

# Ácido trans, trans mucónico y perfil hepático, hematológico y renal en trabajadores expuestos a benceno.

*Trans, trans muconic acid and hepatic, renal and hematological profile in workers exposed to benzene.*

Judith Negrin<sup>1</sup>, Yalitza Aular<sup>1,2,4</sup>, Yolima Fernández<sup>1,3,4</sup>, Sofía Piñero<sup>5</sup> & Gabriela Romero<sup>5</sup>

## Resumen

El benceno es un hidrocarburo frecuentemente utilizado en la industria química, considerado de alto riesgo toxicológico, por lo que el monitoreo biológico de los trabajadores expuestos es una importante medida para la prevención de la intoxicación ocupacional. El objetivo fue evaluar los niveles de ácido trans, trans-mucónico (t,t-MA) en orina como indicador biológico de exposición a benceno y el perfil hepático, hematológico y renal en trabajadores de gasolineras de San Felipe, estado Yaracuy. Se realizó un estudio de diseño no experimental, tipo descriptivo, correlacional, transversal y de campo; participaron 41 trabajadores expuestos (E) al benceno y 31 trabajadores no expuestos (NE). La determinación del biomarcador se realizó mediante la técnica de cromatografía líquida de alta eficiencia en orina tomada al final de la jornada laboral, y los parámetros hematológicos y bioquímicos en muestras de sangre completa y suero. Los resultados mostraron valores de t,t-MA significativamente mayores en E comparados con los (NE) (3,00 vs. 0,23 mg/g creatinina), correlación significativa entre los valores de t,t-MA de los E con el tiempo de exposición ( $r = 0,565$ ;  $p < 0,001$ ). Los valores de transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina estuvieron dentro del rango de referencia en los E, a excepción de gamma glutamil transferasa y creatinina, que fueron estadísticamente superiores a los NE. Los parámetros hematológicos se observaron dentro del rango de referencia, sin diferencias entre los grupos. En conclusión, se observó aumento de los valores de t,t-MA en los E, correlacionados con el tiempo de exposición, sin alteraciones hepáticas, hematológicas y renales.

**Palabras clave:** industria química, benceno, exposición ocupacional.

## Abstract

Benzene is a hydrocarbon frequently used in the chemical industry and considered to have high toxicological risk. For this reason, biological monitoring of exposed workers is an important preventive measure. The purpose of this study was to evaluate urinary trans, trans-muconic acid levels (t,t-MA) as a biological indicator of benzene exposure and associated hepatic, renal and hematological profiles in workers at a gas station in San Felipe, Yaracuy State, using a cross-sectional study design. Forty-one benzene exposed (E) workers and 31 non-exposed workers (NE) voluntarily participated. Measurement of urinary t,t-MA was performed post-shift, and analyzed by high efficiency liquid chromatography technique (HPLC). Routine blood samples were obtained to determine the hematological and biochemical parameters. Results showed t,t-MA levels were significantly higher in E versus NE workers (3.00 vs. 0.23 mg/g creatinine) and a positive significant correlation with exposure time was observed in E workers ( $r=0,565$ ;  $p<0,001$ ). Transaminases, alkaline phosphatase and bilirubin were within the reference range in E); gamma glutamyl transferase and creatinine levels, however, were significantly higher than in NE. Hematological profiles were all within the reference range, with no statistically significant differences between E and NE. In conclusion increasing values of t, t-MA in exposed workers correlated with exposure time, but no liver, blood and kidney impairment was observed.

**Keywords:** chemical industry, benzene, occupational exposure.

<sup>1</sup>Maestría en Toxicología Analítica. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. judithmac280@gmail.com

<sup>2</sup>Departamento de Farmacología. Escuela de Ciencias Biomédicas y Tecnológicas. yaularz@gmail.com

<sup>3</sup>Departamento de Investigación y Desarrollo Profesional. Escuela de Bioanálisis. yfernandez06@gmail.com

<sup>4</sup>Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo.

<sup>5</sup>Unidad de Toxicología Molecular. gaby32004@yahoo.com; sofia victoria08@hotmail.com

## Introducción

El benceno es un hidrocarburo monoaromático con características físico químicas que le confieren la capacidad de disolver y dispersar con facilidad una gran cantidad de compuestos, por lo que es ampliamente usado para mejorar los procesos de producción en diversas actividades industriales, tales como la fabricación de pinturas, colas o adhesivos, desengrasantes, agentes limpiadores, en la producción de polímeros, plásticos, textiles, productos agrícolas, farmacéuticos, operaciones en refinerías y estaciones de servicio (Santolaya, 2003 y Pereira, Cezar-Vaz, Capa Verde & de Oliveira, 2013).

En relación a las estaciones de servicio, el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo - INSHT (2004) ha señalado que los trabajadores de estos establecimientos realizan diferentes operaciones además de expender gasolina, tales como ventas de alimentos, cambios de aceite, lavado y engrase de autos; sin aplicar las correspondientes medidas preventivas, aumentando así la exposición a benceno.

Así mismo, algunos autores han mostrado que el benceno, debido a su propiedad de evaporarse rápidamente, además de absorberse con facilidad y poseer gran afinidad por el tejido adiposo (Santolaya, 2003), puede ocasionar daños al medio ambiente y a la salud (Moreno, 2003).

Entre los efectos tóxicos a la salud por exposición ocupacional al benceno, se han señalado hepatotoxicidad (Pérez *et al*, 2006), daños al sistema nervioso central, alteraciones respiratorias, renales, gastrointestinales, inmunológicas y hematológicas, con graves cambios a nivel de la médula ósea en exposición crónica (Fonseca, Heredia & Navarrete, 2007).

Todos estos efectos a la salud como consecuencia de su utilización, constituyen una preocupación en el ámbito mundial, debido a que afectan millares de personas que día a día se encuentran expuestas en ambientes laborales donde es usual que la concentración de benceno se encuentre entre 100-1500 mg/m<sup>3</sup>, lo que explica su presencia en el organismo de trabajadores expuestos; y que luego de su absorción sea transformado en diferentes metabolitos que son eliminados por la orina, entre ellos el ácido S-fenilmercaptúrico y t,t-MA, siendo este último de mucha importancia para evaluar exposición y control a bajas concentraciones de benceno (Centro Nacional de Condiciones de Trabajo, 2006 y Carrieri *et al*, 2010).

Así mismo, De Paula, Silveira, Junqueira & Leite (2003), con la finalidad de evaluar el t,t-MA como biomarcador de exposición a benceno, en un grupo de trabajadores expuestos y no expuestos y su relación con factores individuales como la edad, sexo, el hábito de fumar y alcohólico de los grupos en estudio; observaron una correlación positiva entre los niveles del biomarcador y la edad (rangos entre los 18 y 25 años y mayores de 36 años) y, entre el biomarcador y el hábito tabáquico en los individuos expuestos.

Además, el análisis de muestras de orina y sangre de trabajadores expuestos a benceno, ha mostrado una correlación negativa y significativa entre los valores de t,t-MA urinario y los valores de hemoglobina, volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM), hematocrito, y que la anemia fue el parámetro más frecuente en la población en estudio (Wiwanitkit, Soogarun & Suwansaksri, 2007).

Posteriormente, Pesatori *et al* (2009), en una investigación con 153 trabajadores expuestos a bajos niveles de benceno y 50 no expuestos; mostraron que los valores de eosinófilos eran inversamente proporcionales a la exposición a benceno sólo entre los fumadores, y los valores de basófilos estaban aumentados a mayor tiempo de exposición.

En Venezuela, se desconoce la cantidad exacta de trabajadores expuestos a solventes como el benceno y según los reportes de morbilidad del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales - IVSS, los efectos tóxicos de estas sustancias ocupan el quinto lugar entre los motivos de consulta por la División de Medicina del Trabajo del IVSS (Escalona, Yanes & Feo, 1995). Así mismo, en las estadísticas nacionales del Instituto Nacional de Prevención, Salud y Seguridad Laboral (INPSASEL, 2004), las patologías por riesgos químicos ocupaban el segundo lugar con 9,9%, de los cuales 2,3% correspondían a patologías por solventes. Además, en el país se observa cada día el incremento de trabajadores de estaciones de servicio expuestos a benceno, afectados por diferentes patologías.

Tomando en consideración lo antes expuesto, se decide evaluar los niveles de t,t-MA en orina como indicador biológico de exposición a benceno y el perfil hepático, hematológico y renal en trabajadores de estaciones de servicio de San Felipe, estado Yaracuy a fin de obtener información sobre las condiciones de exposición laboral en esos establecimientos, lo que contribuiría a establecer formas sistemáticas de aproximarse a una prevención efectiva de los riesgos

de la exposición, así como al cumplimiento de medidas de protección personal y la realización de evaluaciones periódicas (Albiano, 2010).

### Sujetos y métodos

Se trató de una investigación de diseño no experimental, de tipo descriptivo, correlacional, transversal, de campo (Arias, 2006). La población estuvo constituida por los trabajadores de las diez (10) gasolineras del municipio San Felipe, estado Yaracuy. La muestra fue recolectada en el periodo del 10 al 31 de mayo de 2012 y se conformó con 42 trabajadores (grupo expuesto) que cumplieron con los criterios de inclusión: 1) trabajadores de ambos sexos mayores de 18 años, 2) tener más de 5 años trabajando en estaciones de servicio y 3) que aceptaran a través de un consentimiento informado (Ministerio del Poder Popular para Ciencia, Tecnología e Innovación, 2008), participar en el estudio. Se excluyeron aquellos individuos con menos de cinco años trabajando en estaciones de servicio, que presentaran antecedentes de hipertensión, diabetes, enfermedad renal o hepatitis y por último aquellas que cumplieran algún tratamiento que pudiera interferir en la determinación de los parámetros hepáticos, renales y hematológicos evaluados. Así mismo, se incluyó un grupo de referencia de 31 individuos cuya actividad laboral no estaba asociada con solventes orgánicos, con características de edad y criterios de exclusión fueran similares a las del grupo expuesto.

Se les aplicó a los trabajadores que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión, una encuesta validada por el juicio de los expertos con datos sociodemográficos tales como edad, sexo, tiempo laborando en estaciones de servicio, uso de equipos de protección personal, hábitos tabáquico y alcohólico.

Se le informó a los trabajadores que participaron en el estudio, que dos días antes de la toma de muestra de sangre, no debían ingerir alcohol y mantenerse en ayunas el día de la misma.

Posteriormente, se extrajeron, cumpliendo las reglas de asepsia y antisepsia, 15 ml de sangre a cada trabajador, al comienzo de la jornada de trabajo (Conferencia Americana de Higienistas Industriales Gubernamentales - ACGIH, siglas en inglés, 2005) se colocaron 5 ml de sangre en tubo con dos gotas de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) como anticoagulante, para el análisis de la hematología completa y las plaquetas, y 10 ml en tubo estéril sin

anticoagulante para obtener suero, el cual se utilizó para las determinaciones bioquímicas de transaminasa glutámico oxalacética (TGO), transaminasa glutámico pirúvica (TGP), gamma glutamil transferasa (GGT), fosfatasa alcalina (FA), bilirrubina total (BT), bilirrubina directa (BD), bilirrubina indirecta (BI) y creatinina en sangre, las muestras fueron trasladadas al laboratorio en una cava refrigerada. Todas las muestras de sangre fueron procesadas el mismo día de la extracción.

Además, se colectaron 50 ml de orina de cada trabajador, en un envase de polietileno estéril, al final de la jornada de trabajo (ACGIH, 2005), que fueron repartidas en alícuotas y preservadas en congelación hasta el momento de su análisis.

### Determinación de perfil hematológico y hepático

Para el análisis de perfil hematológico se empleó el equipo automatizado de hematología marca Cell-Dyn modelo 1700, y observación al microscopio de frotis sanguíneo previa coloración con giemsa. El método analítico para la medida de enzimas hepáticas y bilirrubina total, directa e indirecta fue el recomendado por Wiener Lab® (2000a) y para la GGT se empleó el kit comercial de Biosystems, S.A. (1995). Finalmente, para la determinación de creatinina se realizó basado en el método descrito por Jaffe a través de kit comercial de Wiener Lab® (2000b). Para realizar las lecturas, se utilizó un analizador semi automático de química sanguínea espectrofotómetro marca Stat fax modelo 4500.

### Determinación de ácido trans, trans-mucónico (t, t-MA)

El ácido t,t-MA, se separó de la muestra de orina mediante la técnica de Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (HPLC) - UV. Las muestras fueron sometidas a una extracción en fase sólida con un sistema de intercambio aniónico, cartuchos CUNAX (UCT), siguiendo el método del INHST de España (2006). El ácido t,t-mucónico contenido en la disolución eluída se analizó en un cromatografo Perkin Elmer, serie 200, Columna ODS 120mm x 4,5  $\mu$ m, con detector ultravioleta a 259 nm; en corrida isocrática ácido acético:metanol (70:30), flujo de 0,7 ml/min. Todos los reactivos utilizados fueron grado HPLC (J.T Baker). La concentración del metabolito fue determinada por interpolación en una curva de calibración ( $R^2$  0.987) [concentración ( $\mu$ g.L<sup>-1</sup> t,t-MA) en función del área ( $\mu$ V.s)], preparada en un pool de orinas de personas no expuestas, al que se agregó ácido t,t-MA, 99%, Sigma-

Aldrich, en concentraciones del rango de interés (0,05 mg.L<sup>-1</sup> – 10 mg.L<sup>-1</sup>). La determinación de creatinina urinaria se realizó mediante el método colorimétrico de Wiener Lab<sup>®</sup>, la cuantificación de este parámetro permitió la corrección los niveles de excreción de t,t-MA de cada individuo. Se tomó como índice biológico de exposición (BEI) de t,t-MA 500 ug/g creatinina (0,5 mg/g de creatinina), propuesto por la Conferencia Americana de Higienistas Industriales, en adultos con exposición ocupacional (ACGIH, 2010).

### Análisis Estadístico

Los resultados fueron presentados como media  $\pm$  DS, mediana, valores absolutos y porcentajes y analizados estadísticamente utilizando el paquete estadístico SPSS versión 18.0, cuando las variables en estudio presentaban una distribución normal, se utilizó la t student para comparar las variables y el test de pearson para las correlaciones. Cuando las variables no siguieron una distribución normal, se aplicaron estadísticos no paramétricos: U de Mann Whitney para diferencias entre grupos y Spearman para correlacionar las variables en estudio. Para establecer la asociación entre variables se utilizó el chi cuadrado de pearson. Se empleó un nivel de significancia de 95% (SPSS, 2007).

### Resultados

El grupo expuesto estuvo distribuido en 37 (88,1%) hombres y 5 (11,9%) mujeres, mientras que el grupo no expuesto en 24 (77,4%) hombres y 7 (22,6%) mujeres. La edad de ambos grupos estuvo comprendida entre 18 y 60 años con valores promedio de 38,70 $\pm$ 11,14 para los hombres y 40,4 $\pm$ 5,68 para las mujeres, en el grupo expuesto y de 33,16 $\pm$ 10,40 en los hombres y 42,4 $\pm$ 9,7 en las mujeres, en el grupo no expuesto.

En relación a los hábitos tabáquicos y alcohólicos, se observó que el hábito alcohólico predomina en ambos grupos (Tabla N° 1).

De acuerdo al tiempo de exposición la distribución de participantes del grupo expuesto presentó mayor frecuencia en el rango entre 11 a 20 años de exposición con 19 (45,2%), seguido del rango 5 a 10 años con 14 (33,3%) y 21 a 30 años con 9 (21,4%).

Con relación al uso de equipos de protección personal se evidenció que 38 (90,5%) de los trabajadores expuestos manifestaron hacer uso de los mismos.

En cuanto a los valores de t,t-MA de los grupos en estudio se encontraron valores promedio superiores en el grupo expuesto (4,21 $\pm$ 3,91 mg/g creatinina) en comparación con el grupo no expuesto (0,32 $\pm$ 0,25 mg/g creatinina). El análisis estadístico de los datos para determinar la diferencia entre los grupos, utilizando la prueba U de Mann-Whitney, debido a la distribución no paramétrica de los datos, mostró una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre los grupos (Tabla N° 2).

En relación a los parámetros bioquímicos estudiados, se observó que los valores promedios de TGO, TGP, FA, BT, BD, BI, fueron significativamente ( $p < 0,001$  y  $p < 0,01$ ) más altos en los trabajadores expuestos con respecto a los no expuestos. Sin embargo, se mantuvieron dentro del rango de referencia a excepción de los valores de GGT, y creatinina en sangre que mostraron valores por encima del rango de referencia con diferencia estadísticamente significativa con respecto a los no expuestos (Tabla N° 3).

Los parámetros hematológicos de los grupos expuesto y no expuesto mostraron valores dentro del rango de referencia sin diferencias estadísticamente significativas entre ellas ( $p > 0,05$ ).

Al correlacionar los valores de t,t-MA con el tiempo de exposición se evidenció una correlación positiva estadísticamente significativa ( $r = 0,565$ ;  $p < 0,001$ ) al aplicar el coeficiente de correlación de Rho Spearman.

Tabla N° 1. Distribución de los grupos en estudio según hábitos tabáquico y alcohólico

Hábito	Si/No	Expuestos Frecuencia (%)	No Expuestos Frecuencia (%)
Tabáquico	Si	15 (35,7)	7 (22,6)
	No	27 (64,3)	24 (77,4)
Alcohólico	Si	35 (83,3)	23 (74,2)
	No	7 (16,7)	8 (25,8)
<b>Total</b>		<b>42 (100)</b>	<b>31 (100)</b>

Fuente: Datos obtenidos de la investigación, 2012

Tabla N° 2. Valores de t,t-MA en los grupos de estudio

Parámetro	Estadístico	Expuesto (n=42)	No Expuesto (n=31)	P
t,t-MA (mg/g cret.)	Media±DS	4,21±3,91	0,32±0,25	0,000*
	Mediana	3,00	0,23	
	Rango	(0,04- 14,96)	(0,01- 0,87)	

DS: Desviación estándar

\*Prueba U de Mann-Whitney: p&lt;0,001

Fuente: Datos obtenidos de la investigación, 2012

Tabla N° 3. Valores promedios de los parámetros bioquímicos en los grupos de estudio

Parámetro	Expuestos X ± DS	No expuestos X ± DS	T	P
TGO (U/L) <sup>▲</sup>	28,21±10,99	13,67±4,75	7,450	0,000***
TGP(U/L) <sup>*</sup>	27,76±10,85	13,54±4,47		0,000***
FA (U/L) <sup>▲</sup>	99,19±30,76	80,06±29,52	3,383	0,001**
GGT(U/L) <sup>▲</sup>	55,88±17,97	27,90±12,49	5,713	0,000***
Bilirrubina total (mg/dl) <sup>▲</sup>	0,97±0,20	0,76±0,21	4,259	0,000***
Bilirrubina directa (mg/dl) <sup>▲</sup>	0,50±0,18	0,38±0,14	3,048	0,003**
Bilirrubina indirecta (mg/dl) <sup>▲</sup>	0,47±0,16	0,37±0,11	2,919	0,005**
Creatinina en sangre (mg/dl) <sup>▲</sup>	1,78±0,86	1,12±0,43	3,911	0,000***

TGO Transaminasa Glutámico Oxalacética, TGP Transaminasa Glutámico Pirúvica, GGT gamma glutamil transpeptidasa, FA Fosfatasa Alcalina

▲Prueba T de Student; \*\*\*p&lt;0,001 y \*\*p&lt;0,01

\*U de Mann-Whitney

Fuente: Datos obtenidos de la investigación, 2012

La asociación de los valores de t,t-MA con hábitos tabáquicos, alcohólicos y uso de equipos de protección personal, en el grupo expuesto no fue estadísticamente significativa (p>0,05) empleando el chi<sup>2</sup> de Pearson.

Por otra parte, al relacionar los niveles de t,t-MA con los parámetros bioquímicos TGO, TGP, FA, BT, BI, GGT, se observó una correlación positiva estadísticamente significativa (p< 0,001, p<0,01 y p<0,05), excepto en la B.D y creatinina en sangre (Tabla N° 4).

Tabla N° 4. Relación parámetros bioquímicos con niveles de t,t-MA

Parámetro	R	P
TGO (U/L) <sup>▲</sup>	0,543	0,000***
TGP(U/L) <sup>*</sup>	0,633	0,000***
Fosfatasa alcalina (U/L) <sup>▲</sup>	0,346	0,003**
G-GT(U/L) <sup>▲</sup>	0,269	0,023*
Bilirrubina total (mg/dl) <sup>▲</sup>	0,330	0,005**
Bilirrubina directa (mg/dl) <sup>▲</sup>	0,170	0,154
Bilirrubina indirecta (mg/dl) <sup>▲</sup>	0,293	0,012*
Creatinina en sangre (mg/dl) <sup>▲</sup>	-0,041	0,732

TGO Transaminasa Glutámico Oxalacética, TGP Transaminasa Glutámico Pirúvica, G-GT gamma glutamil transpeptidasa

▲Coficiente de correlación de Pearson

\*Coficiente de correlación de Spearman. \*\*\*p&lt; 0,001, \*\*p&lt;0,01 y \*p&lt;0,05

Fuente: Datos obtenidos de la investigación, 2012

Finalmente, al aplicar la prueba de coeficiente de correlación de Pearson para relacionar los valores de t,t-MA y los parámetros hematológicos no se encontró correlación estadísticamente significativa entre dichas variables.

## Discusión

El benceno es un hidrocarburo frecuentemente utilizado en la industria química, considerado de alto riesgo toxicológico, por lo que el monitoreo biológico de los trabajadores expuestos es una importante medida para la prevención de la intoxicación ocupacional. En el presente estudio, con la finalidad de evaluar los niveles de t,t-MA y su relación con el perfil hepático, hematológico y renal en trabajadores de estaciones de servicio de San Felipe, estado Yaracuy, participaron 73 trabajadores (42 expuestos y 31 no expuestos), 60 hombres y 13 mujeres, con rango de edades entre 18 y 60 años; coincidiendo con lo reportado por De Paula *et al* (2003), en un estudio para evaluar los niveles de t,t-MA urinario como biomarcador de exposición a benceno, en el cual participaron 98 hombres y 65 mujeres, con edades similares y donde la mayoría de la muestra en estudio (expuestos y no expuestos) era del género masculino, sin correlación entre los niveles de t,t-MA y el género.

En este estudio, se pudo evidenciar que los valores urinarios del biomarcador fueron significativamente más elevados en los trabajadores expuestos a benceno en las estaciones de servicio en comparación a los no expuestos. Además, dichos valores en los trabajadores expuestos estuvieron por encima del índice biológico de exposición según la ACGIH (2010) (500 µg/g creatinina o 0,5 mg/g creatinina), coincidiendo con lo reportado por Tranfo, Paci & Sisto (2008) y Menezes, Balbao, Pereira & Martins (2008), quienes observaron diferencias significativas entre los grupos expuesto y los no expuesto, confirmando así que el t,t-MA es un biomarcador sensible para evaluar la exposición a bajas concentraciones de benceno. Así mismo, al relacionar los valores t,t-MA con el tiempo de exposición se pudo observar que existe una correlación positiva estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) indicando, que a mayor tiempo de exposición al benceno mayor serán los niveles de t,t-MA.

En la presente investigación al asociar los valores de t,t-MA con hábitos tabáquicos, consumo de alcohol y equipos de protección personal, no se observó asociación en los grupos en estudio. Resultados similares, fueron observados por Martins & Pereira (2004), en un estudio

para evaluar el mejor tiempo de recolección de muestras de orina para monitoreo de trabajadores expuestos a benceno y la influencia del hábito tabáquico y alcohólico; ellos no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de t,t-MA en fumadores y no fumadores, sugiriendo que estos resultados pudieron ser debido a los pocos fumadores del grupo expuesto, lo que coincide con este estudio, puesto que tanto el número de fumadores en expuestos y no expuestos fue bajo.

En contraste, Menezes *et al* (2008) y Lovreglio *et al* (2011) cuyos estudios evaluaron la influencia del hábito de fumar sobre la excreción urinaria de t,t-MA, encontraron valores significativamente mayores en fumadores con respecto a los no fumadores, pero no observaron correlación entre el biomarcador y el número de cigarrillos fumados por día.

Así mismo, De Paula *et al* (2003) observaron correlación positiva baja entre los niveles de t,t-MA y el hábito tabáquico, ( $p < 0,004$ ), cuando compararon individuos expuestos ocupacionalmente a benceno, fumadores y no fumadores. Además, en los fumadores se observó que el número de cigarrillos fumados diariamente no mostró influencia significativa a concentraciones elevadas del tóxico. Sin embargo, Wiwanikit, Soogarun & Suwansaksri (2007) mostraron niveles de t,t-MA nueve veces mayores, en individuos fumadores con relación a los no fumadores. Estos mismos autores sugieren que el número de cigarrillos fumados o el modo como es aspirado puede influir en los resultados, pues voluntarios participantes de ese estudio manifestaron no tragar el humo, a pesar de fumar más de 20 cigarrillos por día, lo que está en concordancia con lo señalado por Scherer, Renner & Meger (1998), quienes sugieren que la dosis interna de benceno puede variar ampliamente entre fumadores, en función del volumen humo tragado y el intervalo de fumadas, afectando significativamente la excreción urinaria de sus productos de biotransformación.

Con relación al hábito alcohólico, Martins & Pereira (2004) observaron influencia significativa del alcohol sobre los valores urinarios de t,t-MA, y los consumidores de alcohol mostraron valores del biomarcador más bajos con relación a los no consumidores en muestras post jornadas, que probablemente es debido a la inhibición de algunas enzimas que participan en el metabolismo del benceno. Sin embargo, en el presente estudio no se observó asociación estadística.

Los parámetros bioquímicos mostraron valores estadísticamente más elevados en el grupo de expuesto, sin embargo, todos estuvieron dentro del rango de referencia, a excepción de la GGT y la creatinina en sangre que presentaron valores superiores al de referencia en grupo expuesto. Con respecto a los parámetros hematológicos, todos estuvieron dentro del rango de referencia y sin diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

Al relacionar los niveles de t,t-MA con los parámetros bioquímicos (TGO, TGP, FA, BT, BD, BI, GGT y creatinina en sangre), se observó una correlación estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,01$  y  $p < 0,05$ ) en todos los parámetros excepto BT y creatinina en sangre. Estos resultados coinciden con Wiwanitkit *et al* (2007) y Pérez *et al* (2006) en cuyos estudios mostraron que los trabajadores expuestos a benceno presentaban alteraciones hepáticas sin alteraciones hematológicas, lo que confirma que el hígado es un órgano más vulnerable a la acción de los hidrocarburos volátiles que la médula ósea.

## Conclusiones

En el presente estudio se evidenció que los valores urinarios de t,t-MA estaban por encima del índice biológico de exposición. Así mismo, fueron significativamente mayores en el grupo expuesto con respecto al no expuesto y mostraron una correlación positiva estadísticamente significativa con el tiempo de exposición, corroborando la importancia de la evaluación periódica de los trabajadores expuestos a benceno para asegurar que los parámetros de riesgo están dentro de los valores referenciales y verificar las condiciones de salud de los mismos.

Tomando en consideración lo antes expuesto y que los resultados en relación a los hábitos tabáquicos y alcohólicos, no son suficientes para determinar la dimensión real en que estos factores pueden interferir los niveles urinarios de t,t-MA, y que la literatura relativa al tema es contradictoria y escasa, se justifica planificar futuras investigaciones con mayor número de participantes para contribuir a clarificar la influencia de estos hábitos en los individuos expuestos al benceno en estaciones de servicio.

## Referencias Bibliográficas

- Albiano, N. (2010). *Toxicología Laboral: Criterios para la vigilancia de los trabajadores expuestos a sustancias químicas y peligrosas*. (Superintendencia de Riesgos de trabajo). Recuperado de [http://biblioteca.srt.gob.ar/Publicaciones/2011/Toxicologia\\_Laboral.pdf](http://biblioteca.srt.gob.ar/Publicaciones/2011/Toxicologia_Laboral.pdf)
- American Conference of Governmental Industrial Hygienists - ACGIH. (2010). *TLVs and BEIs. Based on the documentation of the Threshold limit values for chemical substances and physical agents & biological exposure indices*. Cincinnati: Autor.
- American Conference of Governmental Industrial Hygienists - ACGIH. (2005). *Higiene Laboral. Agentes de Riesgos Químicos. Exposición Laboral a Cancerígenos*. Cincinnati: Autor.
- Arias, F. (2006). *El proyecto de investigación: Introducción a la metodología*. Caracas: Episteme.
- Biosystems, S.A. (1995). *Gamma-Glutamiltransferasa ( $\gamma$ -GT) IFCC*. Barcelona: Autor.
- Carrieri, M., Tranfo, G., Pignini, D., Paci, E., Salamon, F., Scapellato, M., Fracasso, M., Manno, M. & Bartolucci, G. (2010). Correlation between Environmental and Biological Monitoring of Exposure to Benzene in Petrochemical Industry Operators. *Toxicology Letters*, 192(1), 17- 21.
- Centro Nacional de Condiciones de Trabajo. (2006). *Toxicología Sustancias: Evaluación de la exposición a benceno: control ambiental y biológico*. Recuperado de <http://www.estrucplan.com.ar/Producciones/imprimir.asp?IdEntrega=298>
- De Paula, F., Silveira, J., Junqueira, R. & Leite, E. (2003). Avaliação do ácido trans, trans-mucônico urinário como biomarcador de exposição ao benzeno. *Revista de Saúde Pública*, 37(6), 780-785.
- Escalona, E., Yanes, L. & Feo, O. (1995). Diagnóstico precoz de alteraciones neuro-psicológicas en trabajadores venezolanos expuestos a mezclas de solventes orgánicos. *Revista Salud de los Trabajadores*, 1(1), 15-23.
- España. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo - INSHT. (2004). *Riesgos Higiénicos de los trabajadores de estaciones de servicio*. Madrid: Autor.

- España. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo - INSHT. (2006). *Determinación de ácido trans,trans-mucónico en orina. Método de extracción en fase sólida y detección ultravioleta Cromatografía líquida de alta resolución*. Madrid: Autor.
- Fonseca, P., Heredia, J. & Navarrete, D. (2007). *Vigilancia médica para los trabajadores expuestos benceno, tolueno y xileno*. (Universidad del Rosario). Recuperado de <http://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/1737/52088171;jsessionid=E734C256F64ED59A07D6F20C92975000?sequence=1>
- Lovreglio, P., Carrieri, M., Barbieri, A., Sabatini, L., Fracasso, M., Doria, D., Iavicoli, S., Drago, I., D'errico, M. & Imbriani, M. (2011). Applicability of urinary benzene to biological monitoring of occupational and environmental exposure to very low benzene concentrations. *Giornale italiano di medicina del lavoro ed ergonomia*, 33(1), 41-46.
- Martins, I. & Pereira, M. (2004). Trans,trans-muconic acid in urine samples collected in three periods from benzene handling workers in a Brazilian refinery. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 40(2), 197-202.
- Menezes, M., Balbao, M., Pereira, M. & Martins, I. (2008). Influência do hábito de fumar na excreção urinária do ácido trans, trans-mucônico. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 44(3), 459-464.
- Moreno, M. (2003). *Toxicología Ambiental: Evaluación de riesgo para la salud humana*. Madrid: McGraw-Hill.
- Pereira, L., Cezar-Vaz, M., Capa Verde, M. & De Oliveira, L. (2013). La perspectiva de la enfermería en la exposición laboral al benceno. *Evidentia*, 10(42), 1-8. Recuperado de <http://www.index-f.com/evidentia/n42/ev8002e.php>
- Pérez, C., Bosia, J., Cantore, M., Chiera, A., Cocozzella, D., Adrover, R., Borzi, S. & Curciarello, J. (2006). Liver damage in workers exposed to hydrocarbons. *Gastroenterología y hepatología*, 29(6), 334-337.
- Pesatori, A., Garte, S., Popov, T., Georgieva, T., Panev, T., Bonzini, M., Consonni, D., Carugno, M., Goldstein, B., Taioli, E., Fontana, V., Stagi, E., Bertazzi, P. & Merlo, D. (2009). Early effects of low benzene exposure on blood cell counts in Bulgarian Petrochemical Workers. *La Medicina del Lavoro*, 100(2), 83-90.
- Santolaya, C. (2003). *Evaluación de la exposición al benceno: Control ambiental y biológico. Seguridad, higiene y medio ambiente*. Caracas: Editorial Interamericana.
- Scherer, G., Renner, T. & Meger, N. (1998). Analysis and evaluation of trans trans muconic acid as a biomarker for benzene exposure. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 7(17), 179-199.
- SPSS for Windows. (2007). *Base Sistem user'r guide, release 18.0*. Chicago, USA: SPSS Inc.
- Tranfo, G., Paci, E. & Sisto, R. (2008). Validation of a HPLC/MS/MS method with isotopic dilution for quantitative determination of trans trans-muconic acid in urine samples of workers exposed to low benzene concentrations. *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*, (1), 26-31.
- Venezuela. Instituto Nacional de Prevención, Higiene y Seguridad Laboral - INPSASEL. (2004). *Registro de Enfermedades Ocupacionales*. Recuperado de [http://www.inpsasel.gob.ve/moo\\_doc/registro\\_enfermedades\\_2004.pdf](http://www.inpsasel.gob.ve/moo_doc/registro_enfermedades_2004.pdf)
- Venezuela. Ministerio del Poder Popular para Ciencia, Tecnología e Innovación. (2008). *Código de Bioética y Bioseguridad*. Caracas: Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación.
- Wiener Lab®. (2000a). *Alanino amino transferasa y Aspartato amino transferasa*. Argentina: Autor.
- Wiener Lab®. (2000b). *Creatinina*. Argentina: Autor.
- Wiwantitkit, V., Soogarun, S. & Suwansaksri, J. (2007). A Correlative Study on Red Blood Cell Parameters and Urine trans, trans-Muconic Acid in Subjects with Occupational Benzene Exposure. *Toxicologic pathology*, 5(35), 268-269.

Fecha de recepción: 21 de mayo de 2014  
 Fecha de aceptación: 20 de agosto de 2014