

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

FACULTAD DE MEDICINA



**EVOLUCIÓN DEL RIESGO DE EXPOSICIÓN A DISOLVENTES EN EL SECTOR
DEL CALZADO DE ALICANTE DURANTE EL PERIODO 1988-2013**

TESIS DOCTORAL

María Dolores López Palomar

2017

Dirigida por: Dra. María José Prieto Castelló y Dr. Antonio Cardona Llorens.



DÑA. SUSANA JIMÉNEZ MORENO, DIRECTORA DEL DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA Y CIRUGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE.

CERTIFICA:

Que Dña. Maria Dolores Lopez Palomar ha realizado bajo la coordinación de este Departamento su memoria de tesis doctoral titulada “EVOLUCIÓN DEL RIESGO DE EXPOSICIÓN A DISOLVENTES EN EL SECTOR DEL CALZADO DE ALICANTE DURANTE EL PERIODO 1988-2013” cumpliendo todos los objetivos previstos, finalizando su trabajo de forma satisfactoria para su defensa pública y capacitándole para optar al grado de doctor.

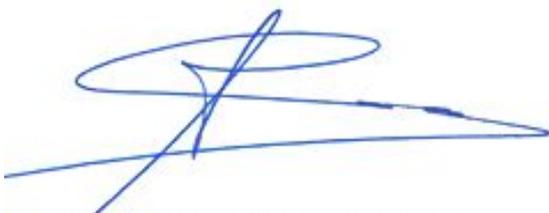
Lo que certifico en Sant Joan d’Alacant a veintisiete de julio de dos mil diecisiete.

D. Antonio Cardona Llorens y Dña. María José Prieto Castelló,
como Directores de la Tesis Doctoral

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado “EVOLUCIÓN DEL RIESGO DE EXPOSICIÓN A DISOLVENTES EN EL SECTOR DEL CALZADO DE ALICANTE DURANTE EL PERIODO 1988-2013” realizado por Dña. Maria Dolores Lopez Palomar, ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández de Elche.

Lo que certificamos en Sant Joan d’Alacant a veintisiete de julio de dos mil diecisiete.



D. Antonio Cardona Llorens



Dña. María José Prieto Castelló



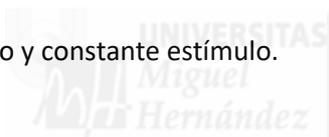
**A mi marido Trino y
a mis hijos Carlos y Óscar**

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a los directores de esta tesis, la Dra. Dña. M^a José Prieto Castelló y el Dr. D. Antonio Cardona Llorens, por su orientación y sus indicaciones en la realización de este trabajo y por la confianza depositada en mí.

A mi familia, por sus sacrificios, su cariño y sus palabras de ánimo para que no me diera por vencida en momentos de debilidad.

A mis amigos por su apoyo y constante estímulo.



ABREVIATURAS UTILIZADAS

ACGIH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists.

AIHA: American Industrial Hygiene Association.

ANOVA: Análisis de la varianza.

BEI: Biological Exposure Indices (Índices biológicos de exposición).

°C: Grado centígrado.

CEE: Comunidad Económica Europea.

Chi cuad.: Chi-Cuadrado.

cm: Centímetro.

COVs: Compuestos orgánicos volátiles.

Creat.: Creatinina.

4,5-DH-2-HX: 4,5-dihidroxi-2-hexanona.

dl: Decilitro.

DS: Desviación estándar.

EBC: Etil butil cetona.

EC: Exposición de corta duración.

ED: Exposición diaria.

EPA: Environmental Protection Agency.

EPI: Equipo de Protección Individual.

etc: Etcétera.

FFAP: Tipo de relleno para columnas capilares en cromatografía de gases.

FID: Detector de ionización de llama en cromatografía de gases.

g: Gramo.

GC: Cromatografía de gases.

2,5-HD: 2,5-hexanodiona.

HPLC: Cromatografía líquida de alta eficacia o Cromatografía líquida de alta presión.

HS-SPME: Análisis de headspace estático o dinámico-Microextracción en fase sólida.

INSHT: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.

l: Litro.

LD: Límites de Desviación.

LPRL: Ley 31/1995 de Prevención de Riesgos Laborales.

m: Metro.

m²: Metro cuadrado.

m³: Metro cúbico.

MEC: Metiletilcetona.

MEK: Metiletilcetona.

mg: Miligramo.

MiBK: Metilisobutilcetona.

min: Minuto.

ml: Mililitro.

mm: Milímetro.

MS: Espectrometría de masas.

ng: Nanogramo.

NIOSH: National Institute for Occupational Safety and Health.

nm: Nanómetro.

NTP: Nota Técnica de Prevención.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OSHA: Occupational Safety and Health Administration.

PBTK: Physiologically-based toxicokinetic (Toxicocinética de base fisiológica).

ppm: Partes por millón.

r: Coeficiente de regresión.

r²: Coeficiente de determinación.

RD: Real Decreto.

rpm: Revoluciones por minuto.

SIM: Monitoreo selectivo de iones. Modo de adquisición de datos en cromatografía de gases.

SNC: Sistema nervioso central.

SNP: Sistema nervioso periférico.

STEL: Short Term Exposure Limit (Límite de exposición de corta duración).

TLV: Threshold Limit Value (Valor Límite Umbral).

TLV-TWA: Threshold Limit Value-Time Weighted Average (Valor Límite Umbral-Media Ponderada en el tiempo).

TLV-STEL: Threshold Limit Value-Short Term Exposure Limit (Valor Límite Umbral-Límite de exposición de corta duración).

TLV-C: Threshold Limit Value-Ceiling (Valor Límite Umbral-Techo).

TNT: 2,4,6 trinitrotolueno.

TWA: Time Weighted Average (Media ponderada en el tiempo).

VLA: Valor Límite Ambiental.

VLA-EC: Valor Límite Ambiental-Exposición de Corta Duración.

VLA-ED: Valor Límite Ambiental-Exposición Diaria.



VLB: Valor Límite Biológico.

μl: Microlitro.

μm: Micrómetro.

U Mann-W: U de Mann-Whitney.

UV: Ultravioleta.





ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN.....	1
1.1.	ANTECEDENTES.....	3
1.2.	TOXICOLOGÍA DE LOS DISOLVENTES.....	6
1.2.1.	EXPOSICIÓN.....	8
1.2.2.	TOXICOCINÉTICA.....	8
1.2.2.1.	ABSORCIÓN.....	9
1.2.2.2.	DISTRIBUCIÓN.....	11
1.2.2.3.	BIOTRANSFORMACIÓN O METABOLISMO.....	12
1.2.2.4.	ELIMINACIÓN.....	12
1.2.3.	TOXICODINAMIA Y EFECTOS TÓXICOS.....	13
1.3.	n-HEXANO.....	16
1.3.1.	FICHA INTERNACIONAL DE SEGURIDAD QUÍMICA.....	16
1.3.2.	GENERALIDADES Y USOS DEL N-HEXANO.....	19
1.3.3.	TOXICOCINÉTICA DEL N-HEXANO.....	19
1.3.3.1.	ABSORCIÓN.....	19
1.3.3.2.	DISTRIBUCIÓN.....	19
1.3.3.3.	METABOLISMO.....	21
1.3.3.4.	ELIMINACIÓN.....	23
1.3.4.	TOXICODINAMIA Y EFECTOS TÓXICOS.....	24
1.4.	TOLUENO.....	25
1.4.1.	FICHA INTERNACIONAL DE SEGURIDAD QUÍMICA.....	25
1.4.2.	GENERALIDADES Y USOS DEL TOLUENO.....	27
1.4.3.	TOXICOCINÉTICA DEL TOLUENO.....	27
1.4.3.1.	ABSORCIÓN.....	27
1.4.3.2.	DISTRIBUCIÓN.....	28
1.4.3.3.	METABOLISMO.....	28
1.4.3.4.	ELIMINACIÓN.....	29

1.4.4.	TOXICODINAMIA Y EFECTOS TÓXICOS.....	29
1.5.	XILENOS.....	30
1.5.1.	FICHAS INTERNACIONALES DE SEGURIDAD QUÍMICA.....	30
1.5.1.1.	ORTO-XILENO (o-XILENO).....	30
1.5.1.2.	META-XILENO (m-XILENO).....	33
1.5.1.3.	PARA-XILENO (p-XILENO).....	35
1.5.2.	GENERALIDADES Y USOS.....	37
1.5.3.	TOXICOCINÉTICA.....	37
1.5.3.1.	ABSORCIÓN.....	37
1.5.3.2.	DISTRIBUCIÓN.....	38
1.5.3.3.	METABOLISMO.....	38
1.5.3.4.	ELIMINACIÓN.....	39
1.5.4.	TOXICODINAMIA Y EFECTOS TÓXICOS.....	40
1.6.	CETONAS.....	40
1.6.1.	GENERALIDADES Y USOS.....	40
1.6.2.	TOXICOCINÉTICA.....	40
1.6.3.	TOXICODINAMIA Y EFECTOS TÓXICOS.....	41
1.6.3.1.	ACETONA.....	41
1.6.3.1.1.	FICHA INTERNACIONAL DE SEGURIDAD QUÍMICA.....	41
1.6.3.1.2.	GENERALIDADES Y USOS.....	44
1.6.3.1.3.	TOXICOCINÉTICA.....	44
1.6.3.1.4.	TOXICODINAMIA Y EFECTOS TÓXICOS.....	44
1.6.3.2.	METILETILCETONA.....	45
1.6.3.2.1.	FICHA INTERNACIONAL DE SEGURIDAD QUÍMICA.....	45
1.6.3.2.2.	GENERALIDADES Y USOS.....	47
1.6.3.2.3.	TOXICOCINÉTICA.....	48
1.6.3.2.4.	TOXICODINAMIA Y EFECTOS TÓXICOS.....	48

1.7.	EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN LABORAL. CONTROL AMBIENTAL Y CONTROL BIOLÓGICO.....	49
1.7.1.	CONTROL AMBIENTAL.....	50
1.7.1.1.	THRESHOLD LIMIT VALUES (TLVs).....	51
1.7.1.2.	TLVs PARA N-HEXANO, TOLUENO, XILENO Y CETONAS	53
1.7.1.3.	VALORES LÍMITE AMBIENTALES (VLA).....	54
1.7.1.4.	VALORES VLA PARA N-HEXANO, TOLUENO, XILENO Y CETONAS.....	56
1.7.2.	CONTROL BIOLÓGICO.....	57
1.7.2.1.	BIOLOGICAL EXPOSURE INDICES (BEIs)	63
1.7.2.2.	BEIs PARA N-HEXANO, TOLUENO, XILENO Y CETONAS	65
1.7.2.3.	VALORES LÍMITE BIOLÓGICOS (VLB).....	67
1.7.2.4.	VALORES VLB PARA N-HEXANO, TOLUENO, XILENO Y CETONAS.....	68
1.7.3.	EXPOSICIÓN MÚLTIPLE A DISOLVENTES.....	70
1.8.	JUSTIFICACIÓN.....	70
1.9.	HIPÓTESIS.....	72
1.10.	OBJETIVOS	72
1.10.1.	OBJETIVO GENERAL.....	72
1.10.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	73
1.11.	PLAN DE TRABAJO.....	73
2.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	75
2.1.	ESTRATEGIA DE MUESTREO	77
2.1.1.	SUJETOS DE ESTUDIO	78
2.2.	MÉTODOS.....	78
2.2.1.	CONTROL HIGIÉNICO-CLÍNICO.....	78
2.2.2.	CONTROL AMBIENTAL DE LA EXPOSICIÓN	80
2.2.2.1.	TÉCNICA DE MUESTREO	80
2.2.2.2.	MÉTODO ANALÍTICO	80
2.2.3.	CONTROL BIOLÓGICO EN ORINA	81

2.2.3.1.	MÉTODO DE CUANTIFICACIÓN DE LA 2,5-HEXANODIONA.....	81
2.2.3.2.	MÉTODO DE CUANTIFICACIÓN DEL ÁCIDO HIPÚRICO Y LOS METILHIPÚRICOS.....	82
2.2.3.3.	MÉTODO DE CUANTIFICACIÓN DE LAS CETONAS.	83
2.3.	TRATAMIENTO ESTADÍSTICO.....	84
2.3.1.	ESTADÍSTICA BÁSICA	84
2.3.2.	COMPARACIÓN DE MEDIAS	84
2.3.3.	MATRICES DE CORRELACIÓN Y RECTAS DE REGRESIÓN	85
2.4.	ASPECTOS ÉTICOS	85
3.	RESULTADOS.....	87
3.1.	DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA ANALIZADA DURANTE EL PERIODO 1988- 2013.....	89
3.2.	RESULTADOS DEL CONTROL HIGIÉNICO-CLÍNICO	92
3.2.1.	CONDICIONES HIGIÉNICAS EN LOS PUESTOS DE TRABAJO	92
3.2.2.	HÁBITOS HIGIÉNICOS DE LOS TRABAJADORES	95
3.2.3.	HÁBITOS TÓXICOS Y CONSUMO DE MEDICAMENTOS.....	97
3.2.4.	SÍNTOMAS REFERIDOS POR LOS TRABAJADORES.....	99
3.3.	RESULTADOS DEL CONTROL AMBIENTAL	102
3.4.	RESULTADOS DEL CONTROL BIOLÓGICO	104
3.5.	RESULTADOS DE LA EVOLUCIÓN DE LA MUESTRA ANALIZADA DURANTE EL PERIODO 1988-2013.....	105
3.5.1.	EVOLUCIÓN DE LA ANTIGÜEDAD Y LA DURACIÓN DE LA JORNADA LABORAL..	105
3.5.2.	EVOLUCIÓN DE LAS CONDICIONES HIGIÉNICAS EN LOS PUESTOS DE TRABAJO, DE LOS HÁBITOS SEGUIDOS Y DE LOS SÍNTOMAS REFERIDOS POR LOS TRABAJADORES, DE LOS NIVELES AMBIENTALES Y DE LAS CONCENTRACIONES DE LOS INDICADORES BIOLÓGICOS.....	105
3.5.2.1.	CONDICIONES HIGIÉNICAS, HÁBITOS HIGIÉNICOS Y SÍNTOMAS DE LOS TRABAJADORES	105

3.5.2.2.	EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES AMBIENTALES DE LOS DISOLVENTES ORGÁNICOS.....	108
3.5.2.3.	EVOLUCIÓN DE LOS INDICADORES BIOLÓGICOS DE LOS DISOLVENTES ORGÁNICOS.....	109
3.6.	RELACIÓN ENTRE FACTORES OCUPACIONALES Y EXTRAOCUPACIONALES Y LOS NIVELES DE LOS INDICADORES BIOLÓGICOS DE EXPOSICIÓN ANALIZADOS	110
3.6.1.	RELACIÓN ENTRE CONCENTRACIONES AMBIENTALES DEL N-HEXANO, TOLUENO, XILENO Y CETONAS Y LOS INDICADORES BIOLÓGICOS EN ORINA.	110
3.7.	INFLUENCIA DE VARIABLES RECOGIDAS EN LA HISTORIA CLÍNICO-LABORAL EN LOS NIVELES DE LOS INDICADORES BIOLÓGICOS DETECTADOS EN ORINA	111
3.7.1.	ANTIGÜEDAD, HORAS DE EXPOSICIÓN SEMANALES Y DIARIAS	112
3.7.2.	CONDICIONES HIGIÉNICAS	114
3.7.3.	HÁBITOS HIGIÉNICOS	119
3.7.4.	HÁBITOS TÓXICOS.....	124
3.7.5.	SÍNTOMAS REFERIDOS POR LOS TRABAJADORES.....	127
4.	DISCUSIÓN	131
4.1.	DESCRIPCIÓN GENERAL DEL GRUPO DE LA MUESTRA ESTUDIADA.....	133
4.2.	CONTROL HIGIÉNICO-CLÍNICO.....	134
4.2.1.	ASPECTOS HIGIÉNICO-LABORALES: CONDICIONES DEL PUESTO DE TRABAJO Y HÁBITOS SEGUIDOS POR EL TRABAJADOR	134
4.2.2.	ASPECTOS MÉDICO-CLÍNICOS: HÁBITOS TÓXICOS Y SÍNTOMAS CLÍNICOS SUBJETIVOS DE TOXICIDAD POR DISOLVENTES ORGÁNICOS	135
4.3.	CONTROL AMBIENTAL	138
4.4.	CONTROL BIOLÓGICO	140
4.5.	RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES AMBIENTALES DE LOS DISOLVENTES Y LAS CONCENTRACIONES DE LOS INDICADORES BIOLÓGICOS EN ORINA.	142
4.6.	EVOLUCIÓN DE LA ANTIGÜEDAD, DE LA DURACIÓN DE LA JORNADA LABORAL, DE LAS CONDICIONES HIGIÉNICAS EN EL PUESTO DE TRABAJO, DE LOS HÁBITOS SEGUIDOS Y DE LOS SÍNTOMAS REFERIDOS POR LOS TRABAJADORES, DE LOS NIVELES AMBIENTALES Y DE LAS CONCENTRACIONES DE LOS INDICADORES BIOLÓGICOS.....	145

4.7. INFLUENCIA DE VARIABLES RECOGIDAS EN LA HISTORIA CLÍNICO-LABORAL EN LOS NIVELES DE LOS INDICADORES BIOLÓGICOS DETECTADOS EN ORINA	152
5. CONCLUSIONES.....	157
6. BIBLIOGRAFÍA.....	161
ANEXOS	185
ANEXO I: ENCUESTA REALIZADA EN BASE A LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE CARDONA Y COLS. (1985)	187
ANEXO II: CUESTIONARIO DISOLVENTES (INCLUYE LA VERSIÓN REDUCIDA DEL CUESTIONARIO EUROQUEST)	190





1. INTRODUCCIÓN

1.1. ANTECEDENTES.

En la provincia de Alicante, la fabricación del calzado es una de las principales actividades laborales desarrolladas, que abarca un gran número de empresas y, por tanto, de trabajadores.

La fabricación del calzado es un proceso de montaje en cadena, en el que se entremezclan operaciones con máquinas y a mano para obtención del producto final (botas, zapatos, sandalias, zuecos, etc.) (Figura 1).

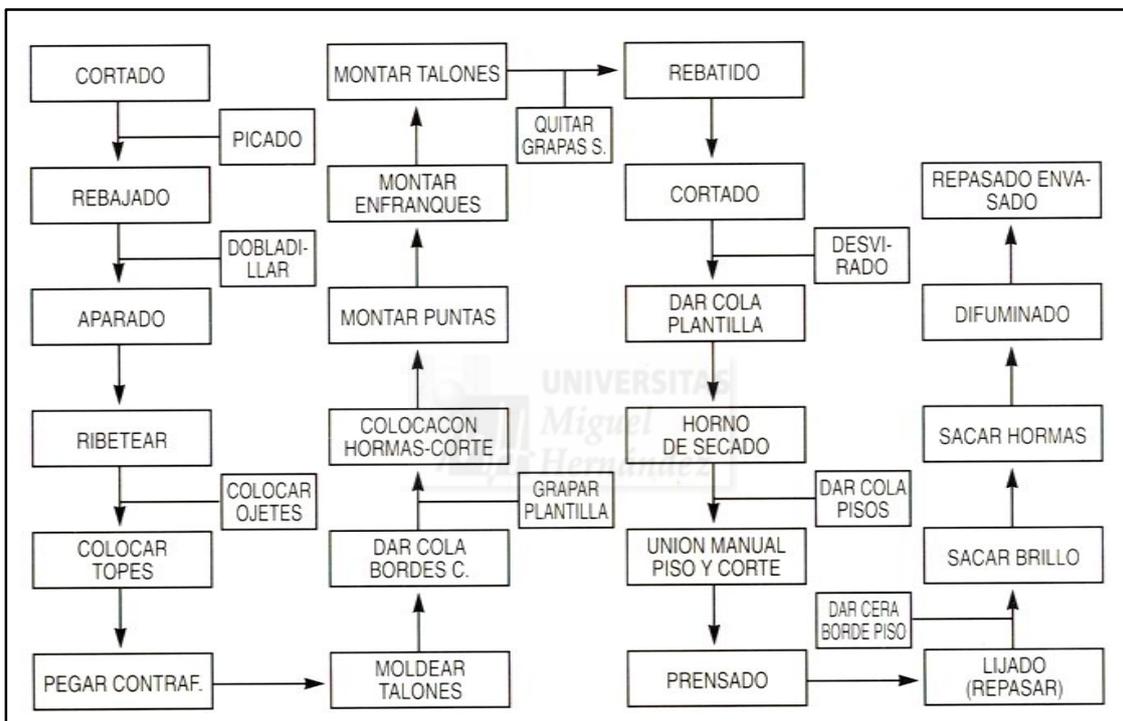


Figura 1. Diagrama fabricación del calzado. Fuente: Quintanilla y Sánchez, 1990.

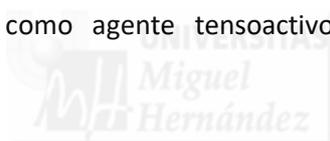
En la fabricación de las partes superiores, el cuero u otros materiales se escogen y preparan y luego se recortan en máquinas de coser (o conformar), con herramientas de cuchillas de forma, sueltas. Las piezas, incluyendo los forros, se "unen" después, es decir, se cosen o pegan. Pueden también realizarse las operaciones de perforado, abertura de ojales, etc. Para hacer la parte inferior, las suelas, plantillas, tacones y viras se cortan en máquinas giratorias que utilizan cuchillas de corte sueltas, o en prensas de moldeado de suelas. Los tacones se hacen por compresión de tiras de cuero o madera, etc. El fondo se nivela, se le da forma, se alisa y se estampa. Las partes superiores e inferiores se unen por último y luego se cosen, pegan, se clavan o se atornillan. Después de estas operaciones se les da forma y se

nivelan entre rodillos. El acabado final del zapato incluye el dar cera, color, rociado, pulido y empaquetado (UIB, 2003).

En el proceso de fabricación del calzado se utilizan adhesivos y productos químicos, que llevan en su composición un gran contenido de disolventes orgánicos, los cuales constituyen la principal fuente de riesgos tóxicos.

La amplia gama comercial de adhesivos existentes en el mercado, utilizados en la industria del calzado, hace que el hombre se encuentre expuesto a ambientes contaminados por los disolventes orgánicos presentes en la composición de los adhesivos, pudiéndose dar exposiciones de corta o larga duración a concentraciones grandes o pequeñas (Quintanilla y Sánchez, 1990).

Los disolventes orgánicos se definen como todo compuesto orgánico volátil (COVs) que se utilice solo o en combinación con otros agentes, sin sufrir ningún cambio químico, para disolver materias primas, productos o materiales residuales, o se utilice como agente de limpieza para disolver la suciedad, o como disolvente, como medio de dispersión, o como modificador de la viscosidad, como agente tensoactivo, plastificante o protector (RD 117/2003).



Los riesgos para la salud asociados a la emisión de COVs a partir del uso de disolventes orgánicos se derivan de sus propiedades volátiles, liposolubles, tóxicas e inflamables.

El carácter volátil de los disolventes hace que éstos se evaporen rápidamente en el aire, alcanzando concentraciones importantes en espacios confinados. Los riesgos mayores para el ser humano se producen por la absorción de éstos a través de la piel y por inhalación. El contacto directo con la piel permite que el disolvente pase a la sangre, causando efectos inmediatos y a más largo plazo. La inhalación constituye la vía de exposición más peligrosa, porque los pulmones son muy eficaces en distribuir éstas o cualquier otra sustancia, por todo el cuerpo pudiéndose inhalar concentraciones muy elevadas en plazo breve, siendo esta vía, además, particularmente difícil de controlar.

Los disolventes orgánicos son liposolubles, es decir, que una vez que se introducen en el organismo tienen afinidad por los tejidos grasos y no suelen disolverse en agua, aunque sus metabolitos sí son hidrosolubles. Por la vía de inhalación, recorren las vías respiratorias, de donde pasan a la sangre y de ahí a los diferentes órganos, donde tienden a acumularse. Con el

paso del tiempo las concentraciones acumuladas pueden alcanzar niveles que representen un riesgo para la persona y, en particular, para un feto durante su desarrollo embrionario (Dahpnia, 1998).

Entre los disolventes más utilizados en el proceso de fabricación del calzado destaca el n-hexano por el efecto neurotóxico, debido a su principal metabolito la 2,5-hexanodiona (2,5-HD), que produce una neuropatía central-periférica distal (Spencer y Schaumburg, 1976) llamada neuropatía desmielinizante de origen tóxico por n-hexano y conocida comúnmente como “parálisis del calzado”.

Junto con el n-hexano se utilizan otros disolventes que contribuyen en la neurotoxicidad. Entre los disolventes más utilizados se encuentran el tolueno, los xilenos y las cetonas.

Los riesgos de neurotoxicidad de dichos productos han sido evidenciados por la incidencia de casos de polineuritis tóxica en los trabajadores del calzado de diversos países, en diferentes épocas.

Este tipo de neuropatías se observaron por primera vez durante los años sesenta y setenta en trabajadores de manufacturas del calzado, marroquinería y laminados de polietileno de EEUU (Herskowitz y cols., 1971), Japón (Yamada, 1964), Marruecos (Cavigneaux, 1972) y diversos países europeos, entre los que destacan Italia y Francia (Isotti y Saraval, 1957; Leoni, 1967; Contamin y cols., 1960)

La aparición de este tipo de neuropatías en nuestro país viene ligado al cambio tecnológico producido en la fabricación del calzado entre los años 1953 a 1958, periodo en el cual se introducen las técnicas de pegado que sustituyen paulatinamente a las técnicas tradicionales de cosido y clavado. En 1970, se producen los primeros casos de polineuropatías en trabajadores empleados en la fabricación del calzado de distintas provincias españolas, principalmente en Alicante, que desarrollaron esta intoxicación (Bermejillo, 1971).

Posteriormente, en Girona, en el año 1972, se dan 14 casos, en Zaragoza, en el año 1973, se dan 23 casos, en Murcia, se producen dos episodios, uno en 1980 con 5 casos y otro en 1985 con 3 casos (asociados al empleo de n-hexano en una fábrica de bolsos y de calzados respectivamente) y en Mallorca hubo otro episodio con 5 casos, en el año 1987.

En 1994 se produjeron 2 brotes, uno en La Rioja, con 4 personas afectadas por inhalación de un tóxico en trabajadores cuya actividad era el pegado del calzado con utilización

de pegamento que en su composición contenía n-hexano. El segundo brote fue declarado en Aragón, que afectó a 4 personas.

En 1998 se declararon 3 brotes de polineuropatía periférica. El primer brote ocurrió en Barcelona con 17 personas afectadas. El segundo brote en Alicante (Villena) con 10 personas afectadas, en una empresa de aparado del calzado, expuestas al n-hexano que contenía el adhesivo utilizado para el pegado de las piezas del calzado. No se utilizaban ninguna medida de protección, ni colectiva (aparatos o cabinas de extracción de aire) ni individual (mascarillas, guantes). Y el tercer brote en Albacete, con 3 casos por exposición a un adhesivo para calzado deportivo en cuya composición figuraba el n-hexano en alta concentración, utilizado sin ninguna medida de protección (cabinas de encolado con extracción localizada, mascarillas, etc.) (García y cols., 1998).

La industria del calzado en España, desde sus inicios, se ha caracterizado por tener una estructura descentralizada con pequeñas unidades de producción, un alto número de contratos temporales y unas condiciones de seguridad y salud laboral deficientes. El predominio de pequeñas empresas, con locales reducidos, mal ventilados y carentes de sistemas de aspiración, jornadas de trabajo de larga duración y elevados ritmos, productividad, etc. incrementan los riesgos de exposición a sustancias volátiles. Otro factor a considerar es el fenómeno de la economía sumergida que puede llegar a representar el 50% de los trabajadores donde las condiciones de trabajo, como cabe suponer, son totalmente irregulares (Cardona y cols., 2005). Junto con la precariedad laboral, que supone que muchos trabajadores estén expuestos a cambios de trabajo y rotaciones muy frecuentes que condicionan exposiciones muy variadas a productos tóxicos y normalmente en condiciones de utilización bastante inadecuadas (Mancheño e Izquierdo, 2008), la escasa cultura preventiva de los empresarios, el desconocimiento general por parte de los trabajadores de los efectos que puede ocasionar la utilización de sustancias tóxicas, puede dar lugar a una posible pérdida de la salud de los trabajadores y a la aparición de enfermedades laborales.

1.2. TOXICOLOGÍA DE LOS DISOLVENTES.

El organismo humano es un complejo sistema biológico que está organizado en diversos niveles, desde el molecular-celular hasta los tejidos y órganos. Es un sistema abierto que intercambia materia y energía con su medio ambiente a través de numerosas reacciones bioquímicas que están en equilibrio dinámico. El medio ambiente puede estar contaminado por diversos tóxicos. Cuando las moléculas o iones tóxicos penetran en ese sistema férreamente coordinado desde el medio en que un individuo trabaja o vive pueden verse

perturbados reversible o irreversiblemente, los procesos bioquímicos normales de la célula, incluso pueden producirse lesiones y muerte de la célula.

El proceso de penetración de un tóxico desde el medio ambiente hasta los lugares en que va a producir su efecto tóxico dentro del organismo puede dividirse en tres fases (Figura 2):

1. **La fase de exposición**, que comprende todos los procesos que se producen entre diversos tóxicos y/o la influencia que tienen sobre ellos los factores ambientales (luz, temperatura, humedad, etc.). Los tóxicos pueden sufrir transformaciones químicas, degradación, biodegradación (por microorganismos) y desintegración.
2. **La fase toxicocinética** que comprende la absorción de los tóxicos en el organismo y todos los procesos subsiguientes: transporte por los fluidos corporales, distribución y acumulación en tejidos y órganos, biotransformación en metabolitos y eliminación del organismo (excreción) de los tóxicos.
3. **La fase toxicodinámica** que se refiere a la interacción de los tóxicos (moléculas, iones, coloides) con lugares de acción específicos en las células o dentro de ellas -receptores-, con el resultado último de un efecto tóxico (Djuric, 2001).

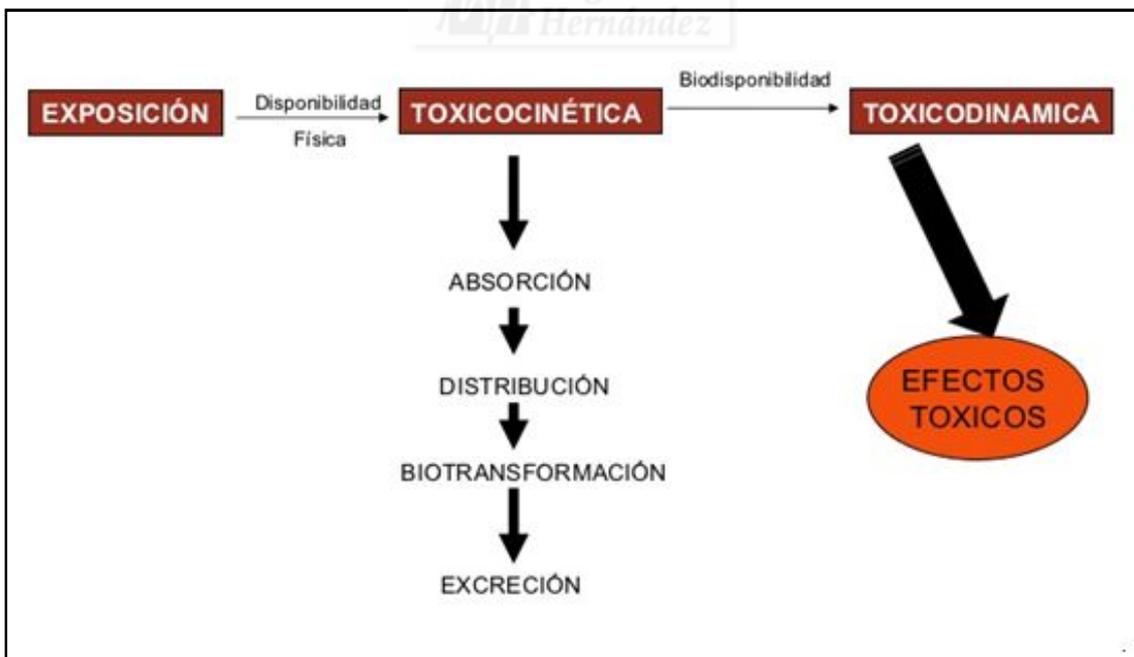


Figura 2. Fases y características del fenómeno tóxico. Fuente: Angel, 2009.

1.2.1. EXPOSICIÓN

Se debe entender que existe exposición a un agente químico cuando dicho agente esté presente en el lugar de trabajo y se produzca un contacto del mismo con el trabajador, normalmente por inhalación o por vía dérmica, pero también por vía digestiva o parenteral. No existe exposición por tanto, si el agente químico presente en el lugar de trabajo no está en contacto con el trabajador (Agún y cols., 2011).

1.2.2. TOXICOCINÉTICA

El efecto de un tóxico depende de la concentración del mismo en el órgano diana, es decir, el lugar selectivo donde ejercen su acción. La concentración alcanzada en el órgano diana depende, a su vez, del proceso toxicocinético o conjunto de procesos mediante los que el organismo actúa sobre la sustancia tóxica que se resume en los siguientes pasos:

- Absorción.
- Distribución.
- Biotransformación o metabolismo.
- Eliminación.

Si la fracción absorbida del producto químico es pequeña o la velocidad de absorción es baja, es de esperar, obtener sólo una pequeña concentración del mismo en el órgano diana y por lo tanto, en este caso no resultaría significativamente tóxico. De igual forma, la distribución de los productos químicos en el cuerpo humano influye en su toxicidad; si éstos se concentran en un órgano distinto al órgano diana, contribuiría a disminuir su toxicidad.

La biotransformación, afecta también marcadamente la toxicidad de muchos productos químicos. La biotrasformación, puede resultar en la formación de una sustancia menos tóxica o más tóxica. El proceso de biotrasformación por el organismo y su velocidad, son factores importantes en la determinación de la concentración del tóxico encontrado en el órgano diana. Por supuesto, cuanto más rápido sea eliminado un producto químico del organismo, menor será su concentración en el órgano diana, resultando menos tóxico (Klaassen, 1986).

Además, la velocidad con que una sustancia química es excretada depende, a su vez, de la distribución y biotransformación. Si la sustancia química es distribuida y almacenada en tejido adiposo, es probable que la eliminación sea lenta porque no está disponible para su eliminación. Además, muchas sustancias químicas, como la mayoría de los disolventes, son

muy liposolubles y no pueden ser excretadas hasta que se haya biotransformado a un producto hidrosoluble.

1.2.2.1. ABSORCIÓN

La absorción es el proceso por el cual los tóxicos pasan del medio exterior al sistema sanguíneo, y de aquí a los diferentes órganos y tejidos. Los disolventes orgánicos pueden ser absorbidos principalmente a través de tres vías:

- **Vía pulmonar o respiratoria:** En el caso de los disolventes la vía respiratoria es la más importante, siendo la inhalación la principal vía de exposición laboral. La absorción inhalatoria depende de las propiedades físico-químicas de los agentes y de la configuración anatómo-fisiológica de la vía respiratoria.

Por lo general, los disolventes orgánicos son líquidos volátiles cuyos vapores son solubles en lípidos y de ahí se absorben bien por la membrana alvéolo capilar, pasando fácilmente a través de los pulmones hasta entrar en la sangre por un mecanismo de difusión pasiva desde una zona donde el xenobiótico se encuentra a elevadas concentraciones, hasta la zona interna donde esta concentración es mucho menor o nula. En el paso del alveolo a la sangre la difusión se realiza en la dirección de la menor presión, tendiendo a un equilibrio a ambos lados. Cuando la presión es mayor en el aire alveolar que en la sangre capilar, el tóxico penetra; cuando se invierten las presiones, el tóxico sale, se exhala. Es decir, las sustancias que penetran por vías respiratorias se expulsan también por esta vía.

En la difusión puede intervenir también la temperatura, ya que a mayor temperatura mayor es la solubilidad del gas en el líquido sanguíneo.

La cantidad de tóxico inhalada va a depender fundamentalmente de la concentración ambiental, del tiempo de exposición y del esfuerzo físico realizado. Debido a que la actividad física incrementa la velocidad pulmonar y el flujo de sangre, también lo hace de la misma forma la cantidad del disolvente que llega a los alvéolos, así como la cantidad absorbida.

La retención pulmonar, o captación (porcentaje de la dosis inhalada que se retiene y absorbe) de la mayor parte de los disolventes orgánicos varía del 40 al 80 por ciento en reposo. Con los niveles de ejercicio físico que se encuentran con frecuencia en los sitios de trabajo, se eleva la captación pulmonar de muchos de los disolventes en 2 a 3 veces comparada con la del reposo (Mancheño e Izquierdo, 2008).

- **Vía percutánea o dérmica:** La absorción de un tóxico por la piel se realiza a través de dos vías: por soluciones de continuidad que representan las glándulas sebáceas, sudoríparas y folículos pilosos o atravesando la epidermis.

Cuando hay una solución de continuidad en la piel, como quemaduras, lesiones alérgicas o heridas, la penetración es fácil y el tóxico entra rápidamente en contacto con la dermis.

Para atravesar la epidermis, la principal barrera que debe traspasar el tóxico es el estrato córneo, que está formado por una capa de células muertas. Toda la epidermis es avascular y las sustancias deben difundirse, atravesando varias capas hasta llegar a la dermis vascularizada. El único mecanismo que lo hace posible es la difusión. Las sustancias polares pueden penetrar disolviéndose en las prolongaciones de proteínas. Las sustancias apolares lo hacen por los lípidos que existen entre los filamentos proteicos. Afortunadamente, la piel no es muy permeable por la barrera lipídica. Sin embargo, algunos productos químicos pueden ser absorbidos por la piel en cantidad suficiente para producir efectos sistémicos.

La facilidad con que una sustancia se absorbe a través de la piel depende fundamentalmente de sus propiedades químicas (capacidad de disolverse en agua o en grasas) y del estado más o menos estropeado de la propia piel. Depende también de los hábitos higiénicos de los trabajadores. La solubilidad en lípidos de los disolventes orgánicos da lugar a que, tras el contacto directo, sean absorbidos en mayor o menor medida por la piel. No obstante, la absorción percutánea también depende de la solubilidad en agua y de la volatilidad. Los disolventes solubles en lípidos y agua se absorben con gran facilidad por la piel. Las sustancias muy volátiles se absorben peor, porque tienden a evaporarse de la piel, a menos que se impida la evaporación por oclusión con guantes o ropa (Mancheño e Izquierdo, 2008).

- **Vía digestiva:** Ligada fundamentalmente al hábito o prácticas incorrectas, tales como beber, comer y fumar en el puesto de trabajo, siendo los disolventes ingeridos a través de la boca por contacto con las manos, bebidas, alimentos y cigarrillos contaminados.

Tras su absorción por cualquiera de las vías señaladas, el tóxico se distribuye en el organismo según sus afinidades y provoca lesiones en los órganos diana (Mancheño e Izquierdo, 2008).

1.2.2.2. DISTRIBUCIÓN

Una vez se ha producido la absorción del tóxico, la sangre lo distribuye por todo el organismo, siendo en los vasos capilares donde se produce el intercambio de las sustancias con los órganos o sistemas.

La cantidad de tóxico que circulará por la sangre dependerá de:

- La facilidad de absorción de la vía de entrada.
- Velocidad del flujo sanguíneo.
- Coeficiente de solubilidad del tóxico en la sangre.
- Equilibrio con los depósitos de acumulación y de fijación.

Los tóxicos pueden acumularse en los tejidos por los que tengan mayor afinidad, que pueden o no coincidir con el lugar donde ejercen su acción tóxica. Esta acumulación aumenta el tiempo de permanencia del tóxico en el organismo, prolongándose los efectos que produce tras cesar la exposición, debido a la liberación progresiva del producto acumulado, ya que el tóxico acumulado está en equilibrio con el tóxico de la sangre y se va liberando a medida que se metaboliza o elimina (Agún y cols., 2011).

El coeficiente de hidro-liposolubilidad condiciona el almacenamiento del tóxico en determinados tejidos y órganos. Los tóxicos hidrosolubles se distribuirán de acuerdo con la riqueza en agua del tejido: el cerebro, sangre, riñón; mientras que los liposolubles se fijarán a órganos ricos en grasas como el sistema nervioso y el tejido adiposo. En el caso de los hidrosolubles su estancia en el organismo será más breve ya que serán eliminados rápidamente vía renal.

En vista de que los disolventes orgánicos son lipofílicos, tienden a distribuirse a los tejidos ricos en grasas como el tejido adiposo, el sistema nervioso y el hígado. Debido a que la distribución se realiza por la sangre y a que las barreras de la membrana entre la sangre y los tejidos suelen ser ricas en lípidos, los disolventes, también, se distribuyen hacia órganos con gran irrigación, como el músculo cardíaco y el esquelético. Las personas con mayor cantidad de tejido adiposo acumulan mayores cantidades de disolvente con el tiempo y, en consecuencia, excretan mayores cantidades a menor velocidad una vez que cesa la exposición. Casi todos los disolventes atraviesan la placenta y también llegan a la leche materna (Mancheño e Izquierdo, 2008).

1.2.2.3. BIOTRANSFORMACIÓN O METABOLISMO

En la biotransformación de un tóxico tienen lugar distintos procesos bioquímicos: oxidación, reducción, hidrólisis. Además, también, se producen reacciones de conjugación en las que se obtienen moléculas solubles para ser eliminadas vía renal.

La biotransformación se realiza principalmente en el hígado, pudiendo producirse, también, en el riñón y el pulmón.

La biotransformación puede entenderse como un proceso necesario para la supervivencia. Protege al organismo de la toxicidad impidiendo que se acumulen en él sustancias nocivas. Sin embargo, en ese proceso pueden formarse, como productos intermedios, metabolitos reactivos que son potencialmente nocivos. Este fenómeno se denomina activación metabólica. De esta manera, la biotransformación puede también inducir toxicidad (Holmberg y cols., 2001).

Por tanto, la biotransformación o metabolismo son las transformaciones del compuesto dentro del organismo antes de ser eliminado. Muchos de los disolventes han de ser transformados (metabolizados) por una o varias reacciones, a productos más solubles para facilitar así su eliminación por el organismo. Pero en ocasiones la biotransformación puede generar la formación de un derivado o metabolito más tóxico que el original, por ejemplo el n-hexano da lugar a la 2,5 hexanodiona, que es el metabolito que da lugar al efecto neurotóxico (Mancheño e Izquierdo, 2008).

1.2.2.4. ELIMINACIÓN

La eliminación es la desaparición de una sustancia del cuerpo.

La eliminación de los disolventes se produce, bien a partir de la exhalación de los compuestos sin cambios o a través de la eliminación de los metabolitos por orina o la combinación de ambos mecanismos (Mancheño e Izquierdo, 2008).

En conclusión, respecto a su toxicocinética, los disolventes orgánicos son en general volátiles en condiciones normales, aunque la volatilidad varíe de unos a otros. Por tanto, la principal vía de exposición en el ámbito industrial es la inhalación. La tasa de absorción por la pared alveolar pulmonar es mucho más alta que por la pared del tracto gastrointestinal.

Cuando se absorben estos disolventes, una parte se exhala con la respiración sin sufrir biotransformación alguna, pero la mayor parte se distribuye por los órganos y tejidos ricos en lípidos como consecuencia de su lipofilia. La biotransformación tiene lugar principalmente en

el hígado (y, en menor grado, en otros órganos), haciéndose la molécula de disolvente más hidrófila, normalmente por un proceso de oxidación seguido de conjugación, y siendo excretada por los riñones a la orina en forma de metabolitos. Una pequeña parte se puede eliminar sin cambios por la orina (Ikeda, 2001).

1.2.3. TOXICONIDAMIA Y EFECTOS TÓXICOS

La toxicodinamia estudia los efectos de los agentes tóxicos sobre el organismo, en distintas condiciones de exposición y los mecanismos a través de los cuales llegan a producirse (Obiols y Guardino, 2001).

La exposición a disolventes orgánicos puede originar **efectos a corto plazo o agudos**, causados por una exposición a una cantidad elevada de disolvente, o **efectos a largo plazo [o crónicos]** causados por exposiciones frecuentes y durante un largo periodo de tiempo. Los efectos provocados a corto plazo son fundamentalmente:

- Irritación de ojos, nariz y garganta.
- El contacto con la piel puede provocar eczema e irritación cutánea, ya que los disolventes disuelven las propias grasas de la piel.
- Sensación de somnolencia provocada por su efecto narcótico sobre el sistema nervioso central. Si la exposición se prolonga, los disolventes provocan mareos, mayor somnolencia, una sensación de embriaguez y náuseas. Si la exposición persiste, puede acarrear pérdida del conocimiento y hay peligro de muerte.
- Náuseas, vómitos, mareos.
- Dolores de cabeza.

Estas alteraciones son reversibles si cesa la exposición.

Los efectos a largo plazo son causados por una exposición frecuente a los disolventes, día tras día y en un periodo largo de tiempo, generalmente a cantidades menores a las que producen los efectos evidentes a corto plazo.

Los efectos crónicos a largo plazo pueden ser igualmente letales, pero no tan evidentes ya que al principio no son más que “quejas diarias”, como ojos que lagrimean, mareos, depresiones, capacidad reducida de comprender las cosas, etc. Muchas veces estos síntomas son atribuidos a la edad, a los hábitos sociales o a otras causas subjetivas exteriores.

A largo plazo los disolventes pueden tener efectos tóxicos en casi todos los órganos del cuerpo humano:

- **Efectos neurotóxicos:** se produce un efecto depresivo del sistema nervioso central que provoca una sensación anestésica o de embriaguez, generalmente reversible.
Los síntomas pueden comenzar con dolores de cabeza, mareos, náuseas, falta de apetito, vómitos, cansancio, sensación de embriaguez. Cuando la exposición dura años, los síntomas pueden perfilarse como cansancio crónico, dolores de cabeza continuos, vértigos, etc.
También pueden producir daños duraderos con síntomas semejantes a los de la edad avanzada (aunque a menudo se trata de trabajadores con 40 o más años). Estos trabajadores sufren cambios de personalidad, se vuelven irritables, hiperexcitados, coléricos y tienen crisis depresivas. También pueden tener una disminución de la atención y de la concentración, fatiga y disminución de la memoria.
- **Efectos sistémicos:** alteraciones en órganos o sistemas específicos como el riñón, el hígado, el corazón o los pulmones.
 - A nivel renal se pueden producir lesiones que en casos graves pueden llegar a provocar insuficiencia renal.
 - A nivel hepático se producen síntomas digestivos como pérdida de apetito, náuseas, mal sabor de boca e incluso algún disolvente puede producir cáncer de hígado.
 - Alteraciones del ritmo cardíaco, como taquicardia.
 - Dificultad respiratoria como consecuencia de bronquitis crónica y enfisema.
- **Lesiones en médula ósea:** anemias y leucemias.
- **Efectos en la piel:** los disolventes desengrasan y secan la piel, provocando dermatosis o eczemas. Los efectos dañinos dependen en gran medida del tipo de disolvente y del tiempo de exposición. Hay que evitar dañar la piel con disolventes orgánicos que eliminan la capa sebácea natural que sirve de barrera contra sustancias corrosivas e irritantes.
- **Efectos cancerígenos:** algunos disolventes pueden producir o potenciar el desarrollo de cánceres.
- **Efectos sobre la reproducción:** determinados disolventes afectan a las células femeninas y masculinas (óvulos y esperma) y pueden causar esterilidad, cambios en los genes transmitidos por la madre o el padre a su descendencia, así como malformaciones en el feto.
- Pueden producirse trastornos de la menstruación como resultado de desarreglos de mecanismos hormonales controlados por el cerebro.

- **Efectos sobre el feto:** la exposición a algunos disolventes durante el embarazo pueden provocar abortos, partos prematuros, niños con bajo peso al nacer y malformaciones congénitas.

Durante la lactancia pueden transmitirse al bebé por la leche materna.

Hay que señalar que la mayoría de las enfermedades producidas por los disolventes están recogidas como enfermedad profesional en el grupo 1 del Real Decreto 1299/2006: “enfermedades profesionales producidas por agentes químicos”, aunque también en los grupos 5 y 6 del citado decreto, referidos a enfermedades de la piel y agentes carcinogénicos (Mancheño e Izquierdo, 2008).

Efectos combinados debidos a la exposición múltiple.

Aunque en ocasiones se utilizan sustancias puras, lo más habitual en la industria es el uso de productos que contienen mezclas de disolventes.

La exposición a agentes químicos no suele ser aislada. Normalmente los trabajadores están expuestos a un conjunto de disolventes que interactúan con el medio ambiente y con el organismo humano en una diversidad de escenarios de exposición. La evaluación del riesgo que cada disolvente puede generar para la salud humana debe contemplar la exposición total a la misma; es decir, la suma de las exposiciones parciales a una misma sustancia o a múltiples sustancias (Mancheño e Izquierdo, 2008).

También, en el medio ambiente profesional y/o general, las personas suelen estar expuestas simultánea o consecutivamente a diversos agentes físicos y químicos. Hay que tener en cuenta también que algunas personas toman fármacos, fuman, consumen alcohol y alimentos que contienen aditivos, etc. Esto significa que lo más frecuente es que se produzca una exposición múltiple. Los agentes físicos y químicos pueden interactuar entre sí en cada fase de los procesos toxicocinéticos y/o toxicodinámicos, con el resultado de tres posibles efectos:

1. **Independiente.** Cada agente produce un efecto distinto debido a que sus mecanismos de acción son distintos.
2. **Sinérgico.** El efecto combinado es mayor que el de cada agente por separado. Aquí se pueden distinguir dos tipos: a) aditivo, cuando el efecto combinado es igual a la suma de los efectos producidos por separado por cada agente, y b) potenciador, cuando el efecto combinado es mayor que la suma de los efectos individuales.

3. **Antagonista.** El efecto combinado es menor que la suma de los efectos individuales. Este último es muy raro que ocurra.

No obstante, raras veces se estudian los efectos combinados, al tratarse de estudios muy complejos por la combinación de diversos factores y agentes.

Cabe concluir que cuando el organismo humano está expuesto de manera simultánea o consecutiva a dos o más tóxicos es necesario considerar la posibilidad de que existan algunos efectos combinados, que pueden acelerar o desacelerar los procesos toxicocinéticos (Djuric, 2001).

1.3. n-HEXANO

1.3.1. FICHA INTERNACIONAL DE SEGURIDAD QUÍMICA



Fichas Internacionales de Seguridad Química

HEXANO

ICSC: 0279



HEXANO
n-Hexano
C₆H₁₄
Masa molecular: 86.2

Nº CAS 110-54-3
Nº RTECS MN9275000
Nº ICSC 0279
Nº NU 1208
Nº CE 601-037-00-0



TIPOS DE PELIGRO/ EXPOSICION	PELIGROS/ SINTOMAS AGUDOS	PREVENCION	PRIMEROS AUXILIOS/ LUCHA CONTRA INCENDIOS
INCENDIO	Altamente inflamable.	Evitar las llamas, NO producir chispas y NO fumar.	Polvo, AFFF, espuma, dióxido de carbono.
EXPLOSION	Las mezclas vapor/aire son explosivas.	Sistema cerrado, ventilación, equipo eléctrico y de alumbrado a prueba de explosiones. NO utilizar aire comprimido para llenar, vaciar o manipular. Utilícense herramientas manuales no generadoras de chispas.	En caso de incendio: mantener fríos los bidones y demás instalaciones rociando con agua.
EXPOSICION			
• INHALACION	Vértigo, somnolencia, dolor de cabeza, embotamiento, náuseas, debilidad, pérdida del conocimiento.	Ventilación, extracción localizada o protección respiratoria.	Aire limpio, reposo y proporcionar asistencia médica.
• PIEL	Piel seca, enrojecimiento, dolor.	Guantes protectores.	Quitar las ropas contaminadas, aclarar y lavar la piel con agua y jabón y proporcionar asistencia médica.
• OJOS	Enrojecimiento, dolor.	Gafas ajustadas de seguridad, pantalla facial o protección ocular combinada con la protección respiratoria.	Enjuagar con agua abundante durante varios minutos (quitar las lentes de contacto si puede hacerse con facilidad) y proporcionar asistencia médica.
• INGESTION	Dolor abdominal, (para mayor información véase Inhalación).	No comer, ni beber, ni fumar durante el trabajo.	Enjuagar la boca, NO provocar el vómito, reposo y proporcionar asistencia médica.

DERRAMAS Y FUGAS	ALMACENAMIENTO	ENVASADO Y ETIQUETADO
Consultar a un experto. Eliminar toda fuente de ignición. Recoger, en la medida de lo posible, el líquido que se derrama y el ya derramado en recipientes herméticos, absorber el líquido residual en arena o absorbente inerte y trasladarlo a un lugar seguro. NO verterlo al alcantarillado, NO permitir que este producto químico se incorpore al ambiente. Protección personal: filtro respiratorio para gases y vapores orgánicos	A prueba de incendio. Separado de oxidantes fuertes. Mantener bien cerrado.	símbolo F símbolo Xn símbolo N R: 11-38-48/20-51/53-62-65-67 S: (2-)-9-16-29-33-36/37-61-62 Clasificación de Peligros NU: 3 Grupo de Envasado NU: II CE:

<p>ICSC: 0279 Preparada en el Contexto de Cooperación entre el IPCS y la Comisión de las Comunidades Europeas © CCE, IPCS, 2006</p>	
<p>Fichas Internacionales de Seguridad Química</p>	
<p>HEXANO ICSC: 0279</p>	
<p>D A T O S I M P O R T A N T E S</p>	<p>ESTADO FISICO; ASPECTO Líquido incoloro volátil, de olor característico.</p> <p>PELIGROS FISICOS El vapor es más denso que el aire y puede extenderse a ras del suelo; posible ignición en punto distante.</p> <p>PELIGROS QUIMICOS Reacciona con oxidantes fuertes, originando peligro de incendio y explosión. Ataca algunos plásticos, caucho y revestimientos</p> <p>LIMITES DE EXPOSICION TLV (como TWA): 50 ppm; 176 mg/m³ (piel) BEI (ACGIH 2004). LEP UE: 72 mg/m³, 20 ppm como TWA (UE 2006) MAK: Riesgo para el embarazo: grupo C (DFG 2004)</p> <p>VIAS DE EXPOSICION La sustancia se puede absorber por inhalación del vapor y por ingestión.</p> <p>RIESGO DE INHALACION Por evaporación de esta sustancia a 20°C se puede alcanzar bastante rápidamente una concentración nociva en el aire.</p> <p>EFFECTOS DE EXPOSICION DE CORTA DURACION La sustancia irrita la piel. La ingestión del líquido puede originar aspiración dentro de los pulmones con riesgo de neumonitis química. La exposición a altas concentraciones podría causar disminución del estado de alerta.</p> <p>EFFECTOS DE EXPOSICION PROLONGADA O REPETIDA El contacto prolongado o repetido con la piel puede producir dermatitis. La sustancia puede afectar al sistema nervioso periférico, dando lugar a polineuropatías. La experimentación animal muestra que esta sustancia posiblemente cause efectos tóxicos en la reproducción humana.</p>
<p>PROPIEDADES FISICAS</p>	<p>Punto de ebullición: 69°C Punto de fusión: -95°C Densidad relativa (agua = 1): 0.7 Solubilidad en agua, g/100 ml a 20 °C: 0.0013 Presión de vapor, kPa a 20°C: 17 Densidad relativa de vapor (aire = 1): 3.0</p> <p>Densidad relativa de la mezcla vapor/aire a 20°C (aire = 1): 1.3 Punto de inflamación: -22°C (c.c.) Temperatura de autoignición: 225°C Límites de explosividad, % en volumen en el aire: 1.1-7.5 Coeficiente de reparto octanol/agua como log Pow: 3.9</p>
<p>DATOS AMBIENTALES</p>	<p>Esta sustancia es tóxica para los organismos acuáticos.</p> 
<p>NOTAS</p>	
<p>Está indicado examen médico periódico dependiendo del grado de exposición.</p> <p style="text-align: right;">Ficha de emergencia de transporte (Transport Emergency Card): TEC (R)-30S1208 Código NFPA: H 1; F 3; R 0;</p>	
<p>INFORMACION ADICIONAL</p>	
<p>FISQ: 3-131 HEXANO</p>	<p>Los valores LEP pueden consultarse en línea en la siguiente dirección: http://www.insht.es/</p>
<p>ICSC: 0279 HEXANO</p> <p>© CCE, IPCS, 2006</p>	
<p>NOTA LEGAL IMPORTANTE:</p>	<p>Ni la CCE ni la IPCS ni sus representantes son responsables del posible uso de esta información. Esta ficha contiene la opinión colectiva del Comité Internacional de Expertos del IPCS y es independiente de requisitos legales.</p>
<p>© INSHT</p>	

Figura 3. Ficha internacional de seguridad química del n-hexano. Fuente: INSHT, 2006a.

1.3.2. GENERALIDADES Y USOS DEL N-HEXANO

El n-hexano es un hidrocarburo alifático (alcano) con 6 átomos de carbono. Es un líquido incoloro y volátil, de olor característico. Es insoluble en agua, soluble en la mayoría de disolventes orgánicos y muy soluble en alcohol. Su fórmula química es $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ (o lo que es lo mismo C_6H_{14}).

El n-hexano se obtiene a partir del gas natural o en el cracking del petróleo y se separa por destilación fraccionada del resto de los alcanos volátiles. Se emplea extensamente como disolvente en numerosos procesos industriales y forma parte de la composición de innumerables productos comerciales, como son: colas, barnices, pinturas, etc.

El n-hexano comercial es una mezcla de isómeros de hexano con pequeñas cantidades de ciclopentano, ciclohexano, pentano y heptano. Contiene una cantidad de n-hexano que oscila entre 20% y 80%.

El n-hexano está presente en la gasolina en una concentración máxima del 2%. Puede encontrarse también como trazas en el gas natural. El n-hexano puro sólo está disponible comercialmente para fines especializados, tales como agente de reacción en laboratorios. (INSHT, 2007a).

1.3.3. TOXICOCINÉTICA DEL N-HEXANO

1.3.3.1. ABSORCIÓN

El n-hexano puede penetrar principalmente en el organismo por dos vías: vía respiratoria o vía dérmica. Sea cual sea la vía, la absorción es lenta.

Las intoxicaciones profesionales se producen fundamentalmente como consecuencia de la inhalación de los vapores de este hidrocarburo. Además ha sido señalado por algunos autores (Spencer y Schaumburg, 1981; Couri y Milks, 1982; Jorgensen y Cohr, 1981) y demostrado por otros (Cardona y cols., 1993) que la vía dérmica puede contribuir, cuando no se utilizan las medidas higiénicas adecuadas, a una mayor absorción del compuesto que puede representar incluso un 50% de la dosis total absorbida.

1.3.3.2. DISTRIBUCIÓN

En animales de experimentación, el n-hexano se absorbe y se distribuye rápidamente a través de los pulmones (Dahl y cols., 1988).

El coeficiente de distribución de n-hexano es aproximadamente 0,8-1,0 entre sangre y aire a 27°C y los niveles máximos en sangre se producen en menos de 1 hora después de la inhalación o exposición percutánea. De hecho, las medidas de la concentración en equilibrio de n-hexano en el aire espirado han demostrado el paso de los pulmones a la sangre de una fracción del n-hexano inhalado de entre el 5,6 y el 15 %. Hay una relación lineal entre la concentración en sangre venosa y la concentración en aire alveolar. En su distribución alcanza el sistema nervioso central y periférico. Se han encontrado niveles especialmente elevados en los nervios periféricos (Baker y Rickert, 1981). También se ha encontrado en bazo, hígado y hueso. El n-hexano tiene gran afinidad por los tejidos ricos en lípidos. La acumulación de n-hexano en estos tejidos dependerá de la concentración de lípidos en ellos. Se acumulan 4 mg de hexano por gramo de lípidos.

Para estudiar la distribución del n-hexano y sus metabolitos, Perbellini y cols. describieron la construcción de un modelo matemático basado en la toxicocinética fisiológica (PBTK) compuesto por ocho compartimentos funcionalmente descritos del cuerpo (Perbellini y cols., 1990, 1986, 1985a)(Figura 4). El primero de los compartimentos representa el n-hexano en pulmones; el segundo compartimento corresponde a tejidos altamente vascularizados, el tercero al tejido muscular, el cuarto el tejido graso, el quinto el lugar de metabolización y otros tres compartimentos importantes que se corresponden con biotransformación, agua y compartimentos urinarios. El esquema que se presenta a continuación, muestra el catabolismo del n-hexano, con la producción de 2,5-hexanodiona y su posterior transferencia al agua y a los compartimentos urinarios. Se supone que el producto químico establece instantáneamente un equilibrio entre el aire alveolar y la sangre venosa y que, a continuación se lleva a cabo el equilibrio con cada compartimiento del tejido. En el modelo se considera teóricamente que el hígado es el único sitio en el que se forman metabolitos de n-hexano, y se asume que todas las constantes de velocidad son de primer orden (Perbellini y cols., 1986).

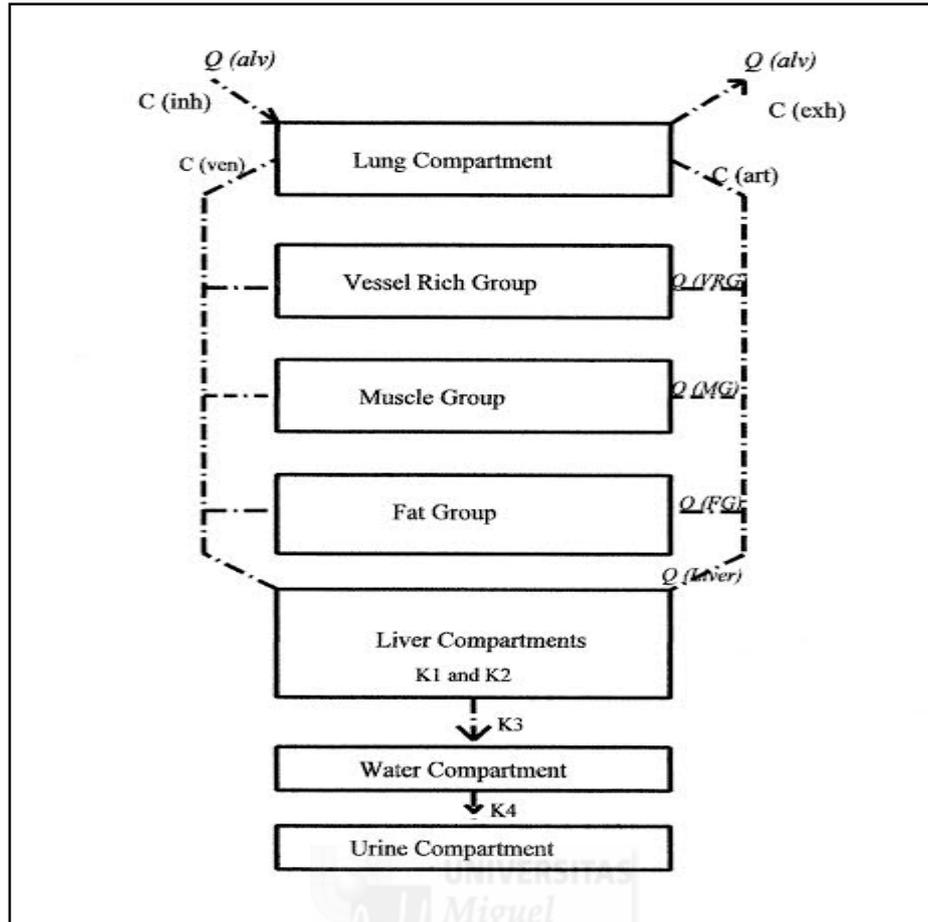


Figura 4. Modelo PBTK para la distribución de n-hexano en el organismo y la excreción urinaria de 2,5 hexanodiona. Fuente: Perbellini y cols., 1986.

El modelo también muestra que la exposición ocupacional a n-hexano produce altas concentraciones urinarias de 2,5-HD, las cuales van aumentando a lo largo de la semana.

El estudio de Perbellini y cols. (1990) llamó la atención sobre la persistencia del n-hexano en el compartimento de grasa y reportó una semivida de 64 horas en este grupo de tejidos. Esta semivida sugiere que el n-hexano acumulado en la grasa no podría ser completamente excretado antes del comienzo de la siguiente semana de trabajo, y que cerca de la excreción completa de n-hexano en grasa requeriría más de 10 días sin exposición adicional.

1.3.3.3. METABOLISMO

El n-hexano se transporta al hígado que es el lugar donde se lleva a cabo el metabolismo. Los metabolitos que se forman en el hígado serán transportados a través de la sangre a distintos órganos y tejidos incluyendo el propio hígado, los riñones y el cerebro (EPA, 2005).

Es importante conocer en profundidad el metabolismo del n-hexano ya que es precisamente su principal metabolito, la 2,5-HD, el que ejerce el efecto tóxico dando lugar al desarrollo de neuropatías.

El n-hexano tiene diferentes rutas metabólicas, unas conducen a la formación de metabolitos, entre ellos, la 2,5-HD y otros producen su degradación hasta la formación de CO₂ (Figura 5). Durante la biotransformación el organismo es capaz de inactivar los compuestos potencialmente tóxicos mediante su transformación en metabolitos hidroxilados que pueden conjugarse para formar glucoronidos, sulfatos u otras moléculas excretables en la orina o bilis sin sufrir otras biotransformaciones y sin dar lugar a otras reacciones toxicológicas, como es el caso de la 4,5-dihidroxi-2-hexanona (4,5-DH-2-HX), es un metabolito no tóxico que se encuentra en la orina en forma conjugada. Cabe enfatizar que éste se encuentra en equilibrio con el metabolito 2,5-HD por lo que en ciertas condiciones, principalmente en condiciones ácidas, puede dar lugar a la formación del metabolito tóxico.

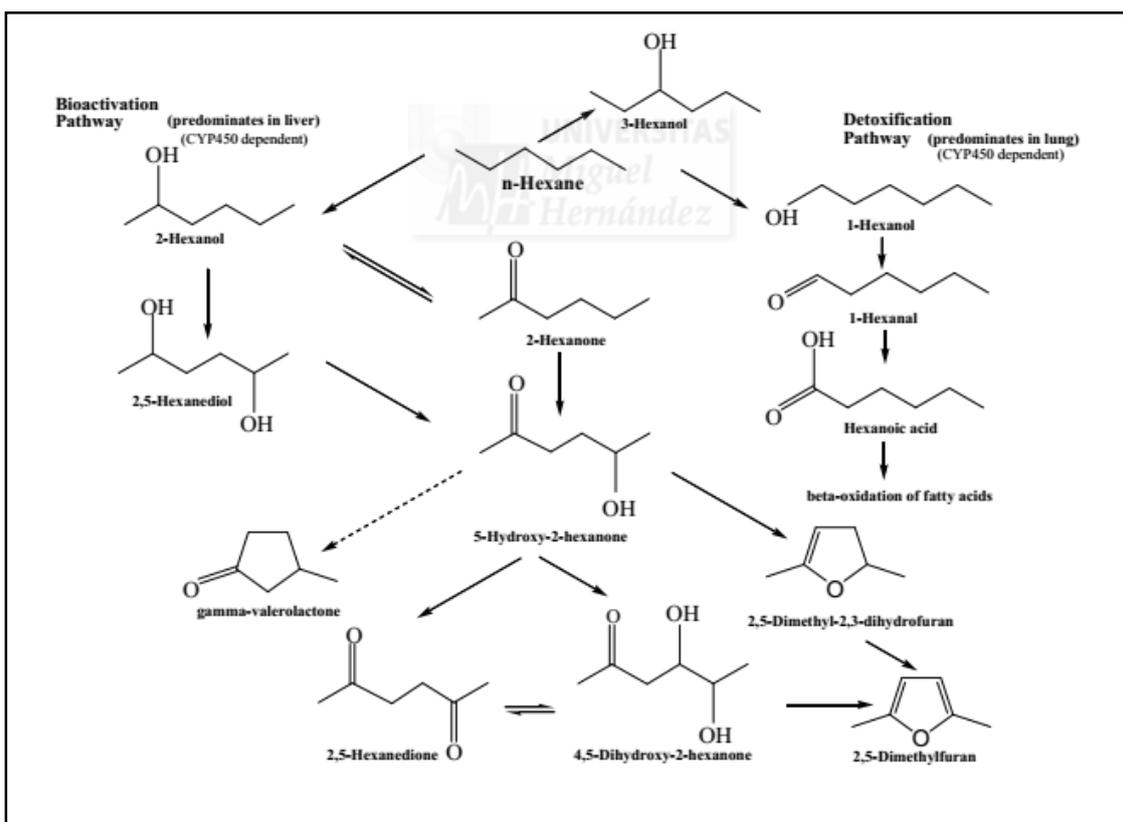


Figura 5. Ruta metabólica del n-hexano. Fuente EPA, 2005.

A partir de los años setenta, ante la novedad de que una sustancia tan ampliamente usada como el n-hexano, de la que se creía conocer perfectamente su toxicología, pudiera dar lugar a este fenómeno tóxico, fueron muchos los investigadores que dirigieron su interés en

conocer los mecanismos toxicocinéticos, toxicodinámicos y neurológicos ocasionados por el n-hexano.

Estudios realizados sobre el metabolismo de este disolvente, por equipos de investigadores entre los que cabe destacar a Di Vincenzo y cols. (1976 y 1977) y a Couri y cols. (1978), permitieron la caracterización de cada uno de los metabolitos en sangre y orina. La aportación más importante de estos ensayos fue el descubrimiento de la 2,5-HD, como principal metabolito del n-hexano en humanos.

La 2,5-HD ha sido estudiada por diversos autores, de hecho está muy documentada su acción neurológica en animales de experimentación. Krasavage y cols. (1980) obtienen unos resultados que les permiten sugerir que la capacidad neurotóxica de este disolvente está en función de su conversión cuantitativa a 2,5-HD durante el proceso de biotransformación, al ensayar experimentalmente con ratas sobre la relativa neurotoxicidad del n-hexano.

En términos generales, la mayoría de los autores están de acuerdo con la teoría de Krasavage, según la cual el potencial neurotóxico del n-hexano es proporcional a los niveles en suero de 2,5-HD producida en el metabolismo, por ello proponen la determinación de este metabolito en la orina de los trabajadores expuestos para el control biológico de la exposición al disolvente (Perbellini y cols., 1981a, 1981b y 1985b; Ahonen y Schimberg, 1988; Iwata y cols., 1983; Brunet y cols., 1986). De esta forma, la 2,5-HD se establece como indicador biológico que permite valorar el grado de exposición, o en su caso de intoxicación, de los trabajadores expuestos. Además, conocidas las propiedades fisicoquímicas de la 2,5-HD es aconsejable realizar la determinación analítica en orina, ya que su vida media es tan corta que los niveles en sangre disminuyen rápidamente y dado el caso, podrían no ser nada representativos del índice de exposición o intoxicación.

Además de la 2,5-HD otros metabolitos identificados del n-hexano son 1-hexanol, 2-hexanol, 3-hexanol, 5-hidroxi-2-hexanona, 2,5-hexanodiol, γ -valerolactona, 2,5 dimetilfurano y 4,5-dihidroxi-2-hexanona.

1.3.3.4. ELIMINACIÓN

La eliminación del n-hexano puede ocurrir tanto vía respiratoria, inalterado después de la exposición y vía renal, mediante la eliminación de los metabolitos de n-hexano producidos en el proceso metabólico, en orina.

1.3.4. TOXICODINAMIA Y EFECTOS TÓXICOS

Los efectos neurológicos son probablemente la mayor evidencia de la toxicidad del n-hexano. Las principales alteraciones provocadas por el n-hexano, debido a su metabolito, la 2,5 HD, son a nivel del sistema nervioso; primero afecta a los axones de mayor longitud y diámetro del sistema nervioso periférico (SNP) y más tardíamente a los del sistema nervioso central (SNC). La sintomatología clínica observable consiste en alteraciones funcionales sensomotrices que enmascaran con frecuencia la detección de los daños producidos en el SNC. Tal situación ha llevado a calificar esta neuropatía como una axonopatía central-periférica distal (Spencer y Schaumburg, 1976).

Los síntomas clínicos consisten en alteraciones funcionales sensoriales y motoras que se inician en las extremidades inferiores y que posteriormente aparecen en las superiores y que enmascaran con frecuencia la detección de los daños producidos en el SNC. Los síntomas frecuentes son pérdida de tacto, sensación de vibración y térmica que pueden estar acompañadas de pérdidas del reflejo tendinoso. En los casos más graves existe debilidad de los músculos distales de manos y pies.

El curso de la enfermedad es, en general, muy lento. Después de la aparición de los primeros síntomas, suele producirse un deterioro del cuadro clínico por agravamiento de la deficiencia motora de las regiones afectadas en un principio y su extensión a aquellas que hasta entonces se habían mantenido intactas. Este deterioro puede persistir varios meses después de haber cesado la exposición. En casos muy graves aparece parálisis motora ascendente con deficiencia funcional de los músculos respiratorios. La recuperación puede durar entre 1 y 2 años; generalmente es completa, aunque en algunos casos persiste la disminución de los reflejos tendinosos, en particular los del tendón de Aquiles pese a un estado de salud aparentemente bueno. En casos graves de intoxicación con n-hexano, se han observado síntomas en el sistema nervioso central (defectos de la función visual o de la memoria) relacionados con una degeneración del núcleo visual y las estructuras hipotalámicas, que pueden ser permanentes (EPA, 2005).

1.4. TOLUENO

1.4.1. FICHA INTERNACIONAL DE SEGURIDAD QUÍMICA

Fichas Internacionales de Seguridad Química			
TOLUENO		ICSC: 0078	
		Octubre 2002	
Metilbenceno Fenilmetano		Toluol	
CAS:	108-88-3	C₆H₅CH₃ / C₇H₈	 
RTECS:	XS5250000	Masa molecular: 92,1	
NU:	1294		
CE Índice Anexo I:	601-021-00-3		
CE / EINECS:	203-625-9		
TIPO DE PELIGRO / EXPOSICIÓN	PELIGROS AGUDOS / SÍNTOMAS	PREVENCIÓN	PRIMEROS AUXILIOS / LUCHA CONTRA INCENDIOS
INCENDIO	Altamente inflamable.	Evitar las llamas, NO producir chispas y NO fumar.	Polvo, AFFF, espuma, dióxido de carbono.
EXPLOSIÓN	Las mezclas vapor/aire son explosivas.	Sistema cerrado, ventilación, equipo eléctrico y de alumbrado a prueba de explosión. Evitar la generación de cargas electrostáticas (p. ej., mediante conexión a tierra). NO utilizar aire comprimido para llenar, vaciar o manipular. Utilícense herramientas manuales no generadoras de chispas.	En caso de incendio: mantener fríos los bidones y demás instalaciones rociando con agua.
EXPOSICIÓN		¡HIGIENE ESTRICTA! ¡EVITAR LA EXPOSICIÓN DE MUJERES (EMBARAZADAS)!	
Inhalación	Tos. Dolor de garganta. Vértigo. Somnolencia. Dolor de cabeza. Náuseas. Pérdida del conocimiento.	Ventilación, extracción localizada o protección respiratoria.	Aire limpio, reposo. Proporcionar asistencia médica.
Piel	Piel seca. Enrojecimiento.	Guantes de protección.	Quitar las ropas contaminadas. Aclarar y lavar la piel con agua y jabón. Proporcionar asistencia médica.
Ojos	Enrojecimiento. Dolor.	Gafas ajustadas de seguridad	Enjuagar con agua abundante durante varios minutos (quitar las lentes de contacto si puede hacerse con facilidad), después proporcionar asistencia médica.
Ingestión	Sensación de quemazón. Dolor abdominal. (Ver Inhalación).	No comer, ni beber, ni fumar durante el trabajo.	Enjuagar la boca. NO provocar el vómito. Proporcionar asistencia médica.
DERRAMES Y FUGAS		ENVASADO Y ETIQUETADO	
¡Evacuar la zona de peligro en caso de grandes derrames! Consultar a un experto en caso de grandes derrames. Eliminar toda fuente de ignición. Ventilar. Recoger el líquido procedente de la fuga en recipientes precintables. Absorber el líquido residual en arena o absorbente inerte y trasladarlo a un lugar seguro. NO verterlo en el alcantarillado. NO permitir que este producto químico se incorpore al ambiente. Protección personal: equipo autónomo de respiración en caso de grandes derrames.		Clasificación UE Símbolo: F, Xn R: 11-38-48/20-63-65-67 S: (2-)36/37-46-62 Clasificación NU Clasificación de Peligros NU: 3 Grupo de Envasado NU: II	
RESPUESTA DE EMERGENCIA		ALMACENAMIENTO	
Ficha de Emergencia de Transporte (Transport Emergency Card): TEC (R)-30S1294. Código NFPA: H2; F3; R0;		A prueba de incendio. Separado de oxidantes fuertes.	
IPCS International Programme on Chemical Safety	  		 
Preparada en el Contexto de Cooperación entre el IPCS y la Comisión Europea © IPCS, CE 2003			

Fichas Internacionales de Seguridad Química	
TOLUENO	ICSC: 0078
DATOS IMPORTANTES	
<p>ESTADO FÍSICO; ASPECTO: Líquido incoloro, de olor característico.</p> <p>PELIGROS FÍSICOS: El vapor se mezcla bien con el aire, formándose fácilmente mezclas explosivas. Como resultado del flujo, agitación, etc., se pueden generar cargas electrostáticas.</p> <p>PELIGROS QUÍMICOS: Reacciona violentamente con oxidantes fuertes, originando peligro de incendio y explosión.</p> <p>LÍMITES DE EXPOSICIÓN: TLV: 50 ppm como TWA; (piel); A4 (no clasificable como cancerígeno humano); BEI establecido; (ACGIH 2004). MAK: Riesgo para el embarazo: grupo C; (DFG 2004). LEP UE: 192 mg/m³, 50 ppm como TWA; 384 mg/m³, 100 ppm como STEL (piel) (EU 2006).</p>	<p>VÍAS DE EXPOSICIÓN: La sustancia se puede absorber por inhalación, a través de la piel y por ingestión.</p> <p>RIESGO DE INHALACIÓN: Por evaporación de esta sustancia a 20 °C se puede alcanzar bastante rápidamente una concentración nociva en el aire.</p> <p>EFFECTOS DE EXPOSICIÓN DE CORTA DURACIÓN: La sustancia irrita los ojos y el tracto respiratorio. La sustancia puede afectar al sistema nervioso central. La ingestión del líquido puede dar lugar a la aspiración del mismo por los pulmones y a la consiguiente neumonitis química. La exposición a altas concentraciones puede producir arritmia cardíaca y pérdida del conocimiento.</p> <p>EFFECTOS DE EXPOSICIÓN PROLONGADA O REPETIDA: El líquido desengrasa la piel. La sustancia puede afectar a sistema nervioso central. La exposición a esta sustancia puede potenciar el daño auditivo causado por la exposición a ruido. La experimentación animal muestra que esta sustancia posiblemente cause efectos tóxicos en la reproducción humana.</p>
PROPIEDADES FÍSICAS	
<p>Punto de ebullición: 111 °C Punto de fusión: -95 °C Densidad relativa (agua = 1): 0,87 Solubilidad en agua: ninguna Presión de vapor, kPa a 25 °C: 3,8 Densidad relativa de vapor (aire = 1): 3,1</p>	<p>Densidad relativa de la mezcla vapor/aire a 20 °C (aire = 1): 1,01 Punto de inflamación: 4 °C c.c. Temperatura de autoignición: 480 °C Límites de explosividad, % en volumen en el aire: 1,1-7,1 Coeficiente de reparto octanol/agua como log Pow: 2,69</p>
DATOS AMBIENTALES	
La sustancia es tóxica para los organismos acuáticos.	
NOTAS	
Está indicado un examen médico periódico dependiendo del grado de exposición. El consumo de bebidas alcohólicas aumenta el efecto nocivo. Esta ficha ha sido parcialmente actualizada en octubre de 2004: ver Clasificación UE, Respuesta de Emergencia, y en octubre de 2006: ver Límites de exposición.	
INFORMACIÓN ADICIONAL	
Límites de exposición profesional (INSHT 2016):	
VLA-ED: 50 ppm; 192 mg/m ³	
VLA-EC: 100 ppm, 384 mg/m ³	
VLB: 0,5 mg/L en orina de o-cresol; 1,6 g/g creatinina en orina de ácido hipúrico; 0,05 mg/L en sangre; 0,08 mg/L en orina.	
Notas: vía dérmica. Esta sustancia tiene establecidas restricciones a la fabricación, comercialización o al uso especificadas en el Reglamento REACH.	
Nota legal	Esta ficha contiene la opinión colectiva del Comité Internacional de Expertos del IPCS y es independiente de requisitos legales. Su posible uso no es responsabilidad de la CE, el IPCS, sus representantes o el INSHT, autor de la versión española.
© IPCS, CE 2003	

Figura 6. Ficha internacional de seguridad química del tolueno. Fuente: INSHT, 2003.

1.4.2. GENERALIDADES Y USOS DEL TOLUENO

El tolueno es un líquido incoloro con un olor característico. Es muy poco soluble en agua (0.05 g/100 ml), miscible con éter, acetona, etanol, cloroformo, ácido acético glacial, disulfuro de carbono y aceites. Su fórmula química es $C_6H_5CH_3$. Existe en forma natural en el petróleo crudo y en el árbol tolú. También se produce durante la elaboración de gasolina y de otros combustibles a partir de petróleo crudo y en la obtención de coque a partir de carbón. El tolueno tiene una producción mundial de entre 5 a 10 millones de toneladas al año. Es un aditivo del petróleo y está presente en todo el mundo, en muchas ocasiones, junto con otros disolventes. Cuando arde produce gases irritantes, corrosivos y/o tóxicos.

En cuanto a su reactividad, el tolueno es bastante estable cuando se encuentra en condiciones normales, pero cuando el vapor se mezcla bien con el aire puede formar fácilmente mezclas explosivas.

El tolueno se utiliza como disolvente de aceites, resinas, caucho natural (mezclado con ciclohexano) y sintético, alquitrán de hulla, asfalto, brea y acetilcelulosas (en caliente, mezclado con etanol). También, se utiliza como disolvente y diluyente de pinturas, revestimientos, caucho, resinas, diluyente en lacas nitrocelulósicas, en adhesivos y como diluyente de las tintas de fotograbado. El tolueno se encuentra en mezclas que se utilizan como productos de limpieza en distintas industrias y en artesanía. También, se utiliza en la fabricación de detergentes y cuero artificial y es una importante materia prima para síntesis orgánica como ácido benzoico, cloruro de benci-lo y diisocianato de tolueno (INSHT, 2007b).

El tolueno se adiciona a los combustibles como antidetonante y es el producto de partida en la síntesis del TNT (2,4,6-trinitrotolueno), un explosivo de gran potencia.

A pesar de todas las características, el tolueno se considera un producto biodegradable lo que lo hace útil para la eliminación de los vapores en los biofiltros. Pero aunque es biodegradable es bastante tóxico para los sistemas de vida acuática, por lo que es peligroso en este ámbito.

1.4.3. TOXICOCINÉTICA DEL TOLUENO

1.4.3.1. ABSORCIÓN.

La absorción del tolueno en el organismo se puede producir a través de diferentes vías: respiratoria, dérmica o por ingestión.

La absorción del tolueno tiene lugar principalmente por inhalación de los vapores y por contacto con la piel cuando se encuentra en forma líquida. La absorción del vapor del tolueno por la piel es despreciable (Piotrowski, 1967).

Los ensayos experimentales en animales y seres humanos indican que los vapores de tolueno en aire se absorben bien por el tracto respiratorio tras su inhalación (INSHT, 2007b).

La importancia de esta vía de entrada radica en la gran superficie de absorción de los alveolos pulmonares que expone al tóxico cerca de 80 m² y la débil barrera de protección de los alveolos, así como su íntimo contacto con el torrente circulatorio, por lo que el tolueno llegará con más rapidez a la sangre que por otras vías.

En el caso de la absorción del tolueno por vía gastrointestinal o ingestión la cantidad de tolueno absorbida por cada órgano del tracto gastrointestinal depende del tiempo de contacto, del área de absorción y la partición entre la membrana lipídica y otros lípidos del tracto gastrointestinal (Pérez y Miranda, 2014).

El tolueno líquido se absorbe bien por el tracto gastrointestinal y presenta un grado limitado de absorción a través de la piel (INSHT, 2007b).

1.4.3.2. DISTRIBUCIÓN

El tolueno absorbido se distribuye por todo el cuerpo, pero presenta una especial afinidad con los tejidos grasos; el tolueno puede atravesar la placenta y alcanzar al feto e incluso puede llegar a la leche materna (INSHT, 2007b).

Se acumula rápidamente en el cerebro y posteriormente se deposita en otros tejidos en función de su contenido en lípidos, alcanzando la concentración más alta en el tejido adiposo, seguido por la médula ósea, riñones, hígado, y sangre (Mercado, 2004; ATSDR, 2015). Al incrementarse la circulación sanguínea por ejercicio físico se producen condiciones favorables para una mayor absorción en el tejido musculo esquelético, y se observa una disminución de tolueno en hígado, riñones y tracto gastrointestinal (Pérez y Miranda, 2014).

1.4.3.3. METABOLISMO

El tolueno se metaboliza en el hígado, de este modo se puede eliminar con mayor facilidad del organismo (Figura 7). Su metabolización se puede dar de dos maneras, que son:

1. El tolueno se transforma en ácido hipúrico y ácido benzoilglucurónico que se elimina por la orina.

2. El tolueno se transforma en isómeros o cresol eliminados también por la orina.

La vida media biológica del tolueno en la sangre y aire alveolar es de unas 20 horas (Mercado, 2004; Klaassen, 2001).

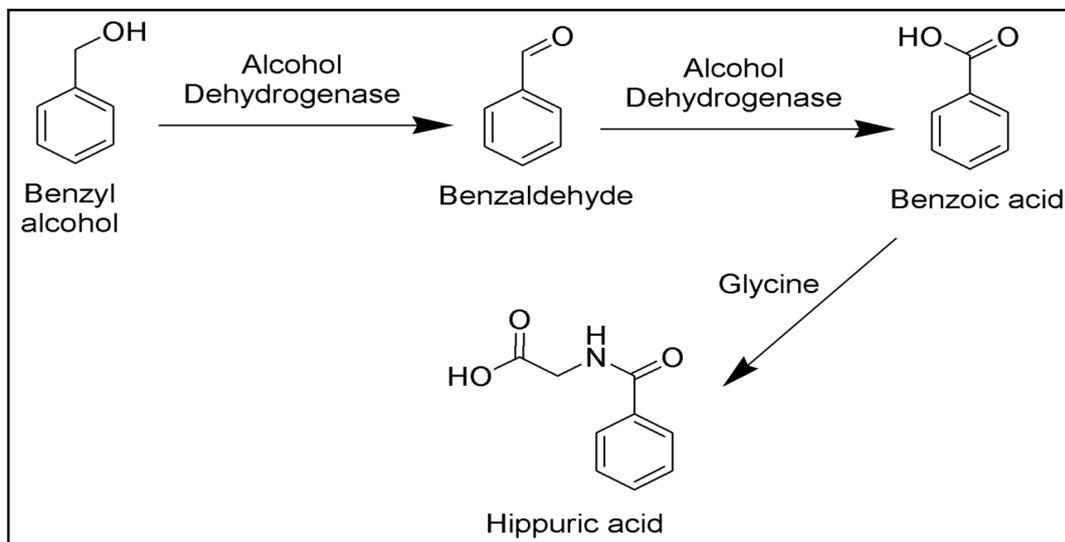


Figura 7. Ruta metabólica del tolueno. Fuente: ATSDR, 2015.

1.4.3.4. ELIMINACIÓN

La eliminación del tolueno se produce por vía renal y por vía respiratoria, aproximadamente entre el 7% y el 20% del tolueno absorbido se excreta inalterado por el aire espirado (Carlsson 1982; Leung y Paustenbach, 1988; Löf y cols., 1993), mientras que un 80% se excreta por vía urinaria. El principal metabolito, el ácido hipúrico se elimina por la orina.

Cabe destacar que un 75% del tolueno es eliminado dentro de las 12 primeras horas.

1.4.4. TOXICODINAMIA Y EFECTOS TÓXICOS.

El tolueno ejerce su principal acción tóxica en el sistema nervioso central (SNC). El tolueno actúa como depresivo del SNC tanto para los animales como para los seres humanos (Figura 8). La exposición laboral o la exposición intencionada a concentraciones superiores o iguales a 200 ppm de este disolvente están asociadas con dolores de cabeza, depresión, descoordinación, pérdida transitoria de memoria y disminución del tiempo de respuesta.

Como tóxico agudo el tolueno produce narcosis del SNC. La inhalación de 100 a 200 ppm se asocia con dolor de cabeza y una ligera irritación transitoria del tracto respiratorio superior, 400 ppm con ligera irritación de ojos y lagrimeo, y 600 ppm, con lasitud y ligeras

náuseas. La inhalación de 800 ppm causa irritación inmediata de ojos y tracto respiratorio, somnolencia, mareos y ataxia (INSHT, 2007b).

El tolueno líquido provoca cierta irritación de la piel y de los ojos por contacto directo, y la gravedad de los efectos depende de la duración de la exposición. Los vapores de tolueno en el aire provocan síntomas de irritación ocular y del tracto respiratorio superior en seres humanos; el conjunto de datos disponibles sobre estos efectos apuntan a un umbral de irritación situado en aproximadamente 75-80 ppm (288-300 mg/m³). El tolueno no presenta propiedades de sensibilización de la piel o del tracto respiratorio (INSHT, 2007b).

	CONCENTRACIÓN DE TOLUENO (ppm)	EFFECTOS
TOXICIDAD AGUDA	100-200	Dolor de cabeza y ligera irritación del tracto respiratorio superior
	400	Ligera irritación de ojos y lagrimeo
	600	Irritación de ojos y vías respiratorias, mareos
TOXICIDAD CRÓNICA	800	Irritación de ojos y tracto respiratorio, somnolencia, mareos, ataxia
	50-200	Dolor de cabeza, pérdida de apetito
	200-500	Aumento de la respuesta de reacción, pérdida de la memoria transitoria
	500	Debilidad, palpitaciones, aumento de la capacidad de respuesta

Figura 8. Efectos tóxicos del tolueno. Fuente: INSHT, 2007b.

1.5. XILENOS

1.5.1. FICHAS INTERNACIONALES DE SEGURIDAD QUÍMICA.

1.5.1.1. ORTO-XILENO (o-XILENO)

Fichas Internacionales de Seguridad Química			
o-XILENO			ICSC: 0084 Marzo 2002
CAS:	95-47-6	orto-Xileno	
RTECS:	ZE2450000	1,2-Dimetilbenceno	
NU:	1307	o-Xilol	
CE Índice Anexo I:	601-022-00-9	C ₆ H ₄ (CH ₃) ₂ / C ₈ H ₁₀	
CE / EINECS:	202-422-2	Masa molecular: 106.2	
TIPO DE PELIGRO / EXPOSICIÓN	PELIGROS AGUDOS / SÍNTOMAS	PREVENCIÓN	PRIMEROS AUXILIOS / LUCHA CONTRA INCENDIOS
INCENDIO	Inflamable.	Evitar las llamas, NO producir chispas y NO fumar.	Polvo, agua pulverizada, espuma, dióxido de carbono,
EXPLOSIÓN	Por encima de 32°C pueden formarse mezclas explosivas vapor/aire.	Por encima de 32°C, sistema cerrado, ventilación y equipo eléctrico a prueba de explosión. Evitar la generación de cargas electrostáticas (por ejemplo, mediante conexión a tierra).	En caso de incendio: mantener fríos los bidones y demás instalaciones rociando con agua.
EXPOSICIÓN		¡HIGIENE ESTRICTA! ¡EVITAR LA EXPOSICIÓN DE MUJERES (EMBARAZADAS)!	
Inhalación	Vértigo. Somnolencia. Dolor de cabeza. Náuseas.	Ventilación, extracción localizada o protección respiratoria.	Aire limpio, reposo. Proporcionar asistencia médica.
Piel	Piel seca. Enrojecimiento.	Guantes de protección.	Quitar las ropas contaminadas. Aclarar y lavar la piel con agua y jabón.
Ojos	Enrojecimiento. Dolor.	Gafas de protección de seguridad.	Enjuagar con agua abundante durante varios minutos (quitar las lentes de contacto si puede hacerse con facilidad), después proporcionar asistencia médica.
Ingestión	Sensación de quemazón. Dolor abdominal (para mayor información, véase Inhalación).	No comer, ni beber, ni fumar durante el trabajo.	Enjuagar la boca. NO provocar el vómito. Proporcionar asistencia médica.
DERRAMES Y FUGAS		ENVASADO Y ETIQUETADO	
Ventilar. Eliminar toda fuente de ignición. Recoger, en la medida de lo posible, el líquido que se derrama y el ya derramado en recipientes herméticos. Absorber el líquido residual en arena o absorbente inerte y trasladarlo a un lugar seguro. NO permitir que este producto químico se incorpore al ambiente. (Protección personal complementaria: Filtro respiratorio para vapores orgánicos y gases).		Clasificación UE Símbolo: Xn R: 10-20/21-38 S: (2-)25 Nota: C Clasificación NU Clasificación de Peligros NU: 3 Grupo de Envasado NU: III	
RESPUESTA DE EMERGENCIA		ALMACENAMIENTO	
Ficha de emergencia de transporte (Transport Emergency Card): TEC (R)-30S1307-III Código NFPA: H 2; F 3; R 0;		A prueba de incendio. Separado de oxidantes fuertes y ácidos fuertes.	
Preparada en el Contexto de Cooperación entre el IPCS y la Comisión Europea © CE, IPCS, 2005			
			

Fichas Internacionales de Seguridad Química	
o-XILENO	
ICSC: 0084	
DATOS IMPORTANTES	
<p>ESTADO FÍSICO; ASPECTO Líquido incoloro, de olor característico.</p> <p>PELIGROS FÍSICOS Como resultado del flujo, agitación, etc., se pueden generar cargas electrostáticas.</p> <p>PELIGROS QUÍMICOS Reacciona con ácidos fuertes y oxidantes fuertes.</p> <p>LÍMITES DE EXPOSICIÓN TLV: 100 ppm como TWA; 150 ppm como STEL; A4; BEI establecido (ACGIH 2001). UE OEL: 50 ppm como TWA; 100 ppm como STEL (piel) (EU 2000).</p>	<p>VÍAS DE EXPOSICIÓN La sustancia se puede absorber por inhalación, a través de la piel y por ingestión.</p> <p>RIESGO DE INHALACIÓN Por evaporación de esta sustancia a 20°C se puede alcanzar bastante lentamente una concentración nociva en el aire.</p> <p>EFFECTOS DE EXPOSICIÓN DE CORTA DURACIÓN La sustancia irrita los ojos y la piel. La sustancia puede afectar al sistema nervioso central. La ingestión del líquido puede dar lugar a la aspiración del mismo por los pulmones y la consiguiente neumonitis química.</p> <p>EFFECTOS DE EXPOSICIÓN PROLONGADA O REPETIDA El líquido desengrasa la piel. La sustancia puede afectar al sistema nervioso central. La exposición a esta sustancia puede potenciar el daño auditivo causado por la exposición a ruido. La experimentación animal muestra que esta sustancia posiblemente cause efectos tóxicos en la reproducción humana.</p>
PROPIEDADES FÍSICAS	
<p>Punto de ebullición: 144°C Punto de fusión: -25°C Densidad relativa (agua = 1): 0,88 Solubilidad en agua: ninguna Presión de vapor, kPa a 20°C: 0,7 Densidad relativa de vapor (aire = 1): 3,7</p>	<p>Densidad relativa de la mezcla vapor/aire a 20°C (aire = 1): 1,02 Punto de inflamación: 32°C c.c. Temperatura de autoignición: 463°C Límites de explosividad, % en volumen en el aire: 0,9-6,7 Coeficiente de reparto octanol/agua como log Pow: 3,12</p>
DATOS AMBIENTALES	
La sustancia es tóxica para los organismos acuáticos.	
NOTAS	
Está indicado examen médico periódico dependiendo del grado de exposición. Aplicar también las recomendaciones de esta ficha a xileno de grado técnico. Consultar también la ficha FISQ 0086 p-Xileno y FISQ 0085 m-Xileno. Esta ficha ha sido parcialmente actualizada en enero de 2008: ver Límites de exposición.	
INFORMACIÓN ADICIONAL	
<p>Límites de exposición profesional (INSHT 2014):</p> <p>VLA-ED: 50 ppm; 221 mg/m³</p> <p>VLA-EC: 100 ppm; 442 mg/m³</p> <p>Notas: vía dérmica.</p> <p>VLB: 1 g/g creatinina en orina de ácidos metilhipúricos.</p>	
NOTA LEGAL	Esta ficha contiene la opinión colectiva del Comité Internacional de Expertos del IPCS y es independiente de requisitos legales. Su posible uso no es responsabilidad de la CE, el IPCS, sus representantes o el INSHT, autor de la versión española.
© IPCS, CE 2005	

Figura 9. Ficha internacional de seguridad química del o-xileno. Fuente: INSHT, 2005a.

1.5.1.2. META-XILENO (m-XILENO)

Fichas Internacionales de Seguridad Química			
m-XILENO			ICSC: 0085 Marzo 2002
CAS:	108-38-3	meta-Xileno	
RTECS:	ZE2275000	1,3-Dimetilbenceno	
NU:	1307	m-Xilol	
CE Índice Anexo I:	601-022-00-9	C ₆ H ₄ (CH ₃) ₂ / C ₈ H ₁₀	
CE / EINECS:	203-576-3	Masa molecular: 106.2	
TIPO DE PELIGRO / EXPOSICIÓN	PELIGROS AGUDOS / SÍNTOMAS	PREVENCIÓN	PRIMEROS AUXILIOS / LUCHA CONTRA INCENDIOS
INCENDIO	Inflamable.	Evitar las llamas, NO producir chispas y NO fumar.	Polvo, agua pulverizada, espuma, dióxido de carbono.
EXPLOSIÓN	Por encima de 27°C pueden formarse mezclas explosivas vapor/aire.	Por encima de 27°C, sistema cerrado, ventilación y equipo eléctrico a prueba de explosión. Evitar la generación de cargas electrostáticas (por ejemplo, mediante conexión a tierra).	En caso de incendio: mantener fríos los bidones y demás instalaciones rociando con agua.
EXPOSICIÓN		¡HIGIENE ESTRICTA!	
Inhalación	Vértigo. Somnolencia. Dolor de cabeza. Náuseas.	Ventilación, extracción localizada o protección respiratoria.	Aire limpio, reposo. Proporcionar asistencia médica.
Piel	Piel seca. Enrojecimiento.	Guantes de protección.	Quitar las ropas contaminadas. Aclarar y lavar la piel con agua y jabón.
Ojos	Enrojecimiento. Dolor.	Gafas de protección de seguridad.	Enjuagar con agua abundante durante varios minutos (quitar las lentes de contacto si puede hacerse con facilidad), después proporcionar asistencia médica.
Ingestión	Sensación de quemazón. Dolor abdominal (para mayor información, véase Inhalación).	No comer, ni beber, ni fumar durante el trabajo.	Enjuagar la boca. NO provocar el vómito. Proporcionar asistencia médica.
DERRAMES Y FUGAS		ENVASADO Y ETIQUETADO	
Ventilar. Eliminar toda fuente de ignición. Recoger, en la medida de lo posible, el líquido que se derrama y el ya derramado en recipientes herméticos. Absorber el líquido residual en arena o absorbente inerte y trasladarlo a un lugar seguro. NO permitir que este producto químico se incorpore al ambiente. (Protección personal complementaria: Filtro respiratorio para vapores orgánicos y gases).		Clasificación UE Símbolo: Xn R: 10-20/21-38 S: (2-)25 Nota: C Clasificación NU Clasificación de Peligros NU: 3 Grupo de Envasado NU: III	
RESPUESTA DE EMERGENCIA		ALMACENAMIENTO	
Código NFPA: H 2; F 3; R 0; Ficha de emergencia de transporte (Transport Emergency Card): TEC (R)-30S1307-III		A prueba de incendio. Separado de oxidantes fuertes y ácidos fuertes.	
Preparada en el Contexto de Cooperación entre el IPCS y la Comisión Europea © CE, IPCS, 2005			
 IPCS International Programme on Chemical Safety	 WHO	 ILO	 UNEP
	 MINISTERIO DE TRABAJO E INMIGRACION	 INSTITUTO NACIONAL DE SEGURIDAD E HIGIENE EN EL TRABAJO	

Fichas Internacionales de Seguridad Química	
m-XILENO	ICSC: 0085
DATOS IMPORTANTES	
<p>ESTADO FÍSICO; ASPECTO Líquido incoloro, de olor característico.</p> <p>PELIGROS FÍSICOS Como resultado del flujo, agitación, etc., se pueden generar cargas electrostáticas.</p> <p>PELIGROS QUÍMICOS Reacciona con ácidos fuertes y oxidantes fuertes.</p> <p>LÍMITES DE EXPOSICIÓN TLV: 100 ppm como TWA; 150 ppm como STEL; A4 BEI establecido (ACGIH 2001). UE OEL: 50 ppm como TWA; 100 ppm como STEL; (piel) (EU 2000).</p>	<p>VÍAS DE EXPOSICIÓN La sustancia se puede absorber por inhalación, a través de la piel y por ingestión.</p> <p>RIESGO DE INHALACIÓN Por evaporación de esta sustancia a 20°C se puede alcanzar bastante lentamente una concentración nociva en el aire.</p> <p>EFFECTOS DE EXPOSICIÓN DE CORTA DURACIÓN La sustancia irrita los ojos y la piel. La sustancia puede afectar al sistema nervioso central. La ingestión del líquido puede dar lugar a la aspiración del mismo por los pulmones y la consiguiente neumonitis química.</p> <p>EFFECTOS DE EXPOSICIÓN PROLONGADA O REPETIDA El líquido desengrasa la piel. La sustancia puede afectar al sistema nervioso central. La exposición a esta sustancia puede potenciar el daño auditivo causado por la exposición a ruido. La experimentación animal muestra que esta sustancia posiblemente cause efectos tóxicos en la reproducción humana.</p>
PROPIEDADES FÍSICAS	
<p>Punto de ebullición: 139°C Punto de fusión: -48°C Densidad relativa (agua = 1): 0,86 Solubilidad en agua: ninguna Presión de vapor, kPa a 20°C: 0,8 Densidad relativa de vapor (aire = 1): 3,7</p>	<p>Densidad relativa de la mezcla vapor/aire a 20°C (aire = 1): 1,02 Punto de inflamación: 27°C c.c. Temperatura de autoignición: 527°C Límites de explosividad, % en volumen en el aire: 1,1-7,0 Coeficiente de reparto octanol/agua como log Pow: 3,20</p>
DATOS AMBIENTALES	
La sustancia es tóxica para los organismos acuáticos.	
NOTAS	
Está indicado examen médico periódico dependiendo del grado de exposición. Aplicar también las recomendaciones de esta ficha a xileno de grado técnico. Consultar también la ficha FISQ 0084 o-Xileno y FISQ 0086 p-Xileno. Esta ficha ha sido parcialmente actualizada en enero de 2008: ver Límites de exposición.	
INFORMACIÓN ADICIONAL	
<p>Límites de exposición profesional (INSHT 2014):</p> <p>VLA-ED: 50 ppm; 221 mg/m³</p> <p>VLA-EC: 100 ppm; 442 mg/m³</p> <p>Notas: vía dérmica.</p> <p>VLB: 1 g/g creatinina en orina de ácidos metilhipúricos.</p>	
NOTA LEGAL	Esta ficha contiene la opinión colectiva del Comité Internacional de Expertos del IPCS y es independiente de requisitos legales. Su posible uso no es responsabilidad de la CE, el IPCS, sus representantes o el INSHT, autor de la versión española.
© IPCS, CE 2005	

Figura 10. Ficha internacional de seguridad química del m-xileno. Fuente: INSHT, 2005b.

1.5.1.3. PARA-XILENO (p-XILENO)

Fichas Internacionales de Seguridad Química			
p-XILENO			ICSC: 0086 Marzo 2002
CAS:	106-42-3	para-Xileno	
RTECS:	ZE2625000	1,4-Dimetilbenceno	
NU:	1307	p-Xilol	
CE Índice Anexo I:	601-022-00-9	C ₆ H ₄ (CH ₃) ₂ / C ₈ H ₁₀	
CE / EINECS:	203-396-5	Masa molecular: 106.2	
TIPO DE PELIGRO / EXPOSICIÓN	PELIGROS AGUDOS / SÍNTOMAS	PREVENCIÓN	PRIMEROS AUXILIOS / LUCHA CONTRA INCENDIOS
INCENDIO	Inflamable.	Evitar las llamas, NO producir chispas y NO fumar.	Polvo, agua pulverizada, espuma, dióxido de carbono.
EXPLOSIÓN	Por encima de 27°C pueden formarse mezclas explosivas vapor/aire.	Por encima de 27°C, sistema cerrado, ventilación y equipo eléctrico a prueba de explosión. Evitar la generación de cargas electrostáticas (por ejemplo, mediante conexión a tierra).	En caso de incendio: mantener fríos los bidones y demás instalaciones rociando con agua.
EXPOSICIÓN		¡HIGIENE ESTRICTA! ¡EVITAR LA EXPOSICIÓN DE MUJERES (EMBARAZADAS)! ¡EVITAR LA EXPOSICIÓN DE MUJERES (EMBARAZADAS)!	
Inhalación	Vértigo. Somnolencia. Dolor de cabeza. Náuseas.	Ventilación, extracción localizada o protección respiratoria.	Aire limpio, reposo. Proporcionar asistencia médica.
Piel	Piel seca. Enrojecimiento.	Guantes de protección	Quitar las ropas contaminadas. Aclarar y lavar la piel con agua y jabón.
Ojos	Enrojecimiento. Dolor.	Gafas de protección de seguridad.	Enjuagar con agua abundante durante varios minutos (quitar las lentes de contacto si puede hacerse con facilidad), después proporcionar asistencia médica.
Ingestión	Sensación de quemazón. Dolor abdominal (para mayor información, véase Inhalación).	No comer, ni beber, ni fumar durante el trabajo.	Enjuagar la boca. NO provocar el vómito. Proporcionar asistencia médica.
DERRAMES Y FUGAS		ENVASADO Y ETIQUETADO	
Ventilar. Eliminar toda fuente de ignición. Recoger, en la medida de lo posible, el líquido que se derrama y el ya derramado en recipientes herméticos. Absorber el líquido residual en arena o absorbente inerte y trasladarlo a un lugar seguro. NO permitir que este producto químico se incorpore al ambiente. (Protección personal complementaria: Filtro respiratorio para vapores orgánicos y gases).		Clasificación UE Símbolo: Xn R: 10-20/21-38 S: (2-)25 Nota: C Clasificación NU Clasificación de Peligros NU: 3 Grupo de Envasado NU: III	
RESPUESTA DE EMERGENCIA		ALMACENAMIENTO	
Ficha de emergencia de transporte (Transport Emergency Card): TEC (R)-30S1307-III Código NFPA: H 2; F 3; R 0;		A prueba de incendio. Separado de oxidantes fuertes y ácidos fuertes.	
Preparada en el Contexto de Cooperación entre el IPCS y la Comisión Europea © CE, IPCS, 2005			
			

Fichas Internacionales de Seguridad Química	
p-XILENO	
ICSC: 0086	
DATOS IMPORTANTES	
<p>ESTADO FÍSICO; ASPECTO Líquido incoloro, de olor característico.</p> <p>PELIGROS FÍSICOS Como resultado del flujo, agitación, etc., se pueden generar cargas electrostáticas.</p> <p>PELIGROS QUÍMICOS Reacciona con ácidos fuertes y oxidantes fuertes.</p> <p>LÍMITES DE EXPOSICIÓN TLV: 100 ppm como TWA; 150 ppm como STEL; A4 BEI establecido (ACGIH 2001). UE OEL: 50 ppm como TWA; 100 ppm como STEL; (piel) (EU 2000).</p>	<p>VÍAS DE EXPOSICIÓN La sustancia se puede absorber por inhalación, a través de la piel y por ingestión.</p> <p>RIESGO DE INHALACIÓN Por evaporación de esta sustancia a 20°C se puede alcanzar bastante lentamente una concentración nociva en el aire.</p> <p>EFFECTOS DE EXPOSICIÓN DE CORTA DURACIÓN La sustancia irrita los ojos y la piel. La sustancia puede afectar al sistema nervioso central. La ingestión del líquido puede dar lugar a la aspiración del mismo por los pulmones y la consiguiente neumonitis química.</p> <p>EFFECTOS DE EXPOSICIÓN PROLONGADA O REPETIDA El líquido desengrasa la piel. La sustancia puede afectar sistema nervioso central. La exposición a esta sustancia puede potenciar el daño auditivo causado por la exposición a ruido. La experimentación animal muestra que esta sustancia posiblemente cause efectos tóxicos en la reproducción humana.</p>
PROPIEDADES FÍSICAS	
<p>Punto de ebullición: 138°C Punto de fusión: 13°C Densidad relativa (agua = 1): 0,86 Solubilidad en agua: ninguna Presión de vapor, kPa a 20°C: 0,9 Densidad relativa de vapor (aire = 1): 3,7</p>	<p>Densidad relativa de la mezcla vapor/aire a 20°C (aire = 1): 1,02 Punto de inflamación: 27°C c.c. Temperatura de autoignición: 528°C Límites de explosividad, % en volumen en el aire: 1,1-7,0 Coeficiente de reparto octanol/agua como log Pow: 3,15</p>
DATOS AMBIENTALES	
La sustancia es tóxica para los organismos acuáticos.	
NOTAS	
Está indicado examen médico periódico dependiendo del grado de exposición. Aplicar también las recomendaciones de esta ficha a xileno de grado técnico. Consultar también la ficha FISQ 0084 o-Xileno y FISQ 0085 m-Xileno. Esta ficha ha sido parcialmente actualizada en enero de 2008: ver Límites de exposición.	
INFORMACIÓN ADICIONAL	
<p>Límites de exposición profesional (INSHT 2014):</p> <p>VLA-ED: 50 ppm; 221 mg/m³</p> <p>VLA-EC: 100 ppm; 442 mg/m³</p> <p>Notas: vía dérmica.</p> <p>VLB: 1 g/g creatinina en orina de ácidos metilhipúricos.</p>	
NOTA LEGAL	Esta ficha contiene la opinión colectiva del Comité Internacional de Expertos del IPCS y es independiente de requisitos legales. Su posible uso no es responsabilidad de la CE, el IPCS, sus representantes o el INSHT, auto de la versión española.
© IPCS, CE 2005	

Figura 11. Ficha internacional de seguridad química del p-xileno. Fuente: INSHT, 2005c.

1.5.2. GENERALIDADES Y USOS

El xileno, xilol o dimetilbenceno, es un derivado dimetilado del benceno. Según la posición relativa de los grupos metilo en el anillo bencénico, se diferencia entre orto-, meta-, o para-xileno (o con sus nombres sistemáticos 1,2- dimetilbenceno; 1,3-dimetilbenceno y 1,4-dimetilbenceno).

El xileno está presente en tres formas isómeras, orto-, meta- y para-xileno. El xileno de calidad técnica en es una mezcla que contiene un 60-70% de meta-xileno, un 10-25% de para-xileno, un 10-20% de orto-xileno, un 6-10% de etilbenceno y pequeñas cantidades de otros hidrocarburos.

Los isómeros del xileno son líquidos incoloros e inflamables con un característico olor dulzón. Son insolubles en agua, miscibles con alcohol etílico, éter dietílico y otros disolventes orgánicos (INSHT, 2011). La fórmula química de todos ellos, puesto que son isómeros, es $C_6H_4(CH_3)_2$.

Se obtienen del petróleo y se utilizan en gasolinas, en síntesis química y en disolventes y limpiadores para una gran variedad de productos. A menudo, los xilenos están presentes junto con otros disolventes (INSHT, 2011).

El xileno es estable bajo condiciones ambientales normales y en condiciones previsibles de temperatura y presión durante su almacenamiento y manipulación.

Existe posibilidad de reacciones fuertes con comburentes, ácido nítrico, ácido sulfúrico, azufre.

1.5.3. TOXICOCINÉTICA

1.5.3.1. ABSORCIÓN

La absorción del xileno se puede producir a través de dos vías: la vía respiratoria y la vía dérmica.

La absorción del xileno ocurre por inhalación de los vapores y por contacto de la piel con la forma líquida. Los xilenos se absorben bien a través de los pulmones (Riihimäki y cols., 1979). La absorción de xileno en los pulmones después de 8 horas de exposición es del 60-65% de la cantidad inhalada (Sedivec y Flek, 1976; Riihimäki y cols., 1979; Astrand y cols., 1978) y

no depende ni de la concentración ambiental, ni de la ventilación pulmonar, aunque sí de los parámetros fisiológicos del trabajador.

Los xilenos líquidos presentan una buena absorción cutánea (Engström y cols., 1977), y un pequeño porcentaje del vapor se absorbe también por esta vía (Riihimäki y Pfäffli, 1978; INSHT, 2011).

1.5.3.2. DISTRIBUCIÓN

Tanto en humanos como en animales, el xileno se deposita en los tejidos grasos después de la exposición por inhalación (Carlsson, 1981). Sus propiedades lipofílicas son las responsables de su acumulación en el SNC (Horowitz, 2001).

El equilibrio de distribución entre la sangre y los tejidos se alcanza a las 6 horas excepto en el tejido adiposo en donde puede ser de varios días (Arana y cols., 2010). No se han localizado estudios sobre la distribución de xileno en humanos, después de la exposición oral y dérmica (INSHT, 2011).

1.5.3.3. METABOLISMO

El 95% del xileno absorbido se oxida en el hígado. La mayor parte es transformada por oxidación de un grupo metilo en ácido metilbenzóico, que es conjugado con la glicina para formar ácido metilhipúrico (Figura 12).

A los niveles de exposición que se suelen encontrar en los lugares de trabajo, el metabolismo es un proceso de primer orden y la relación entre la exposición y la concentración de metabolitos en orina es lineal (Sedivec y Flek, 1976; Ogata y cols., 1970). El alcohol (Riihimäki y cols., 1982) y la aspirina (Campbell y cols., 1988) inhiben el metabolismo del xileno en un 50%. El etilbenceno lo inhibe en un 20% (Engström y cols., 1984; INSHT, 2011).

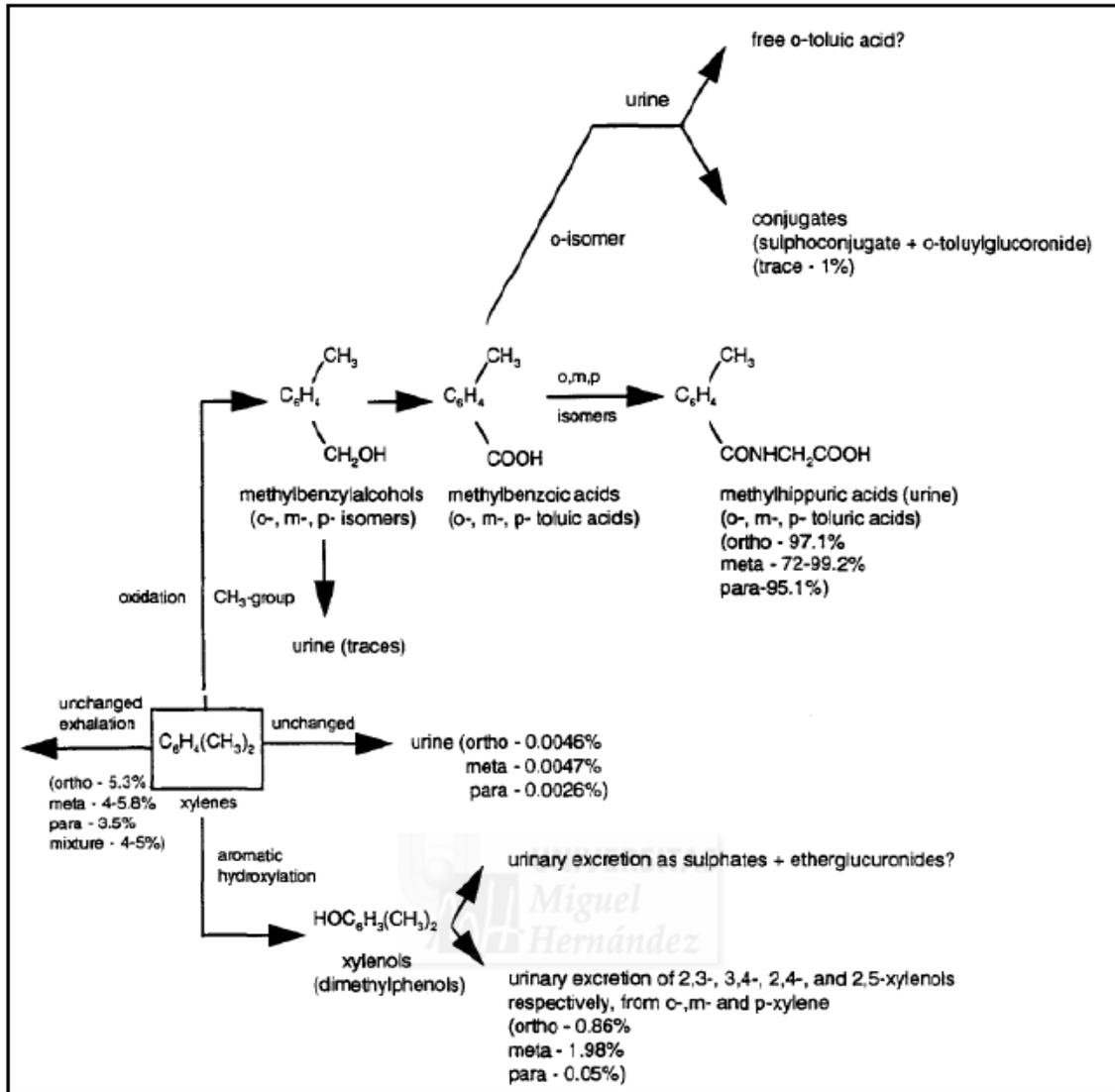


Figura 12. Ruta metabólica del xileno. Fuente: Pérez y Miranda, 2014.

1.5.3.4. ELIMINACIÓN

La vía de eliminación principal es renal. Alrededor del 90-95% de los xilenos absorbidos son eliminados por la orina como metabolitos en forma de ácidos metilhipúricos (orto, meta y para) (Arana y cols., 2010). La velocidad de eliminación depende del contenido en grasa y de la perfusión (Riihimäki y cols., 1979; Riihimäki y Savolainen, 1980). También los xilenos se eliminan inalterados en el aire exhalado.

La eliminación de xileno inalterado en la orina es despreciable. Después de 8 horas de exposición entre el 3% y el 6% de la cantidad absorbida se elimina inalterado en el aire exhalado. La concentración disminuye muy rápidamente durante las tres primeras horas posteriores a la exposición, para disminuir mucho más lentamente después. La eliminación

parece ser bifásica con vidas medias de 1 y 20 horas para las dos fases. La eliminación urinaria de ácidos metilhipúricos supone el 95% de la cantidad de xilenos absorbida. La eliminación es también bifásica con vidas medias de 3,6 y 30 horas. Menos del 1% de la cantidad de xilenos absorbida se elimina como xilenoles conjugados con ácido mercaptúrico (INSHT, 2011).

1.5.4. TOXICODINAMIA Y EFECTOS TÓXICOS

Los efectos críticos del xileno son la irritación y los efectos sobre el SNC. Puede producir irritación de los ojos y las membranas mucosas a concentraciones inferiores a 200 ppm y narcosis a concentraciones superiores (OSHA; AIHA 1978; Proctor y cols., 1988). Se han descrito irritaciones leves de los ojos y del tracto respiratorio superior en algunos sujetos expuestos a xileno durante 15-30 minutos a un nivel de 100 ppm (442 mg/m³) en estudios con voluntarios (Carpenter y cols., 1975; Hastings y cols., 1984). Los síntomas de sus efectos sobre el SNC comienzan a aparecer también a niveles de exposición cercanos a 100 ppm (442 mg/m³) (Savolainen y cols., 1979, 1980a, 1980b, 1981; Gamberale y cols., 1978; Olson y cols., 1985).

La exposición crónica a xileno puede causar depresión del SNC, anemia, hemorragia en las mucosas, hiperplasia en la médula ósea, aumento del tamaño del hígado y nefrosis. El contacto repetido con la piel produce sequedad y dermatitis (OSHA, Clayton y Clayton, 1981; INSHT, 2011).

1.6. CETONAS

1.6.1. GENERALIDADES Y USOS

Una cetona es un compuesto orgánico caracterizado por poseer un grupo funcional carbonilo (un átomo unido con un doble enlace a un átomo de oxígeno) unido a dos átomos de carbono.

Las cetonas son disolventes líquidos, incoloros y volátiles. Se utilizan mayoritariamente en la industria en forma de lacas, resinas, algodón y tintes. Son disolventes de bajo coste y con escasa toxicidad.

1.6.2. TOXICOCINÉTICA

Se absorben por vía respiratoria y piel, aunque la inhalación de vapores es la principal vía de exposición industrial. Una vez absorbidos pasan a la sangre, se metabolizan en hígado en su mayor parte a compuestos inactivos, y se eliminan por orina. También se eliminan de forma inalterada en orina, pudiendo ser analizados en este medio biológico.

1.6.3. TOXICODINAMIA Y EFECTOS TÓXICOS

La exposición de forma crónica a niveles elevados en el lugar de trabajo produce daños en el SNC (dificultad para concentrarse, pérdida de memoria, cambios de humor) y, sobre todo, en el periférico (parestias, debilidad de manos/pies, dolores musculares y calambres).

Además, el contacto con la piel ocasiona sequedad y formación de grietas en la misma (Prevención Integral, 2014).

Dentro de este grupo vamos a destacar la acetona y la metiletilcetona (o 2-butanona).

1.6.3.1. ACETONA

1.6.3.1.1. FICHA INTERNACIONAL DE SEGURIDAD QUÍMICA



Fichas Internacionales de Seguridad Química			
ACETONA			ICSC: 0087 Abril 2009
CAS:	67-64-1	2-Propanona	
RTECS:	AL3150000	Dimetil cetona	
NU:	1090	Metil cetona	
CE Índice Anexo I:	606-001-00-8	C ₃ H ₆ O / CH ₃ -CO-CH ₃	
CE / EINECS:	200-662-2	Masa molecular: 58.1	
TIPO DE PELIGRO / EXPOSICIÓN	PELIGROS AGUDOS / SÍNTOMAS	PREVENCIÓN	PRIMEROS AUXILIOS / LUCHA CONTRA INCENDIOS
INCENDIO	Altamente inflamable.	Evitar las llamas, NO producir chispas y NO fumar.	Polvo, espuma resistente al alcohol, agua en grandes cantidades o dióxido de carbono.
EXPLOSIÓN	Las mezclas vapor/aire son explosivas. El calentamiento intenso puede producir aumento de la presión con riesgo de estallido.	Sistema cerrado, ventilación, equipo eléctrico y de alumbrado a prueba de explosión. NO utilizar aire comprimido para llenar, vaciar o manipular. Utilícense herramientas manuales no generadoras de chispas.	En caso de incendio: mantener fríos los bidones y demás instalaciones rociando con agua.
EXPOSICIÓN			
Inhalación	Dolor de garganta. Tos. Confusión mental. Dolor de cabeza. Vértigo. Somnolencia. Pérdida del conocimiento.	Ventilación, extracción localizada o protección respiratoria.	Aire limpio y reposo. Proporcionar asistencia médica.
Piel	Piel seca.	Guantes de protección.	Quitar las ropas contaminadas. Aclarar y lavar la piel con agua y jabón.
Ojos	Enrojecimiento. Dolor. Visión borrosa.	Gafas de protección de seguridad.	Enjuagar con agua abundante durante varios minutos (quitar las lentes de contacto si puede hacerse con facilidad). Proporcionar asistencia médica.
Ingestión	Náuseas. Vómitos. (Ver Inhalación).	No comer, ni beber, ni fumar durante el trabajo. Lavarse las manos antes de comer.	Enjuagar la boca. Proporcionar asistencia médica.
DERRAMES Y FUGAS		ENVASADO Y ETIQUETADO	
Eliminar toda fuente de ignición. Ventilar. Protección personal: filtro para gases y vapores orgánicos de bajo punto de ebullición adaptado a la concentración de la sustancia en el aire. NO verterlo en el alcantarillado. Recoger el líquido procedente de la fuga en recipientes precintables. Absorber el líquido residual en arena o absorbente inerte y trasladarlo a un lugar seguro. Eliminarlo a continuación con agua abundante.		Clasificación UE Símbolo: F, Xi R: 11-36-66-67 S: (2)-9-16-26 Clasificación NU Clasificación de Peligros NU: 3 Grupo de Envasado NU: II Clasificación GHS Peligro Líquido y vapores muy inflamables. Provoca irritación ocular.	
RESPUESTA DE EMERGENCIA		ALMACENAMIENTO	
Código NFPA: H1; F3; R0		A prueba de incendio. Separado de: Ver Peligros Químicos. Almacenar en un área sin acceso a desagües o alcantarillas.	
Preparada en el Contexto de Cooperación entre el IPCS y la Comisión Europea © CE, IPCS, 2009			
 IPCS International Programme on Chemical Safety	 WHO	 UNEP	

Fichas Internacionales de Seguridad Química	
ACETONA	ICSC: 0087
DATOS IMPORTANTES	
<p>ESTADO FÍSICO; ASPECTO Líquido incoloro de olor característico.</p> <p>PELIGROS FÍSICOS El vapor es más denso que el aire y puede extenderse a ras del suelo. Posible ignición en punto distante.</p> <p>PELIGROS QUÍMICOS La sustancia puede formar peróxidos explosivos en contacto con oxidantes fuertes tales como ácido acético, ácido nítrico y peróxido de hidrógeno. Reacciona con cloroformo y bromoformo en medio básico, originando peligro de incendio y explosión. Ataca a los plásticos.</p> <p>LÍMITES DE EXPOSICIÓN TLV: 500 ppm como TWA, 750 ppm como STEL. A4 (no clasificable como cancerígeno humano). BEI establecido (ACGIH 2009). LEP UE: 500 ppm, 1210 mg/m³ como TWA (EU 2000). Recomendación del SCOEL disponible.</p>	<p>VÍAS DE EXPOSICIÓN La sustancia se puede absorber por inhalación.</p> <p>RIESGO DE INHALACIÓN Por evaporación de esta sustancia a 20°C se puede alcanzar bastante rápidamente una concentración nociva en el aire, sin embargo, más rápidamente por pulverización o cuando se dispersa.</p> <p>EFFECTOS DE EXPOSICIÓN DE CORTA DURACIÓN La sustancia irrita los ojos y el tracto respiratorio. La exposición a altas concentraciones puede producir disminución del estado de alerta.</p> <p>EFFECTOS DE EXPOSICIÓN PROLONGADA O REPETIDA El líquido desengrasa la piel. El contacto repetido puede producir piel seca y agrietada.</p>
PROPIEDADES FÍSICAS	
<p>Punto de ebullición: 56°C Punto de fusión: -95°C Densidad relativa (agua = 1): 0.8 Solubilidad en agua: miscible. Presión de vapor, kPa a 20°C: 24 Densidad relativa de vapor (aire = 1): 2.0</p>	<p>Densidad relativa de la mezcla vapor/aire a 20°C (aire = 1): 1.2 Punto de inflamación: -18°C c.c. Temperatura de autoignición: 465°C Límites de explosividad, % en volumen en el aire: 2.2-13 Coeficiente de reparto octanol/agua como log Pow: -0.24 Viscosidad, mm²/s a 40 °C: 0.34</p>
DATOS AMBIENTALES	
NOTAS	
El consumo de bebidas alcohólicas aumenta el efecto nocivo.	
INFORMACIÓN ADICIONAL	
<p>Límites de Exposición Profesional (INSHT 2011):</p> <p>VLA-ED: 500 ppm; 1210 mg/m³</p> <p>VLB: 50 mg/l en orina. Nota I.</p>	
NOTA LEGAL	Esta ficha contiene la opinión colectiva del Comité Internacional de Expertos del IPCS y es independiente de requisitos legales. Su posible uso no es responsabilidad de la CE, el IPCS, sus representantes o el INSHT, autor de la versión española.
© IPCS. CE 2009	

Figura 13. Ficha internacional de seguridad química de la acetona. Fuente: INSHT, 2009a.

1.6.3.1.2. GENERALIDADES Y USOS

La acetona también se conoce como 2-propanona, dimetilcetona y cetona-propano. Es un líquido transparente, incoloro y volátil con un olor aromático. La acetona es completamente miscible con el agua a 20 °C, con benceno, etanol, cloroformo, dimetilformamida, éter y la mayoría de los aceites. Tiene gran volatilidad y es muy inflamable. Su fórmula química es $\text{CH}_3\text{-CO-CH}_3$.

Se utiliza en la industria como disolvente para el acetato de celulosa y nitrocelulosa, y para pinturas acrílicas, barnices, lacas, adhesivos, tintas y otras soluciones. También se utiliza como agente desengrasante y para la síntesis química (INSHT, 2009b).

1.6.3.1.3. TOXICOCINÉTICA

Una media del 45% de la acetona inhalada se absorbe (Wigaeus y cols., 1981). El grado de absorción de la acetona a través de la piel en condiciones normales es bastante bajo. La mayor parte de la acetona se metaboliza, llegando a incorporarse en el metabolismo intermedio normal, pero una proporción mayor es exhalada a concentraciones de sangre más altas (Owen y cols., 1982; INSHT, 2009b).

Se eliminan principalmente por vía respiratoria ya que se llega a eliminar entre un 14% y un 18%. No obstante, dichos valores podrán cambiar dependiendo de la exposición. Si las cantidades inhaladas son muy elevadas, el aclaramiento pulmonar se satura y la vida media se incrementa.

Sin embargo, cuando se trata de niveles inferiores a 100 mg/dl, la principal vía de eliminación será la renal.

1.6.3.1.4. TOXICODINAMIA Y EFECTOS TÓXICOS

Los efectos tóxicos son irritación de los ojos y del tracto respiratorio. La exposición a altas concentraciones puede producir disminución del estado de alerta. A pesar de tener baja toxicidad, su ingesta puede provocar depresión en el SNC, aunque no deja secuelas posteriores (Figura 14).

En una intoxicación aguda, los efectos de la acetona, se puede ver una semejanza con una intoxicación etílica, pero las propiedades anestésicas de la acetona son mayores. En las intoxicaciones leves los síntomas que aparecen suelen ser náuseas, vómitos, ataxia, lenguaje incoherente y cefalea. Además, tiene efectos irritables sobre mucosas. Por lo que una

exposición prolongada puede producir faringitis, eritema y erosiones en el paladar. Además de sequedad en la piel y dermatitis descamativa, por vía cutánea.

No hay información disponible sobre efectos crónicos de la acetona (INSHT, 2009b).

EXPOSICIÓN	CONCENTRACIÓN (ppm)	EFFECTOS
2 min- 4 h	200-500	Irritación de garganta y nariz
2-3 días (8 h/día)	900-1000	Irritación de garganta y pulmón
7,5 h	1000	Disminución del ciclo menstrual
7 días (8 h/día)	1000	Dolor de cabeza
2-5 días/semana (1-7,5 h/día)	1250	Aumento de la respuesta visual

Figura 14. Efectos tóxicos de la acetona. Fuente: INSHT, 2009b.

1.6.3.2. METILETILCETONA

1.6.3.2.1. FICHA INTERNACIONAL DE SEGURIDAD QUÍMICA



Fichas Internacionales de Seguridad Química

BUTANONA

ICSC: 0179

INSTITUTO NACIONAL
DE SEGURIDAD E HIGIENE
EN EL TRABAJO

BUTANONA
Metiletilcetona
2-Butanona
MEK
 $\text{CH}_3\text{COC}_2\text{H}_5$

Masa molecular: 72.1

Nº CAS 78-93-3
Nº RTECS EL6475000
Nº ICSC 0179
Nº NU 1193
Nº CE 606-002-00-3



TIPOS DE PELIGRO/ EXPOSICION	PELIGROS/ SINTOMAS AGUDOS	PREVENCION	PRIMEROS AUXILIOS/ LUCHA CONTRA INCENDIOS
INCENDIO	Altamente inflamable.	Evitar las llamas, NO producir chispas y NO fumar.	Polvo, AFFF, espuma, dióxido de carbono.
EXPLOSION	Las mezclas vapor/aire son explosivas.	Sistema cerrado, ventilación, equipo eléctrico y de alumbrado a prueba de explosiones. NO utilizar aire comprimido para llenar, vaciar o manipular. Utilídense herramientas manuales no generadoras de chispas.	En caso de incendio: mantener fríos los bidones y demás instalaciones rociando con agua.
EXPOSICION			
• INHALACION	Tos, vértigo, embotamiento, dolor de cabeza, náuseas, vómitos.	Ventilación, extracción localizada o protección respiratoria.	Aire limpio, reposo y proporcionar asistencia médica.
• PIEL		Guantes protectores.	Quitar las ropas contaminadas, aclarar la piel con agua abundante o ducharse.
• OJOS	Enrojecimiento, dolor.	Gafas ajustadas de seguridad.	Enjuagar con agua abundante durante varios minutos (quitar las lentes de contacto si puede hacerse con facilidad) y proporcionar asistencia médica.
• INGESTION	Pérdida de conocimiento (para mayor información, véase Inhalación).	No comer, ni beber, ni fumar durante el trabajo.	Enjuagar la boca, dar a beber agua abundante y proporcionar asistencia médica.

DERRAMAS Y FUGAS	ALMACENAMIENTO	ENVASADO Y ETIQUETADO
Recoger, en la medida de lo posible, el líquido que se derrama y el ya derramado en recipientes herméticos, absorber el líquido residual en arena o absorbente inerte y trasladarlo a un lugar seguro. NO verterlo al alcantarillado. (Protección personal adicional: equipo autónomo de respiración).	A prueba de incendio. Separado de oxidantes fuertes y ácidos fuertes. Mantener en lugar fresco y bien cerrado.	símbolo F símbolo Xi R: 11-36-66-67 S: (2-)-9-16 Nota 6 Clasificación de Peligros NU: 3 Grupo de Envasado NU: II CE:  

VEASE AL DORSO INFORMACION IMPORTANTE

ICSC: 0179 Preparada en el Contexto de Cooperación entre el IPCS y la Comisión de las Comunidades Europeas © CCE, IPCS, 2004

Fichas Internacionales de Seguridad Química	
BUTANONA ICSC: 0179	
D A T O S I M P O R T A N T E S	<p>ESTADO FISICO; ASPECTO Líquido incoloro, de olor característico.</p> <p>PELIGROS FISICOS El vapor es más denso que el aire y puede extenderse a ras del suelo; posible ignición en punto distante.</p> <p>PELIGROS QUIMICOS Reacciona violentamente con oxidantes fuertes y ácidos inorgánicos, originando peligro de incendio y explosión. Ataca algunos tipos de plásticos.</p> <p>LIMITES DE EXPOSICION TLV (como TWA): 200 ppm; (como STEL): 300 ppm; BEI (ACGIH 2004). MAK: 200 ppm, 600 mg/m³; H (absorción dérmica), Categoría de limitación de pico: I(1), Riesgo para el embarazo: grupo C (DFG 2004)</p> <p>VIAS DE EXPOSICION La sustancia se puede absorber por inhalación y por ingestión.</p> <p>RIESGO DE INHALACION Por evaporación de esta sustancia a 20°C se puede alcanzar bastante rápidamente una concentración nociva en el aire.</p> <p>EFFECTOS DE EXPOSICION DE CORTA DURACION La sustancia irrita los ojos y el tracto respiratorio. La sustancia puede causar efectos en el sistema nervioso central. La exposición muy por encima del OEL puede producir pérdida de conocimiento</p> <p>EFFECTOS DE EXPOSICION PROLONGADA O REPETIDA El líquido desengrasa la piel. La experimentación animal muestra que esta sustancia posiblemente cause efectos tóxicos en la reproducción humana.</p>
PROPIEDADES FISICAS	<p>Punto de ebullición: 80°C Punto de fusión: -86°C Densidad relativa (agua = 1): 0.8 Solubilidad en agua, g/100 ml a 20°C: 29 Presión de vapor, kPa a 20°C: 10.5</p> <p>Densidad relativa de vapor (aire = 1): 2.41 Punto de inflamación: -9°C (c.c.) Temperatura de autoignición: 505°C Límites de explosividad, % en volumen en el aire: 1.8-11.5 Coeficiente de reparto octanol/agua como log Pow: 0.29</p>
DATOS AMBIENTALES	
NOTAS	
<p>La alerta por el olor es insuficiente.</p> <p style="text-align: right;">Ficha de emergencia de transporte (Transport Emergency Card): TEC (R)-30S1193 Código NFPA: H 1; F 3; R 0;</p>	
INFORMACION ADICIONAL	
FISQ: 3-038 BUTANONA	Los valores LEP pueden consultarse en línea en la siguiente dirección: http://www.insht.es/
ICSC: 0179	BUTANONA
© CCE, IPCS, 2005	
NOTA LEGAL IMPORTANTE:	Ni la CCE ni la IPCS ni sus representantes son responsables del posible uso de esta información. Esta ficha contiene la opinión colectiva del Comité Internacional de Expertos del IPCS y es independiente de requisitos legales.
© INSHT	

Figura 15. Ficha internacional de seguridad química de la metiletilcetona. Fuente: INSHT, 2005d.

1.6.3.2.2. GENERALIDADES Y USOS

La metiletilcetona se puede denominar también como butanona, 2-butanona y MEK o MEC.

A temperatura ambiente la metiletilcetona es un líquido incoloro, volátil, miscible en agua y en la mayoría de los disolventes orgánicos. Altamente inflamable con un característico aroma que recuerda al de la acetona. Su fórmula química es $\text{CH}_3\text{COC}_2\text{H}_5$.

La metiletilcetona existe en la naturaleza en cantidades muy pequeñas, posiblemente como resultado del metabolismo de ácidos grasos. Se utiliza principalmente como elemento disolvente en recubrimientos, pero también en procesos de extracción, en separaciones azeotrópicas y como fase intermedia en la preparación de catalizadores, sabores artificiales, antioxidantes, perfumes y en la fabricación de etil-n-amil cetona y de peróxido de MEC. Aparece frecuentemente mezclada con otros disolventes, por ejemplo, acetona, acetato de etilo, n-hexano, tolueno o alcoholes.

1.6.3.2.3. TOXICOCINÉTICA

La MEC se puede absorber por inhalación y por ingestión. Por evaporación de esta sustancia a 20°C se puede alcanzar rápidamente una concentración nociva en el aire.

También la MEC se absorbe rápidamente a través de la piel humana. No se dispone de datos cuantitativos, pero se ha documentado la detección de MEC en aire exhalado a los 3 minutos de comenzar la exposición dérmica (Munies y Wurster, 1965; Wurster y Munies, 1965; INSHT, 2010).

1.6.3.2.4. TOXICODINAMIA Y EFECTOS TÓXICOS

Los datos en animales muestran que la MEC potencia la neurotoxicidad de la metil-n-butyl cetona, de la etil butil cetona (EBC) y del n-hexano

Los efectos tóxicos producidos por la exposición a esta sustancia son irritación de los ojos y del tracto respiratorio, puede causar efectos en el SNC y la pérdida de conocimiento (Figura 16).

CONCENTRACIÓN MEC		EFECTOS
ppm	mg/m ³	
100	300	Irritación de nariz y garganta
200	600	Irritación ocular
300-600	900-1800	Intoxicación moderada
150-450		Mezclado con otros disolventes: Efectos sobre el sistema nervioso central y neuropatías periféricas

Figura 16. Efectos tóxicos de la metiletilcetona. Fuente: INSHT, 2010.

1.7. EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN LABORAL. CONTROL AMBIENTAL Y CONTROL BIOLÓGICO

La evaluación de los riesgos de exposición laboral a disolventes se lleva a cabo actualmente mediante técnicas de control ambiental y control biológico.

En Higiene Industrial, la evaluación del riesgo de exposición a contaminantes químicos se ha venido realizando tradicionalmente mediante criterios de valoración ambientales, es decir, determinando la concentración del xenobiótico en aire, lo que junto con el tiempo durante el cual el trabajador se encuentra inhalando el mismo, permite estimar la dosis externa recibida a lo largo de la jornada laboral (Periago, 2002).

Sin embargo, más recientemente, también se están utilizando criterios de valoración biológicos que se basan en la estimación de la dosis interna mediante la determinación de la concentración en fluidos biológicos, secreciones, excreciones o aire exhalado, de los compuestos químicos o sus metabolitos, así como la determinación de cambios bioquímicos reversibles originados por ellos, para su comparación con valores de referencia adecuados (Berlín y cols., 1982). Este tipo de valoración del riesgo, que se denomina control biológico, se realiza con independencia de la vía de entrada de los xenobióticos en el organismo. Ambos criterios de valoración, ambiental y biológico, no son excluyentes sino complementarios.

El control biológico de la exposición laboral a compuestos químicos proporciona una evaluación del riesgo para la salud más ajustada que el control ambiental ya que un parámetro biológico, que refleje la dosis interna, está necesariamente más relacionado con los efectos biológicos tóxicos que una medición de la concentración ambiental. Además, presenta la ventaja de integrar todas las vías de entrada de los contaminantes: respiratoria, digestiva y percutánea, permitiendo en ciertos casos estimar la posible contribución de cada una de ellas

en la dosis interna (Cardona y cols., 1996). También permite reflejar la influencia de los hábitos higiénicos personales, tales como la limpieza de manos o comer y fumar en el puesto de trabajo. Así mismo, pone de manifiesto aspectos concretos de la exposición, como variaciones individuales en la velocidad de absorción de un compuesto químico, el efecto de la carga de trabajo del individuo expuesto, o el tamaño y solubilidad de las partículas del agente contaminante. Finalmente debemos tener en cuenta que el control biológico permite estimar otras exposiciones distintas a las de origen laboral, como las debidas al lugar de residencia, actividades de ocio, hábitos alimenticios, etc., que pueden constituir una exposición de fondo que incremente o potencie la estrictamente laboral.

Para abordar adecuadamente un programa de control biológico es preciso conocer previamente las características del compuesto químico, bajo el punto de vista toxicocinético y toxicodinámico, sus vías principales de entrada, sus mecanismos de biotransformación, sus mecanismos y vías de eliminación, la especificidad y abundancia de sus metabolitos en los distintos fluidos biológicos, etc. Por otro lado es necesario realizar previamente estudios experimentales que, basándose en los aspectos anteriormente mencionados, busquen relaciones entre parámetros de exposición ambiental y niveles biológicos de aquellos determinantes que se puedan considerar más adecuados para estimar la dosis interna del compuesto, con objeto de determinar valores límites que permitan interpretar los resultados obtenidos, cuando el control biológico se extienda a la población expuesta como una herramienta preventiva.

A efectos prácticos, para realizar un programa de control biológico es necesario saber el determinante o biomarcador que se va a utilizar, el espécimen biológico en el que se va a determinar, cómo y cuándo se va a recoger la muestra, cómo se va a cuantificar y respecto a qué valor de referencia se va a comparar. Todos estos aspectos están relacionados entre sí puesto que unos condicionan otros, por ejemplo la utilización de un determinado valor límite puede condicionar el tipo de muestra, el espécimen y la estrategia de muestreo, por tanto es necesario ajustar todo el proceso a fin de obtener resultados comparables (Periago, 2002).

1.7.1. CONTROL AMBIENTAL

El análisis del aire ambiental es útil para determinar si la concentración ambiental de la sustancia a estudiar, es inferior a la considerada como aceptable de acuerdo con los conocimientos científicos actuales.

Los criterios de valoración ambientales más conocidos son los denominados Threshold Limit Values (TLVs) propuestos por la American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH).

1.7.1.1. THRESHOLD LIMIT VALUES (TLVs)

Los valores TLV hacen referencia a concentraciones de sustancias que se encuentran en suspensión en el aire. De igual manera, representan condiciones por debajo de las cuales se cree que casi todos los trabajadores pueden exponerse repetidamente, día tras día a la acción de tales concentraciones, sin sufrir efectos adversos para la salud. Sin embargo, dada la gran variabilidad en la susceptibilidad individual, es posible que un pequeño porcentaje de trabajadores experimenten malestar ante algunas sustancias a concentraciones iguales o inferiores al límite umbral, mientras que un porcentaje menor, puede resultar afectado más seriamente por la agravación de una condición que ya existía anteriormente o por la aparición de una enfermedad profesional.

Los valores TLV se basan en la información disponible obtenida mediante la experiencia en la industria, la experimentación humana y animal y, cuando es posible, por la combinación de las tres.

Los TLVs se clasifican en 3 categorías según la ACGIH:

a) TLV-TWA (Threshold Limit Value-Time Weighted Average) (Valor Límite Umbral-Media Ponderada en el tiempo)

Concentración media ponderada en el tiempo, para una jornada normal de trabajo de 8 horas/día y una semana laboral de 40 horas, a la que se cree que pueden estar expuestos casi todos los trabajadores repetidamente día tras día, sin efectos adversos.

b) TLV-STEL (Threshold Limit Value-Short Term Exposure Limit) (Valor Límite Umbral-Límite de exposición de corta duración).

Concentración a la que se cree que los trabajadores pueden estar expuestos de manera continua durante un corto espacio de tiempo sin sufrir: irritación, daños crónicos o irreversibles en los tejidos, ó narcosis en grado suficiente para aumentar la probabilidad de lesiones accidentales, dificultar salir por sí mismo de una situación de peligro o reducir sustancialmente la eficacia en el trabajo, y siempre que no sobrepase el TLV-TWA diario. No es un límite de exposición independiente, sino que más bien complementa al límite de media ponderada en el tiempo (TWA) cuando se admite la existencia de efectos agudos de una sustancia cuyos efectos tóxicos son,

primordialmente, de carácter crónico. Los STELs se recomiendan solamente cuando se ha denunciado la existencia de efectos tóxicos en seres humanos o animales como resultado de exposiciones intensas de corta duración.

El STEL se define como la exposición media ponderada en un tiempo de 15 minutos, que no se debe sobrepasar en ningún momento de la jornada laboral, aun cuando la media ponderada en el tiempo que corresponda a las ocho horas sea inferior al TLV. Las exposiciones por encima del TLV-TWA hasta el valor STEL no deben tener una duración superior a 15 minutos ni repetirse más de cuatro veces al día. Debe haber por lo menos un periodo de 60 minutos entre exposiciones sucesivas de este rango. Se podría recomendar un periodo medio de exposición distinto de 15 minutos cuando lo justifiquen los efectos biológicos observados.

c) TLV-C (Threshold Limit Value-Ceiling) (Valor Límite Umbral-Techo).

Es la concentración que no se debe sobrepasar en ningún momento durante la exposición en el trabajo.

d) Límites de desviación (LD).

Para aquellas sustancias de las que no se disponen de datos relativos a valores STEL las desviaciones en los niveles de exposición no deben superar tres veces el valor TLV-TWA durante más de 30 minutos en una jornada de trabajo, no debiendo sobrepasar bajo ninguna circunstancia cinco veces dicho valor. En cualquier caso debe respetarse el TLV-TWA fijado (ACGIH, 2001).

Para algunas sustancias se establece la notación «vía dérmica» que se refiere a la existencia de una contribución potencial significativa de la absorción por vía cutánea a la exposición total de esa sustancia. La absorción dérmica incluye las membranas mucosas y los ojos, ya sea por contacto con los vapores o, probablemente de mayor significación, por contacto directo de la sustancia con la piel. Las sustancias vehiculizantes presentes en las soluciones o en las mezclas también pueden poner a aumentar significativamente la posible absorción dérmica.

El propósito de esta notación es el de alertar al usuario de que solamente el muestreo ambiental es insuficiente para cuantificar la exposición y que se deben establecer las medidas suficientes para evitar la absorción cutánea (ACGIH, 2001).

La ACGIH publica periódicamente la relación actualizada de sus TLVs, en la que se incluyen concentraciones y tiempos de exposición para más de 500 sustancias y contaminantes físicos que afectan la salud de los trabajadores cuya presencia está más generalizada en los

ambientes laborales (Cortés, 2007). Los valores fijados para los TLVs son objeto de modificación a medida que existen nuevos conocimientos sobre los efectos que los contaminantes producen para la salud. Anualmente se publican en forma de “Propuestas de Modificación” las medidas que la Comisión de TLVs para las sustancias químicas, se propone tomar para cada año (ACGIH, 2001).

1.7.1.2. TLVs PARA N-HEXANO, TOLUENO, XILENO Y CETONAS

En las tablas siguientes se muestran los valores TLVs y los años en los cuales se produce una modificación del valor de los mismos para los disolventes orgánicos más importantes utilizados en el sector del calzado: n-hexano, tolueno, xileno y cetonas, en los casos en los que se haya producido dicha modificación.

- n-HEXANO

THRESHOLD LIMIT VALUE	TLV (ppm)	TLV (mg/m ³)
TLV-TWA	50	176
TLV-STEL	---	---

Tabla 1. TLVs para el n-hexano. Fuente: ACGIH, 2017.

- TOLUENO

THRESHOLD LIMIT VALUE	TLV (hasta 1993)		TLV (desde 1994)	
	(ppm)	(mg/m ³)	(ppm)	(mg/m ³)
TLV-TWA	100	377	50	192
TLV-STEL	---	---	---	---

Tabla 2. TLVs para el tolueno. Fuente: ACGIH, 1994, 2017.

- XILENO

THRESHOLD LIMIT VALUE	TLV (ppm)	TLV (mg/m ³)
TLV-TWA	100	441
TLV-STEL	150	661

Tabla 3. TLVs para el xileno. Fuente: ACGIH, 2017.

- **CETONAS: ACETONA Y METILETILCETONA**

• **ACETONA**

THRESHOLD LIMIT VALUE	TLV (hasta 2000)		TLV (desde 2001)	
	(ppm)	(mg/m ³)	(ppm)	(mg/m ³)
TLV-TWA	750	1780	500	1210
TLV-STEL	---	---	750	1810

Tabla 4. TLVs para la acetona. Fuente: ACGIH, 2001, 2017.

• **METILETILCETONA**

THRESHOLD LIMIT VALUE	TLV (ppm)	TLV (mg/m ³)
TLV-TWA	200	600
TLV-STEL	300	900

Tabla 5. TLVs para la metiletiletetona. Fuente: ACGIH, 2017.

1.7.1.3. VALORES LÍMITE AMBIENTALES (VLA)

En España, tras la aprobación del RD 374/2001 de 6 de abril, sobre la protección de la salud y la seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo, el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT) elaboró un documento en el que se recogen los Límites de Exposición Profesional para Agentes Químicos, del cual, al igual que ocurre con los TLVs americanos, también se publican ediciones anuales. En este documento se consideran como valores de referencia españoles para la evaluación y control de los riesgos químicos los llamados Valores Límite Ambientales (VLA).

Los VLA son valores de referencia para concentraciones de los agentes químicos en el aire y representan condiciones a las cuales se cree, basándose en los conocimientos actuales, que la mayoría de los trabajadores pueden estar expuestos día tras día, durante toda su vida laboral, sin sufrir efectos adversos para su salud.

Se habla de la mayoría y no de la totalidad puesto que, debido a la amplitud de las diferencias de respuesta existentes entre los individuos, basadas tanto en factores genéticos como en hábitos de vida, un pequeño porcentaje de trabajadores podría experimentar molestias a concentraciones inferiores a los VLA, e incluso resultar afectados más seriamente, sea por agravamiento de una condición previa o desarrollando una patología laboral.

Los VLA se establecen teniendo en cuenta la información disponible, procedente de la analogía físico-química de los agentes químicos de los estudios de experimentación animal y humana, de los estudios epidemiológicos y de la experiencia industrial.

Los VLA sirven exclusivamente para la evaluación y el control de los riesgos por inhalación de los agentes químicos incluidos en la lista de valores. Cuando uno de estos agentes se puede absorber por vía cutánea, sea por manipulación directa del mismo, sea a través del contacto de los vapores con las partes desprotegidas de la piel, y esta aportación pueda resultar significativa para la dosis absorbida por el trabajador, el agente en cuestión aparece señalado en la lista con la notación «vía dérmica». Esta llamada advierte, por una parte, de que la medición de la concentración ambiental puede no ser suficiente para cuantificar la exposición global y, por otra, de la necesidad de adoptar medidas para prevenir la absorción cutánea (INSHT, 2001).

Se consideran las siguientes categorías de VLA:

a) Valor Límite Ambiental- Exposición Diaria (VLA-ED).

Es el valor de referencia para la Exposición Diaria (ED). Entendiendo, por ésta la concentración media del agente químico en la zona de respiración del trabajador medida, o calculada de forma ponderada con respecto al tiempo, para la jornada laboral real y referida a una jornada de 8 horas diarias. De esta manera los VLA-ED representan condiciones a las cuales se cree, basándose en los conocimientos actuales, que la mayoría de los trabajadores pueden estar expuestos 8 horas diarias y 40 semanales durante toda su vida laboral, sin sufrir efectos adversos para su salud.

b) Valor Límite Ambiental-Exposición de Corta Duración (VLA-EC).

Es el valor de referencia para la Exposición de Corta Duración (EC). Entendiendo por ésta la concentración media del agente químico en la zona de respiración del trabajador, medida y calculada, para cualquier periodo de 15 minutos a lo largo de la jornada laboral excepto para aquellos agentes para los que se especifique un periodo de referencia inferior, en la lista de Valores Límite.

El VLA-EC no debe ser superado por ninguna EC a lo largo de la jornada laboral.

c) Límites de Desviación (LD).

Pueden utilizarse para controlar las exposiciones por encima del VLA-ED, dentro de una misma jornada de trabajo, de aquellos agentes químicos que lo tienen asignado. No son nunca límites independientes, sino complementarios de los VLA que se hayan establecido para el agente en cuestión, y tienen un fundamento estadístico.

Para los agentes químicos que tienen asignado VLA-ED pero no VLA-EC, se establece el producto de 3 x VLA-ED como valor que no deberá superarse más de 30 minutos en total a lo largo de la jornada de trabajo, no debiéndose sobrepasar en ningún momento el valor 5 x VLA-ED (INSHT, 2001).

1.7.1.4. VALORES VLA PARA N-HEXANO, TOLUENO, XILENO Y CETONAS.

En las tablas siguientes se muestran los valores VLA y los años en los cuales se produce una modificación del valor de los mismos para los disolventes orgánicos estudiados: n-hexano, tolueno, xileno y cetonas. Estos valores comenzaron establecerse en el 2001, a raíz de la aprobación del citado RD 374/2001 y de la publicación de su correspondiente Guía Técnica por parte del INSHT.

- N-HEXANO

VALOR LÍMITE AMBIENTAL	VALOR (hasta 2006)		VALOR (desde 2007)	
	(ppm)	(mg/m ³)	(ppm)	(mg/m ³)
VLA-ED	50	179	20	72
VLA-EC	---	---	---	---

Tabla 6. VLA para el n-hexano. Fuente: INSHT, 2008, 2017.

- TOLUENO

VALOR LÍMITE AMBIENTAL	VALOR (ppm)	VALOR (mg/m ³)
VLA-ED	50	192
VLA-EC	100	384

Tabla 7. VLA para el tolueno. Fuente: INSHT, 2017.

- XILENO

VALOR LÍMITE AMBIENTAL	VALOR (hasta 2003)		VALOR (desde 2004)	
	(ppm)	(mg/m ³)	(ppm)	(mg/m ³)
VLA-ED	100	442	50	221
VLA-EC	150	663	100	442

Tabla 8. VLA para el xileno. Fuente: INSHT, 2004, 2017.

- CETONAS: ACETONA Y METILETILCETONA

• ACETONA

VALOR LÍMITE AMBIENTAL	VALOR (ppm)	VALOR (mg/m ³)
VLA-ED	500	1210
VLA-EC	750	1810

Tabla 9. VLA para la acetona. Fuente: INSHT, 2017.

• METILETILCETONA

VALOR LÍMITE AMBIENTAL	VALOR (ppm)	VALOR (mg/m ³)
VLA-ED	200	600
VLA-EC	300	900

Tabla 10. VLA para la metiletilcetona. Fuente: INSHT, 2017.

1.7.2. CONTROL BIOLÓGICO.

En el control ambiental llevado a cabo a través de la toma de muestras del aire en que está presente el contaminante, en primer lugar, aparte de los errores de medida propios de la metodología empleada, y aunque las muestras se tomen en la zona de respiración del trabajador, es evidente que no se valora la cantidad de contaminante que el sujeto ha respirado realmente, y mucho menos la que ha absorbido. En segundo lugar, existen una serie de factores como la naturaleza contaminante o su estado físico, así como la edad, el sexo, constitución genética y fisiológica del trabajador expuesto, que en conjunto son determinantes de desviaciones importantes entre la exposición esperada a través de las concentraciones ambientales y a las que realmente se encuentra expuesto el trabajador.

Con el control biológico, en principio, se tienen en cuenta estas circunstancias, aproximándose más a la evaluación real de la exposición a los contaminantes, dado que es una valoración de la exposición global a las sustancias químicas que están presentes en el puesto

de trabajo, a través de medidas apropiadas del indicador o indicadores en los especímenes biológicos tomados al trabajador a un tiempo determinado (Agún y cols., 2011).

El control biológico se definió en 1980 en un seminario, patrocinado conjuntamente por la Comunidad Económica Europea (CEE), el National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH y la Occupational Safety and Health Association, OSHA (Berlín y cols., 1984) y celebrado en Luxemburgo, como la “determinación y evaluación de los agentes o de sus metabolitos presentes en tejidos, secreciones, excretas, aire espirado o cualquier combinación de los mismos con objeto de evaluar la exposición y el riesgo para la salud en comparación con una referencia adecuada”. Se trata de una actividad repetitiva, regular y preventiva destinada a la adopción, en caso necesario, de medidas correctoras; no se debe confundir con los métodos diagnósticos.

El control biológico es una de las tres herramientas importantes para la prevención de enfermedades debidas a agentes tóxicos en el medio ambiente general o en el medio ambiente de trabajo, siendo las otras dos el control ambiental y la vigilancia de la salud.(Foà y Alessio, 2001).

La secuencia en el posible desarrollo de estas enfermedades se puede representar esquemáticamente de la forma siguiente: exposición al agente químico -dosis interna- efecto bioquímico o celular (reversible) -efectos sobre la salud- enfermedad. Las relaciones entre control ambiental, control biológico, control de la exposición y vigilancia de la salud se muestran en la figura 17.

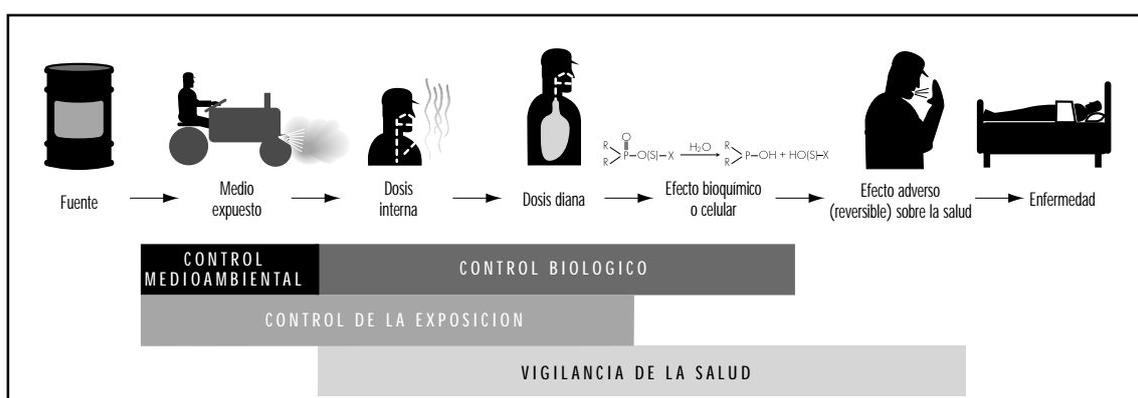


Figura 17. Relación entre control medioambiental, biológico y de la exposición y vigilancia de la salud.

Fuente: Foà y Alessio, 2001.

Cuando una sustancia tóxica (una sustancia química industrial, por ejemplo) está presente en el ambiente de trabajo, contamina el aire, el agua, los alimentos o las superficies

en contacto con la piel; la cantidad de agente tóxico en estos medios se evalúa mediante el control ambiental.

Como consecuencia de la absorción, distribución, metabolismo y excreción, una cierta dosis interna del agente tóxico (la cantidad neta de un contaminante absorbida o que pasa a través del organismo en un intervalo de tiempo específico) pasa al organismo y puede detectarse en los fluidos corporales. Como consecuencia de su interacción con un receptor situado en el órgano crítico (el órgano que, en condiciones específicas de exposición, muestra el efecto adverso primero o más importante), se producen acontecimientos bioquímicos y celulares. Tanto la dosis interna como los acontecimientos bioquímicos y celulares desencadenados se pueden determinar mediante el control biológico.

La vigilancia de la salud fue definida en el citado seminario de la CEE/NIOSH/OSHA de 1980 como “la exploración médico-fisiológica periódica de los trabajadores expuestos con objeto de proteger la salud y prevenir la enfermedad”.

El control biológico y la vigilancia de la salud forman parte de un todo que puede abarcar desde la determinación de agentes o de sus metabolitos en el organismo mediante la evaluación de sus efectos bioquímicos o celulares, hasta la detección de signos de alteración precoz y reversible del órgano crítico. La detección de la enfermedad establecida queda fuera del alcance de estas evaluaciones (Foà y Alessio, 2001).

El control biológico se puede dividir en: (a) control de la exposición y (b) control del efecto, para lo cual se utilizan, respectivamente, indicadores de dosis interna y de efecto.

El objetivo del control biológico de la exposición es la evaluación del riesgo para la salud mediante la valoración de la dosis interna, realizando un cálculo de la cantidad corporal biológicamente activa de la sustancia química en cuestión. Trata de garantizar, pues, que la exposición del trabajador no alcanza niveles que puedan desencadenar efectos adversos. Un efecto se denomina “adverso” si existe una alteración de la capacidad funcional, una disminución de la capacidad para compensar problemas adicionales, una disminución de la capacidad para mantener la homeostasis (un estado estable de equilibrio) o un aumento de la sensibilidad a otros factores ambientales.

Dependiendo de la sustancia química y del parámetro biológico analizado, el término dosis interna puede tener diferentes significados (Bernard y Lauwerys, 1987). En primer lugar, puede significar la cantidad de una sustancia química recientemente absorbida. A tal efecto, se

puede determinar la concentración del contaminante en el aire alveolar o en la sangre durante el propio turno de trabajo o al día siguiente (las muestras de sangre o de aire alveolar se pueden tomar hasta 16 horas después de terminado el período de exposición). En segundo lugar, en caso de que la sustancia química tenga un semiperíodo biológico prolongado, la dosis interna puede significar la cantidad absorbida durante un período de varios meses.

En tercer lugar, el término puede significar también la cantidad de sustancia química almacenada. En este caso representa un indicador de acumulación que estima la concentración de la sustancia química en órganos o tejidos de los que, una vez depositado, se libera lentamente.

Por último, la dosis interna puede indicar la cantidad de sustancia química existente en el lugar donde ésta ejerce sus efectos, ofreciendo así información sobre la dosis biológica eficaz.

El control biológico de los efectos trata de identificar las alteraciones precoces y reversibles que aparecen en el órgano crítico y que, al mismo tiempo, permiten identificar a los sujetos con signos de efectos secundarios adversos. En este sentido, representa la principal herramienta para la vigilancia de la salud de los trabajadores (Foà y Alessio, 2001).

El control biológico de la exposición se basa en la determinación de indicadores de dosis interna mediante la medida de:

- la cantidad de sustancia química a la que está expuesto el trabajador en sangre u orina (raramente en leche, saliva o grasa);
- la cantidad de uno o más metabolitos de la sustancia química en los mismos líquidos corporales;
- la concentración de compuestos orgánicos volátiles (disolventes) en el aire alveolar;
- la dosis biológicamente eficaz de los compuestos que han formado aductos con el ADN o con otras grandes moléculas y que, por tanto, poseen un efecto genotóxico potencial.

El control biológico de los efectos se realiza mediante la determinación de indicadores de efecto, es decir, aquéllos que pueden identificar alteraciones precoces y reversibles. Con este método se obtiene una estimación indirecta de la cantidad de sustancia química unida a los puntos de acción y se pueden evaluar las alteraciones funcionales en el órgano crítico en una fase precoz (Foà y Alessio, 2001).

Como se puede desprender de lo anteriormente expuesto, existen dos tipos de control biológico diferentes y que a menudo se confunden: el control biológico de la exposición y el control biológico de efectos o vigilancia de la salud (Figura 18). Ambas técnicas preventivas se distinguen claramente por sus objetivos. Con la primera se pretende efectuar una prevención primaria por la que el individuo no llegue a presentar nunca alteraciones de salud. Mediante la segunda, se pretende descubrir la presencia de alteraciones precoces de la salud del trabajador, evitando con ello que se produzca su progresivo deterioro (Obiols, 1998).

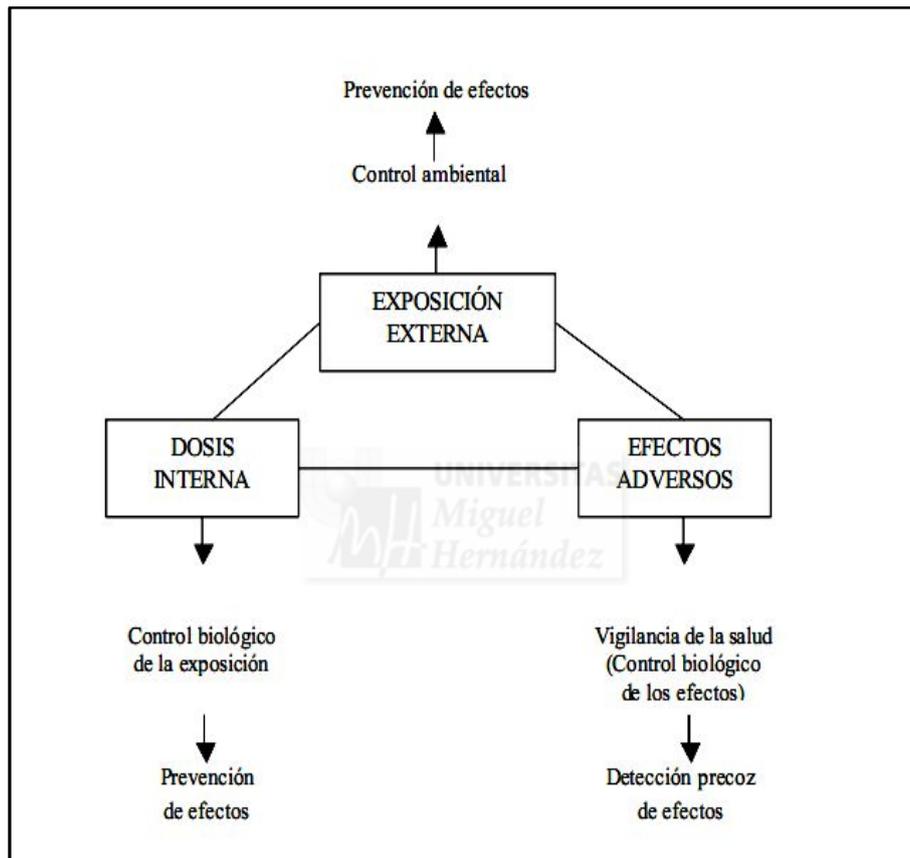


Figura 18. Relaciones entre exposición ambiental y efectos adversos sobre la salud. Fuente: Obiols, 2001.

Momento del muestreo

Para seleccionar el momento del muestreo es preciso tener en cuenta los diferentes aspectos cinéticos de la sustancia química; en particular, hay que conocer su absorción por los pulmones, el tracto gastrointestinal y la piel, su distribución posterior a los distintos compartimientos del organismo, su biotransformación y, finalmente, su eliminación. También es importante saber en qué lugares del organismo se puede acumular.

Con respecto a la exposición a sustancias orgánicas, el momento de recogida de las muestras biológicas es lo más importante, dada la diferente velocidad de los procesos metabólicos implicados y, en consecuencia, la excreción más o menos rápida de la dosis absorbida (Foà y Alessio, 2001).

En la figura 19 se muestran los momentos de muestreo recomendados para los disolventes habituales en los controles de exposición diaria en el trabajo (Ikeda, 2001).

Disolvente	Sustancia química diana	Orina/ sangre	Momento del muestreo ¹
Disulfuro de carbono	Acido 2-tiazolidin-4-carboxílico	Orina	J V
N,N-dimetilformamida	N-metilformamida	Orina	L M X J V
2-etoxietanol y su acetato	Acido etoxiacético	Orina	J V (final del último turno)
Hexano	2,4-hexanodiona	Orina	L M X J V
	Hexano	Sangre	confirmación de la exposición
Metanol	Metanol	Orina	L J X J V
Estireno	Acido mandélico	Orina	J V
	Acido fenilglicoxílico	Orina	J V
	Estireno	Sangre	confirmación de la exposición
Tolueno	Acido hipúrico	Orina	M X J V
	o-cresol	Orina	M X J V
	Tolueno	Sangre	confirmación de la exposición
	Tolueno	Orina	M X J V
Tricloroetileno	Acido tricloroacético (TCA)	Orina	J V
	Total de compuestos triclorados (suma de TCA y tricloroetanol libre y conjugado)	Orina	J V
	Tricloroetileno	Sangre	confirmación de la exposición
Xilenos ²	Acidos metilhipúricos	Orina	M X J V
	Xilenos	Sangre	M X J V

¹ Final del turno de trabajo salvo indicación en contrario; los días de la semana indican los días de muestreo preferibles.
² Tres isómeros, por separado o en cualquier combinación.
Fuente: Resumido de OMS 1996.

Figura 19. Algunos ejemplos de sustancias químicas diana para el control biológico y momento de muestreo. Fuente: Ikeda, 2001.

Factores de interferencia

La utilización correcta de los indicadores biológicos requiere un conocimiento exhaustivo de aquellos factores que, aunque independientes de la exposición, pueden afectar a los niveles de los indicadores biológicos. Los tipos más importantes de factores de interferencia son los siguientes (Alessio y cols., 1987).

Factores fisiológicos, tales como la dieta, el sexo, y la edad, por ejemplo, pueden influir en los resultados.

Entre los hábitos personales que pueden distorsionar los niveles de los indicadores son particularmente importantes el consumo de tabaco y el de alcohol. El tabaquismo puede ocasionar la absorción directa de sustancias presentes de forma natural en las hojas del tabaco, o de contaminantes presentes en el medio ambiente de trabajo que se han depositado en los cigarrillos, o de productos de combustión.

La ingestión de alcohol puede interferir con la biotransformación y la eliminación de compuestos industriales tóxicos; con una dosis única, el alcohol puede inhibir el metabolismo de numerosos disolventes, como el tricloroetileno, el xileno, el estireno y el tolueno. La ingestión regular de alcohol puede afectar también al metabolismo de los disolventes en forma totalmente distinta, acelerando el metabolismo de los mismos, posiblemente por inducción del sistema oxidante de los microsomas. Es aconsejable determinar los indicadores de exposición a disolventes sólo en aquellos días en los que no se ha consumido alcohol.

Se dispone de menos datos acerca de los posibles efectos de los fármacos sobre los niveles de los indicadores biológicos. Se ha demostrado que la aspirina puede interferir en la transformación biológica de xileno en ácido metilhipúrico (Foà y Alessio, 2001).

1.7.2.1. BIOLOGICAL EXPOSURE INDICES (BEIs)

Al igual que para los TLVs, la ACGIH ha adoptado una serie de Índices Biológicos de Exposición (BEIs). Los BEIs son valores de referencia para evaluar los resultados del control biológico. Representan los niveles de los determinantes que con mayor probabilidad han de observarse en las muestras tomadas en los trabajadores sanos que han estado expuestos por inhalación a los compuestos químicos en el mismo grado que el valor límite umbral (TLV).

El control biológico refleja indirectamente la dosis de un trabajador a la exposición del compuesto químico en cuestión. El BEI generalmente representa la concentración por debajo

de la cual la mayor parte de los trabajadores no deberían experimentar efectos adversos para la salud. Los BEIs se aplican para exposiciones de 8 horas durante 5 días a la semana.

El determinante propuesto como BEI puede ser el mismo compuesto químico, uno o más metabolitos o un cambio bioquímico reversible característico inducido por el propio compuesto. En la mayoría de los casos las muestras utilizadas en el control biológico son la orina, la sangre o el aire exhalado. Los BEIs no están destinados para usarlos como medida de los efectos adversos o para el diagnóstico de las enfermedades profesionales (ACGIH, 2005).

Debido a que la concentración de algunos determinantes pueden cambiar rápidamente, el tiempo de la toma de muestra (tiempo de muestreo) es muy importante y deber respetarse y anotarse cuidadosamente. El tiempo de muestreo se indica en la lista de los valores adoptados de los BEIs y está establecido teniendo en cuenta la permanencia del determinante en el organismo. Las sustancias y los determinantes que se acumulan pueden no requerir un tiempo de muestreo específico. A continuación se da una explicación de los tiempos de muestreo indicados en la lista de los BEI:

TIEMPO DE MUESTREO	TOMA DE MUESTRA RECOMENDADA
Antes del turno	16 horas después de cesar la exposición
Durante el turno	Cualquier tiempo después de 2 horas de exposición
Al final del turno	Lo antes posible después de cesar la exposición
Al final de la semana de trabajo	Después de 4 ó 5 días de trabajo consecutivos con exposición
Opcional	En cualquier momento

Las muestras de orina muy diluidas o muy concentradas no son adecuadas, generalmente, para el control biológico. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha adoptado las pautas siguientes para los límites admisibles de las muestras de orina:

- Concentración de creatinina > 0,3 g/l y < 0,3 g/l
- Densidad >1,010 y < 1,030

Las muestras que estén fuera de cualquiera de estos dos rangos deben descartarse, y tomar otra muestra.

Los BEIs están propuestos como guía para la evaluación del riesgo potencial para la salud en la práctica de la higiene industrial. Los BEIs no indican una distinción definida entre las exposiciones de riesgo o no riesgo. Por ejemplo, es posible que la concentración de un determinante para un sujeto exceda el BEI sin que haya un incremento de riesgo para su salud. Si las medidas obtenidas en las muestras de un trabajador en diferentes ocasiones exceden persistentemente el BEI, se debe investigar la causa de ese exceso y tomar las medidas oportunas para reducir la exposición. También está justificada una investigación si la mayoría de las medidas obtenidas en las muestras de un grupo de trabajadores en el mismo puesto de trabajo y turno exceden el BEI. Es conveniente registrar la información importante relacionada con las operaciones en los puestos de trabajo (ACGIH, 2005).

1.7.2.2. BEIs PARA N-HEXANO, TOLUENO, XILENO Y CETONAS

En las tablas siguientes se presentan los BEIs para el n-hexano, el tolueno, el xileno, la acetona y la metiletilcetona.

- N-HEXANO

INDICADOR BIOLÓGICO	MOMENTO DE MUESTREO	BEI (hasta 2003)	BEI (desde 2004)
2,5-HD total en orina (mg/g creatinina)	Al final del turno	5 mg/g creat.*	---
2,5-HD libre en orina (mg/g creatinina)	Al final del turno del último día de la semana de trabajo	---	0,4 mg/g creat.

Tabla 11. BEIs para el n-hexano. Fuente: ACGIH, 2005, 2017.

*BEI recomendado hasta el año 2003 para el control biológico de la exposición a n-hexano (la 2,5-HD total). A partir de 2004 se propone la determinación de la 2,5-HD sin hidrólisis de la orina (2,5-HD libre), ya que esta es la fracción tóxica.

- **TOLUENO**

INDICADOR BIOLÓGICO	MOMENTO DE MUESTREO	BEI (hasta 2000)	BEI (desde 2001)
O-cresol en orina (mg/l)	Al final del turno		0,5 mg/l*
Ácido hipúrico en orina (g/g creatinina)	Al final del turno	2,5 g/g creat.	1,6 g/g creat.
Tolueno en sangre (mg/l)	Antes del último turno de la semana de trabajo	1 mg/l	0,05 mg/l

Tabla 12. BEIs para el tolueno. Fuente: ACGIH, 2005, 2017.

*Indicador biológico que se introdujo en 2001.

Como se puede apreciar en la tabla anterior, los BEIs para el tolueno, se basan en la medida de los metabolitos en orina, pero también se proponen mediciones de tolueno en sangre y recientemente la de o-cresol en orina.

- **XILENO**

INDICADOR BIOLÓGICO	MOMENTO DE MUESTREO	BEI
Ácidos metilhipúricos en orina (g/g creatinina)	Al final del turno	1,5 g/g creat.

Tabla 13. BEIs para el xileno. Fuente: ACGIH, 2017.

- **CETONAS: ACETONA Y METILETILCETONA**

• **ACETONA**

INDICADOR BIOLÓGICO	MOMENTO DE MUESTREO	BEI
Acetona en orina (mg/l)	Al final del turno	50 mg/l

Tabla 14. BEIs para la acetona. Fuente: ACGIH, 2017.

• **METILETILCETONA**

INDICADOR BIOLÓGICO	MOMENTO DE MUESTREO	BEI
Metiletacetona en orina (mg/l)	Al final del turno	2 mg/l

Tabla 15. BEIs para la metiletacetona. Fuente: ACGIH, 2017.

Como se puede observar en las tablas anteriores BEIs, al igual que los TLVs, no han sufrido demasiadas modificaciones. En el año 2001 y 2003 variaron los límites biológicos del tolueno y n-hexano respectivamente.

Se debe comentar que cada indicador biológico se recoge en un periodo de tiempo concreto para poder determinar la exposición del trabajador. Por regla general, se deben obtener muestras al final del turno, y antes del último turno de la semana de trabajo.

1.7.2.3. VALORES LÍMITE BIOLÓGICOS (VLB)

El documento elaborado por el INSHT, también propone junto a los VLA los Valores Límite Biológicos (VLB). Estos son valores de referencia para los Indicadores Biológicos asociados a la exposición global a los agentes químicos. Se aplican a exposiciones profesionales de 8 horas diarias durante 5 días a la semana.

Se entiende por indicador biológico un parámetro apropiado en un medio biológico del trabajador (aire exhalado, orina, sangre y otros), que se mide en un momento determinado y está asociado, directa o indirectamente, con la exposición global a un agente químico, es decir considerando todas las vías de entrada. Según cuál sea el parámetro, el medio en que se mida y el momento de la toma de muestra, la medida puede indicar la intensidad de una exposición reciente, la exposición promedio diaria o la cantidad total del agente acumulada en el organismo, es decir, la carga corporal total (INSHT, 2004).

Además de los indicadores biológicos, en la orina se suele analizar la concentración de creatinina ya que frecuentemente los resultados de los indicadores medidos en orina se corrigen respecto de la concentración de creatinina (sustancia que se elimina por filtración glomerular, como la mayoría de los contaminantes y sus metabolitos) medida en la muestra, expresándose los resultados en peso del indicador por unidad de peso de creatinina. Cuando éstos sean excretados por otro mecanismo, como la difusión tubular renal, no se realizará esta corrección, expresándose los resultados directamente en términos de concentración. También puede realizarse una corrección por densidad de la orina. Así se rechazarán las muestras de orina muy diluidas (densidad <1,010g/ml, creatinina <0,5g/l) y las muy concentradas (densidad > 1,030 g/ml, creatinina > 3,0 g/l), debiendo repetirse en estos casos la toma de muestra.

En cuanto a los indicadores biológicos medidos en sangre, mientras no se indique lo contrario, se entenderá que la muestra debe ser tomada en sangre venosa (INSHT, 2004).

En general, los VLB representan los niveles más probables de los indicadores biológicos en trabajadores sanos sometidos a una exposición global a agentes químicos, equivalente, en términos de dosis absorbida, en una exposición exclusivamente por inhalación del orden del VLA-ED.

Desde un punto de vista práctico se dispone de tres materiales biológicos, orina, sangre y aire exhalado, para el control de la exposición a los disolventes. En términos generales, los metabolitos urinarios han sido los más utilizados como indicadores de exposición a diversos disolventes orgánicos. El disolvente en la sangre se analiza como medida cualitativa de exposición, porque suele permanecer menos tiempo en la misma y refleja mejor la exposición aguda, mientras que el disolvente en el aire exhalado es difícil de utilizar para calcular la exposición promedio, ya que su concentración en el aliento disminuye con mucha rapidez una vez concluida la exposición. El disolvente en la orina resulta prometedor como medida de la exposición, pero necesita su validación (Ikeda, 2001).

En conclusión, la valoración conjunta mediante control ambiental y biológico unida al metabolismo y eliminación de los disolventes está encaminado a buscar una relación entre concentración de los metabolitos en sangre, orina y/o aire exhalado con las concentraciones ambientales con el objetivo de poder emplearla en el control de la exposición laboral.

1.7.2.4. VALORES VLB PARA N-HEXANO, TOLUENO, XILENO Y CETONAS

En la tablas siguientes se presentan los valores límites biológicos para el n-hexano, el tolueno, el xileno, la acetona y la metiletilcetona.

- N-HEXANO

INDICADOR BIOLÓGICO	MOMENTO DE MUESTREO	VALOR (hasta 2004)	VALOR (desde 2005 hasta 2013)	VALOR (desde 2014)
2,5-HD total (mg/l)	Final de la jornada laboral (con hidrólisis ácida)	5 mg/l*	---	---
2,5-HD libre (mg/l)	Final de la semana laboral (sin hidrólisis ácida)	---	0,4 mg/l	0,2 mg/l

Tabla 16. VLB para el n-hexano. Fuente: INSHT, 2004, 2008, 2017.

*Valor límite biológico recomendado hasta el año 2004 para el control biológico de la exposición a n-hexano (la 2,5-HD total fue sustituida como indicador biológico por la 2,5-HD libre, sin hidrólisis ácida, a partir del año 2005).

- **TOLUENO**

INDICADOR BIOLÓGICO	MOMENTO DE MUESTREO	VALOR
O-cresol en orina (mg/l)	Final de la jornada laboral	5 mg/l
Ácido hipúrico en orina (g/g creatinina)	Final de la jornada laboral	1,6 g/g creat.
Tolueno en sangre (mg/l)	Principio de la última jornada de la semana laboral	0,05 mg/l
Tolueno en orina (mg/l)*	Final de la jornada laboral	0,8 mg/l

Tabla 17. VLB para el tolueno. Fuente: INSHT, 2001, 2017.

*En el año 2016 se introdujo un nuevo indicador biológico del tolueno, la determinación de este disolvente en orina.

Como se puede apreciar en la tabla anterior, los valores límite biológicos para el tolueno, se basan en la medida de los metabolitos en orina, pero también se proponen mediciones de tolueno en sangre y orina.

- **XILENO**

INDICADOR BIOLÓGICO	MOMENTO DE MUESTREO	VALOR (hasta 2013)	VALOR (desde 2014)
Ácidos metilhipúricos en orina (g/g creatinina)	Final de la jornada laboral	1,5 g/g creat.	1 g/g creat.

Tabla 18. VLB para el xileno. Fuente: INSHT, 2017.

- **CETONAS: ACETONA Y METILETILCETONA**• **ACETONA**

INDICADOR BIOLÓGICO	MOMENTO DE MUESTREO	VALOR
Acetona en orina (mg/l)	Final de la jornada laboral	50 mg/l

Tabla 19. VLB para la acetona. Fuente: INSHT 2001, 2017.

• **METILETILCETONA**

INDICADOR BIOLÓGICO	MOMENTO DE MUESTREO	VALOR
Metiletilcetona en orina (mg/l)	Final de la jornada laboral	2 mg/l

Tabla 20. VLB para la metiletilcetona. Fuente: INSHT 2001, 2017.

Como se puede observar en las tablas anteriores VLB, al igual que los VLA, no han sufrido demasiadas modificaciones. En el año 2005 y 2014 variaron los valores límites biológicos del n-hexano y en 2014 los del xileno.

1.7.3. EXPOSICIÓN MÚLTIPLE A DISOLVENTES

Las metodologías desarrolladas hasta ahora para la evaluación del riesgo no contemplan la multiexposición y, por tanto, no se conoce la repercusión total que ésta tiene sobre la salud. Sin embargo, algunos estudios sobre la neurotoxicidad de las mezclas de disolventes han demostrado que pueden darse efectos multiplicadores, antagónicos y sinérgicos. También se ha demostrado que la exposición simultánea a agentes cancerígenos aumenta el riesgo de cáncer si se compara con la exposición a un solo producto (Mancheño e Izquierdo, 2008).

Se han descrito algunas interferencias metabólicas y/o toxicológicas entre n-hexano y otros disolventes. Según los estudios realizados por Perbellini y cols. (1982) e Iwata y cols. (1983) el tolueno disminuye las concentraciones de 2,5-HD en orina. Otros autores (Altenkirch y cols., 1978 y 1982; Takeuchi y cols., 1983; Abou-Donia y cols., 1985) han manifestado que la administración de n-hexano junto con disolventes cetónicos, como pueden ser la metiletilcetona, metil-n-butilcetona y metilisobutilcetona, provocan un aumento de la neurotoxicidad. La explicación de Couri y cols. (1977) y Lapadula y cols. (1991) es que esta interacción estimula la biotransformación hacia la 2,5-HD.

También se ha observado que la acetona potencia la neurotoxicidad de la 2,5 HD (Ladefoged y cols., 1984; Lam y cols., 1991; Cardona y cols., 1996), posiblemente por interferir en el proceso de eliminación (Ladefoged y Perbellini, 1986).

La interacción de tricloroetileno y tolueno con n-hexano también provoca cambios en las concentraciones de este último. La exposición a una mezcla de disolventes se asocia significativamente con el número total de síntomas neurológicos y con la prevalencia de síntomas específicos del sistema nervioso (Yu y cols., 2004; Prieto y cols., 2005).

1.8. JUSTIFICACIÓN

Desde los inicios de su desarrollo en los años 60, la industria española del calzado se ha definido por tener una estructura descentralizada formada por un gran número de pequeñas empresas, con una elevada tasa de temporalidad en los contratos, unas deficientes condiciones de seguridad y salud laboral, problemas como la economía sumergida y la precariedad laboral. Todo ello hace que los trabajadores se encuentren expuestos en el

ambiente laboral a diferentes concentraciones de adhesivos, que llevan en su composición gran contenido de disolventes orgánicos, y condiciones de utilización, generalmente, bastante inadecuadas.

El problema que ocasiona la manipulación de adhesivos o disolventes en la industria del calzado nos ha llevado a una constante preocupación por la posible pérdida de la salud de los trabajadores expuestos a los mismos, pero dicha preocupación será inútil si no se encuentran los cauces adecuados para informar en qué condiciones se están utilizando dichos adhesivos y disolventes en la industria del calzado y los riesgos potenciales que conllevan su utilización, para lo cual se considera necesario el dictado de normas de trabajo, para la correcta manipulación de los adhesivos para conseguir unas condiciones de exposición mínimas o al menos aceptables, con lo que se obtendrá una mayor calidad de vida en los trabajadores, que repercutirá en beneficio de la sociedad laboral en su conjunto (Quintanilla y Sánchez, 1990).

Muchos estudios han tratado de evaluar los riesgos por inhalación de vapores de disolventes en personal expuesto laboralmente, mediante la determinación de concentraciones ambientales de estos disolventes y los análisis de marcadores biológicos que puedan ser útiles para la prevención del desarrollo de la enfermedad profesional. Así, como se ha comentado anteriormente, se utilizan como control biológico de trabajadores expuestos a n-hexano el análisis de la concentración del metabolito 2,5-hexanodiona. El control biológico de la exposición al tolueno se realiza rutinariamente mediante la determinación de la concentración de ácido hipúrico en orina. La exposición a los xilenos se realiza determinando los metabolitos orto, meta y para-metilhipúricos en orina y la exposición a las cetonas se realiza mediante la determinación de estos disolventes inalterados, sin metabolizar, en las muestras de orina (acetona y MEC en orina).

Para todos estos disolventes utilizados en la fabricación del calzado, organismos como la ACGIH y el INSHT, han establecido valores límite de exposición para su utilización en la Higiene Industrial. En la bibliografía publicada existen muchos estudios realizados en trabajadores de empresas de calzado que están rutinariamente expuestos a mezclas complejas de disolventes que incluyen acetona, n-hexano, tolueno y xileno (Pitarque y cols., 1999; Uuksulainen y cols., 2002). Sin embargo, los efectos sobre la salud de las mezclas de estos disolventes no son bien conocidos, pero el elevado riesgo ha sido considerado como una consecuencia de la exposición a estas mezclas complejas (Uuksulainen y cols., 2002).

El estudio que hemos realizado está enfocado a profundizar en el análisis de los factores de riesgo tóxico de los disolventes más utilizados en el sector del calzado, mediante control higiénico-clínico, ambiental y biológico de los trabajadores expuestos a estos disolventes, y principalmente a conocer la evolución de las condiciones de trabajo, de las concentraciones ambientales de los disolventes en los puestos de trabajo y de las concentraciones de los indicadores biológicos en muestras biológicas tomadas a los trabajadores, en un periodo de tiempo lo suficientemente amplio como para detectar tendencias.

1.9. HIPÓTESIS

Tomando como base la situación actual del conocimiento en relación al estudio de los factores de riesgo tóxico a los disolventes n-hexano, tolueno, xileno y cetonas, nos hemos planteado las siguientes hipótesis de trabajo:

1. Existe una relación entre factores ocupacionales (años de exposición, multiexposición a disolventes, condiciones de trabajo, normas higiénicas seguidas por los trabajadores) y extraocupacionales (hábitos tóxicos, características individuales) y los niveles de los indicadores biológicos de exposición habitualmente utilizados (metabolitos en orina).
2. El conocimiento de la evolución de las condiciones de trabajo, de los niveles ambientales de los disolventes en los puestos de trabajo y de las concentraciones en orina de trabajadores expuestos a lo largo de un periodo lo suficientemente extenso en el tiempo, nos serviría para adoptar estrategias preventivas en las empresas de este sector, conseguir unas condiciones mínimas de exposición, evitando la aparición de daños en la salud del trabajador y contribuyendo a una mayor calidad de vida laboral en los trabajadores del calzado.

1.10. OBJETIVOS

1.10.1. OBJETIVO GENERAL

El objetivo general del presente trabajo es conocer y estudiar la evolución temporal de la exposición a disolventes orgánicos en el sector del calzado alicantino desde un punto de vista cuantitativo y cualitativo; así como de las condiciones laborales y hábitos higiénicos seguidos por los trabajadores, en un periodo de tiempo lo suficientemente amplio con el fin de detectar tendencias.

1.10.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las condiciones higiénicas en los puestos de trabajo y los hábitos higiénicos asumidos por los trabajadores del calzado en la provincia de Alicante y su evolución en el periodo considerado.
- Detectar los posibles síntomas clínicos subjetivos de exposición a disolventes en la población laboral estudiada.
- Conocer los niveles ambientales de los disolventes y de sus respectivos indicadores biológicos en orina en los trabajadores expuestos y su evolución en el periodo considerado.
- Detectar factores ocupacionales (condiciones de trabajo, normas higiénicas seguidas por los trabajadores, exposición a disolventes) y extraocupacionales (hábitos tóxicos, consumo de medicamentos), que modifiquen los niveles de los indicadores establecidos.

1.11. PLAN DE TRABAJO

A lo largo de un periodo de tiempo, más de veinte años (1988-2013), se han estudiado diferentes puestos de trabajo de trabajadores expuestos a disolventes orgánicos en empresas del calzado realizando en todos los casos tres diferentes tipos de control: control higiénico-laboral, control ambiental y control biológico. Para ello se recogieron y analizaron muestras ambientales de los puestos de trabajo (recogidas utilizando monitores personales activos) para determinación de las concentraciones de los disolventes en ambiente, muestras biológicas de orina de los trabajadores para la determinación de los indicadores biológicos (metabolitos de los disolventes orgánicos) y al mismo tiempo se realizó una encuesta a los trabajadores en la que se estudiaron aspectos higiénico-laborales y médico-clínicos.

Los datos experimentales y de la encuesta obtenidos se informatizaron y codificaron para su tratamiento estadístico, a fin de valorar la influencia de los diferentes factores ocupacionales y extraocupacionales en los niveles de los indicadores biológicos y de conocer cómo han ido evolucionando a lo largo del periodo de estudio las condiciones de seguridad en los puestos de trabajo, las concentraciones ambientales de los disolventes y las concentraciones de los indicadores biológicos en la orina de los trabajadores.



2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. ESTRATEGIA DE MUESTREO

Con el fin de llevar a cabo los objetivos del estudio se han realizado estudios de campo entre trabajadores procedentes de empresas del sector del calzado ubicadas en la provincia de Alicante que estuvieron en contacto con disolventes orgánicos.

La selección de puestos de trabajo y trabajadores se realizó acudiendo a los diferentes Servicios de Prevención que colaboran con la Universidad Miguel Hernández.

El establecimiento del grupo de trabajadores y la categorización de la exposición se realizó en base al plan de prevención de las empresas muestreadas, donde venían definidos los puestos de exposición. Se seleccionaron aquellos puestos de trabajo en los que se producía exposición a disolventes orgánicos y se consideraban de riesgo tóxico.

Al comienzo de la jornada laboral se acudía a la empresa y se realizaba una valoración de los puestos de trabajo y de las tareas que se desarrollaban en ellos. A los trabajadores seleccionados se les pasaba una encuesta en la que se recogían aspectos higiénico-laborales y médico-clínicos relacionados con la exposición a los disolventes orgánicos elaborada en base a la revisión bibliográfica realizada por Cardona y cols. (1985) (Anexo I) hasta el año 2005. A partir del año 2006 se produce un cambio de encuesta comenzando a utilizarse el cuestionario de disolventes en el que se incluía una versión reducida del cuestionario para la detección de síntomas neuropsiquiátricos por exposición a tóxicos EUROQUEST (Anexo II), que es una adaptación transcultural de la versión original, Chouanière y cols. (1997), al idioma español realizada por el grupo de investigación Toxicología Laboral de la Universidad Miguel Hernández de Marhuenda y cols. (2006). A continuación, a los trabajadores se les colocaba un muestreador personal activo para determinar las concentraciones ambientales de los disolventes a los que estaba expuesto cada trabajador durante la jornada de trabajo. Se solicitaba a los trabajadores, que procurasen no orinar durante al menos las tres últimas horas del turno laboral y una vez finalizado éste, se recogían muestras de orina para la determinación de los indicadores biológicos del n-hexano, el tolueno, los xilenos y las cetonas, con el fin de cuantificar la exposición a nivel biológico.

Dentro del protocolo de los exámenes de salud periódicos practicados a estos trabajadores por el servicio de prevención correspondiente, se les realizaba, además de una anamnesis que incluía antecedentes patológicos familiares y personales, alergias, hábitos tóxicos (alcohol, tabaco y medicamentos), una exploración clínica completa (incluyendo

audiometría, otoscopia y análisis de la función visual), así como análisis hematológicos y urinarios, que nos servían para determinar la pertinencia en el estudio y evaluar el estado de salud del trabajador.

Las empresas o trabajadores en los que por cualquier razón se alteraba el protocolo seguido para recoger la muestra se excluyeron del estudio. Así mismo, quedaron excluidos del grupo de estudio aquellos trabajadores que presentaban antecedentes de traumatismos con secuelas neurológicas o en extremidades superiores e inferiores, enfermedades del colágeno, trastornos hepáticos o renales, hiperglucemia o densidad urinaria fuera de los límites establecidos como normales para la corrección de la excreción de xenobióticos (1010-1030 g/l).

2.1.1. SUJETOS DE ESTUDIO

Para la realización del estudio se recogieron muestras de un total de 555 trabajadores del sector del calzado en la provincia de Alicante entre los años 1988 y 2013. Los trabajadores muestreados desempeñaban puestos de trabajo correspondientes a tareas incluidas dentro del proceso de fabricación del calzado, con exposición a disolventes orgánicos y que se consideraban de riesgo tóxico.



2.2. MÉTODOS

2.2.1. CONTROL HIGIÉNICO-CLÍNICO

La recogida de las variables higiénico-laborales y médico-clínicas fue realizada mediante una visita a las empresas en la jornada de trabajo y aprovechando los exámenes de vigilancia de la salud que se realizan a estos trabajadores de forma periódica por los Servicios de Prevención que colaboran con la Universidad Miguel Hernández. En estos reconocimientos médicos al mismo tiempo que se procedía a la toma de muestras para realizar los análisis, se les entregaba a los trabajadores la encuesta higiénica, con una doble finalidad:

1. Detectar los factores laborales y extralaborales que pudiesen influir sobre los indicadores biológicos
2. Determinar qué individuos presentan una sintomatología clínica subjetiva de neurotoxicidad por disolventes orgánicos.

La encuesta consta de dos apartados; un primer apartado en el que se estudian los aspectos higiénico-laborales y un segundo sobre aspectos médico-clínicos:

a) Primer apartado: aspectos higiénico-laborales

Este apartado proporciona información sobre la intensidad de la exposición y permite detectar otras posibles vías de exposición (digestiva o cutánea), además de la inhalatoria. Incluye preguntas sobre:

- **Historia laboral:** horas de trabajo/día, horas de trabajo/semana, trabajos anteriores, antigüedad en el puesto de trabajo, tiempo de exposición y manipulación de adhesivos y disolventes, si trabajan o no en el domicilio o fuera de la fábrica con adhesivos y/o disolventes.
- **Valoración personal del puesto de trabajo:** forma de manipulación de disolventes y colas (manual/brocha/máquina), tipo de recipiente empleado (abierto/cerrado), uso de aspiración localizada o ventilación (general/forzada).

Nota: En el cuestionario utilizado a partir del 2006 (Anexo II) no se especifica el tipo de manipulación ni el tipo de recipiente.

- **Normas y actitudes higiénicas seguidas por el trabajador:** comer o no en el puesto de trabajo, uso de guantes, uso de mascarilla, ducha después del trabajo, cambio de ropa de trabajo, lavado de manos antes de comer.

Nota: en el cuestionario utilizado a partir de 2006 (Anexo II) no se pregunta si el trabajador fuma en el puesto de trabajo, ya que a partir de ese año se prohíbe fumar en los lugares de trabajo.

b) Segundo apartado: aspectos médico-clínicos

Este apartado tiene dos funciones: la primera el descartar del estudio a las personas no idóneas y la segunda, estudiar hábitos tóxicos, consumo de medicamentos y sintomatología subjetiva de neurotoxicidad por exposición a disolventes, así como sus relaciones con la concentración de los indicadores biológicos estudiados. Incluye:

1. **Breve historia clínica** sobre antecedentes personales y familiares, así como de los hábitos tóxicos más importantes: fumar y tomar alcohol, ya que éstos pueden influir sobre la absorción en la exposición laboral a disolventes y sobre la metabolización de los disolventes en hígado. Por otra parte, se pregunta también sobre si se consumen medicamentos de forma habitual, para valorar la posibilidad de que algún fármaco influyese a nivel metabólico.
2. **Síntomas clínicos subjetivos de toxicidad aguda o crónica por disolventes:**
 - a) Mareos/cefaleas/sensación de borrachera.

- b) Trastornos digestivos: náuseas, vómitos.
- c) Parestesias. Sensación de hormigueo en manos/pies.
- d) Debilidad en miembros superiores/ inferiores.
- e) Dificultad en la marcha.
- f) Pérdida de visión.
- g) Dolor crónico.

En el cuestionario utilizado a partir del 2006, versión reducida del EUROQUEST (Anexo II), pregunta por la frecuencia de aparición (nunca o muy pocas veces, algunas veces, a menudo o muy a menudo) de los siguientes síntomas:

- a) Falta de fuerza, pérdida de sensibilidad en las extremidades.
- b) Vértigos, náuseas/mareos, nervios de punta.
- c) Cambios de humor, irritabilidad, cólera, falta de ánimo.
- d) Pérdida de memoria, necesidad de anotar las cosas.
- e) Falta de energía, cansancio excesivo.
- f) Dificultad para conciliar el sueño, despertares nocturnos.
- g) Garganta irritada y mal sabor de boca.

2.2.2. CONTROL AMBIENTAL DE LA EXPOSICIÓN

2.2.2.1. TÉCNICA DE MUESTREO

La determinación de los contaminantes presentes en el ambiente laboral se realizó mediante la utilización de monitores personales activos equipados con tubos de carbón activo (100/50 mg) y bombas de muestreo de caudal regulable (mod. Scort ELF y Kit Germani de MDA) que cumplen con la norma UNE-EN 1232.

Los muestreadores se colocaban a los trabajadores seleccionados, lo más cerca posible de las vías respiratorias y sujetados a la solapa. Los tubos de carbón activo eran cambiados cada 50 minutos para evitar posibles fenómenos de saturación y distribuidos a lo largo de toda la jornada laboral. Retirados los tubos de carbón del monitor, se introducían en una cápsula de transporte y una vez enviados al laboratorio, se mantenían en frigorífico hasta su análisis cromatográfico.

2.2.2.2. MÉTODO ANALÍTICO

El análisis cuantitativo de los diferentes agentes contaminantes presentes en el ambiente laboral se llevó a cabo utilizando la técnica de cromatografía de gases siguiendo el método recomendado por el NIOSH, 1977, desorbiendo los disolventes del carbón con una

disolución de n-propilbenceno (patrón interno) en sulfuro de carbono al 0,1% (Merck, grado de pureza analítico Darnestadt, RFA) y realizando la cuantificación en un cromatógrafo de gases Helwet-Packard 5710 con columna de acero inoxidable de 6 m de longitud y 1/8 pulgadas de diámetro, rellena de FFAP al 10% sobre Chromosorb W-AW 80-100 mallas y detector FID.

Las condiciones cromatográficas fueron las siguientes:

- Temperatura del horno 75°C.
- Temperatura del bloque de inyección 200°C.
- Temperatura del detector 200°C.
- Caudal de gas portador (helio) 1 ml/minuto.
- Split 1/100.

El límite de detección fue inferior a 3 mg/m³. Mediante las áreas de los picos de distintos disolventes, se determinaba la cantidad de los mismos presentes en la muestra y a partir de estos valores se calculaban las concentraciones ambientales en función del tiempo y del caudal pasado por el adsorbente.

2.2.3. CONTROL BIOLÓGICO EN ORINA

El control biológico de los disolventes, se llevó a cabo mediante la determinación de los diferentes indicadores biológicos propuestos por el INSHT, en las muestras de orina recogidas a los trabajadores. Estos son:

- El n-hexano, componente mayoritario de los adhesivos que se utilizan en la industria del calzado: mediante la determinación de su principal metabolito, la 2,5-hexanodiona en orina (fracciones total y libre).
- El tolueno, igualmente componente importante de estos adhesivos: mediante la determinación de su principal metabolito en orina, el ácido hipúrico.
- Los xilenos: mediante la cuantificación de sus metabolitos en orina: los ácidos orto, meta y para metilhipúricos.
- Las cetonas, mediante la determinación de estos disolventes inalterados, sin metabolizar, en las muestras de orina (acetona y MEC en orina).

2.2.3.1. MÉTODO DE CUANTIFICACIÓN DE LA 2,5-HEXANODIONA

El método de cuantificación de la 2,5-hexanodiona, metabolito de n-hexano, se realizó de acuerdo al método publicado por Perbellini y cols. (1990), con modificaciones para la 2,5-HD libre (Cardona y cols., 1996). De cada muestra de orina recogida a final de turno, se tomaron 5 ml que se sometieron a hidrólisis ácida (pH < 0.1, HCl, 100 °C, 45 min) para la

determinación de la 2,5-HD total y 5 ml que se analizaron sin tratamiento ácido para la determinación de la 2,5-HD libre. Ambas alícuotas se pasaron por separado a través de minicolumnas de C18, eluyendo con acetonitrilo en agua al 5% y extrayendo con diclorometano conteniendo ciclohexanona (patrón interno). Los extractos se evaporaron hasta un volumen de 0,2 ml de los que posteriormente se inyectaron 2 μ l en el cromatógrafo para su análisis.

Las determinaciones se llevó a cabo en un cromatógrafo de gases Agilent GM-7890 una columna capilar HP-5M 30 m x 0,25 mm x 0,25 μ m (mod. 19091S-433, Agilent) y detector de Espectrometría de masas MS cuadrupolo mod. 5975. Modo de ionización de impacto electrónico y adquisición en modo SIM.

Las condiciones operativas del cromatógrafo de gases fueron las siguientes:

- Temperatura del bloque de inyección 200°C.
- Temperatura del detector 225°C.
- Temperatura inicial del horno 80°C durante 5 minutos.
- Temperatura final del horno 200°C durante 7 minutos.
- Gradiente de temperatura del horno 10°C/min.
- Caudal del gas portador (hidrógeno) 1 ml/min, split 1/20.

Para el cálculo de las concentraciones finales en las muestras, se utilizaron patrones de 2,5-hexanodiona pura de concentración conocida, que se utilizaron posteriormente por comparación de áreas de los picos obtenidos tanto en los patrones como en las muestras biológicas.

Las concentraciones urinarias encontradas para la 2,5-HD total y la 2,5-HD libre fueron posteriormente corregidas respecto a una densidad de 1024 mg/l. El límite de detección es de 0,02 mg/l.

2.2.3.2. MÉTODO DE CUANTIFICACIÓN DEL ÁCIDO HIPÚRICO Y LOS METILHIPÚRICOS

La cuantificación de los ácidos, hipúrico y metilhipúricos (orto, meta y para), metabolitos del tolueno y xilenos, respectivamente, a partir de las muestras de orina se llevó a cabo mediante técnica de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con detección UV de onda fija.

Se realizó simultáneamente el análisis de los ácidos hipúricos y metilhipúricos, utilizando el kit de Chromsystem: de las muestras de orina, almacenadas a -25°C hasta su

análisis, se toma 10 µl y se añade 1 ml de patrón interno. Se centrifuga 15 minutos a 9000 rpm se inyectan 20 µl en el cromatógrafo. Todas las muestras contienen control interno para la posterior cuantificación.

En el equipo utilizado (Shimadzu mod. SCL-10AVP), trabajamos en modo de flujo isocrático a velocidad de 1 ml/min y midiendo la absorbancia a 207 nm. Las condiciones operativas del cromatógrafo líquido fueron las siguientes:

- Columna de acero inoxidable 15 cm x 0.4 cm (Teknokroma, Barcelona), rellena de sílice funcionalizada con C18 (grosor de partícula de 0,5 µm).

Para el cálculo de las concentraciones, se utiliza un estándar de concentración conocida con el cual compararemos posteriormente las áreas obtenidas de las muestras analizadas.

El límite de cuantificación es de 15 mg/l. La concentración urinaria encontrada para cada uno de los metabolitos se corrige posteriormente respecto a la concentración de creatinina en orina de cada trabajador.

2.2.3.3. MÉTODO DE CUANTIFICACIÓN DE LAS CETONAS.

La cuantificación de las concentraciones de MEC y acetona en muestras de orina se realizó utilizando la técnica de head space-microextracción en fase sólida (HS-SPME) y análisis por cromatografía de gases con detector de masas (MS). Los parámetros y las condiciones analíticas fueron los descritos por Wang y Lu (2009) utilizando una fibra carboxen/polidimetilsiloxano (CAR/PDMS, 75 µm, Supelco) que se expone al headspace sobre la muestra (5 ml de orina), equilibrada por agitación magnética, para la extracción del disolvente y que se introduce en el puerto de inyección del CG para su desorción y análisis. Los análisis GC se llevaron a cabo en un cromatógrafo de gases Shimadzu GC-14B equipado con un detector FID y una columna capilar (SE-54, 50 m x 0,32 mm id).

Las condiciones analíticas son las siguientes:

- Temperatura del detector 250°C.
- Temperatura del bloque de inyección 210°C.
- Temperatura inicial del horno 50°C durante 1 min.
- Temperatura final del horno 110°C durante 5 min.
- Gradiente de temperatura del horno 30°C/min.
- Caudal del gas portador (helio) 1 ml/min.

- Modo de inyección: splitless.

Los límites de detección para la MEC y la acetona es de 25 y 20 ng/l, respectivamente.

2.3. TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos tanto de la encuesta higiénico-clínica como del control ambiental y biológico se informatizaron para su tratamiento estadístico. Se codificaron las variables cualitativas o semicuantitativas para permitir su análisis estadístico que se llevó a cabo con el programa estadístico PASW Statistics 2.3.

2.3.1. ESTADÍSTICA BÁSICA

Se ha realizado un análisis estadístico descriptivo de todas las variables obtenidas de la encuesta higiénico-clínica, del control ambiental y del control biológico, mediante el análisis de la distribución de frecuencias absolutas y relativas de las variables cualitativas y la obtención de los parámetros estadísticos básicos en el caso de las variables cuantitativas (media aritmética, desviación estándar, mediana y valores máximos y mínimos).

En el análisis descriptivo general se examinó si las variables cuantitativas seguían una distribución normal o no (mediante la técnica de Kolmogorov-Smirnov). También se examinaron análisis gráficos mediante histogramas, diagramas de barras y dispersión.

Asimismo, se ha realizado un análisis descriptivo de una variable según subgrupos de otra, tanto en el caso de una variable cuantitativa en función de una cualitativa, como en el de dos variables cualitativas. En los casos en que se quiso estudiar la relación entre dos variables cualitativas se utilizó el estadístico de la Chi-Cuadrado.

2.3.2. COMPARACIÓN DE MEDIAS

Se efectuó la comparación de medias entre grupos definidos de variables cualitativas o categóricas (variables obtenidas de la encuesta higiénico-clínica, subperiodo de estudio), según una variable cuantitativa (niveles urinarios de indicadores biológicos, niveles ambientales, antigüedad, horas de exposición semanales y diarias).

Se ha aplicado un análisis de la varianza de medias (ANOVA) de una sola vía, utilizándose como estadístico de contraste una F de Snedecor, previa comprobación de la homogeneidad de varianzas mediante un test de Cochran C y solicitando los estadísticos descriptivos de cada uno de los grupos. En los casos en los que no se pudo demostrar esta homogeneidad de varianzas y/o algún grupo tenía una $n < 30$, y/o no se pudo demostrar normalidad mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov se realizó el análisis de la varianza de

rangos mediante la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis utilizando el estadístico Chi-Cuadrado. Para variables cualitativas definidas en sólo dos grupos se utilizó el test estadístico de la t de Student para muestras independientes o su equivalente no paramétrico, la U de Mann-Whitney.

2.3.3. MATRICES DE CORRELACIÓN Y RECTAS DE REGRESIÓN

El análisis de la relación, entre variables cuantitativas (concentraciones ambientales de disolventes, niveles urinarios de los indicadores biológicos), se ha estudiado mediante matrices de correlación.

Dado que en general la media y mediana de estas variables no son iguales, podemos presumir que la distribución de los valores es asimétrica y por tanto no normal. Este alejamiento de la normal no podemos cuantificarlo ni conocer cuál es la forma funcional real de la distribución que siguen los datos, pero puesto que la muestra es grande ($n > 30$), podemos aplicar el Teorema del Límite Central y suponer que las medias muestrales se distribuyen de forma casi normal. Hemos comprobado que se cumple este teorema aplicando, para hallar un coeficiente de correlación concreto, el test no paramétrico para rangos de Spearman y el paramétrico de Pearson encontrando aproximadamente los mismos valores en ambos casos. Para encontrar entonces las probabilidades asociadas a valores específicos de la estadística hemos aplicado test paramétricos por permitir una mejor interpretación de los resultados.

El análisis de los datos mediante matrices de correlación nos ha dado información sobre la existencia o no de relación entre variables, la forma de esa relación (signo del coeficiente) y si es o no significativa (p).

En el caso de la regresión, el coeficiente de determinación (r^2) o de regresión (r) nos mide la proximidad del ajuste de la ecuación de regresión de la muestra a los valores observados y nos determina la varianza explicada por ese modelo de regresión.

La bondad del ajuste de la regresión se ha medido mediante la aplicación de un ANOVA.

El nivel de significación estadística para todas las pruebas de contraste será de $p < 0,05$.

2.4. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se ha regido de acuerdo con los principios básicos de la Declaración de Helsinki World Medical Association y cumpliendo con las normas descritas en las guías de buena práctica clínica de la Unión Europea. Se garantizó la confidencialidad de los datos de dos

formas. En primer lugar, sólo tuvieron acceso a los datos informatizados personal del equipo investigador, mediante una clave de acceso a las bases de datos y, en segundo lugar, los trabajadores fueron identificados mediante el número de aleatorización por lo que no era posible desvelar su identidad. Los resultados de los análisis del control biológico en orina eran comunicados al trabajador a través del médico del trabajo.





3. RESULTADOS

3.1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA ANALIZADA DURANTE EL PERIODO 1988-2013

El estudio se ha realizado sobre una muestra de 555 trabajadores (305 hombres, el 55% de la muestra, y 250 mujeres, el 45%) con una media de edad de 32 años (rango de 15 a 64 años) procedentes de diferentes empresas dedicadas a la fabricación del calzado ubicadas en la provincia de Alicante, que utilizan disolventes orgánicos en el proceso de producción.

Las tareas realizadas en los puestos de trabajo muestreados, donde se utilizan adhesivos y disolventes orgánicos, son las que se describen a continuación:

PROCESO	TAREA
Fabricación de pisos	Aplicación de brillos, colas y tintes
Guarnecido	Tintado de cantos y aplicación de adhesivos
Fabricación de plantillas	Aplicación de adhesivos Colocación de refuerzo y montaje
Premontado	Colocación de topes y contrafuertes, modelado y planchado Tratamiento químico de suelas (halogenado y aplicación de adhesivos en cortes y plantillas)
Montado	Aplicación de adhesivos
Acabados	Colocación de plantilla interior Limpieza y quemado de hilos Pintado y/o difuminado

El número de puestos muestreados durante cada año dentro del intervalo de tiempo estudiado se muestra en la figura 20.

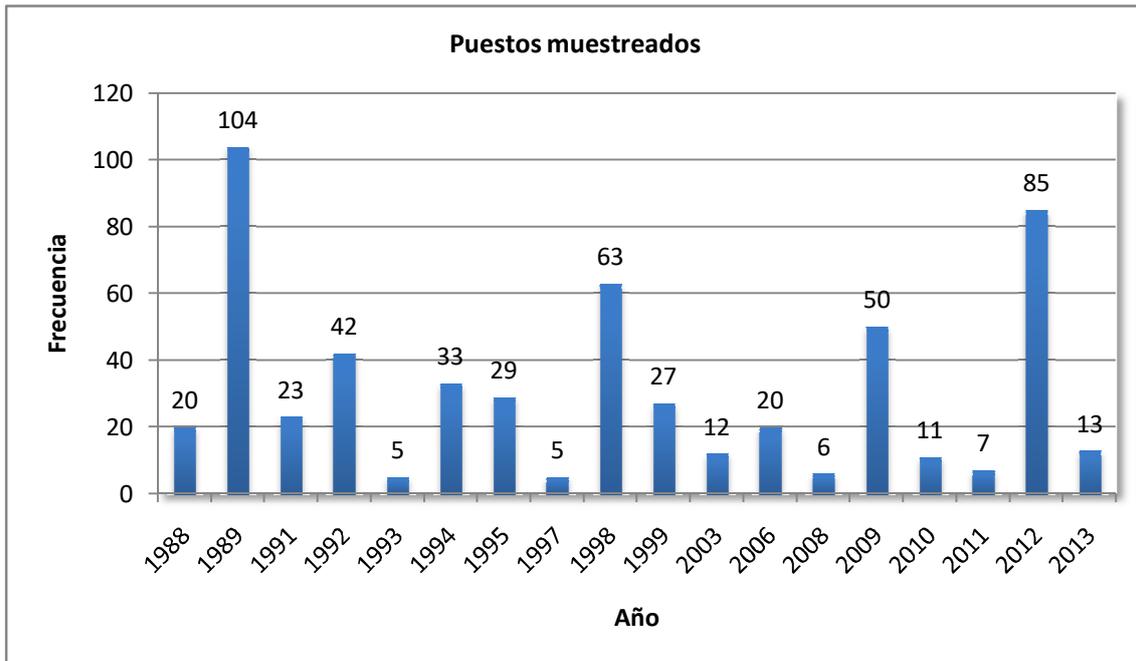


Figura 20. Número de puestos muestreados cada año en el intervalo de tiempo estudiado.

Se fueron recogiendo muestras durante los diferentes meses del año. El número de muestras tomadas cada mes durante el periodo 1988-2013 se muestra en la figura 21. Se muestrearon más puestos durante los meses fríos (de noviembre a abril).

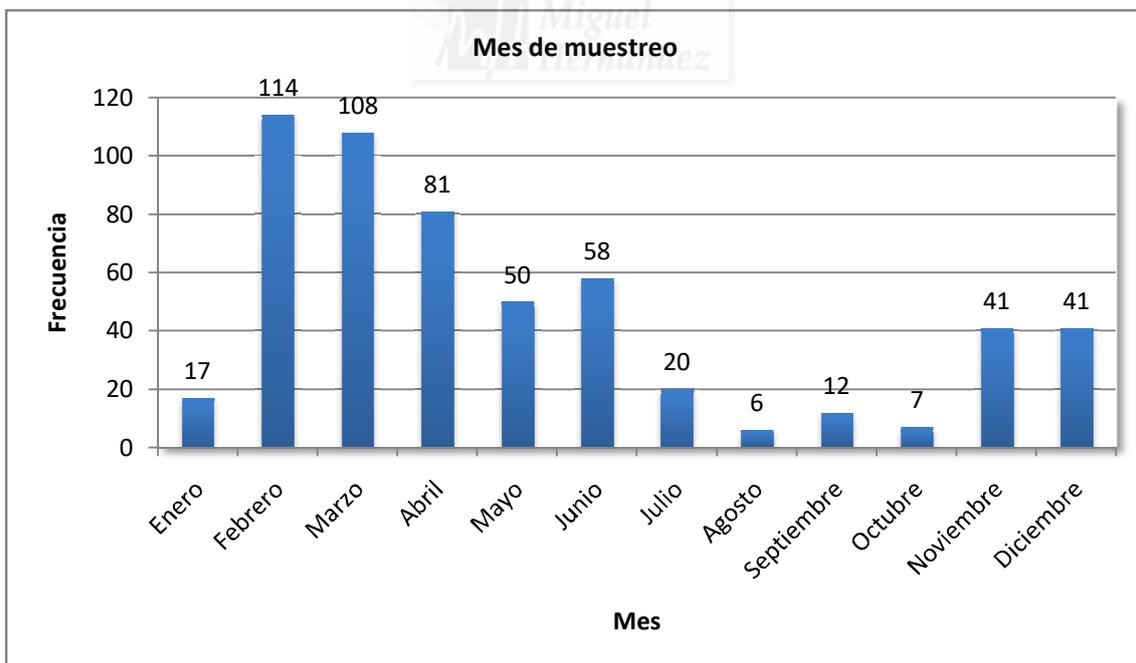


Figura 21. Distribución de puestos muestreados por mes de muestreo.

Dada la amplitud del intervalo de tiempo que abarca el estudio, para facilitar la interpretación de los resultados, se ha reagrupado en tres periodos de tiempo:

- **Primer periodo (1988-1995):** este periodo abarca desde la puesta en marcha de los programas de control biológico en nuestro país, y más concretamente en la provincia de Alicante, a finales de los años 80 hasta la aprobación de la vigente Ley 31/1995 de Prevención de Riesgos Laborales (LPRL) (transposición de la Directiva de la Unión Europea 89/391/CEE).
- **Segundo periodo (1996-2003):** este periodo abarca desde 1996, comienzo de la aplicación de la LPRL, hasta 2003, periodo en el que se van consolidando los valores límite ambientales (VLA) y valores límite biológicos (VLB) en nuestro país, a raíz de la aprobación del Real Decreto 374/2001 sobre la protección de la salud y la seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo (transposición de las Directivas del Consejo 98/24/CE y la Directiva 2000/39/CE de la Comisión) y la publicación por parte del INSHT de la Guía Técnica para la evaluación y prevención de los riesgos relacionados con los agentes químicos presentes en los lugares de trabajo correspondiente para facilitar su desarrollo.
- **Tercer periodo (2004-2013):** este periodo abarca desde 2004, con los programas de control ambiental y biológico perfectamente instaurados en las empresas, hasta 2013, que se puede considerar extrapolable a la situación actual.

El número de puestos muestreados analizados en cada uno de los tres periodos se muestra en la figura 22.

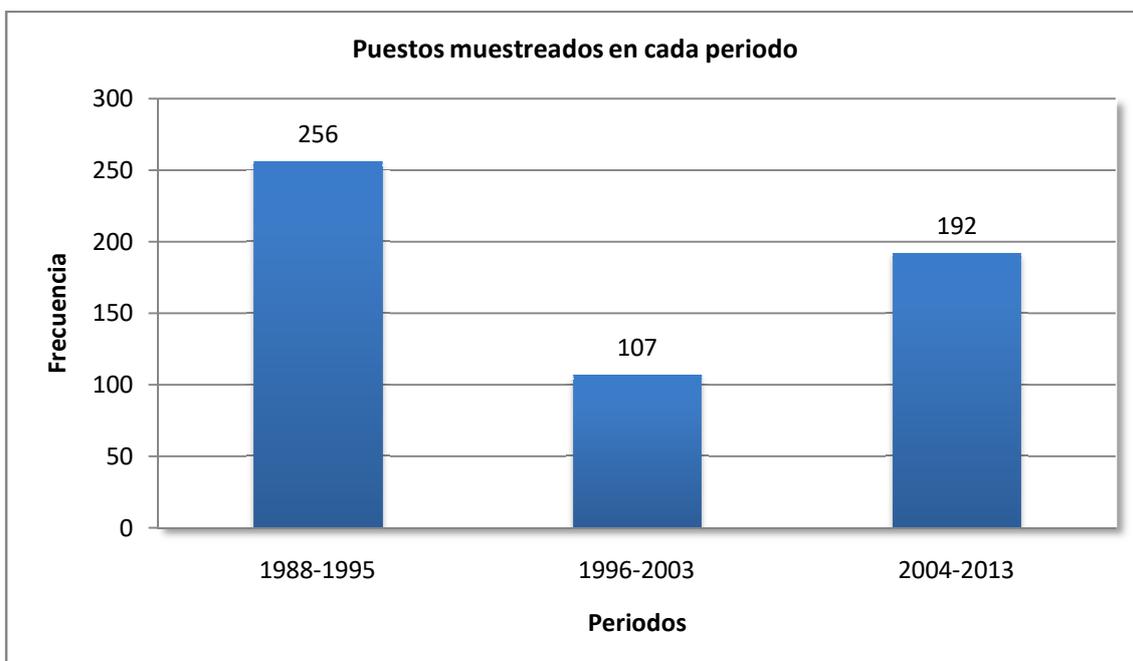


Figura 22. Número de puestos muestreados en cada periodo.

3.2. RESULTADOS DEL CONTROL HIGIÉNICO-CLÍNICO

Los trabajadores desarrollan su actividad laboral fundamentalmente de lunes a viernes con una media de 46 horas semanales de exposición a disolventes orgánicos (rango de 3 a 60 horas), ya que algunos trabajadores realizan rotación en diferentes tareas, y una media de exposición diaria de 9,4 horas (rango de 1 a 12 horas). La media de la antigüedad en el puesto de trabajo es de 6,1 años (rango de 1 semana a 41 años).

3.2.1. CONDICIONES HIGIÉNICAS EN LOS PUESTOS DE TRABAJO

Los resultados obtenidos en las encuestas referentes a la utilización de medidas de protección y de condiciones higiénicas en los diferentes puestos de trabajo, para el total de los trabajadores estudiados, se muestran en las figuras siguientes.

La figura 23 hace referencia al uso de guantes durante la manipulación de adhesivos y disolventes, con un porcentaje positivo en la utilización de estas medidas del 23,5%.

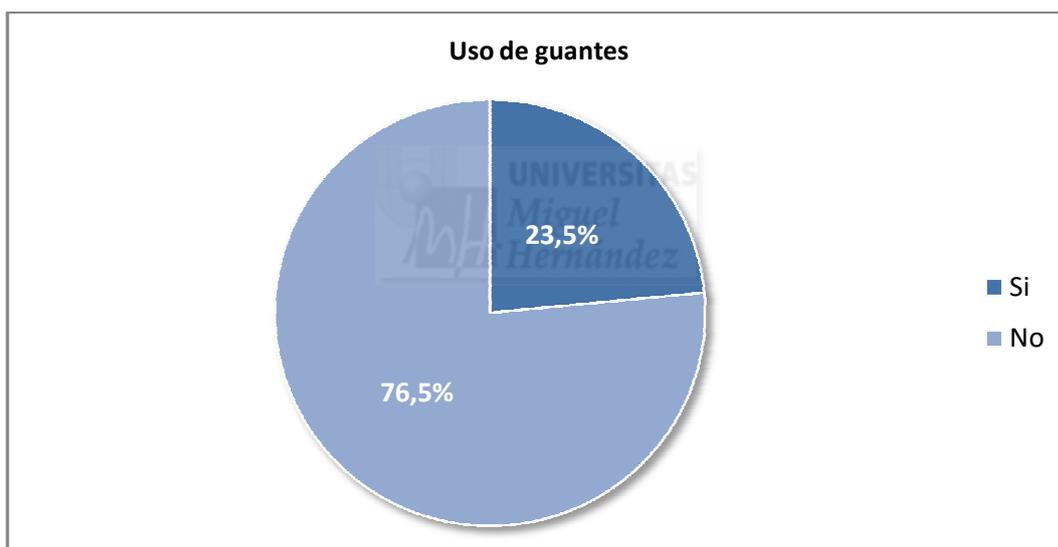


Figura 23. Distribución según el uso de guantes.

La figura 24 hace referencia al uso de mascarilla, que son utilizadas por 22% del total de los trabajadores.

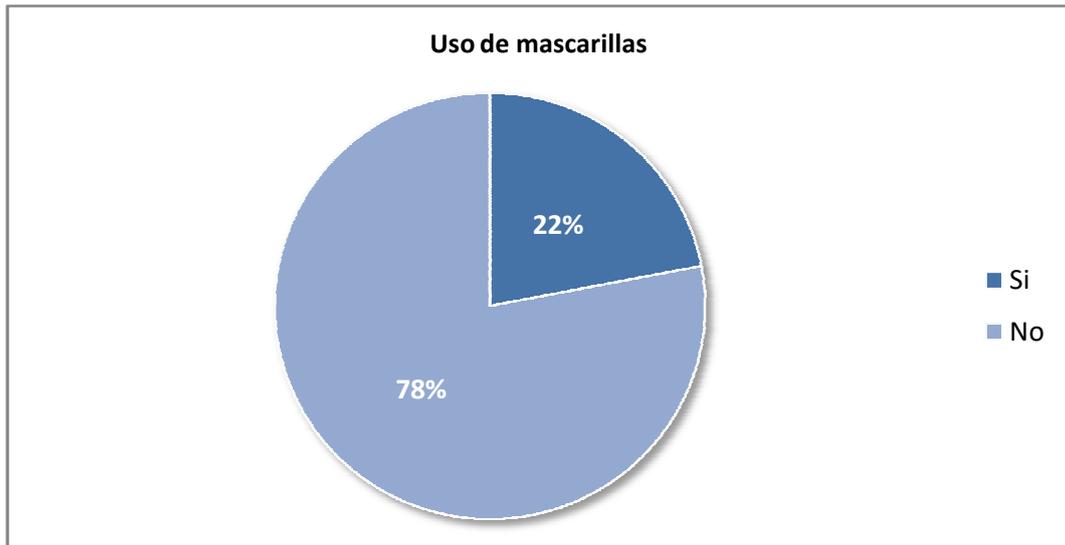


Figura 24. Distribución según el uso de mascarillas.

En la figura 25 se muestra el tipo de ventilación existente en los diferentes puestos de trabajo, con un predominio de la ventilación natural, que está presente en el 45% de los puestos muestreados.

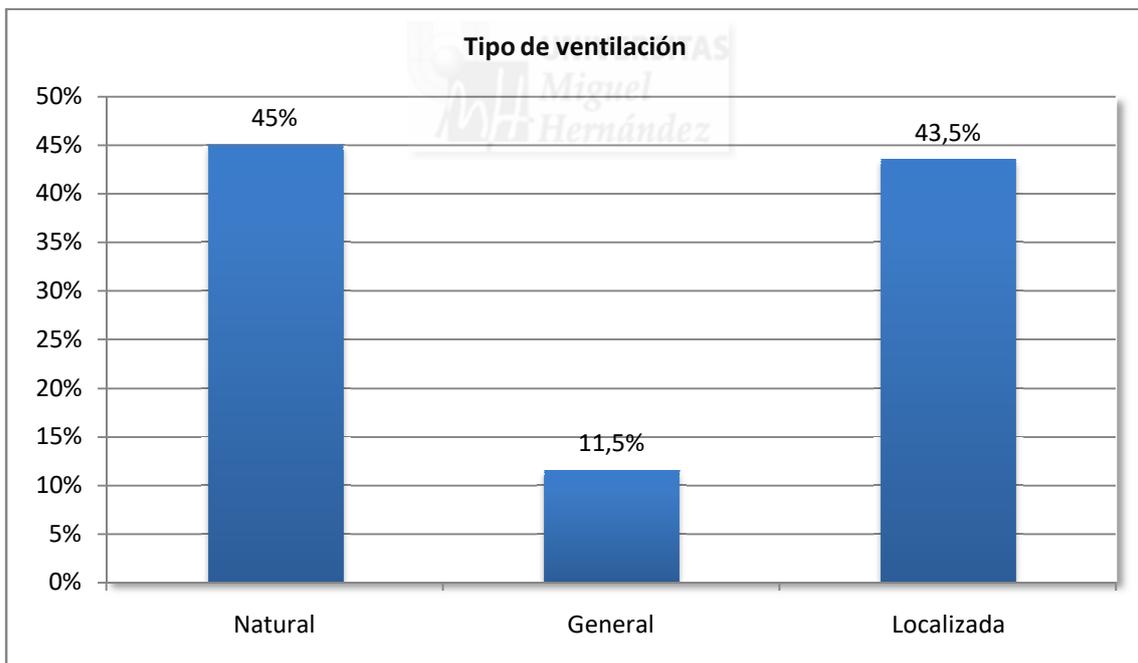


Figura 25. Distribución según el tipo de ventilación.

La figura 26 muestra el tipo de recipiente utilizado, predominando el recipiente abierto que es utilizado en un 69% de puestos muestreados.

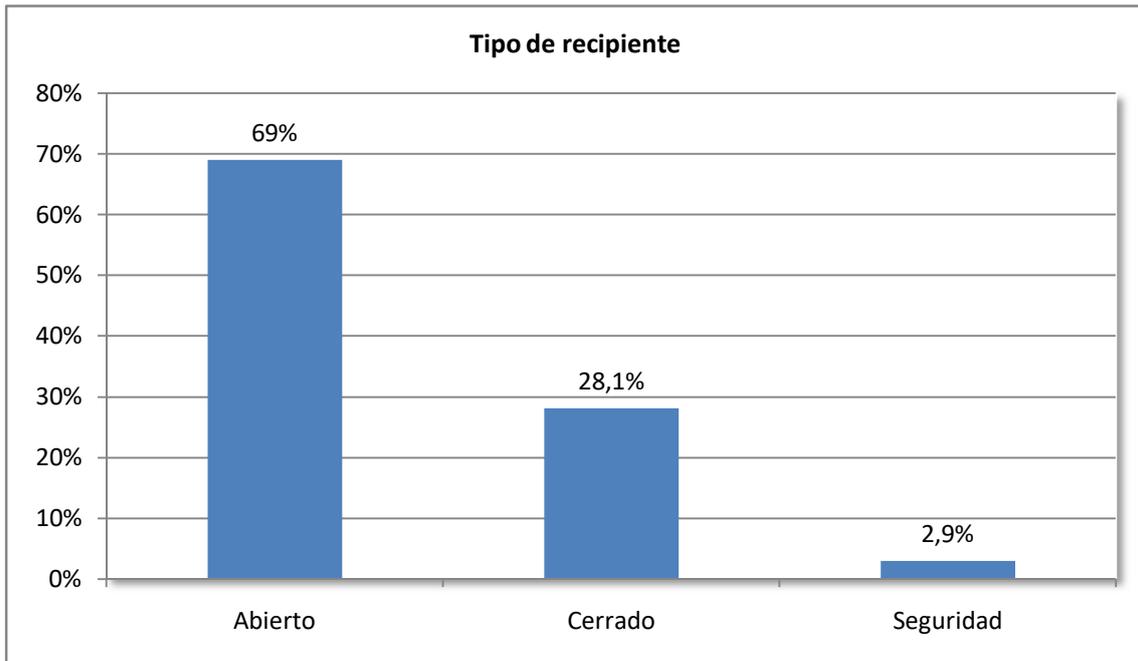


Figura 26. Distribución según el tipo de recipiente.

En la figura 27 se muestra las diferentes formas de manipulación de los adhesivos. Se observa que a la hora de aplicar estos, la mayor parte de los trabajadores encuestados, el 83%, utiliza la brocha como principal herramienta de manipulación, frente a la aplicación con seguridad que representa el 3,1%.

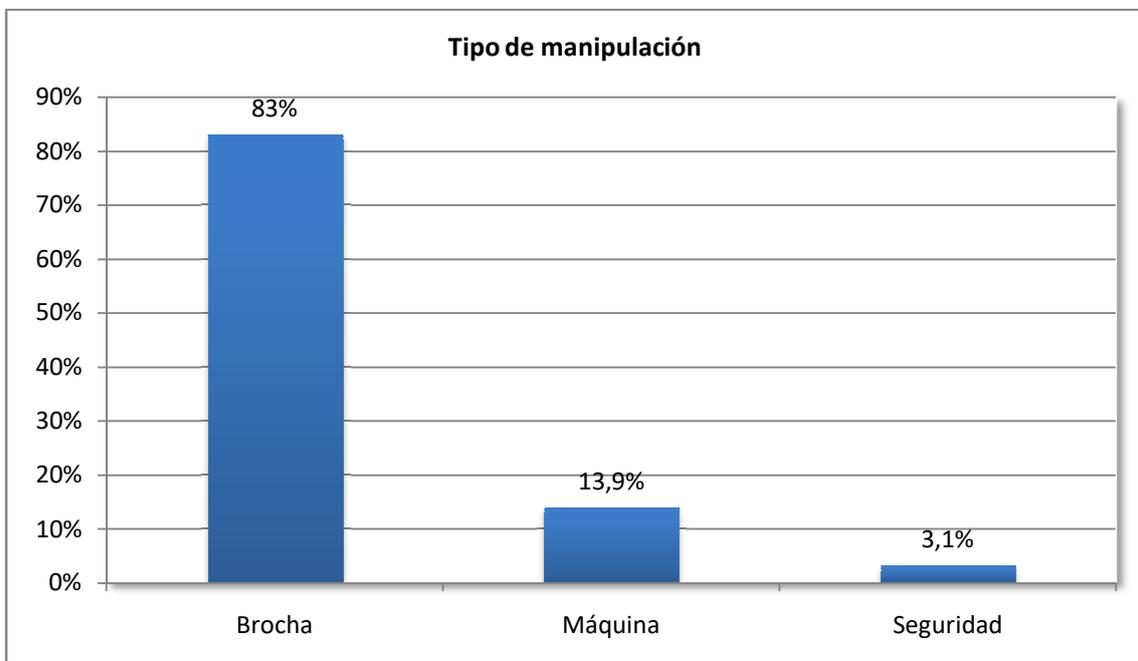


Figura 27. Distribución según el tipo de manipulación.

Las respuestas a las preguntas tipo de recipiente y de manipulación que se muestran en las figuras 26 y 27 son las que se incluyen en la encuesta realizada en base a la revisión bibliográfica de Cardona y cols. (1985) pasada hasta el año 2005 (Anexo I). A partir del año 2006 comenzó a utilizarse el nuevo cuestionario con la versión reducida del EUROQUEST (Anexo II), en el que sólo se valoraban dos posibles respuestas al tipo de recipiente (abierto o cerrado) y al tipo de manipulación (brocha o máquina).

3.2.2. HÁBITOS HIGIÉNICOS DE LOS TRABAJADORES

Los resultados de las encuestas correspondientes a los hábitos de higiene personal seguidos por los trabajadores se muestran en las figuras siguientes.

En la figura 28 se muestra el hábito de los trabajadores de lavarse las manos antes de comer. La mayor parte de los trabajadores encuestados, el 74,2%, dan una respuesta afirmativa.

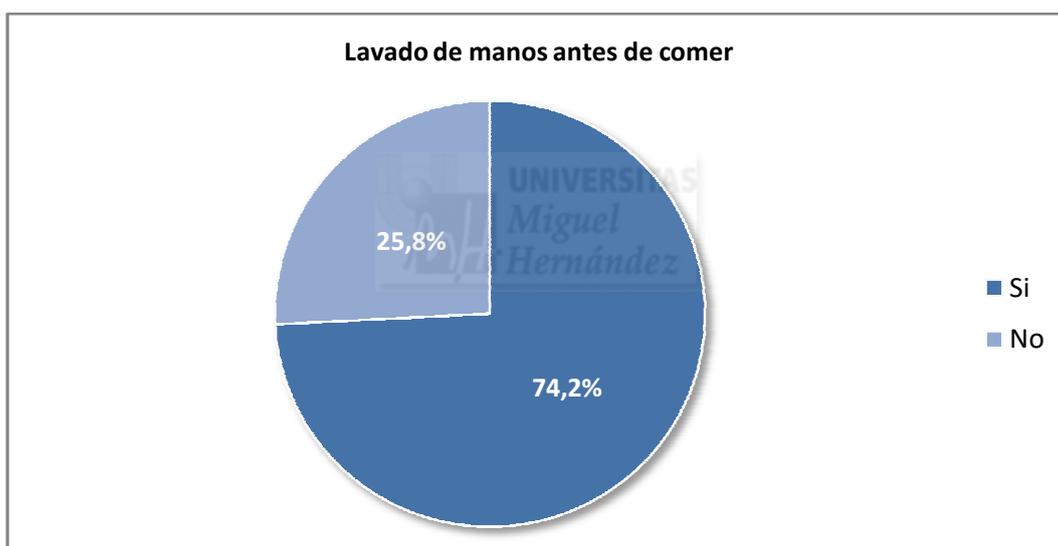


Figura 28. Distribución según el hábito de lavarse las manos antes de comer.

La figura 29 muestra el hábito de ingerir alimentos en el puesto de trabajo, con una respuesta afirmativa del 65% de trabajadores encuestados.



Figura 29. Distribución según el hábito de ingerir alimentos en el puesto de trabajo.

En la figura 30 se muestra el hábito de los trabajadores de cambiarse de ropa en el trabajo, con una respuesta afirmativa del 82,9%.

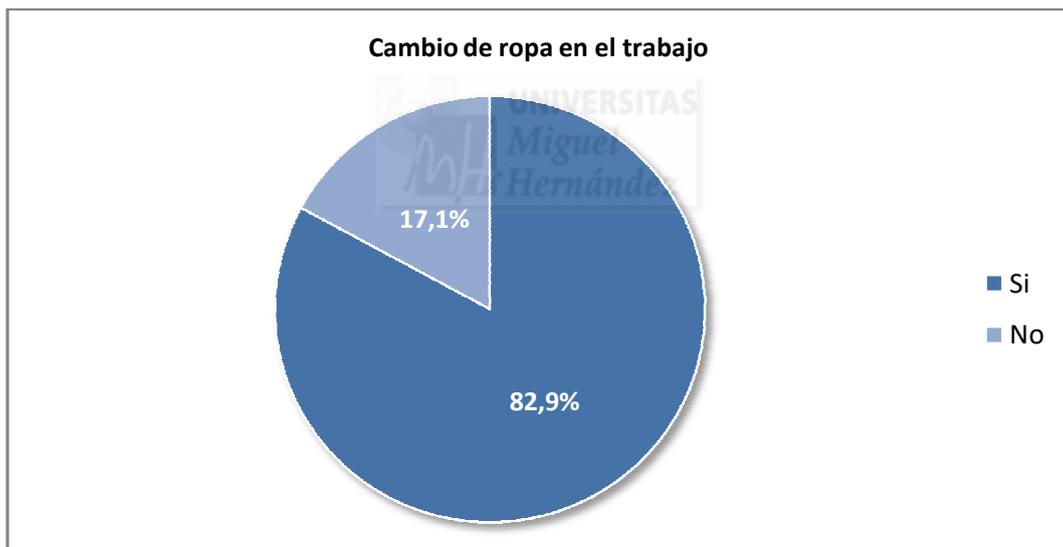


Figura 30. Distribución según el hábito de cambiarse de ropa en el trabajo.

La figura 31 se muestra el hábito de ducharse diariamente. El 61,9% de los trabajadores afirma darse una ducha diaria al término de la jornada laboral.

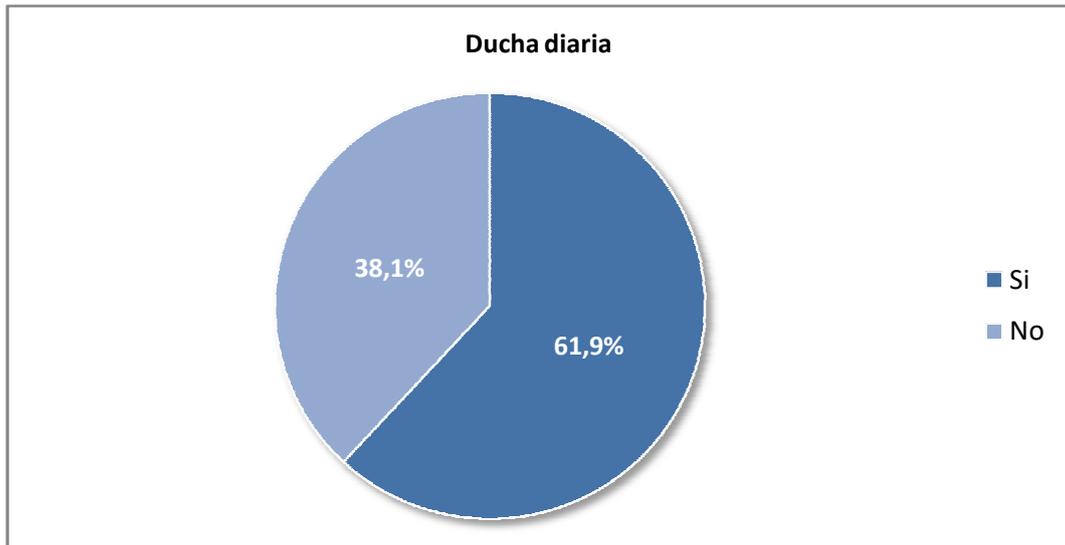


Figura 31. Distribución según el hábito de ducharse diariamente al término de la jornada laboral.

La figura 32 muestra los resultados de la encuesta respecto al hábito de fumar en el puesto de trabajo, con una respuesta afirmativa del 37,9% de los trabajadores encuestados. Los datos se refieren hasta el año 2006, fecha en la cual se aprobó la legislación relativa a la prohibición de fumar en los puestos de trabajo.

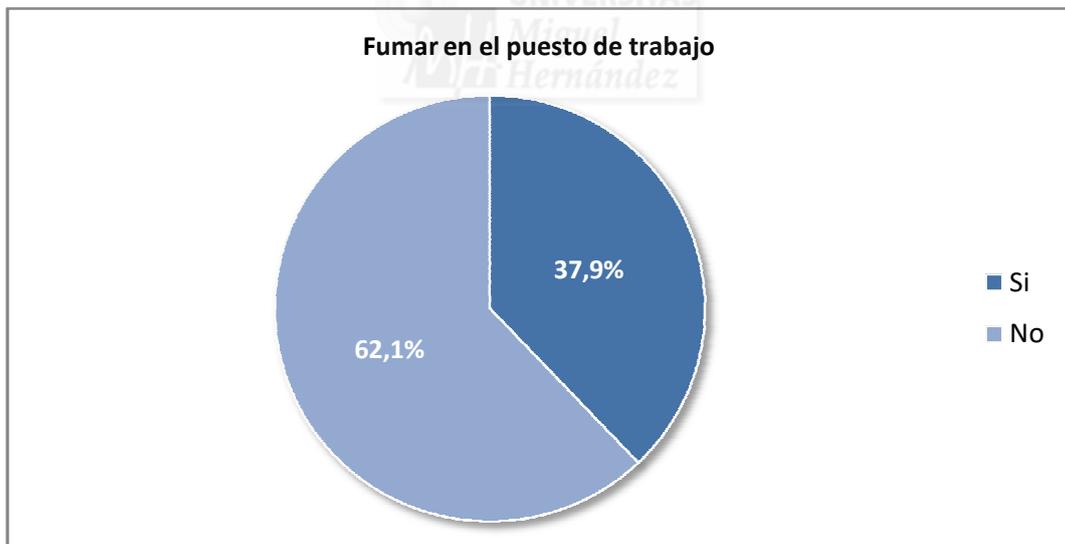


Figura 32. Distribución según el hábito de fumar en el puesto de trabajo.

3.2.3. HÁBITOS TÓXICOS Y CONSUMO DE MEDICAMENTOS.

En las figuras siguientes se muestran los resultados referidos a los hábitos tóxicos de los trabajadores: consumo de medicamentos y consumo habitual de alcohol y tabaco.

Como se muestra en la figura 33, el 24,8% de los trabajadores encuestados afirman consumir algún tipo de medicamentos en el momento de la realización de la encuesta.

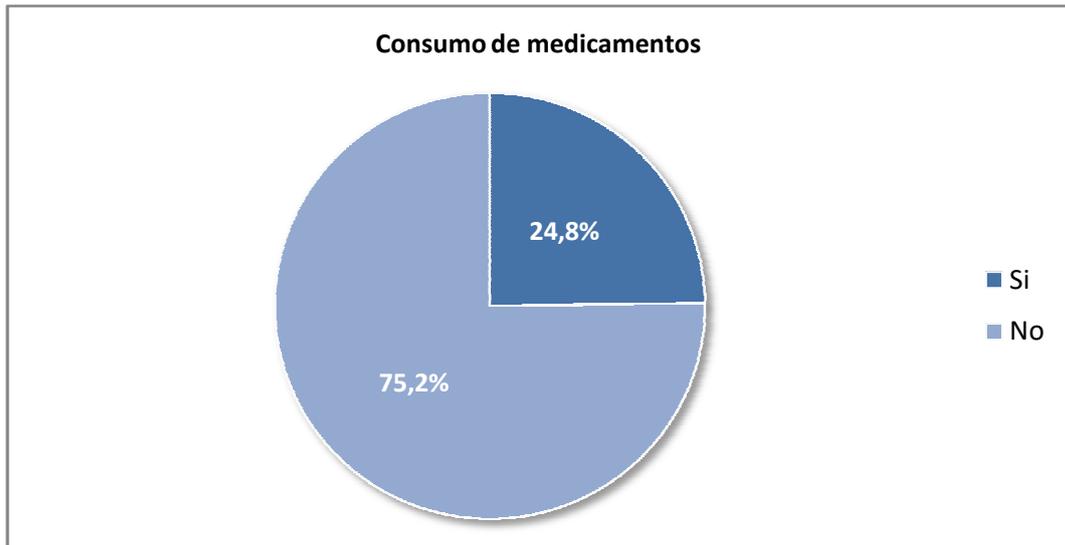


Figura 33. Distribución según el consumo de medicamentos.

En la figura 34 se muestra el hábito de consumo de alcohol. Se consideró consumidor medio de alcohol aquel que consumía alcohol sólo en las comidas o sólo los fines de semana, y siempre de forma moderada. El 57,7% de los trabajadores encuestados refirió no consumir alcohol, mientras que el 7,6% refirió un consumo elevado de alcohol (mayor a 40 g/día o 280 g/semana en el hombre y 24g/día o 168 g/semana en la mujer).

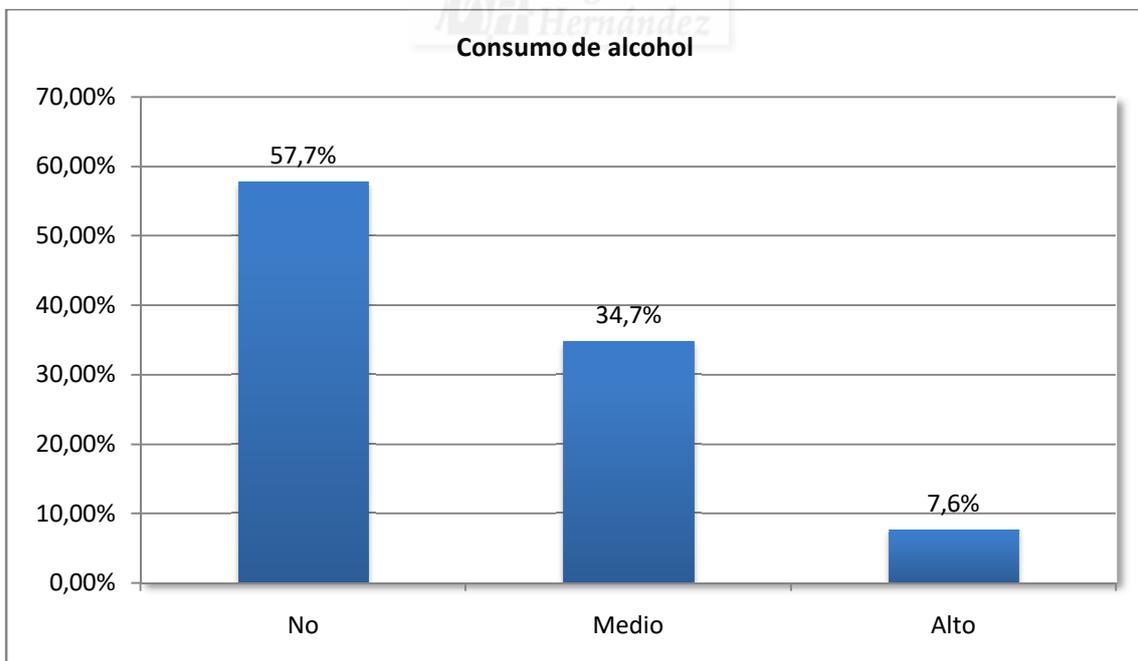


Figura 34. Distribución según el hábito de alcohol del trabajador.

En la figura 35 se muestra el hábito de consumo de tabaco. Se consideró consumidor medio de tabaco aquel que fumaba menos de 10 cigarrillos al día. El 56,1% de los trabajadores

afirman fumar, siendo el 16,2% los que fuman más de 10 cigarrillos diarios (medio paquete de tabaco).

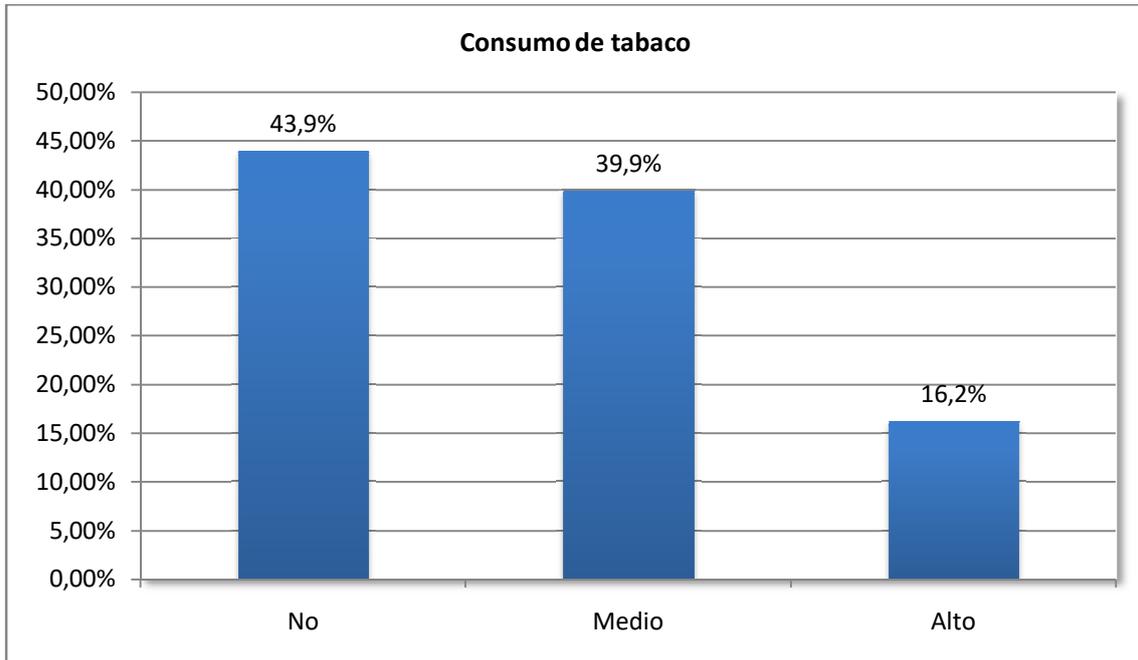


Figura 35. Distribución según el hábito de tabaco del trabajador.

3.2.4. SÍNTOMAS REFERIDOS POR LOS TRABAJADORES

En la tabla 21 se muestran los resultados de los síntomas subjetivos de toxicidad por exposición a disolventes, incluidos en la encuesta realizada en base a la revisión bibliográfica de Cardona y cols. (1985) (Anexo I) referidos por los trabajadores encuestados y utilizada en los dos primeros periodos.

SÍNTOMA	SI	NO
MAREOS	38,4%	61,6%
DIGESTIVOS	13%	87%
PARESTESIA	22,4%	77,6%
DEBILIDAD MUSCULAR	22,5%	77,5%
DIFICULTAD DE MARCHA	2,4%	97,6%
PÉRDIDA DE VISIÓN	2%	98%
DOLOR CRÓNICO	19,4%	80,6%

Tabla 21. Distribución de los síntomas de los trabajadores en los dos primeros periodos.

En las tablas 22 y 23 se muestran los resultados del cuestionario de los síntomas neuropsiquiátricos subjetivos de toxicidad por disolventes (versión reducida del EUROQUEST) sobre los que se preguntó a los trabajadores a partir de 2006 (Anexo II). Incluye 18 preguntas que fueron formuladas a los trabajadores encuestados a las que éstos debían contestar eligiendo entre las siguientes opciones: nunca o muy pocas veces, algunas veces, a menudo y muy a menudo, y 5 preguntas más, en las que debían contestar eligiendo entre: totalmente en desacuerdo, en desacuerdo, de acuerdo y totalmente de acuerdo. Este cuestionario se pasó a un total de 192 trabajadores los cuales fueron estudiados en el último periodo.

Durante estos últimos meses, ¿con qué frecuencia?...

SÍNTOMA	Nunca o muy pocas veces	Algunas veces	A menudo	Muy a menudo
1. Falta de fuerza en los brazos y/o en las piernas	57,1%	34,4%	5,8%	2,6%
2. Pérdida de sensibilidad en las manos y/o pies	67,6%	21,8%	6,9%	3,7%
3. Vértigos	64,5%	29%	4,1%	2,4%
4. Náuseas/mareos	77,4%	19,5%	1,2%	1,8%
5. Sensación de tener los nervios de punta	42,6%	40,5%	12,6%	4,2%
6. Contrariado por cosas sin importancia	52,1%	32,4%	10,6%	4,8%
7. Cambios bruscos de humor	50,3%	35,5%	11,2%	3%
8. Falta de ánimo	43,4%	41,8%	11,1%	3,7%
9. Dificultad para contener su cólera	68,6%	25%	2,7%	3,7%
10. Tendencia a olvidar cosas	53,7%	32,1%	10%	4,2%
11. Necesidad de anotar cosas para recordarlas	51,3%	34,4%	9%	5,3%
12. Ha oído decir que está perdiendo la memoria	68,4%	22,5%	5,3%	3,7%
13. Excesivamente cansado por la noche	41,8%	38,1%	16,9%	3,2%
14. Falta de energía	49,5%	38,8%	9%	2,7%
15. Problemas para conciliar el sueño	56,4%	29,8%	10,1%	3,7%
16. Despertarse sin razón durante el sueño	60,5%	22,6%	13,7%	3,2%

17. Garganta irritada	56,1%	30,7%	8,5%	4,8%
18. Mal sabor de boca	63%	27,5%	6,3%	3,2%

Tabla 22. Cuestionario sobre síntomas neuropsiquiátricos subjetivos de toxicidad por disolventes orgánicos (versión reducida del EUROQUEST); 18 primeras preguntas.

¿Puede indicar hasta qué punto está de acuerdo o no con las frases siguientes?

SÍNTOMA	Totalmente de acuerdo	De acuerdo	En desacuerdo	Totalmente en desacuerdo
19. Soy sensible a las luces brillantes	33,9%	20,2%	23%	23%
20. Soy sensible al ruido del tráfico, música y otros ruidos fuertes	27,2%	27,2%	26,1%	19,6%
21. Me preocupo mucho por cosas sin importancia	27,3%	23,5%	32,2%	16,9%
22. Sensación de ocurrirme una desgracia	33%	16,2%	22,2%	28,6%
23. En general, me falta confianza en mí	31%	15,2%	26,1%	27,7%

Tabla 23. Cuestionario sobre síntomas neuropsiquiátricos subjetivos de toxicidad por disolventes orgánicos (versión reducida del EUROQUEST); 5 últimas preguntas.

3.3. RESULTADOS DEL CONTROL AMBIENTAL

Los resultados relativos a los niveles ambientales medios de los disolventes orgánicos en el puesto de trabajo se recogen en la tabla 24. Se indican también los respectivos VLA-ED recomendados por el INSHT en España para 2017.

DISOLVENTES MUESTREADOS	VLA-ED 2017	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIA	DS
HEXANO	72	n.d.*	709	107,76	142,13
TOLUENO	192	n.d.	683	104,23	105,50
XILENOS	221	n.d.	12	0,65	1,98
ACETONA	1210	n.d.	1826	164,63	247,14
METILETILCETONA	600	n.d.	905	48,79	99,37
ISÓMEROS HEXANO	1790	n.d.	1143	159,09	178,30
HEPTANO	2085	n.d.	1168	38,11	85,46
ACETATO DE ETILO	1460	n.d.	2121	34,96	139,73
CICLOHEXANO	700	29	66	47,50	26,16
DICLOROMETANO	177	n.d.	610	40,33	92,65

Tabla 24. Parámetros estadísticos relativos a los niveles ambientales de los disolventes orgánicos en el puesto de trabajo (mg/m³).

* n.d.:no detectado.

Aunque a excepción del n-hexano, los valores medios de los disolventes no superaron los respectivos VLA recomendados actualmente por el INSHT, un porcentaje de trabajadores estuvieron expuestos a concentraciones por encima de estos límites (valores de 2017): 137 trabajadores (24,7%) superaron el valor para el n-hexano ambiental, 51 trabajadores (9,2%) el del tolueno, 3 (0,6%) el de la acetona, 1 (0,2%) los del MEK y acetato de etilo y 11 (2%) el del diclorometano. Para el resto de disolventes detectados en el ambiente de los puestos de trabajo (xilenos, isómeros de hexano, heptano y ciclohexano) en ningún caso se superaron los valores límite respectivos.

3.4. RESULTADOS DEL CONTROL BIOLÓGICO

En la tabla 25 se recogen los resultados relativos a las concentraciones urinarias de los diferentes indicadores biológicos analizados en las muestras recogidos al final de la jornada de trabajo para todos los disolventes orgánicos, y fundamentalmente al final de la semana laboral. Se indican también los respectivos VLB recomendados por el INSHT en España para 2017.

INDICADORES BIOLÓGICOS	VLB 2017	Mínimo	Máximo	Media	DS
2,5-HEXANODIONA TOTAL (hidrólisis ácida) (mg/l)	5 mg/l*	n.d**.	32,46	4,60	5,54
2,5-HEXANODIONA LIBRE (sin hidrólisis) (mg/l)	0,2 mg/l	n.d.	6,70	0,60	0,99
ACIDO HIPÚRICO (g/g creatinina)	1,6 g/g creat.	n.d.	16,74	1	1,23
ÁCIDOS METILHIPÚRICOS (g/g creatinina)	1,5 g/g creat.	0,06	2,63	0,85	0,79
ACETONA (mg/l)	50 mg/l	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
METILETILCETONA (mg/l)	2 mg/l	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Tabla 25. Parámetros estadísticos relativos a las concentraciones de los indicadores biológicos en la orina recogida al final del jornada de trabajo y final de la semana laboral.

*Valor límite biológico recomendado hasta el año 2004 para el control biológico de la exposición a n-hexano (la 2,5-HD total fue sustituida como indicador biológico por la 2,5-HD libre, sin hidrólisis ácida, a partir del año 2005).

**n.d.: no detectado.

También las concentraciones medias de los diferentes metabolitos analizados estuvieron en general por debajo de los respectivos VLB recomendados actualmente por el INSHT (valores 2017). Únicamente en el caso de la 2,5-HD libre el valor medio obtenido de 0,6 mg/l supera el VLB actual de 0,2 mg/l. Las concentraciones de la acetona y la metiletilcetona, no fueron cuantificables, con nuestro método, en ninguna de las muestras analizadas. Aunque los valores medios fueron inferiores a los actuales VLB recomendados, un porcentaje de los trabajadores de la muestra total superó estos valores límite: 131 trabajadores (23,6%)

estuvieron por encima del límite para la 2,5-HD total, 143 trabajadores (25,8%) por encima del límite para la 2,5-HD libre, 36 trabajadores (6,3%) por encima del límite para el ácido hipúrico y 6 trabajadores (1,1%) por encima del límite para los ácidos metilhipúricos en orina.

3.5. RESULTADOS DE LA EVOLUCIÓN DE LA MUESTRA ANALIZADA DURANTE EL PERIODO 1988-2013

3.5.1. EVOLUCIÓN DE LA ANTIGÜEDAD Y LA DURACIÓN DE LA JORNADA LABORAL.

La tabla 26 muestra la evolución de la antigüedad en el puesto de trabajo, las horas de exposición semanales y diarias a disolventes orgánicos en cada uno de los tres periodos de tiempo estudiados. Se encontraron diferencias significativas.

PERIODO	ANTIGÜEDAD		HORAS SEMANA		HORAS DÍA	
	MEDIA	DS	MEDIA	DS	MEDIA	DS
1988-1995	4,89	6,17	47,68	5,32	10,52	0,77
1996-2003	2,45	3,53	48,52	4,88	10,14	0,80
2004-2013	10,18	9,44	42,55	10,40	8,43	3,14
Chi cuad. (p)	94,76 (p<0,001)		43,61 (p<0,001)		128,27 (p<0,001)	

Tabla 26. Antigüedad, horas semanales y diarias en función del periodo.

3.5.2. EVOLUCIÓN DE LAS CONDICIONES HIGIÉNICAS EN LOS PUESTOS DE TRABAJO, DE LOS HÁBITOS SEGUIDOS Y DE LOS SÍNTOMAS REFERIDOS POR LOS TRABAJADORES, DE LOS NIVELES AMBIENTALES Y DE LAS CONCENTRACIONES DE LOS INDICADORES BIOLÓGICOS

3.5.2.1. CONDICIONES HIGIÉNICAS, HÁBITOS HIGIÉNICOS Y SÍNTOMAS DE LOS TRABAJADORES

En la tabla 27 se muestra la evolución de las condiciones higiénicas seguidas por los trabajadores en los tres periodos de estudio. Se encontraron diferencias significativas para todas las variables analizadas.

CONDICIONES HIGIÉNICAS		1988-1995	1996-2003	2004-2013	Chi cuad. (p)
GUANTES	Si	21,9%	7,9%	33,9%	22,96
	No	78,1%	92,1%	66,1%	(p<0,001)
MASCARILLA	Si	3,1%	---	36%	46,78
	No	96,9%	100%	64%	(p<0,001)
TIPO DE VENTILACIÓN	Natural	55,5%	60,5%	22,3%	62,40 (p<0,001)
	General	5,9%	11,6%	19,4%	
	Localizada	38,6%	27,9%	53,8%	
TIPO DE MANIPULACIÓN	Brocha	81,9%	87,2%	82,6%	9,59 (p<0,05)
	Máquina	13%	12,8%	17,4%	
	Seguridad	5,1%	---	---	
TIPO DE RECIPIENTE	Abierto	71,7%	76,5%	54,1%	19,21 (p<0,005)
	Cerrado	24%	23,5%	44,7%	
	Seguridad	4,3%	---	1,2%	

Tabla 27. Evolución de las condiciones higiénicas en función del periodo.

La tabla 28 muestra la evolución de los hábitos higiénicos seguidos por los trabajadores en los tres periodos de tiempo estudiados. Sólo se encontraron diferencias significativas para el hábito de ducha diaria y el de fumar en el puesto de trabajo.

HÁBITOS HIGIÉNICOS		1988-1995	1996-2003	2004-2013	Chi cuad. (p)
DUCHA DIARIA	Si	53,4%	20,3%	90,3%	118,73
	No	46,6%	79,7%	9,7%	(p<0,001)
CAMBIO ROPA TRABAJO	Si	83,1%	*	82,9%	n.s.**
	No	16,9%		17,1%	
INGERIR ALIMENTOS EN EL PUESTO DE TRABAJO	Si	66,5%	62,9%	63,8%	n.s.
	No	33,5%	37,1%	36,2%	
FUMAR EN EL PUESTO DE TRABAJO	Si	43,4%	22,8%	***	12,14 (p<0,001)
	No	56,6%	77,2%	***	
LAVADO DE MANOS	Si	70,5%	75,6%	78,7%	n.s.
	No	29,5%	24,4%	21,3%	

Tabla 28. Evolución de los hábitos higiénicos en función del periodo.

* Esta pregunta no se incluyó en la encuesta en el periodo 1996-2003.

** n.s.: no significativo.

***En el último periodo no se recoge este dato ya que a partir del año 2006 se prohíbe fumar en los lugares de trabajo.

La tabla 29 muestra la evolución de los hábitos tóxicos referidos por los trabajadores en cada periodo. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

HÁBITOS TÓXICOS		1988-1995	1996-2003	2004-2013	Chi cuad. (p)
ALCOHOL	No	58,4%	60,7%	55,3%	38,80 (p<0,001)
	Medio	39,2%	36,9%	27,1%	
	Mucho	2,4%	2,4%	17,6%	
TABACO	No	37%	42,6%	55,8%	21,75 (p<0,001)
	Medio	42,7%	36,2%	37,7%	
	Mucho	20,3%	21,3%	6,5%	
CONSUMO	Si	10,4%	35,4%	40,4%	53,13
MEDICAMENTOS	No	89,6%	64,6%	59,6%	(p<0,001)

Tabla 29. Evolución de los hábitos tóxicos de los trabajadores en función del periodo.

En la tabla 30 se muestra la evolución de los síntomas relacionados con la exposición a disolventes orgánicos referidos por los trabajadores en los dos primeros periodos. Las diferencias sólo resultaron estadísticamente significativas, para los síntomas de parestesias y debilidad muscular.

SÍNTOMAS		1988-1995	1996-2003	Chi cuad. (p)
MAREOS	Si	40,7%	32,7%	n.s.*
	No	59,3%	67,3%	
TRASTORNOS DIGESTIVOS	Si	13,3%	12,4%	n.s.
	No	86,7%	87,6%	
PARESTESIAS	Si	19,4%	30,2%	4,69 (p<0,05)
	No	80,6%	69,8%	
DEBILIDAD MUSCULAR	Si	18,1%	33,7%	9,70 (p<0,005)
	No	81,9%	66,3%	
DIFICULTAD DE MARCHA	Si	1,6%	4,3%	n.s.
	No	98%	95,7%	
PÉRDIDA DE VISIÓN	Si	2%	---	n.s.
	No	98%	100%	
DOLOR CRÓNICO	Si	19,4%	---	n.s.
	No	80,6%	100%	

Tabla 30. Evolución de los síntomas referidos por los trabajadores en los dos primeros periodos.

* n.s.: no significativo.

Respecto a los síntomas recogidos en el cuestionario de la versión reducida EUROQUEST, no se ha realizado un estudio de Chi-Cuadrado, ya que no se tiene otro grupo de estudio con el que comparar los resultados, siendo la frecuencia de estos síntomas la que se mostró en las tablas 22 y 23.

3.5.2.2. EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES AMBIENTALES DE LOS DISOLVENTES ORGÁNICOS

En las tablas 31 y 32 se muestran los niveles medios ambientales de los disolventes orgánicos en el puesto de trabajo en cada periodo de tiempo estudiado.

Junto con los disolventes estudiados también estuvieron presentes en el ambiente laboral otros contaminantes como los isómeros de hexano, el heptano y el acetato de etilo. Se observan en general disminuciones estadísticamente significativas en prácticamente todos los disolventes, a lo largo de todo el intervalo de tiempo estudiado.

Cabe señalar que para todos los disolventes orgánicos en los diferentes periodos estudiados, los niveles ambientales, en sus valores medios, fueron siempre inferiores a los respectivos umbrales TLV-TWA y VLA-ED, vigentes en cada periodo de estudio (que se especificaron en los apartados 1.7.1.2 y 1.7.1.4 respectivamente).

PERIODO	N-HEXANO		TOLUENO		XILENO		ACETONA	
	MEDIA	DS	MEDIA	DS	MEDIA	DS	MEDIA	DS
1988-1995	127,36	148,26	114,12	111,81	0,06	0,63	171,54	251,94
1996-2003	45,84	87,99	61,51	57,96	5,56	3,09	144,61	207,18
2004-2013	3,12	3,46	64,72	59,66	0,48	1,08	136,93	257,21
Chi cuad. (p)	87,05 (p<0.001)		12,24 (p< 0,005)		120,8 (p<0,001)		n.s.*	

Tabla 31. Evolución de los niveles medios ambientales de los disolventes orgánicos en el puesto de trabajo en función del periodo (mg/m³).

PERIODO	METILETILCETONA		ISOMEROS HEXANO		HEPTANO		ACETATO DE ETILO	
	MEDIA	DS	MEDIA	DS	MEDIA	DS	MEDIA	DS
1988-1995	52,24	108,15	163,52	181,14	32,01	51,88	34,56	151,60
1996-2003	48,49	55,21	128,20	160,95	109,66	248,94	60,98	103,12
2004-2013	21,22	44,87	144,84	168,20	35,99	57,72	11,21	16,91
Chi cuad. (p)	9,88 (p< 0,01)		n.s.*		8,45 (p<0,05)		18,09 (p<0,001)	

Tabla 32. Evolución de los niveles medios ambientales de los disolventes orgánicos en el puesto de trabajo en función del periodo (mg/m³).

* n.s.: no significativo.

3.5.2.3. EVOLUCIÓN DE LOS INDICADORES BIOLÓGICOS DE LOS DISOLVENTES ORGÁNICOS

En la tabla 33 se muestran las concentraciones medias de los diferentes indicadores biológicos analizados en las muestras recogidas en cada uno de los tres periodos. Se encontraron diferencias significativas para la 2,5-HD total y la 2,5-HD libre. Ambas superan en el primer periodo el BEI y VLB de 5 mg/g creatinina y 0,4 mg/l recomendados respectivamente por la ACGIH y el INSHT, para ese mismo periodo (ver tablas de BEIs y VLB en los apartados 1.7.2.2. y 1.7.2.4) produciéndose una disminución importante del primero al segundo periodo. Por su parte la concentración de ácido hipúrico se mantiene más o menos constante en los tres periodos. Los ácidos metilhipúricos solo fueron detectados en el último periodo, con

concentraciones medias mostradas en la tabla 25, por lo que no se presentan los resultados y las cetonas no presentaron concentraciones cuantificables.

PERIODO	2,5-HD TOTAL		2,5-HD LIBRE		ACIDO HIPÚRICO	
	MEDIA	DS	MEDIA	DS	MEDIA	DS
1988-1995	6,57	6,23	0,79	0,97	1,06	0,83
1996-2003	1,85	1,75	0,16	0,43	0,74	0,59
2004-2013	2,11	3,70	0,40	0,97	0,96	1,46
Chi cuad. (p)	125,17 (p<0,001)		52,11 (p<0,001)		n.s.*	

Tabla 33. Evolución de las concentraciones medias de los diferentes indicadores biológicos en función del periodo.

* n.s.: no significativo.

3.6. RELACIÓN ENTRE FACTORES OCUPACIONALES Y EXTRAOCUPACIONALES Y LOS NIVELES DE LOS INDICADORES BIOLÓGICOS DE EXPOSICIÓN ANALIZADOS

3.6.1. RELACIÓN ENTRE CONCENTRACIONES AMBIENTALES DEL N-HEXANO, TOLUENO, XILENO Y CETONAS Y LOS INDICADORES BIOLÓGICOS EN ORINA.

La tabla 34 muestra las correlaciones encontradas entre los diferentes disolventes orgánicos detectados en el ambiente de trabajo y sus respectivos indicadores biológicos analizados en la orina de los trabajadores. Los indicadores en orina del n-hexano y del tolueno mostraron correlación significativa y de signo positivo con los respectivos niveles ambientales.

CORRELACIÓN	R	P
2,5-HD TOTAL↔N-HEXANO AMBIENTAL	0,794	<0,001
2,5-HD LIBRE↔N-HEXANO AMBIENTAL	0,608	<0,001
ÁCIDO HIPÚRICO↔TOLUENO AMBIENTAL	0,203	<0,05

Tabla 34. Correlaciones obtenidas entre los niveles de los disolventes orgánicos en ambiente (en mg/m³) y los niveles de los indicadores biológicos en las muestras de orina recogidas a los trabajadores al final de jornada de trabajo.

La tabla 35 muestra también las rectas de regresión obtenidas para la 2,5-HD total y 2,5-HD libre con el n-hexano ambiental y el valor límite de la concentración en orina

correspondiente a una exposición al VLA actualmente establecido por el INSHT en 72 mg/m³, y pronosticado por la recta de regresión (4,36 mg/l y 0,69 mg/l respectivamente para la 2,5-HD total y 2,5-HD libre). En cuanto al ácido hipúrico no se obtuvo recta de regresión al no ser esta significativa.

RECTAS DE REGRESIÓN	R	P	VLB
2,5-HD TOTAL (MG/L) = HEXANO AMBIENTAL * 0.036 + 1,763	0.851	<0.001	4,36 mg/l
2,5-HD LIBRE(MG/L) = HEXANO AMBIENTAL * 0.005 + 0.332	0.6624	<0.001	0,69 mg/l

Tabla 35. Rectas de regresión obtenidas para la 2,5-HD total y libre con el n-hexano ambiental y el valor límite de la concentración en orina.

También se han encontrado correlaciones significativas y de signo positivo entre los metabolitos de los disolventes mayoritarios (n-hexano, tolueno y xilenos), como se observa en la tabla 36. En el caso de la 2,5-hexanodiona total y el ácido hipúrico la relación estuvo en el límite de la significación estadística.

CORRELACIÓN	R	P
2,5-HD TOTAL↔2,5-HD LIBRE	0,698	<0,001
2,5-HD TOTAL↔ÁCIDO HIPÚRICO	0,134	0,05
2,5-HD TOTAL↔ÁCIDO METILHIPÚRICO	0,907	<0,001
2,5-HD LIBRE↔ÁCIDO HIPÚRICO	0,226	<0,005
2,5-HD LIBRE↔ ÁCIDO METILHIPÚRICO	0,712	<0,001
ÁCIDO HIPÚRICO↔ ÁCIDO METILHIPÚRICO	0,700	<0,001

Tabla 36. Correlaciones obtenidas entre los niveles de los diferentes indicadores biológicos de los disolventes orgánicos estudiados.

3.7. INFLUENCIA DE VARIABLES RECOGIDAS EN LA HISTORIA CLÍNICO-LABORAL EN LOS NIVELES DE LOS INDICADORES BIOLÓGICOS DETECTADOS EN ORINA

El estudio de la influencia de las distintas variables recogidas en la historia clínico-laboral en las concentraciones urinarias de los indicadores biológicos de los diferentes disolventes orgánicos estudiados se muestra en las tablas siguientes.

3.7.1. ANTIGÜEDAD, HORAS DE EXPOSICIÓN SEMANALES Y DIARIAS**- ANTIGÜEDAD**

Respecto al análisis de la influencia de la antigüedad en las concentraciones urinarias de los diferentes indicadores biológicos (Tabla 37) se observa que en el caso de la 2,5-HD total y en el ácido metilhipúrico existen diferencias significativas, de manera que a mayor antigüedad mayor es el nivel medio de estos metabolitos en orina.

INDICADORES BIOLÓGICOS	ANTIGÜEDAD	MEDIA	DS	U Mann-W (p)
2,5-HD TOTAL (mg/l)	5 o menos años	3,99	4,79	14699
	Más de 5 años	6,48	7,04	(p<0.005)
2,5-HD LIBRE (mg/l)	5 o menos años	0,50	0,74	n.s.*
	Más de 5 años	0,83	1,41	
ÁCIDO HIPÚRICO (g/g creatinina)	5 o menos años	1,06	1,48	n.s.
	Más de 5 años	0,93	0,73	
ÁCIDO METILHIPÚRICO (g/g creatinina)	5 o menos años	1,37	0,93	35
	Más de 5 años	0,59	0,61	(p<0.05)

Tabla 37. Niveles medios de los indicadores biológicos en función de la antigüedad.

*ns: no significativo.

- HORAS DE EXPOSICIÓN A LA SEMANA.

En cuanto a las horas de exposición a la semana se ha encontrado también relación con las concentraciones urinarias de los metabolitos (Tabla 38); los trabajadores expuestos a los disolventes orgánicos durante más de 40 horas semanales presentan niveles en orina significativamente superiores a aquellos expuestos durante jornadas estándares de 40 horas semanales o jornadas de menor duración, para todos los indicadores biológicos, excepto la 2,5-HD total. Las diferencias fueron estadísticamente significativas para las concentraciones de ácido hipúrico.

INDICADORES BIOLÓGICOS	HORAS/DÍA	MEDIA	DS	U Mann-W (p)
2,5-HD TOTAL (mg/l)	40 o menos horas/semana	6,75	5,91	n.s.*
	Más de 40 horas/semana	4,23	5,45	
2,5-HD LIBRE (mg/l)	40 o menos horas/semana	0,57	1,10	n.s.
	Más de 40 horas/semana	0,61	0,98	
ÁCIDO HIPÚRICO (g/g creatinina)	40 o menos horas/semana	0,76	0,62	4755
	Más de 40 horas/semana	1,08	1,37	(p<0.05)
ÁCIDO METILHIPÚRICO (g/g creatinina)	8 o menos horas/día	0,66	0,66	n.s.
	Más de 40 horas/semana	1,11	0,91	

Tabla 38. Niveles medios de los indicadores biológicos en función de las horas de exposición a la semana.

* n.s.: no significativo.

- HORAS DE EXPOSICIÓN AL DÍA.

En cuanto a las horas de exposición al día, se han encontrado diferencias significativas de las concentraciones en orina en todos indicadores biológicos de los disolventes orgánicos (Tabla 39). Los trabajadores expuestos durante más de 8 horas diarias a disolventes orgánicos presentan niveles medios superiores en los indicadores biológicos que aquellos expuestos durante jornadas estándares de 8 horas diarias o jornadas de menor duración.

INDICADORES BIOLÓGICOS	HORAS/DÍA	MEDIA	DS	U Mann-W (p)
2,5-HD TOTAL (mg/l)	8 o menos horas/día	2,29	3,39	2228,5
	Más de 8 horas/día	3,72	5,64	(p 0.05)
2,5-HD LIBRE (mg/l)	8 o menos horas/día	0,52	1,18	3141
	Más de 8 horas/día	0,62	0,96	(p<0.001)
ÁCIDO HIPÚRICO (g/g creatinina)	8 o menos horas/día	0,81	0,73	4977,5
	Más de 8 horas/día	1,07	1,36	(p<0.05)
ÁCIDO METILHIPÚRICO (g/g creatinina)	8 o menos horas/día	0,62	0,66	50
	Más de 8 horas/día	1,20	0,89	(p<0.05)

Tabla 39. Niveles medios de los indicadores biológicos en función de las horas de exposición al día.

3.7.2. CONDICIONES HIGIÉNICAS

Respecto al análisis de la influencia de las condiciones higiénicas en las concentraciones urinarias de los diferentes indicadores biológicos se han obtenido diferencias significativas en las concentraciones urinarias con respecto al uso de guantes, uso de mascarillas, tipo de ventilación y tipo de manipulación. Aquellos trabajadores que no utilizan guantes presentan niveles urinarios significativamente mayores de 2,5-HD total, 2,5-HD libre y ácido metilhipúrico (Tabla 40). En el caso de las mascarillas, en general, los trabajadores que no utilizan mascarillas presentan niveles urinarios superiores los trabajadores que si las utilizan (Tabla 41), siendo las diferencias estadísticamente significativas para la 2,5-HD libre. En cuanto al tipo de ventilación, los trabajadores que ocupan puestos de trabajo con ventilación natural presentan niveles urinarios significativamente mayores de 2,5-HD total y 2,5-HD libre, que aquellos que disponen de ventilación general o extracción localizada (Tabla 42).

- USO DE GUANTES.

INDICADORES BIOLÓGICOS	USO DE GUANTES	MEDIA	DS	U Mann-W (p)
2,5-HD TOTAL (mg/l)	Si	2,89	3,61	9633
	No	5,04	5,84	(p 0,005)
2,5-HD LIBRE (mg/l)	Si	0,21	0,31	4141
	No	0,79	1,16	(p<0,001)
ÁCIDO HIPÚRICO (g/g creatinina)	Si	1,09	0,97	n.s.*
	No	1	1,37	
ÁCIDO METILHIPÚRICO (g/g creatinina)	Si	0,43	0,64	35
	No	1,10	0,81	(p<0.05)

Tabla 40. Niveles medios de los indicadores biológicos en función del uso de guantes.

* n.s.: no significativo.



- USO DE MASCARILLA.

INDICADORES BIOLÓGICOS	USO DE MASCARILLA	MEDIA	DS	U Mann-W (p)
2,5-HD TOTAL (mg/l)	Si	4,07	7,38	n.s.*
	No	4,28	6,22	
2,5-HD LIBRE (mg/l)	Si	0,27	0,58	2662,5 (p<0.001)
	No	0,69	1,09	
ÁCIDO HIPÚRICO (g/g creatinina)	Si	0,85	0,73	n.s.
	No	1,05	1,35	
ÁCIDO METILHIPÚRICO (g/g creatinina)	Si	1,25	0,96	n.s.
	No	0,76	0,76	

Tabla 41. Niveles medios de los indicadores biológicos en función del uso de mascarilla.

* n.s.: no significativo.



- TIPO DE VENTILACIÓN.

INDICADORES BIOLÓGICOS	TIPO DE VENTILACIÓN	MEDIA	DS	Chi cuad. (p)
2,5-HD TOTAL (mg/l)	Natural	6,36	6,33	48,73 (p<0,001)
	General	2,35	3,66	
	Localizada	3,19	4,24	
2,5-HD LIBRE (mg/l)	Natural	0,93	1,17	13,56 (p 0,001)
	General	0,52	0,70	
	Localizada	0,46	0,96	
ÁCIDO HIPÚRICO (g/g creatinina)	Natural	1,03	0,92	n.s.*
	General	0,90	0,56	
	Localizada	1,06	1,53	
ÁCIDO METILHIPÚRICO (g/g creatinina)	Natural	0,55	0,32	n.s.
	General	1,23	0,18	
	Localizada	0,89	0,91	

Tabla 42. Niveles medios de los indicadores biológicos en función del tipo de ventilación.

* n.s.: no significativo.

En relación al tipo de recipiente utilizado y a la forma de manipular el adhesivo en el puesto de trabajo, los resultados de la relación de estos factores con las concentraciones urinarias de los diferentes metabolitos se muestran respectivamente en las tablas 43 y 44.

Respecto al tipo de recipiente, aunque las diferencias no resultaron en ningún caso estadísticamente significativas, sí que se observan unas menores concentraciones de los metabolitos cuando se utilizan recipientes de seguridad tipo “bebedero de paloma”, que son aquellos que permiten una menor dispersión de los vapores de los disolventes orgánicos al ambiente de trabajo, por la forma de dosificar el adhesivo o cola (Tabla 43).

En cuanto al tipo de manipulación, las diferencias sólo resultaron estadísticamente significativas para la 2,5-HD total. Cuando se utiliza la brocha para aplicar el adhesivo las

concentraciones urinarias de los metabolitos son en general superiores a cuando se utilizan utensilios más seguros como máquina y recipiente de seguridad (Tabla 44).

- TIPO DE RECIPIENTE.

INDICADORES BIOLÓGICOS	TIPO DE RECIPIENTE	MEDIA	DS	Chi cuad. (p)
2,5-HD TOTAL (mg/l)	Abierto	5,43	5,78	n.s.*
	Cerrado	5,92	6,46	
	Seguridad	1,98	1,47	
2,5-HD LIBRE (mg/l)	Abierto	0,61	0,90	n.s.
	Cerrado	0,59	0,95	
	Seguridad	0,27	0,28	
ÁCIDO HIPÚRICO (g/g creatinina)	Abierto	0,97	0,81	n.s.
	Cerrado	0,90	0,93	
	Seguridad	0,77	0,65	

Tabla 43. Niveles medios de los indicadores biológicos en función del tipo de recipiente.

* n.s.: no significativo.

Nota: para los ácidos metilhipúricos todos los trabajadores pertenecían a una de las categorías (recipiente abierto).

- TIPO DE MANIPULACIÓN.

INDICADORES BIOLÓGICOS	TIPO DE MANIPULACIÓN	MEDIA	DS	Chi cuad. (p)
2,5-HD TOTAL (mg/l)	Brocha	5,72	6,16	16,99 (p<0,001)
	Máquina	3,17	3,58	
	Seguridad	8,08	4,12	
2,5-HD LIBRE (mg/l)	Brocha	0,64	0,94	n.s.*
	Máquina	0,23	0,22	
	Seguridad	---	---	
ÁCIDO HIPÚRICO (g/g creatinina)	Brocha	0,94	0,85	n.s.
	Máquina	0,96	0,68	
	Seguridad	---	---	
ÁCIDO METILHIPÚRICO (g/g creatinina)	Brocha	0,11	0,05	n.s.
	Máquina	0,26	---	
	Seguridad	---	---	

Tabla 44. Niveles medios de los indicadores biológicos en función del tipo de manipulación.

* n.s.: no significativo.

3.7.3. HÁBITOS HIGIÉNICOS

En cuanto al análisis de la influencia de los hábitos higiénicos seguidos por los trabajadores en las concentraciones urinarias de los diferentes indicadores biológicos (Tablas 45 a 48) hemos encontrado también algunas diferencias significativas. Respecto al lavado de manos, en general, los trabajadores que refieren lavarse las manos presentan menores concentraciones medias de los metabolitos, siendo las diferencias estadísticamente significativas para la 2,5-HD libre y los ácidos metilhipúricos (Tabla 45). Los trabajadores que ingieren alimentos en el puesto de trabajo presentan mayores concentraciones medias, con diferencias estadísticamente significativas para la 2,5-HD total y los ácidos metilhipúricos (Tabla 46). En el caso de los trabajadores que refieren cambiarse de ropa en el puesto de trabajo, generalmente, las concentraciones medias de los metabolitos son menores (Tabla 47),

así como aquellos que se duchan diariamente siendo significativamente menores para la 2,5-HD libre, el ácido hipúrico y los ácidos metilhipúricos (Tabla 48).

- **LAVADO DE MANOS.**

INDICADORES BIOLÓGICOS	LAVADO DE MANOS	MEDIA	DS	U Mann-W (p)
2,5-HD TOTAL (mg/l)	Si	4,58	5,58	n.s.*
	No	5	5,70	
2,5-HD LIBRE (mg/l)	Si	0,48	0,86	3374,50
	No	0,98	1,34	(p<0,001)
ÁCIDO HIPÚRICO (g/g creatinina)	Si	1,30	1,42	n.s.
	No	0,95	0,66	
ÁCIDO METILHIPÚRICO (g/g creatinina)	Si	0,40	0,58	23
	No	1,26	0,79	(p 0.001)

Tabla 45. Niveles medios de los indicadores biológicos en función del hábito de lavarse las manos.

*ns: no significativo.

- INGERIR ALIMENTOS EN EL PUESTO DE TRABAJO.

INDICADORES BIOLÓGICOS	INGERIR ALIMENTOS	MEDIA	DS	U Mann-W (p)
2,5-HD TOTAL (mg/l)	Si	5,07	5,85	15964,50
	No	3,88	4,99	(p<0,05)
2,5-HD LIBRE (mg/l)	Si	0,69	1,13	n.s.*
	No	0,47	0,76	
ÁCIDO HIPÚRICO (g/g creatinina)	Si	1,07	1,47	n.s.
	No	0,89	0,74	
ÁCIDO METILHIPÚRICO (g/g creatinina)	Si	1,06	0,88	41
	No	0,42	0,41	(p<0,05)

Tabla 46. Niveles medios de los indicadores biológicos en función del hábito de ingerir alimentos en el puesto de trabajo.

* n.s.: no significativo.

- CAMBIO DE ROPA EN EL PUESTO DE TRABAJO.

INDICADORES BIOLÓGICOS	CAMBIO DE ROPA	MEDIA	DS	U Mann-W (p)
2,5-HD TOTAL (mg/l)	Si	5,67	5,43	n.s.*
	No	3,72	3,91	
2,5-HD LIBRE (mg/l)	Si	0,24	0,77	527 (p<0,001)
	No	1,05	1,54	
ÁCIDO HIPÚRICO (g/g creatinina)	Si	1	1,70	n.s.
	No	1,01	0,60	
ÁCIDO METILHIPÚRICO (g/g creatinina)	Si	0,87	0,98	n.s.
	No	0,89	0,58	

Tabla 47. Niveles medios de los indicadores biológicos en función del hábito de cambiarse de ropa en el puesto de trabajo.

* n.s.: no significativo.

- **DUCHA DIARIA.**

INDICADORES BIOLÓGICOS	DUCHA DIARIA	MEDIA	DS	U Mann-W (p)
2,5-HD TOTAL (mg/l)	Si	4,45	5,25	n.s.*
	No	5,24	6,11	
2,5-HD LIBRE (mg/l)	Si	0,44	0,72	3308
	No	1,05	1,45	(p<0,001)
ÁCIDO HIPÚRICO (g/g creatinina)	Si	0,96	1,39	3764
	No	1,15	0,71	(p<0,001)
ÁCIDO METILHIPÚRICO (g/g creatinina)	Si	0,59	0,78	47
	No	1,11	0,75	(p<0,05)

Tabla 48. Niveles medios de los indicadores biológicos en función del hábito de ducharse diariamente.

* n.s.: no significativo.

- **FUMAR EN EL PUESTO DE TRABAJO.**

La tabla 49 muestra el hábito de fumar en el puesto de trabajo. Se han obtenido menores concentraciones medias de los metabolitos urinarios en aquellos trabajadores que refieren fumar en el puesto de trabajo, con diferencias estadísticamente significativas en el caso de la 2,5-HD libre.

INDICADORES BIOLÓGICOS	FUMAR EN EL PUESTO DE TRABAJO	MEDIA	DS	U Mann-W (p)
2,5-HD TOTAL (mg/l)	Si	5,26	5,23	n.s.*
	No	5,39	6,18	
2,5-HD LIBRE (mg/l)	Si	0,57	0,90	1325,50
	No	0,94	1,02	(p<0,005)
ÁCIDO HIPÚRICO (g/g creatinina)	Si	0,86	0,66	n.s.
	No	1,11	0,88	

Tabla 49. Niveles medios de los indicadores biológicos en función del hábito de fumar en el puesto de trabajo.

* n.s.: no significativo.

Nota: para los ácidos metilhipúricos todos los trabajadores pertenecían a una de las categorías (no fumar en el puesto).

3.7.4. HÁBITOS TÓXICOS

Respecto al análisis de la influencia de los hábitos tóxicos seguidos por los trabajadores en las concentraciones urinarias de los diferentes indicadores biológicos hemos encontrado algunas diferencias significativas. En general, los trabajadores que consumen medicamentos presentan concentraciones medias urinarias menores (Tabla 50), así como también aquellos que refieren un consumo de alcohol y tabaco elevado, respecto de los que refieren no consumir o consumir en grado medio (Tablas 51 y 52). Las diferencias únicamente resultaron estadísticamente significativas para los metabolitos del n-hexano (la 2,5-HD total y/o 2,5-HD libre).

- CONSUMO DE MEDICAMENTOS.

INDICADORES BIOLÓGICOS	CONSUMO DE MEDICAMENTOS	MEDIA	DS	U Mann-W (p)
2,5-HD TOTAL (mg/l)	Si	3,24	4,98	9051,50
	No	5,30	5,77	(p<0,001)
2,5-HD LIBRE (mg/l)	Si	0,29	0,60	2896,50
	No	0,59	0,90	(p<0,01)
ÁCIDO HIPÚRICO (g/g creatinina)	Si	1,04	0,84	n.s.*
	No	1,01	1,47	
ÁCIDO METILHIPÚRICO (g/g creatinina)	Si	0,10	---	n.s.
	No	0,13	0,07	

Tabla 50. Niveles medios de los indicadores biológicos en función del consumo de medicamentos.

* n.s.: no significativo.



- CONSUMO DE ALCOHOL.

INDICADORES BIOLÓGICOS	CONSUMO DE ALCOHOL	MEDIA	DS	Chi cuad. (p)
2,5-HD TOTAL (mg/l)	No	5,28	6,48	11,99 (p 0,001)
	Medio	4,47	4,42	
	Alto	1,41	1,04	
2,5-HD LIBRE (mg/l)	No	0,57	0,94	n.s.*
	Medio	0,57	0,71	
	Alto	1,10	1,83	
ÁCIDO HIPÚRICO (g/g creatinina)	No	1,07	1,56	n.s.
	Medio	0,94	0,81	
	Alto	0,97	0,43	
ÁCIDO METILHIPÚRICO (g/g creatinina)	No	0,12	0,08	n.s.
	Medio	1,18	0,98	
	Alto	0,88	0,72	

Tabla 51. Niveles medios de los indicadores biológicos en función del consumo de alcohol.

* n.s.: no significativo.

- CONSUMO DE TABACO.

INDICADORES BIOLÓGICOS	CONSUMO DE TABACO	MEDIA	DS	Chi cuad. (p)
2,5-HD TOTAL (mg/l)	No	4,72	6,06	10,51 (p 0,001)
	Medio	5,67	5,55	
	Alto	3,34	4,59	
2,5-HD LIBRE (mg/l)	No	0,48	0,84	n.s.*
	Medio	0,58	0,87	
	Alto	0,54	0,86	
ÁCIDO HIPÚRICO (g/g creatinina)	No	1,19	1,76	n.s.
	Medio	0,81	0,62	
	Alto	0,86	0,64	
ÁCIDO METILHIPÚRICO (g/g creatinina)	No	0,14	0,10	n.s.
	Medio	0,12	0,08	
	Alto	0,08	0,01	

Tabla 52. Niveles medios de los indicadores biológicos en función del consumo de tabaco.

* n.s.: no significativo.

3.7.5. SÍNTOMAS REFERIDOS POR LOS TRABAJADORES

En cuanto al análisis de la influencia entre los síntomas referidos por los trabajadores y recogidos en la encuesta realizada por Cardona y cols. (1985) utilizada en los dos primeros periodos de estudio (1998-2003) y las concentraciones de los indicadores biológicos determinados en orina no mostró diferencias estadísticamente significativas. Únicamente se encontraron relación cerca de la significación estadística ($p=0,06$) para la 2,5-HD total y el hecho de referir mareos. Aquellos trabajadores que refieren este síntoma presentan mayores concentraciones (5,8 mg/l de media) que los que no lo refieren (4,8 mg/l).

Con respecto a los síntomas recogidos en la versión reducida del cuestionario EUROQUEST, sí que hemos encontrado algunas relaciones estadísticamente significativas con

los metabolitos 2,5-HD total, 2,5-HD libre y ácidos metilhipúricos en aquellos trabajadores que refieren falta de fuerza en las extremidades (Tabla 53), pérdida de sensibilidad (Tabla 54), vértigos (Tabla 55) y necesidad de anotar cosas para recordarlas (Tabla 56). La respuesta positiva a las preguntas agrupa a aquellos trabajadores que refieren el síntoma algunas veces, a menudo y muy a menudo y la negativa a los que lo refieren padecer nunca o muy pocas veces.

- **FALTA DE FUERZA EN LOS BRAZOS Y/O EN LAS PIERNAS.**

INDICADORES BIOLÓGICOS	FALTA DE FUERZA	MEDIA	DS	U Mann-W (p)
2,5-HD LIBRE (mg/l)	Si	0,57	1,28	n.s.*
	No	0,25	0,53	
ÁCIDO METILHIPÚRICO (g/g creatinina)	Si	1,06	0,82	33
	No	0,34	0,41	(p<0,05)

Tabla 53. Niveles medios de los indicadores biológicos en función de la falta de fuerza.

* n.s.: no significativo.

- **PÉRDIDA DE SENSIBILIDAD EN LAS MANOS Y/O PIES.**

INDICADORES BIOLÓGICOS	PÉRDIDA DE SENSIBILIDAD	MEDIA	DS	U Mann-W (p)
2,5-HD LIBRE (mg/l)	Si	0,74	1,48	n.s.*
	No	0,22	0,43	
ÁCIDO METILHIPÚRICO (g/g creatinina)	Si	1,06	0,75	52
	No	0,53	0,78	(p<0,05)

Tabla 54. Niveles medios de los indicadores biológicos en función de la pérdida de sensibilidad.

* n.s.: no significativo.

- VÉRTIGOS.

INDICADORES BIOLÓGICOS	VÉRTIGOS	MEDIA	DS	U Mann-W (p)
2,5-HD TOTAL (mg/l)	Si	2,77	4,43	571
	No	1,08	1,72	(p<0,001)
2,5-HD LIBRE (mg/l)	Si	0,69	1,29	1271
	No	0,11	0,25	(p<0,05)
ÁCIDO HIPÚRICO (g/g creatinina)	Si	1,10	1,97	n.s.*
	No	0,82	0,66	
ÁCIDO METILHIPÚRICO (g/g creatinina)	Si	1,01	0,79	8
	No	0,10	0,03	(p<0,05)

Tabla 55. Niveles medios de los indicadores biológicos en función de los vértigos.

* n.s.: no significativo.



- NECESIDAD DE ANOTAR LAS COSAS PARA RECORDARLAS.

INDICADORES BIOLÓGICOS	NECESIDAD DE ANOTAR COSAS	MEDIA	DS	U Mann-W (p)
2,5-HD TOTAL (mg/l)	Si	2,15	4,48	n.s.*
	No	2,08	2,85	
2,5-HD LIBRE (mg/l)	Si	0,42	1,20	1624
	No	0,38	0,59	(p<0,05)
ÁCIDO HIPÚRICO (g/g creatinina)	Si	0,89	0,61	n.s.
	No	1,02	1,95	
ÁCIDO METILHIPÚRICO (g/g creatinina)	Si	0,96	0,84	n.s.
	No	0,70	0,74	

Tabla 56. Niveles medios de los indicadores biológicos en función de la necesidad de anotar cosas.

* n.s.: no significativo.





4. DISCUSIÓN

4.1. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL GRUPO DE LA MUESTRA ESTUDIADA.

El estudio se ha realizado sobre una muestra total de 555 trabajadores del sector del calzado de la provincia de Alicante muestreados entre los años 1988 y 2013, con una media de edad de 32 años (rango de 15 a 64 años), en la que predominan ligeramente los hombres (305, 55% de la muestra) frente a las mujeres (250, 45% de la muestra) y que desempeñaban puestos de trabajo definidos como de riesgo tóxico a disolventes orgánicos. Estos puestos corresponden a algunas de las tareas incluidas dentro del proceso de fabricación del calzado: aplicación de brillos, colas y tintes, tratamiento químico de suelas mediante halogenado, difuminado y limpieza con disolventes.

La muestra sobre la que se ha realizado el estudio es comparable en características a otros estudios realizados dentro de nuestra línea de investigación y publicados por Prieto y cols., que estudian a 132 trabajadores (Prieto y cols., 2003), y a 363 trabajadores (Prieto y cols., 2005) de la industria del calzado en la provincia de Alicante, así como a otros estudios con una menor casuística publicados dentro del grupo de investigación a lo largo del intervalo de tiempo que abarca el presente estudio (Cardona y cols., 1993; Cardona y cols., 1996; Pastore y cols., 1994; Pastore y cols., 2002; Periago y cols., 1993).

En nuestro estudio no se ha llevado a cabo una distinción entre hombres y mujeres, al contrario que otros estudios en los cuales se han estudiado grupos homogéneos en cuanto al género, como en el caso del estudio realizado en talleres de zapatos en la ciudad de Hebrón por Nijem y cols. (2000) y el estudio realizado por Neghab y cols. (2011), donde solamente se estudian a hombres.

Entre los datos recogidos en la historia laboral en nuestra muestra, la media de la antigüedad en el puesto de trabajo con exposición a disolventes es de 6,1 años (rango de 1 semana a 41 años), algo más alta que en el estudio realizado por Prieto y cols. (2005), que es de 4,18 años. Los trabajadores desarrollaban su actividad laboral fundamentalmente de lunes a viernes, con una media de horas de exposición a disolventes de 9,4 horas diarias (rango de 1 a 12 horas) y 46 horas semanales (rango de 3 a 60 horas), valores medios algo más bajos que los obtenidos por Prieto y cols. (2005) donde la media es de 10,4 horas diarias y aproximadamente 48 horas semanales.

Los datos de antigüedad en la exposición y las horas de exposición semanales y diarias son importantes tenerlos en cuenta a la hora de comparar nuestros resultados con otros

autores, ya que a más tiempo de exposición, mayor es la absorción del tóxico y mayores, por tanto, los niveles de los metabolitos en orina, como muestra la tabla 37. Además tanto los TLV-TWA o VLA-ED, como los BEIs o VLB propuestos por la ACGIH y el INSHT respectivamente son valores referidos a jornadas estándar de trabajo y su aplicación a trabajadores con turnos de trabajo diferentes requiere consideraciones particulares (ACGIH, 2017; INSHT, 2017).

4.2. CONTROL HIGIÉNICO-CLÍNICO.

4.2.1. ASPECTOS HIGIÉNICO-LABORALES: CONDICIONES DEL PUESTO DE TRABAJO Y HÁBITOS SEGUIDOS POR EL TRABAJADOR

En lo referente a las condiciones higiénicas de los puestos de trabajo evaluadas en todo el intervalo de tiempo estudiado, encontramos que con respecto al uso de Equipos de Protección Individual (EPIs), tan sólo el 23,5% del total de los trabajadores estudiados utiliza guantes para manipular los disolventes, aumentando así la posibilidad de absorción también por vía dérmica además de la inhalatoria (Figura 23) y que sólo el 22% utiliza mascarilla para proteger las vías respiratorias (Figura 24).

El tipo de ventilación que predomina en los puestos de trabajo es la ventilación natural con un 45%. En estos puestos únicamente cabe la posibilidad de abrir las ventanas para disminuir la exposición a los disolventes. La ventilación general está presente en un 11,5% de los puestos de trabajo muestreados. El objetivo de este tipo de ventilación es el de diluir la concentración ambiental del contaminante introduciendo en el local aire limpio y extrayendo aire contaminado con el uso de ventiladores. Cabe destacar que tan sólo el 43,5% de los puestos de trabajo dispone de un adecuado sistema de extracción localizada (Figura 25). Esta medida preventiva es la que se considera más efectiva como medida de control de riesgos higiénicos por exposición a contaminantes químicos, dado que extrae el contaminante en el foco generador, evitando que éste se disipe en el medio ambiente.

A la hora de aplicar el adhesivo, la mayor parte de los trabajadores encuestados, el 83%, utiliza la brocha como principal herramienta de manipulación, frente a la aplicación mediante máquina o utensilio de seguridad que representan el 17% (Figura 27). Respecto al tipo de recipiente, se trabaja en la mayoría de los casos, 69% de los puestos de trabajo, con recipiente abiertos en los que la superficie en contacto con la atmósfera y, por consiguiente la velocidad de evaporación y emisión de contaminantes a la atmósfera resulta considerable. El recipiente cerrado se emplea en el 28,1% de los puestos de trabajo. La utilización de recipientes de seguridad tipo “bebedero de paloma” es minoritario empleándose sólo en un 2,9% de los puestos de trabajo (Figura 26).

En otros estudios realizados a trabajadores del calzado de otros países se encontraron unas inadecuadas condiciones higiénicas, como es el caso del estudio realizado en el norte de Portugal a 4615 trabajadores por Mayan y cols. (1999), en el cual señalaron la existencia de una ventilación inadecuada en los lugares de trabajo y equipos de protección inapropiados para evitar el riesgo de dermatitis por contacto con los adhesivos. También en varios estudios realizados en la ciudad palestina de Hebrón por Nijem y cols., encontraron que la ausencia de sistemas eficaces de ventilación y equipos de protección personal puede aumentar la prevalencia de polineuropatías en los trabajadores (Nijem y cols., 2000). Estos mismos autores, al estudiar diferentes fábricas y talleres del sector del calzado en esta ciudad, observaron que, en las fábricas, el 81% de los trabajadores nunca había utilizado un equipo de protección respiratoria y el 92% nunca había usado ropa de trabajo y, en los talleres, el 97%, 94% y 90% de los trabajadores nunca habían utilizado un equipo de protección respiratoria, guantes y ropa de trabajo respectivamente (Nijem y cols., 2001a). También en el estudio realizado por Gargouri y cols. (2013), en Sfax (Túnez) se observó que la ventilación natural sigue siendo el principal medio de ventilación de los locales, sea cual sea el proceso de fabricación, y que los equipos de protección personal eran insuficientes e inadecuados.

Referente a los hábitos de higiene personal seguidos por los trabajadores en todo el intervalo de tiempo estudiado hemos encontrado que el 37,9% de los trabajadores encuestados fuman en el puesto de trabajo (Figura 32) y el 65% de los trabajadores refieren ingerir alimentos en el puesto de trabajo (Figura 29) con el consiguiente riesgo de contaminación y absorción del tóxico por vía digestiva además de la inhalatoria, aunque el 74,2% afirma lavarse las manos antes de las comidas (Figura 28). Un 82,9% de los trabajadores se cambia de ropa para trabajar (Figura 30), y un 61,9% se ducha diariamente al finalizar la jornada laboral (Figura 31). Todos estos factores son importantes y se deben tener en cuenta ya que pueden contribuir al aumento de absorción también por vía dérmica.

4.2.2. ASPECTOS MÉDICO-CLÍNICOS: HÁBITOS TÓXICOS Y SÍNTOMAS CLÍNICOS SUBJETIVOS DE TOXICIDAD POR DISOLVENTES ORGÁNICOS

En cuanto a los hábitos tóxicos referidos por los trabajadores en todo el intervalo de tiempo estudiado encontramos un alto porcentaje de trabajadores que consumen alcohol y fuman, el 42,3% y el 56,1% respectivamente (Figuras 34 y 35). Respecto al consumo de medicamentos el 24,8% de los trabajadores tomaba alguna medicación en el momento del muestreo (Figura 33). Estos medicamentos incluyen antiinflamatorios, anticonceptivos, hipotensores, antihistamínicos y antialérgicos. Todos estos factores son importantes y se deben tener en cuenta ya que el tabaco, el alcohol y determinados medicamentos pueden

interferir a nivel metabólico induciendo o inhibiendo las enzimas responsables de la metabolización.

En relación a los resultados de los síntomas recogidos en base a la revisión realizada por Cardona y cols. (1985) utilizada en los dos primeros periodos, de 1988 a 2003, cabe destacar que respecto al porcentaje de trabajadores que manifiestan síntomas aparentes de neurotoxicidad; el 38,4% de los trabajadores encuestados refieren tener mareos, dolor de cabeza o sensación de borrachera a final de la jornada laboral, el 22,4% parestesias, el 22,5% debilidad muscular y el 19,4% dolor crónico. El síntoma que menos sufrieron los trabajadores fue pérdida de visión con un 2% (Tabla 21).

En el apartado de síntomas recogidos en el último periodo del estudio mediante el cuestionario reducido del EUROQUEST, en el que se pregunta sobre 23 síntomas asociados a neurotoxicidad por exposición a disolventes, destacamos que el 42,8% de los encuestados/as sufre falta de fuerza en las extremidades algunas veces, a menudo y muy a menudo. En cuanto a la pérdida de sensibilidad en extremidades la sufren un 32,4%. Un 58,2% de los encuestados revelan un exceso de cansancio por la noche y un 56,6% la falta de ánimo, ambos síntomas en sus diferentes grados de frecuencia. El síntoma de sensación de tener los nervios de punta lo muestran un 57,3% de los trabajadores, y el de cambios bruscos de humor un 49,7%, mientras que los problemas para conciliar el sueño lo sufren el 43,6% de los trabajadores y la tendencia a olvidar cosas el 46,3%. Además el 22,5% revela padecer mareos y 35,5% vértigos. Por último, cabe destacar que el 37% de los encuestados suele tener mal sabor de boca y el 44% garganta irritada. En cuanto al resto de síntomas (últimas 5 preguntas) destacar que el 54,1% (totalmente de acuerdo y de acuerdo) refiere ser sensible a las luces y el 54,4% al ruido (Tablas 22 y 23). Aunque se puede observar algunos porcentajes altos, hay que tener en cuenta que estos síntomas no son específicos de la exposición a disolventes y pueden derivar en un estado de estrés de la persona.

En otros estudios se detectaron los siguientes síntomas. En el estudio, mencionado con anterioridad Nijem y cols. (2000), realizado en talleres de zapatos en la ciudad de Hebrón (Cisjordania) a 103 trabajadores durante los años 1996-1997, el 40% de estos trabajadores refirieron tener hormigueos dolorosos en las extremidades (utilizado como indicador de la polineuropatía) que se asociaron significativamente con exposiciones a largo plazo a disolventes orgánicos en las tareas de encolado, también se observaron asociaciones moderadas con otras tareas. La dificultad respiratoria y ojos irritados mostraron una asociación moderada no significativa con la exposición a largo plazo a disolventes orgánicos. El

estudio concluyó que la exposición a largo plazo al n-hexano, podría ser la causa principal de la polineuropatía detectada entre los trabajadores de la ciudad de Hebrón. Otro estudio de Nijem y cols. (2001b) sobre la prevalencia de síntomas neuropsiquiátricos en exposiciones a largo plazo a disolventes orgánicos en fábricas de calzado de Palestina, los 167 trabajadores muestreados refirieron tener: cefaleas (65%), irritabilidad mental (53%), hormigueo en las extremidades (46%) y dolor en los ojos (43%), síntomas muchos de ellos referidos por los trabajadores de nuestro estudio aunque con menor frecuencia.

Estudios realizados en el sector del calzado en otros puntos geográficos, respecto a exposiciones al n-hexano, encontramos que Iada (1982) publicó datos de neuropatía sensorial en fabricantes japoneses de sandalias expuestos a n-hexano a niveles inferiores a 50 ppm (179 mg/m³). También se detectaron síntomas leves en un pequeño grupo de trabajadores, donde se determinó una concentración media ponderada a 8h/día de 58 ppm (208 mg/m³) durante un periodo de dos años (Sanagi y cols., 1980). En otros estudios, la exposición a 190 ppm (680 mg/m³) de n-hexano durante periodos de más de 8 horas al día estuvo asociada a la aparición de neuropatías periféricas clínicamente evidentes (Wang y cols., 1986).

Governa y cols. (1987) estudiaron posibles cambios electroneuromiográficos en los músculos periféricos de trabajadores expuestos a n-hexano y con determinados niveles de 2,5-hexanodiona en la orina. Concluyen que, si la concentración de 2,5-hexanodiona en muestras de orina recogidas tras el turno de trabajo supera los 7,5 mg/l, se producirán anomalías electroneuromiográficas significativas.

Un estudio realizado por Kutlu y cols. (2009) evaluó a 18 pacientes que tenían neuropatía periférica aguda y subaguda resultante de la exposición a n-hexano en fábricas de calzado para estudiar la recuperación después del cese de la exposición. Obtuvieron concentraciones urinarias de 2,5-HD entre un rango de 0,46 mg/l a 2,5 mg/l. Estas evaluaciones se repitieron de 9 a 12 meses después del cese de la exposición a este disolvente, el 83,30% de los pacientes tuvo una recuperación clínica completa.

En cuanto a exposiciones al tolueno, Foo y cols. (1990) y Foo y cols. (1993) compararon a 30 mujeres y 24 hombres expuestos a unas concentraciones medias de tolueno de 88/70 ppm (337/268 mg/m³) de la fabricación de pegamentos, con 30/64 sujetos de control. Los ensayos se realizaron durante una semana laboral. En aquellas personas expuestas a las concentraciones más altas, el rendimiento fue considerablemente peor en las pruebas de búsqueda visual, reproducción visual, memoria verbal y destreza manual. En seis de las ocho pruebas realizadas, el rendimiento disminuyó con el aumento de la concentración media en el

lugar de trabajo. Se tuvieron en cuenta tanto la duración de la exposición como el nivel de formación profesional (factor de interferencia que puede afectar a los resultados de las pruebas psicológicas).

Iregren (1982) investigó a 34 trabajadores de artes gráficas expuestos entre 3 y 30 años a concentraciones de tolueno de entre 50 y 150 ppm (192 y 576 mg/m³) y comparándolos con 34 sujetos no expuestos. Se observó que los trabajadores presentaban tiempos de reacción más largos. Orbaek y Nise (1989) también estudiaron a 30 trabajadores de artes gráficas expuestos a tolueno durante un promedio de 29 años, junto con 72 sujetos sanos como grupo control. Se determinó que las concentraciones presentes de tolueno eran de 11 y 42 ppm (42 y 161 mg/m³) y habían sido bastante superiores en años anteriores. Los ensayos realizados los lunes por la mañana revelaron deficiencias de rendimiento en las personas expuestas. La detección de fatiga, problemas de memoria a corto plazo, dificultades de concentración y cambios de humor fue más frecuente entre los trabajadores de artes gráficas.

Respecto a la exposición a la acetona en el estudio realizado por Seeber y cols. (1994) en el que se evaluaron a ocho trabajadores en una fábrica de acetato de celulosa, encontraron que la exposición media fue de 980 ppm (2372 mg/m³) y los valores de tensión, cansancio, malestar y molestias de los trabajadores se vieron significativamente afectados.

4.3. CONTROL AMBIENTAL

Referente a los resultados de la evaluación ambiental realizada, en todo el intervalo de tiempo estudiado, observamos que la exposición a disolventes orgánicos en los puestos analizados es bastante baja (Tabla 24). El n-hexano es el principal contaminante al que están expuestos los trabajadores, con un valor medio de 107,76 mg/m³. Este valor medio es superior al VLA-ED recomendado actualmente por el INSHT para el año 2017 de 72 mg/m³. No obstante, hay que tener en cuenta que este valor no es el que ha estado propuesto durante todo el periodo de tiempo que abarca el estudio, sino sólo a partir del año 2007 en que el INSHT modificó el valor recomendado de 179 mg/m³, valor que por otra parte es casi idéntico al que sigue siendo el de referencia en muchos países (ACGIH, 2017) para el control ambiental de la exposición a este disolvente desde los inicios de la aparición de neuropatías en trabajadores del calzado de 176 mg/m³ (ACGIH, 1985). Otro componente mayoritario de los adhesivos del calzado y, por tanto, contaminante del ambiente de trabajo debido a su volatilidad es el tolueno, que estuvo presente en las muestras ambientales recogidas en los puestos de trabajo analizados con una concentración media de 104,23 mg/m³, inferior al valor límite (VLA-ED, TLV-TWA) de 192 mg/m³ recomendado durante prácticamente todo el periodo

de tiempo que abarca nuestro estudio, concretamente desde 1993 en que la ACGIH disminuyó el valor de 377 mg/m^3 (ACGIH, 1993; ACGIH, 2017; INSHT, 2017). Aunque en valores medios, las concentraciones de estos dos disolventes mayoritarios, el n-hexano y el tolueno, estuvieron por debajo de los VLA-ED, hay que señalar que en la muestra de 555 trabajadores analizada un total de 137 (el 24,70%) superaron el valor para el n-hexano ambiental y 51 (el 9,20%) el del tolueno.

Además del n-hexano y el tolueno, los xilenos, la acetona, la metiletilcetona y otros contaminantes como los isómeros de hexano, el heptano, el acetato de etilo, el ciclohexano y el diclorometano, también estuvieron presentes en el ambiente de los puestos de trabajo, aunque a concentraciones medias muy por debajo de sus respectivos valores límite recomendados (VLA-ED y TLV-TWA) por el INSHT y la ACGIH (Tabla 24). Sólo en 3 de los 555 trabajadores (el 0,6%) se superó el valor límite ambiental de la acetona, en 1 (el 0,2%) los del MEK y acetato de etilo y en 11 (el 2%) el del diclorometano. Para el resto de disolventes detectados en el ambiente de los puestos de trabajo (xilenos, isómeros de hexano, heptano y ciclohexano) en ningún caso se superaron los VLA-ED o TLV-TWA respectivos.

En comparación con otros estudios realizados anteriormente por nuestro grupo investigador, los resultados arrojan valores similares que demuestran que, a pesar de las restricciones llevadas a cabo y de los estudios que revelan el potencial neurotóxico del n-hexano y de la aparición de diferentes brotes de neuropatía en la provincia de Alicante, el n-hexano sigue siendo el principal contaminante al que se encuentran expuestos los trabajadores del sector del calzado en este ámbito geográfico (Cardona y cols., 1993; Cardona y cols., 1996; Pastore y cols., 1994; Pastore y cols., 2002; Periago y cols., 1993; Prieto y cols., 2003; Prieto y cols., 2005).

En comparación con estudios de otros países con producción importante dentro del sector del calzado, el estudio mencionado con anterioridad realizado en la ciudad de Hebrón, en Palestina, por Nijem y cols. (2001a), en diferentes fábricas y talleres, encontraron las siguientes concentraciones medias ambientales y disolventes orgánicos: en las fábricas, acetona ($51,5 \text{ mg/m}^3$), diclorometano (47 mg/m^3), heptano, MEK, n-hexano y tolueno y en los talleres, acetona ($32,3 \text{ mg/m}^3$), tolueno ($70,3 \text{ mg/m}^3$), n-hexano ($19,4 \text{ mg/m}^3$) y MEK (130 mg/m^3). Los disolventes detectados se corresponden con los encontrados en nuestro estudio, no obstante, las concentraciones medias estuvieron para todos ellos muy por debajo de los valores límite de exposición.

En países con estructura económica similar a la nuestra, como Portugal, Mayan y cols. (2001) estudiaron a un grupo de 45 trabajadores del calzado expuestos y a un grupo control de 51 trabajadores, en el norte de Portugal. Obtuvieron en los trabajadores expuestos niveles medios ambientales de 24,7 ppm, 98,6 ppm, 101,4 ppm, 100,8 ppm, 10,7 ppm y 76,3 ppm para el n-hexano, isómeros de hexano, MEK, acetona, tolueno y acetato de etilo respectivamente. El 11,7% de trabajadores expuestos para el n-hexano, el 12,5% para MEK, el 4,4% para la acetona y el 2,8% para el tolueno superaron los valores límite de exposición.

Otros estudios más recientes en el sector del calzado sobre los niveles ambientales en los lugares de trabajo siguen mostrando valores superiores a los valores límite de exposición. En Sfax (Túnez) se tomaron muestras ambientales a 18 empresas del calzado. Las concentraciones medias ambientales de ciertos disolventes superaron el valor límite umbral, especialmente para el n-hexano, con un valor de 214 mg/m³ (Gargouri y cols., 2016). También, en el norte de Portugal, muestras de aire recogidas en dos fábricas de zapatos, registraron concentraciones de acetato de etilo, tolueno, acetona, tetrahidrofurano y MEK que superaban los valores límite propuestos para el año 2014 (Sà y cols., 2016).

4.4. CONTROL BIOLÓGICO

En referencia a las concentraciones urinarias de los diferentes indicadores biológicos de los disolventes orgánicos analizados en todo el intervalo de tiempo estudiado, y en consonancia con los resultados del control ambiental, encontramos que las concentraciones medias de los diferentes metabolitos están, en general, por debajo de los respectivos VLB recomendados por el INSHT para el año 2017. Únicamente en el caso de la 2,5-HD libre el valor medio obtenido de 0,6 mg/l supera el VLB actual de 0,2 mg/l (Tabla 25). No obstante hay que matizar, de la misma manera que hemos hecho para el n-hexano ambiental, que este no es el valor límite biológico que ha estado propuesto durante todo el periodo que abarca nuestro estudio, sino que fue modificado precisamente en el año 2014, justo al año siguiente del final de nuestro periodo estudiado y por tanto, estrictamente hablando los valores medios deberían ser comparados con el valor de 0,4 mg/l que es el que ha estado vigente desde que fue propuesto este indicador biológico del n-hexano en el año 2005 (2004 en la propuesta de la ACGIH), sustituyendo a la 2,5-HD total como indicador biológico de elección, hasta el año 2013. Independientemente de que estuviera propuesta la utilización de un indicador u otro, nosotros hemos analizado en todas las muestras de orina tanto la 2,5-HD total como su fracción libre, con lo cual podemos comparar los resultados obtenidos con estos valores límite propuestos. Así, aunque los valores medios encontrados en orina para la 2,5-HD total fueron inferiores al VLB y BEI de 5 mg/l (Tabla 25) tradicionalmente recomendado por el INSHT y la ACGIH,

respectivamente para este indicador biológico, 131 trabajadores (el 23,6% de la muestra total) estuvieron por encima de estos límites. Así mismo 88 trabajadores (15,9%) superaron el límite de 0,4 mg/l para la 2,5-HD libre y 143 trabajadores (25,8%) estuvieron por encima del límite actual de 0,2 mg/l para la 2,5-HD libre.

Con respecto a los metabolitos de los otros disolventes analizados en las muestras de orina, cabe destacar también que aunque los valores medios no superaron los respectivos valores límite biológicos (VLB y BEIs) propuestos (Tabla 25), 36 trabajadores (el 6,3% de la muestra) tuvieron concentraciones por encima del límite recomendado para el ácido hipúrico, metabolito del tolueno (1,6 g/g creatinina) y 6 trabajadores (el 1,1%) por encima del límite para los ácidos metilhipúricos en orina, metabolitos del xileno (1,5 g/g creatinina). Por su parte, las concentraciones de los disolventes cetónicos analizados en orina, la acetona y la metiletilcetona, estuvieron por debajo del límite de cuantificación del método empleado (0,020 y 0,025 mg/l, respectivamente), por lo que podemos decir que la exposición a estos disolventes fue baja, en consonancia con los valores encontrados en el control ambiental (Tabla 24).

En comparación con otros estudios realizados anteriormente dentro de la misma línea de investigación en relación a la exposición a n-hexano (Cardona y cols., 1993; Cardona y cols., 1996; Marhuenda y cols. 1990; Pastore y cols., 1994; Pastore y cols., 2002; Periago y cols., 1993; Prieto y cols., 2003; Prieto y cols., 2005), los valores medios encontrados en la muestra total para la 2,5-HD total de 4,6 mg/l del presente estudio (Tabla 25) fueron algo inferiores a los resultados obtenidos en estos estudios parciales realizados a lo largo del periodo analizado, que están en el rango de 7,5 mg/g creatinina (Marhuenda y cols., 1990) a 5,18 mg/g creatinina (Prieto y cols., 2005). Por lo que podemos intuir que se ha producido una disminución progresiva a valores por debajo de los valores límite en las concentraciones medias de la 2,5-HD total en orina de trabajadores del calzado expuestos a n-hexano en la provincia de Alicante. Esta disminución se aprecia también con la 2,5-HD libre, el valor medio obtenido de 0,6 mg/l es inferior al encontrado en el estudio previo de Prieto y cols. (2003) que es de 0,79 mg/l.

En comparación con estudios de control biológico realizados en otros países en trabajadores del calzado, Murata y cols. (1994) estudiaron a un grupo de 30 trabajadores japoneses expuestos a disolventes y a un grupo control de 25 trabajadores y obtuvieron, en muestras de orina tomadas en la mañana antes del trabajo, las siguientes concentraciones medias en los trabajadores expuestos: 1,39 mg/l para la 2,5-HD, 0,19 g/g creatinina para el ácido metilhipúrico y 0,41 g/g creatinina para el ácido hipúrico, concentraciones medias que,

aunque no corresponden a muestras de final de turno como en nuestro estudio, están también por debajo de los BEIs recomendados, para los diferentes indicadores biológicos. Otro estudio realizado en Florencia por Baldasseroni y cols. (2003) a un total de 6650 trabajadores, entre 1991 y 1998, se evaluó la 2,5-HD en la orina de los trabajadores expuestos al n-hexano. Durante el periodo de tiempo estudiado hubo una reducción total de 31,9% en el nivel urinario de la 2,5-HD. Esta reducción señalan los autores que puede ser debida a la menor concentración de n-hexano en los productos utilizados, mejores condiciones estructurales en las fábricas y a la eficacia de las inspecciones realizadas por las autoridades para la seguridad e higiene en los lugares de trabajo.

4.5. RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES AMBIENTALES DE LOS DISOLVENTES Y LAS CONCENTRACIONES DE LOS INDICADORES BIOLÓGICOS EN ORINA.

En el análisis de la relación entre los niveles de los indicadores biológicos en las muestras de orina recogidas a los trabajadores a final de turno de trabajo, con las concentraciones ambientales de los diferentes disolventes orgánicos detectados en el ambiente de trabajo a lo largo de todo el intervalo de tiempo estudiado, observamos correlaciones positivas y estadísticamente significativas entre los niveles ambientales de los principales disolventes manipulados, el n-hexano y el tolueno, y las concentraciones urinarias de sus respectivos metabolitos, la 2,5-HD total y libre y el ácido hipúrico respectivamente (Tabla 34), que nos indica que al aumentar la intensidad de exposición a n-hexano y tolueno, también aumentan las concentraciones en orina de los metabolitos. A su vez, también se han encontrado correlaciones positivas y significativas entre los diferentes metabolitos analizados, 2,5-HD total y libre, ácidos hipúricos y metilhipúricos (Tabla 36), que nos indican que todos estos disolventes están presentes simultáneamente en la composición de las colas y adhesivos manipulados por los trabajadores del calzado.

Desde los años ochenta, la exposición laboral al n-hexano, principal componente de las colas y responsable de la parálisis del calzado, ha sido evaluada biológicamente mediante la determinación de su principal metabolito, la 2,5-HD en orina. El método analítico empleado incluía una etapa previa de hidrólisis ácida de la orina (Perbellini y cols., 1981b; Perbellini y cols., 1990). Precisamente basándose en el estudio de la relación entre las concentraciones ambientales de n-hexano y los niveles de 2,5-HD encontrados en la orina de trabajadores expuestos, la ACGIH estableció ya en 1985 el BEI para la 2,5-HD urinaria al final del turno de trabajo de 5 mg/l (ACGIH, 1985). Estudios posteriores pusieron de relieve el papel de las condiciones ácidas de la hidrólisis de las muestras de orina aumentando los niveles de 2,5-HD

detectados (Fedtke y Bolt, 1986; Fedtke y Bolt, 1987; Sakai y cols., 1992) y cuestionándose acerca de la validez de la utilización de la 2,5-HD total frente a la 2,5-HD libre, para el control biológico de la exposición a n-hexano (Manini y cols., 1999; Kawai y cols., 1993; Van-Engelen y cols., 1995). Fedtke y Bolt (1986) y (1987) demostraron que, en las personas expuestas a n-hexano, la mayor parte de la 2,5-HD detectada en la orina se producía a partir de la 4,5-dihidroxi-2-hexanona (4,5-DH-2-HX) como consecuencia de la hidrólisis ácida a la que se sometían las muestras en el proceso analítico. A este respecto, Perbellini y cols. (1993) estudiaron la relación existente entre la 2,5-HD libre (la fracción tóxica "real" de la 2,5-HD ") y la 2,5-HD total (2,5-HD obtenida de la hidrólisis ácida y que corresponde a la 2,5-HD libre más la 4,5-DH-2-HX) en la orina de los trabajadores expuestos a n-hexano, encontrando que la 2,5-HD libre suponía el 8% de la 2,5-HD total. A raíz de diferentes estudios evaluando el comportamiento de la 2,5-HD como indicador biológico de la exposición a n-hexano (Prieto y cols., 2003) fue que en el año 2003 la ACGIH americana y en el año 2004 el INSHT modificaron el indicador biológico del n-hexano, proponiendo la determinación de la 2,5-hexanodiona libre, sin hidrólisis de la orina, ya que es precisamente el metabolito en su forma libre el que produce la neurotoxicidad (ACGIH, 2003; INSHT, 2004) y proponiendo como BEI y VLB respectivamente el valor de 0,4 mg/l (sin hidrólisis de la orina).

Al igual que en estudios previos en trabajadores realizados por nuestro grupo investigador (Cardona y cols., 1993; Cardona y cols., 1996; Marhuenda y cols., 1990; Prieto y cols., 2003), los resultados presentados aquí confirman la existencia de una estrecha correlación entre la intensidad de la exposición a n-hexano durante la jornada laboral y las concentraciones urinarias al final del turno de trabajo de 2,5-HD total y libre. El aumento de los valores de estos metabolitos, en función de la concentración del tóxico en el ambiente, resulta muy significativo tanto para la 2,5-HD total como para la 2,5-HD libre (Tabla 34) y muestran que tanto la 2,5-HD libre como la 2,5-HD total, con un mayor coeficiente de correlación, representan buenos indicadores para ser utilizados en el control biológico de la exposición laboral a n-hexano .

Como indican anteriores estudios sobre control biológico del n-hexano (Mutti y cols., 1993, Prieto y cols., 2003), se han reportado en la literatura ecuaciones de regresión y coeficientes de correlación muy diferentes entre las concentraciones ambientales de n-hexano y las concentraciones de 2,5-HD en orina. Consecuentemente, diferentes valores límite biológicos correspondientes al valor límite ambiental del n-hexano puede ser obtenido de estas ecuaciones. Así, los valores medios pronosticados por las rectas de regresión obtenidas en nuestro estudio y correspondientes al VLA ambiental para la 2,5-HD total y 2,5-HD libre (4,36 mg/l y 0,69 mg/l respectivamente) (Tabla 35), son bastante concordantes con el VLB propuestos por el INSHT,

hasta el año 2004, para la 2,5-HD total de 5 mg/l en orina y también, en el caso de la 2,5-HD libre, concordante aunque algo superior a 0,4 mg/l de orina propuesto hasta el año 2014.

El estudio realizado por Prieto y cols. (2003), también encuentran unos buenos coeficientes de correlación entre los valores ambientales de n-hexano y concentraciones urinarias para la 2,5-HD total ($r=0,910$) y para la 2,5-HD libre ($r=0,835$) y el análisis de la relación entre los niveles ambientales de n-hexano y los metabolitos en la orina muestra una mayor correlación para la 2,5-HD total que para la 2,5-HD libre. Los valores pronosticados por las rectas de regresión correspondientes al valor límite ambiental fueron superiores a los propuestos por la ACGIH y el INSHT. Los autores atribuyen estas diferencias a factores analíticos (pH del tratamiento ácido, condiciones cromatográficas, día de la semana de recogida de muestra) y laborales (horas de exposición, uso de guantes, multiexposición a disolventes) que podrían modificar los niveles de los indicadores biológicos detectados en orina. Del análisis de los resultados de este estudio se desprende que a pesar del mayor coeficiente de correlación obtenido para la 2,5-HD total, la 2,5-HD libre representa un mejor indicador en la evaluación del riesgo de la exposición a n-hexano, ya que la concentración está directamente relacionada con el efecto neurotóxico.

Similares resultados en esta línea son los obtenidos por Neghab y cols. (2011), en un estudio realizado a 38 trabajadores del calzado, que obtuvieron un nivel medio ambiental de n-hexano de $76,8 \text{ mg/m}^3$ y una concentración urinaria de 2,5-HD libre de 0,241 mg/l. Se encontró también una buena correlación ($r=0,815$) entre los niveles ambientales y las concentraciones urinarias e indicaron que sus resultados proporcionan una mayor evidencia a favor de que la 2,5-HD libre es un indicador adecuado para el control biológico de los trabajadores expuestos a n-hexano.

En el estudio realizado, en el norte de Portugal, por Mayan y cols. (2001) a un grupo de 45 trabajadores expuestos del calzado y a un grupo control de 51 trabajadores, se encontró también una correlación significativa entre las concentraciones de 2,5-HD en orina recogidas al final del turno de trabajo y la intensidad del TLV-TWA de exposición a n-hexano. Con un coeficiente de correlación alto ($r=0,85$). El estudio muestra además que la exposición a n-hexano en co-exposición con otros disolventes fueron predictores significativos de la concentración de la 2,5-HD, conduciendo la co-exposición a concentraciones de 2,5-HD más altas en la orina. Esto también ha sido puesto de manifiesto en otros estudios llevados a cabo por nuestro grupo investigador, particularmente para la exposición simultánea a n-hexano y

acetona u otros disolventes cetónicos (como la MEK y la MiBK) que parece incrementar los niveles de 2,5-HD libre en orina y por tanto la neurotoxicidad (Cardona y cols., 1996).

Otros estudios, como el realizado por Burgaz y cols. (1997), sobre la exposición a n-hexano, realizado a un grupo de 81 trabajadores expuestos y a un grupo control de 25 trabajadores, obtuvieron para el grupo de trabajadores expuestos una significativa pero baja correlación ($r=0,40$, $p<0,001$) entre la intensidad de la exposición a n-hexano y la concentración de 2,5-HD en la orina.

4.6. EVOLUCIÓN DE LA ANTIGÜEDAD, DE LA DURACIÓN DE LA JORNADA LABORAL, DE LAS CONDICIONES HIGIÉNICAS EN EL PUESTO DE TRABAJO, DE LOS HÁBITOS SEGUIDOS Y DE LOS SÍNTOMAS REFERIDOS POR LOS TRABAJADORES, DE LOS NIVELES AMBIENTALES Y DE LAS CONCENTRACIONES DE LOS INDICADORES BIOLÓGICOS

En este apartado pretendemos estudiar cómo han ido evolucionando las condiciones de trabajo y la exposición a los disolventes en los trabajadores del calzado de Alicante en el intervalo de tiempo de 25 años que abarca nuestro estudio (1988-2013). Este intervalo se ha dividido en tres periodos y los años que marcan el corte de cada periodo vienen marcados por dos puntos en el tiempo: el año 1995 en que se produce la entrada en vigor de la vigente Ley 31/1995 de Prevención de Riesgos Laborales (transposición al ordenamiento jurídico español de la Directiva marco 89/391/CEE), y que constituye el marco jurídico actual en nuestro país en materia de prevención de riesgos laborales (la anterior legislación era la Ordenanza General de Seguridad e Higiene en el Trabajo del año 1971) y el año 2003 en el que se produce a nivel general una consolidación de los valores límite actuales tras la aprobación del RD 374/2001 sobre la protección de la salud y la seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos (trasposición de la Directiva del Consejo 98/24/CE y la Directiva 2000/39/CE de la Comisión) y la elaboración por parte del INSHT de la correspondiente Guía Técnica de carácter no vinculante para facilitar la aplicación del citado RD, tal y como se encomienda de manera específica, en su disposición final primera, guía que fue actualizada en 2013.

Así el primer periodo abarca desde el año 1988 a 1995 en el que se recogieron un total de 256 muestras, el segundo periodo, desde 1996 a 2003, con 107 muestras, y el último periodo, desde 2004 a 2013, con 192 muestras (Figura 22).

Respecto a la evolución de la antigüedad en el puesto de trabajo disminuyó significativamente del primer al segundo periodo debido probablemente a un aumento en los contratos temporales durante los años 90 para satisfacer las demandas en la producción. En ambos periodos la antigüedad fue menor a 5 años. El aumento significativo en el último periodo puede tener su explicación en las medidas adoptadas por el Gobierno para favorecer la empleabilidad de los trabajadores mediante la aprobación del Real Decreto-Ley 3/2012 de medidas urgentes para la reforma del mercado laboral, en el que se proponía facilitar la contratación, con especial atención a los jóvenes y a los parados de larga duración, potenciar los contratos indefinidos frente a los temporales y que el despido sea el último recurso de las empresas en crisis, además de acabar con la rigidez del mercado de trabajo y sentar las bases para crear empleo estable (Tabla 26).

También en la tabla 26 se observa en general una disminución significativa en las horas de trabajo semanales y diarias, superándose no obstante en los tres periodos la jornada estándar de 8 horas diarias y 40 semanales. Esto es importante tenerlo en cuenta para los controles ambientales y biológicos ya que, como se ha señalado anteriormente, tanto los VLA ambientales como los VLB biológicos son valores referidos a jornadas estándar y su aplicación a trabajadores con turnos de trabajo diferentes requiere consideraciones particulares. En el último periodo del estudio, la jornada laboral se aproximó más a esta jornada estándar (42,6 horas semanales y 8,43 diarias) que puede ser debido a una disminución de las horas de trabajo cotizables, debido a la crisis económica en el sector del calzado.

En cuanto a la evolución de las condiciones higiénicas, observamos que el porcentaje de trabajadores que usan guantes y mascarillas para aplicar los adhesivos disminuye significativamente del primer al segundo periodo y aumenta en el tercero ($p < 0,001$). Esto puede deberse a una disminución o relajamiento considerable de la utilización de estas medidas durante el segundo periodo y/o al descuido en mayor o menor medida del aspecto formativo de los trabajadores para un uso adecuado de las mismas por parte de la empresa, que parecen recuperarse en el último periodo tras la publicación de la Guía Técnica, donde se registran un 33,9% de uso de guantes y un 36% de mascarilla (Tabla 27). Una tendencia similar muestra, en el tipo de ventilación, la utilización de sistemas de ventilación localizada en los puestos de trabajo, que también disminuye del primer periodo al segundo periodo. Sin embargo, en el tercer periodo se observa una tendencia positiva al aumentar la utilización de esta medida de protección, que se encuentra disponible en casi el 54% de los puestos de trabajo analizados en este último periodo. Este dato es importante ya que los sistemas de extracción localizada representan la medida de protección colectiva frente a riesgos químicos

que se ha mostrado más eficaz desde el punto de vista preventivo. El estudio realizado por Estevan y cols. (2012), entre mayo de 2002 y julio de 2007, a un total de 849 trabajadores del sector del calzado en Alicante y Baleares, pone de manifiesto la eficacia de estos sistemas de extracción localizada, donde se observaron niveles medios más bajos de n-hexano y tolueno en los puestos de trabajo que tenían instaladas campanas de extracción localizada. Con respecto a los otros tipos de ventilación, obtenemos un aumento progresivo en el uso de sistemas de ventilación general, que actúan diluyendo la concentración del contaminante en el ambiente, y por el contrario, una disminución en el uso de ventilación natural (apertura de puertas y ventanas) a lo largo de todo el intervalo de tiempo estudiado, que por otra parte, es la medida considerada menos eficaz en la reducción del riesgo (Tabla 27).

Respecto al tipo de manipulación y al tipo de recipiente, encontramos que independientemente del periodo estudiado, el uso de brocha y de recipiente abierto es el sistema de aplicación preferido por los trabajadores produciéndose no obstante un aumento en la utilización de recipientes cerrados tipo “bebederos de paloma” en el tercer periodo (en aproximadamente el 45% de los puestos muestreados en este último periodo) (Tabla 27).

En cuanto a los hábitos higiénicos seguidos por los trabajadores en los tres periodos de tiempo estudiados, aunque algunas diferencias no resultaron estadísticamente significativas, cabe destacar una mejora general y progresiva en cuanto a estos hábitos de higiene personal seguidos por los trabajadores, como la ducha diaria y el lavado de manos. El cambio de ropa en el trabajo es un hábito utilizado con mucha frecuencia en todos los periodos. Todos estos hábitos minimizan la absorción por vía dérmica. También se observa un aumento en los trabajadores que no fuman en el puesto de trabajo. Por otro lado, el hábito de ingerir alimentos en el puesto de trabajo va disminuyendo ligeramente, lo cual evita la absorción por vía digestiva. Cabe destacar la tendencia al alza de todas estas medidas higiénicas, consiguiéndose un máximo de todas ellas en el último periodo (Tabla 28). Por tanto, se puede afirmar que existe una concienciación progresiva por parte de los trabajadores respecto a los hábitos higiénicos, ya que estos influyen en la absorción de los disolventes orgánicos, tanto por vía cutánea como por vía digestiva.

Referente a la evolución de los hábitos tóxicos observamos un aumento del consumo de alcohol en el tercer periodo en los trabajadores que refieren beber mucho, así como también un aumento progresivo en el consumo de medicamentos. En contraposición, encontramos una disminución del consumo de tabaco, esto puede ser debido al fomento de

hábitos de vida saludable con campañas antitabaco que ha venido instaurándose en la sociedad en los últimos años (Tabla 29).

Respecto a la evolución de los síntomas sobre los que se preguntó a los trabajadores en los dos primeros periodos de tiempo estudiados y que figuran en la encuesta del Anexo I, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas la frecuencia de algunos de estos síntomas disminuyen del primer al segundo periodo como es el caso de los mareos, los trastornos digestivos, la pérdida de visión y el dolor crónico. Por el contrario, encontramos un aumento estadísticamente significativo en la frecuencia de parestesias y debilidad muscular del primer al segundo periodo ($p < 0,05$ y $p < 0,005$ respectivamente), lo que podría ser debido al menor uso de sistemas de aspiración localizada detectado en ese periodo (Tabla 30). Esto daría lugar a una mayor dispersión de los contaminantes en el medio de trabajo, que no se estarían extrayendo adecuadamente en su foco de emisión, aumentando en consecuencia la frecuencia de aparición de síntomas generales de exposición a disolventes en los trabajadores. En cuanto a los síntomas en el tercer periodo, explorados a través del cuestionario sobre síntomas neuropsiquiátricos subjetivos de toxicidad por disolventes (versión reducida del EUROQUEST) que se incluye en el cuestionario del Anexo II, la frecuencia de presentación de los diferentes síntomas fue baja en general, como ya se ha comentado con anterioridad (Tablas 22 y 23).

El análisis de la evolución de las concentraciones ambientales de los disolventes orgánicos presentes en los diferentes puestos de trabajo en los tres periodos de tiempo estudiados muestran en general descensos significativos en las concentraciones de todos los disolventes. La disminución en la concentración ambiental de los disolventes más tóxicos, como el n-hexano y tolueno, son un signo claro de la efectividad de las medidas higiénicas llevadas a cabo en los últimos años y de la eficacia de las campañas de intervención en prevención realizadas por los profesionales de Salud Laboral. Únicamente en el periodo 1996-2003 se produce un incremento significativo en los niveles medios ambientales de xileno, heptano y acetato de etilo con respecto al primer periodo, pero estando siempre estos muy por debajo de sus respectivos VLA-ED de 442 mg/m^3 , 1660 mg/m^3 y 1460 mg/m^3 recomendados por el INSHT en ese periodo respectivamente (Tablas 31 y 32). Este incremento podría explicarse por los cambios en la composición química de los adhesivos utilizados comúnmente en el sector del calzado, que habría evolucionado hacia unas menores proporciones de los disolventes más tóxicos, como el n-hexano, a unas mayores proporciones de los menos tóxicos, como el heptano, con un umbral tóxico mucho menor.

La disminución significativa de los disolventes cetónicos que son poco tóxicos, como la acetona y la metiletilcetona, podría tener su explicación en un intento de bajar la proporción de estos disolventes en los adhesivos debido a los efectos potenciadores de la neurotoxicidad de n-hexano que producen estos productos y que han sido observados en animales de experimentación (Ichiara y cols., 1998, Zhao y cols., 1998, Ladefoged y Perbellini, 1986, Cardona y cols., 1996).

Cabe señalar que para todos los disolventes orgánicos en los tres periodos estudiados, los niveles ambientales, en sus valores medios, fueron siempre inferiores a sus respectivos VLA-ED. Únicamente la concentración ambiental media del n-hexano en el primer periodo (127,4 mg/m³) supera el VLA-ED actual establecido para el n-hexano de 72 mg/m³ (propuesto desde el año 2007) aunque no el valor límite TLV-TWA propuesto por la ACGIH de 176 mg/m³ y que estaba vigente durante el primer periodo (1988-1995). Además, de manera general, observamos que en el último periodo se produce con respecto al periodo anterior una disminución de los niveles medios de casi todos los disolventes orgánicos, lo que parece corroborar que efectivamente en el último periodo se produce una mayor concienciación de la toxicidad de la composición de los adhesivos tradicionales derivándose a adhesivos con composiciones menos tóxicas.

En comparación con otros estudios del ámbito de la Higiene industrial realizados en nuestro ámbito geográfico en el mismo intervalo de tiempo que el analizado en este estudio, Quintanilla y Sánchez (1990) estudiaron un total de 111 puestos de trabajo (807 muestras personales) muestreados en el periodo 1988 a 1990 en diferentes empresas del sector del calzado en la provincia de Alicante. Encontraron como contaminantes en el ambiente laboral n-hexano, isómeros de hexano, heptano, tolueno, diclorometano, acetona, MEK, acetato de etilo, alcohol isopropílico, tricloroetileno, MIBK, metilciclohexano y octano. Las concentraciones de n-hexano, diclorometano, tolueno, tricloroetileno, heptano y MEK fueron superiores a los límites establecidos (TLVs propuestos por la ACGIH para 1988-1990), esto confirma la existencia de una concentración ambiental elevada de vapores orgánicos de n-hexano, en discordancia con la creencia mantenida en esos momentos por la mayoría de los trabajadores y empresarios del calzado, en cuanto a la escasa peligrosidad del mismo. En el estudio posterior realizado por Prieto y cols. (2003), con muestras recogidas en el periodo de 1992 a 1998, se detectaron como contaminantes ambientales n-hexano, tolueno, MEK, isómeros del hexano, heptano, acetona y acetato de etilo, aunque las concentraciones medias no superaron los respectivos TLVs y VLA propuestos por la ACGIH y el INSHT para ese periodo. Más recientemente en el estudio realizado por Estevan y cols. (2012), con muestras recogidas

en el periodo de 2002 a 2007, los disolventes orgánicos que fueron detectados con mayor frecuencia fueron la acetona (98,1%), el tolueno (94,8%), el n-hexano (71,2%), la metiletilcetona (64,9%), el acetato de etilo (60,7%) y el ciclohexano (29,3%), benceno (24,6%), tricloroetileno (21,6%). Los valores límite de exposición se superaron en un número relativamente pequeño de casos: 7,2% para el n-hexano, 2,8% para el tolueno, 0,6% para la acetona y 0,4% para los isómeros de hexano. En el caso de la metiletilcetona, el acetato de etilo, el ciclohexano, el benceno y el tricloroetileno nunca excedieron sus respectivos valores límite de exposición. Durante el periodo de estudio se observó una disminución en la exposición al n-hexano, que los autores atribuyen a un menor uso del n-hexano en las composiciones de los adhesivos y un mayor uso en estas de isómeros de hexano y heptano. Dos factores influyeron en la disminución del uso del n-hexano, la reducción del valor límite de exposición a 72 mg/m^3 en el año 2007 y la promoción de las organizaciones en defensa del trabajador del uso de adhesivos sin n-hexano. Todos estos estudios, en consonancia con los encontrados en este trabajo, confirman una disminución en la exposición a disolventes en la industria del calzado de la provincia de Alicante a lo largo del intervalo de tiempo que abarca el estudio.

Al igual que en España, estudios realizados en la Riviera del Brenta, en el norte de Italia, por Agnesi y cols. (1994) describieron el hecho de un cambio considerable, con una reducción gradual del n-hexano, en la composición de las colas utilizadas en la industria del calzado.

En los estudios realizados por Estevan y cols. (2012) y Agnesi y cols. (1994) se observa, como en el nuestro, una disminución en las composiciones de los adhesivos, con una menor utilización de los disolventes orgánicos más tóxicos, aumentando así el uso de los disolventes orgánicos menos tóxicos.

También esta disminución podría estar causada por las regulaciones medioambientales comunitarias sobre la reducción de las emisiones de compuestos orgánicos volátiles debidas al uso de disolventes en determinadas actividades industriales, y por ello, se publicó la Directiva 1999/13/CE, que fue incorporada a nuestro ordenamiento jurídico interno mediante el Real Decreto 117/2003 de 31 de enero de 2003. Esta Directiva contempla la reducción de disolventes orgánicos a 25 g/par de zapatos y fue de carácter obligatorio en el sector del calzado en el año 2007 (Ará y cols., 2007).

Por otra parte, el 29 de octubre de 2003, la Comisión Europea publicó el primer borrador oficial de su propuesta para establecer un nuevo marco reglamentario de la Unión

Europea para las sustancias y preparados químicos peligrosos, cuyo objetivo fundamental es el desarrollo sostenible, en la que se indica, entre otros aspectos, que no sólo los productores y los importadores serán responsables de todos los aspectos relacionados con la seguridad de sus productos, sino que también involucra a los usuarios industriales y los formuladores.

Por último, la concesión de la Etiqueta Ecológica Europea para calzado limita la utilización de disolventes orgánicos en adhesivos y productos de acabado. Aunque esta etiqueta es de carácter voluntario para los fabricantes de calzado, la obtención de la misma aumentaría la competitividad de este calzado en su exportación a países con una política medioambiental restrictiva.

Por tanto, la industria del calzado se dirige hacia la eliminación o sustitución de los adhesivos basados en disolventes orgánicos, siendo los adhesivos en base acuosa y los adhesivos sólidos las principales alternativas de éstos (Ará y cols., 2007).

Finalmente, el análisis de la evolución de los diferentes indicadores biológicos analizados en orina muestra diferencias significativas para la 2,5-HD total y la 2,5-HD libre. Ambos metabolitos, que en el primer periodo superaban en sus concentraciones medias (6,57 mg/l y 0,79 mg/l respectivamente la 2,5-HD total y la 2,5-HD libre) los respectivos BEIs y VLB de 5 mg/g creatinina y 0,4 mg/l recomendados respectivamente para la 2,5-HD total y libre por la ACGIH y el INSHT, disminuyen de forma importante en el segundo periodo (a 1,85 mg/l y a 0,16 mg/l respectivamente), seguramente causado por la disminución de la utilización de disolventes orgánicos más tóxicos en las composiciones de los adhesivos, como se ha comentado con anterioridad. Sin embargo, en el último periodo aumentaron ligeramente con respecto al periodo anterior, lo que puede ser debido a un aumento en la sensibilidad del equipo de medida de cromatografía, ya que se utilizó un detector espectrómetro de masas. El ligero aumento del ácido hipúrico en el último periodo también puede ser debido al método de análisis mejorado en el HPLC, utilizado el kit de Chromsystem (Tabla 33).

En el estudio realizado por Marhuenda y cols. (1990) a 118 trabajadores de la industria del calzado alicantino, correspondiente a 22 empresas distintas muestreadas entre los años 1988 a 1990, que estuvieron expuestos a colas que contenían n-hexano obtuvieron niveles medios ambientales de 147,5 mg/m³ para n-hexano y una concentración media urinaria de 2,5-HD total de 7,5 mg/l, superior al BEI propuesto por la ACGIH para 1988-1989. La 2,5-HD libre no se midió ya que no fue hasta el año 2003 que se propuso por la ACGIH la determinación de este metabolito en su forma libre como indicador biológico de exposición a n-hexano. En el estudio posterior realizado por Prieto y cols. (2003), también en trabajadores

del calzado de Alicante muestreados entre los años 1992 a 1998, las concentraciones medias de 2,5-HD total y 2,5-HD libre encontradas en la orina de los trabajadores recogida al final del turno fue de 5,84 mg/l y 0,79 mg/l respectivamente, por encima también de los respectivos valores límite recomendados para estos indicadores. Los resultados encontrados en ambos estudios, desarrollados dentro de la misma línea de investigación concuerdan con los del presente estudio que muestran en general una disminución significativa en la excreción de los metabolitos del n-hexano en el periodo 1988 a 2003.

Estudios realizados en otros países muestran la misma tendencia. En el realizado en Florencia por Baldasseroni y cols. (2003), a un total de 6650 trabajadores expuestos a n-hexano muestreados entre 1991 y 1998, hubo una reducción total de 31,9% en el nivel urinario de la 2,5-HD libre, que señalan los autores puede ser debida a la menor concentración de n-hexano en los productos utilizados, mejores condiciones estructurales en las fábricas y a la eficacia de las inspecciones realizadas por las autoridades para la seguridad e higiene en los lugares de trabajo. Estudios más recientes como el realizado por Neghab y cols. (2011) a 38 trabajadores del calzado expuestos a un nivel medio ambiental de n-hexano de 76,8 mg/m³ encuentran concentraciones urinarias de 2,5-HD libre más bajas, con un valor medio de 0,241 mg/l y que concuerdan bastante bien con los valores medios obtenidos en nuestro estudio en los dos últimos periodos.

4.7. INFLUENCIA DE VARIABLES RECOGIDAS EN LA HISTORIA CLÍNICO-LABORAL EN LOS NIVELES DE LOS INDICADORES BIOLÓGICOS DETECTADOS EN ORINA

El estudio de la influencia de las diferentes variables contempladas en la historia clínico laboral en las concentraciones urinarias de los diferentes indicadores biológicos nos permite detectar factores laborales y extralaborales que pueden modificar los resultados de control biológico y que, por lo tanto, deben ser tenidos en cuenta en programas de Vigilancia de la Salud.

Hemos encontrado una relación entre la antigüedad en el puesto de trabajo y los niveles de los metabolitos en orina que fue estadísticamente significativa para la 2,5-HD total, de manera que aquellos trabajadores con más de 5 años de antigüedad en la exposición presentan mayores concentraciones del metabolito en orina y superando incluso en su valor medio el valor límite biológico de 5 mg/l recomendado hasta el año 2003 para este indicador. Los resultados obtenidos con la 2,5-HD libre muestran la misma tendencia, aunque no fueron estadísticamente significativos (Tabla 37). En cuanto a las horas de exposición a la semana y

diarias encontramos que los trabajadores expuestos a disolventes orgánicos durante más de 40 horas semanales y/o 8 horas diarias, presentan niveles de indicadores biológicos en orina superiores a aquellos expuestos durante jornadas estándares de 40 horas semanales y 8 diarias o de menor duración (Tablas 38 y 39). Estos resultados nos confirman que a mayor tiempo de exposición mayor es la absorción del tóxico, y por tanto, mayores los niveles de los metabolitos excretados en orina y ponen de relieve la necesidad de no superar la jornada estándar de 8 horas diarias y 40 horas semanales a efectos de poder comparar los resultados de control biológico con los VLB y BEIs recomendados por el INSHT y la ACGIH, ya que éstos están referidos a ese tiempo de exposición.

En cuanto a la influencia de las condiciones higiénicas en las concentraciones urinarias de los diferentes indicadores biológicos encontramos que aquellos trabajadores que no utilizan guantes presentan niveles urinarios significativamente mayores de 2,5-HD total, 2,5-HD libre y de ácido metilhipúrico, que aquellos que sí que los utilizan, presentando aquellos trabajadores que no utilizan guantes concentraciones medias superiores a los valores límite biológicos propuestos para estos metabolitos (Tabla 40). Diferentes estudios han puesto de manifiesto la posibilidad de absorción por vía cutánea del tóxico contribuyendo a aumentar los niveles excretados de los metabolitos cuando no se utiliza esta medida de protección. Así, en el estudio realizado por Cardona y cols. (1993) en trabajadores del calzado de Alicante y de la región del Veneto en Italia encuentran que la absorción cutánea del n-hexano en trabajadores que no usan guantes representa hasta el 50% de la dosis absorbida, incrementándose en ese porcentaje las concentraciones de 2,5-HD total. Lo mismo encuentran estos autores, en un estudio posterior Cardona y cols. (1996), en el cual se produce un aumento significativo de las concentraciones de las dos formas metabólicas de la 2,5-HD (total y libre) cuando no se utilizan guantes. Así como también en el estudio de Prieto y cols. (2003) donde además encuentran que el uso de guantes puede modificar el porcentaje de 2,5-HD libre respecto de la total, incrementando así la fracción tóxica. En un estudio más reciente realizado por Neghab y cols. (2011) también se detectaron concentraciones urinarias significativamente mayores de 2,5-HD libre en los trabajadores que no usaban guantes.

Respecto al uso de mascarillas, encontramos en general que los trabajadores que no utilizan mascarillas presentan niveles urinarios superiores a aquellos que sí la que utilizan, aunque las diferencias solo fueron estadísticamente significativas para la 2,5-HD libre. Además aquellos trabajadores que no hacen uso de esta medida de protección presentan niveles medios urinarios de 2,5-HD libre (0,69 mg/l) superiores al VLB de 0,4 mg/l (Tabla 41). El uso de este tipo de EPI para proteger la vías respiratorias es importante particularmente cuando en el

puesto de trabajo no está instaurado un adecuado sistema de extracción localizada (el 56,5% de los puestos muestreados en todo el intervalo de tiempo (Figura 25)), ya que este sistema es el que permite de forma eficaz que el contaminante se extraiga en el mismo foco generador, evitando su dispersión en la atmósfera y, por tanto, en caso de estar disponible en el puesto de trabajo no sería necesario el uso de mascarilla. Además, tal y como se establece en los principios preventivos contemplados en la Ley de Prevención de Riesgos Laborales se debe anteponer el uso de medidas de protección colectiva (campanas de extracción localizada) frente a la individual (mascarilla).

En la línea con lo señalado en el punto anterior hemos encontrado que aquellos trabajadores que ocupan puestos de trabajo en los que únicamente tienen posibilidad de ventilación natural mediante la apertura de puertas o ventanas, presentan niveles urinarios significativamente mayores de la 2,5-HD total y de la 2,5-HD libre, superándose incluso los valores límite biológicos para estos metabolitos (5 mg/l y 0,4 mg/l respectivamente). En aquellos trabajadores que hacen uso de sistemas de ventilación general o de extracción localizada los valores medios de ambos metabolitos son significativamente inferiores (Tabla 42).

En el estudio higiénico realizado por Quintanilla y Sánchez (1990) ya se hacía hincapié en la necesidad de instaurar adecuados sistemas de extracción localizada para minimizar la exposición a disolventes orgánicos en el calzado, algo que afortunadamente parece que ha ido aumentando en los últimos años hasta representar en el último periodo analizado más de la mitad de los puestos muestreados (53,8 %; Tabla 27). Además, se comprobó que en las operaciones de aplicación de adhesivos y/o disolventes, durante toda la jornada laboral (8h/día), la concentración de vapores orgánicos originados, superan, siempre que no posean sistemas de extracción localizada de aire, los límites establecidos para los contaminantes. De igual manera, si el tiempo de exposición a los contaminantes ambientales como consecuencia de la manipulación de adhesivos y/o disolventes, es muy inferior a la jornada laboral, generalmente las concentraciones no superan los límites de referencia. Lo mismo ocurre cuando las labores de aplicación de adhesivos y/o disolventes son compartidas con otro tipo de tarea, que no entra en contacto con dichos contaminantes.

Todos estos resultados son absolutamente concordantes con los obtenidos por nosotros en el presente estudio y pone de relieve la necesidad de seguir incidiendo en la mejora de las condiciones de trabajo en cuanto al uso de EPIs, sistemas de extracción localizada, ajuste de la duración de la jornada laboral y rotación de tareas para minimizar la

exposición. También es importante incidir en el tipo de recipiente, utilizando cerrados o tipo “bebedero de paloma” que al tener el disolvente menor superficie de contacto abierta a la atmosfera minimiza la volatilización del disolvente y su dispersión en el ambiente de trabajo, conduciendo también a una menor excreción de los metabolitos urinarios como muestra la tabla 43 (diferencias no estadísticamente significativas).

Los hábitos de higiene personal seguidos por el trabajador también son de gran importancia. De hecho, respecto a la influencia de estos en las concentraciones urinarias de los diferentes indicadores biológicos, hemos encontrado en nuestro estudio que aquellos trabajadores que refieren lavarse las manos, igual que los que no ingieren alimentos en el puesto de trabajo, los que se cambian de ropa en el puesto de trabajo y los que se duchan diariamente al término de la jornada laboral presentan, en general, menores concentraciones medias en los indicadores biológicos (Tablas 45 a 48), lo que confirma la necesidad de incidir en que se sigan estos hábitos de higiene personal correctos para minimizar la absorción de los tóxicos por otras vías distintas de la inhalatoria.

Finalmente, en el análisis de la influencia de los hábitos tóxicos seguidos por los trabajadores en las concentraciones urinarias de los diferentes indicadores biológicos hemos encontrado que, en general, los trabajadores que consumen medicamentos y aquellos que fuman y/o beben en grado medio o alto presentan concentraciones medias urinarias más bajas que los que manifiestan ser no consumidores, aunque se obtuvieron pocas diferencias que fueran estadísticamente significativas (Tablas 50 a 52). Igualmente los trabajadores que refieren fumar en el puesto de trabajo presentan también concentraciones medias inferiores, de forma significativa para la 2,5-HD libre (Tabla 49).

Otros estudios realizados en nuestro ámbito por Marhuenda y cols. (1990) a 118 trabajadores de la industria del calzado alicantino, encontraron que el 49,1% de los trabajadores consumían alcohol de forma habitual, el 47,5% de trabajadores fumaba en el puesto de trabajo, pero no se encontró ninguna correlación de estos hábitos con la excreción urinaria de 2,5-HD. En el estudio realizado por Mayan y cols. (2001) en trabajadores del calzado, se analizó también los efectos de fumar y beber en la 2,5-HD. Casi todos los trabajadores estudiados eran no fumadores por lo que este efecto no pudo ser analizado, para el efecto de beber encontraron diferencias no significativas. En nuestro caso las menores concentraciones obtenidas en consumidores de medicamentos, alcohol o tabaco pueden tener su explicación en una competencia de estos tóxicos (alcohol, tabaco, medicamentos) por los

sistemas de metabolización de los disolventes estudiados, ya que las vías de oxidación y detoxicación son comunes.

Organismos como la ACGIH en su libro de valores límite ya advierte que el hecho de fumar puede actuar aumentando los efectos biológicos de los productos químicos que se encuentran en los puestos de trabajo y puede reducir los mecanismos de defensa del organismo contra las sustancias tóxicas. Algunas personas pueden ser también hipersusceptibles o de respuesta inesperada a algunos productos químicos de uso industrial debido a hábitos tóxicos (tabaco y alcohol) y medicación. Tales personas puede que no estén protegidas adecuadamente de los efectos adversos para la salud a ciertas sustancias químicas a concentraciones próximas o por debajo del TLV (ACGIH, 2001), por ello es aconsejable aumentar la cultura preventiva de la población trabajadora fomentando hábitos de vida saludable y el abandono de hábitos tóxicos.





5. CONCLUSIONES

En base a los objetivos y a los resultados encontrados y discutidos podemos concluir:

1. Aunque la realización de controles higiénicos, ambientales y biológicos se ha mostrado eficaz en la mejora de las condiciones de trabajo en la industria del calzado, los puestos de trabajo en las empresas de la provincia de Alicante siguen teniendo hoy en día unas condiciones higiénicas mejorables. En el último periodo de estudio se observa aún un número elevado de puestos sin aspiración localizada. También es importante el alto porcentaje de trabajadores que no usan mascarilla, ni guantes durante la manipulación, por lo que es necesaria y clave la concienciación en los planes formativos de prevención de riesgos laborales. En cambio, observamos una mejora progresiva en algunos hábitos higiénicos seguidos por los trabajadores, como un mayor porcentaje en el hábito del lavado de manos y la ducha diaria.
2. Se ha observado descensos progresivos y significativos en las concentraciones ambientales de los disolventes orgánicos más utilizados en la industria del calzado, especialmente de los más tóxicos como el n-hexano y el tolueno, alcanzando en el último periodo niveles muy por debajo de sus respectivos VLA-ED. En consonancia, se ha observado descensos significativos en las concentraciones de 2,5-HD total y libre en orina hasta alcanzar en el último periodo valores medios de 2,5-HD total muy por debajo de su VLB; en cambio los valores medios del ácido hipúrico en orina han permanecido más o menos constantes en los tres periodos, estando sus valores medios siempre por debajo del VLB. Las concentraciones medias del resto de los disolventes detectados en el ambiente laboral se encuentran en los tres periodos estudiados por debajo de los respectivos VLA-ED. También es baja la frecuencia de aparición de síntomas recogidos en la versión reducida del cuestionario EUROQUEST.
3. Aunque en el último periodo se produce una reducción considerable en las horas de trabajo con exposición a disolventes, en los tres periodos estudiados se supera la jornada estándar de 40 horas semanales y/o 8 horas diarias, lo cual es importante ya que a más tiempo de exposición mayor es la absorción del tóxico y mayores también los niveles de los indicadores biológicos o su acumulación en el organismo. Consideramos, por tanto, que es necesaria una mejor organización del trabajo con el fin de reducir la duración de las jornadas laborales a un máximo de 8 horas diarias y 40 semanales, lo que es además muy importante desde el punto de vista de la práctica

del control ambiental y biológico para poder comparar los resultados con los VLA y VLB.

4. Hemos encontrado que los niveles de los indicadores biológicos en orina aumentan al aumentar la exposición ambiental a los disolventes y son significativamente superiores en trabajadores que superan la jornada estándar de 40 horas semanales y/o 8 diarias, en los que no utilizan guantes, en los que ocupan puestos de trabajo con ventilación natural y en los que refieren ingerir alimentos en el puesto de trabajo. Es, por ello, que consideramos muy conveniente la continuidad en la realización de programas preventivos para el control del riesgo químico, así como de información y formación de los trabajadores en aspectos higiénico-laborales.





6. BIBLIOGRAFÍA

- Abou-Donia MB, Lapadula DM, Campbell G, Timmosis P. The synergism of n-hexane-induced neurotoxicity by methyl isobuthyl ketone following subchronic (90 days) inhalation in hens: Induction of hepatic microsomal cytochrome P-450. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1985; 81:1-16.
- ACGIH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists. *Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices*. Cincinnati Ohio: A.C.G.I.H; 1985.
- ACGIH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists. *Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices*. Cincinnati Ohio: A.C.G.I.H; 1993.
- ACGIH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists. *Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for 1994-95*. Cincinnati Ohio: A.C.G.I.H; 1994.
- ACGIH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists. *Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for 2001*. España: Generalitat Valenciana; 2001.
- ACGIH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists. *Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for 2003*. España: Generalitat Valenciana; 2003.
- ACGIH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists. *Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for 2005*. España: Generalitat Valenciana; 2005.
- ACGIH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists. *Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for 2017* [Internet]. Cincinnati Ohio: A.C.G.I.H; 2017. [citado 14 febrero 2017]. Disponible en: <http://www.acgih.org/tlv-beiguidelines/policies-procedures-presentations/overvie>
- Agnesi R, Valentini F, Dal Vecchio L. Ridimensionamento del rischio da n-esano nei calzaturifici. *Med. Lav.* 1994; 85(4):309-313.
- Agún JJ, Alfonso CL, Barba MC, Estandid F, Fabregat G, García G, et al. *Prevención de riesgos laborales. Instrumentos de aplicación*. 2ª ed. Valencia. Tirant Lo Blanch. 2011.

- Ahonen I, Schimberg RW. 2,5 Hexanedione excretion after occupational exposure to n-hexane. *Br. J. Ind. Med.* 1988; 45,2:133-136.
- AIHA: American Industrial Hygiene Association. Hygienic guide series. Akron, OH: AIHA. 1978.
- Alessio L, Berlin A, Foà V. Influence factors other than exposure on the levels of biological indicators. En: *Occupational and Environmental Chemical Hazards*. Foà V, Emmett FA, Maroni M y Colombi A. Chichester: Wiley; 1987.
- Altenkirch H, Stoltenberg G, Wagner HM. Experimental studies on hydrocarbon neuropathies induced by methyl-ethyl-ketone (MEK). *J. Neurol.* 1978; 219:159-170.
- Altenkirch H, Wagner HM, Stoltenberg G, Spencer PS. Nervous system responses of rats to subchronic inhalation of n-hexane and n-hexane+ methyl ethyl ketone mixtures. *J. Neurol. Sci.* 1982; 57, 2-3:209-219.
- Angel A. Toxicología. [Internet]. Slideshare.net; 2009. [citado 28 febrero 2017]. Disponible en: <https://es.slideshare.net/irene17/toxicologia-med>
- Ará F, Aís N, Orgilés-Calpena E, Torrá AM, Orgilés CA. Alternativas a los adhesivos en base disolvente orgánico en la industria del calzado. *ResearchGate* [Internet]. 2007. [citado 20 abril 2017]. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/266407911>
- Arana D, Blanco C, Caldes A, Gallego E, Gomez F, Martin P, et al. Agentes químicos en el ámbito sanitario [Internet]. Escuela Nacional de Medicina del Trabajo (ENMT). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid; 2010 [citado 2 febrero 2017]. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fd-documentos/ENMT_Monografia_Guia_Agentes_Quimicos.pdf
- Astrand I, Engström J, Ovrum P. Exposure to xylene and ethylbenzene. I. Uptake, distribution and elimination in man. *Scand. J. Work Environ. Health.* 1978; 4:185-194.

- ATSDR: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for toluene [Internet]. Georgia: Department for health and human services; 2015 [citado 24 febrero 2017]. Disponible en <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp56.pdf>
- Baker TS, Rickert DE. Dose-dependent uptake, distribution and elimination of inhaled n-hexane in the Fischer-344 rat. *Toxicol. appl. Pharmacol.* 1981; 61:414-422.
- Baldasseroni A, Bavazzano P, Buiatti E, Lanciotti E, Lorini C, Toti S et al. Occupational exposure to n-hexane in Italy-Analysis of a registry of biological monitoring. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2003; 76(4):260-266.
- Berlin A, Yodaiken RE, Lggan DC. International Seminar on the Asesment of Toxic Agents at the Workplace. Roles of Ambient and Biological Monitoring. *Int. Arch. Occup Environ Health*, 1982; 50, 197-201.
- Berlin A, Yodaiken RE, Henman BA. Assessment of Toxic Agents at the Workplace. Roles of Ambient and Biological Monitoring. *Actas del seminario internacional celebrado en Luxemburgo, 8-12 de diciembre de 1980.* Lancaster, Reino Unido: Martinus Nijhoff; 1984.
- Bermillejo M. Intoxicación laboral por el tiortocresil-fosfato. *Rev. Med. y Seg. del Trabajo.* 1971; 74:49-78.
- Bernard A, Lauwerys R. General principles for biological monitoring of exposure to chemicals. En: *Biological Monitoring of Exposure to Chemicals. Organic Compounds.* Ho MH y Dillon KH. Nueva York: Wiley; 1987.
- Brunet M, Rodamilans M, Corbella J. Determinación de los metabolitos neurotóxicos del n-hexano en orina de trabajadores expuestos. *Med. de Empresa.* 1986; 20,1:5-11.
- Burgaz S, Çok I, Ulusoy L, Tarhan Ü, Aygün N, Karakaya AE. Biological monitoring of n-hexane exposure in shoe workers. *Biomarkers.* 1997; 2(1):25-28.
- Campbell L, Wilson HK, Samuel AM. Y cols. Interactions of m-xylene and aspirin metabolism in man. *Br. J. Ind. Health.* 1988; 45:127-132.

- Cardona A, Marti JB, Marhuenda D, Vicedo JL. Crítica bibliográfica de la parálisis del calzado. En: Riesgos para la salud en la utilización de adhesivos en la industria del calzado. Ed. Consellería de Trabajo y Seguridad Social. Generalitat Valenciana. 1985; 4:263-299.
- Cardona A, Marhuenda D, Martí J, Brugnone F, Roel J, Perbellini L. Biological monitoring of occupational exposure to n-hexane by measurement of urinary 2,5-hexanedione. *Int Arch. Occup. Environ Health.* 1993; 65:71-74.
- Cardona A, Marhuenda D, Prieto MJ, Marti JB, Periago JF, Sánchez JM. Behaviour of urinary 2,5-hexanedione in occupational co-exposure to n-hexane and acetone *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1996; 68:88-93.
- Carlsson A. Distribution and elimination of xylene in rat. *J- Work Environ. Health,* 1981; 7: 51-55.
- Carlsson A. Exposure to toluene. Uptake, distribution and elimination in man. *Scand J Work Environ Health.* 1982; 8:43-55.
- Carpenter CP, Kinkead ER, Geary DL Jr, Sullivan LJ, King JM. Petroleum hydrocarbon toxicity studies. V. Animal and human response to vapors of mixed xylenes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1975; 33:543-558.
- Cavigneaux A. Polyneurites par n-hexane. *Cahiers de Notes Documentaries.* 1972; 67:199-202.
- Chouanière D, Cassitto MG, Spurgeon A, Verdier A, Gilioli R. An International Questionnaire to Explore Neurotoxic Symptoms. *Environ. Research.* 1997; 73:70-72.
- Clayton G, Clayton F. *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology.* 3ª revised ed. New York, NY: John Wiley & sons. 1981.
- Contamin F, Goulán M; Margairaz A. Polyneurites observies chez de sujets utilisant comme moyen de chauffage disappareils a combustion catalytique de l'essence. *Rev. Neurol.* 1960; 103,4:341-357.

- Cortés JM^a. Técnicas de Prevención de Riesgos Laborales. Seguridad e Higiene en el trabajo. 9^a ed. Madrid: Tébar; 2007.
- Couri D, Hetland LB, Abdel-Rahman MS, Weiss H. The influence of inhaled ketone solvent vapors on hepatic microsomal biotransformation activities. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1977; 41:285-289.
- Couri D, Abdel-Rahman MS, Hetland LB. Biotransformation of n-hexane and methyl n-butyl ketone in guinea pigs and mice. *Ame. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1978; 39,4:295-300.
- Couri D, Milks M. Toxicity and metabolism of the neurotoxic hexacarbons n-hexane, 2-hexanedione. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1982; 22:145-166.
- Dahl AR, Damon EG, Mauderly JL, Rothenberg SJ, Seiler FA, McClellan RO. Uptake of 19 hydrocarbon vapors inhaled by F344 rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1988; 10:262-269.
- Daphnia [Internet]. Madrid: SAT. Nuevos caminos para proteger el medio ambiente; 1998 [citado 27 enero 2017]. Disolventes orgánicos; 1-16. Disponible en: <http://www.daphnia.es/revista/12/>
- Di Vincenzo GD, Kaplan CJ, Dedinas J. Characterization of the metabolites of methyl n-butyl ketone, methyl iso-butyl ketone, and methyl ethyl ketone in Guinea pig serum and their clearance. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1976; 36:511-522.
- Di Vincenzo GD, Hamilton ML, Kaplan CJ, Dedinas J. Metabolic fate and disposition of ¹⁴C-labeled methyl n-butyl ketone in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1977; 41:547-560.
- Djuric D. Enciclopedia de la salud y seguridad en el trabajo [Internet]. Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales.; 2001. Vol. 1, Cap. 33, Toxicología [citado 20 marzo 2017]; p. 33.1-33.83. Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/TextosOnline/EnciclopediaOIT/tomo1/33.pdf>

- Engström K, Husman K, Riihimäki V. Percutaneous absorption of m-xylene in man. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1977; 39:181-189.
- Engström K, Riihimäki V, Laine A. Urinary isposition of ethylbenzene and mxylene in man follwing separate and combined exposure. *Int Arch Occup. Environ Health.* 1984; 54(4):355-63.
- EPA: Environmental Protection Agency. [Internet]. Whashington, DC: EPA; 2005 [citado 30 noviembre 2016]. Integrated risk information system (IRIS) Toxicological Review and Summary Documents for N-Hexane; 1-223. Disponible en: https://cfpub.epa.gov/si/si_public_record_report.cfm?dirEntryID=66053
- Estevan C, Ferri F, Sogorb MA, Vilanova E. Characterization and evolution of exposure to volatile organic compounds in the Spanish shoemaking industry over a 5-year period. *J. Occup. Environ. Hyg.* 2012; 9(11):653-662.
- Fedtke N, Bolt HM. Methodological investigations on the determination of n-hexane metabolites in urine. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1986; 57:149-58.
- Fedtke N, Bolt HM. The relevance of 4,5-dihydroxy-2-hexanone in the excretion kinetics of n-hexane metabolites in rat and man. *Arch. Toxicol.* 1987; 61:135-47.
- Foà V, Alessio L. Enciclopedia de la salud y seguridad en el trabajo [Internet]. Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales.; 2001. Vol. 1, Cap. 27, Control Biológico; [citado 21 marzo 2017]; p. 27.1-27.28. Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/TextosOnline/EnciclopediaOIT/tomo1/27.pdf>
- Foo SC, Jeyaratnam J, Koh D. Chronic neurobehavioural effects of toluene. *Br. J. Ind. Med.* 1990; 47:480.
- Foo SC, Ngim CH, Salleh I, Jeyaratnam J, Boey KW. Neurobehavioural effects in occupational chemical exposure. *Environ. Res.* 1993; 60:267-273.

- Gamberale F, Annwall G, Hultengren M. Exposure to xylene and ethylbenzene. III. Effects on central nervous functions. *Scand. J. Work Environ. Health.* 1978; 4:204-211.
- García M, Lama JA, Ortieda L. Brotes de polineuropatía desmielinizante de origen tóxico por n-hexano. *Bol. Epidemiol. Sem.* [Internet]. 1998 [citado 3 enero 2017]; 6(8):77-84. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=24/04/2013-f9a76cc898>
- Gargouri I, Khadhraoui M, Nisse C, Leroyer A, Elleuch B. Repérage des entreprises de fabrication des chaussures dans la ville de Sfax (Tunisie). *Arch. Maladies Prof. et de l'Environ.* 2013; 74(5):509-514.
- Gargouri I, Khadhraoui M, Nisse C, Leroyer A, Elleuch B. Exposition aux solvants organiques dans l'industrie de Chaussures a Sfax (Túnez). *Environ., Risques et Sante.* 2016; 14(6):511-518.
- Governa M, Calisti R, Coppa G, Tagliavento G, Colombi A, Troni W. Urinary excretion of 2,5-hexanedione and peripheral polyneuropathies in workers exposed to hexane. *J. Toxicol. Environ. Health.* 1987; 20:219-218.
- Hastings L, Cooper GP, Burg W. Human sensory response to selected petroleum hydrocarbons. *Adv. Mod. Environ. Toxicol.* 1984; 6:225-270.
- Herskowitz A, Ishii N, Schaumburg H. n-Hexane neuropathy. A syndrome occurring as a result of industrial exposure. *New Eng. J. Med.* 1971; 285(2): 82-85.
- Holmberg B, Högberg J, Johanson G. Enciclopedia de la salud y seguridad en el trabajo [Internet]. Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales.; 2001. Vol. 1, Cap. 33, Toxicología; [citado 20 marzo 2017]; p. 33.1-33.83. Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/TextosOnline/Enciclopedia OIT/tomo1/33.pdf>
- Horowitz R. Aromatic hydrocarbons. En: Ford MD, Delaney KA, Ling LJ, Erickson T (eds.). *Clinical toxicology.* Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001. p. 802-812.

- Iida M. Neurophysiological studies of n-hexane polyneuropathy in the sandal factory. *Electroenceph. Clin. Neurophys.* 1982; 36 (suppl.):671-681.
- Ichiara G, Saito I, Kamijima M, Yu X, Shibata E, Toida M. Urinary 2,5-hexandione increases with potentiation of neurotoxicity in chronic coexposure to n-hexane and methyl ethyl ketone. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1998; 71:100-104.
- Ikeda M. Enciclopedia de la salud y seguridad en el trabajo [Internet]. Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales; 2001. Vol. 1, Cap. 27, Control Biológico; [citado 21 marzo 2017]; p. 27.1-27.28. Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/TextosOnline/EnciclopediaOIT/tomo1/27.pdf>
- INSHT: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Límites de exposición profesional para Agentes Químicos en España 2001-2002. Valencia: Generalidad Valenciana; 2001.
- INSHT: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo [Internet]. INSHT; 2003 [citado 3 abril 2017]. Portal de riesgo químico. Fichas Internacionales de Seguridad Química (FISQ) Tolueno; 1-2. Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/FISQ/Ficheros/0a100/nspn0078.pdf>
- INSHT: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Límites de exposición profesional para Agentes Químicos en España 2004. Valencia: Generalidad Valenciana; 2004.
- INSHT: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo [Internet]. INSHT; 2005a [citado 3 abril 2017]. Portal de riesgo químico. Fichas Internacionales de Seguridad Química (FISQ) o-Xileno; 1-2. Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/FISQ/Ficheros/0a100/nspn0084.pdf>

- INSHT: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo [Internet]. INSHT; 2005b [citado 3 abril 2017]. Portal de riesgo químico. Fichas Internacionales de Seguridad Química (FISQ) m-Xileno; 1-2. Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/FISQ/Ficheros/0a100/nspn0085.pdf>
- INSHT: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo [Internet]. INSHT; 2005c [citado 3 abril 2017]. Portal de riesgo químico. Fichas Internacionales de Seguridad Química (FISQ) p-Xileno; 1-2. Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/FISQ/Ficheros/0a100/nspn0086.pdf>
- INSHT: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo [Internet]. INSHT; 2005d [citado 3 abril 2017]. Portal de riesgo químico. Fichas Internacionales de Seguridad Química (FISQ) Metiletilcetona; 1-2. Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/FISQ/Ficheros/101a200/nspn0179.pdf>
- INSHT: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo [Internet]. INSHT; 2006a [citado 3 abril 2017]. Portal de riesgo químico. Fichas Internacionales de Seguridad Química (FISQ) n-Hexano; 1-2. Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/FISQ/Ficheros/201a300/nspn0279.pdf>
- INSHT: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Guía técnica para la evaluación y prevención de los riesgos relacionados con los agentes químicos presentes en los lugares de trabajo. Madrid: INSHT; 2006b.
- INSHT: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo [Internet]. INSHT; 2007a [citado 15 febrero 2017]. Documentación Límites Exposición Profesional (DLEP 36). Documentación toxicológica para el establecimiento del límite de exposición profesional del n-hexano; 1-6. Disponible en: http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/TextosOnline/Valores_Limitado/Doc_Toxicologica/FicherosSerie2/DLEP%2036.pdf

- INSHT: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo [Internet]. INSHT; 2007b [citado 15 febrero 2017]. Documentación Límites Exposición Profesional (DLEP 39). Documentación toxicológica para el establecimiento del límite de exposición profesional del tolueno; 1-11. Disponible en: http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/TextosOnline/Valores_Limite/Doc_Toxicologica/FicherosSerie2/DLEP%2039.pdf
- INSHT: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo [Internet]. Madrid: INSHT; 2008 [citado 16 febrero 2017]. Límites de exposición profesional para Agentes Químicos en España 2008; 1-149. Disponible en: http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/TextosOnline/Valores_Limite/GT-LEPN024-07%20VLA%202008%20negro_2.pdf
- INSHT: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo [Internet]. INSHT; 2009a [citado 3 abril 2017]. Portal de riesgo químico. Fichas Internacionales de Seguridad Química (FISQ) Acetona; 1-2. Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/FISQ/Ficheros/Oa100/nspn0087.pdf>
- INSHT: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo [Internet]. INSHT; 2009b [citado 15 febrero 2017]. Documentación Límites Exposición Profesional (DLEP 05). Documentación toxicológica para el establecimiento del límite de exposición profesional de la acetona; 1-5. Disponible en: http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/TextosOnline/Valores_Limite/Doc_Toxicologica/Ficheros/DLEP05.pdf
- INSHT: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo [Internet]. INSHT; 2010 [citado 15 febrero 2017]. Documentación Límites Exposición Profesional (DLEP 49). Documentación toxicológica para el establecimiento del límite de exposición profesional de la metiletacetona; 1-5. Disponible en: http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/TextosOnline/Valores_Limite/Doc_Toxicologica/FicherosSerie3_42_52/dlp_49.pdf

- INSHT: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo [Internet]. INSHT; 2011 [citado 15 febrero 2017]. Documentación Límites Exposición Profesional (DLEP 53). Documentación toxicológica para el establecimiento del límite de exposición profesional de los isómeros del xileno; 1-6. Disponible en: http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/LEP%20_VALORES%20LIMITE/Doc_Toxicologica/Ficheros%202011/DLEP%2053%20Xilenos.pdf
- INSHT: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo [Internet]. Madrid: INSHT; 2017 [citado 30 marzo 2017]. Límites de exposición profesional para Agentes Químicos en España 2017. 1-184. Disponible en: http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/LEP%20_VALORES%20LIMITE/Valores%20limite/LEP%202017.pdf
- Iregren A. Effects on psychological test performance of workers exposed to a single solvent (toluene) a comparison with effects of exposure to a mixture of organic solvents. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 1982; 4:695-701.
- Isotti M, Savaral A. Su di una epidemia di polineurite motora da intossicazione. *Bollet. Soc. Med. Chir.di Pavia.* 1957; 1:131-133.
- Iwata M, Takeuchi Y, Hisanaga N, Ono Y. A study on biological monitoring of n-hexane exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1983; 51,3:253-260.
- Jorgensen NK, Cohr KH. n-Hexane and its toxicologic effects. A review. *Scand. J. Work. Environ. Health.* 1981; 7:157-168.
- Kawai T, Yasugi T, Mizunuma K, Horiguchi S, Ikeda M. Comparative evaluation of blood and urine analysis as a tool for biological monitoring of n-hexane and toluene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1993; 65:S123-S126.
- Klaassen C. Distribution, excretion and absorption of toxicants. En: Casarett and Doull's. *Toxicology. The basic science of poisons.* 3ª ed. New York: Macmillan Publishing Company; 1986; p.33-63.

- Klaassen CD, Watkins J. Manual de Toxicología 5ª ed. Mexico D. F: McGraw Hill Interamericana Editores; 2001.
- Krasavage WJ, O'Donoghue J L, Di Vincenzo GD, Terhaar C J. The relative neurotoxicity of methyl n-butyl ketone, n-hexane and their metabolites. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1980; 52:433-441.
- Kutlu G, Gomceli YB, Sonmez T, Inan LE. Peripheral neuropathy and visual evoked potential changes in workers exposed to n-hexane. *J. of Clinical Neuroscience.* 2009; 16(10):1296-1299.
- Ladefoged O, Hass U, Simonsen L. Neurophysiological and behavioral effects of 2,5-hexanedione and acetone in rats. In: *Arbetskyddsverket. ICOST: International Conference on Organics Solvent Toxicity, Stockholm.* 1984; 108.
- Ladefoged O, Perbellini L. Acetone-induced changes in the toxicokinetics of 2,5-hexanedione in rabbits. *Scand. J. Work. Environ. Health.* 1986; 12:627-629.
- Lam HR, Larsen JJ, Ladefoged O, Moller A, Strange P, Arlien-Soborg P. Effects of 2,5-hexanedione alone and in combination with acetone on radial arm maze behavior, the "brain-swelling" reaction and synaptosomal functions. *Neurotoxicol. Teratol.* 1991; 13: 401-406.
- Lapuda DM, Habig C, Gupta RP, Abou-Donia MB. Induction of cytochrome P-450 isozymes by simultaneous inhalation exposure of hens to n-hexane and methyl isobutyl ketone. *Biochem. Pharmacol.* 1991; 41:877-883.
- Leoni G. Il problema delle polineurite attribuite a collanti industriali. *Riv. Sperin di Freniat.* 1967; 91:1010-1029.
- Leung HW, Paustenbach DJ. Application of pharmacokinetics to derive biological exposure indexes from threshold limit values. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1988; 49(9): 445-450.

- Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de prevención de Riesgos Laborales. BOE, nº 269, (10 noviembre, 1995).
- Löf A, Wigaeus Hjelm E, Colmsjö A, Lundmark B, Norström Å, Sato A. Toxicokinetics of Toluene and Urinary Excretion of Hippuric Acid after Human Exposure to 2H8-Toluene. *Br. J. of Ind. Med.* 1993; 50(1): 55-59.
- Mancheño MC, Izquierdo MA. Exposición laboral a disolventes [Internet]. 1ª ed. Madrid: CCOO de Madrid; 2008. [citado 23 julio 2016]. Disponible en: http://www.cancerceroeneltrabajo.ccoo.es/comunes/recursos/99924/pub44957_Exposicion_laboral_a_disolventes.pdf
- Manini P, Andreoli R, Mutti A, Bergamaschi E, Franchini I. 1999. Determination of free and glucuronated hexane metabolites without prior hydrolysis by liquid-and gas-chromatography coupled with mass spectrometry. *Toxicol. Lett.* 1999; 108(2-3):225–231.
- Marhuenda D, Cardona A, Martí J. Control del riesgo de exposición a los adhesivos y disolventes en la industria del calzado. Jornada técnica Alicante-diciembre/89. Valencia: Generalitat Valenciana; 1990.
- Marhuenda D, Cardona A, Prieto MJ, Roel JM, Oliveras M. Adaptación transcultural y la validación del Euroquest (cuestionario de síntomas neurotóxicos), versión española. Registro de la propiedad intelectual. Noviembre 2006.
- Mayan O, Pires A, Neves P, Capela F. Shoe manufacturing and solvent exposure in northern Portugal. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* [Internet]. 1999 [citado 15 mayo 2017]; 14(11): 785-790. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/104732299302215>
- Mayan O, Teixeira JP, Pires AF. Biological monitoring of n-hexane exposure in Portuguese shoe manufacturing workers. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 2001; 16(7):736-741.

- Mercado CF. Nuevos datos sobre la toxicocinética del tolueno para el monitoreo biológico de la exposición ocupacional. *Rev. Lat. Amer. de la Salud en el Trabajo*. 2004; 4(2): 52-55.
- Munies R, Wurster DE. Investigation of some factors influencing percutaneous absorption. III. Absorption of methyl ethyl ketone. *J. Pharmaceut. Sci.* 1965; 54:1281-1284.
- Murata K, Araki S, Yokoyama K, Yamashita K, Okajima F, Nakaaki K. Changes in autonomic function as determined by ECG R-R interval variability in sandal, shoe and leather workers exposed to n-hexane, xylene and toluene. *Neurotoxicol.* 1994; 15(4): 867-876.
- Mutti A, Bergamaschi E, Ghittoro S, Imbriani M, Franchini I. On the need of a sampling strategy in biological monitoring: the example of n-hexane exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1993; 65:S171-S176.
- Neghab M, Soleimani E, Rajaefard A. Assessment of occupational to n-hexane: A study in shoe making workshops. *Research J. of Environ. Toxicol.* 2011; 5(5):293-300.
- Nijem K, Kristensen P, Al-Khatib A, Rabba J, Takrori F, Bjertness E. Prevalence of self-reported health complaints among shoe workers of small workshop exposed to organic solvents in Hebron City, West Bank: A cross-sectional survey. *Med. Lav.* 2000; 91(3):206-216.
- Nijem K, Kristensen P, Thorud S, Al-Khatib A, Takrori F, Bjertness E. Solvent exposures at shoe factories and workshops in Hebron City, West Bank. *Int. J. of Occup. Environ. Health.* 2001a; 7(3):182-188.
- Nijem K, Kristensen P, Al-Khatib A, Takrori F, Bjertness E. Prevalence of neuropsychiatric and mucous membrane irritation complaints among Palestinian shoe factory workers exposed to organic solvents and plastic compounds. *Am. J. of Ind. Med.* 2001b; 40(2):192-198.

- NIOSH: National Institute for Occupational Safety and Health. Manual of Analytical Methods. 2ª ed. Cincinnati OH: U.S. Department of Health, education and welfare; 1977.
- Obiols J. Control Biológico de los trabajadores expuestos a contaminantes químicos. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Ministerio de trabajo y asuntos sociales; 1998.
- Obiols J, Guardino X. NTP 586: Control biológico: concepto, práctica e interpretación. [Internet]. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Ministerio de trabajo y asuntos sociales; 2001. [citado 16 noviembre 2016]. Disponible en: http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/NTP/Ficheros/501a600/ntp_586.pdf
- Ogata M, Tomokuni K, Takasuka Y. Urinary excretion of hippuric acid and m- or p-methyl hippuric acid in the urine of persons exposed to vapours of toluene and m- or p-xylene as a test of exposure. Br. J. Ind. Health. 1970; 27:43-50.
- Olson BA, Gamberale F, Iregren A. Co-exposure to toluene and p-xylene in man: central nervous functions. Br. J. Ind. Med. 1985; 42:117-122.
- Orbaek P, Nise G. Neurasthenic complaints and psychometric function of toluene-exposed rotogravure printers. Am. J. Ind. Med. 1989; 16:67-77.
- Orden de 9 de marzo de 1971 por la que se aprueba la Ordenanza General de Seguridad e Higiene en el Trabajo. BOE, nº 64, (16 marzo, 1971).
- OSHA: Occupational Safety and Health Administration. Guideline for Xylene. Department of labor. Occupational Safety and Health. United States. 1978.
- Owen OE, Trapp VE, Skutches CL, Mozzoli MA, Hoeldtke RD, Boden G et al. Acetone metabolism during diabetic ketoacidosis. Diabetes. 1982; 31:242-248.
- Pastore C, Marhuenda D, Martí J, Cardona A. Early diagnosis of n-hexane-caused neuropathy. Muscle & Nerve. 1994; 17:981-986.

- Pastore C, Izura V, Marhuenda D, Prieto MJ, Roel J, Cardona A. Definitive partial conduction blocks in *n*-hexane neuropathy. *Muscle & Nerve*. 2002; 26:132-135.
- Perbellini L, Brugnone F, Silvestri R, Gaffuri E. Measurement of the urinary metabolites of *n*-hexane, cyclohexane, and their isomers by gas chromatography. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. 1981a; 48:99-106.
- Perbellini L, Brugnone F, Faggionato G. Urinary excretion of the metabolites of *n*-hexane and its isomers during occupational exposure. *Brit. J. Ind. Med*. 1981b; 38:20-26.
- Perbellini L, Leone R, Fracaso ME, Brugnone F, Venturini MS. Metabolic interaction between *n*-hexane and toluene in vivo and in vitro. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. 1982; 50:351-358.
- Perbellini L, Bartolucci GB. 2,5-Hexanedione in the biological monitoring of occupational exposure *n*-hexane. *Med. Lav*. 1985a; 76:35-43.
- Perbellini L, Bartolucci GB, Brugnone F, De Rosa E, Valentini F. Il 2,5-esandione nel controllo biologico dell'esposizione professionale a *n*-esano. *Med. Lav*. 1985b; 76,1:35-43.
- Perbellini L, Mozzo P, Brugnone F. Physiologicomathematical model for studying human exposure to organic solvents: kinetics of blood/tissue *n*-hexane concentrations and of 2,5-hexanedione in urine. *British J. Ind Med*. 1986; 43:760-768.
- Perbellini L, Marhuenda D, Cardona A, Giuliari C, Brugnone F. An improved method of analysing 2,5-hexanedione in urine. *British J. Ind. Med*. 1990; 47:421-424.
- Perbellini L, Pezzoli G, Brugnone F, Canesi M. Biochemical and physiological aspects of 2,5-hexanedione: endogenous or exogenous product. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. 1993; 65:49-52.

- Pérez LE, Miranda VE. Determinación de fenoles, ácido hipúrico y ácido metilhipúrico en orina como indicadores biológicos de exposición al Benceno, Tolueno y Xileno en trabajadores expuestos en una fábrica de caucho en Lima Metropolitana [tesis doctoral]. Lima: Univ. Nacional Mayor de San Marcos; 2014.
- Periago JF, Cardona A, Marhuenda D, Roel J, Villanueva M, Marti J. Biological monitoring of occupational exposure to n-hexane by exhaled air analysis and urinalysis. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1993; 65:275-278.
- Periago JF. Control biológico de la exposición a contaminantes químicos en higiene industrial. *Rev. Seg. y Salud en el Trabajo* [Internet]. 2002 [citado 25 abril 2017]; 18:4-15. Disponible en: http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/TextosOnline/Rev_INSHT/2002/18/seccionTecTextCompl1.pdf
- Piotrowzki J. Quantitative estimate of the absorption of toluene in people. *Med. Pracy.* 1967; 18:213.
- Pitarque M, Vaglenov A, Nosko M, Hirvonen A, Norppa H, Creus A, et al. Evaluation of DNA damage by the Comet assay in shoe workers exposed to toluene and other organic solvents. *Mutation Research.* 1999; 441(1):115-27.
- Prevención Integral [Internet]. Barcelona: Blog toxicología laboral: peligros y riesgos; 2014 [citado 22 noviembre 2016]. Disponible en: <https://www.prevencionintegral.com/comunidad/blog/toxicologia-laboral-peligros-riesgos/2016/07/27/cetonas>
- Prieto MJ, Marhuenda D, Roel J, Cardona A. Free and total 2,5-hexanedione in biological monitoring of workers exposed to n-hexane in the shoe industry. *Toxicol. Letters.* 2003; 145:249-260.
- Prieto MJ, Marhuenda D, Roel JM, Cardona A. Evolución del riesgo químico por la exposición a disolventes orgánicos en los trabajadores del calzado durante el periodo 1988-2003. *Formación de Seg. Laboral.* 2005; 14-19.

- Proctor NH, Hughes JP, Fischman ML. Chemical Hazards of the Workplace. Philadelphia, PA: J.B. Lippincott Company. 1988; 229-231.
- Quintanilla T, Sánchez JM. Control del riesgo de exposición a los adhesivos y disolventes en la industria del calzado. Jornada técnica Alicante-diciembre/89. Valencia: Generalitat Valenciana; 1990.
- 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. BOE, nº 104, (1 de mayo, 2001).
- Real Decreto 117/2003, de 31 de enero, sobre limitación de emisiones de compuestos orgánicos volátiles debidas al uso de disolventes en determinadas actividades. BOE, nº 33, (7 febrero, 2003).
- Real Decreto 1299/2006, de 10 de noviembre, por el que se aprueba el cuadro de enfermedades profesionales en el sistema de la Seguridad Social y se establecen criterios para su notificación y registro. BOE, nº 302, (19 diciembre, 2006).
- Real Decreto-Ley 3/2012, de 10 de febrero, de medidas urgentes para la reforma del mercado laboral. BOE, nº 36 (11 febrero, 2012).
- Riihimäki V, Pfäffli P. Percutaneous absorption of solvent vapours in man. Scand. J. Work Environ. Health. 1978; 4:73-85.
- Riihimäki V, Pfäffli P, Savolainen K, Pekari K. Kinetics of m-xylene in man. General features of absorption, distribution, biotransformation and excretion in repetitive inhalation exposure. Scand. J. Work Environ. Health. 1979; 5:217-231.
- Riihimäki V, Savolainen K. Human exposure to m-xylene. kinetics and acute effects on the central nervous system. Ann. Occup. Hyg. 1980; 23:411-422
- Riihimäki V, Savolainen K, Pfäffli P. Metabolic interactions between m-xylene and ethanol. Arch. Toxicol. 1982; 49:253-263.

- Sà MM, Azevedo R, Machado O, Tavares J. Chemical risk in the footwear industry. *Occup. Safety Hyg. IV-Selected, Extended and Revised Contributions from the Int. Symposium Occup. Safety Hyg.* 2016. 2016; 43-90.
- Sakai T, Araki T, Ushio K, Takeuchi Y, Ikeya Y. Effect of hydrolysis conditions on the determination of urinary 2,5-hexanedione in workers exposed or not exposed to *n*-hexane. *Sangyo Igaku.* 1992; 34(4):440–447.
- Sanagi S, Seki Y, Sugimoto K, Hirata M. Peripheral nervous system functions of workers exposed to *n*-hexane at a low level. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1980; 47:69-79.
- Savolainen K, Riihimäki V, Linnoila M. Effects of short-term exposure on psychophysiological functions in man. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1979; 44:201-211.
- Savolainen, K. Riihimäki V, Seppäläinen AM, Linnoila M. Effects of short-term *m*-xylene exposure and physical exercise on the central nervous system. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1980a; 45:105-121.
- Savolainen K, Riihimäki V, Vaheri E, Linnoila M. Effects of xylene and alcohol on vestibular and visual functions in man. *Scand. J. Work Environ. Health.* 1980b; 6:94-103.
- Savolainen K, Riihimäki V. An early sign of xylene effect on human equilibrium. *Acta Pharmacol. Et Toxicol.* 1981; 48:279-283.
- Sedivec V, Flek J. The absorption, metabolism and excretion of xylenes in man. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1976; 37:205-217.
- Seeber A, Keisswetter E, Blaszkewicz M, Golka K, Vangala RR, Iregren A. exposure to acetone and neurobehavioural effects: Comparison of two experiments and a field study. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1994.
- Spencer PS, Schaumburg HH. Degeneration in central and peripheral nervous systems produced by pure *n*-hexane. An experimental study. *Brain.* 1976; 99(2):183-192.

- Spencer PS, Schaumburg HH. *Experimental and Clinical Neurotoxicology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1981.
- Takeuchi Y, Ono Y, Hisanaga N, Iwata M, Aoyama M, Kitoh O et al. An experimental study of the combined effects of n-hexane and methyl ethyl ketone. *Br. J. Ind. Med.* 1983; 40:199-203.
- UIB: Universitat de les Illes Balears [Internet]. UBI; 2003 [citado 15 septiembre 2016]. Prevención de riesgos laborales. Cap. 3; 1-3. Disponible en: <http://www.uib.cat/depart/dqu/dquo/dquo2/MasterSL/ASIG/PDF/3.3.1.pdf>
- Uuksulainen SO, Heikkilä PR, Olkinuora PS, Kiilunen M. Self-reported occupational health hazards and measured exposures to airborne impurities and noise in shoe repair work. *Int. J. of Occup. and Environ. Health.* 2002; 8(4):320-327.
- Van-Engelen JG, Kezic S, de-Haan W, Opdam JJ., de-Wolff FA. Determination of 2,5-hexanedione, a metabolite of n-hexane, in urine: evaluation and application of three analytical methods. *J. Chromatogr. B Biomed. Appl.* 1995; 667(2):233-240.
- Wang JD, Chang YC, Kao KP, Huang CC, Lin CC, Yeh WH. An outbreak of n-hexane induced polyneuropathy among press proofing workers in Taipei. *Am. J. Ind. Med.* 1986; 10:111-118.
- Wang VS, Lu MY. Application of solid-phase microextraction and gas chromatography–mass spectrometry for measuring chemicals in saliva of synthetic leather workers. *J. Chromatogr. B.* 2009; 877(1-2):24-32.
- Wigaeus E, Holm S, Aastrand I. Exposure to acetone. Uptake and elimination in man. *Scand. J. Work Environ. Health.* 1981; 7: 84-94.
- Wurster DE, Munies R. Factors influencing percutaneous absorption. II. Absorption of methyl ethyl ketone. *J. Pharmaceut.* 1965; 54: 554-556.
- Yamada S. An occurrence of polyneuritis by n-hexane on the polyethylene laminating plants. *Jpn. J. Ind. Health.* 1964; 6:192-200.

- Yu IT, Lee NL, Zhang XH, Chen WQ, Lam YT, Wong TW. Occupational exposure to mixtures of organic solvents increases the risk of neurological symptoms among printing workers in Hong-Kong. *J. Occup. Environ. Med.* 2004; 46(4):323-30.
- Zhao W, Misumi J, Yasui T, Aoki K, Kimura T. Effects of methyl ethyl ketone, acetone, or toluene coadministration on 2,5-hexanedione concentration in the sciatic nerve, serum, and urine of rats. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 1998; 71:236-244.





ANEXOS

**ANEXO I: ENCUESTA REALIZADA EN BASE A LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE
CARDONA Y COLS. (1985)**

ENCUESTA DE CONTROL HIGIÉNICO-CLÍNICO.

Nº HISTORIA:

DATOS PERSONALES

NOMBRE, INICIALES U OTRA IDENTIFICACIÓN.

LOCALIDAD:

SEXO:

EDAD:

SITUACIÓN LABORAL:

1. ASPECTOS HIGIÉNICOS-LABORALES:

1.1. HISTORIA LABORAL.

- 1.1.1. - TRABAJOS ANTERIORES:
 - TIPO DE TRABAJO:
 - TIEMPO DE TRABAJO (años):

- 1.1.2. - TRABAJO ACTUAL:
 - PUESTO DE TRABAJO:
 - ANIGÜEDAD EN EL PUESTO DE TRABAJO (años):
 - HORAS DE TRABAJO AL DÍA:
 - HORAS DE TRABAJO A LA SEMANA:
 - TRABAJO EN DOMICILIO O FUERA DE LA FÁBRICA:

1.2. VALORACIÓN DEL RIESGO DE EXPOSICIÓN DEL PUESTO DE TRABAJO

- MANIPULACIÓN DEL ADHESIVO O DISOLVENTE:
- TIPO DE ASPIRACIÓN:
- TIPO DE RECIPIENTE:

1.3. NORMAS HIGIÉNICAS SEGUIDAS POR EL TRABAJADOR

- USO DE GUANTES:
- USO DE MASCARILLA:
- LAVADO DE MANOS DURANTE EL TRABAJO:
- LUGAR DEL ALMUERZO:
- FUMAR EN EL PUESTO DE TRABAJO:
- DUCHA DESPUÉS DEL TRABAJO:

2. ASPECTOS HIGIÉNICOS-LABORALES:

A) HISTORIAL CLÍNICO

2.1. ANTECEDENTES FAMILIARES

- PADRE:
- MADRE:
- ESTADO CIVIL:
- Nº DE HIJOS:
- ABORTOS:
- PREMATUROS:
- ENFERMEDADES CONGÉNITAS DE LOS HIJOS:

2.2. ANTECEDENTES PERSONALES:

- HEMORRAGIAS FRECUENTES:
- HEPATOPATIAS:
- DIABETES:
- PROCESOS ALÉRGICOS:
- PROCESOS NEUROLÓGICOS:
- ANTECEDENTES TÓXICOS:
- TOMA HABITUAL DE MÉDICAMENTOS:
- OTRAS ENFERMEDADES:
- ACCIDENTES LABORALES:
- ACCIDENTES EXTRALABORALES:

2.3. HÁBITOS:

- TABACO:
- ALCOHOL:

2.4. ESTADO ACTUAL:

- ESTREÑIMIENTO:
- TRASTORNOS DE REGLA:
- CANSANCIO FRECUENTE:

OBSERVACIONES

.....

B) SÍNTOMAS CLÍNICOS SUBJETIVOS

Ha notado alguna vez alguno de los siguientes síntomas:

- mareos, dolor de cabeza, sensación de borrachera al final de la jornada de trabajo
- trastornos digestivos, náuseas o vómitos desde que realiza estos trabajos
- cosquilleo en las manos o en los pies, sensación de acorchamiento en la punta de los dedos u otras sensaciones extrañas en piernas o brazos
- debilidad en piernas y/o brazos
- dificultades para la marcha
- dificultades en la visión

OBSERVACIONES

.....

ANEXO II: CUESTIONARIO DISOLVENTES (INCLUYE LA VERSIÓN REDUCIDA DEL CUESTIONARIO EUROQUEST)

CUESTIONARIO DISOLVENTES

Nº de encuesta:

Fecha encuesta:..... / /

Nombre:.....

DNI:

Edad: Fecha nacimiento:..... / /

Sexo: Hombre: Mujer

Empresa:

Actividad:

Puesto trabajo:

DATOS ANTROPOMÉTRICOS/SOCIODEMOGRÁFICOS

PESO:

ALTURA:.....

LUGAR DE RESIDENCIA (población):.....

VIVIENDA RURAL (casa de campo fuera del centro de la ciudad)

VIVIENDA TIPO URBANO en ciudad (piso o casa)

POR FAVOR CONTESTE A LAS SIGUIENTES PREGUNTAS. TODA LA INFORMACIÓN TIENE CARÁCTER CONFIDENCIAL

1.1/. ¿Cuánto tiempo lleva Vd. trabajando en su empresa actual?

Nº de años: [][]

Nº de meses: [][]

1.2 /. ¿Cuánto tiempo lleva Vd. Trabajando con colas / tintes / disolventes?

Nº de años: [][]

Nº de meses: [][]

HORARIO DE TRABAJO / EXPOSICIÓN

2.1/ Por término medio, ¿cuántas horas trabaja a la semana?

Nº de horas: [][]

2.2/ ¿cuántas horas al día está en contacto con colas/ /tintes / disolventes?

Nº de horas: [][]

CONSUMO DE TABACO

3/ Fumador: 3.1/ **SI** 3.1.1 Número cigarros/día __ 3.1.2. Años de fumador __

3.2 / **NO** 3.2.1/.Ex –fumador: **NO** **SI**

en caso afirmativo (exfumador):

3.2.2 ¿cuánto tiempo hace que dejó de fumar?

3.2.3 Cuando fumaba: Número cigarros/día __ 3.2.4 Años de fumador __

CONSUMO DE ALCOHOL

4.1/ No consume alcohol

4.2/ Consume alcohol ocasionalmente (una o dos veces semana,) 4.2.1 **NO** 4.2.2 **SI**

4.3/ Consume alcohol habitualmente (tres o más) 4/4 Consume alcohol en fin de semana

↓ ↓

	número por día		número por día
4,3,1 vasos de vino		4,4,1 vasos de vino	
4,3,2 vasos de cerveza		4,4,2 vasos de cerveza	
4,3,3 otros. Copas		4,4,3 otros. Copas	

Moderado: _ < 40g/día o 280 g/semana (hombre) Alto : _ > 40g/día o 280 g/semana (hombre)

_ < 24g/día o 168 g/semana (mujer) _ > 24g/día o 168 g/semana (mujer)

CONDICIONES DE TRABAJO

UTILIZA ALGUNA MEDIDA DE PROTECCIÓN DURANTE EL MANEJO O UTILIZACION DE LOS PRODUCTOS QUÍMICOS:

5.1 **SI** 5.2 **NO**

COD.	MEDIDA DE PROTECCION	SI	NO	
5.1.1	Limitación de tiempo de exposición (trabaja con colas/tintes/disolventes solo una parte de la jornada)	1	2	
5.1.2.	Tipo de ventilación en el puesto de trabajo	Extracción de aire localizada (campana, extractor...)	1	2
		Ventilación general forzada (extractores en las ventanas o paredes)	1	2
		Ventilación general natural (ventanas y puertas abiertas)	1	2
5.1.3	Protección personal vías respiratorias (mascarilla, máscara con filtro...)	1	2	
5.1.4	Protección personal extremidades superiores (guantes impermeables..)	1	2	
5.1.5	Tipo de recipiente que contiene la cola/tinte/disolvente	Abierto, (boca ancha)	1	2
		Cerrado, (recipiente de seguridad, bebedero de paloma)	1	2
5.1.6	Tipo de manipulación de colas/tintes/disolventes	Manual (brocha)	1	2
		Automático (máquina)	1	2

HÁBITOS DE HIGIENE PERSONAL EN LA EMPRESA

CODIGO	HABITOS DE HIGIENE PERSONAL	SI	NO
6.1	¿Se ducha diariamente en la Empresa?	1	2
6.2	<u>En caso negativo</u> , ¿Se ducha diariamente en casa, al término de la jornada laboral?	1	2
6.3	¿Se cambia de ropa al comenzar el trabajo?	1	2
6.4	<u>En caso afirmativo</u> , ¿la ropa de trabajo le cubre todo el cuerpo? (buzo o chaqueta y pantalón)	1	2
6.5	La ropa de trabajo y de calle ¿Se guarda en sitios separados?	1	2
6.6	¿Ingiere alimentos en el puesto de trabajo?	1	2
6.7	<u>En caso afirmativo</u> , ¿Se lava las manos antes de ingerirlos?	1	2

6.8	¿Hay una norma en la empresa que indique la necesidad de lavarse las manos antes de las comidas?	1	2
6.9	¿se dispone de un local preparado especialmente para tomar el bocadillo o comer?	1	2

ANTECEDENTES MÉDICOS PERSONALES

¿HA TENIDO O TIENE ALGUNA DE LAS SIGUIENTES ENFERMEDADES?

7.1	Anemias, falta de hierro en sangre o de glóbulos rojos	SI	NO
7.2	Hemorragias frecuentes (por la nariz, heridas con sangrado difícil de parar...)	SI	NO
7.3	Enfermedades del hígado	SI	NO
7.4	Diabetes (azúcar en sangre)	SI	NO
7.5	Enfermedades del sistema nerviosos: <ul style="list-style-type: none"> • Polio (parálisis infantil) • Meningitis • Epilepsia 	SI	NO
7.6	¿Ha estado a tratamiento siquiátrico?	SI	NO
7.7	Otras enfermedades	SI	NO
7.8	¿Ha sufrido alguna intoxicación por productos químicos?	SI	NO

Si lo considera necesario puede anotar las aclaraciones que desee en el siguiente apartado

OBSERVACIONES.....

MEDICAMENTOS HABITUALES

Nombre medicamento	Dosis diaria

OBSERVACIONES.....

CUESTIONARIO DE SÍNTOMAS.

A continuación se le formulan una serie de preguntas sobre algunos trastornos que todos tenemos de vez en cuando. Este cuestionario trata de trastornos que quizá le resultarán familiares. Le pedimos que indique si ha tenido estos trastornos durante los últimos meses. Para ello marque con una X la casilla correspondiente.

Le invitamos a que responda a todas las preguntas. Para cada pregunta, tiene usted 4 respuestas posibles y solo debe elegir una. Por ejemplo, para las primeras, las respuestas posibles son:

Nunca o muy pocas veces	Algunas veces	A menudo	Muy a menudo
-------------------------	---------------	----------	--------------

Si ha tenido ese trastorno bastante a menudo, marque la casilla “A menudo” y así sucesivamente.

Si le cuesta elegir una respuesta, fíese de la primera respuesta que le venga a la mente.

DURANTE ESTOS ÚLTIMOS MESES, ¿CON QUÉ FRECUENCIA?...

(Marque una sola casilla por pregunta)

	Nunca o muy pocas veces	Algunas veces	A menudo	Muy a menudo
9.1/ ¿Le ha faltado fuerza en los brazos y en las piernas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9.2/ ¿Ha notado una pérdida de sensibilidad en las manos y los pies?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.3/ ¿Ha tenido vértigos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.4/ ¿Ha tenido náuseas (mareos)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.5/ ¿Ha tenido la sensación de tener los nervios de punta?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.6/ ¿Se ha sentido contrariado/a por cosas sin importancia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.7/ ¿Ha tenido cambios bruscos de humor?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.8/ ¿Ha notado falta de ánimo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.9/ ¿Ha tenido dificultad para contener su cólera?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.10/ ¿Ha tenido tendencia a olvidar cosas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.11/ ¿Ha tenido la necesidad de anotar las cosas para recordarlas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.12/ ¿Ha oído decir que estaba perdiendo la memoria?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.13/ ¿Se ha sentido excesiva o anormalmente cansado/a por la noche?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.14/ ¿Ha sentido falta de energía?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9.15/ ¿Ha tenido problemas para dormirse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.16/ ¿Se ha despertado sin razón durante el sueño?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.17/ ¿Ha tenido la garganta irritada (con ganas de toser todo el rato)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.18/ ¿Ha tenido un mal sabor de boca?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

¿PUEDE INDICAR HASTA QUÉ PUNTO ESTÁ DE ACUERDO O NO CON LAS FRASES SIGUIENTES? PARA ELLO UTILICE LAS 4 POSIBILIDADES DE RESPUESTA.

(Marque una sola casilla por pregunta)

	Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
9.19/ En general soy sensible a las luces brillantes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.20/ En general soy sensible al ruido del tráfico, la música y otros ruidos fuertes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.21/ Me preocupo mucho por cosas sin importancia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.22/ Con frecuencia tengo la sensación de que, en cualquier momento, puede ocurrirme una desgracia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.23/ En general, me falta confianza en mí	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>