



FACULTAD DE CIENCIAS DE TRABAJO Y COMPORTAMIENTO HUMANO

Trabajo de fin de Carrera titulado:

**EXPOSICIÓN A HEXANO Y DICLOROMETANO Y EFECTOS EN LA SALUD DE
ANALISTAS DE LABORATORIOS QUÍMICOS**

Realizado por:

ANA LUCÍA NOBOA PICO

Director del proyecto:

CÉSAR D POOL FERNÁNDEZ

Como requisito para la obtención del título de:

ESPECIALISTA EN TOXICOLOGÍA LABORAL

QUITO, 28 de Septiembre de 2021

EXPOSICIÓN A HEXANO Y DICLOROMETANO Y EFECTOS EN LA SALUD DE ANALISTAS EN LABORATORIOS QUÍMICOS

RESUMEN

El objetivo de este estudio es correlacionar los efectos en la salud de analistas con la exposición a hexano y diclorometano en laboratorios químicos de la ciudad de Quito. Para esto se va a identificar síntomas neurotóxicos y caracterizar a los analistas a través de su información personal, historia laboral, condiciones de trabajo y análisis de metabolitos en orina. El estudio va a ser correlacional, transversal, descriptivo y no experimental. Las variables de estudio serán: edad, sexo, hábitos tóxicos, antigüedad, horas de exposición diarias y de trabajo semanal, uso de equipo de protección personal (EPP), ventilación del área, uso de campanas de extracción, síntomas neurotóxicos y metabolitos. Los instrumentos de medición serán: encuestas, visitas y el Cuestionario Q-16. Los posibles síntomas a reportarse son: hormigueo, irritabilidad, opresión en el pecho y dolor de cabeza, siendo las mujeres las más propensas a manifestarlos. Factores como: edad avanzada, hábitos tóxicos, uso inadecuado de EPP y condiciones de trabajo deficientes podrían favorecer a la aparición de manifestaciones clínicas, así como valores de metabolitos elevados. Como implicaciones se tiene que es el primer estudio a realizarse en el Ecuador y que involucra a una población poco estudiada. Además, el análisis de metabolitos será un punto de partida para una población diferente a la de este estudio, pero expuesta a los mismos solventes. Una de las limitaciones es que no se podrá realizar una asociación entre variables y que no existen en el país métodos validados para el análisis de los metabolitos.

Palabras clave: hexano, diclorometano, síntomas neurotóxicos, analistas, Cuestionario Q16

ABSTRACT

The aim of this study is to correlate the effects on the health of analysts with exposure to hexane and dichloromethane in chemical laboratories in the city of Quito. Neurotoxic symptoms will be identified, and analysts will be characterized through their personal information, work history, work conditions and analysis of metabolites in urine. The study will be correlational, cross-sectional, descriptive and non-experimental. The study variables will be: age, sex, toxic habits, seniority, hours of daily exposure and weekly work, use of personal protective equipment (PPE), ventilation of the area, use of fume hoods, neurotoxic symptoms and metabolites in urine. The measurement instruments will be: surveys, visits and the Q-16 Questionnaire. The possible symptoms to be reported are: tingling, irritability, chest tightness and headache, with women being the most likely to manifest them. Factors such as: advanced age, toxic habits, inappropriate use of PPE and poor working conditions could favor the appearance of clinical manifestations, as well as elevated metabolite values. As implications, this is the first study to be carried out in Ecuador, which involves a poorly studied population. In addition, metabolite analysis will be a starting point for a different population than the one in this study, but exposed to the same solvents. One of the limitations is that an association between variables cannot be made, and that there are no validated methods for the analysis of metabolites in the country.

Keywords: hexane, dichloromethane, neurotoxic symptoms, analysts, Questionnaire Q16

INTRODUCCIÓN

Los solventes orgánicos pertenecen al grupo de químicos más usados en laboratorios químicos analíticos y su uso abarca millones de litros cada año [1], lo que representa un riesgo potencial para la salud de los analistas, en especial cuando no existe una correcta ventilación o no se utiliza protección respiratoria [2]. Los efectos de estos solventes pueden ocasionar manifestaciones clínicas en el personal expuesto [3] desde efectos agudos, como irritación en las vías respiratorias y ojos, dolores de cabeza y náuseas hasta efectos crónicos en el sistema nervioso central y periférico, reportándose casos de neurotoxicidad crónica por solventes (CSN), encefalopatía tóxica crónica (CTE) y cáncer [4]. Los solventes orgánicos se caracterizan por su alta volatilidad, bajo punto de ebullición y alta difusión, lo que permite que se distribuyan fácilmente por diferentes partes del cuerpo e ingresen de forma inmediata a través de las vías respiratorias y la piel [5].

El nivel de impacto en la salud, signos y síntomas van a depender de la concentración, tiempo de exposición, frecuencia y naturaleza del solvente al cual se encuentra expuesto el trabajador [6]. Entre los solventes más utilizados se encuentran: acetona, acetato de etilo, acetonitrilo, metanol, tolueno, xileno, cloroformo, diclorometano y hexano, siendo estos dos últimos en los que se va a enfocar este estudio [2]. Tanto el hexano como el diclorometano, son utilizados en laboratorios químicos para el análisis de contaminantes orgánicos como pesticidas, hidrocarburos policíclicos aromáticos (HAP's), hidrocarburos totales de petróleo (TPH's), entre otros. El proceso en el que intervienen estos solventes es en la extracción líquido-líquido o sólido-líquido según corresponda al analito de interés y a la matriz ambiental. Una vez que los contaminantes han sido extraídos con el solvente adecuado se procede al análisis a través de la cromatografía de gases, generalmente [7] y [8] .

El n-hexano es un alcano derivado del petróleo formado por una cadena lineal de seis carbonos. Además, es un líquido incoloro, de olor poco agradable, inflamable y con vapores incoloros, impidiendo su fácil detección [4]. El uso del n-hexano se distribuye en laboratorios, donde se lo ocupa puro ($\geq 95\%$) [9], y en industrias de extracción de aceites, textiles, muebles, calzado e imprentas, en donde se lo utiliza en conjunto con otras sustancias químicas. Las personas que se exponen a grandes cantidades de n-hexano experimentan un estado inicial de euforia, dolores de cabeza, adormecimiento de

extremidades y debilidad muscular [10]. En los humanos, la exposición por 10 minutos a una concentración de hexano de 2 000 ppm no provoca síntomas, mientras que la exposición a 880 ppm de hexano por 15 minutos ya produce irritación en los ojos y tracto respiratorio [4]

El n-hexano debido a su alta difusión lipofílica se acumula en el tejido graso, cerebro, nervios periféricos y glándulas suprarrenales [6]. Tanto los efectos agudos como los crónicos en su mayoría se producen por la inhalación de los vapores de este solvente [4]. Una vez que el n-hexano ingresa al cuerpo, parte de esta sustancia se desintoxica en el pulmón y pasa a ser ácido hexanoico [6]. Otra vía metabólica es el hígado, donde se puede dar lugar a la formación del metabolito tóxico 2,5-hexanodiona [11]. El monitoreo biológico se lo realiza mediante exámenes de orina para verificar la presencia de la 2,5-hexanodiona, este examen puede detectar la exposición al n-hexano hasta 2 o 3 días después del último contacto [12] y [10].

El diclorometano es un hidrocarburo líquido, alifático halogenado, con olor penetrante que se absorbe y volatiliza con mucha facilidad [13]. Una vez que esta sustancia es absorbida, una parte se metaboliza en monóxido de carbono y la otra parte se elimina a través de la exhalación y la orina. El monitoreo biológico se puede hacer a través de la medición de carboxihemoglobina en sangre o diclorometano en orina al final de la jornada laboral [14] y [15]. Los principales usos de este solvente es en laboratorios ($\geq 95\%$) [16], fábricas de pintura y fármacos, recubrimientos de películas, espuma de poliuretano y disolvente para limpieza de metales. El diclorometano se absorbe rápidamente y varios estudios en animales han demostrado que después de la absorción, esta sustancia se distribuye rápidamente por el cuerpo siendo detectada en todos los tejidos evaluados [13] y [17].

De acuerdo a la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés), es probable que el diclorometano sea carcinógeno en humanos (clase 2A), varios resultados en bioensayos han arrojado evidencia sobre la carcinogenicidad de esta sustancia en ratas y ratones expuestos por vía inhalatoria [18]. Por intoxicación aguda el diclorometano es depresor del sistema nervioso central (SNC) y por exposición prolongada a altas concentraciones ($>17\,700\text{ mg/m}^3$) puede producir efectos reversibles en el SNC y reducción de peso en ratones. Se ha reportado también la disminución de la actividad, deterioro del aprendizaje y la memoria, así como cambios en las respuestas a

los estímulos sensoriales. Los principales órganos afectados son el hígado y pulmones [13] y [17].

Varios efectos en la salud de trabajadores de industrias de calzado, impresión, adhesivos y plásticos han sido reportados, entre ellos casos de neuropatía [19], afectaciones en el sistema nervioso central y periférico [6] y ototoxicidad [20] por exposición a n-hexano, también se ha estudiado la posibilidad de que esta sustancia sea un disruptor endocrino en mujeres en edad fértil [12]. Por otro lado, un caso específico por exposición a diclorometano, fue el riesgo de abortos espontáneos en técnicas de una planta farmacéutica [21]. Se ha reportado que exposiciones prolongadas a n-hexano y diclorometano pueden producir dolores de cabeza, irritabilidad, mareos, náuseas, hormigueo en brazos y piernas y entumecimiento en los dedos de manos y pies. En la mayoría de los casos, estos efectos han cesado después de que finalizó la exposición [10] y [13]. Muchos de estos casos se relacionan con malas condiciones de trabajo como poca ventilación o nula, falta de equipo de protección personal o exposición excesiva [22]. No se ha podido encontrar estudios específicos sobre manifestaciones clínicas en analistas de laboratorios por exposición a estos solventes, por lo que esta investigación es nueva y se convertirá en la pionera dentro de esta área.

La importancia de este estudio radica en que será el primero en realizarse en el país, de manera que se podrá establecer una base sobre los principales efectos en la salud de analistas por exposición a hexano y diclorometano, que como se conoce son los solventes más utilizados para la extracción de contaminantes orgánicos en laboratorios químicos [7] y [23]. La cantidad de laboratorios químicos que reporta el SAE en el 2021 es de alrededor de 40 [24], cifra que seguirá aumentando con el paso del tiempo así como la cantidad de analistas involucrados. Con los resultados de esta investigación se podrá iniciar una vigilancia en la salud de los analistas, población que no ha sido estudiada anteriormente en nuestro país, pero que constituye personal valioso y calificado para estos análisis, los mismos que son rutinarios en este tipo de laboratorios.

Con base en todo lo expuesto anteriormente, esta propuesta busca evidenciar si la exposición a hexano y diclorometano ocasionan efectos en la salud del personal expuesto de laboratorio. Para esto, se ha establecido como objetivo el correlacionar los efectos en la salud de analistas con la exposición a hexano y diclorometano en laboratorios químicos de la ciudad de Quito, mediante la identificación de síntomas neurotóxicos y la

caracterización de la población a través de su información personal, historia laboral, condiciones de trabajo y metabolitos en orina.

MÉTODO

La presente investigación se va a realizar en la ciudad de Quito-Ecuador, se van a identificar 10 laboratorios químicos de servicios y de investigación, que realicen análisis de contaminantes orgánicos y que cuenten con el mayor número de analistas expuestos a hexano y diclorometano. Este estudio va a ser correlacional, transversal, descriptivo y de diseño no experimental. Para la selección del personal de estudio se utilizarán como criterios de inclusión analistas de cualquier sexo con una antigüedad de mínimo 6 meses y que sean mayores a 18 años. Por otro lado, se excluirá a trabajadores con diagnóstico previo de enfermedades neurológicas y psiquiátricas y personal que no desee participar en el estudio bajo su consentimiento. Se estima que la población de estudio será alrededor de unas 20 personas expuestas a estos dos solventes en 10 laboratorios químicos y que cumplan con los criterios de inclusión.

A continuación se describen los instrumentos de medición que se van a utilizar:

1. Cuestionario Q-16: Consta de 16 preguntas validadas con opción de respuesta SI/NO sobre síntomas neurotóxicos. Cuando se reporta más de seis síntomas positivos, se asocia con una exposición a solventes acumulada. Este cuestionario es un instrumento sensible y su uso se sugiere para grupos con una alta exposición a solventes orgánicos tanto previa como actual [25].
2. Entrevista: Consistirá en dos partes: La primera será de información personal: edad (años), sexo (hombre/mujer) y hábitos tóxicos, refiriéndose al consumo de alcohol y tabaco, para los hábitos de alcohol (bebedor/no bebedor) y para los hábitos tabáquicos (fumador/no fumador). La segunda parte abarcará la historia laboral, las condiciones y ambiente de trabajo: antigüedad en el puesto de trabajo (años), número de horas al día que se exponen a hexano y diclorometano (horas), tiempo de trabajo a la semana (horas), uso de guantes de nitrilo y mandil (SI/NO), uso de mascarilla con filtros para vapores orgánicos (SI/NO), presencia de ventilación en el área de trabajo (SI/NO), y uso de campanas de extracción (SI/NO). Las

entrevistas se realizarán a los analistas, gerente técnico, médico ocupacional y al técnico de seguridad y salud ocupacional, según corresponda.

3. Observación: Se van a realizar visitas aleatorias los días viernes durante dos meses para cubrir todos los laboratorios y comprobar así la información de las entrevistas.
4. Metabolitos en orina: Los metabolitos que se van a analizar son 2,5-hexanodiona y diclorometano en orina. Las muestras se recogerán al final de la jornada laboral el último día de la semana de trabajo (viernes), en el caso de que no puedan ser analizadas el mismo día de la recolección deben refrigerarse y analizarse al día siguiente. El método sugerido es cromatografía de gases [26] y [15].

Las variables se establecerán de la siguiente manera: variable independiente la exposición a hexano y diclorometano y variable dependiente los efectos en la salud del personal expuesto. Se estudiarán también las siguientes variables: edad, sexo, hábitos tóxicos, antigüedad en el puesto de trabajo, horas de exposición, tiempo de trabajo a la semana, uso de mandil y guantes de nitrilo, uso de mascarilla con filtros adecuados, ventilación del área, uso de campanas de extracción, síntomas neurotóxicos y metabolitos en orina (2,5 hexanodiona y diclorometano).

Análisis estadístico

La información que se va a recopilar en este estudio se analizará con Microsoft Excel 2016 versión 16.16.23. Se va a determinar valores de medias, desviación estándar, mínimo y máximo, mediante la tabulación de la información personal, historia laboral, síntomas neurotóxicos y metabolitos en orina.

Principios Éticos

Esta propuesta de investigación estará sujeta a la declaración de Helsinki [27] y será aprobada por un Comité de Ética que se encuentre ya conformado en el país. Se guardará absoluta confidencialidad sobre toda la información recopilada y todos los participantes de este estudio deberán firmar un consentimiento voluntario.

RESULTADOS

Como se ha indicado anteriormente este tema de investigación es nuevo en el país y poco estudiado a nivel internacional, no se ha encontrado investigaciones de este tipo en laboratorios químicos, pero si en industrias donde utilizan los solventes puros y por esta razón se han tomado en cuenta sus resultados para este acápite.

Con la finalidad de relacionar la exposición a hexano y diclorometano con la información personal de cada analista como la edad, sexo y hábitos tóxicos, se ha encontrado un primer estudio en una fábrica de producción de zapatos de cuero, donde el grupo analizado fueron solo mujeres del área de pre-terminado de zapatos expuestas directamente a mezclas de solventes, incluido el n-hexano. El rango de edad de esta población fue entre los 18 y 37 años [12]. Otro estudio fue el de adaptación y optimización del cuestionario Euroquest para valorar efectos neurotóxicos en el medio laboral. En este caso, la población de estudio fue de 292 trabajadores expuestos a neurotóxicos, entre ellos los solventes de estudio, la media de la edad fue de 36,49 años, el 84.4 % fueron hombres y el 15,6 fueron mujeres. En relación a los hábitos de consumo de alcohol el 17.3 % fue bebedor y el 82.7 % no bebedor, en cambio para el hábito de consumo de tabaco el 57.3 % fue fumador y el 42.7 % no fumador [28].

El consumo de alcohol y tabaquismo afectan el rendimiento y el comportamiento de las personas ya que contienen sustancias neurotóxicas, dando como resultado similitud en algunas manifestaciones clínicas tanto por el abuso de estas sustancias como por la exposición a solventes, por lo tanto es muy importante identificar desde el inicio los hábitos tóxicos en los analistas, para atribuir con mayor certeza la causa de los síntomas neurotóxicos, o si los efectos en la salud son aditivos por exposición a varias sustancias incluyendo el consumo de alcohol y tabaquismo. En el caso de la edad, a mayor número de años y exposiciones previas a solventes orgánicos se acelera el proceso de envejecimiento y puede generarse un deterioro cognitivo leve. Al igual, la edad avanzada es un factor predisponente para que se inicien los síntomas de pérdida de la memoria [28] y [29].

En lo referente a la influencia del sexo, puede existir un mayor efecto en la salud de las mujeres debido a que los depósitos de grasa son relativamente mayores en mujeres que en

hombres, por lo que las toxinas lipofílicas producto de los solventes orgánicos van a acumularse en estos tejidos [30].

En lo que se refiere a la historia laboral como el tiempo de antigüedad de los analistas, las horas diarias de exposición a estos solventes y las horas de trabajo a la semana, se esperaría encontrar que a mayor tiempo de exposición, mayor número de manifestaciones clínicas se van a identificar en el personal expuesto. Por otro lado, se esperaría que el uso de EPP, equipo que incluye guantes de nitrilo, mandil con puños de preferencia y una mascarilla con filtros para vapores orgánicos, disminuyan los efectos en la salud de los analistas por exposición a estos solventes. Esto se confirmaría con lo señalado por la Enciclopedia de Salud y Trabajo en su capítulo de protección personal [30]. De igual manera, el uso de campanas de extracción para la realización de los análisis y la correcta ventilación del área de trabajo, van a reducir el riesgo de complicaciones en la salud.

En un estudio en Ecuador sobre síntomas en el sistema nervioso por exposición a diferentes solventes en 119 trabajadores de una industria petrolera, los mismos que fueron clasificados en tres grupos (mayor exposición, menor exposición y no expuestos), se encontró que la media de la edad fue de 39.22 años. En lo referente a la dotación de EPP por parte de la empresa, el 73 % de los empleados del primer grupo indicaron que sí les proveen de EPP y un 23% respondieron que casi siempre, en el segundo grupo la empresa dotó de EPP siempre o casi siempre a un 80 % del personal. El uso de EPP por parte de los trabajadores fue del 80 % en el primer grupo y un 90 % en el segundo grupo. Para determinar los síntomas del sistema nervioso se utilizó el Cuestionario Q – 16 y se observó que en el tercer grupo (personal no expuesto) presentó el mayor número de síntomas [31]; sin embargo, en esta propuesta de investigación se esperaría lo contrario, es decir que las manifestaciones se presenten en el personal expuesto con mayor tiempo de exposición, antigüedad y sin uso de EPP. Los factores como poca o nula ventilación y el no usar las campanas de extracción para los análisis, contribuiría al desarrollo de estos síntomas.

Respecto a los efectos neurotóxicos, se menciona la neuropatía por n-hexano en 8 trabajadores de un total de 50 en una industria de calzado y en otra de la misma área se reportaron 3 de 35 empleados con esta enfermedad profesional [19]. En otro estudio, en una localidad de Taiwan, se reportaron 22 empleados de una empresa de impresión con neuropatía por n-hexano en [20]; sin embargo, para poder diagnosticar esta enfermedad se requerirá de otro tipo de exámenes como estudios electrodiagnósticos y pruebas de

laboratorio, sugerencias que se podrían tomar en cuenta para futuras investigaciones de este tipo.

En lo que concierne al diclorometano, se han reportaron casos de disminución del rendimiento en tareas psicomotoras y mareos en voluntarios expuestos a 868 o 986 ppm por 1 hora, pero los efectos desaparecieron después de 5 minutos posteriores a la exposición. En otro caso, voluntarios fueron expuestos a 300 ppm de diclorometano por 4 horas y se observaron respuestas deprimidas a la vigilancia auditiva y el parpadeo visual. Finalmente, cuando otros voluntarios estuvieron expuestos a 200 ppm de este solvente durante 4 horas, la vigilancia auditiva y la coordinación se vieron más afectadas. Los efectos narcóticos se observan a 2 300 ppm [32].

En un estudio realizado en Estocolmo en un grupo de 135 pintores y 71 carpinteros expuestos a solventes, se utilizó el Cuestionario Q-16 y los síntomas neurotóxicos más comunes que se reportaron fueron: hormigueo, irritabilidad, memoria a corto plazo, opresión en el pecho, dificultad para recordar hechos recientes y dolor de cabeza [33].

En lo referente al análisis de metabolitos, los resultados que se obtengan deberán contrastarse con los valores límites biológicos (VLB) establecidos, los mismos que son de 0,2 y 0,3 mg/L para la 2,5 hexanodiona y diclorometano, respectivamente [15]. En el caso de que los valores de metabolitos sean mayores que los de referencia y el analista presentara más de 6 síntomas positivos del Cuestionario Q-16, se sugerirá exámenes de electromiografía y un examen clínico con orientación neurológica, para así realizar una adecuada vigilancia en la salud de los analistas y tomar las correcciones del caso [34].

IMPLICACIONES

La importancia de llevar a cabo esta investigación radicará en que será el primer estudio a realizarse sobre este tema en el Ecuador y que a su vez involucrará a una población poco estudiada, como son los analistas de laboratorios químicos. Con las regulaciones ambientales, cada vez más estrictas y la proliferación de industrias de todo tipo, la demanda de análisis de contaminantes orgánicos como pesticidas, HAP's, TPH's, etc., será cada vez más frecuente, por lo que los laboratorios de este tipo irán aumentando y con ello el personal expuesto a estos solventes. El hexano y diclorometano hasta el momento son las sustancias más utilizadas para este tipo de análisis por su afinidad con

los analitos de interés y también por ser los sugeridos en métodos de referencia, de manera que su uso se prevé todavía para los próximos años.

Esta propuesta busca también el crear conciencia en los laboratorios para que se pueda fomentar entornos saludables y seguros para los trabajadores, estableciendo planes de vigilancia en la salud de los analistas.

Debido al gran uso de estos solventes, no solo en laboratorios químicos sino en un sin fin de industrias, la medición de los metabolitos del n-hexano y diclorometano, van a constituir un punto de partida para otro tipo de población diferente a la de este estudio, pero bajo la exposición a los mismos solventes.

Finalmente, con esta investigación se espera comprobar en como el uso del correcto EPP, una buena ventilación y contar con campanas de extracción, pueden contrarrestar significativamente los efectos en la salud de la población expuesta por manipulación de estos solventes. Con esta afirmación no cabe duda de que la rama de la Salud y Seguridad Ocupacional, es una herramienta clave para que los trabajadores eviten accidentes en el trabajo y se controle el desarrollo de enfermedades ocupacionales por este tema, que hasta el momento ha pasado desapercibido.

Limitaciones y fortalezas

Una limitación de este estudio es que no se va a poder realizar una asociación de variables debido a que la población de estudio es muy pequeña. Por otro lado, se corre el riesgo de no recopilar respuestas verdaderas al aplicar el Cuestionario Q-16, ya que al encajar las respuestas en un SI/NO las personas entrevistadas por temor a ser catalogadas dentro de un grupo específico pueden ocultar la verdad y dar una respuesta contraria a su situación actual. Finalmente, según la revisión bibliográfica el método sugerido para el análisis de la 2,5-hexanodiona y diclorometano en orina es la cromatografía de gases; sin embargo, no existe en el país un laboratorio que cuente con un método validado para estos metabolitos. Una de las fortalezas de este estudio, es que será el primer estudio a realizarse en el país, ampliando así el área de estudio de la Toxicología Laboral Nacional y Seguridad y Salud Ocupacional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] F. Pena-Pereira, A. Kloskowski, and J. Namieśnik, "Perspectives on the replacement of harmful organic solvents in analytical methodologies: a framework toward the implementation of a generation of eco-friendly alternatives," *Green Chem.*, vol. 17, no. 7, pp. 3687–3705, Jul. 2015, doi: 10.1039/C5GC00611B.
- [2] D. R. Joshi and N. Adhikari, "An Overview on Common Organic Solvents and Their Toxicity," *J. Pharm. Res. Int.*, vol. 28, no. 3, pp. 1–18, 2019, doi: 10.9734/jpri/2019/v28i330203.
- [3] A. M. Staudt *et al.*, "Association of organic solvents and occupational noise on hearing loss and tinnitus among adults in the U.S., 1999–2004," *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, vol. 92, pp. 403–413, 2019, doi: 10.1007/s00420-019-01419-2.
- [4] U.S. EPA, "Hexane Hazard Summary," *Environ. Prot. Agency*, no. 2, 2000, [Online]. Available: <https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-09/documents/hexane.pdf>.
- [5] R. A. Hurley and K. H. Taber, "Occupational exposure to solvents: Neuropsychiatric and imaging features," *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, vol. 27, no. 1, pp. 1–7, 2015, doi: 10.1176/appi.neuropsych.270101.
- [6] M. Oțelea, C. Handra, and A. Rașcu, "Registered cases of occupational n-hexane intoxication in Bucharest," *Rom. J. Leg. Med.*, vol. 23, no. 4, pp. 279–284, 2015, doi: 10.4323/rjlm.2015.279.
- [7] U.S. EPA., "Method 8015C (SW-846): Nonhalogenated Organics Using GC/FID," no. June, pp. 1–37, 2003.
- [8] U.S. EPA., "Method 3510C (SW-846): Separatory Funnel Liquid-Liquid Extraction" no. 19, p. 219, 1996.
- [9] ROTH, "Hexano," *Roth*, vol. 2006, no. 1907, pp. 1–18, 2019, [Online]. Available: https://www.carlroth.com/downloads/sdb/es/0/SDB_0183_ES_ES.pdf.
- [10] División de Toxicología ToxFAQs, "ATSDR - ToxFAQs™: n-Hexano," 1999, [Online]. Available: https://www.atsdr.cdc.gov/es/toxfaqs/es_tfacts113.pdf.
- [11] G. L. Ball, C. J. McLellan, and V. S. Bhat, "TOXICOLOGICAL REVIEW OF n-HEXANE," *Crit. Rev. Toxicol.*, vol. 42, no. 1, pp. 28–67, 2012, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22050403>.
- [12] L. Ruiz-García *et al.*, "Possible role of n-hexane as an endocrine disruptor in occupationally exposed women at reproductive age," *Toxicol. Lett.*, vol. 330, no. April, pp. 73–79, 2020, doi: 10.1016/j.toxlet.2020.04.022.

- [13] EPA, "Toxicological review of dichloromethane," *Environ. Prot. Agency*, no. 75, 2011, [Online]. Available: <http://www.epa.gov/iris/toxreviews/0070tr.pdf>.
- [14] Díaz H, "Toxicología Ocupacional". La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2019.
- [15] INSST, "Límites de exposición profesional para agentes químicos en España". Madrid: INSST; 2021.
- [16] ROTH, "Ficha de datos de seguridad SECCIÓN 1 : Identificación de la sustancia o la mezcla y de la sociedad o la empresa," *Roth*, vol. 2006, no. 1907, pp. 1–18, 2019, [Online]. Available: https://www.carlroth.com/downloads/sdb/es/0/SDB_0183_ES_ES.pdf.
- [17] WHO Regional Office for Europe, "Chapter 5.7 Dichloromethane," *Air Qual. Guidel.*, vol. 2, no. Dcm, pp. 1–2, 2000, [Online]. Available: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0013/123061/AQG2ndEd_5_7Dichloromethane.pdf?ua=1.
- [18] USEPA - U.S, "Environmental Protection Agency. Guidelines for carcinogen risk assessment," no. March, 2005, [Online]. Available: http://www.epa.gov/sites/production/files/2013-09/documents/cancer_guidelines_final_3-25-05.pdf.
- [19] R. Monferrer Guardiola, E. Martín Sánchez, and E. Simón Marco, "Neuropatía por n-hexano.," *Med. Clin. (Barc).*, vol. 83, no. 15, p. 651, 1984.
- [20] A. Vyskocil, T. Leroux, G. Truchon, M. Gendron, N. El Majidi, and C. Viau, "Occupational ototoxicity of n-hexane," *Hum. Exp. Toxicol.*, vol. 27, no. 6, pp. 471–476, 2008, doi: 10.1177/0960327108093719.
- [21] G. Theses, "Digital Commons @ Montana Tech METHYLENE CHLORIDE EXPOSURE EVALUATION DURING ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT MANUFACTURING," 2015.
- [22] I. Dhada, M. Sharma, and P. K. Nagar, "Quantification and human health risk assessment of by-products of photo catalytic oxidation of ethylbenzene, xylene and toluene in indoor air of analytical laboratories," *J. Hazard. Mater.*, vol. 316, pp. 1–10, 2016, doi: 10.1016/j.jhazmat.2016.04.079.
- [23] U.S. EPA, "Method 8270D: Semivolatile Organic Compounds by Gas Chromatography/Mass Spectrometry," *J. Hum. Dev.*, vol. 6, no. 1, pp. 1–22, 1998, [Online]. Available: http://www.keepeek.com/Digital-Asset-Management/oecd/development/the-world-economy_9789264022621-en#.WQjA_1Xyu70%23page3%0Ahttp://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/s

- ciencia.1191273%0Ahttps://greatergood.berkeley.edu/images/application_uploads/Diener-Subje.
- [24] SAE, “Consulta de organismos evaluadores de la conformidad (OEC) acreditados,” p. 1, 2017, [Online]. Available: <http://www.acreditacion.gob.ec/wp-content/uploads/2017/04/OEC-acreditados.pdf>.
 - [25] S. Khuu and M. Y. Boon, “Modificación del cuestionario de síntomas,” vol. 9, no. January, pp. 19–37, 2011.
 - [26] NIOSH. “2,5 Hexanedione in URINE,” no. 1, pp. 1–6, 2017.
 - [27] D. Rennie, “Trial registration: A great idea switches from ignored to irresistible,” *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 292, no. 11, pp. 1359–1362, 2004, doi: 10.1001/jama.292.11.1359.
 - [28] L. M. Ramos, “Tesis Doctoral Tesis Doctoral - Pdf,” *Univ. Compluense Madrid*, pp. 1–85, 2017, [Online]. Available: https://docplayer.es/77540368-Tesis-doctoral-tesis-doctoral.html%0Ahttp://e-spacio.uned.es/fez/eserv/tesisuned:Filologia-Mileon/LEON_AXELSSON_MercedesIdalith_Tesis.pdf.
 - [29] L. Friis, D. A. N. Norbäck, and C. Edling, “Occurrence of neuropsychiatric symptoms at low levels of occupational exposure to organic solvents and relationships to health, lifestyle, and stress,” *Int. J. Occup. Environ. Health*, vol. 3, no. 3, pp. 184–189, 1997, doi: 10.1179/oeh.1997.3.3.184.
 - [30] B. Knave, K. Hansson, D. H. Sliney, R. Matthes, M. H. Repacholi, and M. Grandolfo, “Enciclopedia De Salud Y Seguridad En El Trabajo,” *Encicl. salud y Segur. en el Trab.*, p. 36, 2005, [Online]. Available: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/TextosOnline/EnciclopediaOIT/tomo2/49.pdf>.
 - [31] P. B. Sánchez, L. L. Prado, C. S. León, B. R. Gozález, and S. M. Preciado, “Trabajadores de la industria petrolera (Ecuador) y síntomas en el sistema nervioso por exposición a diferentes niveles de solventes,” *Rev. Salud Jalisco*, vol. 1, no. 171, pp. 26–31, 2017.
 - [32] B. Colipa, “Scientific Committee on Consumer Safety SCCS OPINION on Picramic acid and sodium picramate,” no. March, 2011.
 - [33] I. Lundberg, M. Högberg, H. Michélsen, G. Nise, and C. Hogstedt, “Evaluation of the Q16 questionnaire on neurotoxic symptoms and a review of its use,” *Occup. Environ. Med.*, vol. 54, no. 5, pp. 343–350, 1997, doi: 10.1136/oem.54.5.343.
 - [34] B. Soediono, “Toxicologia Laboral,” *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 53, p. 160, 1989.

- [35] R. Amador, "Desarrollo de un cuestionario en castellanos sobre síntomas neurotóxicos" *Salud de los trabajadores*, vol. 2, no. 2, 1994, [Online]. Available: <http://servicio.bc.uc.edu.ve/multidisciplinarias/saldetrab/vol2n2/art04.pdf>.