



**FACULTAD DE CIENCIAS DE TRABAJO Y COMPORTAMIENTO
HUMANO**

Trabajo de fin de Carrera titulado:

Exposición a benceno, xileno, tolueno y efectos en la función hepática en trabajadores de estaciones de servicio de combustible de Esmeraldas en Petroecuador.

Realizado por:

Diana Emperatriz Ortiz Caicedo

Director del proyecto:

Michael Silva Peñaherrera

Como requisito para la obtención del título de:

ESPECIALISTA EN TOXICOLOGÍA LABORAL

QUITO, Octubre del 2021

Exposición a benceno, xileno, tolueno y efectos en la función hepática en trabajadores de estaciones de servicio de combustible de Esmeraldas en Petroecuador.

Exposure to benzene, xylene, toluene and effects on liver function in workers at Esmeraldas fuel service stations in Petroecuador.

Resumen: **Objetivos:** Analizar la asociación entre la exposición a compuestos orgánicos volátiles y la hepatotoxicidad, en los trabajadores de las estaciones de servicio de Petroecuador en Esmeraldas. **Método:** Estudio analítico, basado en una muestra de 38 trabajadores de las Estaciones de servicios, que comprenden a 22 trabajadores expuestos y 16 trabajadores no expuestos a compuestos orgánicos volátiles en el periodo 2015 a 2020, los datos serán recogidos a través de historias clínicas ocupacionales. Se medirá la correlación entre el nivel de exposición y los efectos en las funciones hepáticas, a través de medidas de asociación.

Resultados: Conocer la descripción de las características sociodemográficas (edad, sexo, nivel de educación y hábitos tóxicos) además de evidenciar que los trabajadores expuestos a Covs (benceno, tolueno, xileno) en las Estaciones de Servicio de Petroecuador en Esmeraldas, presentan alteraciones de la función hepática en relación a los trabajadores no expuestos.

Implicaciones: Presentar aportes significativos en el campo de la seguridad y salud ocupacional a través de información relevante sobre las afectaciones hepáticas por exposición a Covs, se proveerá de bases estadísticas para proponer planes de prevención encaminados a evitar enfermedades profesionales y lograr el tratamiento oportuno de aquellos afectados.

Limitaciones: Las condiciones socioeconómicas, de trabajo y empleo, además del tamaño pequeño de la población e historias clínicas incompletas, lo que imposibilita una adecuada recolección del dato. **Fortalezas:** La investigación evidenciará la asociación de afectación hepática y la exposición a Covs a nivel local, permitiendo la toma de decisiones y generación de planes de toxicovigilancia epidemiológica.

Palabras clave: estaciones, trabajadores, xileno, benceno, tolueno, alteraciones hepáticas.

Summary: Objectives: To analyze the association between exposure to volatile organic compounds and hepatotoxicity in workers at Petroecuador service stations in Esmeraldas.

Method: Analytical study, based on a sample of 38 workers from Service Stations, comprising 22 workers exposed and 16 workers not exposed to volatile organic compounds in the period 2015 to 2020, the data will be collected through occupational medical records. The correlation between the level of exposure and the effects on liver functions will be measured through

measures of association. **Results:** To know the description of the sociodemographic characteristics (age, sex, level of education and toxic habits) in addition to showing that the workers exposed to Covs (benzene, toluene, xylene) in the Petroecuador Service Stations in Esmeraldas, present alterations of liver function in relation to unexposed workers. **Implications:** Present significant contributions in the field of occupational health and safety through relevant information on liver damage due to exposure to Covs, statistical bases will be provided to propose prevention plans aimed at avoiding occupational diseases and achieving timely treatment of those affected. **Limitations:** The socioeconomic, work and employment conditions, in addition to the small size of the population and incomplete medical records, which makes it impossible to adequately collect the data. **Strengths:** The research will show the association of liver involvement and exposure to Covs at the local level, allowing decision-making and generation of epidemiological toxic surveillance plans.

Key words: stations, workers, xylene, benzene, toluene, liver disorders.

Introducción

En el presente estudio se ejercerá un análisis de la toxicidad a nivel hepático y su relación con la exposición crónica a gases volátiles de combustibles (Xileno, Benceno y Tolueno) en el personal de trabajadores que labora en las estaciones de servicio de combustible de Esmeraldas en EP PETROECUADOR; con la finalidad de auscultar las distintas afecciones en la función hepática que posean los trabajadores expuestos, acciones que permitirán establecer planes de prevención para enfermedades profesionales y/o catastróficas, priorizando la salud del colaborador.

En este sentido, los compuestos orgánicos volátiles se caracterizan por encontrarse a temperatura ambiente, en forma de vapor, y son producto de la combustión de gasolina, carbón, gas, solventes y/o pinturas; de este modo, la gasolina mantiene diversos volúmenes de concentración de Covs, así el xileno entre 6% -8%, tolueno, del 5%-7% y benceno con el 1%-2% de volumen ⁽¹⁾.

Cabe indicar que por exposición a los Covs se pueden presentar dermatitis, dificultad en la memoria, somnolencia, cefalea, vértigo, fatiga, entumecimiento, en el caso del Xileno; así mismo, el Tolueno, provoca acumulación en el tejido adiposo, temblores, ataxia, daño en la función hepático, alteración del comportamiento y reducción de los niveles de concentración

y el Benceno, causa desgaste en la medula ósea, leucemia y daño hematológico (leucocitos, eritrocitos y plaquetas).^{(2), (3), (4)}

Por su parte, la Organización Mundial de Salud (OMS) informa que existen altos niveles de mortalidad (más de 7 millones de personas han muerto) a consecuencia de la contaminación atmosférica, específicamente por la exposición a compuestos orgánicos volátiles, constituyéndose un alto riesgo para la salud.

No obstante, las propiedades físico químicas de estos compuestos orgánicos volátiles, varían según sus características, enfatizándose que éstos poseen alta volatilidad y mínima viscosidad, produciendo hipoxia por la inhalación de gas alveolar, afectando la membrana alveolar, en la absorción gastrointestinal y en el sistema nervioso central. Por otro lado, en el ámbito de la toxicocinética, estos compuestos químicos, son inhalados por el aparato respiratorio y pasan al sistema sanguíneo, y mediante el alto poder liposoluble, avanzan a las áreas hematoencefálicas, afectando considerablemente al sistema nervioso central, y a su vez, provocan daños colaterales en otros órganos, como el hígado, riñones y corazón.⁽⁵⁾⁽⁶⁾

Por consiguiente, muchas de las sustancias inhaladas son expulsadas por el aparato respiratorio, aunque buena parte de éstas se metabolizan por el hígado y se eliminan por vía renal, de acuerdo al metabolismo de la persona, y en este proceso, se crean metabolitos secundarios, los cuales son más tóxicos que los mismos Covs. Debe señalarse que estos gases no producen afectaciones sistemáticas generales, y solo se da cuando existe una elevada concentración en el aire, reduciendo la presión parcial del oxígeno.⁽⁶⁾

Cabe destacar, que los productos de la destilación del petróleo, poseen una mezcla de hidrocarburos aromáticos, y utilizado como producto de energía en los motores de explosión, iluminación, calefacción y en vehículos; en tal sentido, estos compuestos orgánicos, se comportan como asfixiantes simples, por cuanto, a mayor nivel de su concentración, se reduce el nivel de oxígeno, afectando a la mucosa respiratoria y al sistema nervioso central.

Cabe indicar que el hígado puede ser afectado potencialmente por todos los hidrocarburos, en el caso de los aromáticos como el benceno, xileno, tolueno (BTX), presentes en las estaciones de servicio de combustible, se consideran de baja hepatotoxicidad⁽⁷⁾⁽⁸⁾. Los hidrocarburos son sustancias liposolubles que para ser excretadas a nivel renal deben transformarse en hidrosolubles, a través de las fases I y II de oxidorreducción y conjugación respectivamente. El Citocromo-P450 I y II E 1 producen metabolitos reactivos que se ligan mediante uniones covalentes al glutatión y a macromoléculas intracelulares ejerciendo la acción tóxica y produciendo daño hepático a través de un sinergismo entre depleción del glutatión intracelular,

metabolitos reactivos y 16 radicales de oxígeno (9). Dependerá de la susceptibilidad, del individuo actividad, de las enzimas hepáticas, el tiempo de exposición y la dosis de exposición el daño hepático pudiendo producir disfunción hepática subclínica hasta necrosis hepática masiva ⁽¹⁰⁾.

La OIT (2010) manifiesta que aún se contempla un alto riesgo en la seguridad y salud de los trabajadores, debido a que muchos de ellos, se encuentran excluidos de materiales, equipamiento y normativas de seguridad y prevención (p,32), lo cual puede provocar a corto plazo enfermedades profesionales por la exposición a estos agentes químicos dentro de su jornada de trabajo ⁽¹¹⁾

De manera concomitante, en los diversos estudios afines al objeto de estudio en relación al nivel de exposición a compuestos orgánicos volátiles (COV), se reflejaron distintos resultados, mostrando las afecciones de la función hepática, como se exponen a continuación.

Por otro lado, en la investigación de Sinche-Arias (2012), pudo corroborar altos niveles de concentración de benceno con 1,733% y de 0,97 en volumen, aunque la norma INEN 935-2012, establece las distintas disposiciones para la regulación de estos compuestos orgánicos volátiles, exponiendo un máximo de 1-3% en vapor de benceno en el aire para los colaboradores que laboran 8 horas en las estaciones de servicio. (p. 61) ^{(12), (13)}.

En efecto, otra de las investigaciones experimentales en torno a los gases volátiles, contenido en los productos hidrocarbúrficas, se ha constatado una alta represión negativa en la salud de los trabajadores que laboran en las estaciones de servicio de una gasolinera en Piura, no respetando los límites permisibles exigibles por las normativas internacionales (14) Esto se contrae, además por la inobservancia de la parte patronal a las diversas normas de seguridad y salud ocupacional vigentes.

Según el criterio de Fernández y Oroño (2001) en Venezuela, se pudo obtener resultados relevantes, estableciendo que los anticuerpos para el antígeno de superficie de la hepatitis A-IgM, se mantuvieron con rangos normales, mientras que los anticuerpos en para el antígeno de la hepatitis A-IgG reflejó una prevalencia 4 del 6% en el grupo expuesto y 9% en el no expuesto, deduciendo la exclusión de anormalidades hepáticas; asimismo, se pudo corroborar las concentraciones de estos solventes estaban por debajo, a excepción del benceno sobrepaso los límites permisibles (1,14 partes por millón)⁽¹⁵⁾

En el año 1996, Sánchez y Fernández D'Pool, Venezuela 1996, estudian la función hepática en trabajadores de una planta petroquímica expuestos a Tolueno, con un grupo de 33 trabajadores (hombres) expuestos durante por lo menos 6 meses a tolueno y sin enfermedad

hepática previa, fue comparado con un grupo control de 33 trabajadores no expuestos pertenecientes a la misma industria. Realizaron determinaciones de protrombina, bilirrubina total y fraccionada, electroforesis proteica, enzimas hepáticas, colesterol y medición de ácido hipúrico en orina. La concentración de tolueno fue medida por método de cromatografía de gases y resultó menor que los niveles estándares recomendados en el área laboral. Los resultados se encontraron dentro de la normalidad excepto en aquellos trabajadores expuestos y que además presentaban ingesta excesiva de alcohol, en los cuales se observaron alteraciones importantes. Las conclusiones del estudio consisten en confirmar un efecto hepatotóxico sinérgico entre la exposición al tolueno y la ingesta excesiva de alcohol. ⁽⁸⁾.

Un estudio realizado por Michailova y col. comparó la función hepática en trabajadores de una Planta petroquímica en Bulgaria. Se incluyeron 666 trabajadores expuestos a sustancias como benceno, xileno, óxido de etileno y 1,3 butadieno. Se compararon con un grupo control no expuesto de 150 personas. La afectación hepática fue valorada a través de examen clínico, ecografía y determinación de aminotransferasas, FAL, Gamaglutamiltranspeptidasa, fracciones lipídicas y glutatión reducido. Se demostró que los trabajadores expuestos a óxido de etileno, benceno y xileno presentaron un descenso en los niveles séricos de glutatión reducido (23%), un aumento en la actividad enzimática (18%) y un aumento de las fracciones lipídicas (24%). Las alteraciones observadas en las pruebas bioquímicas se correlacionaron con la presencia de hepatomegalia, confirmada con ecografía en un 10-20% en los diferentes departamentos. El estudio concluye que las alteraciones más significativas fueron observadas en aquellos trabajadores con una antigüedad mayor a 10 años. ⁽¹⁶⁾

En el año 1999, Cotrim y col.⁴¹ demostraron la presencia de EHNA asociada a exposición tóxica ocupacional. El estudio se realizó en una importante área industrial del nordeste de Brasil. Incluyó a 1500 trabajadores expuestos a sustancias químicas que incluían benceno, dimetilformamida, etileno, cloruro de vinilo y otras por un período no menor de 5 años. Las conclusiones del estudio demuestran que EHNA se asocia a la exposición crónica a compuestos químicos presentes en el ambiente laboral y sugieren que los trabajadores expuestos sean controlados regularmente para detectar afectación hepática y sean removidos del área de exposición. ⁽¹⁷⁾

En cuanto a la problemática del objeto de estudio, se evidencia que los trabajadores que laboran en las estaciones de servicio de combustible de Esmeraldas en EP PETROECUADOR, mantienen altos niveles de exposición a estos compuestos orgánicos volátiles, con valores de 0.060 a 1,80 partes por millón; y por ende, durante las 8 horas laborales, el valor por niveles

de exposición oscila entre 0,20 a 0,70 partes por millón, y si el colaborador experimenta sucesivas exposiciones, provoca a corto plazo una enfermedad ocupacional ⁽¹⁸⁾

En relación a los controles de estos compuestos orgánicos volátiles, el Ecuador a pesar de sus grandes esfuerzos por reducir los niveles de plomo en la gasolina, aun no llega a cumplir o satisfacer las normas de calidad, como: NIOSH, OSHA y EURO 5, por cuanto aún expulsa emisiones contaminantes. En consecuencia, existen diversas debilidades en el aparato estatal, a través de las entidades reguladoras y de control (Ministerio laboral, IESS), no exigen el cumplimiento de las normativas de seguridad y lo que establece la OIT, con la finalidad de prevenir los riesgos asociados a la exposición de los componentes orgánicos volátiles.

En la empresa Petroecuador se realizan periódicamente exámenes médicos ocupacionales para detectar hallazgos clínicos de afección y sobreexposición a solventes orgánicos en los trabajadores de las estaciones de combustible, en referencia al perfil hepático se hacen exámenes de laboratorio como biometría hemática, enzimas hepáticas tales como: TGO /AST, TGP/ALT, GGT, Fosfatasa alcalina, colesterol, triglicéridos y biomarcadores biológicos como tt mucónico, metilhipúrico e hipúrico en orina, para la detección de sobreexposición a benceno, tolueno, xileno, cuyos valores resultan dentro los límites permisibles. Así mismo se realizan exámenes imagenológicos que incluyen ecografía de abdomen. ^{(19) (20)}

Esta investigación será presentada de forma estructurada por secciones: Sección I introducción, sección II metodología de trabajo (tamizaje de exámenes de laboratorio TGO /AST, TGP/ALT, GGT, Fosfatasa alcalina, colesterol, triglicéridos, bilirrubinas total directa e indirecta, marcadores biológicos tt5 mucónico, metilhipúrico e hipúrico en orina y metahemoglobina, en la Sección III se presentarán los resultados; en la Sección IV se realizará la discusión; y en la Sección V se emitirán las conclusiones y recomendaciones.

El problema se genera porque la exposición crónica, continua y a bajas dosis a gases volátiles de los combustibles benceno, xileno, tolueno pueden ocasionar alteraciones hepáticas sin alteraciones hematológicas ⁽²¹⁾ las cuales no son detectables de forma temprana mediante el análisis de biomarcadores de efecto y exposición.

Considerando la problemática nos preguntamos, existirá una relación entre la exposición a benceno, xileno y tolueno y las afecciones de la función hepática.

Por lo antes expuesto se plantea la hipótesis de que la exposición crónica a dosis bajas y repetitivas de gases volátiles de combustibles provocan alteraciones del perfil hepático en los trabajadores de las estaciones de servicios de la provincia de Esmeraldas, sin que sean

considerados dentro de los procesos de toxico vigilancia, convirtiéndose en un problema de salud poco evidenciado.

Esta investigación se justifica porque los efectos hepatotóxicos por exposición a Covs, constituyen un problema de salud que no se ha vigilado ni evidenciado en nuestro país. Estos efectos producidos a nivel hepático por la exposición crónica pueden ser graves y no detectables mediante los marcadores biológicos de exposición. ^{(15) (22)}

Por su parte, esta investigación mantiene utilidad teórica por cuanto contribuirá con la ciencia y demás componentes afines al problema de investigación, enfatizando el alcance de los daños que produce en la función hepática por la inhalación de los solventes, benceno, tolueno y Xileno en el personal que labora en las estaciones de servicio de combustible. Además, se espera que los datos aporten en el rediseño de los procesos de toxicovigilancia epidemiológica en los trabajadores expuestos a Covs y en la implementación de medidas de prevención y control ante el riesgo químico, evitando las enfermedades profesionales.

Es necesario destacar que los beneficiarios del presente estudio, serán los trabajadores de las estaciones de combustible de Esmeraldas EP PETROECUADOR, por cuanto podrán conocer la información clínica y sobre la afectación que producen los compuestos orgánicos en el aspecto hepático, mientras que los indirectos serán la administración de la empresa, ya que podrán gestionar planes de vigilancia oportunas evitando responsabilidades legales.

Los resultados obtenidos de esta investigación podrán ser utilizados en todos los trabajadores que se encuentren expuestos a compuestos orgánicos volátiles.

De este modo, se plantea como objetivo principal el analizar la asociación entre la exposición a compuestos orgánicos volátiles y las alteraciones hepáticas, en los trabajadores de las estaciones de servicio de Petroecuador en Esmeraldas.

Método

El presente trabajo de investigación es analítico, retrospectivo y correlacional, donde se analizará la asociación que existe entre la exposición a xileno, benceno y tolueno y las alteraciones hepáticas en los trabajadores de las estaciones de servicio de Petroecuador en Esmeraldas, en el periodo comprendido del 2015 a 2020.

La población de estudio está constituida por 38 trabajadores de las estaciones de servicio, que es la población total del estudio, comprendida por 22 trabajadores expuestos y 16 trabajadores no expuestos a compuestos orgánicos volátiles (Covs) a quienes se les realizó periódicamente.

biometría hemática y pruebas hepáticas en el laboratorio clínico de la Eppetroecuador en Esmeraldas, mismas que reposan en el archivo del dispensario médico de la misma empresa.

Criterios de exclusión

Trabajadores con antecedentes de enfermedades hepáticas por exposición ocupacional u otros tipos de morbilidades que afecten la función hepática.

Fuentes de información

Los datos provienen de fuentes primarias (exámenes médicos ocupacionales) realizados en el laboratorio de la empresa Petroecuador, mismos que se encuentran incluidos en la HCL ocupacional que reposan en el archivo del Dispensario médico y de fuentes secundarios, los informes de mediciones y resoluciones ambientales, información que reposa en la Unidad de Seguridad y Salud Ocupacional.

Para la obtención de datos de afectaciones de la función hepática se utilizará una tabla de recolección de datos, que incluirá exámenes de laboratorio TGO /AST, TGP/ALT, GGT, Fosfatasa alcalina, colesterol, triglicéridos, bilirrubinas total, directa e indirecta, biometría hemática, los mismos que estarán basados en los valores de referencia del laboratorio de la empresa Ep Petroecuador.

Variables de estudio

Variable dependiente: Efectos en la función hepática en trabajadores de estaciones de servicio de combustible de Esmeraldas en Eppetroecuador.

Variable independiente: Exposición a benceno, xileno y tolueno.

Variables Sociodemográficas: edad, sexo, nivel estudio, lugar de trabajo y hábitos tóxicos.

Análisis estadístico.

Para el análisis estadístico se aplicará la media aritmética como medida de tendencia central para las características sociodemográficas y el promedio y desviación estándar para las alteraciones hepáticas. Además, se utilizará el coeficiente de Pearson para medir la correlación entre variables.

Principios Éticos

Para el desarrollo de la presente investigación, se informará a los trabajadores de la empresa Eppetroecuador por medio del departamento de Seguridad Salud y Ambiente, sobre el desarrollo del mismo, dándoles a conocer sobre el desarrollo de la investigación. Este estudio es de riesgo mínimo porque no involucra el estado de salud de los trabajadores ni su privacidad afianzando el desarrollo del mismo en el Código Internacional de Ética Médica.

Resultados esperados:

Del total de trabajadores del presente estudio se espera conocer la descripción de las características sociodemográficas (edad, sexo, nivel de educación y hábitos tóxicos) y evidenciar que los trabajadores expuestos a gases volátiles de combustibles (benceno, tolueno, xileno) en las Estaciones de Servicio de Petroecuador en Esmeraldas, presentan alteraciones hepáticas, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aumento de la GGT, leve elevación de la fosfatasa alcalina con o sin alteración de las bilirrubinas y la hemoglobina, en relación a los trabajadores no expuestos.

Tabla N° 1.				
Características sociodemográficas				
	Expuestos	%	No expuestos	%
Edad				
20 – 30				
31 – 40				
> 55 años				
Sexo				
Masculino				
Femenino				
Nivel de instrucción				
Primaria				
Secundaria				
Superior				
Antigüedad laboral				
< 2 años				
> 2 años				
Habitos toxicos				
Alcohol				
Tabaco				

Fuente: Elaborado por autora, 2021.

Tabla N2 Valores promedios de los parámetros bioquímicos en los grupos de estudio				
Parametro	Expuestos	%	No expuestos	%
TGP				
TGO				
GGT				
FA				
Bilurribina total				
Bilurribina directa				
Bilirrubina indirecta				
Colesterol				
Trigliceridos				
Hemoglobina				

Fuente: Elaborado por autora, 2021.

Tabla 3				
Asociación de afectaciones hepatotóxicas y exposición a BTX				
	Expuestos	%	No expuestos	%
Sujetos con afectaciones hepáticas				
Sujetos con hábitos tóxicos				

Fuente: Elaborado por autora, 2021.

Implicaciones:

Esta investigación presentará aportes significativos en el campo de la seguridad y salud ocupacional a través de información relevante sobre las afectaciones hepáticas por exposición a Covs, se proveerá de bases estadísticas para proponer planes de prevención encaminados a evitar enfermedades profesionales y lograr el tratamiento oportuno de aquellos afectados.

Limitantes

En este estudio las condiciones socioeconómicas, de trabajo y empleo, además del tamaño pequeño de la población, sumados a la falta de registro de algunos exámenes de laboratorios dentro de la historia clínica ocupacional, son consideradas limitantes para el desarrollo de la investigación.

Fortalezas

Para esta investigación se contará con la autorización y facilidades de las autoridades de Eppetroecuador, para el acceso de la información.

Referencias bibliográficas:

1. Ballesteros J, Ramón, Martínez A. Intoxicaciones agudas en el hogar; exposiciones por inhalación. Inf Ter del Sist Nac Salud [Internet]. 2005;29(January 2005):96–107. Available from: https://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol29_4IntoxicacionesAgHogar.pdf
2. Montero N, Le N. Compuestos orgánicos volátiles en el medio ambiente.

3. Altamirano C, Meneses L. Determinación de BTEX en aire ambiente del Distrito Metropolitano de Quito mediante cromatografía de gases con detector de ionización de llama. *Info. ANALÍTICA*. 2018;6(1):25–37.
4. Ramírez VE. Cuantificación de Compuestos Aromáticos (Btex) En Las Emisiones Gaseosas de Fuentes Móviles Terrestres de Quito. 2012;
5. Fernández CMG y GR. Enfermedades respiratorias de origen ocupacional. 2000.
6. Laurence L. Brunton, John S. Lazo KLP. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Vol. 148. 148–162 p.
7. Sato A, Endoh K, Kaneko T, Johanson G. Effects of consumption of ethanol on the biological monitoring of exposure to organic solvent vapours: A simulation study with trichloroethylene. *Br J Ind Med*. 1991;48(8):548–56.
8. Sánchez E, Fernández D'Pool J. Funcionalismo hepático en trabajadores expuestos a tolueno en una planta procesadora de hidrocarburos. *Invest clín*. 1996;37(4):255–70.
9. Tomenson JA, Baron CE, O'Sullivan JJ, Edwards JC, Stonard MD, Walker RJ, et al. Hepatic function in workers occupationally exposed to carbon tetrachloride. *Occup Environ Med*. 1995;52(8):508–14.
10. Andrade RJ, Lucena MI, González R. Hepatitis inducida por fármacos. *GH Contin*. 2003; 2:197–202.
11. Seiji Machida. Lista de enfermedades profesionales. Vol. 148. 2010. 148–162 p.
12. NTE INEN 161. Ecuatoriana Nte Inen 2854. Annu B INEN. 2015;(VEHÍCULOS DE TRANSPORTE DE PASAJEROS INTRARREGIONAL, INTERPROVINCIAL E INTRAPROVINCIA. REQUISITOS):34.
- 13.M. IADLR. Caracterización físico-química de naftas producidas en la Refinería estatal de esmeraldas, mediante cromatografía de Gases. 2012;
14. Dehghani M, Fazlzadeh M, Sorooshian A, Tabatabaee HR, Miri M, Baghani AN, et al. Corrigendum to “Characteristics and health effects of BTEX in a hot spot for urban pollution” [*Ecotoxicol. Environ. Saf.* 155 (2018) 133–143] (S0147651318301556) (10.1016/j.ecoenv.2018.02.065)). *Ecotoxicol Environ Saf* [Internet]. 2018;163(July):686. Available from <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.07.095>.
15. Fernández-D'Pool J, Oroño-Osorio A. Función hepática de trabajadores ocupacionalmente expuestos a solventes orgánicos mixtos en una Industria Petroquímica. *Invest Clin*. 2001;42(2):87–106.

16. Michailova A, Kuneva T PT. A comparative assessment of liver function in.pdf. 1998. p.1.Suppl: S46-49.
17. Cotrim HP, De Freitas LAR, Freitas C, Braga L, Sousa R, Carvalho F, et al. Clinical and histopathological features of NASH in workers exposed to chemicals with or without associated metabolic conditions. *Liver Int.* 2004;24(2):131–5.
18. Ramírez A. Conceptos actuales para evaluar exposición ambiental u ocupacional con indicadores biológicos. *Medicines.* 2002;63(2002):51–64.
19. Fonseca Patiño PA, Heredia Villarroya JA, Navarrete Tarquino DM. Vigilancia médica para los trabajadores expuestos a benceno, tolueno y xileno. 2010;1–23 Available from: <http://repository.urosario.edu.co/handle/10336/1737>
20. Tejada F. Hepatotoxicidad por fármacos. *Rev Clín Med Fam [Internet].* 2018;3(3):177–91. Available from: <http://scielo.isciii.es/pdf/albacete/v3n3/especial1.pdf>
21. Negrin J, Aular Y, Fernández Y, Piñero S, Romero G. Ácido Trans, Trans Mucónico Y Perfil Hepático, Hematológico Y Renal En Trabajadores Expuestos a Benceno. *Salud trab (Maracay).* 2014;22(2):121–8.
22. Fuertes Arboix JJ, Amengual GM, Sanz Gallén P. Hepatopatías tóxicas laborales. universidad de Barcelona. 2011. 61 p.