

## VALORES DE ÁCIDO HIPÚRICO EN ORINA EN TRABAJADORES EX- PUESTOS A TOLUENO

## VALUES OF HIPPURIC ACID IN URINE IN WORKERS EXPOSED TO TOLUENE

Omitsu Agüero Sánchez<sup>1</sup>  
Heliodora Díaz Padrón<sup>2</sup>  
Teresa Guevara Andreu<sup>3</sup>  
Elio Cisneros Prego<sup>4</sup>  
Isolina Sánchez Jacas<sup>5</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** Describir la influencia de algunas variables sobre los niveles del indicador en trabajadores expuestos al tóxico. **Material y método:** Investigación descriptiva transversal con 60 trabajadores de la fábrica de chancletas playeras del municipio Santiago de Cuba en el período de mayo a julio de 2006. Se empleó un método de determinación de ácidos hipúricos totales por espectrofotometría visible, cuyos valores normales para el sexo femenino es de 0-1,4 g/L y 0-1,8 g/L para el masculino. Se calcularon las medias aritméticas y los porcentajes para las variables cuantitativas y cualitativas, respectivamente, y se aplicó el test Chi Cuadrado de Pearson para medir el grado de asociación entre los niveles del biomarcador con las diferentes variables. **Resultados:** Se evidenció que el 10 % de las mujeres entre 35 y 45 años de edad, con 4 a 7 años en el puesto de trabajo de Línea, aportan valores de ácido hipúrico en orina superiores a los considerados normales. **Conclusión:** Aunque estadísticamente no resultó significativa la relación entre las variables estudiadas y los valores de ácido hipúrico en orina, quizás por el tamaño de muestra; es válido reconocer que existen trabajadores con daños a la salud. **Recomendaciones:** Instaurar la técnica analítica correspondiente en el laboratorio de Química Sanitaria del Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología de Santiago de Cuba y determinar otros parámetros bioquímicos apropiados en los trabajadores afectados.

**Palabras clave:** ácido hipúrico en orina, tolueno, exposición ocupacional

### ABSTRACT

**Objective:** To describe the influences of some variables on the level of this biological indicator in workers exposed to toluene. **Material and method:** A descriptive and transversal investigation was carried out with 60 workers of the beach sleeper's factory of Santiago de Cuba from May to June 2006. A visible spectrophotometric method for the determination of hippuric acids in urine was used, whose normal values were considered from 0 to 1,4 g/L in women and from 0 to 1,8 g/L in men. Averages (arithmetic) and percents for quantitative and qualitative variables were calculated,

and the Pearson's Square Chi test was used for measuring the possible associations among the different variables. **Results:** 10 % of the women from 35 to 45 years old, with 4-7 years working continuously in the workplace 'Line', had values of hippuric acid in urine higher than the normal ones. **Conclusion:** In spite of the relation among the different variables and the hippuric acid concentration in urine were none statistically significant -perhaps due to the short sample-, is valid to recognize existence of workers with health damages. **Recommendations:** To introduce this analytical method for hippuric acid in urine in the laboratory of Sanitary Chemistry of the Provincial Centre for Hygiene, Epidemiology and Microbiology of Santiago de Cuba and to apply some other appropriated biochemical tests to the exposed workers.

**Key words:** hippuric acid in urine, toluene, Occupational exposure

### INTRODUCCIÓN

El tolueno se encuentra presente en numerosos productos de uso industrial y doméstico (pinturas, barnices, pegamentos, gasolina, colas, tintas, agentes limpiadores, etc.), por lo que miles de trabajadores de numerosas industrias como la petrolera, la química, las imprentas, las gasolineras, los carpinteros, zapateros, pintores etc. están expuestos<sup>1-4</sup>.

Gracias a sus propiedades fisicoquímicas, el tolueno penetra fácilmente en nuestro organismo, por lo que puede producir daños en diferentes sistemas y órganos<sup>5-6</sup>. Producto de su catabolismo, se generan metabolitos finales como son los orto, meta y para cresoles y el ácido benzoico, el cual se conjuga con glicina y se obtiene finalmente ácido hipúrico, compuesto más hidrosoluble, favoreciendo su eliminación a través de la orina<sup>7-9</sup>.

La determinación de su concentración al finalizar la jornada laboral constituye el método más utilizado como marcador biológico de la exposición ocupacional a tolueno.

<sup>1</sup> Médico especialista de I grado en Bioquímica Clínica, Profesora Instructor. Facultad nº 1 de Medicina, Instituto Superior de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba, Santiago de Cuba, Cuba

<sup>2</sup> Ingeniera química, Máster en Salud de los Trabajadores, Investigadora Auxiliar, Profesora Instructor. Departamento de Riesgos Químicos, Instituto Nacional de Salud de los Trabajadores, La Habana, Cuba

<sup>3</sup> Técnica de Química Analítica

<sup>4</sup> Médico especialista de II grado en Bioquímica Clínica, Profesor Instructor. Facultad nº 1 de Medicina, Instituto Superior de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba, Santiago de Cuba, Cuba

<sup>5</sup> Médico especialista de II grado en Medicina del Trabajo, Máster en Atención Primaria de Salud, Profesora Auxiliar. Facultad nº 1 de Medicina, Instituto Superior de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba, Santiago de Cuba, Cuba

### Correspondencia:

Dra. Omitsu Agüero Sánchez  
Instituto Superior de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba  
Ave. Las Américas esq. Calle I, Ppto. Ensueño, Santiago de Cuba, Cuba  
E-mail: [Homitsu@sierra.scui.sld.cu](mailto:Homitsu@sierra.scui.sld.cu)

no<sup>10,11</sup>. Es susceptible su cuantificación por diversas técnicas, y en el departamento de Riesgos Químicos del Instituto Nacional de Salud de los Trabajadores (INSAT) de La Habana se emplea con éxito una técnica espectrofotométrica para la determinación del biomarcador. Con su colaboración, este estudio permitió describir la influencia de variables como la edad, el sexo, el puesto de trabajo, el tiempo de exposición y los antecedentes patológicos personales, en los niveles urinarios de trabajadores expuestos a tolueno.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo transversal a un universo conformado por 60 trabajadores de ambos sexos pertenecientes a la fábrica de chancletas playeras de la empresa "Calzado Caribe", ubicada en el municipio Santiago de Cuba, en el período de mayo a julio de 2006. Se incluyeron a aquéllos que se encontraban en contacto con el pegamento que contenía acetona (10 %), resina modificada (15 %), estireno (20 %), nafta disolvente nº 120 (20 %) y tolueno (35 %), en una jornada laboral de 8 horas diarias, y además brindaron su consentimiento. Se excluyeron los trabajadores con hepatopatías o nefropatías agudas o crónicas, con período menstrual y los que ingirieron bebidas alcohólicas, alimentos o medicamentos con contenido de ácido benzoico en las 72 horas previas a la toma de muestra.

### Técnicas y procedimientos

Cada trabajador debió haber estado expuesto al solvente como mínimo durante los tres últimos días para tomar la muestra. Se recolectó la orina emitida espontáneamente al finalizar la jornada laboral los días jueves y viernes de cada semana del mes de mayo del actual año; se recolectaron en frascos plásticos de 20 mL, como refiere la literatura. Se le añadió como preservativo 0,5 mL de disolución de timol. Las muestras se congelaron a -20 °C en una nevera para su conservación y posterior procesamiento<sup>12,13</sup>.

Para la determinación del ácido hipúrico se utilizó el método de determinación de ácidos hipúricos totales en orina descrito por Agata, Tomokuni y Takasuka<sup>12,13</sup>, y según normas establecidas<sup>14,15</sup>.

Para el procesamiento estadístico se calculó la media aritmética y el porcentaje para las variables cuantitativas y cualitativas, respectivamente, y se aplicó el test Chi Cuadrado de Pearson para medir el grado de asociación entre los niveles del biomarcador con las diferentes variables.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Del universo de trabajadores estudiados, el 80 % (48) corresponden al sexo femenino y el 20 % al masculino, y el 63,3 % se encuentra incluido en las edades comprendidas entre los 40 y 49 años (38). El promedio de edad es de 41,9 años. La relación de estas dos variables evidenció que el 66,7 % de las mujeres y el 50,0 % de los hombres se encuentran en este rango de edades. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre edad y sexo al aplicar

el test de Chi Cuadrado de Pearson para una  $p=0,4$  (tabla 1).

### Sexo

Entre los resultados obtenidos, la media de los valores de ácido hipúrico para ambos sexos se comportó dentro de los valores de referencia, siendo la media del sexo femenino de 1,05 g/L y 0,66 g/L para el masculino (figura 1).

No existieron diferencias significativas entre el sexo y los valores de ácido hipúrico ( $p=0,3$ ). Sin embargo, el 10 % del universo estudiado (6 trabajadoras) mostraron valores por encima del rango normal, similar a los resultados encontrados por Siquiera y Paiva en la ciudad de Alfenas, en el sudeste de Brasil, donde concluyeron que los niveles de ácido hipúrico pueden ser afectados por el sexo<sup>16</sup>. Quizás estos resultados encuentran su explicación en las diferencias descritas en cuanto a la susceptibilidad a sustancias tóxicas relacionadas con el género, y que están presentes también en muchas especies de mamíferos. Parece ser que en las mujeres, como consecuencia de una serie de procesos fisiológicos a través de los cuales excretan mayor cantidad de sustancias tóxicas, como las hemorragias menstruales y en la leche materna, en el embarazo, el parto y la lactancia; durante los cuales se requieren mayor actividades enzimáticas, mecanismos de reparación genética y factores hormonales<sup>17</sup>, los niveles del metabolito en orina disminuyen. A esto debemos añadir que el sistema de monooxigenasas, cuya oxidasa final es el Citocromo P450, participa en el metabolismo de sustratos de naturaleza exógena (disolventes orgánicos), así como de naturaleza endógena (hormonas esteroideas), entre ellas las hormonas sexuales femeninas, las cuales son responsables de la presencia de cantidades relativamente mayores de depósitos de grasas, lo cual ocasiona un mayor cúmulo de estos compuestos en su organismo gracias a su liposolubilidad<sup>17-19</sup>.

En este caso, los valores elevados del metabolito quizás se deban a la variabilidad individual como consecuencia de factores ambientales y/o genéticos, que influyen en la expresión y actividad de este complejo multienzimático.

### Edad

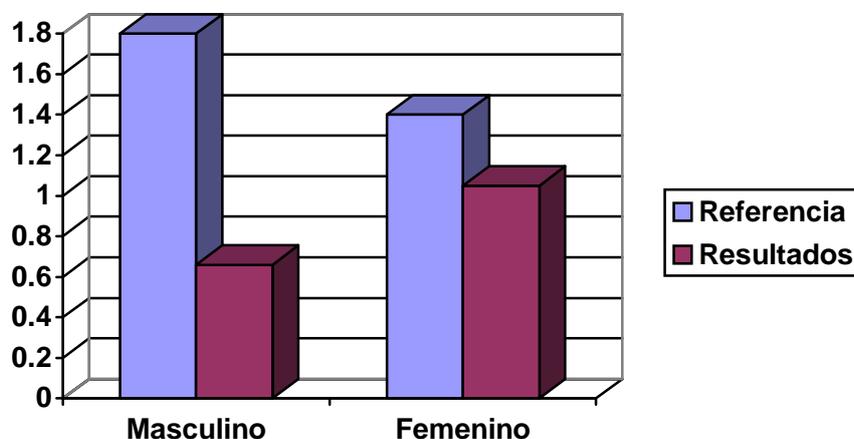
No existe diferencia significativa entre la edad y la concentración de ácido hipúrico en orina ( $p=0,2$ ). Sin embargo, la media de los valores de los diferentes grupos etáreos estudiados son diferentes (1 g/L para 30-39 años, 0,98 g/L para 40-49 años y 0,86 g/L para 50 y más años), lo que concuerda con lo reportado en la literatura, que a mayor edad debe disminuir la excreción renal del ácido hipúrico, quizás debido a diversos factores presentes a lo largo de toda la vida, como exposiciones anteriores, mayores depósitos de xenobióticos corporales o por el deterioro de la función de un órgano diana, por ejemplo, el hígado, afectándose su función detoxificante, de la cual es responsable el sistema oxidativo microsomal y enzimas pertinentes<sup>16</sup>, como las citocromo P450, que pueden verse inducidas o reducidas su actividad como consecuencia de las alteraciones que caracterizan el envejecimiento celular.

**Tabla 1**  
Distribución por edad y sexo

Grupos etéreos (años)	Sexo					
	Femenino		Masculino		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
30-39	15	31,3	4	33,3	19	31,7
40-49	32	66,7	6	60,0	38	63,3
50 y más	1	2,1	2	16,7	3	5,0
Total	48	80,0	12	20,0	60	100,0

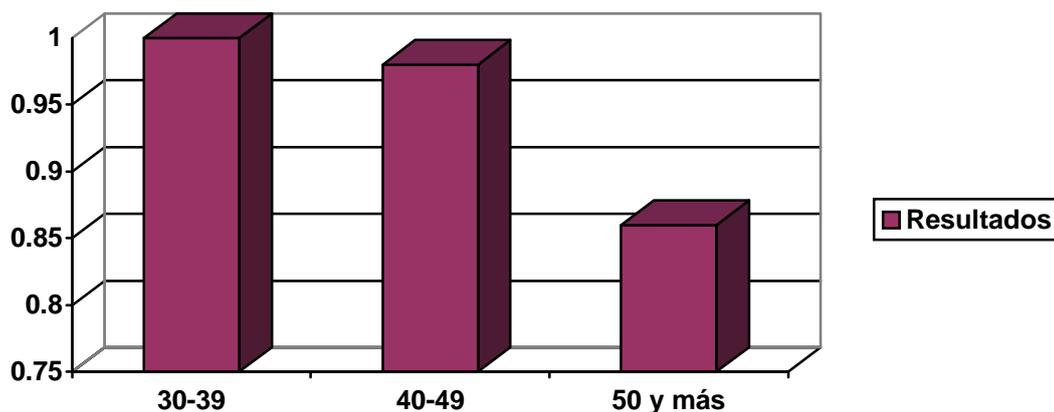
Fuente: Encuesta

**Figura 1**  
Valores medios de ácido hipúrico en orina (g/L) según sexo



Fuente: Datos de la investigación

**Figura 2**  
Valores medios de ácido hipúrico en orina (g/L) según grupos etéreos



Fuente: Datos de la investigación

**Tiempo de exposición**

El 75,0 % de los trabajadores expuestos al tolueno tiene más de 4 años en contacto con el disolvente, y

entre ellos el 100 % de los casos afectados. No se encontró asociación estadística significativa entre el tiempo de exposición y los valores de ácido hipúrico en orina ( $p=0,55$ ).

Pudiera considerarse el efecto sinérgico entre el tiempo de exposición y los demás factores analizados en este estudio.

### Características del puesto de trabajo

La totalidad de los trabajadores estudiados se ubicaron en 4 puestos de trabajo, los de monta, línea,

empaques y lija. El 46,7 % del universo ocupa el puesto de monta. Cuando analizamos los valores del metabolito urinario según puesto de trabajo, el 83,3 % de los afectados está ubicado en el puesto de línea, y un caso de ellos en el de monta, representando un 16,7 % del total de afectados, a pesar de que no existió asociación estadística significativa entre el puesto laboral y los valores de ácido hipúrico, para una  $p=0,2$ .

**Tabla 2**  
Puesto de trabajo y valores de ácido hipúrico en orina (g/L)

Puesto de trabajo	Ácido hipúrico en orina				Total	%
	Normal	%	Alterado	%		
Monta	27	50,0	1	16,7	28	46,7
Línea	19	35,2	5	83,3	24	40,0
Empaque	3	5,6	0	0,0	3	5,0
Lija	5	9,3	0	0,0	5	8,3
Total	54	90,0	6	10,0	60	100,0

Fuente: Encuesta

Similar a los resultados encontrados por Ramírez, Sánchez y Anaya, donde los niveles urinarios del metabolito más elevados aparecen en trabajadores que desempeñan tareas donde manipulan productos que contenían tolueno<sup>20</sup>.

Parece ser que la exposición concommita con los factores físicos, como las altas temperaturas predominantes en esta área de trabajo y procedentes del horno ubicado en este puesto, empleado en el proceso de montaje del calzado; a lo que se añade la prolongación del tiempo de vida media del tolueno en el aire, el cual es aproximadamente de 60 horas hasta algunos días y semanas en climas tropicales<sup>21</sup> como el de nuestro país, la inadecuada ventilación y el no uso de los medios de protección, que facilita la penetración de los vapores de tolueno a través de las vías respiratorias superiores. Si tenemos en cuenta que su presión de vapor es relativamente alta y su volatilidad permite mayor concentración del tolueno en el aire, siendo la vía inhalatoria la ruta primaria de absorción, aproximadamente del 50 al 60 % de la cantidad inhalada es absorbida por el organismo<sup>22</sup>.

En el caso de los trabajadores de la lijadora, cuya fuerza laboral está constituida por el sexo masculino en su totalidad (ellos usan máscaras como medios de protección, así como los ubicados en el puesto de empaque), resultaron normales los valores del metabolito urinario, lo cual refuerza lo planteado anteriormente.

Precisamente, una de las aplicaciones del monitoreo biológico de exposición, en nuestro caso la determinación del ácido hipúrico en orina como indicador de exposición a tolueno, es la evaluación indirecta del cumplimiento o no de las medidas higiénico-sanitarias establecidas<sup>24</sup>, como la prohibición de la ingestión de

alimentos en el área de trabajo y el uso de los medios de protección, donde la mayoría no lo utilizan, y los afectados resultan incluidos. En contraste con los resultados de una investigación realizada en Colombia sobre los efectos de los disolventes en las vías visuales, la cual demostró que el 75 % de los trabajadores en contacto directo y usual con el producto en una empresa de hidrocarburos usaban los medios de protección, trajo como resultado menor porcentaje de alteraciones<sup>24</sup>.

### Antecedentes patológicos personales

Como se aprecia, hubo un elevado porcentaje de trabajadores aquejados de patologías cardiovasculares; de ellas, la hipertensión arterial ocupa un lugar cime-ro, tal y como lo manifiestan las estadísticas de mor-bimortalidad nacionales. Es posible que esto se deba a los múltiples mecanismos involucrados para explicar sus efectos en el sistema cardiovascular. Gracias a su lipofilidad, le permite difundir fácilmente en las membranas celulares y afectar su fluidez, crucial para su función de transmitir señales a través de segundos mensajeros y la función oxidativa, por lo que afectan la contracción miocárdica y la producción de energía metabolitamente útil en forma de ATP. De esta manera, afecta directa e indirectamente el control simpático y parasimpático del corazón a través de su acción en el sistema nervioso central<sup>25</sup>.

Estudios enfocados a los efectos del tolueno sobre canales iónicos activados por voltaje, demuestran que este disolvente actúa como antagonista de los canales cardiacos de sodio<sup>26</sup>. En general, atenúa la contractilidad miocárdica y es arritmogénico.<sup>27</sup>

**Tabla 3**  
**Antecedentes patológicos personales y valores de ácido hipúrico en orina (g/L)**

Antecedentes patológicos personales	Ácido hipúrico en orina			
	Normal	%*	Alterado	%**
Aparato cardiovascular	25	46,3	4	66,6
Aparato ginecológico	9	16,7	1	16,7
Aparato respiratorio	7	12,9	0	0,0
Sistema nervioso	5	9,3	0	0,0
Aparato digestivo	4	7,4	0	0,0
SOMA	4	7,4	0	0,0
Aparato genitourinario	3	5,5	0	0,0
Sistema endocrino	1	1,8	1	16,7
Sistema hemolinfopoyético	1	1,8	0	0,0
Piel y faneras	1	1,8	0	0,0

Fuente: Encuesta

Leyenda: \* % referido al total de trabajadores con valores normales de ácido hipúrico.  
 \*\* % referido al total de trabajadores con valores alterados de ácido hipúrico.

Además, existen evidencias que metabolitos del ácido araquidónico (AA), sustrato de las ciclooxigenasas y lipooxigenasas, también es primariamente metabolizado por el citocromo P450 en el cerebro, pulmón, riñón y vasculatura periférica principalmente, a compuestos como el ácido 20-hidroxi-eicosatetraenoico (20 HETE) y determinados EETs, los cuales jugarían un papel crítico en la regulación de la función pulmonar, renal, cardíaca y el tono vascular, y que además participarían en el control del volumen o composición de los líquidos corporales, y de esta manera estarían involucrados en la fisiopatología de la hipertensión arterial<sup>17,25</sup>.

Entre los síntomas referidos por esta población laboral se encuentran: cefalea, náuseas, vómitos, vértigo, somnolencia, debilidad, irritabilidad, nerviosismo, visión borrosa, depresión, ansiedad, fatiga, dificultad para la concentración, entre otros.

De manera general, podemos concluir que los valores más elevados de ácido hipúrico en orina corresponden al sexo femenino entre la tercera y cuarta década de la vida, en su mayoría ubicadas en el puesto de línea durante más de 4 años y no practicaban hábitos tóxicos. Asimismo, resultó la hipertensión arterial como enfermedad cardiovascular más frecuente y los síntomas neurológicos los más referidos.

Por consiguiente, recomendamos instaurar esta técnica de análisis en el laboratorio de Química Sanitaria del Centro Provincial de Higiene y Epidemiología de nuestra provincia, lo que permitirá estudiar un mayor número de casos y determinar otros parámetros bioquímicos que detecten posible morbilidad oculta.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Toxicología - Sustancias. Tolueno (hidrocarburos no sustituido cíclico aromático) [internet]. 2003 [citado 24 Ene 2006]. Disponible en: <http://www.estrucplan.com.ar/producciones/entrega.asp?identrega=549>.
2. Toxicidad de solventes orgánicos [Internet]. [Citado 23 Feb 2006]. Disponible en: <http://www.encolombia.com/medicina/materialdeconsulta/Tensiometro58-toxicidaddesolventesorganicos.htm>.
3. Wikipedia [Internet]. Tolueno [actualizado 17 Ene 2006; citado 3 Feb 2006]. Disponible en: <http://es.wikipedia.org/wiki/Tolueno>.
4. Fichas Internacionales de Seguridad Química. Revista de la Facultad de Medicina Caracas [internet]. 2005 [citado 8 Ago 2006];28(1). Disponible en: <http://www.mtas.es/Inst/ipcsnspn/nspn0078.htm>.
5. Maurice V, Ropper AH. Principios de neurología. 7ª ed. Madrid: Mc Graw Hill Interamericana de España; 2004. p. 1202.
6. Piscocoya Arbañil J. Toxicidad de los solventes como riesgo ocupacional. Boletín de la Sociedad Peruana Medicina Interna [Internet]. 2000 [citado 23 Feb 2006];13(1). Disponible en: <http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/spmi/v13n1/toxicidad.htm>.
7. .Biopsicología.net [Internet]. Ruta 13: Ciclo fosfogliceraldehído-glicina [citado 19 Dic 2005]. Disponible en: <http://www.biopsicologia.net/nivel-2-glosario/ruta-13-ciclo-fosfogliceraldehido-glicina.html>.
8. Chilo Núñez H. El citocromo P450 y su rol en la hepatotoxicidad inducida por drogas [Internet]. [Citado 13 Mar 2006]. Disponible en: <http://sisbib.unmsm.edu.pe/>

- [BVRevistas/Enfermedades-Digestivo/v02-n2/pdf/citocromoP450.pdf](#).
9. Bioactivación. Toxicología Ambiental [Internet]. [Citado 19 Dic 2006]. Disponible en: <http://www.superfund.pharmacy.arizona.edu/toxamb/c2-3-4-3.html>.
  10. Lauwerys R, Hoet P. Industrial chemical exposure guidelines for biological monitoring. 2<sup>nd</sup> ed. Boca Ratón: Lewis Publishers; 2000.
  11. Aldazabal C, Manrique J, Orielli MI, Martínez H, Calabrese V. Criterios de vigilancia biológica en la exposición al tolueno. *Ciencia y Trabajo*:2005;7(17):114-7.
  12. Tarjeta metódica. Ácido hipúrico en orina.
  13. Agata M, Tomokuni K, Takasuka Y. Quantitative determination in urine of hippuric acid o-, m- and p-methyl hippuric acid metabolite of toluene and m- and p-xylene. *British Journal of Industrial Medicine* 1969; 26:330-4.
  14. NC 26-21:1992 Buenas prácticas de laboratorio. La Habana: ONN; 1992.
  15. ISO/IEC C F DIS 17025 Requisitos generales para la competencia de laboratorios de calibración y ensayo; 2002.
  16. Spoménka T. Effects of age, sex and other factors. En: *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety*. 4<sup>th</sup> ed. Geneva: International Labour Office; 1998. t1: 33.16-20.
  17. Orellana B.M, Guajardo T.V Citocromo P450 y patologías médicas [Internet]. [Citado 9 Feb 2006]. Disponible en: <http://www.medwave.cl/ciencia/17.act>.
  18. Orellana B M, Guajardo TV. Actividad del citocromo P450 y su alteración en diversas patologías [Internet]. [Citado 9 Feb 2006]. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872004000100014&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872004000100014&script=sci_arttext).
  19. Francisco Moya J. Citocromo P450 2E1 y diabetes mellitus [Internet]. [Citado 9 Feb 2006]. Disponible en: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/VOL26NO1/citocromo.html>.
  20. Ramírez EL, Sánchez CA, Anaya Pajuelo R. Identificación de plomo, benceno y tolueno en trabajadores que manipulan lubricantes y brindan servicios automotores [Internet]. [Citado 10 Ago 2006]. Disponible en: [http://www.sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/ciencia/v05n1/identificaci%c3%B3n\\_plomo.htm](http://www.sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/ciencia/v05n1/identificaci%c3%B3n_plomo.htm).
  21. Tolueno [Internet]. [Citado 23 Feb 2006]. Disponible en: <http://media.paysooon.tulane.edu:8086/spanish/envsp/Vol345.htm>.
  22. Almirall P, Franco G, Martínez S, Noriega M, Villegas J, Méndez I. Evaluación psicológica en trabajadores expuestos a tolueno en una empresa mexicana de autopartes. *Revista Salud y Trabajo*. 1999;7(1):33-8.
  23. Calderón F. Consideraciones generales y prácticas sobre el monitoreo biológico ocupacional de disolventes orgánicos en México [Internet]. [Citado 13 Mar 2006]. Disponible en: [http://www.stps.gob.mx/312/revista\\_disolv.htm](http://www.stps.gob.mx/312/revista_disolv.htm).
  24. Carvajal GG, García Gracao H, Gómez Posso C, Gómez Vélez C. Exposición ocupacional a solventes orgánicos y alteraciones en la visión de color en trabajadores de una empresa de hidrocarburos [Internet]. [Citado 22 Feb 2006]. Disponible en: [http://www.encolombia.com/medicina/enfermeria7204\\_exposicion1.htm](http://www.encolombia.com/medicina/enfermeria7204_exposicion1.htm).
  25. Klaassen CD. Cassaret and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons. 5<sup>th</sup> ed. New Cork; 1996.
  26. Páez-Martínez N, López-Rubalcaba C, Cruz SL. Avances recientes en la investigación de los mecanismos celulares de acción de los disolventes de abuso. *Salud Mental* [Internet]. 2003 [Citado 10 Ago 2006];26(5):43-50. Disponible en: <http://www.inprf-cd.org.mx/pdf/sm2605/sm260543tmU.pdf>.
  27. Stacey NH, Francis T. Occupational toxicology. 2<sup>nd</sup> ed. Boca Ratón: CRC Press;2004.

---

Recibido: 5 de enero de 2010

Aprobado: 18 de marzo de 2011