



Instituto de Bioingeniería  
Universidad Miguel Hernández



**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE**  
**INSTITUTO DE BIOINGENIERÍA**  
**UNIDAD DE TOXICOLOGÍA Y SEGURIDAD QUÍMICA**

**RIESGO QUÍMICO Y SALUD AMBIENTAL EN COLOMBIA:  
ESTUDIO DE CASO CON HIDROCARBUROS AROMÁTICOS**

Memoria presentada por:

**ROSA ISABEL PATIÑO FLÓREZ**

para optar al título de Doctora

Director

Eugenio Vilanova Gisbert

Febrero 2017



**D. Eugenio Vilanova Gisbert**, Catedrático de Toxicología de la Universidad Miguel Hernández de Elche,

## **CERTIFICO**

Que **Dña. Rosa Isabel Patiño Flórez**, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo de investigación incluido en la memoria de Tesis Doctoral titulada

**“Riesgo químico y salud ambiental en Colombia: estudio de caso con hidrocarburos aromáticos”**

en la Unidad de Toxicología y Seguridad Química del Instituto de Bioingeniería de la Universidad Miguel Hernández de Elche.

En Elche, 21 de febrero de 2013

Fdo. Dr. D. Eugenio Vilanova Gisbert





**EUGENIO VILANOVA GISBERT**, Catedrático de Toxicología y Director del Instituto de Bioingeniería,

## **HAGO CONSTAR:**

Que doy conformidad a la lectura de la tesis doctoral presentada por

**Dña. Rosa Isabel Patiño Flórez**, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo de investigación incluido en la memoria de Tesis Doctoral titulada **“Riesgo químico y salud ambiental en Colombia: estudio de caso con hidrocarburos aromáticos”** que se desarrolló dentro del programa de doctorado de Bioingeniería de este instituto de investigación.

Elche, 21 de febrero de 2013

EUGENIO VILANOVA GISBERT  
Catedrático de Toxicología  
Director del Instituto de Bioingeniería



Trabajos publicados de antecedentes relacionados con el tema de la Memoria en los cuales el autor ha participado

Torres Carlos, Varona Marcela, **Patiño, Flórez Rosa Isabel**, Groot Helena. Evaluación del daño en el ADN y Vigilancia Biológica de la Exposición Laboral a solventes orgánicos. 2006. *Biomédica* 2008:126-38

Cárdenas Bustamante Omayda, Varona Uribe Marcela, **Patiño Flórez Rosa Isabel**, Sicard, Diana, Torres María Mercedes, Pardo Dario. Exposición a solventes Orgánicos y efectos genotóxicos en trabajadores de pinturas en Bogotá. *Rev. Salud Pública.* 9(2) 275-288. 2007







## AGRADECIMIENTOS

La culminación de esta etapa de desarrollo profesional y personal tiene un gran significado en mi proyecto de vida, porque es el reflejo de innumerables sinergias logradas a través del proceso y sin las cuales no hubiera sido posible dar respuesta a los retos planteados durante el desarrollo investigativo. No fue fácil integrar el conocimiento de Toxicología, Epidemiología, Bioquímica, Genética, Ambiental, Análisis Químico Instrumental, Ciencias Sociales y de la Salud, pero hoy puedo decir “lo logré”, he desarrollado la competencia. Lo cual contribuyó al desarrollo de la investigación y a la Promoción de la Salud Ambiental y laboral, a la implementación de la estrategia de evaluación de riesgo químico para la prevención de los efectos adversos a la salud de la población y la gestión ambientalmente racional de los productos químicos en Colombia.

Por lo anterior, son tantas las personas e instituciones a las cuales debo agradecer porque hicieron posible escribir esta memoria, quién la lea considérese parte importante de este agradecimiento. Hago especial mención a quienes formaron parte de la cotidianidad del proceso,

Dr. Eugenio Vilanova, gracias por su paciencia, su compromiso y su permanente apoyo, “estoy segura que no ha sido fácil,” pero sus orientaciones científicas y técnicas, tanto en España como en Colombia cuando viajaba como invitado para los congresos y eventos, siempre contaba con su competencia y disponibilidad de tiempo para la asesoría y dirección de la tesis, lo cual ha hecho posible que logremos con éxito la meta propuesta.

Al equipo de trabajo de Toxicología y Seguridad Química del Instituto de Bioingeniería, de la Universidad Miguel Hernández, por el apoyo incondicional y por los gratos momentos en que compartimos el conocimiento.

A la Universidad El Bosque, por ser la institución que me permitió desarrollar mi competencia investigativa y administrativa, y fue artífice para desarrollar los diferentes convenios tanto a nivel nacional como internacional que favoreció la consolidación de alianzas estratégicas. Lo cual contribuyó al desarrollo de la investigación en Salud Ambiental y a la gestión del riesgo Químico en el país. Especial mención a la Directora de la Biblioteca Marlen Sarmiento de Rivera y al equipo de trabajo, por el apoyo fundamental e incondicional en el proceso investigativo. Entre los logros alcanzados a través del fortalecimiento de las redes y alianzas estratégicas, que aportaron al desarrollo del tema y del proceso investigativo, me permito mencionar los siguientes:

- Realización del proyecto de Investigación en el Programa Marco de la Unión Europea "Cytochrome P450 as a biological marker of susceptibility and effect of occupational and environmental exposure to volatile organic Chemicals (VOCs), polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and petrol-diesel hydrocarbons (DPH) in Latin America". El cual fue realizado por: Università Degli Dtudi Di Padova, Italy; Universitat Wurzburg, Germany; Faculte de Medicina de Brest, France, Biomedical Sciences Group, Helath and Safety Executive, Sheffield, UK ; Centro Di Ricerche Ambientali, Maugeri, Italy; Departamento de Farmacología y Toxicología, Centro de Investigaciones y de Estudios Avanzados del IPN,

Mexico City DF, Mexico; Instituto Mexicano del Seguro Social; Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile; Universidad El Bosque Facultad de Medicina. En este ámbito tuve la oportunidad de conocer al Doctor Eugenio Vilanova e iniciar el proceso investigativo en la gestión del riesgo químico y la salud humana.

- XI premio Aventis, Academia Nacional de Medicina al Proyecto de Investigación Biomédica “Expresión genotípica y fenotípica del CYP2E1 y ensayo del cometa en linfocitos de una población expuesta solventes orgánicos (benceno, tolueno y xileno). A Rosa Isabel Patiño Flórez Bogotá. 1 de noviembre de 2000.
- X VI premio Grupo Sanofi Aventis, Academia Nacional de Medicina a la Investigación Médica en Proyectos de Investigación, al Proyecto de Investigación “*Determinación de la exposición a glifosato y otros plaguicidas y Evaluación del daño en el ADN en Trabajadores que Laboran en Cultivos de Caña de Azúcar en el Valle del Cauca*”. A los doctores Marcela Varona Uribe, Carlos Torres Rey, Rosa Isabel Patiño Flórez y Helena Groot de Restrepo. Bogotá, D.C. 1 de noviembre de 2005.

A la Dra. Marcela Varona, Omayda Cárdenas y al equipo de trabajo de la Dirección de Salud Ambiental y laboral del Instituto Nacional de Salud de Colombia, por el apoyo con la infraestructura técnica y humana para la determinación de los biomarcadores en orina y la concentración de benceno, tolueno y xileno e aire.

A la Dra. Helena Groot, y al grupo de trabajo de genotoxicidad, del laboratorio de Genética de la de la Universidad de los Andes de Colombia, por el apoyo con la infraestructura técnica y humana para la determinación de los polimorfismos genéticos de las enzimas CYP2E1 y de las glutatión-S-transferasa (GSTM1) y (GSTT1) y la determinación del daño en el ADN por la exposición de la población trabajadora a benceno, tolueno y xileno.

Al Dr. Carlos Torres, quien me reemplazó como investigador principal para continuar el desarrollo del Proyecto de investigación “Evaluación del daño en el ADN y monitoreo biológico de la Exposición laboral a disolventes orgánicos”, financiado por Colciencias y al cual renuncié para asumir la jefatura del Programa de Ciencia y Tecnología de la Salud en Colciencias, Colombia.

Al equipo de trabajo de la Dirección de Salud Ambiental del Ministerio de Salud y Protección Social y a la Dirección de Desarrollo Sostenible del Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible de Colombia.

A mis hijos, Allan y William Andrés, quienes le dan sentido a mi vida y han sido el baluarte del proceso, en cada momento compartiendo mi crecimiento, pero también en los momentos difíciles han sido los generadores energéticos, potencializado con la presencia de Ana y mis nietos Daniel y Alejandro quienes se involucraron felizmente.

A mi querida familia, sin la cual no hubiera sido posible la culminación del proceso. Además, es también un homenaje póstumo a mi madre, quien con sus enseñanzas y cotidianidad me enseñó, la confianza, la perseverancia y la capacidad para afrontar los retos exitosamente.

**A MI FAMILIA  
Y AMIGOS**





# INDICE GENERAL

RIESGO QUÍMICO Y SALUD AMBIENTAL EN COLOMBIA: ESTUDIO DE CASO CON HIDROCARBUROS AROMÁTICOS .....	I
CERTIFICO .....	III
HAGO CONSTAR:.....	V
AGRADECIMIENTOS.....	IX
INDICE GENERAL.....	13
ABREVIATURAS .....	17
INTRODUCCIÓN .....	21
1. OBJETIVOS GENERALES.....	29
1.1. JUSTIFICACIÓN DE LOS OBJETIVOS GENERALES.....	31
1.2. DEFINICION DE LOS OBJETIVOS GENERALES.....	33
PARTE A .....	35
2. GESTIÓN DEL RIESGO QUÍMICO EN COLOMBIA EN EL CONTEXTO INTERNACIONAL .....	35
2.1 OBJETIVO ESPECIFICOS PARTE A .....	37
2.2 SEGURIDAD QUÍMICA EN EL CONTEXTO INTERNACIONAL .....	39
2.2.1 Antecedentes .....	39
2.2.2 Convenios multilaterales para gestión de productos químicos.....	40
2.2.3 Convenios para gestión de productos químicos en el trabajo.....	42
2.2.4 Instrumentos de gestión para la seguridad química.....	43
2.2.5 Sistema Globalmente armonizado de clasificación y etiquetado de productos químicos .....	43
2.2.6 Enfoque Estratégico para la Gestión de Productos Químicos a Nivel Internacional (SAICM).....	45
2.2.7. El Reglamento REACH.....	47
2.2.8 Sistema de clasificación y etiquetado .....	48
2.3. SALUD AMBIENTAL Y RIESGO QUÍMICO EN COLOMBIA .....	51
2.3.1 Productos químicos en el contexto colombiano.....	51
2.3.2 Producción y comercialización de los productos químicos.....	52

2.3.3 Riesgo químico e impacto en salud y ambiente.....	54
2.3.4 Riesgo químico y vigilancia en Salud Ambiental .....	57
2.4 MARCO JURIDICO Y NORMATIVO PARA LA GESTIÓN DE PRODUCTOS QUÍMICOS EN COLOMBIA .....	59
2.4.1 Colombia en el contexto de los convenios multilaterales .....	59
2.4.2 Instrumentos de política .....	60
2.4.3 Política Integral de Salud Ambiental .....	63
2.4.4 Plan Decenal de Salud Pública.....	65
2.4.5 Infraestructura científica y Técnica.....	66
2.5. ANALISIS Y DISCUSION.....	69
Contexto internacional .....	69
Contexto Colombiano.....	71
2.6 CONCLUSIONES PARTE A.....	74
PARTE B.....	75
3. ESTUDIO DE CASO CON HIDROCARBUROS AROMATICOS .....	75
3.1. ANTECEDENTES E INTRODUCCIÓN .....	77
3.1.1 Hidrocarburos aromáticos BTX: Impacto a la salud laboral .....	77
Resumen ejecutivo .....	77
Absorción.....	78
Efectos tóxicos generales .....	79
3.1.2. Benceno.....	82
Propiedades y usos .....	82
Biotransformación .....	83
Toxicidad.....	86
3.1.3. Tolueno.....	86
Propiedades y usos .....	86
Biotransformación .....	87
Toxicidad.....	88
3.1.4 Xilenos .....	89
Propiedades y usos .....	89
Biotransformación .....	89
Toxicidad.....	90
3.2 EVALUACIÓN DEL RIESGO: CONTEXTUALIZACIÓN .....	91
La evaluación de riesgos como herramienta de gestión.....	91
Metodologías para la evaluación del riesgo.....	92
Identificación de la peligrosidad.....	93

Evaluación de la exposición.....	95
Evaluación de la relación dosis-respuesta.....	95
Caracterización del riesgo .....	98
Necesidad de gestión del riesgo asociado a hidrocarburos aromáticos.....	99
<b>3.3 MARCADORES BIOLÓGICOS PARA EVALUAR EXPOSICIÓN A BTX .....</b>	<b>101</b>
3.3.1 Necesidad de marcadores biológicos.....	101
3.3.2 Marcadores biológicos de exposición .....	103
3.3.3. Marcadores biológicos de efecto .....	105
3.3.4. Marcadores biológicos de susceptibilidad .....	108
3.3.5. Metodologías para determinar el daño en el ADN por exposición a BTX.....	110
<b>3.4 OBJETIVOS PARTE B .....</b>	<b>113</b>
3.4.1. Justificación .....	113
3.4.2 Objetivos específicos (Parte B).....	114
<b>3.5 MATERIALES Y METODOS .....</b>	<b>117</b>
3.5.1. Tipo de estudio.....	117
3.5.2. Población muestra.....	117
Captación de individuos para el estudio .....	117
Criterios de inclusión .....	118
Criterios de exclusión .....	118
Consideraciones éticas .....	119
3.5.3 Métodos y técnicas de recolección de la información.....	119
Evaluación de la exposición laboral a benceno, tolueno y xileno.....	119
Evaluación de la susceptibilidad de los trabajadores expuestos a BTX .....	120
Evaluación del daño en el ADN.....	121
<b>3.6. RESULTADOS.....</b>	<b>123</b>
3.6.1 Características de la Población de estudio.....	123
Sexo .....	123
Edad .....	124
Peso, talla e índice de masa corporal .....	124
Antigüedad en el puesto de trabajo.....	125
Productos químicos usados .....	126
Medios de protección y prácticas de higiene.....	126
3.6.2. Evaluación de la exposición laboral .....	127
Determinación de los indicadores biológicos de exposición .....	128
Evaluación de la exposición mediante la concentración de BTX en aire .....	129
3.6.3. Evaluación de la susceptibilidad de los trabajadores expuestos a BTX. ....	131
3.6.4. Evaluación del daño en el ADN .....	132
<b>3.7 ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....</b>	<b>135</b>

El estudio de caso .....	135
Marcadores biológicos .....	136
Daño al ADN.....	139
3.8 CONCLUSIONES PARTE B .....	141
Evaluación de exposición.....	141
Determinación del daño en el ADN .....	142
Determinación de la susceptibilidad .....	142
4. RECOMENDACIONES: INTEGRACIÓN PARTE A Y B .....	143
5. REFERENCIAS .....	149
5.1. NORMAS LEGALES .....	150
Colombia .....	150
Europa y España .....	152
5.2. DOCUMENTOS DE INSTITUCIONES.....	153
Instituciones de Colombia y Comunidad Andina .....	153
Documentos de Instituciones en España y Europa .....	154
Documentos de Instituciones globales internacionales y de EEUU .....	155
5.2. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	158
6. ANEXOS.....	163
6.1 ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	165
6.2 ANEXO 2. ENCUESTA OCUPACIONAL .....	167



# ABREVIATURAS

CGIH American Conference of Industrial Hygienists

ATSDR Agency for Toxic Substances and Disease Registry

AEMA Agencia Europea del Medio Ambiente

BTX Benceno, tolueno y xileno

CAN Comunidad Andina

CARICOM Comunidad del Caribe

CASEC Comité Ambiental del Sector Eléctrico

CAR Corporaciones Autónomas Regionales

CDB Convención de Diversidad Biológica

CDS Comisión sobre el Desarrollo Sostenible de las Naciones Unidas

CEPAL Comisión Económica para América Latina y el Caribe

CEPE Comisión Económica para Europa

CGIAR Grupo Consultivo sobre Investigaciones Agrícolas Internacionales

COLCIENCIAS Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación

CONIF Corporación Nacional de Investigaciones Forestales

CONPES Consejo Nacional de Política Económica y Social

CMDS Cumbre Mundial sobre el Desarrollo Sostenible

CNUMAD Conferencia de las Naciones Unidas sobre el Medio Ambiente y el Desarrollo

CORPOICA Corporación Colombiana de Investigación Agropecuaria

CREG Comisión de Regulación de Energía y Gas

CSC Oficina de Coordinación de Servicios Científicos – INVEMAR

DANE Departamento Administrativo Nacional de Estadística

DDS Dirección de Desarrollo Social – DNP

DIMAR Dirección General Marítima

DNP Departamento Nacional de Planeación

DPA Dirección de Política Ambiental – DNP

EIA Evaluación de impacto ambiental

ECOPEPETROL Empresa Colombiana de Petróleos  
 EFSA European Food Safety Authority  
 FAO Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación  
 FIDA Fondo Internacional de Desarrollo Agrícola  
 FISQ Foro Intergubernamental de Seguridad Química  
 FMAM Fondo para el Medio Ambiente Mundial  
 FMI Fondo Monetario Internacional  
 FNUAP Fondo de Población de las Naciones Unidas  
 FNUB Foro de las Naciones Unidas sobre los Bosques  
 GATT Acuerdo General sobre Aranceles Aduaneros y Comercio  
 GEI Gases efecto invernadero  
 IARC Internacional Agency for Research on Cancer  
 ICTSD Centro Internacional para el Comercio y el Desarrollo Sostenible  
 IPCC Grupo Intergubernamental de Expertos sobre el Cambio Climático  
 IPCS Programa Internacional de Seguridad de las Sustancias Químicas  
 ISO Organización Internacional de Normalización  
 ICA Instituto Colombiano Agropecuario  
 IDEAM Instituto de Hidrología, Meteorología y Estudios Ambientales  
 IGAC Instituto Geográfico Agustín Codazzi  
 INGEOMINAS Instituto de Investigaciones en Geociencias, Minería y Química  
 INS Instituto Nacional de Salud  
 NIOSH. The National Institute for Occupational Safety and Health  
 OCDE Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico  
 OSHA Occupational Safety and Health administration  
 OEA Organización de los Estados Americanos  
 OIEA Organismo Internacional de Energía Atómica  
 OIMT Organización Internacional de las Maderas Tropicales  
 OIT Organización Internacional del Trabajo  
 OMC Organización Mundial del Comercio

OMI Organización Marítima Internacional  
OMM Organización Meteorológica Mundial  
OMS Organización Mundial de la Salud  
ONG Organizaciones no gubernamentales  
ONU Organización de las Naciones Unidas  
ONUDI Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial  
ONUSIDA Programa conjunto de las Naciones Unidas sobre el Virus de la  
MDE Ministerio de Desarrollo Económico  
MDL Mecanismos de Desarrollo Limpio  
MADS Ministerio del Medio Ambiente y Desarrollo Sostenible  
PNUD Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo  
PNUMA Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente  
RIQPT Registro Internacional de Productos Químicos Potencialmente Tóxicos  
TLV-TWA Límites Umbral Media Ponderada en el Tiempo  
UE Unión Europea  
UNESCO Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura  
UNICEF Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia  
UNFCCC Convención Marco de las Naciones Unidas sobre el Cambio Climático  
VIH/SIDA Virus de la inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia  
adquirida  
VMM Vigilancia Meteorológica Mundial  
WWF Fondo Mundial para la Naturaleza



# INTRODUCCIÓN





### *Necesidad y uso de sustancias y productos químicos*

Los procesos de globalización y de internacionalización de la economía han generado grandes demandas en las sociedades a nivel del comercio de bienes y servicios, de la dinámica de capitales y tecnologías. Lo cual se ha reflejado entre otros aspectos en la dependencia de la sociedad moderna de las sustancias químicas como parte esencial para mejorar el nivel de vida y del bienestar de las poblaciones.

Las sustancias químicas son utilizadas en la producción de la gran mayoría de productos fabricados por el hombre, fundamentalmente para el cuidado de la salud, la producción de alimentos, transporte, telecomunicaciones entre otros. Con la demanda de nuevos y mejores materiales se producen constantemente sustancias químicas que han permitido avances recientes en alta tecnología como electrónica, bioingeniería y telecomunicaciones. (Buccini, C. et al, 2004).

Lo cual, ha incrementado el uso de sustancias químicas en el mundo, según la *European Chemicals Agency* (ECHA), la producción mundial de sustancias químicas ha pasado del millón de toneladas en 1930 a los cientos de millones de toneladas actuales, se desconoce el número exacto de sustancias químicas en el mercado. En el 2011, la Unión Europea (UE) fue el mayor exportador mundial de sustancias químicas y el segundo comercio de productos químicos con el 21% de las ventas mundiales de productos químicos después de China. El 80% de la producción mundial está representada por los siguientes países, Estados Unidos, Japón, Alemania, China, Francia, Reino Unido, Italia, Corea, Brasil, Bélgica, Luxemburgo, España, Países Bajos, Taiwán, Suiza, Rusia. (ECHA, 2011)

*Producción de sustancias químicas y Efectos adversos para la salud humana*

Las formas de producción, transporte, almacenamiento y el uso inadecuado de los productos químicos generan efectos adversos en la salud y el ambiente, por la peligrosidad intrínseca, la toxicidad, persistencia, bioacumulación, bioconcentración y por la distribución de los residuos en los compartimentos ambientales, aire, agua, suelo, sedimentos y biota. (OMS, 2013).

A nivel mundial se estima que el 24% de la morbilidad (años de vida sana perdidos) y el 23% de las defunciones son atribuibles a las condiciones del ambiente, en la población de 0-14 años la morbilidad es del 36%. En los países en desarrollo el porcentaje de mortalidad atribuible a causas ambientales es 25% y en desarrollados es del 17%. (Prüss-Üstun and Corvalan, 2011). “la exposición a sustancias químicas da cuenta de más del 25% de las intoxicaciones y el 5% de los casos de enfermedades como cáncer, desórdenes neuropsiquiátricos y enfermedades vasculares a nivel mundial”. (CONPES 3550, 2008)

Al anterior panorama se suma el deficiente conocimiento sobre los efectos de las sustancias químicas sobre la salud. Cada vez es mayor la preocupación por los efectos adversos que puede tener la exposición a mezclas de productos químicos en bajas concentraciones durante periodos prolongados a lo largo de la vida, en particular, durante la primera infancia y el embarazo. Los productos químicos persistentes con efectos a largo plazo, como los policlorobifenilos (PCBen), los clorofluorocarbonos (CFC) y los productos que se utilizan en estructuras de larga duración, como los materiales de construcción, pueden entrañar riesgos incluso después de haber dejado gradualmente de producirse, según indica la Agencia Europea del Medio Ambiente (AEMA,2016)



### *Consecuencias medioambientales*

Además, en los procesos industriales se utilizan y se producen sustancias químicas sintéticas que son gases con potente efecto de invernadero. Como los clorofluorocarbonos (CFC) altamente persistentes y fueron utilizados como refrigerantes, propulsores de pulverizadores y productos de limpieza, la evidencia científica ha demostrado que el cloro que se libera se acumula en la capa superior de la atmósfera y destruye la capa de ozono.

Otro impacto de la aceleración de los procesos industriales y las demandas del crecimiento económico y demográfico se manifiestan entre otros aspectos, en la deforestación, el fuerte consumo de combustibles fósiles, el incremento de los niveles de dióxido de carbono y otros gases de efecto de invernadero en la atmósfera. Los cuales retienen la energía y son los responsables del aumento global de la temperatura del aire (calentamiento global), lo cual tendrá consecuencias imprescindibles sobre las poblaciones humanas, las economías y los ecosistemas.

### *La reacción internacional frente a los efectos adversos*

En este marco las diferentes conferencias de Naciones Unidas se convirtieron en la plataforma que permitió que los dirigentes del mundo en el 2000 firmaran la "Declaración del Milenio" , la cual fue la base para la formulación de los Objetivos del Milenio y hoy los Objetivos del Desarrollo Sostenible y la Agenda 2030, los cuáles fueron aprobados en el 2015 y entraron en vigencia en enero del 2016, orientados a garantizar una vida sana, promover el bienestar de la población y establece las directrices para la gestión internacional de los productos químicos (ONU, CEPAL, 2016)

Una de las estrategias fundamentales para promover la gestión de los productos químicos es el análisis de riesgos, el cual se fundamenta en la evaluación, la caracterización, gestión y comunicación del riesgo y está orientada a proveer las bases científicas para que los países establezcan las normas oficiales de exposición,

contribuyan a fortalecer la confianza y la seguridad del ciudadano y a garantizar la libre circulación de las mercancías.

### *Colombia en el contexto internacional*

Colombia a partir de las Conferencias de las Naciones Unidas, ha avanzado en el establecimiento de políticas y normas para afrontar el grave deterioro del planeta y el impacto en salud. A partir de la nueva Constitución Política Nacional de 1991, configuró el marco jurídico e institucional, en la cual incorpora la dimensión ambiental y la obligación de garantizar a todas las personas el acceso a los servicios de promoción, protección y recuperación de la salud y el derecho a disfrutar de un ambiente sano. Por lo tanto, es importante identificar la problemática y la capacidad del país para dar respuesta a los retos que plantea la seguridad química.

### *Planteamiento de esta memoria*

En este contexto, se presenta la memoria de tesis, dividida en dos partes. La Parte A, está orientada a sistematizar la información relacionada con la problemática asociada a la gestión del riesgo químico en el contexto de la salud ambiental en Colombia y la información aportada por los diferentes directores de las entidades con competencia para la gestión de productos químicos. Para ello se presenta primero el contexto internacional y en ese marco se analiza la situación de Colombia. Lo cual permitió identificar la problemática asociada y la capacidad de respuesta del país para la implementación de los diferentes convenios principalmente los que son jurídicamente vinculantes.

Para integrar los aspectos teóricos y prácticos del proceso se realizó un estudio de caso que se presenta en la parte B. Se estudió la situación de la exposición a hidrocarburos aromáticos en microempresas de pinturas, a través de la evaluación del riesgo de la población laboral expuesta a benceno, tolueno y xileno (BTX), mediante la

determinación de la exposición en muestras de orina y en aire, la susceptibilidad y el daño en el ADN.

A su vez, la integración de la parte A y de la parte B a través del desarrollo del estudio de caso, permitió identificar la infraestructura científica, técnica y de talento humano que tiene el país para dar respuesta a los retos que plantea la seguridad química. Así mismo se analizó la problemática y las necesidades de Colombia para la generación de capacidad que permita la gestión ambientalmente racional del riesgo químico que permita contribuir a la formulación e implementación de las políticas para la protección de la salud y el ambiente.





## 1. OBJETIVOS GENERALES





## 1.1. JUSTIFICACIÓN DE LOS OBJETIVOS GENERALES

Los procesos de modernización de las sociedades y el acelerado desarrollo industrial, ha generado una dependencia del uso de sustancias químicas en el mundo. El uso inadecuado ha generado preocupación mundial por los efectos potenciales en la salud de la población humana, en el medio ambiente, el crecimiento económico y el desarrollo sostenible. Lo cual depende de las formas como se producen, se transportan, se almacenan y por la distribución de los residuos en los compartimentos ambientales, aire, agua, suelo, sedimentos y biota. La exposición a sustancias químicas, presenta un riesgo para la salud, por la capacidad de algunas sustancias para actuar como reguladores de la expresión de algunos genes aumentando o disminuyendo la síntesis y actividad de algunas proteínas o modificando la velocidad de las actividades metabólicas, produciendo graves repercusiones clínicas, efectos mutagénicos y carcinogénicos.

Razón por la cual, la conservación y protección de la salud y el ambiente, están en el centro de las preocupaciones del nuevo modelo de desarrollo planteado en la Conferencia de las Naciones Unidas sobre el Medio Ambiente y el Desarrollo, que se celebró en Río de Janeiro en junio de 1992 cuyo compromiso se expresa *“Los seres humanos constituyen el centro de las preocupaciones relacionadas con el Desarrollo Sostenible. Tienen derecho a una vida saludable y productiva en armonía con la naturaleza”* (Primer principio de la declaración de Río el Medio Ambiente y Desarrollo. Brasil 1992). Lo cual dio origen al Programa 21 y en el Capítulo 19 se plantea la Gestión Ecológicamente Racional de sustancias Químicas, incluyendo la Prevención del Tráfico Internacional Ilícito de Productos Tóxicos y peligrosos, fortaleciendo el proceso en el Capítulo 20 Gestión Ecológicamente Racional de los Desechos Peligrosos incluyendo la prevención del tráfico Internacional Ilícito de Desechos Peligrosos.

En este contexto, se desarrolló la investigación *Riesgo químico y Salud Ambiental en Colombia: estudio de caso con hidrocarburos aromáticos*, esto último realizado en microempresas, con los objetivos generales que se describen a continuación.





## 1.2. DEFINICION DE LOS OBJETIVOS GENERALES

- Identificar las políticas y los instrumentos normativos en Colombia para la gestión de los productos químicos, con base en el marco y las responsabilidades internacionales (Parte A).
- Realizar el estudio de caso; evaluación el riesgo para la salud laboral de los trabajadores, de las microempresas de pinturas, expuestos a benceno, tolueno y xileno (BTX), mediante la determinación de los indicadores biológicos de exposición, la concentración de benceno, tolueno y xileno en aire, la evaluación de la susceptibilidad, el daño en el ADN en microempresas de pintura en Colombia (Parte B).
- Identificar la capacidad científica y técnica para la gestión internacional de los productos químicos en Colombia y contribuir con las recomendaciones al mejoramiento del sistema y a la implementación de las políticas.

Para contribuir al logro de estos objetivos generales, se plantean los **objetivos específicos** que se describirán más adelante tanto para la **Parte A** como la **Parte B** de esta Memoria.



## PARTE A



## 2. GESTIÓN DEL RIESGO QUÍMICO EN COLOMBIA EN EL CONTEXTO INTERNACIONAL



## 2.1 OBJETIVO ESPECIFICOS PARTE A

En el capítulo 1 se planteó como primer Objetivo General de esta Memoria lo siguiente:

*“Identificar las políticas y los instrumentos normativos en Colombia para la gestión de los productos químicos, con base en el marco y las responsabilidades internacionales (Parte A)”.*

Para contribuir al logro de este objetivo general se plantean los objetivos específicos siguientes:

1. Identificar el marco normativo internacional para la gestión de los productos químicos.
2. Identificar las políticas y las normas en Colombia para la gestión internacional de los productos químicos.

El cumplimiento de los objetivos de este estudio y los resultados, permitirá identificar la factibilidad técnica, científica, de recurso humano y financiera para la implantación de las políticas de salud ambiental y la gestión internacional de los productos químicos. A su vez, permitirá realizar las recomendaciones pertinentes para la implementación de los estudios de evaluación de riesgo que le permita al país cumplir con los requerimientos exigidos por la Organización para la Cooperación y el Desarrollo, para establecer los programas de vigilancia en salud laboral fundamentalmente cuando la población trabajadora está expuesta a sustancias cancerígenas y mutagénicas y para retroalimentar el sistema de Salud y Seguridad en el trabajo.



## 2.2 SEGURIDAD QUÍMICA EN EL CONTEXTO INTERNACIONAL

### 2.2.1 Antecedentes

En el contexto global las acciones y políticas relacionadas con la gestión del riesgo químico, se potenciaron con la Conferencia de Naciones Unidas sobre Medio Humano celebrada en Estocolmo en 1972 (ONU, 1973). A partir de la cual el Programa de Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA) lideró el establecimiento del Registro Internacional de Productos Químicos Potencialmente Tóxicos (RIPQPT) y puso en marcha el Convenio de Viena para la protección de la capa de ozono y el Protocolo de Montreal, relativo a las sustancias que agotan la capa de ozono.

Con base en las recomendaciones de la Conferencia de Estocolmo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) desarrolló el Programa de Criterios de Salud Ambiental, que dio origen al Programa Internacional de sustancias químicas (IPCS, por sus siglas en Inglés) en el cual participan diferentes entidades como la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Programa de Naciones Unidas para el Medio Ambiente, La Organización Internacional del Trabajo (OIT). En 1991 en Londres, en el marco de preparación de la Conferencia de las Naciones Unidas sobre el Medio Ambiente y Desarrollo (CNUMAD), propusieron crear el Foro Intergubernamental sobre la evaluación y Gestión de riesgos químicos.

En el marco de la Conferencia de las Naciones Unidas sobre el Medio Ambiente y Desarrollo, realizada en Rio de Janeiro en junio de 1992, con la participación de 176 Estados, Organismos intergubernamentales y Organismos no Gubernamentales, se aprobó la Declaración de Rio sobre Medio Ambiente y Desarrollo y la Agenda de trabajo denominada **Programa 21** (ONU, 1992), en los cuales se expresan los 27 principios para lograr un futuro sostenible y seguro.

En el Programa 21, en el capítulo 19 se recoge todo lo relacionado con la Gestión Ecológicamente Racional de los Productos Químicos, incluida la Prevención del Tráfico Internacional ilícito de Productos Tóxicos y Peligrosos y en el Capítulo 20 describe la Gestión Ecológicamente Racional de los Desechos Peligrosos, incluyendo la prevención del tráfico Internacional Ilícito de Desechos Peligrosos. La adopción de un instrumento jurídicamente vinculante sobre el procedimiento de consentimiento fundamentado previo, contribuye a que los gobiernos dispongan de la información sobre productos químicos peligrosos que les permita evaluar los riesgos y tomar decisiones relacionadas con el comercio de los mismos. (ONU, 1992)

La Alianza interinstitucional entre el Programa de Naciones Unidas para el Medio Ambiente, el programa interinstitucional para la Gestión Racional de Sustancias Químicas (IOMC), el Foro Intergubernamental sobre Seguridad Química (IFCS, 2001), la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), la Organización Internacional del Trabajo(OIT), la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), la Organización de Naciones Unidas para el Desarrollo (ONUDI), el Programa de Naciones Unidas para el Desarrollo( PNUD), el Instituto de las Naciones Unidas para la Formación profesional y la Investigación (UNITAR), el fondo para el Medio Ambiente Mundial, el Banco mundial, permitieron la realización de la Conferencia Internacional de Productos Químicos realizada en Dubai en el 2006 , en la cual se aprobó la Declaración de Dubai y el Enfoque Estratégico para la Gestión Internacional de Productos Químicos. Es el marco normativo para la implementación a nivel de cada país (IFCS, 2001).

### **2.2.2 Convenios multilaterales para gestión de productos químicos**

Para la gestión internacional de los productos químicos se han implementado acuerdos multilaterales bajo los auspicios de las Naciones Unidas. Entre estos figuran el Convenio de Estocolmo sobre Compuestos Orgánicos Persistentes (POPs) (UNEP, 2009), el Convenio de Rotterdam sobre el Procedimiento de Consentimiento Fundamentado Previo aplicable a Ciertos Plaguicidas y Productos Químicos Peligrosos objeto de



Comercio Internacional (PIC) (PNUMA, 2005), la Conferencia Internacional sobre Gestión de Productos Químicos (SAICM), (UNEP, 2007), la Comisión sobre Desarrollo Sostenible (CDS) y el Programa Internacional sobre Seguridad de Productos Químicos de la OMS (IPCS, WHO, 2001). Recientemente se ha aprobado el Convenio de Minamata sobre el uso y control del mercurio y el 12 de diciembre del 2015 se adoptó el Acuerdo de París contra cambio Climático en el Marco de la Convención de Naciones Unidas, en la Tabla 1 se presentan los convenios multilaterales para la gestión de productos químicos, con la descripción del objeto, la fecha de adopción y la fecha de entrada da en vigor.

*Tabla 1. Convenios multilaterales para la gestión de sustancias químicas*

<b>Convenio</b>	<b>Objeto</b>	<b>Fecha de adopción</b>	<b>Fecha entrada en vigor</b>
Viena	Protección de la capa de ozono	Marzo 22 de 1985	22 de septiembre de 1988
Protocolo de Montreal	Establecer los mecanismos que los signatarios del Convenio de Viena debían implementar para limitar la producción y consumo de sustancias que agotan la capa de ozono, con mayor importancia desde el punto de vista comercial y ambiental	Septiembre de 1987	Enero 1 de 1989
Basilea	Reducir el movimiento transfronterizo de los residuos o desechos peligrosos y proteger el medio ambiente y la salud humana de los efectos nocivos derivados de la generación, el manejo y el transporte.	marzo de 1989	mayo de 1992
Róterdam	Convenio de sobre el procedimiento de consentimiento fundamentado previo aplicable a ciertos plaguicidas y productos químicos peligrosos objeto de comercio internacional.	10 de septiembre de 1998	el 24 de febrero de 2004
Estocolmo	Proteger la salud humana y el ambiente de los Contaminantes Orgánicos Persistentes (COP).	Mayo 23 de 2001	17 de mayo de 2004

Minamata sobre Mercurio	Proteger la salud humana y el medio ambiente de las emisiones y liberaciones antropógenas del mercurio y sus compuestos	Octubre de 2013	1 de enero de 2015
Acuerdo de París Contra el cambio Climático, en virtud de la Convención Marco de Naciones Unidas	Mantener el aumento de la temperatura en este siglo por debajo de los dos grados centígrados. Y, reforzar la respuesta mundial a la amenaza del cambio climático en el contexto del desarrollo sostenible y los esfuerzos por erradicar la pobreza.	Diciembre de 2015	4 de noviembre del 2016

### 2.2.3 Convenios para gestión de productos químicos en el trabajo

La Organización Internacional del Trabajo (OIT), en su labor de promoción de la Seguridad Química en el trabajo, ha impulsado el Centro Internacional de Información y Gestión sobre Seguridad e Higiene del Trabajo (CIS), ha fortalecido en cada país la Red de Centros Colaboradores del Centro Internacional. Ha promovido entre otros los Convenios No. 155 sobre Seguridad y Salud de los trabajadores (OIT, 1989), el No. 170 sobre Seguridad de Sustancias Químicas en el lugar de Trabajo (OIT, 1990), el No. 174 respecto a la Prevención de Accidentes Industriales (OIT, 1993) y el No. 184 sobre Seguridad y Salud en la Agricultura. (OIT, 2001a). En la **Tabla 2**.se presentan los convenios para promover la seguridad química en el ambiente de trabajo promovidos por la OIT con el objeto, la fecha de adopción y la fecha de entrada en vigor.

*Tabla 2. Convenios para promover la seguridad química en el trabajo*

Convenio	Objeto	Fecha de adopción	Fecha entrada en vigor
C-155	Seguridad y salud de los trabajadores y del ambiente de trabajo	Junio de 1981	11 de agosto de 1983
C-170	Seguridad en la utilización de los productos químicos en el trabajo	Junio de 1990	4 de noviembre de 1993

C-174	Prevención de accidentes industriales mayores	Junio de 1993	3 de enero de 1997
C184	Seguridad y salud en la agricultura	Junio de 2001	20 de septiembre de 2003

#### 2.2.4 Instrumentos de gestión para la seguridad química

La FAO, publicó el Código de Conducta para la Distribución y Utilización de Plaguicidas (FAO, 2006), está orientado a lograr mayor seguridad alimentaria y a la protección de la salud y el ambiente. Estableció normas de conducta voluntaria para la distribución y manejo de plaguicidas, es aceptado en todo el mundo y es un marco de referencia para el manejo de los plaguicidas para todas las partes involucradas.

La Organización de Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE), a través de la División de Medio Ambiente, Salud y Seguridad, publica múltiples documentos y guías relacionados con la seguridad química (<http://www.oecd.org/chemicalsafety>)

Así mismo, en Europa, la Agencia Química Europea ([echa.europa.eu](http://echa.europa.eu)) publica y gestiona las normativas europeas y publica múltiples guías sobre evaluación de seguridad, y para sustancias que puedan aparecer como contaminantes en alimentos, la EFSA (European Food Safety Authority) gestiona y publica guías de evaluación de riesgos de contaminantes en alimentos ([efsa.europa.eu](http://efsa.europa.eu))

#### 2.2.5 Sistema Globalmente armonizado de clasificación y etiquetado de productos químicos

El sistema Globalmente armonizado de clasificación y etiquetado de productos químicos, es el fruto de un proceso interinstitucional e intergubernamental iniciado en el marco de la Conferencia de Naciones Unidas sobre Medio Ambiente y Desarrollo

realizada en Brasil 1992, y cuyo mandato se expresa en el Capítulo 19 del Programa 21 *“para el año 2000 debería disponerse dentro de lo posible de un sistema de clasificación y etiquetado armonizado mundialmente que contenga fichas de seguridad sobre diferentes productos químicos y símbolos de fácil comprensión.”*

La coordinación del grupo de trabajo de Sistema Globalmente armonizado de clasificación y etiquetado de productos químicos, estuvo en el Programa Interorganismos para la gestión racional de productos químicos (IOMC), con la participación activa de la OIT y la OCDE y el subcomité de expertos en transporte de mercancías peligrosas del Consejo Económico y Social de Naciones Unidas.

Sistema Globalmente armonizado de clasificación y etiquetado de productos químicos, fue adoptado por la comunidad internacional en el 2002. Está orientado a identificar los peligros intrínsecos (peligrosidad) de las sustancias y mezclas y comunicar información sobre ellas. Los criterios para clasificarlos han sido armonizados. Las indicaciones de peligro, los símbolos y las palabras de advertencia se han normalizado y armonizado y constituyen el sistema integrado de comunicación de peligros. (ONU, 2013)

La estructura del SGA, se fundamenta en un conjunto de módulos, los cuales están formulados en función de la clase de peligro, con el objeto de que cada país aplique el módulo en función de los requerimientos y sean tenidos en cuenta para la reglamentación.

El SGA, se aplica a sustancias puras, a soluciones diluidas y mezclas. El concepto de clasificación se fundamenta en la peligrosidad de la sustancia, es decir solo se consideran las propiedades peligrosas intrínsecas de las sustancias o mezclas. Para la clasificación de la peligrosidad se tienen en cuenta los siguientes procesos, identificación de los datos relevantes sobre los peligros (peligrosidad) de una sustancia o mezcla, análisis de los datos para identificar los peligros asociados a la sustancia o mezcla y clasificar la sustancia o mezcla como peligrosa y determinar el grado de peligrosidad. (ONU, 2013).

Para clasificar la sustancia o mezcla como peligrosa es necesario que los datos provean evidencia científica y respondan a los criterios establecidos sobre la peligrosidad del SGA. Cuando no se tiene suficiente evidencia es necesario recurrir a los estudios que se hayan realizado sobre toxicidad, tanto en animales como en ensayos validos en vitro, observación humana, estudios epidemiológicos y clínicos y estudios de caso.

Con base en la clasificación de peligrosidad, se implementa el sistema armonizado de comunicación de peligro, el cual se fundamenta en etiquetas, fichas de datos de seguridad, símbolos fácilmente comprensibles basados en criterios de clasificación del SGA. En las etiquetas, los símbolos de peligro, las palabras de advertencia y las indicaciones de peligro se han normalizado y asignado a cada una de las categorías correspondientes. También está normalizadas la ficha de datos de seguridad. Por lo tanto, se requiere que cada país implemente el SGA y avance en la consolidación de la capacidad científica y técnica para implementarlo.

#### **2.2.6 Enfoque Estratégico para la Gestión de Productos Químicos a Nivel Internacional (SAICM)**

El Enfoque Estratégico para la Gestión de Productos Químicos a Nivel Internacional por sus siglas en inglés (SAICM), es el resultado de un proceso de cooperación interinstitucional y de concertación con los diferentes actores, tanto gubernamental, no gubernamental, el sector industrial y los trabajadores, para proteger la salud y el ambiente del riesgo químico.

La esencia del Enfoque Estratégico es la protección de la salud y el medio ambiente de las presentes y futuras generaciones, lo cual se ve reflejado en el objetivo *“lograr el manejo correcto de las sustancias químicas a lo largo de todo su ciclo de vida, de modo que al 2020, las sustancias químicas sean usadas y producidas en forma que tiendan*

*hacia la minimización de los efectos adversos significativos sobre la salud humana y el medio ambiente”*. (UNEP, WHO, 2006; UNEP, 2012).

El alcance SAICOM, es de espectro amplio abarca tanto los aspectos ambientales, económicos laborales, sociales y de salud relacionados con la seguridad química, los productos químicos para aplicaciones agrícolas e industriales y los productos químicos en todas las etapas del ciclo de vida incluidos los productos que lo contengan. (UNEP, WHO, 2006).

La implementación de SAICM, en los diferentes países, permitirá el aumento de sinergias y de armonización de procesos a través de la cooperación internacional, para generar y fortalecer la capacidad de gestión de los productos químicos en condiciones de seguridad, tanto a nivel de formulación de políticas y normas como de generación de capacidad humana y técnica, teniendo en cuenta las inequidades entre los países desarrollados y los que están en vías de desarrollo.

El SAICM, contribuirá en el fortalecimiento de las capacidades de los países para implementar las estrategias de evaluación de riesgos que aporte información y conocimiento científico sobre el comportamiento, peligros, toxicocinética y toxicodinámica de los productos químicos, que permita la reducción de los riesgos, mediante estrategias de prevención, mitigación, minimización y eliminación.

El Enfoque Estratégico para la Gestión de los Productos químicos a nivel Internacional, consta de la Declaración de Dubái sobre la gestión de productos químicos a nivel internacional, la Estrategia de Política Global y el Plan de Acción Mundial. Los cuales consolidan el marco de acción para la implementación de SAICM, con base en la reducción del riesgo, conocimiento e información, gobernanza, generación de capacidades, aspectos financieros y tráfico ilícito.

Con el Enfoque Estratégico para la Gestión de Productos Químicos a Nivel Internacional, se crea el escenario para que los países ajusten las políticas y las prácticas sobre la

gestión de sustancias químicas. En ese ámbito se han realizado reformas regulatorias en los países de la Unión Europea, Noruega y Suiza.

### 2.2.7. El Reglamento REACH

En la Unión Europea a partir del 1 de junio de 2007 entro en vigor el nuevo reglamento, Registro, Evaluación y Autorización de Productos Químicos (REACH), por sus siglas en inglés de *“Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals”* *“Adoptado con el fin de mejorar la protección de la salud humana y el medio ambiente contra los riesgos que pueden presentar los productos químicos, a la vez que se potencia la competitividad de la industria química de la UE”*. El Reglamento fomenta igualmente *“métodos alternativos para la valoración del peligro de las sustancias con el fin de reducir el número de ensayos realizados con animales”* y fomenta la competitividad y la innovación [Reglamento (CE) 1272,2008]

El ámbito de aplicación del REACH, cubre todas las sustancias químicas, tanto las utilizadas en los procesos industriales como en la vida diaria, productos de limpieza, pinturas, ropa, muebles y dispositivos eléctricos. Introduce las siguientes obligaciones

- Efectuar el registro de todas sustancias que se comercializan dentro del territorio de la Unión Europea a partir de la entrada en vigor.
- Atribuye a la industria la responsabilidad de gestionar los riesgos asociados a las sustancias químicas. Las empresas deben demostrar a la Agencia Química Europea (European Chemicals Agency) (ECHA), el uso de la sustancia con seguridad y debe informar sobre las medidas de gestión del riesgo a los usuarios.
- Corresponde a los fabricantes, importadores y usuarios intermedios garantizar que solo fabrican, comercializan o usan sustancias que no afectan negativamente la salud humana o el medio ambiente.
- Favorece la comunicación del riesgo a usuarios y consumidores.

- Promueve la innovación y la competitividad de la industria al Introducir el principio de sustitución, según el cual las sustancias más peligrosas deben desaparecer del mercado siempre que exista una alternativa más segura.

### **2.2.8 Sistema de clasificación y etiquetado**

Europa tenía su sistema de clasificación y etiquetado basado en la Directiva 67/548 y adaptaciones posteriores, llamada Directiva de Sustancias Peligrosas (DSD). En 2008 se aprobó por el Parlamento Europeo el Reglamento 1272/2008, por el cual adopta el llamado “Global Harmonized System” (GHS) y estableció un calendario progresivo que deja sin vigor la Directiva 67/548 a partir de junio de 2015, aunque la implantación completa del nuevo reglamento continúa hasta el 2020.

El GHS está orientado al logro de los siguientes objetivos: Proteger la salud humana y el medio ambiente, proporcionar un marco legal para todos los países, reducir ensayos y evaluaciones de las sustancias químicas, armonizar los distintos sistemas de clasificación y etiquetado existentes en el mundo, facilitar el comercio internacional, establecer criterios armonizados a nivel mundial para clasificar y comunicar los riesgos de los productos químicos.

En el proceso de implementación de la actual normativa, son la anterior, se identifican los principales cambios, de 15 categorías clasificadas se pasa a 28 clases que se subdividen en 78 categorías, se añade una palabra de advertencia a las etiquetas, atención asociada a las categorías leves, las frases R se sustituyen por frases H (Hazard) y las frases S se sustituyen por las frases P (Precaution). En la Tabla 3 se ilustra las diferencias entre los pictogramas en la Directiva 67/540 y el Reglamento Europeo 1272/2008.



**Tabla 3. Comparación de pictogramas Directiva 67/ 540 y Reglamento Europeo 1272/2008 (CLP, Classification, Labelling and Packaging).** Entró en vigor en enero del 2009. Se basa en el Sistema Globalmente armonizado de las Naciones Unidas.

Directiva 67/540 de sustancias peligrosas (DSD)		Reglamento Europeo 1272/2008 (CLP)	
Pictograma	Indicaciones de peligro	Pictograma	Palabras de advertencia, indicaciones de peligro y consejos de prudencia
			<b>Gas a presión.</b> Símbolo: bobona de gas. Contiene gas a presión. Peligro de explosión en caso de calentamiento. Llevar guantes ,gafas ,máscaras de protección
	E Explosivo Desaparecerá		<b>Explosivo.</b> Símbolo: bomba explotando. Explosión, peligro de explosión en masa.. Explosivo, peligro de incendio , de onda expansiva. Llevar guantes, gafas máscaras de protección y equipo de protección individual.
	O Comburente		<b>Comburente.</b> Símbolo: llama sobre un círculo. Puede agravar o provocar un incendio. Comburente. Puede provocar un incendio o una explosión. Muy comburente. Llevar guantes, gafas, máscaras de protección
	F fácilmente inflamable F+ extremadamente inflamable		<b>Inflamable.</b> Símbolo: llama. Gas extremadamente inflamable. Gas, aerosoles y líquidos inflamables, solidos inflamables. Llevar guantes, prendas ,gafas y máscaras de protección .
	O corrosivo		<b>Corrosivo.</b> Símbolo: corrosión. Puede ser corrosivo para los metales. Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves. No respirar, polvo, humo, vapores y aerosoles. Llevar guantes, prendas, gafas y máscaras de protección.
	Xn nocivo Xi irritante		<b>Peligro para la salud.</b> Símbolo: Signo de exclamación. Puede irritar las vías respiratorias. Puede provocar somnolencia o vértigo. Provoca irritación ocular grave. Nocivo para la salud Pública y el ambiente por destruir la capa de ozono estratosférico. Llevar guantes, prendas, gafas y máscaras de protección
	T tóxico		<b>Toxicidad aguda.</b> Símbolo: Calavera y tibias cruzadas. Mortal en caso de ingestión, contacto con la piel, por inhalación. Tóxico en caso de ingestión, contacto con la piel e inhalación.
	Tx Muy   Tóxico		<b>Peligro grave para la salud.</b> Símbolo: Peligro para la salud. Puede ser mortal por ingestión y penetración en las vías respiratorias. Puede dañar órganos, produce cáncer, se sospecha de producir cáncer, se sospecha que daña la fertilidad o al feto, se sospecha que puede producir daños genéticos.
	N peligroso para el medio ambiente		<b>Peligro para el medio ambiente.</b> Muy toxico para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos. Toxico para los organismos acuáticos con efectos nocivos duraderos.



## 2.3. SALUD AMBIENTAL Y RIESGO QUÍMICO EN COLOMBIA

### 2.3.1 Productos químicos en el contexto colombiano

Colombia es un país en vías de desarrollo, localizado en la zona norte de Sudamérica, cuya ubicación geográfica es la siguiente: Latitud sur 4° 13' 30'', Latitud norte: 12° 30' 40'', Longitud este: 66° 50'54'', Longitud oeste: 79° 1' 23''. Está rodeado por cinco países, Panamá, Venezuela, Brasil, Perú y Ecuador, en su zona continental, en tanto que en territorio de ultramar se encuentra vecina de la República de Nicaragua, además tiene acceso a los Océanos Pacífico en su zona occidental y en el norte con el Atlántico. La superficie total es de 2.070,408 Km cuadrados y el área continental es de 1.168.333 km cuadrados. En el área marítima se encuentran los archipiélagos de San Andrés y Providencia, San Bernardo y el Rosario en el Atlántico y Región Caribe. En el Océano Pacífico se encuentran las Islas de Malpelo, Gorgona y Gorgonilla. (DANE,2006)

Según la Constitución Política de Colombia de 1991, Colombia está organizada como república unitaria, descentralizada con autonomía de las entidades territoriales. Las cuales están formadas por 32 departamentos, 1.100 municipios y varios territorios indígenas con asentamiento en los departamentos de Amazonas, Cauca, Guajira, Guainia y Vaupes, entre otros.

La población actual con base en las proyecciones del el Censo de 2005, es de 48.516.665 habitantes. La estimación extrapolada para el 2020 a partir del Censo del 2005 y según el Departamento Nacional de Estadística (DANE) es de 50.912.429 habitantes. (DANE, 2009). Aproximadamente el 63.0% de la población es menor de 29 años y solo el 6.9% es mayor de 60 años, lo cual condiciona la prioridad para trabajar en la minimización o reducción del riesgo químico.

### 2.3.2 Producción y comercialización de los productos químicos

Colombia, ha iniciado el proceso de transformación productiva y social con un horizonte hacia el 2032. Lo cual implica avanzar en los procesos de sostenibilidad y transformación del sector agrícola, industrial, incluidos la industria petrolera y minera pilares fundamentales de la economía del país y el sector de servicios.

Lo cual incrementa el consumo de grandes volúmenes de productos químicos, con un espectro muy amplio de toxicidad. Se estima que en el 2010 se produjeron en el país alrededor de 24.000 toneladas y 25 millones de litros de plaguicidas y se importaron alrededor de 53.000 toneladas de plaguicidas, además de la producción de medicamentos, cosméticos e hidrocarburos. (ICA, 2011. INS, 2016). Según el Ministerio de Ambiente y Desarrollo Territorial en el país se produce anualmente un promedio de 400.000 toneladas al año de residuos peligrosos originados por la fabricación de sustancias y productos químicos derivados del petróleo, carbón, plástico, caucho, de la industria metalurgia y de la industria de minerales no metálicos. (MAVDT, 2005)

A nivel industrial la producción de productos químicos se concentra en las principales áreas metropolitanas o capitales del país, conformando los principales corredores industriales. En la Tabla 4 se presentan las principales actividades industriales relacionadas con las sustancias químicas por corredor industrial.

Además, la producción, importación y exportación de sustancias químicas en Colombia en el año 2007, fue de 28.099.280,4 toneladas caracterizadas en 7 grupos. En la Tabla 5 se presentan las sustancias químicas producidas, importadas o exportadas por categoría en el 2007. (MADS, ONUDI, 2012)

Tabla 4. Principales actividades industriales relacionadas con sustancias químicas por corredor industrial.

Corredor industrial	Actividades industriales
Bogotá – Soacha	Química básica textil, cuero, papel, edición e impresión, fabricación de sustancias químicas básicas y otros productos químicos, fabricación de productos de plástico, fabricación de productos no metálicos, industrias básicas del hierro y del acero, productos de refinación del petróleo
Medellín y Valle de Aburrá	Textil, cuero, papel , fabricación de sustancias químicas básicas y otros productos químicos, fabricación de productos de plástico, fabricación de productos no metálicos
Cali - Yunbo	papel, edición e impresión, fabricación de sustancias químicas básicas y otros productos químicos, productos de caucho .
Bucaramanga – Girón – Floridablanca	Fabricación de productos de plástico, extracción de minerales, fabricación de sustancias químicas básicas y otros productos químico
Barranquilla – Soledad	Extracción de minerales, fabricación de sustancias químicas básicas y otros productos químicos
Pereira – Santa Rosa de Cabal	Papel
Manizales - Villamaría	Fabricación de sustancias químicas básicas y otros productos químico
Cúcuta	Fabricación de sustancias químicas básicas y otros productos químico
Cartagena	Productos de refinación del petróleo, fabricación de sustancias químicas básicas y otros productos químicos, producción de plásticos, materias básicas de hierro y acero.
Resto del País,	Productos de refinación del petróleo, cuero, papel, vidrio, productos de vidrio, productos metálicos, industrias básicas de hierro y acero.

Fuente: Perfil Nacional de Sustancias Químicas en Colombia 2012. Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible. ONUDI.

Tabla 5. *Producción, importación y exportación de sustancias químicas en Colombia en el año 2007*

<b>Grupo de sustancias</b>	<b>Numero sustancias</b>	<b>Distribución porcentual</b>	<b>Consumo toneladas</b>
Sustancias orgánicas	144	18,7	669.647.9
Sustancias inorgánicas	177	22,9	3.647.805.5
Pinturas, barnices, tintas, colorantes y pegantes	60	7,8	2.778.343.3
Plaguicidas	219	28,4	28.243.3
Abonos y fertilizantes	28	3,6	2.076.695.9
Petróleo, gas natural y derivados	45	5,8	18.569.775
Otras sustancias químicas	99	12,8	328.767
<b>Total</b>	<b>772</b>		<b>28.099.280,4</b>

Fuente: Perfil Nacional de Sustancias Químicas en Colombia 2012. Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible. ONUDI.

### 2.3.3 Riesgo químico e impacto en salud y ambiente

La salud y el bienestar de los individuos y las comunidades se sustentan en el ambiente en donde se vive y trabaja. Los procesos de urbanización, el crecimiento de la población y los cambios en los patrones de consumo, han generado una dependencia del consumo de productos químicos, que si bien contribuyen a la salud y al bienestar de los individuos, también generan efectos adversos a la salud y al ambiente, por la peligrosidad intrínseca, por las formas de producción, uso, transporte y disposición final.

Los productos químicos también pueden contaminar compartimentos ambientales aire, aguas suelo, algunos son persistentes que entran a la cadena alimentaria y presentan características de bioacumulación, bioconcentración y bioamplificación y otros pueden

ser más tóxicos cuando son transformados en un compuesto orgánico por organismo vivo como el mercurio metálico. Lo cual incrementa la preocupación por los efectos en la salud de la población.

Según la OMS, se calcula que cada año “se descargan en el aire, el suelo y las aguas superficiales de la región unos cinco millones de galones de desechos tóxicos sin tratar, como benceno, hidrocarburos aromáticos poli cíclicos, compuestos orgánicos volátiles y metales pesados tóxicos, provenientes de las actividades ordinarias de la explotación petrolera en la Amazonia”. (OPS, OMS, 2012).

Las emisiones a la atmósfera de sustancias de origen antropogénico que contienen bromo y cloro exponen a la población humana cada vez a niveles más altos de radiación ultravioleta. “Modelos computacionales estiman para una reducción de 10% en la capa de ozono en la estratosfera podría haber un incremento de 300.000 casos de cáncer de piel non-melanoma y 4.500 melanomas, y entre 1,6 y 1,75 millones más casos de cataratas en todo el mundo (WHO, 2015).

Según la OMS, en el informe de Salud de las Américas en lo correspondiente al Medio Ambiente y Seguridad Humana, la “carga de enfermedad provocada por la radiación solar UV es significativa en las Américas. Con base en datos del año 2000, se registraron 11.219 muertes por melanoma en hombres y 6.744 en mujeres, y se estimaron 119 millones de años de vida saludables (AVISA) perdidos por discapacidad entre los hombres y casi 71 millones entre las mujeres (WHO, 2015).

Los contaminantes atmosféricos son considerados por la OMS, uno de los 10 grupos de agentes químicos de mayor impacto en salud pública, reflejado a nivel de infecciones respiratorias, enfermedades cardíacas y cáncer de pulmón. “La evidencia científica de los efectos asociados a la contaminación del aire están bien establecidos en la literatura, pero no hay un límite de "no efecto" para los contaminantes más estudiados (PM10, PM2.5, NO2, SO2 y O3). Se estima que para cada 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  de incremento de PM10 hay

un exceso de riesgo de muerte de 0,5%.” (OMS, Medio Ambiente y Seguridad Humana, 2012)

Además, se estima que la carga de enfermedad atribuida a la exposición a ciertas sustancias químicas asciende a 4,9 millones de muertes (8.3% de la carga global de enfermedad) y 86 millones de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) del total). También se reporta que las partículas y fibras de asbesto a nivel ocupacional, los productos químicos implicados en las intoxicaciones agudas y los plaguicidas implicados en las intoxicaciones intencionales contribuyen con 375.00, 240.000 y 186.000 muertes respectivamente (Prüss-Üstun and Corvalan, 2001).

En Colombia, con base en estudio realizado “Diagnóstico en Salud Ambiental,” por el Ministerio de Ambiente y Desarrollo Territorial, se identificó que la exposición ambiental tiene un perfil mixto, la generada por el inadecuado manejo de basuras, contaminación del agua, aire y las actividades de minería, industria y agricultura y la asociada al entorno natural por la ubicación geográfica como la radiación ultravioleta y los efectos que tienen presencia en el perfil epidemiológico nacional. (MADS, 2012)

Según la Organización Mundial de la Salud la carga de enfermedad atribuible al ambiente en Colombia es del 16%. Además, Las enfermedades con la mayor carga atribuible a factores ambientales modificables son: diarrea asociada en un 94% al consumo de agua no potable, saneamiento y la higiene deficientes; Las infecciones de las vías respiratorias inferiores están asociadas a la contaminación del aire tanto en locales cerrados como en el exterior; lesiones accidentes causadas por los peligros en el lugar de trabajo; el paludismo está asociado a las políticas y prácticas de aprovechamiento de tierras, deforestación, ordenación de los recursos hídricos, ubicación de los asentamientos y diseño de viviendas. (DNP,2015)

Según el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (Sivigila) en Colombia se notificaron en el año 2014, 32.814 casos de intoxicaciones por sustancias químicas, el 31,14% de las intoxicaciones correspondieron a medicamentos, el 29,17% a plaguicidas,



el 16,94% a sustancias psicoactivas, el 14,78% a otras sustancias químicas, el 3,21% a solventes, el 2,94% a gases, el 0,44% a metales pesados y el 0,39% a intoxicaciones por metanol. (INS, 2013a, 2013b),

En el país es difícil contar información real sobre la carga de enfermedad asociada a los productos químicos dada la deficiencia de estudios y las dificultades en infraestructura técnica y el recurso humano formado. Aspecto que se corrobora con los resultados del Diagnóstico Nacional de la Salud Ambiental, “deficiencia de estudios para analizar la asociación entre factores ambientales y efectos en salud, deficiencia tanto en los registros como en la calidad y sub-registro de eventos asociados a salud ambiental; la inexistencia de registros en el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) sobre los contaminantes presentes en alimentos, cosméticos y productos de aseo doméstico.(MADS, ONUDI, 2012)

#### **2.3.4 Riesgo químico y vigilancia en Salud Ambiental**

La exposición a sustancias químicas, se refleja en diferentes efectos y depende de la de la peligrosidad del producto, del tiempo de exposición, de la concentración y de la susceptibilidad del receptor. Las intoxicaciones son causa de morbilidad y discapacidad importante, el conocimiento al respecto es parcial, debido a la deficiente información disponible y conocimiento sobre el riesgo para la salud. Razón por la cual la Organización Panamericana de la Salud (OPS), promueve en los países mejores métodos para recolectar datos relacionados con las intoxicaciones agudas por sustancias químicas. (INAS, 2013).

Colombia, desde el 2013, cuenta con un sistema de vigilancia. Todas las intoxicaciones por sustancias químicas, son notificadas y registradas en el Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA), con base en las directrices nacionales 2013, “Vigilancia y Control de las Intoxicaciones por Sustancias Químicas”. La ficha única de notificación de intoxicaciones por sustancias cuenta con los grupos objeto de vigilancia que se

presentan en la Tabla 6 con los casos notificados de julio-diciembre del 2012 y de enero a mayo de 2013 del Instituto Nacional de Salud (INS, 2013a).

Tabla 6. *Grupo de Sustancias de Vigilancia y Control y notificaciones julio2012-mayo2013*

<b>Grupo de sustancias</b>	<b>Código</b>	<b>Julio-diciembre 2012</b>	<b>Enero-mayo 2013</b>
<b>Plaguicidas</b>	360	4653	3184
<b>Medicamentos</b>	370	4416	3345
<b>Metanol</b>	380	106	100
<b>Metales pesados</b>	390	86	49
<b>Solventes</b>	400	432	394
<b>Otras sustancias químicas</b>	410	1891	1528
<b>Monóxido de carbono y otros gases</b>	412	246	297
<b>Sustancias psicoactivas</b>	414	2156	1571

Fuente: MSPS (2013); INS (2013)

## 2.4 MARCO JURIDICO Y NORMATIVO PARA LA GESTIÓN DE PRODUCTOS QUÍMICOS EN COLOMBIA

### 2.4.1 Colombia en el contexto de los convenios multilaterales

Colombia, ha asumido la responsabilidad compartida y los esfuerzos conjuntos para proteger la salud humana y el medio ambiente de los posibles daños por el uso de algunos productos químicos peligrosos, para lo cual promueve la gestión ambientalmente racional de las sustancias químicas a través de la participación en los diferentes convenios multilaterales. En la Tabla 7 se presenta los convenios con el instrumento legal de entrada en Vigor en Colombia.

Tabla 7. *Convenios multilaterales e instrumento legal para la entrada en vigor en Colombia*

Convenio	Fecha de adopción	Fecha entrada en vigor	Instrumento Legal y Fecha entrada en vigor en Colombia
Viena	Marzo 22 de 1985	22 de septiembre de 1988	Ley 30 de 1990.
Protocolo de Montreal	Septiembre de 1987	Enero 1 de 1989	Ley 29 de 1992.
Basilea	marzo de 1989	mayo de 1992	Ley 253 del 9 de enero de 1996. Marzo 31 de 1997.
Rotterdam	10 de septiembre de 1998	el 24 de febrero de 2004	Ley 1159 de 2007. 3 de marzo de 2009
Estocolmo	Mayo 23 de 2001	17 de mayo de 2004	Ley 994 de 2005 Enero 20 de 2009.
Minamata sobre Mercurio	Octubre de 2013	1 de enero de 2015	
Acuerdo de París Contra el Cambio Climático	Diciembre de 2015	4 de noviembre del 2016	

Colombia inició el proceso de implementación Enfoque Estratégico para la Gestión de Productos Químicos a Nivel Internacional (SAICM) y el Sistema Armonizado Mundial de clasificación y etiquetado de productos químicos. En ese marco desarrolla el proyecto fortalecimiento de la gobernabilidad Nacional para la implementación de SAICM en Colombia, en el marco del Sistema de Trabajo Fiduciario para la implementación de SAICM con recursos de ONUDI, Programa de inicio rápido (QST), lo cual permitió la actualización del Perfil Nacional de Sustancias químicas realizado en el 2012.

#### 2.4.2 Instrumentos de política

El marco jurídico y regulatorio relacionado con la gestión de Sustancias Químicas en el país es ejercido multisectorialmente por los diferentes Ministerios con base en el nivel de competencia y especificidad de las funciones. En la Tabla 8. Se presentan las competencias de los ministerios relacionados con la gestión de las sustancias químicas a través del ciclo de vida

Tabla 8. Competencias de los ministerios en la gestión de sustancias químicas en Colombia a través del ciclo de vida

Ministerios	Importación	Producción	Almacenamiento	Transporte	distribución	Uso	Disposición
<i>Agricultura y Desarrollo Rural</i>	X		X		X	X	X
<i>Ambiente y Desarrollo Sostenible</i>	X	X	X	X	X	X	X
<i>Defensa Nacional</i>	X	X	X	X	X	X	X
<i>Comercio, Industria y Turismo</i>	X	X			X		
<i>Del Interior</i>						X	
<i>Relaciones Exteriores</i>	X						
<i>Minas y Energía</i>	X		X		X	X	
<i>Salud y de la Protección Social</i>	X	X	X			X	X
<i>Trabajo</i>	X	X	X		X	X	
<i>Transporte</i>	X			X		X	

El antecedente principal fue la expedición del código de los Recursos Naturales en 1974 y el código Sanitario Nacional en 1979, Ley 9 y la Ley 10/90, instrumentos que fueron el marco de referencia para la gestión de sustancias químicas. A Partir de la nueva Constitución Política Nacional de 1991, incorpora la dimensión Ambiental y se consagran en los principios, el reconocimiento de la diversidad étnica, cultural, y ambiental; la obligación de proteger las riquezas culturales y naturales del país, garantizar a todas las personas el acceso a los servicios de promoción, protección y recuperación de la salud y el derecho a disfrutar de un ambiente sano.

Colombia como miembro de los países del Área Andina adopta la Decisión 436 de 1998 la Norma Andina, para “el Registro y Control de Plaguicidas Químicos de uso Agrícola tiene como objetivos, Establecer requisitos y procedimientos armonizados para el registro y control de plaguicidas químicos de uso Agrícola, orientar su uso y manejo correcto para prevenir y minimizar daños a la salud y al ambiente en las condiciones autorizadas y facilitar el comercio en la región” (Comisión Andina, 1998). A través de la Resolución 630 de 2002 adoptan el Manual Técnico Andino para el Registro y Control de Plaguicidas Químicos de Uso Agrícola. (Comunidad Andina, 2002).

Con base en el análisis de los documentos de políticas y de los diferentes instrumentos jurídicos, se evidencia el compromiso del Estado con la protección de la salud y el ambiente tanto de la población trabajadora como general e involucra a las empresas en el proceso de eliminar o minimizar los riesgos asociados a las actividades. En la Tabla 9 se presentan los principales instrumentos legales para la gestión de sustancias químicas en Colombia.

Tabla 9. *Instrumentos legales para la gestión de sustancias químicas en Colombia*

<b>Instrumentos</b>	<b>Objeto</b>
<b>Legales</b>	
Constitución Política Nacional de 1991. Artículo 79 Artículo 80  Artículo 81	<p>“Todas las personas tienen derecho a gozar de un ambiente sano. La ley garantizará la participación de la comunidad en las decisiones que puedan afectarlo.”</p> <p>“El Estado planificará el manejo y aprovechamiento de los recursos naturales, para garantizar su desarrollo sostenible, su conservación, restauración o sustitución. Además, deberá prevenir y controlar los factores de deterioro ambiental, imponer las sanciones legales y exigir la reparación de los daños causados.”</p> <p>“Queda prohibida la fabricación, importación, posesión y uso de armas químicas, biológicas y nucleares, así como la introducción al territorio nacional de residuos nucleares y desechos tóxicos.”</p>
Ley 99 de 1993	“Por la cual se crea el Ministerio del Medio Ambiente, se reordena el Sector Público encargado de la gestión y conservación del medio ambiente y los recursos naturales renovables, se organiza el Sistema Nacional Ambiental, SINA, y se dictan otras disposiciones.”
Ley 253 de 1996	“Por medio de la cual se aprueba el Convenio de Basilea sobre el control de los movimientos transfronterizos de los desechos peligrosos y su eliminación, hecho en Basilea el 22 de marzo de 1989.”
Ley 1196 de 2008	por medio de la cual se aprueba el “Convenio de Estocolmo sobre Contaminantes Orgánicos Persistentes,” hecho en Estocolmo el 22 de mayo de 2001, la “Corrección al artículo 1° del texto original en español”, del 21 de febrero de 2003, y el “Anexo G al Convenio de Estocolmo”, del 6 de mayo de 2005.
Ley 1159 de 2007	“Por medio de la cual se aprueba el 'Convenio de Rotterdam para la Aplicación del Procedimiento de Consentimiento Fundamentado previo a ciertos Plaguicidas y Productos Químicos Peligrosos, Objeto de Comercio Internacional', hecho en Rotterdam el diez (10) de septiembre de mil novecientos noventa y ocho (1998)
Ley 29 de 1992	Por medio de la cual se aprueba el "Protocolo de Montreal relativo a las sustancias agotadoras de la capa de ozono", suscrito en Montreal el 16 de septiembre de 1987, con sus enmiendas adoptadas en Londres el 29 de junio de 1990 y en Nairobi el 21 de junio de 1991.
Ley 30 de 1990	“Por medio de la cual se aprueba el Convenio de Viena para la Protección de la Capa de Ozono, Viena, 22 de marzo de 1985”.
Ley 55 de 1993	Por medio de la cual se aprueba el “Convenio 170 y la Recomendación número 177 s”. Adoptados por la 77ª Reunión de la Conferencia General de la O.I.T. Ginebra 1990
Ley 100 de 1993	"Por la cual se crea el sistema de seguridad social integral y se dictan otras disposiciones".
Ley 436 de 1998	Por medio de la cual se aprueba el Convenio 162 sobre Utilización del Asbesto en Condiciones de Seguridad", adoptado en la 72ª Reunión de la Conferencia General de la Organización Internacional del Trabajo, Ginebra 1986.
Ley 1562 de 2012	“Por la cual se modifica el Sistema de Riesgos Laborales y se dictan otras disposiciones en materia de Salud Ocupacional”.
Ley 1658 de 2013	Por medio de la cual se establecen disposiciones para la comercialización y el uso del mercurio en las diferentes actividades industriales del país, se fijan requisitos e incentivos para su reducción y eliminación y se dictan otras disposiciones.
Decreto 1443 de 2004	“Por el cual se reglamenta parcialmente el Decreto-ley 2811 de 1974, la Ley 253 de 1996, y la Ley 430 de 1998 en relación con la prevención y control de la contaminación ambiental por el manejo de plaguicidas y desechos o residuos peligrosos provenientes de los mismos, y se toman otras determinaciones”.
Decreto No. 1443 de 2014	“Por el cual se dictan disposiciones para la implementación del Sistema de Gestión de la Seguridad y Salud en el Trabajo” .
Resolución 1223 de 2014	"Por la cual se establecen los requisitos del curso básico obligatorio de capacitación para los conductores de vehículos de carga que transportan mercancías peligrosas y se dicta una disposición"

### 2.4.3 Política Integral de Salud Ambiental

En Colombia, la Salud Ambiental se ha convertido en una Política de Estado y es prioridad para lograr desarrollo sostenible, lo cual se puede evidenciar en el Plan Nacional de Desarrollo 2014-2018 “Todos por un Nuevo País”: establece estrategias para la gestión de los riesgos que afectan el bienestar de la población, promueve mecanismos para la protección de la población y define estrategias para el mejoramiento de la salud ambiental, como un componente clave para mitigar los efectos asociados al deterioro ambiental.

Para disminuir los costos de morbilidad y mortalidad asociada a la degradación ambiental se implementará la Política Integral de Salud Ambiental (PISA), el Sistema Unificado de Información de Salud Ambiental (SUISA) y se fortalecerán las instancias de coordinación intersectorial como la Comisión Técnica Nacional e Intersectorial para la Salud Ambiental (CONASA) y los Consejos Territoriales de Salud Ambiental (COTSA), en todo el territorio nacional, así como el diseño e implementación del Plan de Adaptación al Cambio Climático del Sector Salud (DNP, 2014)

El Consejo Nacional de Política Económica y Social de Colombia, a través del CONPES 3550 formuló los Lineamientos para la Formulación de la Política Integral de Salud Ambiental con énfasis en los componentes de Calidad de aire, Calidad de agua y seguridad química, orientado entre otros a fortalecer las acciones de la política de salud ambiental bajo el enfoque poblacional, de riesgo y de determinantes sociales, fortalecer orgánica y funcionalmente las diferentes entidades de orden nacional, regional y local con competencias en salud ambiental en los aspectos administrativos, técnicos y de infraestructura, crear un sistema de información en salud ambiental, y fortalecer los procesos de capacitación e investigación . (DNP, 2009)

A través del Decreto 2972 de 2010, se crea y reglamenta la Comisión Técnica Nacional Intersectorial para la Salud Ambiental, para avanzar en el proceso de formulación de Política Integral de Salud Ambiental (PISA), implementar los procesos de evaluación y

gestión de los diferentes factores de riesgo asociados a la salud ambiental. Como producto del proceso en el 2015 se aprueba la Política, lo cual plantea el horizonte para la gestión del riesgo químico.

Con la creación de la Comisión Técnica Nacional Intersectorial para la Salud Ambiental (CONASA), se crea el espacio interministerial, que permitirá la articulación e integración de la política y el desarrollo de sinergias para la gestión ambientalmente racional de los productos químicos, dadas las competencias a través del ciclo de vida de cada Ministerio y de los institutos adscritos, la cual está conformada por:

- Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible
- Ministerio de Salud y Protección Social
- Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural
- Ministerio de Comercio, Industria y Turismo
- Ministerio de Educación Nacional
- Ministerio de Minas y Energía
- Ministerio de Transporte
- Departamento Nacional de Planeación
- Departamento Nacional de Ciencia Tecnología e Innovación
- Instituto de Hidrología, Meteorología y Estudios Ambientales
- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
- Instituto Nacional de Salud
- Instituto Colombiano Agropecuario

En la política se concibe la Salud Ambiental, “el espacio de reflexión y acción sobre la interacción entre los grupos humanos y los factores físicos, químicos, biológicos y sociales que se encuentran en el medio que habita y que a su vez se encuentran modulados por la estructura social” (DNP, 2015). Está orientada a fortalecer la gobernabilidad y gobernanza nacional y territorial y favorecer el cumplimiento a nivel internacional de los compromisos marco del modelo de gestión integral de la salud ambiental.



El modelo de gestión integral en salud ambiental, fortalece las acciones de la política de salud ambiental bajo el enfoque poblacional, de riesgo y de determinantes sociales. Articula las herramientas de información y los mecanismos de investigación para la toma de decisiones en salud ambiental, que permita el desarrollo de competencias, técnicas, investigativas, administrativas en el talento humano y la generación de infraestructura tanto a nivel nacional, regional y local que contribuya a reducir la carga ambiental de la enfermedad. (CONPES 3550, 2008)

#### **2.4.4 Plan Decenal de Salud Pública**

El Estado a través del Plan Decenal de Salud Pública 2012-2021 (PDSP) reconoció la Salud Ambiental como la estrategia fundamental para promover la salud pública en el país y la concibe como la “dimensión prioritaria, orientada a promover la salud de las poblaciones que por las condiciones sociales son vulnerables a procesos ambientales mediante la modificación positiva de los determinantes sociales, sanitarios y ambientales, fortaleciendo la gestión intersectorial y la participación comunitaria y social a nivel local, regional, nacional e internacional”. (PDSP, 2012a).

Es importante destacar que el Plan Decenal de Salud Pública, promueve a través de los objetivos el desarrollo de tecnología y modelos de producción más limpia y consumo responsable, articulado a la gestión del conocimiento y a las políticas y procesos de desarrollo social, político y económico en el ámbito nacional y territorial (PDSP, 2012b).

Por lo anterior la Investigación y la innovación en Salud Ambiental, se convierten en son estrategias fundamentales para contribuir a la implementación de la Política Integral de Salud Ambiental, al mejoramiento de los sistemas de vigilancia y control de los factores de riesgo para la salud y el ambiente, a la reducción de la carga ambiental de la enfermedad asociada a la exposición de los productos químicos, mediante de evaluación y gestión de los riesgos.

### **2.4.5 Infraestructura científica y Técnica**

El Estado Colombiano, ha implementado la Política Nacional de Ciencia Tecnología e Innovación orientada a la generación, uso, transformación, transferencia y apropiación social del conocimiento y la innovación. Por lo tanto, existe el marco institucional que facilita el desarrollo de estrategias de investigación e innovación, así como la formación de talento humano en Salud Ambiental y laboral, que favorece la gestión ambientalmente racional de los productos químicos y la protección de la salud y el ambiente.

Se requiere entonces, conocer la capacidad de respuesta científica y técnica que tiene el país para cumplir con los convenios multilaterales firmados y la implementación de la Política Integral de Salud Ambiental con énfasis en los componentes de calidad del aire, calidad del agua y seguridad química.

Otro elemento fundamental en el manejo de la seguridad química, es conocer la disponibilidad de infraestructura técnica y científica, así como el recurso humano que permita realizar la evaluación de riesgo tanto en el ámbito ambiental como laboral. A su vez es fundamental el desarrollo de sistemas de información, que permita la vigilancia, el manejo y el registro de las intoxicaciones. Según el Informe de la OPS/OMS, Salud en las Américas, en la Región solo hay 132 centros de toxicología abiertos al público las 24 horas del día, distribuidos, 60 en Estados Unidos, 38 en Brasil, 8 en México, 6 en Canadá, 5 en Argentina, 2 en Venezuela, 2 en Trinidad y Tobago y 1 en Chile, Costa Rica, Cuba, Ecuador, Guatemala, Jamaica, Nicaragua, Paraguay, Perú, Puerto Rico y Uruguay (OPS, OMS, 2012.). Como se puede evidenciar en Colombia no se dispone de centros de toxicología avalados por la Organización Mundial de la Salud.

En Colombia, a partir del 2007 se creó el Organismo Nacional de Acreditación de Laboratorios (ONAC), que tiene como objetivo principal “acreditar la competencia técnica de organismos de evaluación de la conformidad y ejercer como autoridad de monitoreo de buenas prácticas de laboratorio de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico”. Hasta el 2014 se habían acreditado: un laboratorio en

toxicología, tres en residuos industriales, tres en metales y productos elaborados, tres en productos químicos, cuatro en plásticos, dos en productos agrícolas y tres en petroquímica.

Los laboratorios o empresas de consultoría ambiental que realizan muestreos, toma de muestras, análisis fisicoquímicos y microbiológicos de calidad ambiental en aire, agua, suelo, biota, residuos peligrosos, deben estar acreditados por el Instituto de Hidrología, Meteorología y Estudios Ambientales de Colombia. En el 2014 se habían acreditado ciento seis laboratorios de agua, cuarenta y seis en aire, trece en residuos peligrosos y quince en suelos.

A nivel de las Universidades existen laboratorios para la investigación en sustancias químicas relacionadas con alguna etapa del ciclo de vida del producto químico, en la Universidad Nacional, la Universidad de Antioquía, la Universidad de los Andes y la Universidad del Norte entre otras. Los Grupos de Investigación relacionados con la gestión de sustancias químicas se identificaron en la plataforma Scientí – Colombia, del Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación (Colciencias), teniendo como base las principales áreas de conocimiento relacionadas, cuatro en Ingeniería Ambiental, tres en Ingeniería Agrícola, ocho en Química, doce en Medicina, dieciocho en agronomía y cuatro en Ciencia y Tecnología de Alimentos.



## 2.5. ANALISIS Y DISCUSION

### *Contexto internacional*

Los productos químicos a nivel mundial han incrementado la problemática de salud pública, de salud ambiental y de salud laboral, lo cual se ha evidenciado en las altas tasas de mortalidad y de prevalencia de enfermedades como cáncer, alteraciones hormonales, problemas reproductivos, neurológicos, respiratorios y cardiovasculares asociados a la exposición. Lo cual es corroborado por la Organización mundial de la Salud “la exposición a sustancias químicas da cuenta de más de 25% de las intoxicaciones y el 5% de casos de enfermedades como cáncer, desordenes neuropsiquiátricos y enfermedades vasculares a nivel mundial” (OMS, 2006; CONPES 3550, 2008).

La seguridad y la salud en el trabajo asociada a la producción y el uso de productos químicos, se ha convertido en el principal reto para los países, tanto por los efectos adversos que generan en la salud y en el ambiente, como por el rápido ritmo de innovación e investigación sobre el desarrollo y uso y el poco avance en estudios seguridad química. Lo cual es corroborado por la Organización Internacional del trabajo (OIT), la Organización Mundial de la Salud (OMS) la El Programa de Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA) (PNUMA, 2005).

A nivel mundial, desde 1972, en el marco de las diferentes conferencias de Naciones Unidas, se ha promovido el análisis de políticas integradas para la gestión del riesgo químico, con un enfoque de ciclo de vida, fundamentado en los principios de sustitución y precaución, que integre los aspectos de salud pública, salud laboral y salud ambiental.

En la Declaración de la Conferencia de Naciones Unidas sobre Medio Ambiente y el Desarrollo, realizada en Brasil en el año 1992, se consolido un marco internacional para la gestión del riesgo químico, mediante la inclusión del principio 15 “Con el fin de proteger el medio ambiente, los Estados deberán aplicar ampliamente el criterio de

precaución conforme a sus capacidades. Cuando haya peligro de daño grave o irreversible, la falta de certeza científica absoluta no deberá utilizarse como razón para postergar la adopción de medidas eficaces en función de los costos para impedir la degradación del medio ambiente.”

A su vez, se aprobó el Programa 21 y en el capítulo 19 se especifica lo relacionado con la gestión de los productos químicos “la adopción de un instrumento jurídicamente vinculante sobre el procedimiento de consentimiento fundamentado previo con el objeto de que los gobiernos dispongan de información sobre productos químicos peligrosos que les permita evaluar los riesgos y tomar decisiones relacionadas con el comercio de los mismos”.

La convergencia del trabajo liderado por Naciones Unidas, la Organización Mundial de la Salud, la Organización Internacional del trabajo y la concertación con diferentes Estados, se reafirma en la Cumbre Mundial sobre Desarrollo Sostenible realizada en Johannesburgo en el 2002 que concluyo con la declaración y la adhesión al Programa 21 “ Reafirma el compromiso asumido en el Programa 21 de utilizar de manera ambientalmente racional, en todo su ciclo de vida los productos químicos y los desechos peligrosos para lograr el desarrollo sostenible y proteger la salud humana y el medio ambiente y con la meta de lograr para el 2020 que las sustancias químicas sean utilizadas y producidas minimizando los efectos adversos sobre la salud humana y el medio ambiente , haciendo uso de procedimientos para la evaluación y manejo de los riesgos con sustento científico y teniendo en cuenta el principio de precaución enunciado en el principio 15 de la Declaración de Río sobre Medio Ambiente y Desarrollo”.

A través del proceso se han consolidado los diferentes convenios multilaterales para la gestión de productos químicos, como Basilea, Viena, Estocolmo, Rotterdam Minamata. Lo cual permitido a los diferentes gobiernos asumir la responsabilidad compartida para la gestión ambientalmente racional de los productos químicos para proteger la salud y el medio ambiente de los efectos adversos por el uso de productos químicos peligrosos.

Lo cual se reflejó en la Primera Conferencia Internacional sobre Manejo de Sustancias químicas (ICCM )realizada en Dubái en el 2006, adoptaron por consenso El Enfoque Estratégico para la Gestión de Productos Químicos a Nivel Internacional, orientado a “ lograr el manejo correcto de las sustancias químicas a lo largo de todo el ciclo de vida de modo que al 2020, las sustancias químicas sean usadas y producidas en forma que tiendan hacia la minimización de los efectos adversos significativos sobre la salud humana y el medio ambiente.

El alcance del Enfoque Estratégico para la Gestión Internacional de los Productos Químicos abarca aspectos ambientales, económicos, sociales, laborales y de salud relacionados con la seguridad química y los productos químicos a través del ciclo de vida, tanto para aplicaciones agrícolas como industriales. Se fundamenta en la Declaración de Dubái sobre la gestión internacional de los productos químicos, la Estrategia de Política Global y el Plan de Acción Mundial, que deben implementar los diferentes países.

El Enfoque Estratégico para la Gestión de Productos Químicos a Nivel Internacional, es la plataforma para que los países ajusten las políticas, la normatividad y las prácticas para gestión de las sustancias química. En este marco en la Unión Europea entró en Vigor el Reglamento, Registro, Evaluación y Autorización de Productos Químicos, (REACH, por sus siglas en inglés: Registration, Evaluation, Authorisation an Restriction of Chemical).)

### *Contexto Colombiano*

Colombia como la gran mayoría de los países ha firmado los diferentes convenios multilaterales para la gestión de sustancias químicas, Basilea, Viena Rotterdam, Minamata y el Congreso de la república de Colombia ha aprobado los respectivos instrumentos legales para la entrada en vigor de cada convenio en el país.

Con base en la participación de Colombia en las diferentes Conferencias de Naciones Unidas y los apoyos recibidos, ha venido implementando un marco político y normativo para la gestión de sustancias químicas orientada a la protección de la salud y el medio

ambiente, como se expresa en los principios de la Constitución Política Nacional de 1991 “garantizar a todas las personas el acceso a los servicios de promoción, protección de la salud y el derecho a disfrutar de un ambiente sano “.

A su vez, Colombia requiere implementar infraestructura técnica y formar recurso humano para responder a las responsabilidades adquiridas a través de los convenios y para generar capacidad de respuesta en el país , como lo plantea la OCDE con motivo del estudio sobre desempeño ambiental realizado para solicitar la adhesión a la organización recomienda el establecimiento de un marco sistémico para garantizar que los químicos industriales producidos y utilizados en Colombia se sometan a ensayos y evaluaciones y que los riesgos se gestionen adecuadamente. (OCDE, 2014; ONU, CEPAL, 2016).

La evaluación del riesgo asociado a gestión de sustancias químicas es una herramienta fundamental para apoyar desde el punto de vista científico y técnico la toma de decisiones, establece las bases técnicas científicas de la evaluación y de la incertidumbre, aspectos considerados también por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (WHO, 2004). Provee conocimiento y evidencia para determinar el perfil de toxicidad de la sustancia, la magnitud, el tipo, la vía de exposición de la población y se estiman los daños en la salud de la población expuesta, aspectos que han sido documentados por organismos internacionales relacionados con la salud y el ambiente de las comunidades. (CEPIS, OPS, 2005a)

La evaluación de riesgo, es la garantía para promover la seguridad y la salud en el trabajo y es la clave para reducir la accidentalidad laboral y las enfermedades profesionales. La En España, la Ley 31 de 1995 de Prevención de Riesgos Laborales, establece como una obligación del empresario “Planificar la acción preventiva, la elección de equipos de trabajo, sustancias o preparados químicos y acondicionamiento de los lugares de trabajo, a partir de una evaluación inicial de riesgos, (Ley 31, 1995 España).

La gestión racional de los productos químicos en el trabajo requiere de coordinación entre el gobierno, los empleadores, los trabajadores. Así como de una sólida



información sobre la peligrosidad y riesgos que permita minimizar las exposiciones del trabajador y la reducción de las emisiones al ambiente.



## 2.6 CONCLUSIONES PARTE A

A través del estudio y del análisis global se identificaron las siguientes conclusiones:

1. Se identificó la existencia de un marco Internacional para la gestión ambientalmente racional de los productos químicos, el cual ha sido un soporte importante para Colombia y se evidencia en la entrada en vigor de los convenios multilaterales, Viena, Basilea, Rotterdam, Minamata, jurídicamente vinculantes y la existencia de un marco legal y normativo.
2. La alianza mundial para la protección de la salud y el ambiente de las presentes y futuras generaciones de los riesgos químicos, se materializa en el Enfoque Estratégico para la Gestión Internacional de Productos Químicos.
3. El Enfoque Estratégico para la Gestión Internacional de Productos Químicos, promueve la participación activa y el desarrollo de sinergias entre el gobierno, el sector privado y la sociedad. Busca el fortalecimiento de las pequeñas y medianas empresas incluidas las microempresas.
4. Colombia ha iniciado la implementación del Enfoque Estratégico para la Gestión Internacional de Productos Químicos y el Plan de Acción Nacional de Sustancias químicas en Colombia 2013-2020, fundamentado en la Declaración de Dubái.
5. Los principales problemas identificados para la gestión del riesgo químico en Colombia son:
  - a. Deficiente marco legal y normativo para promover la gestión ambientalmente racional de las sustancias químicas que favorezca la generación de sinergias en todos los sectores involucrados.
  - b. Falta de laboratorios y talento humano para realizar la evaluación y gestión del riesgo químico.
  - c. Falta de coordinación interinstitucional e intersectorial en el ámbito público y privado para la gestión del riesgo químico.
  - d. Deficiente personal en las instituciones del Estado con competencias para ejercer las funciones de inspección, vigilancia y control del riesgo químico.

## PARTE B



### 3. ESTUDIO DE CASO CON HIDROCARBUROS AROMATICOS



## 3.1. ANTECEDENTES E INTRODUCCIÓN

### 3.1.1 Hidrocarburos aromáticos BTX: Impacto a la salud laboral

#### *Resumen ejecutivo*

Estructura química. Los hidrocarburos aromáticos poseen propiedades especiales asociadas con el núcleo o anillo del benceno. La abreviatura **BTX**, se utiliza en el contexto de esta memoria para referirse conjuntamente a benceno, tolueno y xileno(s). Las estructuras de estos compuestos se muestran en las **Figuras 1, 2 y 3**, junto a las reacciones de biotransformación y sus principales metabolitos.

Usos. Su uso ha aumentado progresivamente debido a los nuevos desarrollos del sector industrial, generando gran demanda en procesos como la síntesis química de plásticos, caucho sintético, pinturas, pigmentos, explosivos, pesticidas, detergentes, perfumes, cosméticos, fármacos y en forma de mezclas como disolventes y constituyentes de la gasolina.

Origen. Los hidrocarburos aromáticos, por lo general se obtienen de la destilación del alquitrán de hulla, de los crudos del petróleo y como subproductos de las industrias del coque y del gas de alumbrado. También se encuentran en otros procesos como el humo del cigarrillo y la gasolina.

Riesgos por propiedades físico-químicas. Los hidrocarburos aromáticos de bajo peso molecular son volátiles e inflamables y en conjunto entrañan un riesgo considerable de ignición. La National Fire Prevention Association (NFPA) de estados Unidos ha clasificado la mayoría de compuestos con un código de inflamabilidad de 3, que representa un riesgo grave (NFPA,2003), razón por la cual deben adoptarse las medidas necesarias

para evitar la acumulación de vapores en los lugares de trabajo y para atacar rápidamente las fugas y los derrames. En presencia de vapores se deben evitar fuentes de calor extremo.

**Toxicidad.** La toxicidad de los hidrocarburos aromáticos está relacionada con la estructura química siendo los derivados mono alquílicos del benceno más tóxicos que los dialquílicos y los derivados de cadenas ramificadas son más tóxicos. La toxicidad de los hidrocarburos aromáticos afecta los sistemas linfático, hematopoyético, hepático, renal y nervioso, además de causar efectos irritantes inmediatos sobre la piel y las mucosas (Chen et al,2001).

**Disolventes BTX.** Dentro de los hidrocarburos aromáticos, los que generan mayor interés en la exposición laboral son los disolventes orgánicos, especialmente el **benceno tolueno y xileno (BTX)** por el riesgo que representan para la salud, el ambiente, la productividad y la eficiencia de los trabajadores. Razón por la cual se realizó el estudio de caso, orientado a determinar la exposición, la susceptibilidad y el daño en el ADN de los trabajadores expuestos a BTX en microempresas de pinturas en Colombia.

### *Absorción*

La absorción de los hidrocarburos aromáticos tiene lugar a través de la inhalación, ingestión y en cantidades pequeñas por la vía cutánea. Los cuales pueden causar efectos agudos y crónicos en el sistema nervioso central. La intoxicación aguda por estos compuestos produce cefalea, náuseas, mareo, irritación respiratoria (tos y dolor de garganta), desorientación confusión e inquietud, por dosis altas pueden provocar inconsciencia y depresión respiratoria. También se han observado síntomas cardiovasculares (palpitaciones y mareos. Los síntomas neurológicos de la exposición crónica se expresan a través cambios en la conducta, depresión, alteraciones del estado de ánimo, cambios de personalidad y de las funciones cognitivas. (Goodman y Rail,1991)

Debido a la absorción y distribución de los disolventes, estos generan afinidad con los tejidos que tengan alta concentración de grasa, como el cerebro y la médula espinal y tienen la particularidad de causar trastornos no específicos al sistema nervioso (SN), (Chen et al, 1994). Lo cual es posible porque el sistema nervioso presenta una gran complejidad de reacciones de control que ha de llevar a cabo sobre la mayoría de las funciones del organismo correspondientes a los diferentes órganos sensoriales de los cuales recibe estímulos innumerables, que integra y devuelve una respuesta, y entre los que se cuenta la contracción muscular esquelética, la contracción de las fibras lisas de los órganos internos y la secreción de las glándulas.

Los disolventes orgánicos BTX, se absorben principalmente por el tracto respiratorio, aproximadamente del 50 al 60% de la cantidad inhalada, es absorbida por el organismo. También penetran a través de la vía dérmica. El paso de los disolventes hacia la circulación es rápido, siendo muy solubles en grasas por lo cual es evidente el riesgo de acumulación en el tejido nervioso (Indulski et al 1996) Una vez que penetran en el organismo, se distribuyen por los tejidos y órganos internos donde son biotransformados principalmente en el hígado, con la participación de reacciones de oxidación y conjugación, que inducen a una desintoxicación y eliminación.

#### *Efectos tóxicos generales*

La exposición a los disolventes orgánicos, presenta un riesgo para la salud, por la capacidad para actuar como reguladores de la expresión de algunos genes aumentando o disminuyendo la síntesis y actividad de algunas proteínas o modificando la velocidad de las actividades metabólicas, produciendo graves repercusiones clínicas, efectos mutagénicos y carcinogénicos. Entre las proteínas con actividad enzimática relativamente alta para el metabolismo de xenobióticos, se encuentra la superfamilia del citocromo P450 y su isomorfa 2E1, CYP2E1 distribuidas ampliamente en todos los reinos de los organismos vivos. (Hayashi et al, 1991).

La exposición a los disolventes orgánicos BTX, produce alteraciones sobre el sistema nervioso central, el hígado, el sistema pulmonar, la piel y el sistema hematopoyético. El benceno es un reconocido agente mutagénico, embriotóxico y carcinogénico. Las principales manifestaciones clínicas que produce la exposición a los disolventes son cambios neurológicos como dificultad en la concentración, incoordinación, temblor y cambios de personalidad como labilidad emocional e irritabilidad. La aplasia medular, anemia, leucopenia y trombocitopenia son las principales alteraciones hematológicas que se desarrollan (Ukai et al, 1994). Los disolventes en contacto con la piel disuelven los lípidos de la superficie de esta, la irritan y producen diversas dermatitis. Por otra parte, producen irritación de las membranas mucosas de los ojos y de las vías respiratorias altas.

La aparición de los síntomas en las intoxicaciones por disolventes es precoz, debido a la rapidez con que la mayoría de estos elementos atraviesan las barreras orgánicas (Cassarett and Doull, 1996, Uribe et al, 2001) y esta puede ser aguda y crónica. En la intoxicación aguda el cuadro clínico patológico se presenta antes de las 24 horas después de la absorción de la sustancia. Cuando la exposición es a altas concentraciones de BTX, se presenta vértigo, alteración de la actividad motora, astenia, somnolencia, cefalea, irritación de las membranas mucosas de los ojos y del tracto respiratorio, vómito, náuseas, disminución del apetito, temblor, visión borrosa, taquipnea, parálisis, pérdida de la conciencia y convulsiones (Cassarett and Doull, 1996).

Además, los efectos agudos pueden ocasionar un síndrome de encefalopatía tóxica (Eicher and Avery, 2005). Clínicamente se distinguen dos fases de este síndrome que aparecen a las pocas horas de exposición. La primera fase se caracteriza por una reacción de sobre estimulación que provoca un cuadro neuropsiquiátrico de euforia, reducción del nivel de inhibición del comportamiento motor y emocional, impulsividad, inestabilidad motora y alteraciones del lenguaje (interrupción del discurso) en asocio con cefalea, y mareo. La segunda fase se distingue por un período donde se impone la somnolencia generalizada, la alteración de las funciones motoras e intelectuales, particularmente de la memoria. La descripción de este síndrome que se basa



fundamentalmente en la evaluación clínica (neurológica y psiquiátrica) ha mostrado sustanciales correlaciones con medidas electrofisiológicas del SNC, en especial con la encefalografía (EEG).

La intoxicación crónica se presenta cuando hay absorción repetida de un elemento tóxico (Repetto, 1997), se presenta con mayor frecuencia en las exposiciones de tipo ocupacional o en consumidores adictos. La sintomatología se presenta de forma más sutil y se establecen relaciones de causalidad. Algunos estudios como los realizados por la NIOSH y Spencer (LaDou et al, 2006) entre otros, han reportado que la exposición prolongada a mezcla de disolventes induce cambios demenciales moderados no progresivos, con o sin disfunción del sistema nervioso periférico.

En la intoxicación crónica por inhalación se presenta cefalea, anorexia, nerviosismo, alteraciones neurológicas como fatiga, disminución de la memoria, dificultad en la concentración, en la atención, cambios de personalidad como labilidad emocional, irritabilidad y depresión. Los disolventes son depresores del SNC. Pueden presentarse efectos irreversibles en el SNC y se han demostrado signos de atrofia cerebral. También alteraciones en el SNP, con parestesias, debilidad muscular y reducción de la conducción nerviosa, en el EEG se encuentran cambios como disminución de la amplitud y frecuencia lábil de las ondas. Los disolventes BTX al entrar en contacto con la piel producen diversidad de dermatitis, desde rubor y sensación de ardor, hasta formaciones vesiculares y eczematosas, debido a que estos disuelven los lípidos de la piel.

Diversos estudios plantean la probabilidad de que la toxicidad del benceno puede deberse a la interacción de varios metabolitos bencénicos formados tanto en el hígado como en la médula ósea (McHale et al, 2012). Parece ser que las alteraciones hemáticas y de la médula ósea, encontradas en los casos de intoxicación crónica con benceno pueden atribuirse a la conversión del benceno en epóxido de benceno, posiblemente porque podría oxidarse directamente a epóxido en las células de la médula ósea, como los eritroblastos (WHO, 1993). También se ha encontrado que los metabolitos del benceno pueden intervenir con los ácidos nucleicos, en algunos estudios se evidencia

un aumento de la frecuencia de aberraciones cromosómicas tanto en personas como animales expuestos a benceno.

Es de especial preocupación la genotoxicidad y carcinogenicidad, especialmente en el caso del benceno, lo que se comentará específicamente en los apartados siguientes.

### **3.1.2. Benceno**

#### *Propiedades y usos*

El benceno fue descubierto y producido a partir del alquitrán de hulla en el siglo XIX, actualmente la mayoría se obtiene a partir del petróleo, en términos de volumen es una de las veinte sustancias químicas más producidas en Estados Unidos, es utilizado en la industria para la producción de ciertos tipos de caucho, lubricantes, tinturas, detergentes, medicamentos, plaguicidas y para la producción de otros productos químicos como, estireno (utilizado en la producción de plásticos) , cumeno (isopropil benceno, utilizado en la síntesis de algunos detergentes, fenol y acetona), ciclohexano (utilizado para la producción de Nylon y fibras sintéticas).

El benceno, es un líquido incoloro, menos denso que el agua e insoluble en ella, el punto de ebullición es 80,1°C, punto de fusión 5,5°C, densidad 0.8787 y una elevada presión de vapor lo que lo hace que se evapore rápidamente a temperatura ambiente, es disolvente de las grasas, sustancias orgánicas, azufre y yodo. Es volátil, muy inflamable y expide un olor aromático característico.

Las principales fuentes de exposición son, el humo de cigarrillo, las estaciones de servicio, el tubo de escape de los carros, las refinerías de petróleo, producción de otros productos químicos como estireno, algunos plásticos y fibras sintéticas, productos que contienen benceno, los sitios de disposición de residuos peligrosos. Lo cual contribuye

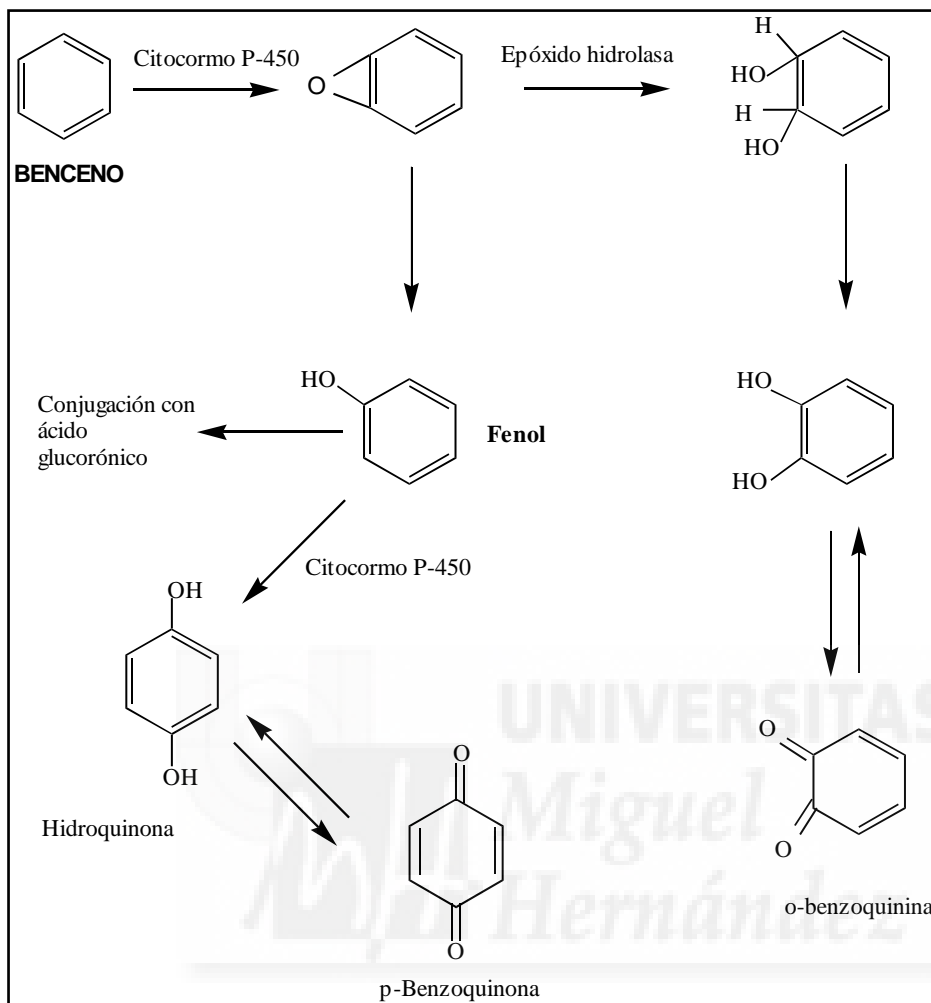
a la exposición diaria de la población general a pequeñas concentraciones de benceno a través del aire, agua, suelos, alimentos, sitios de trabajo y hogares.

Según la ATSDR (Agency for Toxic Substances y Disease Registry), el fumador promedio (32 cigarrillos diarios) absorbe 1,8 miligramos (mg) de benceno al día. Esta cantidad es 10 veces la ingesta diaria promedio de benceno para no fumadores. La exposición breve (5-10 minutos) a altos niveles de benceno (10.000-20.000 ppm) puede causar la muerte y a niveles más bajos (700-3.000 ppm) puede causar somnolencia, mareo, taquicardia, temblores, confusión y pérdida del conocimiento.

### *Biotransformación*

La absorción del benceno tiene lugar principalmente por vía respiratoria y digestiva, solo cuando la exposición es demasiado alta puede penetrar por vía cutánea. El benceno se distribuye por los tejidos y órganos internos en donde tienen lugar los procesos de biotransformación, principalmente en el hígado. Además, se acumula en los tejidos con abundantes lípidos como el tejido nervioso.

El metabolismo del benceno depende del sistema enzimático del citocromo P-450E1 y conlleva la formación de metabolitos reactivos inestables como fenol, quinol, catecol, hidroxiquinol y otros productos, (**Figura 1**) los cuales son conjugados con el ácido glucorónico y el sulfato siendo excretados por la orina como fenilglucorónico y fenil sulfato (WHO, 1993) En la medida que en que disminuye la exposición los niveles en los tejidos corporales disminuyen rápidamente.



**Figura 1. Biotransformación del benceno**

Así mismo la inhibición de las CYPs reduce la genotoxicidad del benceno, y por lo tanto los trabajadores expuestos con fenotipo que corresponde a un metabolismo rápido del CYP2E1 son más susceptibles de desarrollar toxicidad que aquellos que expresan el metabolismo CYP2E1 lento. La exposición prolongada a benceno está asociada con el desarrollo de la leucemia mieloide aguda (MLA) (Bloemen et al 2004).

La primera reacción catalizada por oxidasas microsomales de función mixta de varios tejidos es la transformación del benceno en epóxido de benceno, un compuesto muy activo, que puede unirse a ADN, proteínas o se transforma posteriormente en otros derivados del benceno. Se sospecha sobre la atribución de las alteraciones hemáticas y de la médula ósea encontradas en los casos de intoxicación crónica a benceno con la transformación en epóxido de benceno.

El epóxido puede ser transformado no enzimáticamente en fenol, conjugándose después con el ácido glucurónico o con el anión sulfato y es excretado a través de la orina. El fenol libre o conjugado constituye el principal metabolito urinario del benceno. También puede reaccionar con el glutatión formándose el compuesto (1,2 – dihidro-2-hdroxifenil) glutatión. Una glutatiónasa en presencia de un receptor de glutamina una peptidasa y acetyl CoA acetyl transferasa da lugar al ácido pre mercaptúrico que se excreta por la orina y cuando este se trata en presencia de sales minerales da origen al ácidomercaptúrico. La EPA estima que la exposición de por vida a una concentración de 0 a 0.4 ppb en el aire podría incrementar un caso de cáncer por cada 100.000 personas expuestas.

El benceno es clasificado con evidencia científica como agente carcinogénico para humanos, con base en los criterios de la Agencia Internacional del Cáncer (International Agency for Research on Cancer) (IARC, 1989). Por su elevada toxicidad está prohibido el uso como disolvente industrial en algunos países y restringido el uso en Colombia según la Ley 44 de diciembre 12 de 1985, por recomendación de la Organización Internacional del trabajo.

### *Toxicidad*

La inhalación de benceno puede producir somnolencia, mareo y pérdida del conocimiento. Inhalar niveles altos puede producir además de los efectos anteriores, aceleración del ritmo del corazón, dolor de cabeza, temblores, confusión. La ingestión de alimentos o bebidas que contienen altos niveles de benceno pueden producir vómitos, irritación del estómago, mareo somnolencia, convulsiones, rápido latido del corazón y la muerte (ATSDR, 2007).

La exposición prolongada al benceno produce alteraciones en la médula ósea y puede producir una disminución del número de glóbulos rojos y por lo tanto puede producir anemia. También puede producir hemorragias y afectar el sistema inmunitario aumentando la vulnerabilidad a las infecciones. (ATSDR, 2007).

La exposición crónica a altos niveles de benceno en el aire puede producir leucemia mieloide aguda (LMA), es un cáncer de órganos que producen las células de la sangre. El Departamento de Salud y Servicios Humanos (DHHS) ha determinado que el benceno es una sustancia carcinogénica reconocida. La IARC, la EPA y la ECHA tienen establecido que el benceno es carcinogénico en seres humanos. (ATSDR, 2007).

### **3.1.3. Tolueno**

#### *Propiedades y usos*

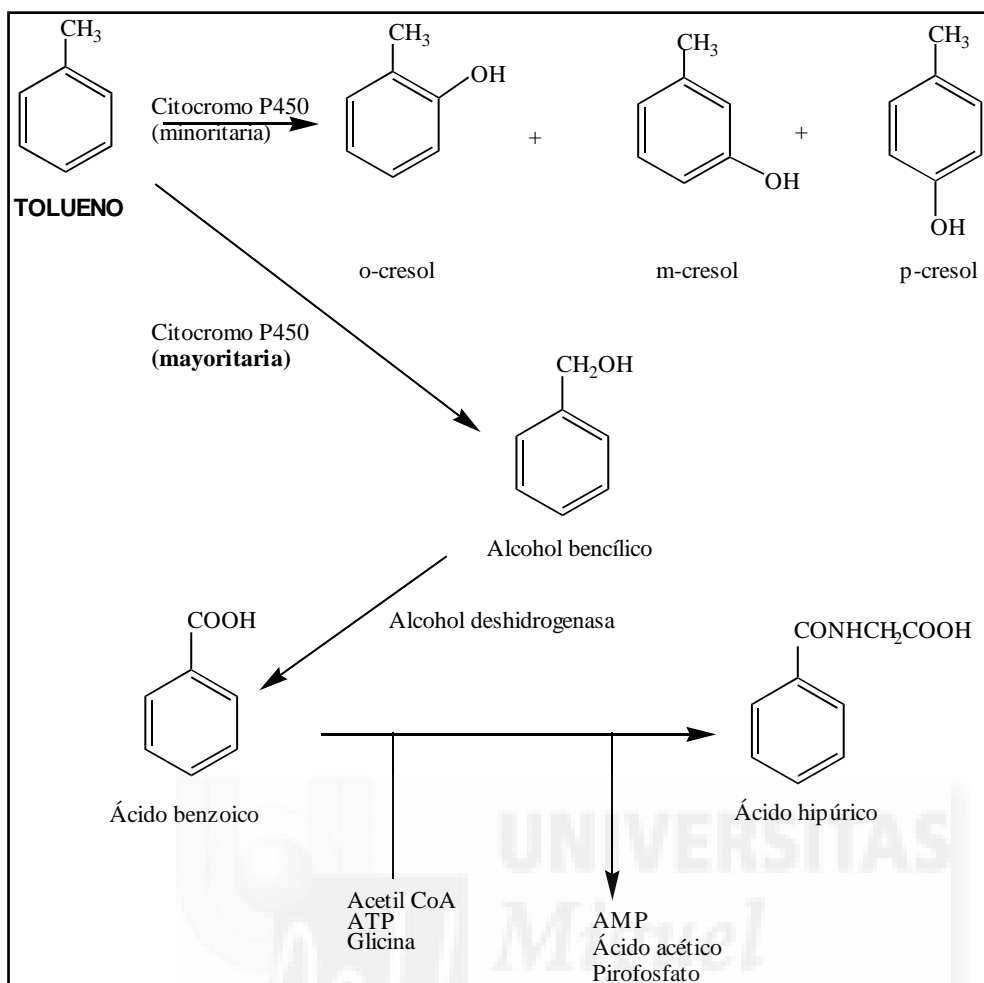
El tolueno o metilbenceno, es uno de los hidrocarburos más prevalentes en la tropósfera, es un líquido, incoloro, volátil (presión de vapor de 3,82 kpa) e inflamable. El punto de fusión es  $-94.5^{\circ}\text{C}$  y de ebullición es  $110.7^{\circ}\text{C}$ , densidad 0,86, soluble en alcohol, benceno y éter.

El *tolueno* es un disolvente de aceites, resinas, caucho natural y sintético; alquitrán de hulla, asfalto, brea acetilcelulosas, pinturas y barnices de celulosa y como diluyente de pinturas, barnices de celulosa y de tintas de fotograbado. También se encuentra en productos de limpieza en distintas industrias y en artesanía.

El tolueno se utiliza como materia prima para síntesis orgánicas, como las de cloruro de benzoilo y bencilideno, sacarina, cloramina T, trinitrotolueno y un gran número de colorantes, mezclado con el benceno y el xileno (BTX) es un componente del combustible para aviones y de la gasolina para automóviles. También se emplea en la fabricación de detergentes y cuero artificial.

#### *Biotransformación*

El tolueno es transformado principalmente en las células parenquimatosas del hígado por oxidación, siendo metabolizado por vía del citocromo P-450, el ácido benzóico es el producto más importante de esta transformación. Este ácido es conjugado con glicina formando ácido hipúrico, y una pequeña fracción se combina con el ácido glucorónico formando benzoilglucorónico, los cuales son eliminados por orina. El xileno es principalmente oxidado a ácido metilbenzóico, el cual es conjugado con glicina para producir ácido metilhipúrico, excretado en la orina.



**Figura 2. Biotransformación del tolueno**

### Toxicidad

La exposición a concentraciones bajas o moderadas de tolueno puede producir náusea, cansancio, debilidad, confusión sensación de embriaguez, pérdida de la memoria y pérdida de apetito. Los síntomas desaparecen cuando cesa la exposición. (ATSDR, 2015)

La exposición crónica por inhalación en el trabajo puede producir cierto grado de sordera y pérdida de la visión en color. La inhalación repetida de tolueno en pegamentos o diluyentes de pintura puede causar daño permanente del cerebro. (ATSDR, 2015)



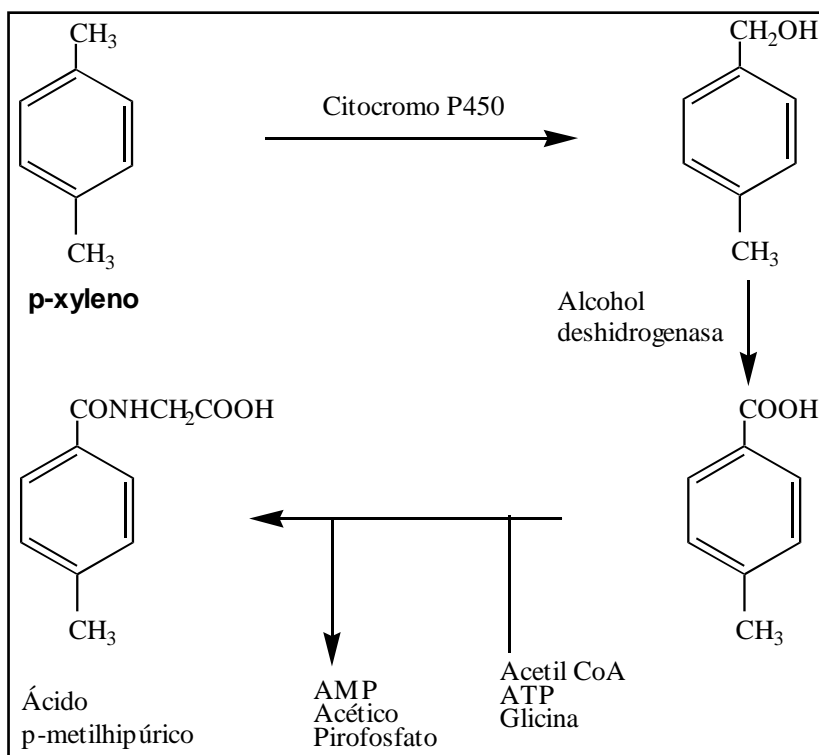
### 3.1.4 Xilenos

#### *Propiedades y usos*

El xileno se encuentra en tres formas dependiendo de la posición de los grupos metilo en el anillo del benceno, dando origen a tres isómeros del *xileno*: orto- (o-), para- (p-) y meta- (m-). El producto comercial es una mezcla de estos isómeros, con el isómero meta- en mayor proporción (60 a 70 %) y el para- en menor proporción (hasta un 5 %). El xileno se utiliza como diluyente de pinturas y barnices, en productos farmacéuticos, como aditivo de alto octanaje en combustibles aviones; en la síntesis de colorantes y en la producción de ácidos ftálicos y caucho sintético. El xileno se utiliza en técnicas histológicas de laboratorio por ser un buen disolvente de la parafina, el bálsamo de Canadá y el poliestireno (OIT, 2001b).

#### *Biotransformación*

En humanos los xilenos son biotransformados por oxidación a ácidos metilbenzoicos, los cuales se conjugan principalmente con la glicina para formar los ácidos o-, m- y p-metilhipúricos que se excretan en la orina. Los metabolitos del xileno se excretan rápidamente. El metabolismo del xileno puede verse alterado por la ingesta de etanol, la actividad física, consumo de aspirina y fenobarbital. (Fonseca, et al 1994; Lauwerys y Roberts, 1994).



**Figura 3. Biotransformación del xileno**

### Toxicidad

El órgano diana principal después de una exposición aguda a los isómeros del xileno es el sistema nervioso central. Los vapores del xileno son altamente irritantes para los ojos, la piel y las membranas mucosas, la sobreexposición aguda puede causar trastornos renales, indicios de alteraciones en la función del hígado, confusión temporal, pérdida pasajera de la memoria, congestión, edema pulmonar y hemorragia focal alveolar. Algunos estudios han identificado un efecto hepatotóxico por haberse encontrado un aumento de las transaminasas séricas y del urobilinógeno urinario en los trabajadores expuestos a xileno, sin embargo, no se han diagnosticado casos de enfermedades crónicas hepáticas. Los cambios hematológicos (anemia, leucopenia, leucocitosis) citados a veces en trabajadores expuestos crónicamente a xileno se deben probablemente a la exposición simultánea a benceno como contaminante del xileno comercial.

## 3.2 EVALUACIÓN DEL RIESGO: CONTEXTUALIZACIÓN

### *La evaluación de riesgos como herramienta de gestión*

La evaluación de riesgos es considerada la base para la gestión de los productos químicos, es la garantía para promover la seguridad y la salud en el trabajo y es la clave para reducir la accidentalidad laboral y las enfermedades profesionales. De hecho, la Ley 31 de 1995 de Prevención de Riesgos Laborales, que traspone la Directiva Marco 89/391/ CEE, establece como una obligación del empresario “Planificar la acción preventiva a partir de una evaluación inicial de riesgos. Evaluar los riesgos a la hora de elegir los equipos de trabajo, sustancias o preparados químicos y de acondicionamiento de los lugares de trabajo.”

La Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos, “define la evaluación de riesgos como la caracterización de los efectos potencialmente adversos para la salud humana a causa de la exposición a factores ambientales peligrosos”. Con base en la evaluación de riesgos se determina el perfil de toxicidad de la sustancia, la magnitud, el tipo, la vía de exposición de la población y se estiman los daños en la salud de la población expuesta. (CEPIS, OPS, 2005b)

La Agencia de Protección Ambiental, de los Estados Unidos (EPA), la Organización Mundial de la Salud/ Organización Panamericana de la Salud (OMS, OPS), Organización Internacional del Trabajo y en las Directivas de la Unión Europea, plantean la aplicación de las metodologías de evaluación de riesgos en la gestión racional de sustancias químicas como la oportunidad para incorporar los conocimientos científicos dentro de los procesos de toma de decisiones, estableciendo las bases técnico científicas de la evaluación y de la incertidumbre. (WHO, 2004).

La evaluación del riesgo es base para implementar estrategias de promoción de la salud y prevención de la enfermedad con base en los perfiles de riesgo de las comunidades.

Lo cual demanda evidencias científicas para la formulación y reformulación de políticas públicas en salud ambiental y laboral.

La evaluación de riesgo, es una herramienta fundamental para promover la seguridad y la salud en el trabajo. La Ley 31 de 1995 de Prevención de Riesgos Laborales, que traspone la Directiva Marco 89/391/ CEE, establece como una obligación del empresario “Planificar la acción preventiva a partir de una evaluación inicial de riesgos. Evaluar los riesgos a la hora de elegir los equipos de trabajo, sustancias o preparados químicos y de acondicionamiento de los lugares de trabajo.”

#### *Metodologías para la evaluación del riesgo*

En el marco del Programa Internacional de Seguridad Química (IPCS), iniciativa conjunta del Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente, la Organización Internacional del Trabajo (OIT) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la colaboración de la EPA, han armonizado las metodologías para realizar la evaluación de riesgo por exposición a productos químicos y han desarrollado procesos para la formación y capacitación del recurso humano (PNUMA, IPCS, 1999).

En este contexto, la evaluación de riesgos en salud laboral asociado a hidrocarburos aromáticos está orientado a identificar y cuantificar magnitud del riesgo por el uso o presencia de hidrocarburos en los ambientes de trabajo. Se fundamenta en identificar los posibles efectos adversos para la salud de la población laboral, las vías posibles de exposición y el establecimiento de las relaciones dosis-efecto y dosis-respuesta en los individuos y poblaciones objeto de estudio.

Con base en los resultados de la evaluación del riesgo se define el perfil de riesgo por exposición a Hidrocarburos aromáticos y se establece el programa de vigilancia y monitoreo de la población expuesta y se definen las estrategias para la gestión y comunicación del riesgo.

La metodología de evaluación de riesgos se fundamenta en cuatro etapas: (1) identificación del peligro, (2) evaluación de la exposición, (3) evaluación de la relación dosis-respuesta y (4) caracterización del riesgo. (WHO/UNEP/ILO 2004). En la **Figura 4** se presenta el proceso de evaluación de riesgos y las principales preguntas a las cuales se le dará respuesta a través de proceso



**Figura 4. Etapas para la evaluación de riesgo asociado a productos químicos**

*Identificación de la peligrosidad*

La primera etapa de una evaluación de riesgos en salud laboral consiste en la identificación de los hidrocarburos aromáticos presente en el lugar de trabajo que pueden generar efectos adversos tanto en la población trabajadora como en la población general.

Mediante la identificación de la peligrosidad de la sustancia, se determina la probabilidad de que un producto químico, una mezcla, o un proceso que involucre sustancias bajo ciertas condiciones de producción, uso, disposición, por sus propiedades inherentes y grado de exposición, causen efectos adversos a la salud de la población laboral o al ambiente. Es decir, es la capacidad intrínseca de un producto químico para causar daño. (OMS/IPCS, 199a).

Un agente químico se considera “peligroso cuando puede ser causa de un riesgo para la salud y la seguridad de los trabajadores debido a sus propiedades fisicoquímicas, químicas o toxicológicas o a la forma en que se utilizan y hallan presentes en el lugar de trabajo. (INSHT, 2013).

La peligrosidad del hidrocarburo se fundamenta en la sistematización y análisis de información y de datos de diferentes fuentes confiables con evidencia científica, de estudios realizados con animales, de reporte de casos en seres humanos de estudios epidemiológicos y la información fisicoquímica de la sustancia química sobre las formas en que produce los efectos adversos tanto en el individuo como en las futuras generaciones.

A su vez, es importante revisar la información sobre el peligro que se encuentra en las etiquetas de los productos comerciales y en las hojas de datos de seguridad química, por lo general la información fisicoquímica y toxicológica se encuentra consignada en bases de datos.

Para evaluar la peligrosidad de los productos químicos es importante sistematizar la información teniendo en cuenta las siguientes variables: cantidades, propiedades fisicoquímicas y toxicológicas, vías de entrada al organismo, enfermedades profesionales que puedan causar, valores límites ambientales considerados en las normativas específicas de cada país o en su defecto los publicados por otras agencias internacionales.

Es importante desde el inicio de la evaluación de la peligrosidad de la sustancia, identificar los productos químicos cancerígenos, mutágenos, tóxicos para la reproducción y sensibilizantes, porque no existen exposiciones seguras y se requiere iniciar prioritariamente las estrategias de gestión del riesgo.

#### *Evaluación de la exposición*

La evaluación de la exposición a productos químicos consiste en determinar el patrón local de magnitud, frecuencia, duración y vía por la cual ocurre la exposición. Permite establecer la concentración real de la sustancia o cantidad del producto químico al cual están expuestos los trabajadores en los ambientes de trabajo. (Ciarrocca et al, 2012)

Inicialmente la exposición de una población humana se podría evaluar a través de datos representativos de monitoreo y/o mediante cálculos de modelos basados en información disponible sobre sustancias con usos y patrones o propiedades de exposición análogos (PNUMA, IPCS, 1999).

El grado de complejidad de la evaluación de la exposición depende de la toxicidad del producto químico. Por consiguiente, la evaluación de la exposición a hidrocarburos aromáticos en ambientes de trabajo, es fundamental realizarlo con base en las normas legales y técnicas para cada sustancia o grupo de sustancias existentes en cada país. Teniendo en cuenta los criterios y recomendaciones científicas y de calidad. La confiabilidad de los datos depende de la eficacia de las técnicas, el protocolo de muestreo, el análisis y las normas de calidad utilizadas.

#### *Evaluación de la relación dosis-respuesta*

La evaluación de la relación dosis- respuesta, permite conocer los niveles de concentración de las sustancias tóxicas en el ambiente laboral y la relación de la dosis con la incidencia de efectos adversos en la población.

Identificada la peligrosidad del hidrocarburo aromático es necesario cuantificarlo para determinar la concentración a la cual el producto químico produce un efecto adverso o tóxico. La respuesta individual al tóxico depende de la variabilidad biológica o sea de la susceptibilidad de cada individuo expuesto, cuyos efectos pueden ser neurotóxicos, hepatotóxicos, hematotóxicos entre otros.

Para determinar la relación entre la dosis y la toxicidad, es necesario disponer de evidencias científicas, las cuales se pueden obtener al revisar y analizar los estudios toxicológicos realizados con animales, estudios epidemiológicos, exámenes practicados a la población laboral, estudios de toxicidad *in vitro* y evaluación de la relación estructura – actividad.

La evaluación de la relación dosis-respuesta, es muy importante porque permite conocer la concentración de la sustancia en el ambiente de trabajo a la cual se producen los efectos adversos en el individuo, es la base para establecer los límites seguros de exposición. Será necesario responder las siguientes preguntas, ¿con cuál dosis aparecerá el primer efecto adverso? o ¿a cuál concentración de la sustancia en el medio aparecerá el primer efecto adverso.

Para realizar el análisis de los efectos tóxicos de un producto químico en un organismo, es necesario considerar los que tienen un umbral, es el nivel de la dosis por debajo del cual no se presenta ningún efecto observable y los que no tienen, por ejemplo, los que producen efectos carcinógenos. Se considera que las sustancias que tienen nivel de umbral son inocuas a concentraciones bajas, porque se metabolizan o excretan satisfactoriamente, pero a medida que la dosis supera el nivel umbral se pueden observar efectos adversos severos. (CEPIS, OPS, 2005b).

El NOAEL, es el nivel sin efecto adverso observado, o la dosis más alta que no produce efecto tóxico. Para establecerlo es necesario recurrir a las bases de datos sobre experimentos con animales o de preferencia con seres humanos (estudios



epidemiológicos). También con base en la información de las bases de datos se puede establecer conocer el nivel de efecto adverso observado (LOAEL). Los cuales son importantes referentes para establecer los límites de exposición ocupacional, con un valor de exposición inferior, a fin de compensar la incertidumbre presente en los datos. (Silbergel, 2001).

Aunque por lo general estos límites no incluyen la determinación de un “factor de incertidumbre” o factor de seguridad específico, a nivel de evaluar exposiciones no ocupacionales o en otros compartimentos ambientales es importante establecerlo.

Un factor de incertidumbre o de protección, es un número convencional, arbitrario, por el que se divide el NOEL o el LOEL obtenidos en experimentos con animales para establecer una dosis permisible provisional en los seres humanos. Se utiliza con mayor frecuencia en la toxicología alimentaria. Los factores de seguridad en salud laboral, el rango de  $10^0$  y  $10^3$  1.000, para la mayoría de las sustancias cuya base de datos proviene de estudios con animales, y de 1 al 2 cuando proviene de estudios con humanos.

A nivel de salud laboral los diferentes límites de exposición a productos químicos, han sido desarrollados por diferentes organizaciones internacionales con base en el conocimiento de los efectos en salud y tienen la categoría de límites recomendados cuando no son adoptados por los entes reguladores en cada país.

La OMS a través del IPCS estableció criterios guía para derivar valores límites de exposición basados en riesgos a la salud (WHP1994)

La American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), establece valores umbral límite (TLV, Threshold Limit Values), los cuales son revisados cada año. El TLV se define como la concentración en el aire a la que la mayoría de los trabajadores pueden estar expuestos diariamente sin efecto adverso. TLV-TWA, (Promedio ponderado en el tiempo).es la concentración promedio ponderada en el tiempo para un día de trabajo normal de 8 horas y una semana de trabajo de 40 horas y que los

trabajadores pueden estar expuestos repetidamente día tras día sin observar efectos adversos. TLV-STEL (Limite de exposición de corta duración), promedio de tiempo ponderado de 15 minutos de exposición que no debe ser excedido en cualquier tiempo durante la jornada de trabajo. TLV-Ceiling (Limite de Exposición techo) es la concentración que no debe ser excedida en ningún momento durante la jornada laboral.

En los Estados Unidos existe el sistema de Límites de Exposición Permisible (PEL/Permissible Exposure Limits) del National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)/Occupational Safety and Health Administration (OSHA), originalmente basado en los TLVs de la ACGIH. El OSHA se encarga de promulgar y hacer cumplir estos límites. En Alemania, existen el Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK, valores de la concentración máxima en el lugar de trabajo) y Technische Richtkonzentrationen (TRK, límites de exposición técnica), y en los Países Bajos hay la Nationale MAC-lijst (Maximale Aanvaarde Concentratie). El Reino Unido tiene un sistema de estándares de exposición ocupacional (OES/Occupational Exposure Standards) y de límites de exposición máxima (MEL/Maximum Exposure Limits) (CEPIS, OPS, 2005b).

Los límites en España pueden consultarse en la web del Instituto Nacional de Higiene y Seguridad en el Trabajo (INSHT) que se actualizan todos los años ([www.insht.es](http://www.insht.es)), y se establecen por un Comité Nacional de acuerdo con la directiva europea. El Real Decreto 374/2001 transpone a la legislación española el deber establecido en la Directiva 98/24/CE del Consejo para los Estados miembros de la Unión Europea de adoptar sus propios valores límite de exposición profesional para aquellos agentes químicos que a nivel comunitario tengan asignados valores límite de exposición profesional indicativos.

### *Caracterización del riesgo*

A través de la etapa de caracterización del riesgo, también denominada estimación de riesgos, se realiza la cuantificación del riesgo después de considerar la exposición y la relación dosis-respuesta o relación dosis efecto.

Por lo tanto, es fundamental conocer el comportamiento de la sustancia, los niveles de concentración y establecer la relación con los efectos adversos identificados. Es importante consultar diferentes bases de datos como

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), es una agencia de salud pública en los EEUU, publica las hojas informativas sobre sustancias químicas, describiendo propiedades toxicológicas y efectos potenciales sobre la salud asociados a dichas sustancias. En [http://www.atsdr.cdc.gov/es/toxfaqs/es\\_toxfaqs\\_index.html](http://www.atsdr.cdc.gov/es/toxfaqs/es_toxfaqs_index.html).

International Agency for Research on Cancer (IARC) ,es la agencia de la OMS para investigación en cáncer, reúne algunas de las bases mundiales de referencia , tales como Evaluación de Factores de Riesgo del Cancer, Monografías de la IARC, Las Estadísticas del Cancer en el Mundo (Globocan) en <http://www.iarc.fr/>

El Sistema IRIS (Integrated Risk Information System), es un programa de evaluación en salud humana que dispone de información sobre riesgo que puede resultar de la exposición a contaminantes en el ambiente. en <http://www.epa.gov/iris/>

Tablas HEAST (Health Effects Assessments Summary Tables), publica anualmente en el marco de programas de la USEPA en materia de gestión de sitios contaminados (programa Superfund) que proveen una lista de evaluaciones de riesgo que contemplan exposición a sustancias químicas por vías inhalatoria y oral. En <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=287>

#### *Necesidad de gestión del riesgo asociado a hidrocarburos aromáticos*

Los procesos de globalización y de internacionalización de la economía han generado grandes demandas en las sociedades, fundamentalmente en las industrializadas, las cuales se reflejan entre otros factores en el crecimiento de la producción y comercio de productos químicos, muchos de los cuales son compuestos nuevos o mezclas, cuyas

propiedades toxicológicas no han sido estudiadas y no se conocen los efectos adversos para la salud humana y el ambiente.

Razón por la cual, en la Conferencia de Naciones Unidas sobre Medio Ambiente y Desarrollo llamada la cumbre de la tierra, realizada en Brasil en 1992, aprobaron en el Capítulo 19 del Programa 21, la adopción de un instrumento jurídicamente vinculante sobre el procedimiento de consentimiento fundamentado previo, con el objeto de que los gobiernos dispongan de la información sobre productos químicos peligrosos que les permita evaluar los riesgos y tomar decisiones relacionadas con el comercio de los mismos.

En este contexto, los países han aunado esfuerzos para proteger la salud humana y el medio ambiente de los posibles daños por el uso de algunos productos químicos peligrosos, así como promover la gestión ambientalmente racional. Por lo cual los diferentes gobiernos han elaborado la legislación orientada a proteger tanto a los trabajadores como a la población en general, involucrando a las empresas para eliminar o minimizar los riesgos asociados a las actividades.

Una de las estrategias fundamentales para promover la gestión ambientalmente racional de los productos químicos es el Análisis de Riesgo, el cual se fundamenta en la evaluación, la caracterización, gestión y comunicación del riesgo y está orientada a proveer las bases científicas para que los países establezcan las normas oficiales de exposición, contribuyan a fortalecer la confianza y la seguridad del ciudadano y a garantizar la libre circulación de las mercancías.

## 3.3 MARCADORES BIOLÓGICOS PARA EVALUAR EXPOSICIÓN A BTX

### 3.3.1 Necesidad de marcadores biológicos

Los procesos de modernización industrial y el acelerado desarrollo agroindustrial han generado en la sociedad moderna una dependencia del uso de sustancias químicas, lo cual ha incrementado la problemática asociada a la salud ambiental y laboral. A nivel global se atribuyen 4.9 millones de muertes (8,3% del total) y 86 millones de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) (5,7% del total) al año, asociados a la exposición ambiental y manejo de sustancias químicas y la carga de mortalidad por leucemia asociada a la exposición a benceno y óxido de etileno es 7400 muertes (2,3%). (Prüss-Üstun and Corvalan, 2011)

Razón por la cual se ha incrementado la preocupación relacionada con el avance del conocimiento sobre los efectos adversos que generan los productos químicos sobre la salud y el ambiente, aunado a los vacíos existentes en la legislación tanto ambiental como laboral para enfrentar los retos que plantea la vigilancia epidemiológica y la protección de la salud de la población laboral.

Lo cual implica, avanzar tanto en la información toxicológica y los criterios científicos para evaluar el riesgo de cada producto tanto para la salud humana como para el ambiente (Arango, 2011). Así mismo es importante disponer de información específica en los individuos, que permita identificar en forma temprana los efectos adversos generados por los diferentes productos químicos a los que está expuesta la población laboral en los ambientes de trabajo.

En este ámbito existen avances y desarrollos científicos y tecnológico en las diferentes disciplinas biomédicas, las cuales han contribuido al desarrollo de marcadores biológicos, los cuales permiten predecir y contar con información sobre las diferentes

patologías, identificar los factores de riesgo para la salud de los individuos y las poblaciones, contribuyen al mejoramiento de los diagnósticos, al seguimiento en el tratamiento y uso de medicamentos (Angerer et al, 2007). Los cuales han contribuido a la formulación de políticas públicas, a la elaboración de guías técnicas para el manejo del riesgo, orientadas a la promoción de la salud, el bienestar y al mejoramiento de la calidad de vida de las personas y comunidades.

Y, teniendo en cuenta que la salud de un individuo se ve afectada por la capacidad de respuesta individual a la exposición a sustancias químicas a nivel ambiental, a través del aire, agua, suelo y alimentos, laboral, residencial y de los estilos de vida. Por lo cual es necesario la selección de marcadores biológicos adecuados para tener una mayor precisión en la evaluación del riesgo que permita monitorear la población expuesta y generar estrategias de intervención tempranas para la mitigación del riesgo y la protección de la salud de la población.

Los marcadores biológicos son cambios medibles a nivel bioquímico, fisiológico o morfológico, que se asocian con la exposición a un xenobiotico (Aldridge N, 1996) . Son herramientas fundamentales para evaluar el riesgo en salud y contribuir a la formulación y evaluación de políticas públicas, a la generación de estrategias de promoción de la salud, prevención de la enfermedad y de intervención que permitan reducir la carga de enfermedad asociada a la exposición a sustancias químicas y a la promoción de ambientes de trabajo seguros y saludables.

La selección del marcador biológico dependerá del conocimiento científico, de la especificidad, sensibilidad, del método de medición y de los condicionantes éticos, sociales y legales de cada país. Cuando los productos químicos generan efectos tóxicos agudos o cuando la tasa de absorción es muy baja, no se recomienda el uso de marcadores biológicos. (Fustinoni et al, 2009)

La Comisión Internacional de Medicina del Trabajo en el Código de Ética para los profesionales de la salud ocupacional (Mercado, 2003), refiere respecto a las pruebas biológicas lo siguiente:

- Las pruebas biológicas y otras investigaciones deben seleccionarse en función de su validez para proteger la salud del trabajador.
- Deben de tomarse en cuenta para la selección de las pruebas biológicas la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo.
- Deben de preferirse las pruebas biológicas que no sean invasivas y que no representen ningún riesgo para la salud del trabajador.
- Deben practicarse con el debido consentimiento informado del trabajador.
- Deben realizarse cumpliendo las normas profesionales más estrictas.

Además, existe consenso científico alrededor de las características que debe cumplir un marcador biológico las cuales se presentan a continuación:

- Debe ser éticamente aceptable,
- Debe reflejar un cambio subclínico y reversible,
- La estrategia y el análisis de muestreo deben ser factible y fácil de interpretar
- Debe permitir adoptar medidas preventivas.

Un marcador biológico aporta información sobre la exposición, el efecto o la susceptibilidad de un organismo al xenobiótico, por lo cual pueden ser clasificados en tres grupos, de exposición, de efecto y de susceptibilidad. (Vilanova and Sogorb, 2014).

### **3.3.2 Marcadores biológicos de exposición**

La exposición a un xenobiótico es definida como la concentración o cantidad de una sustancia que puede incidir por cualquier vía de absorción en una población, organismo, órgano, tejido o célula diana (PNUMA, IPCS, 1999). La población humana expuesta

puede ser clasificada en tres grupos: trabajadores ocupacionalmente expuestos (ocho horas diarias durante cinco días a la semana), consumidores y población expuesta indirectamente a través del ambiente durante 24 horas, trecientos sesenta y cinco días del año, siendo los niños y el adulto mayor la población más vulnerable (Andreoli et al, 2015).

A través de los marcadores biológicos de exposición se determina la dosis interna mediante el análisis químico del compuesto tóxico o un metabolito del mismo en fluidos corporales, también puede determinarse en pelo, leche, saliva y uñas ((Vilanova and Sogorb 2014). Se analizan a través de los valores de los índices de exposición biológicos (BEI), los cuales son valores de referencia de determinados productos químicos en el medio biológico, que se utilizan como lineamientos para la evaluación del riesgo potencial en la práctica de la higiene industrial (ACGIH 2007).

Con base en la política de salud Laboral de Colombia se recomienda utilizar tanto los Valores Límites Permisibles (TLV) como los Índices de Exposición Biológicos (BEI) establecidos por la Conferencia Americana Gubernamental de Higienistas Industriales (ACGIH) por sus siglas en inglés, establecidos en el 2007. A continuación, se presenta la Tabla 10 con los marcadores biológicos para evaluar exposición a BTX, en la cual se presenta el índice y las principales características asociadas al uso.



Tabla 10. *Marcadores biológicos para evaluar exposición a BTX*

Agente	Marcador biológico	Índice de exposición biológica. (BEI)	Momento del muestreo	Características
Benceno	Ácido S-fenilmercaptúrico en orina	< 45 µg / gramo de creatinina	Final de la jornada laboral	Es el marcador más específico. Es un metabolito del benceno.
	Ácido t,t-mucónico en orina	< 2 mg/L	Final de la jornada laboral	No es tan específico porque el ácido sorbico, Conservante en algunos alimentos se convierte en trasmucónico y origina una interferencia positiva.
	Benceno total en sangre	< 5µg/L	Final de la jornada laboral	La vida media del benceno en sangre es muy corta, por lo tanto la estrategia de muestreo debe ser muy tecnicada. No la recomiendan como prueba de screening.
Tolueno	Ácido hipúrico en orina	< 1600 mg/gramo de creatinina	Final de la jornada laboral	Es un marcador de baja especificidad, los conservantes ácido benzoico y ácido salicílico incrementan la concentración en orina. Por relación costo beneficio puede usarse como parámetro de screening.
	O-Cresol en orina	< 0,5 mg/L	Final de la jornada laboral	Es más específico, es recomendado para confirmar los positivos con ácido hipúrico
	Tolueno en sangre	< 0,05mg/L	Al comienzo del turno del último día de la semana laboral	La vida del tolueno en sangre es corta, es necesario alta tecnología en la toma de muestras. No es recomendado para screening.
Xileno	Ácido metil hipúrico en orina	< 1500 mg/g de creatinina	Final de la jornada laboral	
	Xileno en sangre	< 1,5 mg/L	Final de la jornada laboral	Se requiere tecnología en la toma de muestras porque la vida del xileno en sangre es corta. No es recomendado para screening.

### 3.3.3. Marcadores biológicos de efecto

El marcador biológico de efecto es un indicador de los cambios que se suceden en un organismo a nivel de la composición celular sanguínea, alteraciones en actividades enzimáticas, aparición de aductos del ADN, incrementos localizados de ARN-m, aumento

de determinadas proteínas, e incluso aparición de anticuerpos específicos como resultado de la exposición a xenobióticos. (Repetto, 1997; Gil y Pla, 2001).

Los efectos adversos producidos por la exposición a sustancias químicas se producen cuando el agente o los metabolitos alcanzan los tejidos diana, en concentración y periodo de tiempo suficiente para producir la manifestación toxica (Manno et al, 2010)

Lo cual implica conocer y considerar los mecanismos de biotransformación por los cuales los productos químicos producen los efectos adversos, con el objeto de seleccionar y usar el o los marcadores biológicos de efecto adecuados. Por lo tanto, es necesario tener en cuenta si el efecto es producido por la acción directa de la sustancia o por los metabolitos activados durante el proceso metabólico (Sheweita, 2000).

En el caso del benceno, tolueno y Xileno, una vez absorbida la sustancia, se inicia el proceso de biotransformación mediados por enzimas de gran versatilidad conocidas básicamente con el termino colectivo de la superfamilia citocromo P450 aunque también pueden intervenir otras superfamilias y se clasifican como reacciones de Fase I, originan modificaciones estructurales relativamente menores de la sustancia original mediante, los procesos de oxidación, reducción o hidrolisis para transformarlos en metabolitos más hidrosolubles, favoreciendo la formación de nuevos grupos funcionales de carácter polar (hidroxilo, amino, carboxilo) que favorecen la eliminación. En algunos casos se generan metabolitos biológicamente más reactivos y con actividad toxica (Palma and Manno, 2014).

En las reacciones de la Fase II o de conjugación, los xenobióticos o los metabolitos generados por las reacciones de la fase 1, se combinan con moléculas endógenas de carácter polar como el ácido glucurónico, aminoácidos, ácidos grasos, glutatión, grupos metilo, sulfato o acetato que favorecen la inactivación de los metabolitos y facilitan la excreción. El nombre con que se conoce a las superfamilias de enzimas que catalizan las reacciones de la Fase II suele derivarse del radical endógeno que participa en la conjugación.

El benceno después de la absorción es eliminado en la orina (menos del 1%), en el aire expirado (10 a 50% depende de la actividad física y del tejido adiposo), el resto se metaboliza básicamente en el hígado y en la medula ósea, por oxidación se biotransforma en fenol y este se oxida en presencia del CYP 2E1 a catecol o hidroquinona, que se oxida través de la mieloperoxidasa (MPO) a los metabolitos reactivos 1,2- y 1,4-benzoquinona, respectivamente, que tienen efecto toxico sobre la medula ósea y existe evidencia científica de que produce alteraciones en el ADN, lo cual puede aumentar el riesgo de padecer cáncer, problemas reproductivos o que se desarrollen malformaciones en la descendencia. Además, el benceno es reconocido por la IARC como un agente cancerígeno de categoría 1. (ATSD, 2007).

Por lo cual, es fundamental realizar monitoreo biológico de la exposición a benceno y a otros compuestos aromáticos que son genotóxicos, dada la capacidad que tienen para modificar el material hereditario de las células vivas y por lo tanto tienen una alta probabilidad de inducir procesos carcinógenos y mutagénicos. (Mansia et al, 2012)

Razón por la cual en diferentes países y especialmente en Colombia a nivel de Salud Pública, Ambiental y Laboral se convierte en prioridad avanzar en la investigación y el uso de marcadores biológicos para detectar en forma temprana el daño en el material genético cuando es todavía reversible, en poblaciones expuestas a sustancias genotóxicas (Bonassi et al, 2001)

El principio fundamental para la aplicación de las técnicas citogenéticas utilizadas en el monitoreo biológico es determinar el grado de lesión genética en tejidos no diana por ejemplo linfocitos en sangre periférica, que pueden ser predictores de lo que ocurre en las células en el potencial desarrollo de un proceso cancerígeno. (Albertini et al, 2000)

Los estudios citogenéticos que pueden utilizarse a partir de la sangre son:

Ensayo de aberraciones cromosómicas (AC), detecta aberraciones numéricas y estructurales. La importancia radica en que existen evidencias de estudios experimentales y epidemiológicos de que un incremento en el número de aberraciones está asociado con el riesgo de padecer cáncer en el futuro (Bonassi, et al 2007; Aiassa et al, 2012)

Ensayo de Micronúcleos (MN), detecta ruptura a nivel de los cromosomas y alteraciones a nivel del aparato mitótico. Estudios experimentales y epidemiológicos han demostrado que una frecuencia elevada en micronucleos es predictiva de un riesgo aumentado de cáncer. (Bonassi, et al,2007; Iassa et al, 2012).

Intercambio de Cromátidas hermanas, se produce por el intercambio recíproco de ADN entre dos cromátidas hermanas de un cromosoma duplicado. Hay evidencia científica de que las células eucariotas se ve incrementada por la exposición a agentes genotóxicos que inducen daño del ADN interfiriendo con la duplicación del mismo (Albertini et al, 2000).

Ensayo del cometa en linfocitos, de Células Individuales (SCG: Single Cell Gel Electrophoresis Assay), es una prueba que evalúa el daño del material genético causado por diferentes agentes químicos y físicos. El daño es representado por un aumento de fragmentos del ADN que migran fuera de las células del núcleo bajo una forma característica similar a la cola de un cometa; estos fragmentos son generados por rompimientos del ADN. (Speit et al,1996; Torres et al, 2007)

#### **3.3.4. Marcadores biológicos de susceptibilidad**

Los marcadores biológicos de susceptibilidad indican los factores que pueden aumentar o reducir el riesgo de que un individuo desarrolle una respuesta tóxica después de la exposición a un xenobiótico, es decir pueden reflejar los factores adquiridos o genéticos que influyen en la respuesta a la exposición. (Mattias, 1998).

Los marcadores biológicos de susceptibilidad, son genéticamente determinados y afectan cualquier punto de la biodisponibilidad (absorción, distribución, metabolismo eliminación. (Sorgob et al, 2015). Las diferencias en la susceptibilidad (aumentando o disminuyendo la dosis biológicamente efectiva del agente), depende de la diferencia entre las tasas de la actividad enzimática de las enzimas que controlan la activación o detoxificación de los xenobióticos entre los individuos.

El metabolismo de muchos xenobióticos es catalizado por enzimas codificadoras de las familias supergénicas de la fase I, citocromo P450 (CYP) y de la fase II, glutathion S-transferasas (GST). Estas familias están involucradas en la respuesta adaptativa a agresiones de químicos ambientales (Piccoli et al, 2010). Se cree que la coordinación de la expresión de estas dos familias enzimáticas es necesaria para asegurar la eficiencia en la detoxificación de mutágenos tales como hidrocarburos aromáticos policíclicos, nitrosaminas, fenoles, cloroformo, nitrocloroetileno, benceno, tolueno y otros disolventes orgánicos. (Sing et al, 1991; Matthias et al, 1998; Torres et al, 2008).

La gran mayoría de las enzimas involucradas en el proceso de biotransformación de los xenobioticos, son polimórficas, lo que determina diferencias en la metabolización y por ende diferencias personales en la susceptibilidad a cancerígenos (Muzyka et al,1998). El sistema Citocromo P-450 tiene como característica principal la versatilidad funcional que se refleja tanto en la gran variedad de procesos que puede catalizar, como en el elevado número de sustratos que es capaz de metabolizar. Además, la expresión y actividad está influenciada por diferentes factores, edad, sexo, dieta, especie tejido y estado hormonal. (Orellana y Guajardo, 2004). El fenotipo que corresponde a un metabolismo rápido del CYP2E1 es más susceptible de desarrollar toxicidad que aquellos que expresan el metabolismo CYP2E1 lento (Tanaka et al, 2000).

Aunque la principal función del CYP, es participar en las reacciones de detoxificación, transformando compuestos activos en metabolitos inactivos que son excretados por la orina, también está comprometido en procesos de activación metabólica, de manera

que compuestos inertes y poco reactivos son convertidos en otros de gran actividad química que son tóxicos para el organismo, Por ejemplo, el acetaminofén es metabolizado por el CYP2E1 a N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI), un compuesto muy hepatotóxico (Winter, 1993; Orellano, 2004).

Hay avances y evidencia científica que las familias 1,2 y 3 están comprometidas en la mayoría de los procesos de biotransformación de los xenobioticos y otras enzimas como 4A (CYP4A9 y 4A11), (Rahal et al, 2013) que se encuentra en gran cantidad en el hígado humano, metabolizan sustratos endógenos que realizan importantes funciones fisiológicas en el organismo, están involucrados en el metabolismo de los ácidos grasos (Winter, 1993; Orellano, 2004). Por lo tanto, la determinación de las enzimas CYP2E1, GSTM1, GSTT1 se convierte en marcadores biológicos de susceptibilidad. (Hirvonen et al,1993; Maninia et al, 2010)

### **3.3.5. Metodologías para determinar el daño en el ADN por exposición a BTX**

Los disolventes orgánicos tienen la propiedad de interactuar con los ácidos nucleicos produciendo efectos genotóxicos que pueden desencadenar graves repercusiones clínicas, como mutagénesis y/o carcinogénesis (Speit et al, 1996). Lo cual hace necesario el desarrollo de indicadores que permitan evaluar los efectos en poblaciones expuestas a tóxicos ambientales como los BTX.

La respuesta o el efecto de un agente genotóxico puede variar entre individuos, dependiendo de la susceptibilidad para desarrollar la enfermedad. El 80% de los cánceres existentes en los seres humanos pueden resultar por la exposición a carcinógenos ambientales (Van Damme et al, 1995).

El monitoreo citogenético constituye una herramienta fundamental para evaluar el riesgo asociado con exposición a agentes genotóxicos; permitiendo identificar los riesgos y las poblaciones implicadas; así como las acciones para prevenir la enfermedad y para establecer los límites de exposición ambiental Además, los ensayos citogenéticos

son útiles para detectar el daño genético inicial que tiene lugar en un proceso neoplásico y tienen un valor predictivo con oncogenicidad entre el (60-90)%, dependiendo de las propiedades químicas de las sustancias, del tipo de prueba y del laboratorio que lo realiza (Harman , 1995)

Las células más utilizadas en éstos estudios son los linfocitos de sangre periférica, los cuales pueden ser considerados como un excelente sistema de monitoreo no órgano-específico, ya que continuamente se encuentran circulando en el cuerpo; además, estas células tienen un tiempo de vida media de cuatro meses; por lo tanto pueden acumular daños de exposiciones repetidas y son entonces un tipo celular ideal para detectar el daño causado por exposición crónica a bajas dosis de agentes genotóxicos (Tomatis et al,1989; Yardley-Jones et al, 1990).

La presencia de aberraciones cromosómicas en los linfocitos, según algunos estudios puede deberse a procesos de prolongada inducción de lesión, disminución del poder de reparación de la lesión, continua redistribución de linfocitos en el “pool” circulante y a la remoción lenta de los linfocitos dañados y una vez eliminada la exposición, los daños podrían disminuir a niveles normales.

La forma de evaluar la inestabilidad genética inducida por los agentes genotóxicos además de la presencia de mutaciones en genes diana asociados con la exposición, es el incremento en la formación de micronúcleos, visibles fácilmente en cultivos celulares humanos.

Los micronúcleos se forman en los procesos de la división celular cuando el material genético (ADN) contenido en el núcleo celular se replica de manera errónea, es decir no se realiza el reparto del material genético en forma equitativa y da origen a la liberación de material genético que no se incorpora al correctamente al núcleo de la célula hija, origina un nuevo núcleo de menor tamaño que el primario denominado “micronúcleo” (MN). (Kirsch et al, 2006).

El ensayo de micronúcleos (MN), es considerado a nivel mundial como un biomarcador para evaluar el daño en los cromosomas y por ende en el ADN. Esta técnica fue validada en 1999 a través del programa Internacional de micronucleos humanos (HUMN: Human MicroNucleus Project, diseñado por Michael Fenech y Stefano Bonsái con el fin de recopilar las frecuencias basales de MN obtenidas en los diferentes laboratorios y poblaciones del mundo. <http://ehs.sph.berkeley.edu/holland/humn>

La frecuencia basal de micronucleos puede estar influenciado por varios factores como la edad los estudios han demostrado que a mayor edad mayor índice de micronucleos; respecto del género las mujeres presentan una frecuencia basal superior a la de los hombres y el número de micronucleos se incrementa cuando se superan los 35 años de edad; la presencia de homocisteína en plasma el déficit de folato y vitamina B12 conducen a un incremento de frecuencia basal de MN. (Bonsái et al, 2000); la exposición laboral a sustancias tóxicas, varios estudios han identificado relación entre la exposición laboral a plaguicidas, disolventes radiación ionizante y el aumento en el índice de micronucleos. (Bolognesi et al 2002).

Otra técnica utilizada en el monitoreo biológico de humanos es el ensayo del cometa o Electroforesis Alcalina de Células individuales (SCG), es una prueba usada para evaluar el daño en el ADN causado por diferentes agentes químicos y físicos, fue introducida por Sing et al, 1988, es una técnica electroforética sensible, reproducible, simple y rápida para la detección de rompimientos de cadenas simples de ADN y de lesiones en sitios lábiles al álcali, entrecruzamientos del ADN (crosslinking) y en sitios de reparación del ADN por escisión en células "*in vivo*" e "*in vitro*" en muestras celulares muy pequeñas (Pfuhrer S, Wolf Hu, 1996). Tiene amplias aplicaciones en toxicología genética en ensayos de genotoxicidad "*in vitro*" e "*in vivo*", en biomonitoreo ambiental y en poblaciones humanas expuestas a radiaciones y a diversas sustancias químicas mutagénicas (Collins et al, 1997) (Vijayalaximi et al, 1992).



## 3.4 OBJETIVOS PARTE B

### 3.4.1. Justificación

La exposición a los disolventes orgánicos, presenta un riesgo para la salud, por la capacidad para actuar como reguladores de la expresión de algunos genes aumentando o disminuyendo la síntesis y actividad de algunas proteínas o modificando la velocidad de las actividades metabólicas, produciendo graves repercusiones clínicas, efectos mutagénicos y carcinogénicos. Entre las proteínas con actividad enzimática relativamente alta para metabolismo de xenobióticos, se encuentra la superfamilia del citocromo P450 y su isomorfa 2E1, CYP2E1 distribuidas ampliamente en todos los reinos de los organismos vivos. (Hayashi et al 1991).

La absorción de los hidrocarburos aromáticos tiene lugar a través de la inhalación, ingestión y en cantidades pequeñas por la vía cutánea. Los cuales pueden causar efectos agudos y crónicos en el sistema nervioso central. La intoxicación aguda por estos compuestos produce cefalea, náuseas, mareo, irritación respiratoria (tos y dolor de garganta), desorientación confusión e inquietud, por dosis altas pueden provocar inconsciencia y depresión respiratoria. También se han observado síntomas cardiovasculares (palpitaciones y mareos. Los síntomas neurológicos de la exposición crónica se expresan a través cambios en la conducta, depresión, alteraciones del estado de ánimo, cambios de personalidad y de las funciones cognitivas. (Goodman et al 1991).

Debido a la absorción y toxicidad de los disolventes, estos generan afinidad con los tejidos que tengan alta concentración de grasa, como el cerebro y la médula espinal y tienen la particularidad de causar trastornos no específicos al sistema nervioso (SN), (Chen et al, 1994). Lo cual es posible porque el sistema nervioso presenta una gran complejidad de reacciones de control que ha de llevar a cabo sobre la mayoría de las funciones del organismo correspondientes a los diferentes órganos sensoriales de los cuales recibe estímulos innumerables, que integra y devuelve una respuesta, y entre los

que se cuenta la contracción muscular esquelética, la contracción de las fibras lisas de los órganos internos y la secreción de las glándulas.

En este contexto, se desarrolló la investigación, Estudio de caso; Evaluación del riesgo asociado a salud laboral por la exposición a benceno, tolueno y xileno con el objeto de determinar los indicadores biológicos de exposición, la concentración de benceno, tolueno y xileno en aire, la evaluación de la susceptibilidad, el daño en el ADN.

Lo cual permitirá contribuir a la formulación de políticas públicas en salud laboral, para proteger la salud de los trabajadores, al diseño e implementación de programas de vigilancia epidemiológica, y a la implementación de los convenios multilaterales para la gestión Internacional sobre Seguridad de Productos Químicos y el Sistema Armonizado Mundial de clasificación y etiquetado de productos químicos.

#### **3.4.2 Objetivos específicos (Parte B)**

Tal como se indicó en la introducción de la memoria, se planteó el objetivo general: *“Evaluar el riesgo para la salud laboral de los trabajadores, expuestos a benceno, tolueno y xileno (BTX), mediante la determinación de los indicadores biológicos de exposición, la concentración de benceno, tolueno y xileno en aire, la evaluación de la susceptibilidad, el daño en el ADN”.*

Para contribuir al logro del objetivo general se plantean los siguientes objetivos específicos

- Evaluar la exposición laboral en los trabajadores expuestos a BTX, mediante la determinación de los indicadores biológicos de exposición fenol, ácido hipúrico, ácido orto y meta metilhipúrico en orina y la concentración de benceno, tolueno y xileno en aire.

- Evaluar la susceptibilidad de los trabajadores a BTX, mediante los polimorfismos de las enzimas citocromo P450 isoforma 2E1 (CYP2E1), glutatión-s-transferasa (GSTM1) y (GSTT1)
- Evaluar los efectos de la exposición a benceno, tolueno y xileno mediante la determinación del daño en el ADN.





## 3.5 MATERIALES Y METODOS

### 3.5.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, que permitió evaluar el riesgo para la salud laboral asociado a benceno, tolueno y xileno (BTX), mediante la determinación de la prevalencia de la exposición, la susceptibilidad de la población laboral a través de la determinación de los polimorfismos de las enzimas Citocromo P450, isoforma 2E1 (CYP2E1), glutatión-S-transferasa (GSTM1) y (GSTT1) y los efectos a través de daño en el ADN por la exposición a benceno, tolueno y xileno (BTX).

### 3.5.2. Población muestra

#### *Captación de individuos para el estudio*

La población estuvo compuesta por una muestra de 60 trabajadores, 30 expuestos a disolventes orgánicos que laboran en microempresas de pinturas y 30 sin exposición ocupacional a disolventes orgánicos, que aceptaron participar voluntariamente, cumplieron con los criterios de inclusión y firmaron el consentimiento informado que se muestra en **Anexo I**

Previo a la aplicación de los instrumentos y con el objeto de ajustar los tiempos y los procedimientos se realizó una prueba piloto en trabajadores de pinturas los cuales no fueron incluidos en la población muestra.

A los trabajadores participantes en el estudio se les aplicó una encuesta conducida por profesionales del área de la salud previamente entrenados, la cual permitió recolectar información sobre las variables demográficas, clínicas, toxicológicas, antecedentes ocupacionales y hábitos alimentarios (Anexo II), seguidamente se procedió a la toma de las

muestras biológicas de sangre y orina en los trabajadores en cada una de las microempresas.

#### *Criterios de inclusión*

Los criterios para la aceptación de trabajadores expuestos fueron: Tiempo de trabajo mínimo de 6 meses que no estuvieran expuestos a radiaciones, sin previa exposición a radioterapia o a drogas quimioterapéuticas y sin enfermedades recientes o con antecedentes o signos actuales de enfermedades neurológicas, psiquiátricas o de otro tipo que afecten el estado funcional del sistema nervioso y que voluntariamente acepten participar.

Los criterios de inclusión de individuos no expuestos, serán los mismos para los individuos expuestos, excepto no tener exposición a disolventes orgánicos.

#### *Criterios de exclusión*

Para el grupo expuesto los criterios de exclusión fueron: haber tenido una infección viral reciente durante los últimos 6 meses, enfermedades crónicas que requieran terapias o medicamentos durante largo tiempo (inmunosupresores), alteraciones: hepáticas, pancreáticas , renales o asociadas al sistema nervioso central, alteraciones neuropsicológicas, uso de agentes quimio-terapéuticos, exposición a rayos X en los últimos 6 meses, exposiciones a otros agentes tóxicos ambientales y que estén bajo tratamiento médico con medicamentos como, paracetamol, disulfiram, isoniazida, clometazole, cloroquina y aquellos trabajadores que voluntariamente no deseen participar en el estudio serán excluidos.

### *Consideraciones éticas*

Durante el proceso de planeación y ejecución del proyecto de investigación se consideró la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, que establece las normas, académicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud en Colombia, con base en la normativa sobre los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, esta investigación fue clasificada de riesgo mínimo y fue aprobada por los Comités de Investigación y de Ética de las Instituciones participantes. A su vez se revisaron las acciones de la Dirección general de la Investigación e Innovación de la UE, sobre la gobernanza en la Ética de la Ciencia, y la Tecnología.

Así mismo, se realizó el proceso de capacitación y sensibilización a los trabajadores participantes en el estudio, a través de la presentación del proyecto en cada una de las microempresas participantes. Previo al inicio de la recolección de la información y de la toma de muestras se informó sobre la importancia y beneficios para el participante en el estudio, se aclaró sobre la entrega de los resultados de las pruebas para-clínicas y el protocolo de manejo de los casos especiales los cuales serán informados al médico de Salud laboral y a la Aseguradora de Riesgos laborales para que en conjunto con la gerencia de la microempresa realicen las acciones pertinentes. A cada trabajador se le proporcionó la hoja de consentimiento informado, el cual firmó antes de contestar las preguntas de la encuesta ocupacional y de la toma de muestras biológicas.

### **3. 5.3 Métodos y técnicas de recolección de la información**

#### *Evaluación de la exposición laboral a benceno, tolueno y xileno*

La evaluación de la exposición laboral en los trabajadores expuestos a BTX, se realizó con base en la determinación de las concentraciones de los biomarcadores en orina (fenol, ácido hipúrico y metilhipúrico) y la concentración de benceno, tolueno y xileno en aire (Carrieri et al, 2006).

Para la determinación de los metabolitos de benceno, tolueno y xileno (fenol, ácido hipúrico y metilhipúrico) en orina, se tomaron dos muestras una pre-exposición para la cual se garantizó que los trabajadores tuvieran más de 48 horas de no haber tenido exposición a disolventes, se realizó el primer día hábil de la semana (lunes) y la pos-exposición el día viernes al final de la jornada laboral. Cada muestra contenía 50 ml (orina de una micción) y se mantuvieron refrigeradas hasta el momento del análisis en el Laboratorio de Salud Ambiental de la Subdirección de Investigaciones del Instituto Nacional de Salud. El análisis de las muestras se realizó con base en el método del National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH-8301), el cual se fundamenta en técnicas cromatográficas (cromatografía de gases con detector de ionización por llama de hidrógeno, (GC-FID) y cromatografía líquida (HPLC-UV). Los límites permisibles de los metabolitos en orina se describen a continuación: fenol hasta 80 mg/L, ácido hipúrico hasta 1400 mg/L y ácidos orto y meta methilhipúrico no se deben detectar en orina (ATSDR, 2015).

Para la determinación de las concentraciones de benceno, tolueno y xileno en aire se utilizó el método NIOSH 1501 para determinación de hidrocarburos aromáticos (NIOSH, 2003). Se basa en la recolección del analito sobre tubos absorbentes rellenos de carbón activado, desorción con disulfuro de carbono y análisis mediante GC-FID. Los estándares para la curva de calibración de trabajo de disolventes en aire (benceno, tolueno y xileno), se tuvieron en cuenta los referenciados por la EPA 624 (GMS) - Consent Decree Purgeables (Copyright Hewlett-Packard Co. Chromatography Reference Guide. El Control de Calidad Analítico se realizó a través del Programa Interlaboratorios de Control de Calidad de Vapores Orgánicos (PICC-VO) organizados por BIO-RAD.

#### *Evaluación de la susceptibilidad de los trabajadores expuestos a BTX*

La evaluación de la susceptibilidad de la población trabajadora a benceno, tolueno y xilenos se realizó mediante la determinación de los polimorfismos genéticos de las enzimas CYP2E1 y de glutatión-s-transferaza (GSTM1) y (GSTT1), para lo cual se utilizó un método que involucra la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), seguida por

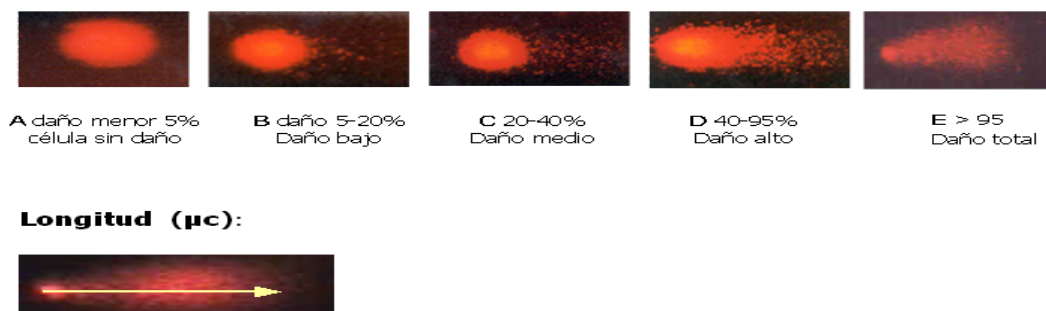


detección del polimorfismo en la longitud de fragmentos de restricción (RFLP-restriction fragment length polymorphism). Para el análisis de los polimorfismos del gen GSTM1 y GSTT1, se obtuvieron los fragmentos de ADN de interés por medio de una reacción enzimática múltiple (PCR múltiple) en la que se amplifican ambos segmentos en una sola reacción. Los polimorfismos de los genes GSTM1 y GSTT1 se determinaron como presencia o ausencia de los fragmentos analizados por electroforesis en geles de agarosa al 2%. Estas muestras fueron procesadas y analizadas en el Laboratorio de Genética Humana de la Universidad de los Andes.

#### *Evaluación del daño en el ADN*

Los efectos de la exposición laboral a benceno, tolueno y xileno se evaluaron mediante la determinación del daño en el ADN.

Para determinar el daño en el Acido Desoxirribonucleico (ADN), se tomaron muestras de sangre periférica recolectada en tubos con anticoagulante EDTA (ácido etilendiaminitetracético) y se determinó el daño en el ADN sobre linfocitos humanos mediante la utilización de la prueba del Cometa también conocida como Electroforesis Alcalina de Células individuales, la cual permite evaluar el daño del material genético causado por diferentes agentes químicos y físicos, fue introducida por Singh y col. Anexo V. El daño es representado por un aumento de fragmentos de ADN que migran fuera de las células del núcleo, bajo una forma característica similar a la cola de un cometa.



**Figur 5. Determinación del daño en el ADN según morfología y longitud de la cola.**

El daño en el ADN fue determinado por la medición de la longitud de la cola (en micras) desde el centro del núcleo hasta el último punto fluorescente visible en la cola (**Fig. 3**). Se midió la longitud de las colas de migración haciendo uso del micrómetro, las láminas fueron codificadas de forma que todos los análisis fueron hechos en test ciego. Una vez llegaron las muestras al laboratorio se recodificaron con el fin de minimizar el sesgo del analista, por una persona distinta a este y al investigador. Para cada célula se determinó la morfología según las siguientes categorías:

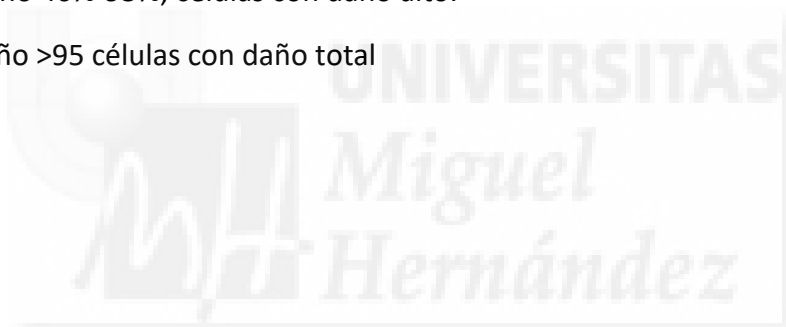
A: daño menor al 5%, considerada células sin daño.

B: daño 5%-20%, células con daño bajo.

C: daño 20%-40%, células con daño medio.

D: daño 40%-95%, células con daño alto.

E: daño >95 células con daño total



## 3.6. RESULTADOS

### 3.6.1 Características de la Población de estudio

En el estudio participaron 60 trabajadores vinculados a microempresas de fábricas de pinturas ubicadas en el Departamento de Cundinamarca (Colombia), quienes cumplieron con los criterios de inclusión, firmaron el consentimiento informado para participar en la investigación y se les aplicó la encuesta ocupacional. De esta población 30 (50%) estaban expuestos directamente a disolventes orgánicos a través de las diferentes actividades del proceso de fabricación de pinturas, los cuales conformaron el grupo de expuestos (E) y el otro 50% fueron considerados en el grupo de no expuestos o grupo control (C).

#### Sexo

Del total de los participantes incluidos en el estudio, el 71,7 % correspondió al sexo masculino (45% expuestos y 26% no expuestos) y el 28,3% al sexo femenino (5% expuestos y 23,3% no expuestos). En la Tabla 11 se presenta la distribución según sexo y grupo de estudio.

Tabla 11. *Distribución según Sexo y Grupo de estudio*

Sexo	Grupo					
	Control (C)		Expuesto (E)		Total	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
M	16	26,7	27	45,0	43	71,7
F	14	23,3	3	5,0	17	28,3
Total	30	50,0	30	50,0	60	100,0

*Edad*

La edad promedio del grupo evaluado fue de 32,4 años, con una desviación de 7,9 y la de los trabajadores expuestos fue de 31,5 años con una desviación estándar ( DE) de 8,3 y la de los no expuestos de 33,3 años y una DE de 7,2 . En la Tabla 12 se presenta la distribución según edad y grupo.

Tabla 12 *Distribución según Edad y grupo*

		Edad				
		Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar	N
Grupo	C	23	56	33,3	7,2	30
	E	19	50	31,5	8,3	30
	Total	19	56	32,4	7,8	60

*Peso, talla e índice de masa corporal*

El peso promedio del grupo de trabajadores participantes en el estudio fue de 67,3 kilogramos con una desviación estándar de 10,2 en el del grupo de expuestos fue de 67,3 kilogramos con una DE 9,5 y del grupo de no expuestos fue de 67,3 kilogramos con una desviación estándar de 11,0. En la Tabla 13 se presentan las estadísticas descriptivas según el grupo.

La talla promedio del grupo de trabajadores participantes fue de 1,68 metros con una desviación estándar de 0,08. En el grupo de expuestos la media fue de 1,70 metros con una desviación de 0,06 y de los no expuestos fue de 1,65 con una desviación de 0,09. En la Tabla 14 se presenta la distribución por talla y grupo.

El promedio del índice de masa corporal de los trabajadores participantes fue de 24,0 Kg/m<sup>2</sup> con una desviación de 3,0 y en el grupo de expuestos fue de 23,3 Kg/m<sup>2</sup> con una desviación de 2,8 y en el de no expuestos fue de 24,6 Kg/m<sup>2</sup> con una desviación de 3,1. En la Tabla 15 se presenta el índice de masa corporal por grupo.

Tabla 13. Estadísticas descriptivas para el Peso según grupo

		Peso				
		Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estándar	N
Grupo	C	47	90	67,3	11,0	30
	E	48	100	67,3	9,5	30
	Total	47	100	67,3	10,2	60

Tabla 14. Distribución talla y grupo

		Talla				
		Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica	N válido
Grupo	C	1,48	1,90	1,65	0,09	30
	E	1,59	1,82	1,70	0,06	30
	Total	1,48	1,90	1,68	0,08	60

Tabla 15. Índice de masa corporal por grupo

		IMC				
		Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar	N válido
Grupo	C	19,56	30,42	24,6	3,1	30
	E	17,63	31,56	23,3	2,8	30
	Total	17,63	31,56	24,0	3,0	60

#### Antigüedad en el puesto de trabajo

El rango de antigüedad de los trabajadores en las microempresas de pinturas fue de 6 a 312 meses y el promedio de antigüedad para los trabajadores expuestos fue de 34 meses (rango: 6- 104, DE: 34,4) y para los no expuestos fue de 58 meses (rango 6- 312, DS: 62,6). Los oficios desempeñados por los trabajadores se agruparon en las siguientes categorías, producción, empaque, despacho, analista de laboratorio, personal administrativo y servicios generales.

*Productos químicos usados*

Los trabajadores expuestos refirieron la utilización de los disolventes, varsol 26 (85,4 %), thinner 19 (62.3 %), boxer 6 (21,6%), xileno 6 (21,2%), tolueno 4 (13,5%) benceno 1(3,4). Otras sustancias que manifestaron utilizar fueron pegantes, gasolina, desengrasantes y limpiadores. Además 26 (86,7%) de los expuestos manifestaron realizar actividades extralaborales asociadas al uso de disolventes como pintura 13 (50 %), mecánica 7 (26,92%) y carpintería 6 (23,07 %).

*Medios de protección y prácticas de higiene*

De los trabajadores expuestos 28 (93,3%) utilizan uniforme de trabajo, de los cuales 15 (53,7) lo cambian diariamente, 5(19,5 %) lo hacían dos veces por semana y 8 (28,57%) una vez por semana. Veintiuno (70,0%) de los expuestos refirieron que lavaban la ropa de trabajo en la casa, de los cuales 10 (48,5%) la lavaban mezclada con la ropa de la familia y solo 9 (30,000%) lo hacían en la empresa.

Se evidencia deficientes prácticas de higiene industrial en los trabajadores expuestos, 19 (63,3%) ingerían alimentos en el puesto de trabajo, de los cuales el 11 (57,89%) lo hacían siempre y 8 (42,11%), solo 11(36,67%) no ingirieron alimentos en el lugar trabajo. En relación con el uso de medidas de protección personal, 16 (53,36%) usa el respirador y 14 (46,67%) lo empleaban durante el proceso de manipulación de sustancias químicas. 27 (90%) del grupo de expuestos refieren usar guantes y botas de cuero.

*Morbilidad sentida y antecedentes patológicos*

El grupo de participantes en el estudio reportaron la siguiente morbilidad sentida, resequedad de la piel 29 (48,34 %,) dolores o molestias en la espalda que no cedían al descanso nocturno 21 (35,00%), Cefalea 21(35,00%), alteraciones en el humor 21 (35,00%),

irritación ocular 16 (26,7%), 16(26,50%) lagrimeo, 13 (21,67%) sensación de mareo,13 (21.2%) sensación de hormigueo en las manos 13 (21,67%), debilidad 11(18,33%) y depresión 9 (15,00%). No se observaron diferencias significativas al analizar cada uno de los síntomas referidos por el grupo de trabajadores expuestos y no expuestos.

Los antecedentes patológicos referidos por los trabajadores fueron, 15 (25,00%) manifestaron antecedentes de afecciones virales (5 expuestos y 10 no expuestos), 12 (20,00%) reportó haber tenido infección bacteriana, 5 (8,33%) haber padecido hepatitis (3 expuestos y 2 no expuestos). No se reportaron antecedentes de enfermedades crónicas como diabetes, cardiopatías, cáncer ni antecedentes de tratamiento de radioterapia y quimioterapia.

En relación con los antecedentes toxicológicos los trabajadores reportaron, 5 (8,33%) haber trabajado con plomo, 6 (10,00 %) con plaguicidas y 2 (3,33%) con cromo. De los trabajadores expuestos 4 (13,33%) manifestaron haberse intoxicado alguna vez con solventes orgánicos, 15 (25,00%) reportaron haber fumado alguna vez en su vida (7expuestos y 8 no expuestos), de los cuales 4 (26,67%) manifestaron realizarlo en el puesto o de trabajo, 28 (48.0 %) consumieron algún tipo de bebida alcohólica y 18 (30%) (8 expuestos y 10 no expuestos) manifestaron haber consumido licor la semana previa a la toma de la primera muestra biológica.

### **3.6.2. Evaluación de la exposición laboral**

La evaluación de la exposición laboral de los trabajadores de microempresas de pinturas expuestos benceno, tolueno y xileno, se realizó con base la determinación de los indicadores biológicos de exposición fenol, ácido hipúrico, orto y meta metil hipúrico en orina y la concentración de benceno, tolueno y xileno en aire.

*Determinación de los indicadores biológicos de exposición*

La evaluación de la exposición de los trabajadores de las microempresas de pinturas a la mezcla de BTX, se realizó a través de la determinación de los índices de exposición biológica, fenol, ácido hipúrico, ácido orto y meta metilhipúrico en la muestra post - exposición en orina. El análisis se realizó con base en los límites de Exposición Profesional para Agentes químicos en España 2012, del Ministerio de Empleo y Seguridad Social y del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene del trabajo, los valores de referencia de la ACGIH aceptados para Colombia y del NIOSH.

Analizadas las muestras de fenol en orina post- exposición a BTX, solo dos de los trabajadores presentaron valores superiores a los valores de referencia, y pertenecen al grupo de los trabajadores que realizan trabajos extralaborales en actividades de mecánica y que consumen con frecuencia alimentos en el sitio de trabajo, lo cual nos permite evidenciar que no estuvieron expuestos a altas concentraciones de benceno en la empresa.

En relación con el ácido hipúrico 3 trabajadores presentaron valores superiores a 1.400 mg/l, lo que nos indica una exposición a tolueno, pero teniendo en cuenta que la principal ruta metabólica es la oxidación a ácido benzoico y dos de los trabajadores refirieron haber consumido enlatados en la dieta. Teniendo en cuenta que en los enlatados se utiliza el ácido benzoico para la preservación de los alimentos y este es metabolizado a ácido hipúrico y eliminado en la orina no hay suficiente evidencia para asociar la exposición de los trabajadores de las microempresas de fabricación de pinturas a tolueno.

En 11 muestras de los trabajadores fueron detectados valores para el ácido meta metil hipúrico, de los cuales en tres se encontraron valores positivos para ácido orto metil hipúrico, lo cual evidencia la exposición de los trabajadores a xileno. En el cuadro 6 se presentan los datos y los respectivos valores de referencia.



Tabla 16. Indicadores biológicos de exposición a BTX en muestras de orina post-exposición y valores de referencia

Agente químico:	Benceno	Tolueno	Xileno	
<b>Indicador biológico</b>	Fenol	Ácido hipúrico	Ácido orto-metil hipúrico	Ácido- meta-metilhipúrico
<b>No detectable (núm. de casos)</b>	11	0	27	9
<b>Promedio mg/l</b>	12,5	153	11,5	10,0
<b>Rango mg/l</b>	11,6-164,6	38,9-4002,3	0,68- 80,1	0,99-71,5
<b>DE</b>	18,2	481,6	178.6	7,9
<b>España, 2012 IB</b>		1,6 g/g creatinina	1,5 g/g creatinina	
<b>ACGIH, 2007 BEI</b>		1,6 g/g creatinina	1,5 g/g creatinina	

*Evaluación de la exposición mediante la concentración de BTX en aire*

Se determinaron las concentraciones de benceno, tolueno y xileno en las diferentes microempresas participantes en el estudio, tanto en las áreas de producción como en las áreas administrativas en donde se encontraba la población no expuesta a disolventes orgánicos, los datos se presentan en la Tabla 17.

Tabla 17. Concentración de BTX en microempresas de pinturas y VLA-ED, TLV-TWA

Empresas	Área muestreada	Benceno	Tolueno	Xileno
		ppm	ppm	ppm
<b>A</b>	Producción	0,01	15	0,15
	Administrativa	0,01	13	0,35
<b>B</b>	Producción	0,10	20	5,42
	Administrativa	0,02	<b>5,4</b>	9,7
<b>C</b>	Producción	0,78	14	38,2
	Administrativa	0,03	5,80	10,7
<b>D</b>	Producción	0,04	12	8,5
	Administrativa	0,02	4,60	
<b>E</b>	Producción	0,04	0,14	3,8
	Administrativa	0,04	0,12	2,5
<b>España.</b>		1	50	50
<b>VLA-ED</b>				
<b>ACGIH</b>		0,5	20	100
<b>TWA.</b>				
<b>NIOSH-RELS</b>		0,1	100	100
<b>TWA</b>				

En una microempresa de pinturas la concentración de benceno fue de 0,78 ppm, lo que excedió los valores de 0,5 ppm, al Limite Umbral Media Ponderada en el Tiempo (TLV-TWA), de la ACGIH y la OSHA, aceptados para Colombia. En todas las demás microempresas participantes en el estudio las concentraciones se hallaron dentro de los valores límites permisibles.

Al comparar los niveles de benceno, tolueno y xileno con base en los Límites de Exposición Profesional para Agentes Químicos en España 2010, indicados por el Instituto

de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT), las concentraciones de BTX en aire en las empresas ninguna excede los Valores limites Ambientales de Exposición diaria (VLA-ED).

### **3.6.3. Evaluación de la susceptibilidad de los trabajadores expuestos a BTX.**

La susceptibilidad a BTX, está determinada en gran parte por la actividad de las enzimas involucradas en los procesos de biotransformación y detoxicación. Teniendo en cuenta que algunos disolventes pueden actuar como reguladores de la expresión de determinados genes aumentando o disminuyendo la síntesis y actividad de algunas proteínas implicadas en las actividades metabólicas generando graves repercusiones clínicas y efectos mutagénicos y cancerígenos, se analizaron los polimorfismos genéticos de las enzimas asociadas a dichos procesos, con el objeto de evaluar la susceptibilidad de los trabajadores expuestos a benceno, tolueno y xileno.

Los procesos de biotransformación de los disolventes se realizan fundamentalmente en dos fases, en la fase I son catalizados por enzimas codificadoras de la familias citocromo P450 (CYP) y por glutatión S- transferasas (GST) en la fase II. Se cree que la coordinación de la expresión de estas dos familias es necesarias para garantizar la eficiencia en la detoxicación de agentes mutágenos como los hidrocarburos aromáticos policíclicos entre otros xenobióticos. En la Tabla 18 se presenta la distribución de los polimorfismos genéticos CYP2E1, GSTM1 y GSTT1 en trabajadores expuestos y no expuestos a BTX

Al examinar los polimorfismos genéticos CYP, GSTT1, y GSTM1 en las células de la población trabajadora no se observaron diferencias significativas entre las células de la población expuesta y el grupo de no expuestos. (cuadro7).

Al establecer la relación entre los datos de los trabajadores en los cuales los niveles de metabolitos en orina superaron los límites permisibles y la frecuencia de los diferentes polimorfismos, no se encontraron diferencias significativas.

Tabla 18. Distribución de los polimorfismos genéticos CYP2E1, GSTM1 y GSTT1 en trabajadores expuestos y no expuestos a BTX

Polimorfismos genéticos	Expuestos		No expuestos		P
	n	%	n	%	
CYP2E1 PstI/RsaI c1c1	20	33,3	42	70,0	
c1c2	2	3,3	4	6,7	0,186
c2c2	4	6,7	2	3,3	
Dra I DD	14	23,3	34	56,7	0,379
CD	12	20	15	25	
CC	1	1,7	2	3,3	
GSTM1 Presente	8	13,3	20	33,3	0,552
Ausente	18	30	15	25	
GSTT1 Presente	15	25	31	56,7	0,220
Ausente	16	26,7	13	21,7	

#### 3.6.4. Evaluación del daño en el ADN

La evaluación del daño en el ADN, se realizó con base en la técnica de electroforesis de células individuales o ensayo del cometa, el cual se utiliza para medir y analizar las rupturas en el ADN, detecta diferencias extracelulares y daño en los procesos de reparación. Las células con el ADN dañado sufren un aumento de la migración nuclear.

Con base en el análisis de la morfología nuclear con el ensayo del cometa, se encontró que las células del 12,75% de la población trabajadora expuesta no presentan daño en el ADN, lo mismo que el 14,82 % de grupo de no expuestos. Tanto en el 61% de la población expuesta como en el 73% del grupo control presenta en las células daño bajo. En el 19,91% del grupo de expuestos y el 8,18% de los no expuestos presentan en las células daño medio y solo en el 6,24 % de los trabajadores expuestos y el 4,71% del grupo de no expuestos

presentan en las células daño alto. Se observa un aumento considerable en el porcentaje de células con daño medio en la población trabajadora expuesta (19,91%) comparado con el grupo de no expuestos (8,18%) lo cual es estadísticamente significativo ( $p = 0,0007$ , IC 95%: 1,22508 – 4,5154). La longitud promedio observada de la cola del cometa en las células de los trabajadores expuestos fue de  $19,6\mu\text{m}$  y la del grupo de no expuestos fue de  $18,7\mu\text{m}$  ( $p = 0,6246$ ). No se observaron diferencias estadísticamente significativas.





### 3.7 ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

#### *El estudio de caso*

La evaluación del riesgo químico en el ambiente de trabajo puede convertirse en la estrategia fundamental para promover la seguridad y la salud de la población laboral. Permite caracterizar los productos químicos que se usan, producen y los residuos peligrosos que se generan en el lugar de trabajo. Así como determinar la peligrosidad, la concentración de la sustancia en el ambiente de trabajo, evaluar la exposición y caracterizar el riesgo. Lo cual permitirá identificar los perfiles de riesgo para implementar las estrategias de prevención y promoción de la salud laboral.

En este contexto, se desarrolló el estudio de caso y se evaluó el riesgo para la salud laboral de los trabajadores expuestos a benceno, tolueno y xileno (BTX) en microempresas de pinturas en Colombia, mediante la determinación de los indicadores biológicos de exposición, la concentración de BTX en aire, evaluación de la susceptibilidad y el daño en el ADN.

Con base en el análisis del grupo de trabajadores que participaron en el estudio, se evidencia la importancia de realizar, vigilancia, seguimiento y monitoreo a la población expuesta a BTX, dado que el benceno es clasificado con evidencia científica como agente carcinogénico para humanos, con base en los criterios de la IARC (IARC, 1989). En Colombia está restringido el uso como disolvente industrial por la Ley 44 de diciembre 12 de 1985.

La población vinculada a las microempresas de pinturas es relativamente joven, la edad promedio de los participantes en el estudio es de 32,4 años y predominantemente del sexo masculino (71.7%), con una antigüedad entre 6 y 312 meses, también se evidencia que el (86,7%) de los trabajadores expuestos manifestaron realizar actividades extra laborales asociadas al uso de disolventes y se identifica deficiencia en las prácticas de

higiene industrial. Lo cual incrementa el riesgo para la salud y la productividad, por la capacidad que tienen los disolventes orgánicos para actuar para alterar la expresión de algunos genes, producir repercusiones clínicas, efectos mutagénicos y carcinogénicos (Hayashi et al, 1991).

El grupo de participantes en el estudio reportaron como morbilidad sentida, resequedad de la piel (48,34 %,) dolores o molestias en la espalda que no cedían al descanso nocturno (35,00%), cefalea 21(35,00%), alteraciones en el humor (35,00%), irritación ocular (26,7%), (26,50%) lagrimeo (21,67%), sensación de mareo, (21.2%) sensación de hormigueo en las manos (21,67%), debilidad (18,33%) y depresión (15,00%). Datos similares encontrados en las investigaciones (Torres et al, 2008). Manifestaciones involucradas en el cuadro clínico patológico por exposición a disolventes (Cassarett and Doull, 1996) , no se puede afirmar que son debidas a la exposición a BTX porque al analizar cada uno de los síntomas referidos por el grupo de trabajadores expuestos y no expuestos, no se observaron diferencias significativas, por lo tanto para determinar la causalidad es necesario realizar estudios observacionales analíticos, que pueden ser de Casos y Controles o de Cohortes, que permitan obtener mayor evidencia científica sobre la asociación.

#### *Marcadores biológicos*

La evaluación de la exposición de los trabajadores expuestos a benceno, tolueno y xileno se realizó con base en la determinación de los indicadores biológicos de exposición fenol, ácido hipúrico, orto y meta metilhipúrico en orina y la concentración de benceno, tolueno y xileno en aire. Acorde con la infraestructura técnica disponible en Colombia y el análisis se tuvieron en cuenta, los límites de Exposición Profesional para Agentes químicos en España 2012, del Ministerio de Empleo y Seguridad Social y del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene del trabajo, los valores de referencia de la ACGIH aceptados para Colombia y del NIOSH.

El metabolismo del benceno depende del sistema enzimático del citocromo P-450E1 y conlleva la formación de metabolitos reactivos inestables como fenol, quinol, catecol,



hidroxiquinol los cuales son conjugados con el ácido glucorónico y el sulfato siendo excretados por la orina como fenilglucorónico y fenil sulfato (WHO, 1993)). El fenol libre o conjugado constituye el principal metabolito urinario del benceno, en el estudio realizado solo dos de los trabajadores presentaron valores superiores a los valores de referencia, y pertenecen al grupo de los trabajadores que realizan trabajos extralaborales en actividades de mecánica y que consumen con frecuencia alimentos en el sitio de trabajo, lo cual nos permite evidenciar que no estuvieron expuestos a altas concentraciones de benceno en las microempresas, datos que coinciden con otros estudios (Cárdenas et al, 2007; Torres et al, 2008) . Cuando los trabajadores están expuestos a bajas concentraciones de benceno como sucede en las microempresas de pinturas ya que solo se encuentra en la mezcla BTX, es más recomendable determinar el metabolito más específico para el benceno que es el ácido S-fenilmercaptúrico en orina. (WHO, 1993)) y en Colombia también se recomienda utilizar como índice de exposición biológica el ácido TT-muconico en orina. (MSPS, 2007)

La evaluación de la exposición al tolueno se realizó mediante la determinación del metabolito ácido hipúrico, dado que el tolueno es oxidado principalmente en las células parenquimatosas del hígado y metabolizado por vía del citocromo P-450 y el principal producto es el ácido benzoico el cual es conjugado con glicina formando ácido hipúrico, y una pequeña fracción se combina con el ácido glucorónico formando benzoilglucorónico, los cuales son eliminados por orina (Goodman, 1991). En el grupo de estudio, en tres de los trabajadores expuestos se determinaron valores de ácido hipúrico superior a los valores de referencia, lo cual permitiría evidenciar la exposición a tolueno, pero teniendo en cuenta que dos de ellos refirieron haber consumido enlatados en la dieta, los cuales utilizan ácido benzoico para la conservación de los alimentos lo cual podría incrementar los valores dada la ruta metabólica del tolueno, por lo cual no hay suficiente evidencia de la exposición de los trabajadores de microempresas de pinturas a tolueno. El ácido hipúrico es considerado un marcador biológico de baja especificidad, pero puede ser utilizado como parámetro de monitoreo, se encuentra concordancia con los estudios realizados sobre vigilancia epidemiológica (Torres et al, 2008)

La evaluación de la exposición de los trabajadores a xileno (dimetil benceno, que existe en tres formas isómeras, orto, meta y para), se utilizó como índice de exposición biológica el ácido metil hipúrico, con base en el conocimiento sobre la principal ruta metabólica del xileno en humanos es la oxidación de los ácidos de los ácidos metil benzoicos que se conjugan con la glicina para formar los ácidos o-m-para metilhipurico que se excretan en la orina. En 11 muestras de los trabajadores se detectaron valores para el ácido meta metil hipúrico, de los cuales en tres se encontraron valores positivos para ácido orto metil hipúrico, lo cual evidencia la exposición de los trabajadores a xileno en concordancia con otros estudios realizados en microempresas (Torres et al, 2008).

#### *Exposición en el aire de trabajo*

La evaluación de la exposición de los trabajadores mediante la concentración de BTX en aire se realizó con base en la determinación de las concentraciones de benceno, tolueno y xileno en las diferentes microempresas participantes en el estudio, tanto en las áreas de producción como en las áreas administrativas.

Solo en una microempresa de pinturas la concentración de benceno en aire excedió los valores Límites Umbral Media Ponderada en el Tiempo (TLV-TWA), de la ACGIH y la OSHA, aceptados para Colombia, en todas las demás microempresas participantes en el estudio las concentraciones se hallaron dentro de los valores límites permisibles.

Al realizar el análisis de exposición a benceno, tolueno y xileno en aire con base en los Límites de Exposición Profesional para Agentes Químicos en España 2010, aprobados por el Instituto de Seguridad e Higiene en el trabajo, las concentraciones de BTX en aire en las empresas ninguna excede los Valores límites Ambientales de Exposición diaria (VLA-ED). Lo que permite analizar la importancia de trabajar con los marcos normativos de los países en donde están establecidas las empresas y en el futuro es el ámbito de la globalización es necesario avanzar en procesos de armonización de las normativas.

Por lo anterior, es fundamental monitorear y controlar la presencia de benceno tanto en los lugares de trabajo como en el ambiente general, teniendo en cuenta la evidencia científica existente del potencial carcinogénico y mutagénico. También es importante considerar la importancia de generar cambios en los estilos de vida de las poblaciones, dado que los fumadores, el tráfico en las ciudades, el incremento en la utilización de tolueno y xileno en el desarrollo industrial en la mezcla se encuentran trazas de benceno, que incrementan la exposición. La Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos por sus siglas en inglés EPA, estima que la exposición de por vida a una concentración de 0 a 0.4 ppb en el aire podría incrementar un caso de cáncer por cada 100.000 personas expuestas.

#### *Enzimas de biotransformación como indicador de susceptibilidad*

La susceptibilidad a BTX, se determinó con base en el conocimiento existente sobre la actividad de las enzimas involucradas en los procesos de biotransformación y detoxicación y teniendo en cuenta los procesos de biotransformación de los disolventes se realizan fundamentalmente en dos fases, en la fase I son catalizados por enzimas codificadoras de las familias citocromo P450 (CYP) y por glutatión S- transferasas (GST) en la fase II. Se han descrito polimorfismos genéticos que resultan de la falta de actividad enzimática debido a la delección homocigótica de los Genes GSTM1 y GSTT1, por lo que se identificó la presencia de los productos en la población trabajadora expuesta y no expuesta y al examinar los polimorfismos genéticos CYP, GSTT1, y GSTM1 en las células de la población trabajadora no se observaron diferencias significativas entre las células de la población expuesta y el grupo de no expuestos.

#### *Daño al ADN*

La evaluación del daño en el ADN, se realizó con base en la técnica de electroforesis de células individuales o ensayo del cometa, el cual se utiliza para medir y analizar las rupturas en el ADN, detecta diferencias extracelulares y daño en los procesos de reparación. Las células con el ADN dañado sufren un aumento de la migración nuclear.

Para el estudio se utilizaron los linfocitos de sangre periférica, los cuales pueden ser considerados como un excelente sistema de monitoreo no órgano-específico, ya que continuamente se encuentran circulando en el cuerpo; además, estas células tienen un tiempo de vida media de cuatro meses; por lo tanto pueden acumular daños de exposiciones repetidas y son entonces un tipo celular ideal para detectar el daño causado por exposición crónica a bajas dosis de agentes genotóxicos (Yardley-Jones et al 1990).

Con base en el análisis de la morfología nuclear con el ensayo del cometa, se encontró que las células del 12,75% de la población trabajadora expuesta no presentan daño en el ADN, lo mismo que el 14,82 % de grupo de no expuestos. Tanto en el 61% de la población expuesta como en el 73% del grupo control presenta en las células daño bajo. En el 19,91% del grupo de expuestos y el 8,18% de los no expuestos presentan en las células daño medio y solo en el 6,24 % de los trabajadores expuestos y el 4,71% del grupo de no expuestos presentan en las células daño alto. Se observa un aumento considerable en el porcentaje de células con daño medio en la población trabajadora expuesta (19,91%) comparado con el grupo de no expuestos (8,18%) lo cual es estadísticamente significativo ( $p = 0,0007$ , IC 95%: 1,22508 – 4,5154). La longitud promedio observada de la cola del cometa en las células de los trabajadores expuestos fue de  $19,6\mu\text{m}$  y la del grupo de no expuestos fue de  $18,7\mu\text{m}$  ( $p = 0,6246$ ), no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Con los datos obtenidos a través de la prueba del cometa se puede inferir la probabilidad de que la exposición a BTX, pueda generar daño en el ADN, lo cual no se puede afirmar porque el estudio realizado fue descriptivo y por lo tanto no se controlaron todos los sesgos asociados al estilo de vida del trabajador y de las condiciones de la empresa, pero sí aporta para los procesos de vigilancia del trabajador y se convierte en una información predictiva que permita establecer actividades y estrategias de control, gestión y comunicación del riesgo en los ambientes de trabajo. Es útil para detectar el daño genético inicial que tiene lugar en un proceso neoplásico y tienen un valor predictivo con oncogenicidad. (Speit et al 1995)

### 3.8 CONCLUSIONES PARTE B

Mediante el desarrollo de estudio de caso: la evaluación del riesgo para la salud laboral de los trabajadores expuestos a benceno, tolueno y xileno, mediante la determinación de indicadores biológicos de exposición, la concentración de BTX en aire la determinación de la susceptibilidad y del daño en el ADN en microempresas de pintura en Colombia, se identificaron las siguientes conclusiones:

#### *Evaluación de exposición*

1. Al determinar la concentración de BTX en el aire de las microempresas de pinturas y las medidas de los indicadores biológicos de exposición fenol, ácido hipúrico, orto y meta metil hipúrico en orina, mostraron que las microempresas de pinturas evaluadas no superan los límites de exposición para benceno de acuerdo con las guías europeas/españolas (VLA-ED), solo una de ellas supero los Limites Umbral Media Ponderada en el Tiempo (TLV-TWA), de la ACGIH y la OSHA, aceptados para Colombia, aunque sin llegar a superar el valor de las guías europeas.

2. La concentración de fenol en dos trabajadores supera los valores de referencia y pertenecen al grupo de los trabajadores que realizan trabajos extralaborales en actividades de mecánica y que consumen con frecuencia alimentos en el sitio de trabajo, lo cual permite evidenciar que no estuvieron expuestos a altas concentraciones de benceno en la empresa.

Tres trabajadores presentaron valores superiores a 1.400 mg/l de ácido hipúrico de los cuales dos de los trabajadores refirieron haber consumido enlatados en la dieta. Teniendo en cuenta que en los enlatados se utiliza el ácido benzoico para la preservación de los alimentos y este es metabolizado a ácido hipúrico y eliminado en la orina no hay suficiente evidencia para asociar la exposición de los trabajadores de las microempresas de fabricación de pinturas a tolueno.

Se evidencia la exposición de los trabajadores a xileno, dado que en el grupo de expuestos, se encontraron valores para los metabolitos que superan los límites permisibles, en 11 muestras concentración de ácido meta metil hipúrico, y en tres ácido orto metil hipúrico,

#### *Determinación del daño en el ADN*

3. Al evaluar la morfología nuclear con el ensayo del cometa, se encontró que el 6,24 % de los trabajadores expuestos y el 4,71 % del grupo de no expuestos presentan en las células daño alto. Se observa un aumento considerable en el porcentaje de células con daño medio en la población trabajadora expuesta (19,91 %) comparado con el grupo de no expuestos (8,18%) lo cual es estadísticamente significativo ( $p = 0,0007$ , IC 95 %: 1,22508 – 4,5154). La longitud promedio observada de la cola del cometa no mostró diferencias estadísticamente significativas. Dado que el estudio es descriptivo no se puede asegurar que los efectos son producto de la exposición a BTX y solo se puede identificar posibles asociaciones entre la exposición y el daño en el ADN, que daría origen a la hipótesis que requiere ser demostradas a través de estudios observacionales analíticos de casos y controles o de cohorte.

#### *Determinación de la susceptibilidad*

4. La susceptibilidad de los trabajadores expuestos a BTX y del grupo de no expuestos mediante la determinación de los polimorfismos genéticos de las enzimas CYP2E1, GSTT1, y GSTM1, involucradas en el metabolismo de xenobióticos y que han sido consideradas un factor de riesgo para cáncer no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la presencia de los polimorfismos.

## 4. RECOMENDACIONES: INTEGRACIÓN PARTE A Y B







#### 4. RECOMENDACIONES: INTEGRACIÓN PARTE A Y B

Mediante el proceso de revisión de los diferentes documentos tanto de política como de los estudios elaborados y las reuniones realizadas con los responsables del proceso en Colombia, y con la experiencia acumulada a través de la realización del estudio de caso. Se identificaron los principales problemas y las necesidades que tiene el país para implementar la gestión ambientalmente racional de las sustancias química y que fundamentan las siguientes recomendaciones:

- Articular la política nacional con la normativa internacional en el marco del Enfoque Estratégico para la Gestión Internacional de los Productos Químicos, de forma que permita generar capacidad humana, científica y técnica para afrontar los retos que le plantea la seguridad química en el país y la implementación del Plan de Acción Nacional para la Gestión de Sustancias Químicas en Colombia (2013-2020).
- Establecer un marco normativo que permita la gestión de las sustancias químicas con enfoque sistémico y la generación de sinergias en todos los sectores involucrados; sector gubernamental, privado, empresarial, laboral, académico y sociedad civil.
- Implementar la Política Integral de Salud Ambiental en el cual tiene el componente de Seguridad Química y fortalecer el Comité Técnico Nacional de Salud Ambiental (CONASA) como el eje articulador de la gestión de sustancias químicas a nivel nacional
- Establecer políticas y alianzas estratégicas con el sector académico e investigativo para desarrollar infraestructura técnica, científica y de recurso humano que permita la implementación de la evaluación de riesgo como la estrategia principal para la gestión de productos químicos orientados a minimizar y, o eliminar los riesgos para la salud y el ambiente y generar

capacidad de respuesta frente a las exigencias de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico.

- Promover el desarrollo científico y la investigación en evaluación de riesgos para la salud y el ambiente y la síntesis de nuevas sustancias que puedan sustituir las generadoras de efectos adversos a la salud y al ambiente
- Fortalecer la formación y el desarrollo de competencias del personal vinculado a las instituciones del Estado, para ejercer funciones de inspección, vigilancia y control, en la gestión del riesgo y en la estructuración de planes y programas para la prevención y atención de contingencias y emergencias con sustancias químicas.
- Generar un sistema de información unificado que contribuya a generar sinergia entre todos los actores relacionados con la gestión de sustancias químicas, que permita aportar información confiable para la toma de decisiones, que facilite el trabajo intersectorial e interinstitucional y la formulación de políticas públicas.
- Proveer información sobre las sustancias producidas o utilizadas en Colombia que favorezca la formulación de políticas públicas y la apropiación del conocimiento de los peligros y riesgos por parte de todos los sectores incluida la sociedad civil.
- Mejorar la capacidad para rehabilitar áreas contaminadas y el manejo de personas intoxicadas y emergencias por sustancias químicas.
- Generar estrategias de comunicación del riesgo que permita en los diferentes actores tanto gubernamental, privado, sindicatos y sociedad civil adquirir conocimiento sobre los peligros de los productos químicos y los efectos que pueden causar a la salud y al ambiente.

- Implementar la evaluación de riesgo, como la estrategia fundamental para reducir la morbilidad, la mortalidad, la accidentalidad laboral y prevenir las enfermedades profesionales asociadas a la exposición a productos químicos.
- La evaluación del riesgo requiere de un trabajo en equipo interdisciplinario e interinstitucional apoyados en la infraestructura técnica, los recursos humanos que posean las diferentes organizaciones, como se evidenció con el estudio de caso, la estandarización de las técnicas para los análisis de los contaminantes ambientales se realizaron en el Instituto Nacional de Salud, adscrito al Ministerio de Salud y de la Protección Social, los análisis genotóxicos en el Departamento de Genética de la Universidad de los Andes, lo cual permitió dejar una base técnica y científica para avanzar en procesos y en conocimientos que son vanguardia en el contexto mundial y en el cual el país necesita desarrollar capacidad para aplicarlo a la promoción de la salud y la prevención de la enfermedad y para cumplir con los compromisos adquiridos en los convenios internacionales .
- Aunque en el estudio de caso, al evaluar la exposición de los trabajadores de las microempresas de pinturas mediante la concentración de BTX en aire y solo una de ellas supero los Límites Umbral Media Ponderada en el Tiempo (TLV-TWA), de la ACGIH y de la OSHA, aceptados para Colombia, se recomienda implementar sistemas específicos de monitoreo biológico para generar estrategias de control. Dado que el benceno es clasificado como agente carcinogénico para humanos, con base en los criterios de la IARC (IARC, 1989) y otras agencias europeas y de EEUU, en Colombia se recomienda para el benceno usar los índices biológicos de exposición, ácido S-fenil mercaptúrico en orina y ácido t-t mucónico en orina, para tolueno ácido ortocresol en orina, ácido hipúrico en orina y tolueno en sangre y para los xilenos, ácidos metilhipúricos en orina.
- Es necesario generar desarrollos investigativos relacionados con los polimorfismos genéticos, aunque no se recomienda realizarlo como una herramienta para evaluar el riesgo en salud laboral, dado que cuando se utilizan o producen sustancias cancerígenas es necesario iniciar con el control del factor de riesgo en la fuente, en el medio y por último en el trabajador. Es fundamental

avanzar en procesos investigativos dado que CYP2E1, está involucrado en el metabolismo de hidrocarburos halogenados, nitrosaminas, alcohol, humo del cigarrillo, entre otros y con el objeto de determinar la susceptibilidad del individuo a ciertas enfermedades relacionadas con factores ambientales de riesgo y estilos de vida y que puede ser una excelente herramienta en Salud Pública



## 5. REFERENCIAS



## 5.1. NORMAS LEGALES

### Colombia

Decreto-Ley 2811 (1974). Por el cual se dicta el Código Nacional de Recursos Naturales Renovables y de Protección del Medio Ambiente. República de Colombia. Recuperado el 2 de enero de 2015 Disponible en [http://oas.org/dsd/fida/laws/legislation/colombia/colombia\\_codigo.pdf](http://oas.org/dsd/fida/laws/legislation/colombia/colombia_codigo.pdf)

Ley 9 (1979). Por la cual se dictan medidas sanitarias. Congreso de Colombia. Recuperado 2 de enero de 2015 Disponible en [http://oas.org/dsd/fida/laws/legislation/colombia/colombia\\_codigo.pdf](http://oas.org/dsd/fida/laws/legislation/colombia/colombia_codigo.pdf)

Ley 30 (1990) Por medio de la cual se aprueba el Convenio de Viena para la protección de la Capa de Ozono, Viena, 22 de marzo de 1985. Congreso de la Republica de Colombia. Recuperado el 3 de enero de 2015. Disponible en [http://samsa.co/admin/normatividad/082d77\\_LEY%2030%201990.pdf](http://samsa.co/admin/normatividad/082d77_LEY%2030%201990.pdf)

Constitución Política de Colombia (1991) Capítulo 3: De los derechos colectivos y el Ambiente. República de Colombia. Recuperado el 2 de enero de 2015. Disponible en [ww.constitucioncolombia.com/titulo-2/capitulo-3](http://ww.constitucioncolombia.com/titulo-2/capitulo-3).

Ley 29 (1992) Por medio de la cual se aprueba "Protocolo de Montreal relativo a las sustancias agotadoras de la capa de ozono", suscrito en Montreal el 16 de septiembre de 1987, con sus enmiendas adoptadas en Londres el 29 de junio de 1990 y en Nairobi el 21 de junio de 1991. Congreso de Colombia. Recuperado el 29 de diciembre de 2014. Disponible en <http://redjusticiaambientalcolombia.files.wordpress.com/2012/09/ley-29-de-1992.pdf>

Ley 55 (1993) Por medio de la cual se aprueba el "Convenio 170 y la Recomendación número 177". Adoptados por la 77ª Reunión de la Conferencia General de la O.I.T. Ginebra 1990. Congreso de Colombia. Recuperado 3 de enero de 2015. Disponible en [http://www.arlsura.com/images/stories/ley\\_55\\_de\\_1993.pdf](http://www.arlsura.com/images/stories/ley_55_de_1993.pdf)

Ley 99 (1993) por la cual se crea el Ministerio del Medio Ambiente se reordena el Sector Público encargado de la gestión y conservación del medio ambiente y los recursos naturales renovables, se organiza el Sistema Nacional Ambiental –SINA y se dictan otras disposiciones. República de Colombia.

Ley 100 (1993) Por la cual se crea el Sistema de Seguridad Social Integral y se dictan otras disposiciones. República de Colombia. California International.

Ley 253 (1996) Por el cual se aprueba el Convenio de Basilea sobre el Control de los movimientos transfronterizos de los desechos peligrosos y su eliminación, hecho en Basilea el 22 marzo de 1989. Congreso de Colombia. Recuperado el 3 de enero de 2015. Disponible en <http://www.ekomasplus.com/gaceta/finish/5-leyes/15-ley-253-de-1996>

Ley 436 (1998) Por medio de la cual se aprueba el Convenio 162 sobre Utilización del Asbesto en Condiciones de Seguridad", adoptado en la 72ª Reunión de la Conferencia General de la Organización Internacional del Trabajo, Ginebra 1986. Congreso de Colombia. Recuperado el 3 de diciembre de 2015. Disponible en [http://www.secretariasenado.gov.co/senado/basedoc/ley\\_0436\\_1998.html](http://www.secretariasenado.gov.co/senado/basedoc/ley_0436_1998.html)

Decreto 1443 (2004) Por el cual se reglamenta parcialmente el Decreto-ley 2811 de 1974, la Ley 253 de 1996, y la Ley 430 de 1998 en relación con la prevención y control de la contaminación ambiental por el manejo de plaguicidas y desechos o residuos peligrosos provenientes de los mismos, y se toman otras determinaciones". República de Colombia, Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial. Recuperado el 3 de diciembre de 2015 Disponible en [http://www.corpamag.gov.co/archivos/normatividad/Decreto1443\\_20040507.htm](http://www.corpamag.gov.co/archivos/normatividad/Decreto1443_20040507.htm)

Ley 1159 (2007) Por medio de la cual se aprueba el "Convenio de Rotterdam para la Aplicación del Procedimiento de Consentimiento Fundamentado previo a ciertos Plaguicidas y Productos Químicos Peligrosos, Objeto de Comercio Internacional", hecho en Rotterdam el diez (10) de septiembre de mil novecientos noventa y ocho (1998). Congreso de la Republica de Colombia. Recuperado el 3 de enero de 2015. Disponible en <http://www.ica.gov.co/getattachment/58a397e0-c7a6-47ee-8f0b-46a4d2a15287/2007L1159.aspx>

Ley 1196 (2008) Por el cual se prueba el "Convenio de Estocolmo sobre Contaminantes Orgánicos persistentes", hecho en Estocolmo el 22 de mayo de 2001. "Corrección al artículo 1o del texto original en español", del 21 de febrero de 2003, y el "Anexo G al Convenio de Estocolmo", del 6 de mayo de 2005. Congreso de Colombia. Recuperado el 3 de diciembre de 2015 Disponible en [http://www.secretariasenado.gov.co/senado/basedoc/ley\\_1196\\_2008.html](http://www.secretariasenado.gov.co/senado/basedoc/ley_1196_2008.html)

Ley 1562 (2012) Por la cual se modifica el Sistema de Riesgos Laborales y se dictan otras disposiciones en materia de Salud Ocupacional. Congreso de Colombia. Recuperado 3 de enero de 2015 Disponible en <http://wsp.presidencia.gov.co/Normativa/Leyes/Documents/ley156211072012.pdf>

Ley 1658 (2013) Por medio de la cual se establecen disposiciones para la comercialización y el uso del mercurio en las diferentes actividades industriales del país,

se fijan requisitos e incentivos para su reducción y eliminación y se dictan otras disposiciones. Congreso de Colombia. Recuperado 12 de enero. Disponible en [http://www.minambiente.gov.co/images/Atencion\\_y\\_participacion\\_al\\_ciudadano/Consulta\\_Publica/LEY%201658%20DEL%2015%20DE%20JULIO%20DE%202013.pdf](http://www.minambiente.gov.co/images/Atencion_y_participacion_al_ciudadano/Consulta_Publica/LEY%201658%20DEL%2015%20DE%20JULIO%20DE%202013.pdf)

Decreto 1443 (2014) Por el cual se dictan disposiciones para la implementación del Sistema de Gestión de la Seguridad y Salud en el Trabajo. República de Colombia. Ministerio del Trabajo.

Resolución 1223 (2014) Por la "Por la cual se establecen los requisitos del curso básico obligatorio de capacitación para los conductores de vehículos de carga que transportan mercancías peligrosas y se dicta una disposición". República de Colombia, Ministerio de Transporte.

## **Europa y España**

Reglamento (CE) nº 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de diciembre de 2006, relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y mezclas químicas (REACH), por el que se crea la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas. (ECHA). Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/ALL/?uri=CELEX:32006R1907>, y en: <http://echa.europa.eu>

Reglamento (CE) 1272 (2008), sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas, y por el que se modifican y derogan las Directivas 67/548/CEE y 1999/45/CE y se modifica el Reglamento (CE) n 1907/2006. Parlamento europeo y Consejo. Diario Oficial de la Unión Europea. Disponible <http://www.boe.es/doue/2008/353/L00001-01355.pdf> y en <http://echa.europa.eu>.

Ley 31 (1995) de Prevención de Riesgos Laborales. Gobierno de España, Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. BOE No. 26910-11-1995. Disponible en <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Normativa/TextosLegales/LeyPrevencion/PDFs/leydeprevencionderiesgoslaborales.pdf>

Real Decreto 374/2001, de 6 de abril, sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo

DIRECTIVA 98/24/CE del Consejo de 7 de abril de 1998 relativa a la protección de la salud y la seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo (decimocuarta Directiva específica con arreglo al apartado 1 del artículo 16 de la Directiva 89/391/CEE)



## 5.2. DOCUMENTOS DE INSTITUCIONES

### Instituciones de Colombia y Comunidad Andina

Comunidad Andina (2002). Resolución 630 Manual Técnico para el Uso de Plaguicidas de Uso Agrícola. Comunidad Andina Recuperado el 12 de diciembre de 2014 en Disponible

[http://www.fedearroz.com.co/normas/RES\\_630\\_\\_MANUALPLAGUICIDAS.pdf](http://www.fedearroz.com.co/normas/RES_630__MANUALPLAGUICIDAS.pdf)

Comisión Andina (1998). Decisión 436, Norma Andina para el Registro y Control de Plaguicidas Químicos de Uso Agrícola. Disponible en <http://www.oas.org/dsd/Quimicos/Documents/Sudamerica/decision%20436%20can.pdf>

CONPES 3550 (2008) Lineamientos para la Formulación de la Política Integral de Salud Ambiental con énfasis en los componentes de Calidad de Aire, Calidad de Agua y Seguridad Química. República de Colombia. Consejo Nacional de Política Económica y Social. Departamento Nacional de Planeación. Recuperado 4 de enero de 2015 Disponible en <https://colaboracion.dnp.gov.co/CDT/CONPES/3550.pdf>

DANE (2009). Estudios Postcensales No.7. Departamento Administrativo Nacional de Estadística, Colombia Recuperado el 5 de diciembre de 2014] Disponible en [https://www.dane.gov.co/files/investigaciones/poblacion/conciliacenso/7\\_Proyecciones\\_poblacion.pdf](https://www.dane.gov.co/files/investigaciones/poblacion/conciliacenso/7_Proyecciones_poblacion.pdf)

DNP (2014) Plan Nacional de Desarrollo 2014-2018, Todos por un nuevo país República de Colombia. Departamento Nacional de Planeación. Pág 341-342.

DNP (2015) Política Integral de Salud Ambiental. Documento Conpes en proceso de aprobación. Departamento Nacional de Planeación Colombia, Consejo Nacional de Política Económica y Social.

INS (2013). Vigilancia y Control en Salud Pública en Colombia. Informe final de intoxicaciones. Instituto Nacional de Salud, Colombia. Pág. 5

INS (2013) Dirección de Vigilancia y Análisis del por Sustancias químicas. Instituto Nacional de Salud Disponible en <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/Factores%20de%20Riesgo/DIRECTRICES%20INTOXICACIONES.pdf>

INS (2016) Protocolo de Vigilancia en Salud Pública, intoxicaciones por sustancias químicas Instituto Nacional de Salud Disponible en <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/Factores%20de%20Riesgo/DIRECTRICES%20INTOXICACIONES.pdf>

MADS, ONUDI (2012) Perfil Nacional de Sustancias Químicas de Colombia. Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible y Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial.

MADS (2012). República de Colombia. Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible Diagnóstico Nacional de Salud Ambiental. Colombia diciembre de 2012.

MSPS (2007) Guía de Atención Integral de Salud Ocupacional Basada en la Evidencia para Trabajadores Expuestos a Benceno y Derivados (Gatiso BTX-EB). Ministerio de la Protección Social y Universidad Javeriana de la República de Colombia.

MSPS (2013) Informe de Actividades al Honorable Congreso. Ministerio de Salud y Protección Social. Recuperado enero 7 de 2015 Disponible en <http://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/INFORME%20AL%20CONGRESO%202012-2013.pdf>

PDSP (2012a) Plan Decenal de Salud Pública 2012-2021. Ministerio de Salud y Protección Social. Disponible en <http://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Plan%20Decenal%20-%20Documento%20en%20consulta%20para%20aprobaci%C3%B3n.pdf>

PDSP (2012b) Plan Decenal de Salud Pública 2012-2021. Ministerio de Salud y Protección Social. Disponible en <http://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Plan%20Decenal%20-%20Documento%20en%20consulta%20para%20aprobaci%C3%B3n.pdf>

### **Documentos de Instituciones en España y Europa**

ECHA (2011) General Report. European Chemicals Agency. Disponible en [https://echa.europa.eu/documents/10162/13560/mb\\_06\\_2012\\_general\\_report\\_2011\\_final\\_en.pdf](https://echa.europa.eu/documents/10162/13560/mb_06_2012_general_report_2011_final_en.pdf)

INSHT (2013). Guía técnica para la evaluación y prevención de los riesgos relacionados con los agentes químicos presentes en los lugares de trabajo. Instituto Nacional de

Seguridad e Higiene en el trabajo, Gobierno de España. Ministerio de Empleo y Seguridad Social. Disponible en [http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Normativa/GuiasTecnicas/Ficheros/g\\_AQ.pdf](http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Normativa/GuiasTecnicas/Ficheros/g_AQ.pdf)

### **Documentos de Instituciones globales internacionales y de EEUU**

ACGIH (2007). TLVs and BEIs Threshold Limit Values, for chemical substances and Physical Agents. Biological Exposure Indices. American Conference Of Governmental Industrial Hygienists.

ATSDR (2007) Toxicological Profile For Benzene. Agency For Toxic Substances and Disease Registry. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Services. Disponible en: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp3.pdf>

ATSDR (2015) Addendum To The Toxicological Profile for Benzene. Agency For Toxic Substances and Disease Registry. Disponible en : [https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/Benzene\\_Addendum.pdf](https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/Benzene_Addendum.pdf)

CEPIS, OPS (2005a) Curso Evaluación de Riesgos a Humanos. Centro Panamericano de Ingeniería Sanitaria – Organización Panamericana de la Salud. Recuperado 10 de febrero de 2014. Disponible en <http://www.bvsde.paho.org/tutorial/humanos/respuesta.html>

CEPIS, OPS (2005b). Curso de Auto instrucción de Evaluación del Riesgo asociado a Contaminantes del aire. Recuperado el 5 de enero de 2015 Disponible en [http://www.bvsde.paho.org/cursoa\\_riesgoaire/lecciones/leccion2.html](http://www.bvsde.paho.org/cursoa_riesgoaire/lecciones/leccion2.html)

FAO (2006). Código Internacional de Conducta para la Distribución y Utilización de Plaguicidas. Versión revisada. Recuperado el 7 de diciembre de 2014 en <http://www.fao.org/3/a-a0220s.pdf>.

IFCS (2001). Foro Intergubernamental sobre Seguridad Química. Prioridades para la Acción Más Allá de 2000. Secretaria IFCS- Organización Mundial de la Salud. Ginebra-Suiza.

IPCS, WHO (2001) International Programme on Chemical Safety (IPCS). Interorganization Program for the Sound Management of Chemicals. A Cooperative Agreement among UNEP, ILO, FAO, WHO, UNIDO, UNITAR, and OECD. Disponible en: <http://www.bvsde.ops-oms.org/bvsacd/who/ipcs.pdf>

OCDE (2014) Evaluación del Desempeño Ambiental Colombia. Disponible en : <https://www.oecd.org/environment/country-reviews/Colombia%20Highlights%20spanish%20web.pdf>

OIT (1989). Convenio 155 sobre Seguridad y Salud en el Trabajo. Recuperado el 17 de diciembre de 2014. Disponible en [http://www.ilo.org/dyn/normlex/es/f?p=NORMLEXPUB:12100:0::NO::P12100\\_INSTRUMENT\\_ID:312300](http://www.ilo.org/dyn/normlex/es/f?p=NORMLEXPUB:12100:0::NO::P12100_INSTRUMENT_ID:312300)

OIT (1990). Convenio 170 sobre la Seguridad de los Productos Químicos en el trabajo. Recuperado 10 de diciembre de 2014 Disponible en [http://www.ilo.org/dyn/normlex/es/f?p=NORMLEXPUB:12100:0::NO:12100:P12100\\_INSTRUMENT\\_ID:312315:NO](http://www.ilo.org/dyn/normlex/es/f?p=NORMLEXPUB:12100:0::NO:12100:P12100_INSTRUMENT_ID:312315:NO)

OIT (1993). Convenio 174 sobre Prevención de los Accidentes Industriales Mayores. Recuperado 17 de diciembre de 2014 Disponible en en [http://www.ilo.org/dyn/normlex/es/f?p=NORMLEXPUB:12100:0::NO:12100:P12100\\_INSTRUMENT\\_ID:312319:NO](http://www.ilo.org/dyn/normlex/es/f?p=NORMLEXPUB:12100:0::NO:12100:P12100_INSTRUMENT_ID:312319:NO)

OIT (2001a). Convenio 184 sobre Seguridad y Salud en la Agricultura. Recuperado el 17 de diciembre de 2014 Disponible en [http://www.ilo.org/dyn/normlex/es/f?p=NORMLEXPUB:12100:0::NO:12100:P12100\\_INSTRUMENT\\_ID:312329:NO](http://www.ilo.org/dyn/normlex/es/f?p=NORMLEXPUB:12100:0::NO:12100:P12100_INSTRUMENT_ID:312329:NO)

OIT (2001b) Toxicología, herramientas y enfoques. Enciclopedia de Seguridad y Salud en el Trabajo. Organización Internacional del trabajo. Copyright de la Edición Española, Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/TextosOnline/EnciclopediaOIT/tomo1/33.pdf>

OMS (2013) Informe sobre la Salud en el mundo 2013. Investigaciones para una cobertura sanitaria universal. Disponible en [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85763/1/9789240691223\\_spa.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85763/1/9789240691223_spa.pdf?ua=1)

ONU (1973). Informe de la conferencia de las Naciones Unidas sobre el Medio humano. Recuperado el 8 de diciembre de 2014 Disponible en <http://www.un.org/es/comun/docs/?symbol=A/CONF.48/14/Rev.1>

ONU (1992) Agenda 21. Naciones Unidas, Departamento de Asuntos Económicos y Sociales, División de Desarrollo Sostenible. Disponible <http://www.un.org/spanish/esa/sustdev/agenda21/agenda21sptoc.htm>

ONU (2013). Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos (SGA). Quinta edición revisada. Naciones Unidas. Nueva York y Ginebra. Disponible en: [http://www.srt.gob.ar/images/informacion\\_y\\_capacitacion/pdfbuenaquimica/01\\_SGA\\_Rev.5.pdf](http://www.srt.gob.ar/images/informacion_y_capacitacion/pdfbuenaquimica/01_SGA_Rev.5.pdf)

ONU, CEPAL (2016). Agenda 2030 y los Objetivos del Desarrollo Sostenible. Una Oportunidad para América Latina y el Caribe. Publicación de Naciones Unidas. Disponible en <http://www.sela.org/media/2262361/agenda-2030-y-los-objetivos-de-desarrollo-sostenible.pdf>

OPS, OMS (2012). Publicación Científica y Técnica No.636. Salud en las Américas, Edición 2012. Organización Panamericana de la Salud. Recuperado el 5 de enero de 2015, en [http://www.paho.org/saludenlasamericas/index.php?option=com\\_content&view=article&id=56&Itemid=52&lang=es](http://www.paho.org/saludenlasamericas/index.php?option=com_content&view=article&id=56&Itemid=52&lang=es) cita a Almeida A.A. Reseña sobre la historia ecológica

PNUMA, IPCS, (1999). Evaluación de Riesgos Químicos. Recuperado 22 de diciembre de 2014 Disponible en <http://www.bvsde.ops-oms.org/tutorial/fulltex/riesgos.pdf>

PNUMA (2005) Medio ambiente para el futuro que queremos, Programa de Naciones Unidas para el Medio Ambiente. <http://www.pnuma.org/geo/geo5/GEO%205%20ESPANOL%202013%20WEB.pdf>

UNEP/WHO (2006) Strategic Approach To International Chemical Management (SAICM). United Nations Environmental Programme (UNEP), World Health Organization (WHO). Recuperado el 5 de octubre de 2016. Disponible en: [https://sustainabledevelopment.un.org/content/documents/SAICM\\_publication\\_ENG.pdf](https://sustainabledevelopment.un.org/content/documents/SAICM_publication_ENG.pdf)

UNEP (2007). Strategic Approach to International Chemical Management. Recuperado 12 de diciembre de 2014. Disponible en [http://www.saicm.org/images/saicm\\_documents/saicm%20texts/SAICM\\_publication\\_ENG.pdf](http://www.saicm.org/images/saicm_documents/saicm%20texts/SAICM_publication_ENG.pdf)

UNEP (2009). Handbook for the Montreal Protocol on Substance That Deplet the Ozone Layer. Recuperado el 10 de diciembre de 2014 en Disponible [http://ozone.unep.org/Publications/MP\\_Handbook/MP-Handbook-2009.pdf](http://ozone.unep.org/Publications/MP_Handbook/MP-Handbook-2009.pdf)

UNEP (2012). Handbook for the Vienna Convention for the Protection of the Ozone Layer. Recuperado el 9 de diciembre de 2014 Disponible en [http://ozone.unep.org/Publications/VC\\_Handbook/VC-Handbook-2012.pdf](http://ozone.unep.org/Publications/VC_Handbook/VC-Handbook-2012.pdf)

WHO (1994), International Programme on Chemical Safety. World Health Organization. Environmental Health Criteria 170. Assessing human health risks of chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits. Recuperado 6 de enero de 2015 en <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc170.htm>

WHO (2004). Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals. A Cooperative Agreement among UNEP, ILO, FAO, WHO, UNIDO, UNITAR and OECD. World Health Organization. Recuperado 5 de enero de 2015. Disponible en <http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/ipcsterminologyparts1and2.pdf>

WHO (2015). Ultraviolet Radiation and Health, World Health Organization. Disponible en [http://www.who.int/uv/uv\\_and\\_health/en/](http://www.who.int/uv/uv_and_health/en/)

WHO/UNEP/ILO (2004). International Programme on Chemical Safety. Integrated Risk Assessment: Nonyl Phenol, case study. Recuperado 6 de enero de 2015. Disponible en <http://www.who.int/ipcs/methods/Nonylphenol.pdf?ua=1>

## 5.2. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Albertini RJ, Anderson D, Douglas Gr, Hagmar L, Hemminki K, Merlo F, Nalarajan AT, Norppa H, Shuker DE, Tice R, Waters MD, Aitio A (2000). IPCS Guidelines for the monitoring of genotoxic effects of carcinogens in humans. *Mutat Res*: 463(2): 111-172

Aldridge N (1996) *Mechanisms and Concepts in Toxicology*. Press Ltd, Pasdstow. Great Britain 166-176.

Andreoli R, Spataro G, Pignati D, Poli D, Bandal, Goldoni M, Riccelli M, Petyx M, Protano C, Vitali M, Barbaro M, Mutti A (2015) Urinary biomarkers of exposure and of oxidative damage in children exposed to low airborne concentrations of benzene. *Env. Res*: 142:264-272.

Angerer J, Ewers U, Wilhelm M (2007) Human biomonitoring: state of the art. *Int J Hyg Environ Health*: 210:201-28.

Aiassa D, Mañas F, Bosch B (2012) Biomarcadores de daño genético en poblaciones humanas expuestas a plaguicidas. *Acta Biológica Colombiana*: 485-510.

Arango S (2011) Biomarcadores para la evaluación de riesgo en la salud humana. Rev. Fac. Nac. Salud Pública 30(1):75-82. [Consultado: 5 de diciembre de 2016]. Disponible: en <http://www.scielo.org.co/pdf/rfnsp/v30n1/v30n1a09.pdf>

Bonassi S, AU W (2001) Biomarkers in molecular epidemiology studies for health risk prediction. Mutat Res: 511:73-86.

Bonassi S, Znaor A, Ceppi M, Lando C, Chang WP, Holland N, Volders MK, Zenger E, Ban S, Barale R, Biggati P, Bolonnesse C, Wasilewska A F, Hagmar L, Jaksic G, Martille A, Mingliori MR, Zijno A, Norppa H, Fenech M (2007) An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans. Carcinog: 28:631-635.

Cassarett and Doull (1996) Organochlorine insecticides. Toxicology. The basic science of poisons. Four Edition. New York: Macmillan Publishing co.: 681-722

Chen Z, Liu SJ, Cai SX, Yao YM, Yin H, Ukai H, Uchida Y, Nakatsuka H, Watanabe T, Ikeda M. (1994) Exposure of workers to a mixture of toluene and xylenes. II Effects. Occup Environ Med: 51:47-9.

Ciarrocca M, Tomei G, Fiaschetti M, Caciari T, Cetica C, Andreozzi G, Capozzella A, Schifano M, Pia A, Jean C, Tomei F, Sancini A (2012) Assessment of occupational exposure to benzene, toluene and xylenes in urban and rural female workers. Chemosphere 87:813-9.

Eicher T, Avery E (2005) Toxic Encephalopathies. Neurol clin: 23: 357 -376

McHale C M, Zhang L, Smith MT (2012) Current understanding of the mechanism of benzene-induced leukemia in humans: implications for risk assessment. Carcinogenesis: 33: 240-252.

Cárdenas O, Varona M, Patiño RI, Sicard D, Torres MM, Pardo D (2007) Exposición a solventes Orgánicos y efectos genotóxicos en trabajadores de pinturas en Bogotá. Rev. Salud Pública 9:275-288.

Carrieri M, Bonfiglio E, Scapellato M L, Macca I, Tranfo G, Faranda P, Bartolucci G (2006) Comparison of exposure assessment methods in occupational exposure to benzene in gasoline filling-station attendants. Toxicol Lett: 162: 146-152.

Fustinoni S, Campoa L, Mercadante L, Maninib P (2010) Methodological issues in the biological monitoring of urinary benzene and S-phenylmercapturic acid at low exposure. *J Chromatogr B*: 878:2534-25540

Gil F, Pla A (2001) Biomarkers as biological indicators of xenobiotic exposure. *J Appl. Toxicol*: 221: 245-55.

Hayashi SI, Watanabe J, Kawajiri K (1991) Genetic polymorphism in the 5'-flanking region change the transcriptional regulation of the human CYP2E1 gene. *J Biochem (Tokyo)*: 110:559-65.

Hirvonen A, Husgafvel-Pursiainen K, Antilla S, Karjalainen A, Vainio H (1993) The human CYP2E1 gene and lung cancer: Dra1 and Rsa1 restriction fragment length polymorphism in a Finnish study population. *Carcinogenesis*: 14:85-8

Kirsch M, Roelants M, Tremp A, Zeiger E, Bonassi S, Holland N, Chan WP, Vande P, Boeck A, Goderis L, Haufroid V, Ishikawa H, Laffon B, Marcos R, Magliori L, NHorppa H, Fenech M (2006) The effects of GSTM1 and GSTT1 polymorphisms on micronucleus frequencies in human lymphocytes in vivo. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 15:1038-1042.

LaDou J, Solomon G, Wesseling C (2006) *Environmental Exposures & Control: in LaDou ed) : Occupational and Environmental Medicine .4th. Ed: McGraw Hill: 641-660*

Mansia A, Brunia R, Caponea P, Pacib E, Daniela Pigni D, Simeonic C, Gnerrec R, Papacchinic M, Tranfob G (2012) Low occupational exposure to benzene in a petrochemical plant: Modulating effect of genetic polymorphisms and smoking habit on the urinary t,t-MA/SPMA ratio. *Toxicol Lett*: 213(1):57-62.

Matthias C, Bockmuhl U, Jahnke V, Jones P, Hayes J, Aldersea J, Gilford J, Balley L, Balh J, Worrall S, Hand P, Fryer A (1998) Polymorphism in cytochrome P450 CYP2D6, CYP1A1, CYP2E1 and glutathione S-transferase, GSTM1, GSTM3, GSTT1 and susceptibility to tobacco-related cancers: studies in upper aerodigestive tract cancers. *Pharmacogenetics*: 8:91-110.

Maninia P, Giuseppe De Palmac G, Andreoli R, Mozzoni P, Goldonib M, Apostoli P, Poli D, Muttia A (2010) Occupational exposure to low levels of benzene: Biomarkers of exposure and nucleic acid oxidation and their modulation by polymorphic xenobiotic metabolizing enzymes. *Toxicol Lett*: 193:229-235.



Manno M, Viau CI, Cocker C, Lowry L, Matti A, Nordberg M, Sheng W (2010). Biomonitoring for occupational health risk assessment (BOHRA). *Toxicol Lett*: 193:229-235.

Muzyka V, Veimer S, Schmidt N (1998) On the carcinogenic risk evaluation of diesel exhaust: Benzene in airborne particles and alterations of heme metabolism in lymphocytes as markers of exposure. *Sci Total Environ*: 217:103-11

Mercado F (2003) Bioética en la práctica del monitoreo biológico de la exposición química laboral. *Revista Latinoamericana de la Salud en el Trabajo*: 3:25-29

Orellana M, Guajardo V (2004) Actividad del Citocromo P450 y su alteración en diversas patologías. *Rev Med Chile*: 132: 85-94

Palma DG, Manno M (2014) Metabolic polymorphisms and biomarkers of effect in the biomonitoring of occupational exposure to low-levels of benzene: State of the art. *Toxicol Lett*: 231:194-204

Piccoli P, Carrieri L, Padovano M, Di Mare G, Bartolucci. B, Fracasso,E, Leperad J, Manno M ( 2010) In vivo CYP2E1 phenotyping as a new potential biomarker of occupational and experimental exposure to benzene. *Toxicol Lett*: 192:3-16

Prüss-Üstun A, Corvalan C (2011) Preventing Disease Trough Healthy Environments: Toward an estimate of the environmental burden of disease. Geneva: World Health Organization.

Rahal M, Herrera, M, Quiñones, L, Farfán N, Cáceres D, Roco A (2013) Frecuencia de los polimorfismos CYP1A1\*2A y delección del gen GSTM1 en pacientes con carcinoma de células escamosas de laringe en relación al hábito tabaquismo: Estudio piloto en Chile. *Rev Otorrinolarigol. Cir. Cabeza Cuello*: 73:7-16.

Repetto M (1997) *Toxicología Fundamental*. 3a ed. Diaz Santos

Sheweita SA (2000) Drug-metabolizing enzymes: mechanisms and functions. *Curr Drug Metab*: 1:107-132.

Sing NP, McCoy MT, Tice RR, Schneider (1988) A simple technique for quantization of low levels of DNA damage in individual cells. *Exp Cell. Res*: 175:184-91.

Speit G, Hanelt S, Helbig R, Seidel A, Hartmann A (1996) Detection of DNA effects in human cells with the comet assay and their relevance for mutagenesis. *Toxicol Lett*: 88:91- 98

Tanaka E, Terada M, & Misawa S (2000) Cytochrome P-450 2E1: its clinical and toxicological role. *J Clin Pharm Ther*: 25:165-175.

Tomatis L, Aitio A, Wilbourn J, Shuker L (1989). Human carcinogens so far identified. *Jpn J Cancer Res* 80: 795-807.

Torres C, Varona M, Lancheros A, Patiño RI, Groot, H (2008) Evaluación del Daño en el ADN y monitoreo biológico de exposición laboral a solventes orgánicos 2006. *Biomédica*: 28:126-138

Ukai H, Takada S, Inui S, Imai Y, Kawai T, Shimbo S, Keda M (1994) Occupational exposure to solvent mixtures: effects on health and metabolism. *Occup Environ Med*: 51:523-529.

Uribe C, Uribe MG, Vásquez De Kartzow A (2001) *Manual de Urgencias Toxicológicas*. Ed, Sandoz

Vilanova E, Sogorb M (2014) Biomarkers in biomonitoring of xenobiotics. Ramesh Gupta editors *Biomarkers in Toxicology*. Oxford: Academic Press: 965-974.

Vijayalaxmi K, Tice RR, Strauss GH (1992). Assessment of radiation-induced DNA damage in human blood lymphocytes using the single-cell gel electrophoresis technique. *Mutat Res*: 271:243-52.

WHO (1993) Benzene. *Environmental Health Criteria, Monograph 150*. International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, ISBN 92 4 157150 0. Geneva, 1993

Yardley-Jones A, Anderson D, Lovell DP, Jenkinson PC (1990). Analysis of chromosomal aberrations in workers exposed to low level benzene. *Br J Ind Med*: 47:48-51.

## 6. ANEXOS





## 6.1 ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

### ANEXO I

#### HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

A través de la investigación "Evaluación del riesgo para la salud laboral asociado a benceno, tolueno y xileno", se evaluarán los riesgos para la salud laboral de los trabajadores de microempresas de pinturas, expuestos a benceno Tolueno y xileno (BTX), mediante la determinación de los marcadores biológicos (fenol, ácido hipúrico y metilhipúrico en orina), la concentración de BTX en aire, el daño en el ADN y la evaluación de la susceptibilidad.

Razón por la cual, necesitamos contar con su colaboración y sinceridad para responder la encuesta ocupacional que realizaremos y para suministrar dos muestras de orina de 50 ml y dos de sangre cada una de 13 ml. A su vez los investigadores estarán atentos a resolver cualquier duda relacionada con el proceso. Los resultados de las pruebas para-clínicas serán entregadas personalmente a cada trabajador y los casos especiales serán informados al médico de Salud Ocupacional y a la Aseguradora de Riesgos profesionales para que en conjunto con la gerencia de la microempresa realicen las acciones pertinentes. La toma de las muestras, no representarán riesgo para usted ya que los materiales utilizados son estériles, sin embargo, puede haber una pequeña molestia al obtener la muestra de sangre.

El beneficio que traerá el participar en éste estudio es el poder contar con los resultados de las pruebas realizadas las cuales le suministrarán información sobre posibles efectos en su salud como consecuencia de la exposición a disolventes benceno, tolueno y xileno, además permitirá contribuir a la generación de estrategias para la promoción de la salud laboral y la prevención de accidentes de trabajo y enfermedades profesionales.

El estudio tendrá una duración de 2 años. Sin embargo, usted podrá retirarse del mismo en el momento que lo desee. La información recolectada es confidencial y será manejada únicamente por los investigadores.

Yo \_\_\_\_\_ identificado con cédula de ciudadanía número \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ declaro que acepto participar voluntariamente en este estudio y cooperar respondiendo las preguntas de la encuesta que se aplicará y suministrando las dos muestras de orina y de sangre antes mencionadas, para los análisis correspondientes. Así mismo declaro que he tenido oportunidad a preguntar y que las inquietudes que he tenido me han sido resueltas.

Firma: \_\_\_\_\_ CC No. \_\_\_\_\_

#### Testigos

Nombre: \_\_\_\_\_ Nombre: \_\_\_\_\_

CC No. \_\_\_\_\_ CC No. \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_ Dirección: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_



## 6.2 ANEXO 2. ENCUESTA OCUPACIONAL

Encuesta Pág. 1/6

### EVALUACION DEL RIESGO PARA LA SALUD LABORAL ASOCIADO A BENCENO, TOLUENO Y XILENO

ENCUESTA OCUPACIONAL					
1. Encuesta No.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	2. Fecha de Diligenciamiento	<input type="text"/>
				DIA	MES
<b>I. INFORMACION DE LA EMPRESA</b>					
3. Nombre de la empresa _____					
4. Dirección _____			5. Teléfono _____		
II. INFORMACION GENERAL DEL TRABAJADOR					
6. Nombre _____			7. Edad en años cumplidos		<input type="text"/>
8. Sexo	<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/>	9. Peso	<input type="text"/>	kg
10. Tipo de Documento de Identidad <input type="checkbox"/> C.C. <input type="checkbox"/> .I. <input type="checkbox"/> otros					
11. Número de Identificación _____ de _____					
12. Dirección actual _____			Localidad _____		
13. Teléfono _____					
III. INFORMACION OCUPACIONAL					
14. Fecha de ingreso a la empresa			<input type="text"/>	15. Cuanto tiempo ha trabajado en esta empresa	
			DIA	MES	AÑO
16. Oficio actual _____ Especifique _____					
17. Oficios desempeñados en esta empresa					
OFICIOS	DESDE-MES	AÑO	HASTA-MES	AÑO	TOTAL MESES
18. Compuestos con solventes que manipula en su oficio actual					
SUSTANCIA	SI	NO	SUSTANCIA	SI	NO
Thiner	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pegante (v.gr. Boxer)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Varsol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pinturas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gasolina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Solventes pinturas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Acetona	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Desengrasantes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Benceno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Limpiadores	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tolueno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Otros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Xileno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

19. Ha trabajado en otras empresas donde utilizan solventes  SI  NO

20. Oficios principales desempeñados y tiempo de trabajo en otras empresas donde utilizan solventes:

ACTIVIDAD ECONOMICA	TOTAL MESES

21. Oficios desempeñados fuera de la jornada de trabajo

OFICIOS	SI	NO
Mecánica		
Carpintería		
Pintura		
Otros		

OFICIOS	SI	NO
Lavandería		
Vitrales		
cerámica		

22. Tipo de ropa que utiliza para trabajar

UNIFORME  ROPA DE CALLE  OTRA \_\_\_\_\_

23. Cada cuanto se cambia de ropa de trabajo

DIARIO  1 VEZ SEM  2 VEZ SEM  OTRAS \_\_\_\_\_

24. En donde lava la ropa de trabajo

EMPRESA  TRABAJO  OTRO \_\_\_\_\_

25. Lava la ropa de trabajo mezclada con el resto de la ropa?  SI  NO

26. Utiliza guantes en el trabajo?  SI  NO

27. Frecuencia con que utiliza los guantes  SIEMPRE  CASIONALMENTE  NUNCA

28. Tipos de guantes que utiliza

CUERO  TELA  CAUCHO  OTRO \_\_\_\_\_

29. Utiliza máscara en el trabajo  SI  NO

30. Frecuencia con que utiliza la máscara  SIEMPRE  CASIONALMENTE  NUNCA

31. Tipo de máscara que utiliza

HUMOS  VAPORES  POLVOS  OTROS

32. Frecuencia con que cambia el filtro

MENSUAL  2 MESES  3 MESES  OTROS \_\_\_\_\_



33. Tipo de calzado que utiliza para trabajar

BOTAS CAUCHO  BOTAS CUERO  SANDALIAS  ZAPATOS \_\_\_\_\_

34. Toma algún alimento en el sitio de trabajo  SI  NO

35. Frecuencia con que ingiere los alimentos  SIEMPRE  CASIONALMENTE  NUNCA

36. Se baña las manos antes de ingerir estos alimentos  SI  NO

37. Se ducha el cuerpo al terminar la jornada de trabajo  SI  NO

**IV. HISTORIA CLINICA TOXICOLOGICA**

38. Cuadro clínico actual. Marque con una X los síntomas que ha presentado en el último año

**SIGNOS Y SINTOMAS ASOCIADOS CON LA PIEL**

- 1. Irritación
- 2. Eritema- Enrojecimiento
- 3. Edema
- 4. Resequedad o descamación de la piel

**SIGNOS Y SINTOMAS ASOCIADOS CON EL SISTEMA NERVIOSO**

**SNC- INTOXICACION AGUDA**

- 5. Dolor de cabeza
- 6. Nauseas o vómito durante el trabajo
- 7. Sensación de mareos
- 8. Pérdida del equilibrio
- 9. Depresión
- 10. Comerse sonidos o sílabas
- 11. Desorientación

**SNC- INTOXICACION CRONICA**

- 12. Debilidad
- 13. Alteraciones del humor
- 14. Pérdida de memoria
- 15. Dificultad para concentrarse

**SNP- PARES CRANEANOS**

- 16. Hiposmia
- 17. Pérdida de fuerza miembros superiores
- 18. Pérdida de fuerza miembros inferiores
- 19. Sensación de hormigueo en manos
- 20. Sensación hormigueo en pies
- 21. Dolores o molestias en la espalda que no seden con el descanso nocturno
- 22. Dificultades para la marcha, caminar, subir, bajar escaleras, cruzar las piernas
- 23. Le gusta el olor a solventes
- 24. Le hace falta el olor a solventes durante el fin de semana

**SIGNOS Y SINTOMAS ASOCIADOS CON EL SISTEMA RESPIRATORIO**

- 25. Tos
- 26. Dolor de tórax
- 27. Disnea

43. Ha recibido tratamiento de radioterapia?  SI  NO     AÑO

44. Ha recibido tratamiento de quimioterapia?  SI  NO     AÑO

#### VI. ANTECEDENTES TOXICOLÓGICOS

45. Ha trabajado en empresas donde se utilicen los siguientes productos?

PRODUCTO	OFICIO ESPECÍFICO	TIEMPO- MESES	DESDE-AÑO	HASTA- AÑO
Cadmio	_____	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Plomo	_____	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Cromo	_____	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Plaguicidas	_____	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

46. Ha trabajado con otros productos diferentes a los enumerados anteriormente

PRODUCTO	OFICIO ESPECÍFICO	TIEMPO- MESES	DESDE-AÑO	HASTA- AÑO
_____	_____	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

47. Ha estado expuesto a algún tipo de sustancia química en su residencia? Enumérelas

\_\_\_\_\_

48. Ha fumado alguna vez?

49. Cuanto tiempo hace que usted fuma?  AÑO

50. Fuma o fumó en su sitio de trabajo?

51. Cuantos cigarrillos fuma o fumó en su sitio de trabajo?

52. Cuantos cigarrillos fuma o fumó al día?

53. En qué fecha dejo de fumar?   
DIA MES AÑO

54. Usted consume licor?