

## NIVELES DE ÁCIDO METILHIPÚRICO POR EXPOSICIÓN OCUPACIONAL A XILENO. VALENCIA, ESTADO CARABOBO, VENEZUELA 2018

## LEVELS OF METHYLHIPPURIC ACID BY OCCUPATIONAL EXPOSURE TO XYLENE. VALENCIA, CARABOBO STATE, VENEZUELA 2018

Franklin Jesús Pacheco Coello<sup>1</sup>

### RESUMEN

El xileno o xilol es un disolvente orgánico usado en diversas áreas industriales y juega un papel fundamental en la anatomía patológica, ya que es un buen disolvente de la parafina. El objetivo de esta investigación fue determinar los niveles de ácido metilhipúrico en orina, como biomarcador de exposición ocupacional a xileno, y las condiciones laborales de estos trabajadores. Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de correlación y transversal de campo en el que participaron trabajadores con exposición ocupacional a xileno y sin exposición, previo consentimiento informado. Se empleó el método NIOSH 8301 para ácido metilhipúrico y el de Jaffé modificado para la determinación de creatinina, en muestras de orina obtenidas en las últimas 4 horas del último día de su jornada laboral semanal. Se observó diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ), en los niveles de ácidos metilhipúricos en orina entre ambos grupos. El 14,4 % de los trabajadores expuestos presentó valores de ácido metilhipúrico por encima del índice biológico de exposición (BEI: hasta 1 g/g de creatinina). Los niveles de ácidos metilhipúricos tienden a aumentar conforme la antigüedad laboral ( $r=0,7019$ ). Este estudio representa un indicio de que se requieren evaluaciones periódicas de biomarcadores indirectos de exposición a xileno que muestren los daños a la salud de este personal.

**Palabras clave:** ácido metilhipúrico, xileno, disolvente orgánico

### ABSTRACT

Xylene or xylol is an organic solvent used in various industrial areas and plays a fundamental role in pathological anatomy, since it is a good solvent for paraffin. The objective of this research was to determine methylhippuric acid levels in urine, as a biomarker of occupational exposure to xylene, and the working conditions of these workers. An observational, descriptive, correlation and cross-field study was conducted in workers with occupational exposure to xylene and without exposure, with informed consent, participated. The NIOSH method 8301 for methylhippuric acid and Jaffe modified for the determination of creatinine was used in urine samples obtained in the last 4 hours on the last day of their weekly work journal. A statistically significant difference ( $p < 0,05$ ) was observed in the levels of methylhippuric acids in urine between both groups. 14.4% of the exposed workers presented values of methylhippuric acid above the Biological Exposure Index (BEI: up to 1 g / g of creatinine). Methylhippuric acid levels tend to increase according to seniority ( $r=0.7019$ ). This study represents an indication that periodic evalua-

tions of indirect biomarkers of exposure to xylene are required to show the damage to the health of these personnel.

**Keywords:** methylhippuric acid, xylene, organic solvent

### INTRODUCCIÓN

Entre la gran cantidad de productos químicos utilizados en el mundo, los disolventes orgánicos como el xileno ocupan un papel relevante, ya que son compuestos con múltiples usos industriales y representan un factor de riesgo para los trabajadores. En el laboratorio de patología es ampliamente utilizado en el procesamiento de tejidos, gracias a que actúa rápidamente y produce pocos efectos sobre la consistencia y la morfología tisular; además, es miscible en múltiples medios de inclusión como la parafina y la celoidina, siendo eliminado muy fácilmente del tejido durante el proceso de impregnación.<sup>(1,2)</sup>

Por sus propiedades lipofílicas, es rápidamente absorbido por todas las rutas de exposición, donde el 95 % aproximadamente del xileno absorbido se metaboliza rápidamente y solo del 3 al 6 % del xileno se exhala sin transformación.<sup>(3)</sup>

La principal vía de biotransformación del xileno es la formación de ácido metilbenzoico por oxidación de uno de los grupos metilo, seguida de su combinación con glicina para formar el correspondiente metilhipúrico y ser eliminado por vía urinaria.<sup>(4)</sup>

El xileno puede producir efectos neurotóxicos, así como hepatotoxicidad y nefrotoxicidad, y aunque existe controversia sobre su efecto hematotóxico, se sabe que cuando se absorbe por inhalación, la exposición prolongada a isómeros de xileno lleva a la formación de productos tóxicos intermedios y finales semejantes a los del benceno, con efectos tóxicos en la médula.<sup>(5,6)</sup>

<sup>1</sup> Licenciado en Bioanálisis. Docente-Investigador en Toxicología y Fitofarmacología, Universidad de Carabobo, Centro de Estudio en Salud de los Trabajadores (CEST), Laboratorio de Metales Pesados, Maracay, Venezuela. ORCID ID: 0000-0002-2765-4069

### Correspondencia:

Franklin Jesús Pacheco Coello  
Centro de Estudio en Salud de los Trabajadores (CEST)  
Calle Ruiz Pineda, La Morita II, Sector Santa Rita, estado Aragua, Venezuela

Por lo expuesto anteriormente y a la poca información relativa referente a este disolvente, el presente estudio tuvo como objetivo determinar los niveles de ácido metilhipúrico en orina por exposición ocupacional a xileno en laboratorios de anatomía patológica. Además, evidenciar las condiciones de higiene y seguridad en la que laboran estos trabajadores.

## MATERIAL Y MÉTODO

### Población y muestra

- **Población:** conformada por 35 trabajadores (31 hombres y 4 mujeres) con exposición ocupacional a xileno, sometidos a los siguientes criterios de inclusión:

- a) Antigüedad laboral mayor o igual a 6 meses
- b) Concentración de creatinina en orina entre 0,5 y 1,5 g/dL

- **Muestra:** todos los trabajadores cumplieron con los criterios anteriormente mencionados.

- **Grupo sin exposición ocupacional (control):** comprendido por 31 trabajadores (25 hombres y 6 mujeres) pertenecientes al personal de servicios generales de la sede Carabobo de la Universidad de Carabobo, cuya actividad laboral es el mantenimiento de equipos electrónicos, aseo de oficinas y áreas verdes. Los participantes cumplieron con los criterios de inclusión y, además, manifestaron no manipular sustancias que contengan xileno u otro disolvente, tanto laboral como extralaboral, que pudiesen influir en el estudio. Este grupo se empleó considerando si la concentración promedio del biomarcador estuviese dentro de los límites permisibles, poder demostrar que este grupo está expuesto a altas concentraciones de xileno.

### Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Con el fin de dar a conocer los objetivos y beneficios de la investigación, se les proporcionó un consentimiento informado a los trabajadores y así se obtuvo su autorización para formar parte del estudio. Se aplicó una encuesta con la cual se obtuvo información sobre su antigüedad laboral y el uso de los equipos de protección personal (EPP).

### Procedimiento experimental

- **Recolección de las muestras de orina**

A cada trabajador se le solicitó una muestra de orina del último día de su jornada laboral semanal. Dichas muestras fueron recolectadas en envases desechables estériles con tapa de doble o triple rosca, bien identifi-

cados. Estas muestras fueron preservadas a 4 °C, previo a su análisis.

- **Determinación de creatinina en orina**

La determinación de creatina se realizó por el método de Jaffé modificado de McNelly, (1983).<sup>(7)</sup>

- **Determinación de ácido metilhipúrico en orina**

Se utilizó el método n° 8301 del Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (National Institute for Occupational Safety and Health) de los EE.UU. (NIOSH 2003). La técnica se basa en la determinación de ácido metilhipúrico por cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) en fase reversa, empleando para ello una columna de sílice funcionalizada con octadecilsilano (C-18). Establecidas las condiciones necesarias en el equipo, se procedió a inyectar 10 µL de los estándares o patrones, muestras y muestras de control. La detección de dichos compuestos se realizó mediante un detector de ultravioleta-visible a 254 nm.<sup>(8)</sup>

### Análisis estadístico

Se evaluó en primer lugar si los datos de ambos grupos tenían o no distribución normal. La prueba de Shapiro-Wilk arrojó que estos no seguían una distribución normal. Se aplicaron estadísticos no paramétricos de U de Mann Whitney para diferencias entre grupos y correlación de Pearson. Los análisis se llevaron a cabo utilizando el programa Statistic 9.0, bajo ambiente Windows. El nivel de significación empleado fue de 0,05 %.

## RESULTADOS

Participaron 35 trabajadores (31 hombres y 4 mujeres) con exposición pertenecientes a 6 laboratorios de anatomía patológica, y 31 trabajadores (25 hombres y 6 mujeres) sin exposición. El rango de edad fue de 23-39 años para el grupo expuesto, y de 27-49 para el no expuesto. Se evidenció que los laboratorios presentan ventilación apropiada y campanas de extracción en completo funcionamiento. A pesar de manifestar poseer los EPP apropiados, no se constató su uso correcto.

### Niveles de ácido metilhipúrico en orina corregidos con creatinina (g/g) de los trabajadores en estudio

Los niveles de ácido metilhipúrico corregido con creatinina para el grupo con exposición ocupacional, estuvo en un rango de 0,67 a 1,32 g/g de creatinina (media = 0,83 g/g de creat.; DE = 0,14). Este valor es inferior y estadísticamente diferente ( $p \geq 0,05$ ) al índice biológico de exposición (BEI) adoptado por la American Conference of Governmental Industrial Hygienist de los

EE.UU. (ACGIH 2016) <sup>(9)</sup>, (hasta 1 g/g de creat.). Sin embargo, 4 trabajadores (el 11,4 %) superaron el BEI. Para el grupo sin exposición ocupacional fue de 0,01 a 0,13 g/ g de creat. (media = 0,04 g/g de creat.; DE = 0,03). Para contrastar la concentración de ácido metil-

hipúrico / creatinina de ambos grupos, se aplicó la prueba de media de Mann Whitney. Se encontró diferencia significativa ( $p < 0,05$ ) entre ambos grupos (véase la tabla).

**Tabla**

**Niveles de ácido metilhipúrico en orina corregido con creatinina (g/g) de los trabajadores en estudio**

Grupo	Media	DE	Min-máx	IC 95 %	<i>p</i>
Con exposición	0,83	0,14	0,67-1,32	0,80-0,92	0,002
Sin exposición	0,04	0,03	0,01-0,13	0,03-0,00	

Notas: Significativo al 5 %; DE = desviación estándar; IC = intervalo de confianza al 95 %

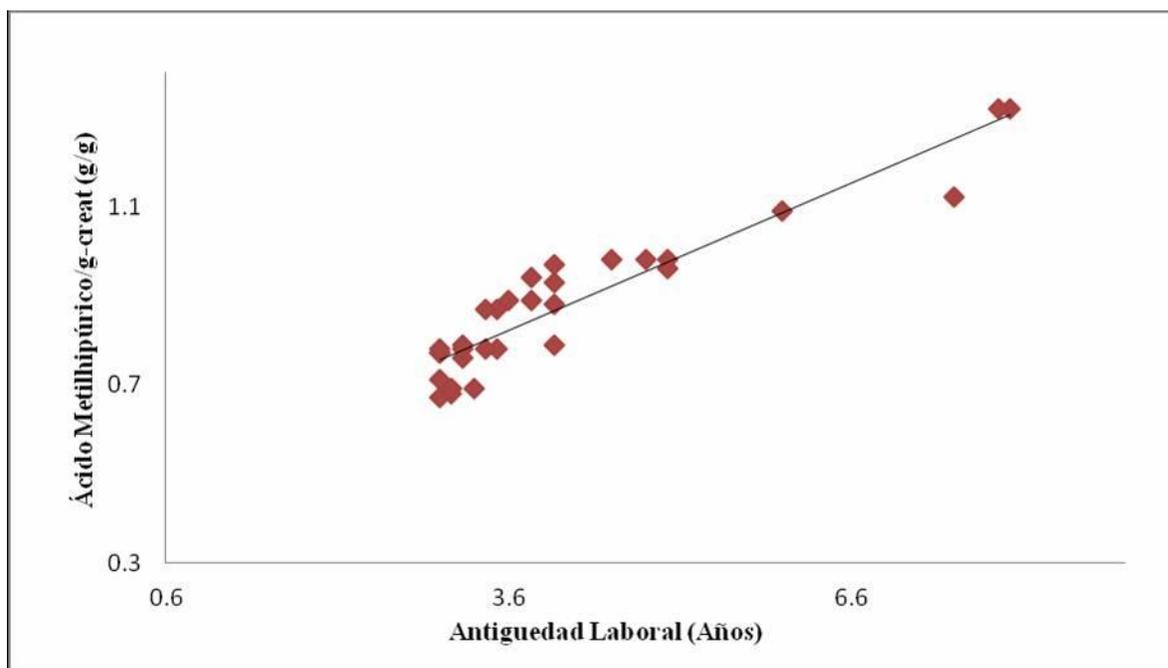
**Relación de los niveles de ácido metilhipúrico en orina con el tiempo de exposición ocupacional**

El coeficiente de correlación de Pearson mostró asociación significativa entre la concentración de ácido

metilhipúrico en orina y el tiempo de exposición ocupacional para las personas del grupo expuesto ( $r = 0,7019$ ). La gráfica de dispersión (véase la figura) indica que existe tendencia positiva o directamente proporcional entre estas dos variables.

**Figura**

**Relación de los niveles de ácido metilhipúrico urinario y tiempo de exposición**



**DISCUSIÓN**

La exposición al xileno puede ocurrir por vía inhalatoria, dérmica o por ingestión.<sup>(10)</sup> En este sentido, la Ley Orgánica venezolana de Prevención, Condiciones y Medio Ambiente de Trabajo (LOPCYMAT 2007) <sup>(11)</sup> persigue corroborar el cumplimiento por parte de los empleadores de las

normas y lineamientos, que permiten garantizar a los trabajadores las condiciones de seguridad, salud y bienestar en el ambiente de trabajo.

Asimismo, la Comisión Venezolana de Normas Industriales (COVENIN 2003) <sup>(12)</sup> establece los requisitos mínimos de selección y uso de equipos de protección respiratorios, indicando el uso de máscaras con filtros para vapores orgá-

nicos. A pesar de manifestar que poseen los equipos de protección personal (EPP), no se constató de su correcto uso, esto por impedimento al acceso de las áreas en el momento de procesamiento de muestras o uso del xileno.

Se evidenció que el promedio de la concentración de ácido metilhipúrico en orina no superó el índice biológico de exposición (BEI: hasta 1 g/g de creat.), lo que coincide con lo hallado en un grupo de trabajadores expuestos en una fábrica de caucho en Lima Metropolitana.<sup>(3)</sup>

De los 35 trabajadores, 4 (el 11,4 %) presentaron niveles de ácido metilhipúrico en orina superior al BEI. En una evaluación de exposición a disolventes orgánicos y efectos genotóxicos en trabajadores de fábricas de pinturas en Bogotá, hallaron que el 50,8 % de los trabajadores presentaba valores de ácidos metilhipúricos en orina por encima del BEI.<sup>(13)</sup> En este mismo sentido, en un estudio realizado en Colombia, los autores determinaron los niveles de ácido metilhipúrico en orina en pintores de carros de Bogotá, hallando niveles por encima del BEI en 8 (13 %) trabajadores.<sup>(14)</sup>

En síntesis, el metabolito estudiado está presente en la orina de estos trabajadores, destacando que un 11,4 % presentó niveles del biomarcador por encima del límite permisible. A pesar de contar con buenas condiciones de higiene en el laboratorio, la no observación del uso de los EPP nos deja la interrogante de si los niveles urinarios de ácido metilhipúrico son debido a una alta exposición o al uso incorrecto de los EPP. Como recomendación, se hace pertinente realizar las determinaciones de funcionalismo hepático, renal y pruebas hematológicas con el fin de evaluar posibles daños a la salud.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Park J, Shin KS, Kim Y. Occupational reproductive function abnormalities and bladder cancer in Korea. *J Korean Med Sci.* 2010;2(1):41-5.
2. Rubin SM, Clapp R. Patterns of mortality among Wisconsin Uniroyal tire manufacturing workers. *New Solut.* 2011;21(1):603-20
3. Arana D, Blanco C, Caldes A, Gallego E, Gomez J, Martin P, Mendez M. Agentes químicos en el ámbito sanitario. Madrid: Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación .España; 2010. 40 p.
4. Pérez L, Miranda V. 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. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica [Disertación Grado Químico Farmacéutico]; 2014. p. 106.
5. Caro J, Gallego M, Montero R. Diferentes metodologías para la evaluación de riesgos originados por compuestos orgánicos volátiles en ambientes laborales. *Seguridad y Medio Ambiente.* 2009;113:20-36.
6. Haro J, Vélez N, Aguilar G, Guerrero S, Sánchez V, Muñoz S, Mezones E, Juárez C. Alteraciones hematológicas en trabajadores expuestos ocupacionalmente a mezcla de benceno-tolueno-xileno (btx) en una fábrica de pinturas. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2012;29(2):181-7.
7. Sonnenwirth A, Jaret L. Función renal. En: McNeely M. *Métodos y diagnósticos del laboratorio clínico.* Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1993. p. 459-70.
8. National Institute for Occupational Safety and Health. *Metilhippuric acids in urine, method 8301.2003.* NIOSH manual of analytical methods (NMAM), 4<sup>th</sup> ed. Atlanta: NIOSH. p. 5.
9. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. *Biological exposure indices (BEIs) 2016.* 7<sup>th</sup> ed.. Cincinnati, Ohio: ACGIH; 2016. p. 148.
10. Fonseca P, Heredia J, Navarrete D. Vigilancia médica para los trabajadores expuestos a benceno, tolueno y xileno. Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia. 2008 [Internet] [citado 11 Sep 2014]. Disponible en: <http://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/1737/52088171>.
11. Ley Orgánica de Prevención, Condiciones y Medio Ambiente de Trabajo (LOPCYMAT). 2007. Reglamento Parcial. Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela N° 38.596 del 3 de enero de 2007.
12. Comisión Venezolana de Normas Industriales (COVENIN). Norma 1053-3. Equipos de protección respiratoria. 2003. 2<sup>a</sup> revisión. Caracas, Venezuela: Fondonorma; 2003. p. 25.
13. Cárdenas O, Varona M, Patiño R, Groot H, Sicard D, Tórres M, Pardo D. Exposición a solventes orgánicos y efectos genotóxicos en trabajadores de fábricas de pinturas en Bogotá. *Rev Salud Pública.* 2007;9(2):275-288.
14. Palma M, Briceño L, Idrovo A, Verona M. Evaluación de la exposición a solventes orgánicos en pintores de carros de la ciudad de Bogotá. *Biomédica.* 2015; 35(2):66-76.

---

**Recibido:** 11 de abril de 2019

**Aprobado:** 7 de diciembre de 2019

---

## CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

**COPYRIGHT © 2019:** Franklin Jesús Pacheco Coello

**LICENCIA CREATIVE COMMONS**



Este artículo de la [Revista Cubana de Salud y Trabajo](#) está bajo una licencia [Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional \(CC BY-NC-SA 4.0\)](#). Esta licencia permite el uso distribución y reproducción del artículo en cualquier medio o formato, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso la [Revista Cubana de Salud y Trabajo](#).