Distribución de los signos de sequedad de la piel de los trabajadores

¿Presenta sequedad de la piel?					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Nunca	9	30.0	30.0	30.0
	Rara vez	9	30.0	30.0	60.0
	Algunas veces	8	26.7	26.7	86.7
	Casi siempre	4	13.3	13.3	100.0
	Total	30	100.0	100.0	

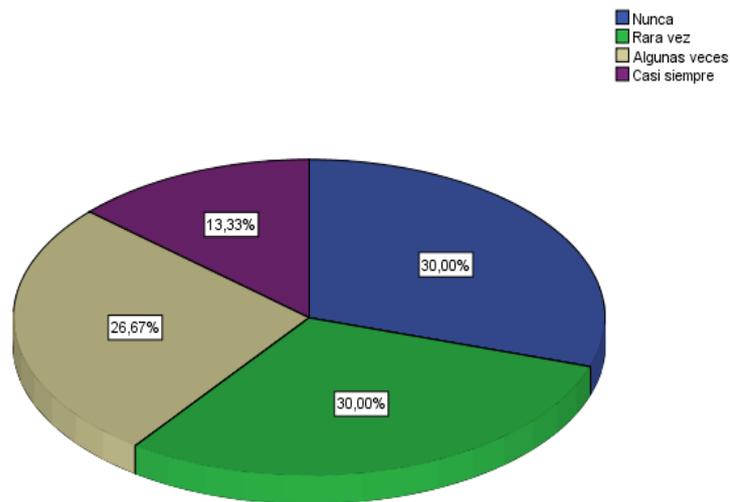


Figura 21: Valor porcentaje de los signos de sequedad de la piel de los trabajadores

La tabla 28 y la figura 21 Representan el porcentaje de distribución de signos de sequedad de la piel en los trabajadores de imprentas encuestados los cuales en un 30% no presentan estos síntomas, sin embargo, el 30% rara vez lo presenta y solo el 13.33% reporta manifestarlos casi siempre.

Tabla 29: Distribución de los problemas de disminución de la audición manifestados por los trabajadores

¿Padece Ud. Disminución de la audición?					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Nunca	21	70.0	70.0	70.0
	Rara vez	3	10.0	10.0	80.0
	Algunas veces	4	13.3	13.3	93.3
	Casi siempre	2	6.7	6.7	100.0
	Total	30	100.0	100.0	

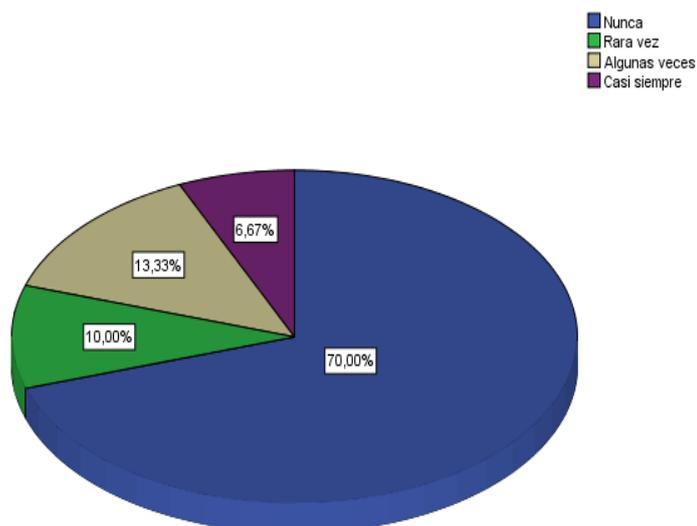


Figura 22: Valor porcentaje de los problemas de disminución de la audición de los trabajadores

La tabla 29 y la figura 22 Representan el porcentaje de distribución de problemas auditivos en los trabajadores encuestados los cuales en un 70% no presentan estos síntomas, sin embargo el 10% rara vez lo presenta y solo el 6.7% reporta manifestarlos casi siempre.

Tabla 30: Distribución de los síntomas hepáticos de los trabajadores

¿Ud. presenta o ha presentado problemas del hígado?					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Nunca	22	73.3	73.3	73.3
	Rara vez	4	13.3	13.3	86.7
	Algunas veces	2	6.7	6.7	93.3
	Casi siempre	2	6.7	6.7	100.0
	Total	30	100.0	100.0	

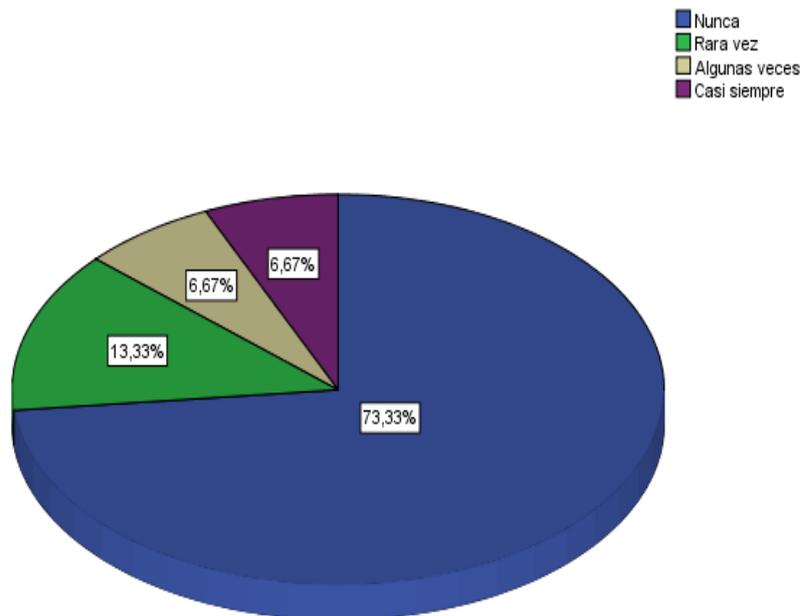


Figura 23: Valor porcentaje de los síntomas hepáticos de los trabajadores

La tabla 30 y la figura 23 Representan el porcentaje de distribución de hepáticos de los trabajadores encuestados los cuales en un 73.3% no presentan estos síntomas, sin embargo, el 13,3% rara vez lo presenta y solo el 6.7% reporta manifestarlos casi siempre.

Tabla 31: Porcentaje de signos y síntomas de los trabajadores con niveles altos de Ácido hipúrico

	Tos	Dolor Garganta	Cefalea	Ardor o picor en los ojos	Sequedad de la piel
Algunas veces	19%	35%	27%	46%	23%
Casi siempre	4%	8%	15%	12%	15%
Siempre	0%	0%	8%	4%	0%

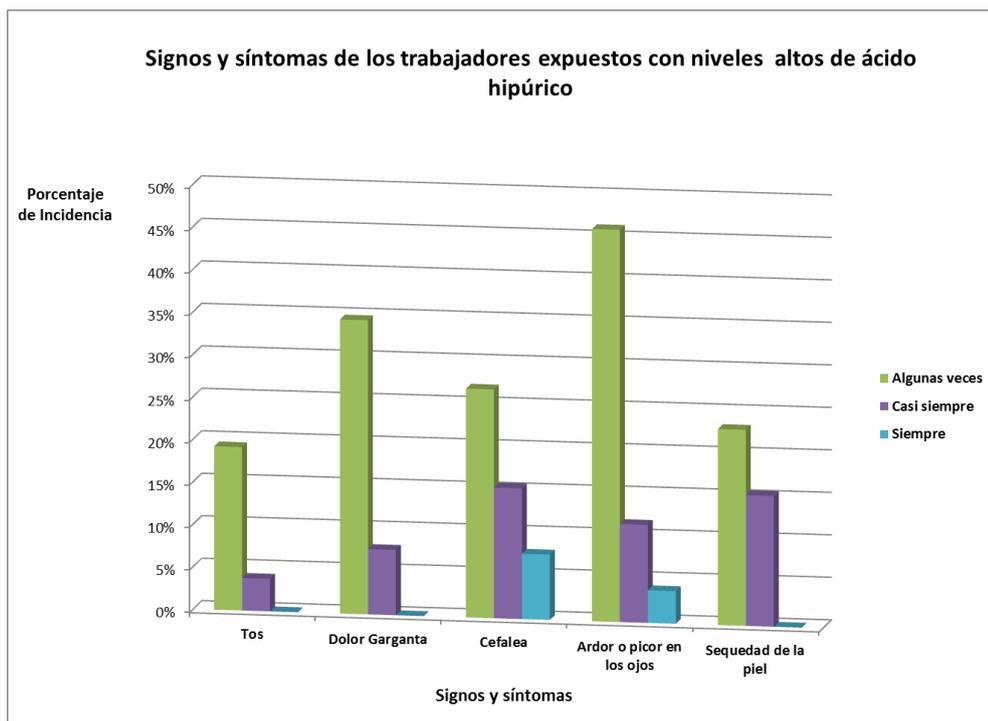


Figura 24: Signos y síntomas de los trabajadores expuestos con niveles altos de Acido hipúrico

En la tabla 31 y figura 24 representa los signos y síntomas de los trabajadores expuestos que laboran en imprentas del centro comercial “Centro Lima” con niveles altos de ácido hipúrico, cefalea: algunas veces 27%, casi siempre 15 %, siempre 8%, tos: algunas veces 19%, casi siempre 4%, ardor o picor en los ojos: algunas veces 46%, casi siempre 12 % y siempre 4%, sequedad en la piel: algunas veces 23% casi siempre 15%, dolor de garganta: algunas veces 35%, casi siempre 8%. con un intervalos de confianza del 95%.

ANALISIS DE FIABILIDAD

Tabla 32: Estadísticas de fiabilidad

Estadísticas de fiabilidad	
Alfa de Cronbach	N de elementos
0.763	11

Tabla 33: Estadísticas de total de elemento

Estadísticas de total de elemento				
	Media de escala si el elemento se ha suprimido	Varianza de escala si el elemento se ha suprimido	Correlación total de elementos corregida	Alfa de Cronbach si el elemento se ha suprimido
¿Usted presenta o ha presentado tos?	19.80	28.786	0.453	0.740
¿Ud. presenta o ha presentado dolor de garganta?	19.60	27.972	0.478	0.737
¿Ud. Presenta dolor de cabeza?	19.03	25.826	0.568	0.722
¿Ud. Se olvida las cosas frecuentemente?	19.53	28.464	0.499	0.735
¿Ud. Presenta temblores o pérdida de la coordinación?	19.97	29.068	0.535	0.734
¿A menudo Ud. Se despierta, costándole conciliar el sueño?	19.53	30.189	0.319	0.756
¿Ha presentado Ud. Ardor o picor en los ojos?	18.97	27.964	0.490	0.735
¿Ud. ha presentado disminución o pérdida del apetito?	20.03	29.413	0.486	0.739
¿Presenta Ud. Sequedad de la piel?	19.37	30.516	0.243	0.767
¿Padece Ud. Disminución de la audición?	20.03	31.757	0.154	0.776
¿Ha presentado o presenta Ud. Problemas del Hígado?	20.13	30.051	0.358	0.752

Tabla 34: Cuantificación de Ácido Hipúrico (g/L)

Estadísticos		
Cuantificación de Ácido Hipúrico (g/L)		
N	Válido	30
	Perdidos	0
Media		0.7157
Mediana		0.5500
Moda		0.43
Desviación estándar		0.52855
Varianza		0.279
Mínimo		0.06
Máximo		2.21

Tabla 35: Valor porcentual de los niveles de concentración sobre los límites máximos permisibles de ácido hipúrico en orina de los trabajadores

Indicador de Valores de Ácido Hipúrico					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Valor Normal de Presencia de Ácido Hipúrico	3	10.0	10.0	10.0
	Exceso de Ácido Hipúrico en la Orina	27	90.0	90.0	100.0
	Total	30	100.0	100.0	

Indicador de Valores de Ácido Hipúrico

■ Valor Normal de Presencia de Ácido Hipúrico
■ Exceso de Ácido Hipúrico en la Orina

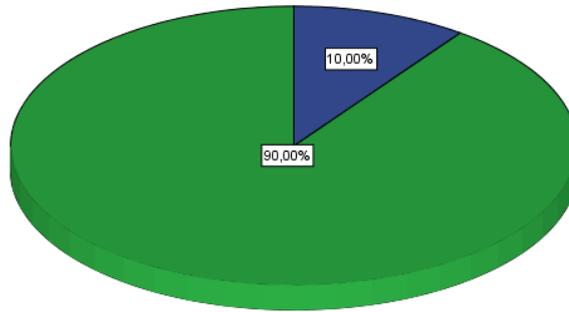


Figura 25: Valor porcentaje de los niveles de concentración sobre los límites máximos permitidos de ácido hipúrico en orina de los trabajadores de imprentas

La tabla 35 y la figura 25 Representan el Valor porcentual de los niveles sobre los límites permisibles de ácido hipúrico en orina de los trabajadores los cuales en un 90 exceden los límites máximos permisibles.

Tabla 36: Cuantificación de la creatinina (mg/dl)

Estadísticos		
Creatinina en Orina (mg/dL)		
N	Válido	30
	Perdidos	0
Media		116.3533
Mediana		111.2000
Moda		20,50 ^a
Desviación estándar		54.63082
Varianza		2984.527
Mínimo		20.50
Máximo		238.30
a. Existen múltiples modos. Se muestra el valor más pequeño.		

Tabla 37: Valor porcentaje de los niveles de concentración sobre los límites máximos permitidos de creatinina en orina de los trabajadores de imprentas

Valores de Concentración de Creatinina en la orina					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Valor Normal de Presencia de Creatinina	11	36.6	37.00	37.00
	Exceso de Creatinina en la Orina	19	63.3	63.0	100.0
	Total	30	100.0	100.0	

Valores de Concentración de Creatinina en la orina

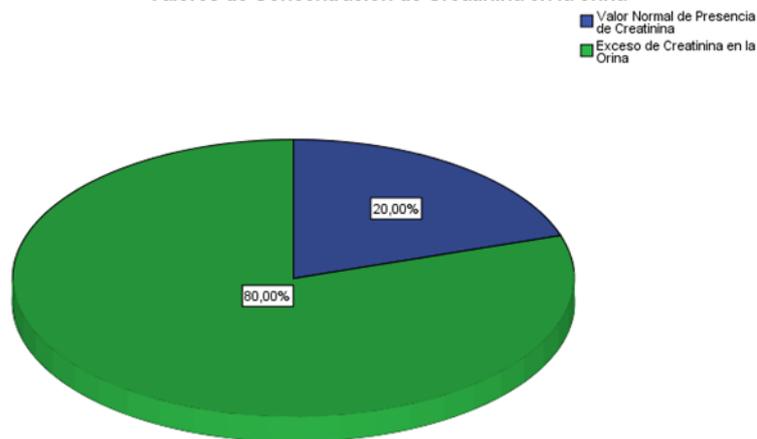


Figura 26: Valor porcentaje de los valores de concentración sobre los límites máximos permitidos de creatinina en orina de los trabajadores de imprenta

La **tabla 37** y la **figura 26** Representan el Valor porcentual de los niveles sobre los límites permitidos de creatinina en orina de los trabajadores de imprentas los cuales en un 63.33 exceden los límites máximos permitidos.

4.2. CONTRASTACIÓN DE HIPÓTESIS

HIPOTESIS

4.2.1. Hipótesis Específica 1

HI: Los valores de ácido hipúrico en orina como indicador de la exposición a tolueno en trabajadores imprenta del centro comercial “Centro Lima” se encuentra por encima de los límites máximos permitidos.

HO: Los valores altos de ácido hipúrico en orina como indicador de la exposición a tolueno en trabajadores imprenta del centro comercial Centro Lima no se encuentra por encima de los límites máximos permitidos.

Tabla 38: Estadísticas de muestras emparejadas

		Media	N	Desviación estándar	Media de error estándar
Par 1	Indicador de Valores de Ácido Hipúrico	1.9000	30	0.30513	0.05571
	Cuantificación de Ácido Hipúrico (g/L)	0.72	30	0.529	0.097

Tabla 39: Correlaciones de muestras emparejadas

Correlaciones de muestras emparejadas				
		N	Correlación	Sig.
Par 1	Indicador de Valores de Ácido Hipúrico & Cuantificación de Ácido Hipúrico (g/L)	30	0.369	0.045

Tabla 40: Prueba de muestras emparejadas

		Diferencias emparejadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación estándar	Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	Indicador de Valores de Ácido Hipúrico - Cuantificación de Ácido Hipúrico (g/L)	1.18433	0.50336	0.09190	0.9963	1.372	12.8	29	0.000

Mediante las pruebas de emparejas aplicadas estadísticamente se establece **Los valores altos de ácido hipúrico en orina como indicador de la exposición a tolueno en trabajadores imprenta del centro comercial Centro Lima se encuentra por encima de los límites máximos permitidos** ya que el intervalo de confianza de la diferencia superior fue 1.37229 por lo que se acepta la hipótesis planteada.

4.2.2 Hipótesis específica 2

HI: Los trabajadores imprenta del centro comercial “Centro Lima” presentan concentraciones de creatinina sobre los valores referenciales permitidos.

HO: Los trabajadores imprenta del centro comercial Centro Lima no presentan concentraciones de creatinina sobre los valores referenciales permitidos.

Tabla 41: Estadísticas de muestras de creatinina

		Media	N	Desviación estándar	Media de error estándar
Análisis	Creatinina en Orina (mg/dL)	116.35	30	54.631	9.974

En la tabla 40, se muestra el resultado del análisis de creatinina, teniendo una media de 116.35, con una desviación estándar de 54.631 y media de error de 9.974, realizados a 30 trabajadores,

Tabla 42: Correlaciones de muestras emparejadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	Cuantificación de Ácido Hipúrico (g/L) & Creatinina en Orina (mg/dL)	30	0.008	0.964

Tabla 43: Prueba de muestras emparejadas

Diferencias emparejadas									
		Media	Desviación estándar	Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia		t	gl	Sig. (bilateral)
					Inferior	Superior			
					P a r 1	Indicador valores de creatinina (mg/dL) - cuantificación Creatinina en Orina (mg/dL)			

Mediante las pruebas de emparejas aplicadas estadísticamente se establece **Los trabajadores imprenta del centro comercial “Centro Lima” presentan concentraciones de creatinina de 116.3 mg/dL, estos resultados están sobre los valores referenciales permitidos que son de 10mg/dL-100mg/dL.**

4.2.3 hipótesis Especifica 3

HI: La concentración de ácido hipúrico en orina como indicador de exposición al tolueno se relaciona con los signos y síntomas en los trabajadores de imprenta del centro comercial “Centro Lima”.

HO: La concentración de ácido hipúrico como indicador de exposición al tolueno al tolueno no se relaciona con los signos y síntomas en los trabajadores de imprentas del centro comercial “Centro Lima”.

Tabla 44: Prueba de Estadísticas de muestra única

	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Indicador de Valores de Ácido Hipúrico	30	1.90	0.305	0.056

Tabla 45: Prueba de Estadísticas de muestra única diferencia de medias

Prueba de muestra única						
	Valor de prueba = 0					
	t	Gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
					Inferior	Superior
Indicador de Valores de Ácido Hipúrico	34.106	29	0.000	1.900	1.79	2.01

Tabla 46: Prueba de Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	Gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Valores de Concentración de Creatinina en la orina	Se asumen varianzas iguales	15.027	0.001	2.310	28	0.028	0.349	0.151	0.040	0.659
	No se asumen varianzas iguales			1.862	10.309	0.091	0.349	0.188	-0.067	0.765

Mediante la Prueba de Levene de igualdad de varianzas se establece que La concentración elevada de ácido hipúrico del tolueno si presentan signos y síntomas en los trabajadores de imprentas del centro comercial “Centro Lima”, como son: cefalea: casi siempre 16.7%, siempre 6.7%, tos: algunas veces 16.7%, casi siempre 6.7%, ardor o picor en los ojos casi siempre 13.3 % y siempre 3.3%, sequedad en la piel casi siempre 13.3%. con un intervalo de confianza de 95%. Con un intervalo de confianza del 95%.

4.3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

1. En el presente estudio se determinó los niveles de ácido hipúrico en orina en los trabajadores del área de imprenta del centro comercial “Centro Lima”, los valores hallados en el presente se encuentran elevados en un 90%, presentando una media de 0.71 g/L, mediante la prueba de Levene trabajados el intervalo de confianza de 95%, con valores de significancia ($p > 0,05$), del mismo modo **Junes R. Lookuy C. (2009)** realizaron la determinación de ácido hipúrico en orina en trabajadores de imprentas, para ello se cuantificaron los niveles de ácido hipúrico urinaria en 50 maquinistas, el promedio hallado fue 0.62 g/L. en ambos trabajos las concentraciones de ácido hipúrico están por encima de los valores permitidos (0.10 g/L- 0.20g/L). al igual que **Ramírez S, Sánchez P. en el 2001**, su estudio se realizó a 158 trabajadores de servicio automotriz, se realizaron varias pruebas entre otras, Los niveles de ácido hipúrico en orina superaron el valor límite establecido, con un promedio de 1.04 g/L., En la mayoría de estudios realizador se han encontrado niveles por encima de los rangos establecidos.
2. En análisis de creatinina realizado en orina, los resultados se encuentra elevados en un 63.3%, con una media de 116.3 mg/dL, estos están por encima de los valores referenciales (10mg/dL- 100mg/dL), por otra parte **Pérez L. Miranda V. (2014)**, determino niveles de creatinina en orina en trabadores expuestos en una fábrica de caucho en Lima, en dicho estudio no se encontraron niveles altos de creatinina, no excedieron el límite máximo permitido, “En la cuantificación de fenoles totales en orina el promedio fue de 42.73 mg/g de creatinina, observándose además que los trabajadores utilizan medidas de protección básica de acuerdo a las normas establecidas, sin embargo **Junes R. Lookuy C. en el 2009** en su estudio realizado a 50 trabajadores que utilizan solventes en trabajos de imprenta, los resultados de los análisis de creatinina en orina están levemente aumentadas, el promedio de la concentración es 104.0 mg/dL, Sin embargo, estos valores están levemente altos con respecto al

grupo control, cuyo promedio es 40.2 ± 0.36 g ácido hipúrico/ g creatinina.

3. Los resultados de las mediciones mediante encuesta se relacionaron para establecer el panorama de exposición, los efectos tóxicos que manifestaron en mayor porcentaje fueron: cefalea casi siempre 16.7%, siempre 6.7%, algunas veces 16.7%, casi siempre 6.7%, ardor o picor en los ojos casi siempre 13.3 % y siempre 3.3%, sequedad en la piel casi siempre 13.3%

igual que nuestro estudio, los autores **Marien P, et al 2015** y **Castellar M. 2007**, la metodología consistió en relacionar las concentraciones de ácido hipúrico y su efecto toxico en un grupo de personas que trabajan expuestos a solventes orgánicos como el tolueno, mediante una encuesta individual. entre otros, así mismo **Rodríguez M, et al 2001** realizo un estudio para evaluar los potenciales efectos tóxicos en una fábrica de zapatos en Venezuela, la encuesta fue a total de 36 trabajadores expuestos a solvente, cerca del 52% mostraron efectos tóxicos como agotamiento físico y dolor de cabeza; por otra lado **Salinas E. Rodríguez Y. 2007** hicieron el estudio en 30 trabajadores, solo el 10 % se vieron afectados con los efectos tóxicos del tolueno, mientras que en el presente el 21% de los encuestados refieren tenerlo.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES

- La concentración de ácido hipúrico en orina realizados a 30 trabajadores de imprenta como indicador de la exposición a tolueno, se encuentran elevados en un 90%, presentando una media de 0.71 g/L. los resultados hallados están por encima de los límites máximos permisibles (0.10 – 0.20 g/L.).
- Se encontraron que el 63.3% de las muestras de orina analizadas a los trabajadores de imprentas del centro comercial “Centro Lima” presentan concentraciones de creatinina elevadas con una media de 116.3 mg/dL. dicho resultado está por encima de los valores referenciales (10mg/dL-100mg/dL).
- Se determinó que las concentraciones elevadas de ácido hipúrico en orina se relacionan con los efectos toxicológicos hallados en los trabajadores que laboran en imprentas, como son: cefalea: casi siempre 16.7%, siempre 6.7%, tos: algunas veces 16.7%, casi siempre 6.7%, ardor o picor en los ojos casi siempre 13.3 % y siempre 3.3%, sequedad en la piel casi siempre 13.3%. con un intervalo de confianza de 95%.

5.2. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda evaluar los valores de tolueno por m³ del aire en la zona de trabajo de los trabajadores expuestos que laboran en el centro comercial "Centro Lima" y hacer un estudio cuali-cuantitativo de la composición de las tintas usadas en imprentas de paneles y huecograbado con la finalidad determinar la composición del solvente y así poder estudiar una mejor correlación de los valores del solvente que se inhala y la concentración de metabolito en orina.
2. Se recomienda a otros investigadores evaluar la concentración de otras sustancias toxicas como el benceno en los solventes orgánicos producción de gigantografias en el centro comercial centro Lima y realizar estudios para determinar los efectos producto de las exposiciones a estos solventes en otros tipos de industrias.
3. A los responsables de salud ocupacional de la galería centro Lima se les recomienda realizar charlas del uso adecuado de equipos de protección personal como son guantes, mascarillas y lentes protectores.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Junes R. Lookuy Determino de ácido hipúrico en orina como indicador de exposición al solvente tolueno en trabajadores de imprentas de diferentes distritos de la provincia de Lima [Tesis] Perú 2009.
2. Aldazábal C, et al. Criterios para la vigilancia y control Biológica en la Exposición Laboral al Tolueno. Ciencia y Trabajo. Argentina 2005; 17:114-117.
3. Ramos S. Relación de entre la exposición a solventes orgánicos aromáticos desprendidos en grifos y las alteraciones neurológicos-comportamentales nocivos en sus trabajadores, Lurín 2017” [tesis UIGV] LIMA – PERÚ 2017.
4. Rodríguez M et al Exposición ocupacional a solventes orgánicos en una fábrica de calzado en Valencia. Gac. Med. España 2003; 111(4): 294-301.
5. Palma M. et al Evaluación de la exposición a solventes orgánicos en pintores de carros de la ciudad de Bogotá tesis Colombia 2015.
6. Eusebio S, Rodríguez Y. Determinación de fenoles y ácido hipúrico en orina como indicadores de exposición al benceno y tolueno en trabajadores de confección y reparación de calzados del mercado Virrey Amat del distrito del Rímac [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2007.
7. Pérez Ramos L. Miranda García V. Realizaron un estudio sobre Determinación de fenoles, ácido hipúrico y ácido metilhipúrico en orina como indicadores biológicos de exposición al Benceno, Tolueno y Xileno en trabajadores expuestos en una fábrica de caucho en Lima Metropolitana 2014.
8. Organización Internacional del Trabajo. Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo. Madrid (España); 1999.

9. Fabré R, Truhaut R. Tratado de Toxicología. Madrid: Editorial Paraninfo S.A.; 1976.
10. Klaassen C, Watkins J. Manual de Toxicología. 5ª ed. México D.F: Mc Graw-Hill Interamericana Editores S.A.; 2001.
11. Albiano, Nelson F. Tolueno (Hidrocarburo no sustituido cíclico aromático» Toxicología Laboral. Criterios para la vigilancia de los trabajadores expuestos a sustancias químicas peligrosas. pp. 70-73.
12. Ling L, et al. Secretos de la Toxicología. México D.F.: Mc Graw-Hill Interamericana Editores S.A. de C.V.; 2002.
13. Dreisbach R, Robertson W. Manual de Toxicología Clínica: Prevención, diagnóstico y Tratamiento. 6ª ed. México D.F.: Editorial El Manual Moderno S.A. de C.V.; 1988.
14. World Health Organization. Air Quality Guidelines: Toluene. Copenhagen WHO. 2000.
15. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Toluene. Atlanta (GA): U.S. Department for health and human services; 2000.
16. Consejo Mexicano de la Medicina del Trabajo. Nuevos datos sobre la toxicocinética del tolueno para el monitoreo biológico de la exposición ocupacional. Rev. Latinam. Salud. Trab. 2004; 4(2): 52-55.
17. Gil F. Tratado de Medicina del Trabajo. Editorial Elsevier-Masson; 2007.
18. Bavazzano P et al. Esposizione Professionale e Fattori Individuali Che Condizionano l' Eliminazione Urinaria di Acido Ippurico. G Ital Med Lav. 1994; 16: 57-61.

19. Carl P, Le Bel S, Robert A. Toluene – induced alterations in rat synaptosomal membrane composition and function. *J Biochem Toxicol.* 2006; 3(4): 279-293.
20. Toxicological Review of Toluene. Environmental Protection Agency. Washington D.C.; 2005: 11-31.
21. International Programme on Chemical Safety (IPCS). Chemical Environmental Health Criteria 52: Toluene. WHO. Geneva. 1986.
22. Cohr K, Stockholm J. Toluene. A toxicological review. *Scand J Work Environ Health.* 1979; 46: 53-58.
23. Aldazábal C, et al. Criterios para la Vigilancia Biológica en la Exposición Laboral al Tolueno. *Ciencia y Trabajo.* 2005; 17:114-117.
24. Klaassen C, Watkins J. Manual de Toxicología. 5ª ed. México D.F: Mc Graw-Hill Interamericana Editores S.A.; 2001.
25. Organización Mundial de la Salud. Límites recomendados por razones de salud en Exposición profesional a determinados solventes orgánicos. Informe de un Grupo Científico de la OMS. Madrid: OMS; 1982. (Serie de informes técnicos N° 664).
26. Organización Internacional del Trabajo. Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo. Madrid (España); 1999.
27. Riveros, R. Compuestos orgánicos volátiles en la industria de pinturas y sus disolventes en Perú: análisis de caso y estrategias de gestión ambiental y salud ocupacional. [tesis] Pontificia Universidad Católica del Perú- Lima. 2017.

28. Morales C. Las sustancias químicas y el efecto neurotóxico en los trabajadores. Universidad Tecnológica Equinoccial. Enfoque UTE. Revista Científica. Quito. 2013.
29. Castellar A. Efectos crónicos neurocomportamentales en trabajadores del sector petrolero expuestos a solventes orgánicos aromáticos (benceno, tolueno y xileno- btx). Universidad Javeriana. Bogotá 2007.
30. Esteve-Turrillas FA, Pastor A, de la Guardia M. Assessing air quality inside vehicles and at filling stations by monitoring benzene, toluene, ethylbenzene and xylenes with the use of semipermeable devices. *Analytica Chimica Acta* 2007; 593:108.
31. Environmental Protection Agency. Toxicological Review of Toluene. EPA/635/R-05/004. United States: U.S. Environmental Protection Agency (EPA); 2005.
32. Martínez de Yuso A. desarrollo de carbones activados a partir de residuos lignocelulósicos para la adsorción y recuperación de tolueno y n-hexano instituto de investigación del medio ambiente y sostenibilidad [TESIS] España 2012.
33. Burgess, J. L. Benzene.
[Disponible en: [http/ www.inchem_org-documentspims-chemi-cal-pim063.htm](http://www.inchem.org/documents/pims/chemi-cal-pim063.htm), 1993.

ANEXO 1: Matriz de consistencia

Título: “DETERMINACION DE LA CONCENTRACION DE ACIDO HIPURICO EN ORINA COMO INDICADOR DE EXPOSICION AL TOLUENO Y LA RELACION CON LA SALUD EN TRABAJADORES DE IMPRENTAS DEL CENTRO COMERCIAL “CENTRO LIMA”.

PROBLEMA GENERAL	OBJETIVO GENERAL	HIPÓTESIS GENERAL			METODOLOGIA
¿La concentración de ácido hipúrico en orina como indicador de exposición al tolueno puede afectar la salud de los trabajadores de imprentas?	Determinar si la concentración de ácido hipúrico del tolueno en orina produce signos y síntomas en los trabajadores de imprentas.	Existe una concentración de ácido hipúrico del tolueno en orina que produce signos y síntomas en los trabajadores de imprentas.	VARIABLE INDEPENDIENTE	Dimensiones	Indicadores
			Efectos tóxicos del tolueno	<ul style="list-style-type: none"> • Cefalea • Tos • Picor en ojos • Somnolencia. • Piel seca • Disminución de la audición. 	Signos y síntomas
PROBLEMAS ESPECIFICOS	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	HIPOTESIS ESPECÍFICAS	VARIABLE DEPENDIENTE		
¿La concentración de ácido hipúrico en orina como indicador de la exposición a tolueno en trabajadores de imprentas del centro comercial “Centro Lima” se encuentra por encima de los valores referenciales permitidos?	Determinar si la concentración de ácido hipúrico en orina como indicador de la exposición del tolueno en trabajadores de imprentas del centro comercial “Centro Lima” se encuentra por encima de los valores referenciales permitidos	Existe una concentración de ácido hipúrico en orina en trabajadores de imprentas del centro comercial “Centro Lima” que se encuentran por encima de los valores referenciales permitidos.	Concentración de ácido hipúrico en orina	Concentración de ácido hipúrico en orina. Concentración de creatinina en orina	Valores Referencia 0.1g/L – 0.2 g/L 10 - 100 mg/dL
¿Los trabajadores de imprentas del centro comercial “Centro Lima” presentan concentraciones de creatinina en orina por encima de los valores referenciales permitidos?	Determinar si los trabajadores de imprentas del centro comercial “Centro Lima” presentan concentraciones de creatinina en orina por encima de los valores referenciales permitidos	Los trabajadores de imprentas del centro comercial “Centro Lima” si presentan concentraciones de creatinina por encima de los valores referenciales permitidos			
¿La concentración de ácido hipúrico en orina se relaciona con los signos y síntomas de imprentas del centro comercial “Centro Lima”?	Determinar si la concentración de ácido hipúrico en orina se relaciona con los signos y síntomas que presentan los trabajadores de imprentas del centro comercial “Centro Lima”.	Existe concentraciones de ácido hipúrico en orina que se relaciona con los signos y síntomas que presentan los trabajadores de imprentas del centro comercial “Centro Lima”.			

ANEXO 2: Data consolidada de las encuestas

N° encuestados	ÍTEMS DE PREGUNTAS: Conocimiento sobre el Mercurio										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	¿Ud presenta o Ha presentado tos, ?	¿Ud. presenta o ha presentado dolor de garganta ¿	¿Ud. Presenta dolor de cabeza?	¿Ud olvida las cosas frecuentemente o es olvidadizo?	¿Presenta temblores o pérdida de la coordinación ?	¿A menudo se despierta costándole luego conciliar el sueño	¿Ha presentado ardor o picor en los ojos?	¿Ud. ha presentado disminución o pérdida del apetito	¿Presenta sequedad de la piel?	¿Padece Ud. problema de la audición ?	¿Ud presenta o ha presentado problemas del hígado?
1.	3	3	2	1	2	2	3	2	2	2	2
2.	2	3	3	2	2	3	3	2	3	2	1
3.	2	2	2	3	3	3	3	1	2	3	2
4.	2	1	2	1	2	1	3	1	2	1	4
5.	1	1	4	2	1	3	3	1	1	1	1
6.	2	3	4	3	1	3	3	4	1	2	3
7.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
8.	1	1	1	3	1	1	3	1	2	3	1
9.	1	1	3	1	1	1	2	1	4	4	1
10.	2	1	4	2	1	1	2	1	3	1	1
11.	3	3	2	3	1	1	2	3	4	1	1
12.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	1
13.	1	1	2	1	1	2	1	1	2	1	1
14.	3	3	5	4	3	3	3	3	1	4	4
15.	4	1	3	3	3	1	2	1	3	1	2
16.	1	3	2	1	1	4	3	1	3	1	1
17.	2	2	3	3	3	2	4	2	3	3	2
18.	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1
19.	1	3	4	3	2	2	4	1	2	1	1
20.	2	2	2	2	2	3	2	1	2	1	1
21.	3	4	3	2	2	1	1	2	3	1	1
22.	4	1	3	1	1	3	5	2	4	1	1
23.	1	1	1	3	3	3	4	1	3	1	3
24.	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1
25.	1	3	4	3	1	3	4	1	3	1	1
26.	1	3	2	3	2	2	3	1	1	1	1
27.	2	1	3	1	1	2	2	2	2	1	1
28.	1	2	1	3	1	3	3	1	1	1	1
29.	3	4	5	2	3	2	3	3	4	1	1
30.	1	3	3	2	1	3	3	2	2	1	1

- 1 Nunca
- 2 Rara vez
- 3 Algunas veces
- 4 Casi siempre
- 5 Siempre

ANEXO 3: Certificados de análisis



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
 Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
 Centro de Información, Control Toxicológico y Apoyo a la Gestión Ambiental-CICOTOX



PROTOCOLO DE ANÁLISIS TOXICOLÓGICO

N°	84978	-	84992
----	-------	---	-------

SOLICITANTE: VIZA SALINAS SUSI MIRIAN/PINTADO PINTADO MERY ENRIQUETA

TESIS: "Determinación de la concentración de ácido hipúrico como indicador de exposición a tolueno y la relación con la salud en trabajadores de imprentas del Centro Comercial Centro Lima, Lima Perú 2018"

FECHA DE RECEPCIÓN: 20 DE ABRIL DEL 2018 HORA: 12:00 p.m.

FECHA DE INICIO DE ANÁLISIS: 08 DE MAYO DEL 2018 HORA: 08:00 a.m.

FECHA DE TÉRMINO DE ANÁLISIS: 16 DE MAYO DEL 2018 HORA: 19:00 p.m.

METODO: Cromatografía del alta eficiencia.

VALORES NORMALES: 0.1 g/L - 0.2 g/L

OBSERVACIONES: La contramuestra será descartada a los 30 días posteriores al análisis.

N° ANÁLISIS	CÓDIGO DE MUESTRA	MUESTRA	ANÁLISIS CUANTITATIVO	RESULTADO
84978	001	ORINA DE 24 HORAS	Cuantificación de Ácido Hipúrico	2.01 g/L.
84979	002	ORINA DE 24 HORAS	Cuantificación de Ácido Hipúrico	0.93 g/L.
84980	003	ORINA DE 24 HORAS	Cuantificación de Ácido Hipúrico	0.98 g/L.
84981	006	ORINA DE 24 HORAS	Cuantificación de Ácido Hipúrico	0.43 g/L.
84982	008	ORINA DE 24 HORAS	Cuantificación de Ácido Hipúrico	0.67 g/L.
84983	009	ORINA DE 24 HORAS	Cuantificación de Ácido Hipúrico	1.11 g/L.
84984	011	ORINA DE 24 HORAS	Cuantificación de Ácido Hipúrico	0.59 g/L.
84985	012	ORINA DE 24 HORAS	Cuantificación de Ácido Hipúrico	1.87 g/L.
84986	013	ORINA DE 24 HORAS	Cuantificación de Ácido Hipúrico	0.62g/L.
84987	014	ORINA DE 24 HORAS	Cuantificación de Ácido Hipúrico	0.45 g/L.
84988	015	ORINA DE 24 HORAS	Cuantificación de Ácido Hipúrico	0.29 g/L.
84989	016	ORINA DE 24 HORAS	Cuantificación de Ácido Hipúrico	1.23 g/L.
84990	017	ORINA DE 24 HORAS	Cuantificación de Ácido Hipúrico	0.78 g/L.
84991	018	ORINA DE 24 HORAS	Cuantificación de Ácido Hipúrico	0.96 g/L.
84992	019	ORINA DE 24 HORAS	Cuantificación de Ácido Hipúrico	0.18 g/L.


 Director de CICOTOX
 Dr. José A. Apesteeguía Infantes
 Esp. Toxicología & Química Legal
 C.Q.F.P N° 06538
 RNE 240
 D.N.I N° 09359857




 Dr. AMÉRICO A. FIGUEROA VARGAS
 CQFP: 18579



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



Centro de Información, Control Toxicológico y Apoyo a la Gestión Ambiental-CICOTOX

PROTOCOLO DE ANÁLISIS TOXICOLÓGICO

N°	84993	-	85007
----	-------	---	-------

SOLICITANTE: VIZA SALINAS SUSI MIRIAN/PINTADO PINTADO MERY ENRIQUETA
 "Determinación de la concentración de ácido hipúrico como indicador de exposición a tolueno y la relación con la salud en trabajadores de imprentas del Centro Comercial Centro Lima, Lima Perú 2018"

TESIS: _____
 FECHA DE RECEPCIÓN: 20 DE ABRIL DEL 2018 HORA: 12:00 p.m.
 FECHA DE INICIO DE ANÁLISIS: 08 DE MAYO DEL 2018 HORA: 08:00 a.m.
 FECHA DE TÉRMINO DE ANÁLISIS: 16 DE MAYO DEL 2018 HORA: 19:00 p.m.

METODO: Cromatografía Líquida del alta eficiencia.
 VALORES NORMALES: 0.1 g/L - 0.2 g/L
 OBSERVACIONES: La contramuestra será descartada a los 30 días posteriores al análisis.

N° ANÁLISIS	CÓDIGO DE MUESTRA	* MUESTRA	ANÁLISIS CUANTITATIVO	RESULTADO
84993	020	ORINA DE 24 HORAS	Cuantificación de Ácido Hipúrico	0.46 g/L
84994	024	ORINA DE 24 HORAS	Cuantificación de Ácido Hipúrico	0.43 g/L
84995	025	ORINA DE 24 HORAS	Cuantificación de Ácido Hipúrico	0.21 g/L
84996	028	ORINA DE 24 HORAS	Cuantificación de Ácido Hipúrico	0.54 g/L
84997	029	ORINA DE 24 HORAS	Cuantificación de Ácido Hipúrico	0.77 g/L
84998	030	ORINA DE 24 HORAS	Cuantificación de Ácido Hipúrico	0.49 g/L
84999	032	ORINA DE 24 HORAS	Cuantificación de Ácido Hipúrico	0.77 g/L
85000	033	ORINA DE 24 HORAS	Cuantificación de Ácido Hipúrico	0.49 g/L
85001	034	ORINA DE 24 HORAS	Cuantificación de Ácido Hipúrico	0.56 g/L
85002	035	ORINA DE 24 HORAS	Cuantificación de Ácido Hipúrico	0.06 g/L
85003	036	ORINA DE 24 HORAS	Cuantificación de Ácido Hipúrico	2.21 g/L
85004	041	ORINA DE 24 HORAS	Cuantificación de Ácido Hipúrico	0.51 g/L
85005	042	ORINA DE 24 HORAS	Cuantificación de Ácido Hipúrico	0.18 g/L
85006	043	ORINA DE 24 HORAS	Cuantificación de Ácido Hipúrico	0.43 g/L
85007	044	ORINA DE 24 HORAS	Cuantificación de Ácido Hipúrico	0.26 g/L

Director de CICOTOX
 Dr. José A. Apesteagua Infantes
 Esp. Toxicología & Química Legal
 C.Q.F.P N° 06538
 RNE 240
 D.N.I N° 09359857



RECOGE RESULTADO
 NOMBRE: Mery E. PINTADO PINTADO
 D.N.I: 16748048 FECHA: 24/05/18

FIRMA:
 HORA: 17:00

IMPORTANTE: Cualquier reclamo se atenderá en un plazo máximo de 30 días de recepción del resultado.

"FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO, DEL ALIMENTO Y DEL TÓXICO"
 Jr. Puno N° 1002, Jardín Botánico – Lima 1 – Perú Teléfonos: (511) 328-7700 Ap. Postal 4559 – Lima 1
 E-mail: cicotox.farmacia@unmsm.edu.pe <http://farmacia.unmsm.edu.pe>



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

SERVICIO ACADEMICO ASISTENCIAL DE ANÁLISIS CLÍNICOS
Jr. Huanta 1215 - Telf. 619-7000 - Anexo 4813 LIMA - PERU

Investigador : **Viza Salinas, Susi Mirian.**

Edad : **34 años** Ord. de Análisis N° **181762**

REPORTE DE ANALISIS.

Muestra: (Orina)

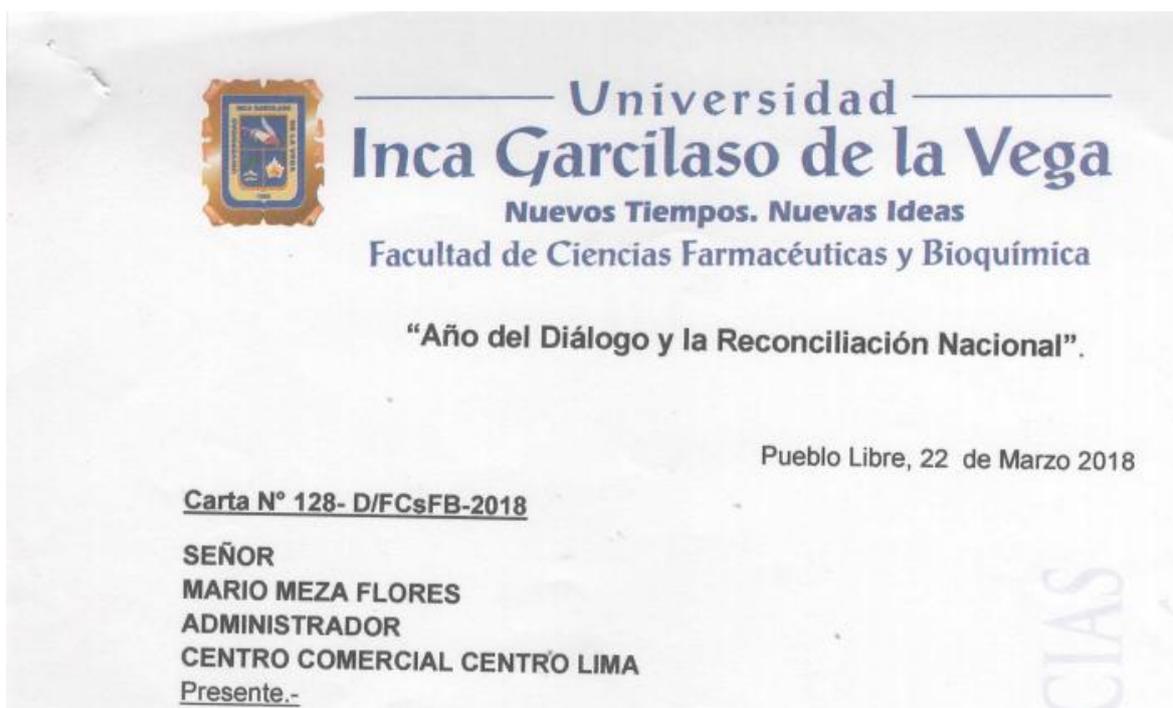
CÓDIGO	ANALISIS				
	CREATININA EN ORINA	CÓDIGO	CREATININA EN ORINA	CÓDIGO	CREATININA EN ORINA
01	200,3 mg/dL	15	59,1 mg/dL	30	83,4 mg/dL
02	20,50 mg/dL	16	34,4 mg/dL	32	168,2 mg/dL
03	126,2 mg/dL	17	88,6 mg/dL	33	110,4 mg/dL
06	123,5 mg/dL	18	107,4 mg/dL	34	97,5 mg/dL
08	56,0 mg/dL	19	183,1 mg/dL	35	171,8 mg/dL
09	49,6 mg/dL	20	140,5 mg/dL	36	148 mg/dL
11	159,9 mg/dL	24	79,8 mg/dL	41	134,9 mg/dL
12	112 mg/dL	25	130,6 mg/dL	42	83,9 mg/dL
13	238,3 mg/dL	28	84,9 mg/dL	43	58,1 mg/dL
14	75 mg/dL	29	141 mg/dL	44	223,7 mg/dL

Lima, 04 de mayo del 2018.
F/SAC-002.R-1



Director del S.A.A.C.
GUSTAVO A. GUERRA BRIZUELA
BioQuímico - Clínico
Colegiatura: 06953 - N°Esp. A516571

ANEXO 4: Carta de permiso de la investigación



De mi consideración:

Es grato dirigirme a usted con la finalidad de saludarlo y, a la vez, presentarle a las **Srtas. MERY ENRIQUETA PINTADO PINTADO – SUSI MIRIAN VIZA SALINAS**; Bachilleres de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas Y Bioquímica de la Universidad Inca Garcilaso de la Vega, quienes solicitan realizar Proyección Social y Aplicación de Encuestas a los trabajadores para realizar su trabajo de Investigación de Tesis, para optar el Título Profesional con la realización de la Tesis Titulada: **“DETERMINACION DE LA CONCENTRACION DE ACIDO HIPURICO COMO INDICADOR DE EXPOSICION DE TOLUENO Y LA RELACION CON LA SALUD EN TRABAJADORES DE IMPRENTAS DEL CENTRO COMERCIAL CENTRO LIMA. LIMA- PERU 2018”.**

Agradeciendo anticipadamente su apreciada colaboración, hago propicia la oportunidad para expresar los sentimientos de mi especial consideración y estima personal.

Cordialmente

JAT/ym.
H.T. 846499.
Comunicarse a
Tel.968812268.
Correo: meryee_04@hotmail.com.


**Dr. Jaime Aliaga Tovar**
DECANO (e)
Facultad de Ciencias Farmacéuticas y
Bioquímica



**Centro
Lima**

"EGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL DIÁLOGO Y LA RECONCILIACIÓN NACIONAL"

Lima, 31 de marzo de 2018

CARTA N° 044-2018/JPCCL

CARGO

Señor
JAIME ALIAGA TOVAR
Decano de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímica
Universidad Inca Garcilaso de la Vega
Presente.-

Por intermedio de la presente, reciba un cordial saludo y asimismo dando respuesta al documento **CARTA N°128-D/FCsFB-2018** de fecha 22 de marzo de 2018 se le comunica que su solicitud con respecto al trabajo de investigación de Tesis, de las srts. **MERY ENRIQUETA PINTADO PINTADO** y **SUSI MIRIAN VIZA SALINAS** ha sido aprobado.

En tal sentido, tendrán nuestras instalaciones a su disposición para realizar los trabajos necesarios relacionados al trabajo de investigación.

Sin otro particular, hago propicia la ocasión para expresarle mi estima y consideración personal.

Atentamente,



Mario Meza Flores
ADMINISTRADOR

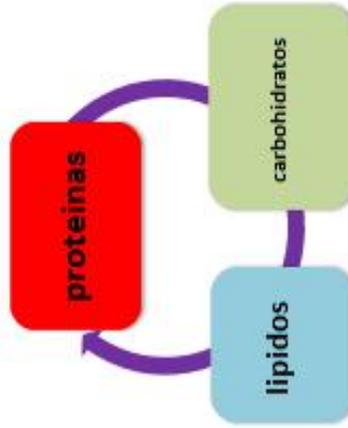





¿Cómo mejorar mi ALIMENTACION?

Buena alimentación es aquella que aporta todos los nutrientes esenciales y da energía para todas las personas puedan mantenerse sana

Estos nutrientes pueden ser:



Es importante alimentarse a una hora adecuada y tomarse el tiempo para hacerlo y poder masticar bien los **ALIMENTOS**.

¿Qué es una alimentación saludable?



CONSUMIR:

- NARANJAS
- ZANAHORIA
- LECHUGA
- BROCOLI
- AJO Y CEBOLLA
- LECHE

CONSUMIENDO

ALIMENTOS RICOS EN

NUTRIENTES PODEMOS

EVITAR ENFERMEDADES.

Hígado cocido Sangre cocida Bife
 Carne Pollo Corazón Molleja
 Pescado Riñón
 Lenteja Frijol Habas
 Alverja Pallar Garbanzo

Debemos comerlos por lo menos 3 veces por semana.
 En la alimentación diaria de la gestante y el niño debe incluir por lo menos una pequeña cantidad de fuentes animales (hígado, sangre, bife, pescado, etc.).



**MEPIDAS PREVENTIVAS
EN EL TRABAJO PARA**

EVITAR

ENFERMEDADES

- ✓ USAR GUANTES.
- ✓ USAR MASCARILLAS.
- ✓ USAR UN MANDIL.
- ✓ NO COMER.



**RECUERDA: TOMAR
VASO DE ZUMO DE
NARANJA ½ HORA
ANTES DEL
DESAYUNO Y
ANTES DE DORMIR**

*"Año de la Diversificación
Productiva y del Fortalecimiento
de la Educación"*

**UNIVERSIDAD INCA
GARCIALSO DE LA VEGA**



**CARRERA PROFESIONAL
CIENCIAS FARMACEUTICAS Y
BIOQUIMICA**

**COMO LLEVAR UNA
BUENA
ALIMENTACION**

**TESISTA:
MERI PINTADO PINTADO
MIRIAN VIZA SALINAS**

ANEXO 5: Testimonios fotográficos



Fotografía 1: Ubicación geográfica del Centro Comercial Centro Lima
Fuente: Elaboración propia



Fotografía 2: Visita y presentación en el centro de Administración del Centro Comercial
Fuente: Elaboración propia



Fotografía 3: Presentación ante los trabajadores del Centro Comercial
Fuente: Elaboración propia



Fotografía 4: Organización del material de recolección de datos
Fuente: Elaboración propia



Fotografía 5 y 6: Realizando las encuestas de investigación
Fuente: Elaboración propia



Fotografía 7 y 8: Realizando las encuestas de investigación
Fuente: Elaboración propia



Fotografía 9, 10 y 11: recolección de las muestras de orina





Fotografía 12, 13 y 14: Análisis de las muestras de orina

ANEXO 6: Juicio de expertos



Universidad
Inca Garcilaso de la Vega
Nuevos Tiempos. Nuevas Ideas

FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICA
VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

1. DATOS GENERALES

1.1.- Apellido y nombres del experto: MENDOZA CESPEDES HERLESS

1.2.- Cargo e institución donde labora: Docente UIGV

1.3.- Grado académico: Químico Farmacéutico registro colegio profesional 04026

1.4.- Nombre de instrumento y motivo de evaluación: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

1.5.- Autor de instrumento:.....

1.6.- Instrucciones: Luego de analizar el instrumento y cotejar la investigación con la matriz de consistencia de la presente, le solicitamos que en base a su criterio y experiencia profesional, valide dicho instrumento para su aplicación.

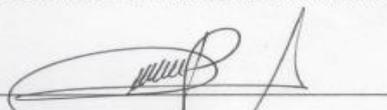
Nota: Para cada criterio considere la escala de 1 a 5 donde:

1.-Muy poco	2.-Poco	3.-Regular	4.-Aceptable	5.-Muy aceptable
-------------	---------	------------	--------------	------------------

INDICADORES	CRITERIOS	PUNTUACIÓN				
		1	2	3	4	5
1.- Claridad	Está formulado el instrumento con un lenguaje apropiado.					X
2.- Objetividad	El instrumento evidencia recojo de datos observables.				X	
3.- Actualidad	El instrumento se adecua a los criterios científicos y tecnológicos.				X	
4.- Organización	El instrumento tiene una organización lógica.					X
5.- Suficiente	Son suficientes en cantidad y calidad los elementos que conforman el instrumento.				X	
6.- Intencionalidad	Es adecuado para relación a las variables en mención					X
7.- Consistencia	Se basa en aspectos teóricos científicos de la Toxicología como de la Analítica.					X
8.- Coherencia	Existe coherencia y relación de los ítems, indicadores, las dimensiones y las variables.				X	
9.- Metodología	La estrategia responde al propósito de la problemática de la investigación					✓
10.- Pertinencia	El instrumento muestra la relación entre los componentes de la investigación y su adecuación al método científico.					X
	Total parcial					
	Total					46

II. OPINIÓN DE APLICABILIDAD:

III. PROMEDIO DE VALORACIÓN: 4.6


 Firma del Experto

Puntuación

11-20	No válido, reformular
21-30	No válido, modificar
31-40	Válido, mejorar
41-50	Válido, aplicar



FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICA
VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

1. DATOS GENERALES

1.1.- Apellido y nombres del experto: LUIS ANTONIO ARANGUREN BELAUNDE

1.2.- Cargo e institución donde labora: DOCENTE FACULTAD FARMACIA Y BIOQUIMICA

1.3.- Grado académico: QUIMICO FARMACEUTICO registro colegio profesional IQ.F.P. 06901

1.4.- Nombre de instrumento y motivo de evaluación: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

1.5.- Autor de instrumento:.....

1.6.- Instrucciones: Luego de analizar el instrumento y cotejar la investigación con la matriz de consistencia de la presente, le solicitamos que en base a su criterio y experiencia profesional, valide dicho instrumento para su aplicación.

Nota: Para cada criterio considere la escala de 1 a 5 donde:

1.-Muy poco	2.-Poco	3.-Regular	4.-Aceptable	5.-Muy aceptable
-------------	---------	------------	--------------	------------------

INDICADORES	CRITERIOS	PUNTUACIÓN				
		1	2	3	4	5
1.- Claridad	Está formulado el instrumento con un lenguaje apropiado.					X
2.- Objetividad	El instrumento evidencia recojo de datos observables.				X	
3.- Actualidad	El instrumento se adecua a los criterios científicos y tecnológicos.					X
4.-Organización	El instrumento tiene una organización lógica.					X
5.- Suficiente	Son suficientes en cantidad y calidad los elementos que conforman el instrumento.				X	
6.- Intencionalidad	Es adecuado para relación a las variables en mención					X
7.- Consistencia	Se basa en aspectos teóricos científicos de la Toxicología como de la Analítica.				X	
8.- Coherencia	Existe coherencia y relación de los ítems, indicadores, las dimensiones y las variables.					X
9.- Metodología	La estrategia responde al propósito de la problemática de la investigación					X
10.- Pertinencia	El instrumento muestra la relación entre los componentes de la investigación y su adecuación al método científico.					X
	Total parcial					
	Total					48

II. OPINIÓN DE APLICABILIDAD: VÁLIDO, APLICAR

III. PROMEDIO DE VALORACIÓN: 4.8

Puntuación

11-20	No válido, reformular
21-30	No válido, modificar
31-40	Válido, mejorar
41-50	Válido, aplicar

Luis Antonio Aranguren Belaunde
QUIMICO FARMACEUTICO
COFP 06901
Firma del Experto



FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICA
VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

1. DATOS GENERALES

- 1.1.- Apellido y nombres del experto: NINANTAY DE LA VEGA FLOREDO
 1.2.- Cargo e institución donde labora: UNIVERSITARIO INCA GARCILASO DE LA VEGA
 1.3.- Grado académico: Química Farmacéutica registro colegio profesional: 76989
 1.4.- Nombre de instrumento y motivo de evaluación: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS
 1.5.- Autor de instrumento:.....

1.6.- Instrucciones: Luego de analizar el instrumento y cotejar la investigación con la matriz de consistencia de la presente, le solicitamos que en base a su criterio y experiencia profesional, valide dicho instrumento para su aplicación.

Nota: Para cada criterio considere la escala de 1 a 5 donde:

1.-Muy poco	2.-Poco	3.-Regular	4.-Aceptable	5.-Muy aceptable
-------------	---------	------------	--------------	------------------

INDICADORES	CRITERIOS	PUNTUACIÓN				
		1	2	3	4	5
1.- Claridad	Está formulado el instrumento con un lenguaje apropiado.					X
2.- Objetividad	El instrumento evidencia recojo de datos observables.					X
3.- Actualidad	El instrumento se adecua a los criterios científicos y tecnológicos.					X
4.- Organización	El instrumento tiene una organización lógica.					X
5.- Suficiente	Son suficientes en cantidad y calidad los elementos que conforman el instrumento.					X
6.- Intencionalidad	Es adecuado para relacionar las variables en mención					X
7.- Consistencia	Se basa en aspectos teóricos científicos de la Toxicología como de la Analítica.				X	
8.- Coherencia	Existe coherencia y relación de los ítems, indicadores, las dimensiones y las variables.					X
9.- Metodología	La estrategia responde al propósito de la problemática de la investigación					X
10.- Pertinencia	El instrumento muestra la relación entre los componentes de la investigación y su adecuación al método científico.					X
	Total parcial					
	Total					

II. OPINIÓN DE APLICABILIDAD:

III. PROMEDIO DE VALORACIÓN:.....


Firma del Experto

Puntuación	
11-20	No válido, reformular
21-30	No válido, modificar
31-40	Válido, mejorar
41-50	Válido, aplicar