

Caracterización por cromatografía de gases-espectrometría de masas del thinner comercialmente disponible en la ciudad de Cartagena

Characterization by gas chromatography-mass spectrometry of the thinner commercially available in the city of Cartagena

Caracterização por cromatografia gasosa - espectrometria de massas do Tíner comercialmente disponível na cidade de Cartagena

Wilson Maldonado, Qco.¹, Katia Noguera Qca.¹, Jesús Olivero, Q.F.^{1*}

Recibido: 17 de agosto de 2012 • Aceptado: 9 de agosto de 2013

Para citar este artículo: Maldonado W, Noguera K, Olivero J. Caracterización por cromatografía de gases-espectrometría de masas del thinner comercialmente disponible en la ciudad de Cartagena. Rev Cienc Salud 2013; 11 (3): 275-286

Resumen

El thinner es uno de los productos de mayor utilización en la industria de las pinturas, lubricantes y pegamentos. Su composición es variable de acuerdo con su uso y calidad. Sin embargo, la exposición crónica es una preocupación debido a que puede afectar órganos principales tales como pulmones, hígado, riñón y glándulas suprarrenales. En este estudio fue caracterizada la composición de varias muestras de thinner, disponibles comercialmente en la ciudad de Cartagena, que fueron recolectadas en diferentes almacenes y analizadas por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC/MS). Los resultados mostraron que no solo la composición, sino también la distribución relativa de los componentes presentes en las muestras son variables. Treinta y dos compuestos fueron detectados, entre los que se encuentran: tolueno, *o*-xileno, *p*-xileno y etilbenceno, con frecuencias de aparición de 91,7, 66,7, 75,0 y 66,7 %, respectivamente. El desconocimiento del riesgo de intoxicación, generado al manipular este tipo de mezclas, puede ser la causa de muchos de los problemas de salud en personas expuestas al thinner, tanto en actividades laborales como domésticas. Una minería de datos mostró la asociación potencial entre los componentes del thinner y manifestaciones clínicas, las cuales incluyen daño renal y hepático, pérdida de cabello, alteraciones hematológicas, dermatitis, ansiedad y problemas de equilibrio, entre otras. En conclusión, el thinner posee gran variabilidad tanto en sus componentes como en

¹ Grupo de Química Ambiental y Computacional. Universidad de Cartagena. Facultad de Ciencias Farmacéuticas. Universidad de Cartagena. Campus de Zaragocilla. Cartagena Bolívar.

* Autor para correspondencia, e-mail: joliverov@unicartagena.edu.co

la proporción relativa de los mismos. Los efectos perjudiciales en la salud por exposición directa o indirecta a estos componentes han sido ampliamente descritos en la literatura.

Palabras clave: Neurotóxico, solvente, exposición ocupacional.

Abstract

The thinner is one of the most widely used products in the industry of paints, lubricants and adhesives. Its composition varies according to its use and quality. However, chronic exposure is a concern, because it can affect major organs such as lungs, liver, kidney and adrenal glands. In this study the composition of several thinner samples commercially available in the city of Cartagena was characterized. Twelve samples were collected in different stores and analyzed by gas chromatography coupled to mass spectrometry (GC/MS). The results showed that not only the composition but also the relative distribution of the components present in the samples are variable. Thirty two compounds were detected, among those toluene, *o*-xylene, *p*-xylene and ethylbenzene, with occurrence frequencies of 91.7, 66.7, 75 and 66.7 %, respectively. The lack of knowledge regarding the risk of poisoning, generated when handling this type of mixtures, may be the cause of many health problems in people exposed to thinner, both in workplace and domestic activities. A data mining showed the potential association between thinner components and clinical manifestations, which include kidney and liver damage, hair loss, haematological disorders, dermatitis, anxiety and balance problems, among others. In conclusion, the thinner has large variability both in terms of components and their relative composition. The adverse health effects of direct or indirect exposure to these components have been widely described in the literature.

Keywords: Neurotoxic, solvent, occupational exposure.

Resumo

O Tíner é um dos produtos de maior utilização na indústria das pinturas, lubrificantes e colas. Sua composição é variável conforme a seu uso e qualidade. No entanto, a exposição crônica é uma preocupação devido a que pode afetar órgãos principais tais como pulmões, fígados, rins e glândulas suprarrenais. Neste estudo foi caracterizada a composição de várias amostras de Tíner, disponíveis comercialmente na cidade de Cartagena. Doze amostras de Tíner foram recoletadas em diferentes lojas e analisadas por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (GC/MS). Os resultados mostraram que não só a composição, mas também a distribuição relativa dos componentes presentes nas amostras são variáveis. Trinta e dois compostos foram detectados, entre os que se encontram: tolueno, *o*-xileno, *p*-xileno e etilbenceno, com frequências de aparição de 91.7, 66.7, 75.0 e 66.7%, respectivamente. O desconhecimento do risco de intoxicação, gerado ao manipular este tipo de misturas, pode ser a causa de muitos dos problemas de saúde em pessoas expostas ao Tíner, tanto nas atividades laborais quanto domésticas. Uma mineração de dados mostrou a associação potencial entre os componentes do Tíner e manifestações clínicas, as quais incluem dano renal e hepático, perda de cabelo, alterações hematológicas, dermatite, ansiedade e problemas de equilíbrio, entre outras. Em conclusão, o Tíner possui grande variabilidade tanto em

seus componentes quanto na proporção relativa dos mesmos. Os efeitos prejudiciais na saúde por exposição direta ou indireta a estes componentes têm sido amplamente descritos na literatura.

Palavras-chave: Neurotóxico, solvente, exposição ocupacional.

Introducción

El thinner comercial es una mezcla de solventes orgánicos aromáticos (1) de color transparente, provenientes de una fracción de la destilación del petróleo (2). La formulación del thinner es variable de acuerdo con su uso y la calidad que se quiera obtener (3). Frecuentemente, contiene cantidades diferentes de tolueno, benceno, xileno, hexano, acetona, isobutil acetato, isobutanol, butilglicol (4) y más de 50 sustancias orgánicas en concentraciones menores al 1 % (1,3,5). No obstante, su principal constituyente es el tolueno (6), que se encuentra en una proporción del 60 al 70 % (1).

En la industria, el thinner tiene un amplio uso para la elaboración de lacas, lubricantes, pinturas, barnices, tintes y pegamentos (7, 4). En los hogares y en el comercio es utilizado principalmente para diluir o 'adelgazar' pinturas (5), limpiar pinceles, paletas y equipos de aspersión (8), y debido a su menor costo es empleado como sustituto de la trementina, un compuesto de origen vegetal (9). Dado el uso frecuente del thinner en diferentes actividades, el contacto ocupacional con este disolvente ocurre desde su proceso de fabricación hasta su utilización (10), por lo cual existe una preocupación creciente por la exposición involuntaria de los trabajadores a este tipo de solvente (5), ya que puede afectar órganos principales como pulmones, hígado, riñón y glándulas renales (11, 12), siendo el tracto respiratorio y la superficie dérmica las principales vías de absorción de este solvente orgánico (13).

La toxicidad específica de cada componente del thinner (tolueno, benceno, acetona, xileno, entre otros) está relacionada con su estructura química. Los efectos narcóticos son comunes para todos los solventes orgánicos y es bien

conocido que su inhalación, en especial en altas concentraciones, evidencia efectos supresores sobre el sistema nervioso central; y la prolongada exposición a sus vapores resulta en encefalopatía tóxica (14), que puede conducir a daños cerebrales irreversibles (1) y aun a la muerte (5,10). Sin embargo, en Colombia existen pocos estudios sobre la composición química y exposición ocupacional al thinner.

Debido a la variabilidad en la composición del thinner comercial, este estudio busca caracterizar diferentes muestras de este solvente obtenidas en varios puntos de distribución en la ciudad de Cartagena (Colombia), con el fin de obtener información acerca de sus principales componentes, y de establecer una relación entre el tipo de thinner y el riesgo asociado con los efectos tóxicos, que se pueden presentar luego de la exposición a esta mezcla.

Metodología

Recolección de las muestras. En este estudio fueron recolectadas doce muestras de thinner, durante el primer semestre de 2011, en diferentes puntos de venta de materiales de construcción en la ciudad de Cartagena (Colombia). Para cada una de las muestras fueron medidos aproximadamente 1,5 ml y depositados en viales con tapas y septum PTFE/silicona. Una vez recolectadas, las muestras fueron transportadas al laboratorio de Química Ambiental y Computacional de la Universidad de Cartagena para su análisis.

Análisis de las muestras. Las muestras de thinner fueron analizadas utilizando un cromatógrafo de gases Agilent 7890A acoplado a un espectrómetro de masas Agilent 5975C, equipado con una columna capilar HP-5MS, con

dimensiones de 30 m de longitud, 0,25 μm de diámetro interno (DI) y 0,25 μm de espesor de la película. Las muestras fueron inyectadas (1 μL) a 250 °C de temperatura en el puerto de inyección, en modo *split*, con una relación 50:1, con las siguientes condiciones en el horno: 35 °C por un minuto, con una rampa de 10 °C/min hasta 65 °C, manteniendo esta temperatura durante un minuto; posteriormente, a 4 °C/min hasta una temperatura de 85 °C por un minuto, luego a 10 °C/min hasta 155 °C por un minuto; y, finalmente, llevado hasta 195 °C con una rampa de 20 °C/min. Helio de alta pureza (99,999 %) fue utilizado como gas de arrastre con un flujo de 1,2 ml/min. Todos los ensayos fueron desarrollados en modo *scan* y el análisis de cada una de las muestras fue realizado por duplicado. Los compuestos fueron identificados utilizando criterios espectroscópicos (interpretación de espectros y búsqueda en bases de datos *nist* 0,8).

Análisis estadístico. Para el tratamiento estadístico de estos resultados fue realizado un análisis *clúster* con el fin de detectar las similitudes

existentes entre la composición de las doce muestras de thinner. Este procedimiento fue llevado a cabo usando Statistica (Versión 10, StatSoft Inc.), adoptando como medida de similitud las distancias euclidianas cuadráticas y el método de agrupamiento de enlace simple (15, 16).

Resultados

Análisis cromatográfico. El número de componentes presentes en las doce muestras de thinner analizadas osciló entre 2 y 22, lo que arrojó como resultado la detección de un total de 36 compuestos diferentes, de los cuales 28 fueron identificados usando la librería de masas espectrales NIST 0,8 (tabla 1).

Análisis clúster. El dendrograma obtenido mediante el análisis *cluster* para las doce muestras analizadas se presenta en la figura 1. Claramente se observan cuatro grupos principales cuando se traza la línea de corte, estos grupos son identificados agrupando la totalidad de las muestras de acuerdo con su composición.

Tabla 1. Frecuencia de los componentes identificados en las doce muestras de thinner

Sustancia	Tiempo de retención (minutos)	Frecuencia absoluta ^a	Rangos porcentuales ^b
Tolueno	4,27	11	5,7-95,7
<i>p</i> -xileno	6,91	9	0,7-49,9
<i>o</i> -xileno	7,53	8	1,9-7,7
Etilbenceno	6,71	8	2,2-10,7
2-butoxietanol	7,93	8	2,7-9,9
Metilciclohexano	3,75	7	0,8-9,8
Etilciclohexano	6,05	5	1,4-2,9
1,1,3-trimetilciclohexano	6,12	5	1,6-4,4
<i>cis</i> -1,3-dimetilciclohexano	4,87	5	2,9-6,8
<i>trans</i> -1,2-dimetilciclohexano	5,28	5	1,3-2,5
2,4-dimetilheptano	5,36	5	2,7-4,5
1-pentanol	4,71	4	2,4-3,0
3-metilheptano	4,79	4	1,5-2,4
Heptano	3,33	4	1,0-1,9
Ciclohexano	2,75	3	0,7-15

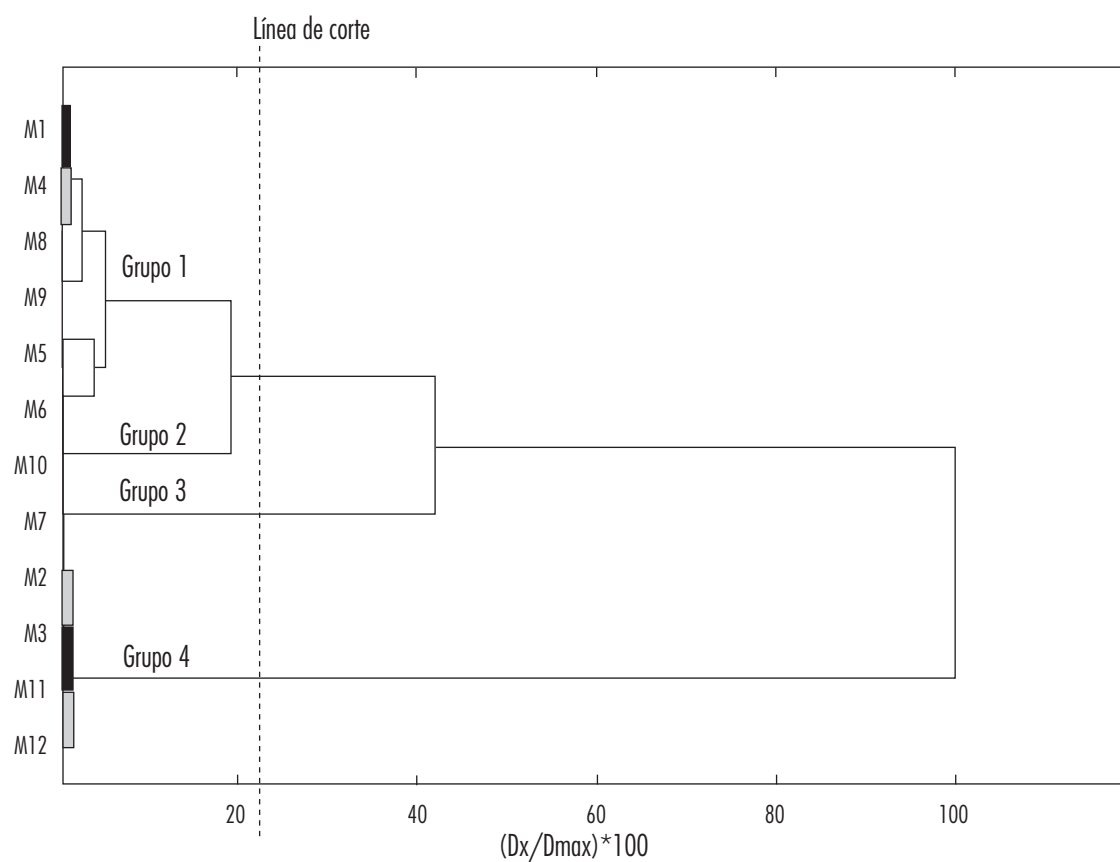
(Continúa)

<i>cis</i> -1,4-dimetilciclohexano	4,90	3	1,1-1,4
1,2,4-trimetilciclopentano	4,09	3	0,6-1,3
1-etil-3-metilbenceno	9,55	3	2,4-21
1-etil-2-metilbenceno	9,59	3	0,8-7,7
1,2,3-trimetilbenceno	9,76	3	1,2-10,1
1,2,4-trimetilbenceno	10,55	3	2,5-22,3
2-metilbutano	1,54	2	0,7-1,5
Metilciclopentano	2,35	2	0,9-2,2
1-etil-2-metilciclopentano	5,16	2	0,9-1,3
<i>trans</i> -1,3-dimetilciclohexano	5,44	2	0,8-0,9
3-metilpentano	0,99	1	0,9
Hexano	1,05	1	1,1
Propilbenceno	9,31	1	4,6
1-etil-4-metilbenceno	10,13	1	5,5

a. Número de veces que el compuesto aparece en las doce muestras de thinner analizadas.

b. Rango de porcentajes en el que aparecen, de acuerdo con el área del pico, cada uno de los compuestos detectados en las doce muestras de thinner.

Figura 1. Dendrograma para la composición de las doce muestras de thinner. Estas son representadas como M1 hasta M12. La línea discontinua muestra el trazado para la formación de los grupos clasificatorios.

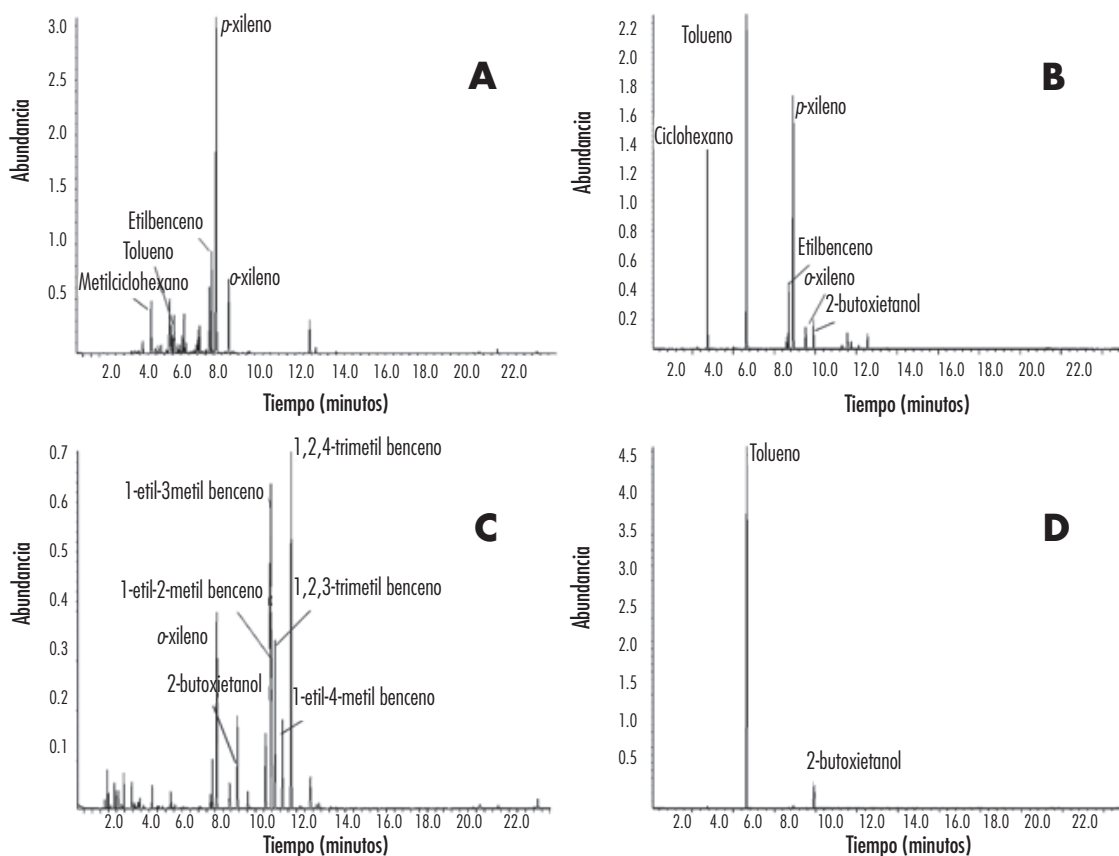


Cuatro grupos de compuestos fueron identificados en el análisis *clúster* (figura 1). El grupo 1, corresponde a aquellas muestras cuya composición presenta de 12 a 22 componentes (muestras 1, 4, 5, 6, 8 y 9), teniendo como constituyente principal el *p*-xileno con proporciones en el rango 35,1 %-49,9 %. Adicionalmente, están presentes en este grupo compuestos tales como el *o*-xileno, etilbenceno, tolueno, y derivados del ciclohexano, como el metilciclohexano, 1,1,3-trimetilciclohexano y etilciclohexano, entre otros (figura 2a). El grupo 2 corresponde a la muestra que presenta once compuestos como constituyentes (muestra 10), para este grupo el *p*-xileno aparece como compuesto principal (figura 2b), en una proporción del 32,7 %, seguido de otros compuestos tales como tolueno (29,1 %), ciclohexano (15,0 %), etilbenceno (6,8 %), 2-butoxietanol (4,4 %) y *o*-xileno en una menor proporción (2,7 %), y derivados del benceno como 1,2,4-trimetilbenceno, 1-etil-3-metilbenceno, 1,2,3-trimetilbenceno y 1-etil-2-metilbenceno en porcentajes aún menores.

El grupo 3 está constituido por la muestra 7, lo cual sugiere que es diferente en cuanto a composición con respecto a las otras. Fueron observados quince compuestos como constituyentes, entre los que se encuentran una mezcla de isómeros tales como el 1,2,4-trimetilbenceno en una proporción del 22,3 %, 1-etil-3-metilbenceno en un 21 %, 1,2,3-trimetilbenceno en un 10 % y *o*-xileno en un 11,8 % (figura 2c). Por último, el grupo 4, corresponde a aquellas que solo presentan de dos a tres componentes (muestras 2, 3, 11, 12), siendo el principal el tolueno (figura 2d) en proporciones entre 88,3 %-90,7 %, seguido por el 2-butoxietanol que corresponde a un 2,7 %-9,9 %. En este grupo, el tolueno presentó la mayor proporción con respecto al área total integrada en el cromatograma para todas las muestras de thinner analizadas.

Los cromatogramas característicos para cada uno de los grupos descritos anteriormente, se muestran en la figura 2.

Figura 2. Cromatogramas característicos de los diferentes grupos de muestras de thinner agrupados de acuerdo con su composición, señalizando los constituyentes principales. A) Grupo 1; B) Grupo 2; C) Grupo 3; D) Grupo 4. Todas las abundancias se encuentran expresadas en el orden de 1×10^7 .



Discusión

Análisis cromatográfico. Los resultados de este estudio evidencian la alta variabilidad en la composición y la proporción de componentes en las muestras de thinner analizadas, siendo los principales constituyentes tolueno, *o*-xileno, *p*-xileno y etilbenceno (frecuencia relativa en el rango de 91,7 %-66,7 %) (tabla 1). Independiente del alto grado de diferencia entre los componentes de cada una de las muestras, el tolueno estuvo presente en once de las doce muestras en un rango de proporción muy amplio, ya sea como constituyente principal (95,7 %), o en una mínima concentración relativa (5,7 %).

Muchos de los componentes mayoritarios encontrados en las doce muestras de thinner analizadas, han sido de especial relevancia toxicológica debido a sus efectos negativos en el sistema nervioso central (6). En principio, los síntomas y signos son reversibles, pero más tarde llegan a no serlo y aumentan con el grado de exposición a los solventes (17). Es conocido que el tolueno, por sus características lipofílicas, muestra una gran afinidad por la mielina, una sustancia rica en lípidos (70 %) que recubre los axones de las neuronas, lo cual podría explicar su rápida concentración en el sistema nervioso central (6). De hecho, el deterioro neurológi-

co está entre los efectos más documentados del tolueno (6,18). Así mismo, la exposición a concentraciones muy altas de este compuesto produce daños hepáticos y renales (13, 19, 20). En este sentido, el thinner representa un riesgo potencial en la salud de las personas expuestas de manera directa o indirecta, al utilizarse este tipo de mezcla de solventes, ya sea en actividades ocupacionales o domésticas.

En general, los componentes del thinner que fueron identificados como mayoritarios incluyen hidrocarburos que poseen un anillo aromático, responsable de aumentar su lipofilidad; por lo que estos compuestos requieren ser metabolizados para incrementar la velocidad de excreción del organismo (21, 22). No obstante, los grupos metílicos en su estructura permiten su oxidación en porcentajes altos (conversión de 95 % de tolueno a alcohol bencílico vía citocromo P450) (23, 24).

Un aspecto importante a resaltar en este estudio fue que no se encontró evidencia de la presencia de benceno en las muestras de thinner analizadas, lo cual constituye un hallazgo prometedor en cuanto a la toxicidad potencial de la mezcla, en especial al considerar que el benceno es considerado un contaminante ubicuo en muchos solventes industriales. La exposición ocupacional a altas dosis de benceno causa leucemia aguda mielóide y no-linfocítica (25), y existe evidencia de los efectos hematotóxicos (26) y su relación con cánceres linfohematopoyéticos (27). No obstante, las poblaciones urbanas en todo el mundo y los fumadores de cigarrillos son rutinariamente expuestos a concentraciones en el aire de benceno en el rango de 1-20 µg/L (28). Teniendo en cuenta todos estos aspectos, la ausencia de benceno en las muestras analizadas, resulta de gran relevancia en salud pública a la hora de determinar la capacidad tóxica de estos solventes de uso común.

Minería de datos. La minería de datos, utilizando el servidor AliBaba (<http://alibaba.informatik.hu-berlin.de/>) y reportes de la literatura, relacionan una serie de efectos causados sobre la salud por la exposición aguda y crónica a los principales componentes hallados en las doce muestras de thinner (tolueno, etilbenceno y xilenos) (figura 3). Aunque estos efectos corresponden a la exposición a dichos componentes de forma individual, las alteraciones en la salud se pueden potencializar en presencia de otros solventes y factores ambientales. Por ejemplo, ha sido descrito que la exposición a mezclas de tolueno, etilbenceno y xilenos pueden acelerar la pérdida de la audición en ambientes con ruido (23, 29-31).

En Latinoamérica, las condiciones laborales de los trabajadores que emplean thinner incrementan el riesgo de exposición y, por lo general, existe asociación con varios de los efectos descritos en la minería de datos. Un estudio desarrollado en México (7) reportó la presencia de tolueno (7-77 %) en 37 muestras de thinner analizadas, siendo este el posible agente causante de alteraciones psíquicas, neurofisiológicas y conductuales detectadas. En una investigación realizada en Colombia, 90 trabajadores con riesgo de exposición a solventes, tales como varsol, thinner, tolueno-acetona, xileno y benceno; reveló un alto grado de exposición directa a los mismos en un 34,4 % del total de la muestra. Adicionalmente, se pudo detectar que los trabajadores expuestos presentaron un incremento en marcadores de genotoxicidad, por encima de los límites permisibles en los metabolitos medidos para benceno, tolueno y xileno (38).

En Colombia, el thinner es comúnmente utilizado como disolvente de pinturas a base de aceite y en la limpieza y el desengrase de piezas mecánicas en talleres automotrices. En la mayoría de los casos, las personas que lo utilizan desconocen la composición y el tipo de riesgo al

Figura 3. Efectos en la salud asociados con la exposición aguda y crónica a los principales componentes del thinner. ↑ Aumenta, ↓ Disminuye. Las citas bibliográficas aparecen como superíndices.



que están expuestos, de tal forma que lo manipulan de forma inadecuada y, frecuentemente, sin ningún tipo de protección (38, 39). En el año 2003, un estudio realizado en dos fábricas de pinturas de la ciudad de Bogotá, mostró que el 37,7 % de sus trabajadores estaban expuestos a thinner; sin embargo, con respecto a personas no expuestas no se encontraron diferencias estadísticas para los biomarcadores genéticos examinados (39). De igual forma, en un estudio de aberraciones cromosómicas realizado en 200 trabajadores (pintores de carros) que estuvieron expuestos a thinner comercial, fue encontrado un aumento estadísticamente significativo en la frecuencia de aberraciones

cromosómicas por genotipos polimórficos en trabajadores expuestos cuando fueron comparados con el grupo control (3).

Actualmente, existe la norma técnica colombiana que establece los requisitos mínimos de calidad que deben cumplir los ‘adelgazadores’ (thinners) empleados para disolver, diluir o adelgazar pinturas y productos afines y, además, los requisitos para su manejo en forma segura (NTC1102). Sin embargo, el año de edición de la norma obligatoria fue 1976 y su primera actualización fue ratificada por el Consejo Directivo solo hasta el 11 de septiembre de 1998, lo que significa que su contenido no responde a las necesidades o exigencias actuales

(40). Las cantidades utilizadas de ese disolvente comercializado, provienen tanto de la producción nacional, a cargo de la planta de aromáticos de Ecopetrol, como de su importación. Es preocupante que en Colombia no existan datos precisos acerca de los efectos nocivos sobre la salud humana generados como consecuencia, directa e indirecta, de la exposición a este tipo de solventes. Además, el hecho de que estos productos son muy fáciles de obtener, sumado a su bajo costo, ponen a los mismos al alcance de la población en general (38).

Conclusiones

La caracterización de doce muestras de thinner de uso industrial y doméstico en la ciudad de Cartagena, permitió la identificación de 32 compuestos, siendo tolueno, *o*-xileno, *p*-xileno y etilbenceno, los más frecuentes (91,7, 66,7, 75,0 y 66,7 %, respectivamente). Es importante resaltar que el benceno no estuvo presente en ninguna de las muestras analizadas, lo cual puede tener relevancia en la toxicidad potencial de las muestras. Aunque los efectos perjudiciales en la salud por exposición directa o indirecta a los componentes del thinner han sido amplia-

mente descritos en la literatura, hasta ahora, en Colombia, es poco lo que se conoce acerca del riesgo potencial por la exposición a estos solventes, es por ello que se deben realizar estudios encaminados a obtener más información acerca de este tema.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Colciencias, Bogotá (Colombia), y a la Universidad de Cartagena, Cartagena (Colombia) por su apoyo financiero (Proyectos: 110745921616, 2009 y 110751929058, 2010); así como también al Programa de Apoyo a Grupos de Investigación de la Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad de Cartagena (2010-2012), y al Programa Nacional para Estudios de Doctorados en Colombia de Colciencias, año 2011, quien soporta a Wilson Maldonado Rojas.

Descargos de responsabilidad

Los autores manifiestan que no existe ningún conflicto de interés que afecte los resultados y los análisis consignados en el texto de este artículo.

Referencias

1. Baydas G, Reiter RJ, Nedzvetskii VS, Yasar A, Tuzcu M, Ozveren F, Canatan H. Melatonin protects the central nervous system of rats against toluene-containing thinner intoxication by reducing reactive gliosis. *Toxicol Lett.* 2003;137:169-174.
2. Garabrant DH, Dumas C. Epidemiology of organic solvents and connective tissue disease. *Arthritis Res.* 2000;2:5-15.
3. Hoyos LS, Carvajal S, Cajas N, Ruíz M, Sánchez A. Chromosome aberrations in workers exposed to organic solvents: Influence of polymorphisms in xenobiotic-metabolism and DNA repair genes. *Mutat Res.* 2009;666(1-2):8-15.
4. Clapp RW, Howe GK, Jacobs MM. Environmental and occupational causes of cancer: A call to act on what we know. *Biomed Pharmacol Ther.* 2007;61:631-639.
5. Yilmaz B, Canpolat S, Sandal S, Akpolat N, Kutlu S, Ilhan N, Kelestimur H. Paint thinner exposure inhibits testosterone synthesis and secretion in a reversible manner in the rat. *Reprod Toxicol.* 2006; 22:791-796.
6. Papageorgiou SG, Karantoni E, Pandis D, Kouzoupis AV, Kalfakis N, Limouris GS. Severe dopaminergic pathways damage in a case of chronic toluene abuse. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009;111:864-867.

7. Jiménez ML, Capella S, Labastida C, Magos GA, Chasin OA. Determinación de la composición de varias muestras de tiner por cromatografía en fase de vapor. *Rev Int Contam Ambient.* 1988;4(001):65-71.
8. Lapsuwatchananon S. Identification of flammable solvent residue on skin by GC/MS [Tesis de Maestría]. [Bangkok, Thailand]: Forensic Sciences, Mahidol University; 2006. p. 8.
9. Katsibiri O, Howe RF. Characterization of the transparent surface coatings on post-Byzantine icons using microscopic, mass spectrometric and spectroscopic techniques. *Microchem J.* 2010;94:14-23.
10. Ilgazli A, Sengul C, Maral H, Ozden M, Ercin C. The effects of thinner inhalation on superoxide dismutase activities, malondialdehyde and glutathione levels in rat lungs. *Clin Chim Acta.* 2004;343:141-144.
11. Ho WS, To EWH, Chan ESY, King WWK. Burn injuries during paint thinner sniffing. *Burns.* 1998;24:757-759.
12. Çakmak A, Ekici A, Ekici M, Arslan M, Iteginli A, Kurtipek E, Kara T. Respiratory findings in gun factory workers exposed to solvents. *Resp Med.* 2004;98(1):52-56.
13. ASTDR Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for toluene. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2000.
14. Tsatsakis AM, Dolapsakis G, Troulakis G, Christodoulou R, Relakis K, Trikili N, Michalodimitrakis MN. Fatal and non-fatal outcome by accidental intoxication with paint thinner. *J Clin Forensic Med.* 1997;4:133-138.
15. Guidi L, Ibanez F, Calcagno V, Beaugrand G. A new procedure to optimize the selection of groups in a classification tree: Applications for ecological data. *Ecol Model.* 2009;220(4):451-461.
16. Lambrakis N, Antonakos A, Panagopoulos G. The use of multicomponent statistical analysis in hydrogeological environmental research. *Water Res.* 2004;38(7):1862-1872.
17. Näsänen R, Kaukiainen A, Heroc V, Päällysaho J, Müllera K, Haric R, Akilaa R, Sainio M. Effects of long-term occupational solvent exposure on contrast sensitivity and performance in visual search. *Environ Toxicol Phar.* 2005;19:497-504.
18. Yücel, M. Takagi, M. Walterfang, M. Lubman, DI. Toluene misuse and long-term harms: A systematic review of the neuropsychological and neuroimaging literature. *Neurosci Biobehav R.* 2008;32:910-926.
19. Fracasso ME, Doria D, Battista G, Carrieri M, Lovreglio P, Ballini A, Soleo L, Tranfo G, Manno M. Low air levels of benzene: Correlation between biomarkers of exposure and genotoxic effects. *Toxicol Lett.* 2010;192(1):22-28.
20. Tardif R, Laparé S, Plaa GL, Brodeur J. Effect of simultaneous exposure to toluene and xylene on their respective biological exposure indices in humans. *INT Arch Occ Env Health.* 1991;63(4):279-284.
21. Canadian Centre for Occupational Health and Safety. Health Effects of Toluene [internet]. 2008. [citado 2011 ene 23]. Disponible en: http://www.ccohs.ca/oshanswers/chemicals/chem_profiles/toluene/health_tol.html.
22. Brautbar N, Williams II J. Industrial solvents and liver toxicity: Risk assessments, risk factors and mechanisms. *Int J Hyg Environ Health.* 2002;205:479-491.
23. Lewis DV, Sams C, Loizou GD. A quantitative structure-activity relationship analysis on a series of alkyl benzenes metabolized by human cytochrome P4502E1. *J Biochem Mol Toxic.* 2003;17(1):47-52.
24. Nakajima T, Wang R, Elovaara E, Gonzalez F, Gelboin H, Raunio H, Pelkonen O, Vainio H, Aoyama T. Toluene metabolism by cDNA-Expressed human hepatic cytochrome P450. *Biochem Pharmacol.* 1997;53(3):271-277.
25. IARC. Chemical Agents and Related Occupations, Volume 100 F. A Review of Human Carcinogens, Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2012.
26. Lan Q, Zhang L, Li G, Vermeulen R, Weinberg RS, Dosemeci M, et al. Hematotoxicity in workers exposed to low levels of benzene. *Science.* 2004;306(5702):1774-1776.
27. Schnatter AR, Glass DC, Tang G, Irons RD, Rushton L. Myelodysplastic syndrome and benzene exposure

- among petroleum workers: an international pooled analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(22):1724-1737.
28. Weisel CP. Benzene exposure: an overview of monitoring methods and their findings. *Chem Biol Interact.* 2010;184:58-66.
 29. Campo P, Maguin K, Gabriel S, Möller A, Nies E, Solé MD, et al. Combined exposure to noise and ototoxic substances. Luxembourg: European Agency for Safety and Health at Work. 2009. DOI:10.2802/16028.
 30. Chang SJ, Chen CH, Lien CH, Sung FC. Hearing Loss in Workers Exposed to Toluene and Noise. *Environ Health Persp.* 2006;114(8):1283-1286.
 31. Sliwiska M, Zamysłowska E, Szymczak W, Kotyło P, Fiszer M, Wesolowski W, Pawlaczyk M. Exacerbation of noise-induced hearing loss by co-exposure to work place chemicals. *Environ Toxicol Phar.* 2005;19(3):547-553.
 32. Faust RA. Toxicity summary for toluene. Tennessee: Oak Ridge Reservation Environmental Restoration Program; 1994a.
 33. Viaene MK. Overview of the neurotoxic effects in solvent-exposed workers. *Arch Public Health.* 2002;60:217-232.
 34. ASTDR Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for xylene. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2007a.
 35. Faust RA, Forsyth CS. Toxicity summary for xylene. Tennessee: Oak Ridge Reservation Environmental Restoration Program; 1994b.
 36. United State Department of Labor. Occupational Safety and Health Guideline for Ethyl Benzene [internet]. 2010. [citado 2010 dic 14]. Disponible en: <http://www.osha.gov/SLTC/healthguidelines/ethylbenzene/recognition.html#healthhazard>
 37. ASTDR Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for ethyl benzene. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2007b.
 38. Torres CH, Varona ME, Lancheros A, Patiño RI, Groot H. Evaluación del daño en el ADN y vigilancia biológica de la exposición laboral a solventes orgánicos. *Biomédica.* 2008;28:126-138.
 39. Cárdenas O, Varona M, Patiño RI, Groot H, Sicard D, Tórres MM, et al. Exposición a solventes orgánicos y efectos genotóxicos en trabajadores de fábricas de pinturas en Bogotá. *Rev Salud Pública.* 2007;9(2):275-288.
 40. Ministerio de Comercio, Industria y Turismo. Estudio sobre normas técnicas oficiales y obligatorias y su derogatoria [internet]. (2003) [citado 2010 ene 23]. Disponible en: <http://www.mincomercio.gov.co/econtent/documentos/comercio/direction0209.htm>.