

Centro UC

Toxicología y Medioambiente

CITUC

INFORME FINAL

**“ANÁLISIS DE CONCORDANCIA ENTRE SINTOMATOLOGÍA
REPORTADA POR LA POBLACIÓN DE QUINTERO Y LOS
EFECTOS A LA SALUD SECUNDARIOS POR LA EXPOSICIÓN A
COMPUESTOS ORGÁNICOS VOLÁTILES BTEX,
FORMALDEHÍDO Y/O ÁCIDO SULFHÍDRICO DESCRITOS EN
LITERATURA CIENTÍFICA”**

Preparado por el Centro UC Toxicología y Medio Ambiente – CITUC, de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile para la Superintendencia del medio ambiente (SMA)

Versión: 2

Fecha: Diciembre 2019

1 LISTA DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

AEGL: Acute exposure guideline levels for mild effects

AVE: Accidente Vascular Encefálico

ATSDR: Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (EE. UU.)

CAS: Chemical Abstracts Service (Servicio de Abstractos Químicos)

CITUC: Centro de Información Toxicológica y de Medicamentos

DICTUC: Dirección de Investigaciones Científicas y Tecnológicas de la Pontificia Universidad Católica de Chile

IARC: Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer

LD: límite de detección

m³: metros cúbicos

mg: miligramos

MMA: Ministerio del medio ambiente

MRL: ATSDR minimum risk levels for no adverse effects

OMS: Organización Mundial de la Salud

ppm: Partes por millón

US EPA: United States Environmental Protection Agency

WOE: Weight of evidence for carcinogenicity

IDLHC Immediately-dangerous-to-life-or-health-concentration. Concentración inmediatamente peligrosa para la vida o la salud. Según el NIOSH de EE. UU.

REL: Recommended Exposure Level. Nivel de exposición recomendada.

STEL: Short-term exposure limit. Fifteen-minute time weighted average. Límite de exposición a corto plazo.

TLV-TWA: Threshold limit value-time-weighted average. Valor Umbral Límite-Media Ponderada en el Tiempo.

ÍNDICE

1	3
2	9
3	9
4	9
4.1	9
4.2	9
5	10
6	10
6.1	10
6.2	11
6.3	16
7	18
7.1	18
7.1.1	18
7.1.1.1	19
7.1.1.2	19
7.1.1.3	19
7.1.1.4	20
7.1.1.5	20
7.1.1.6	20
7.1.1.7	21
7.1.2	21
7.1.2.1	22
7.1.2.2	22
7.1.2.3	22
7.1.2.4	23
7.1.2.5	23
7.1.2.6	23
7.1.2.7	23
7.1.1	24
7.1.1.1	24
7.1.1.2	24
7.1.1.3	25
7.1.1.4	25
7.1.1.5	25
7.1.1.6	26
7.1.1.7	26
7.1.2	26
7.1.2.1	27

7.1.2.2	27
7.1.2.3	27
7.1.2.4	28
7.1.2.5	28
7.1.2.6	28
7.1.2.7	29
7.1.3	29
7.1.3.1	29
7.1.3.2	30
7.1.3.3	30
7.1.3.4	30
7.1.3.5	31
7.1.3.6	31
7.1.3.7	31
7.1.4	32
7.1.4.1	32
7.1.4.2	32
7.1.4.3	33
7.1.4.4	33
7.1.4.5	33
7.1.4.6	33
7.1.4.7	34
7.1	35
8	37
9	38
10	40

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Estudios cuantitativos descriptivos	8
Tabla 2: Estudios cualitativo descriptivos	9
Tabla 3: Porcentaje de casos por fechas	10
Tabla 4: Frecuencia de signos y síntomas de pacientes atendidos que no presentan cefalea, periodo 21 agosto-27 septiembre.	11
Tabla 5: Número de consultas por establecimientos, hospitalizaciones, pacientes con sintomatología neurológica hospitalizados, durante el período 21/08 a 27/09	12
Tabla 6. Clasificación de la gravedad de los síntomas de acuerdo con la escala <i>Poisoning Severity Score</i> ⁵ .Elaboración propia	14
Tabla 7: relación de las concentraciones ambientales en el aire y los síntomas asociados al benceno	17

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1: Frecuencia de casos asociados al evento 21 agosto-27 septiembre, Quintero – Puchuncaví	10
Ilustración 2: Frecuencia de signos y síntomas de pacientes atendidos, periodo 21 agosto-27 septiembre, Quintero - Puchuncaví	11
Ilustración 3: Estructura del benceno	15
Ilustración 4: Estructura del tolueno	18
Ilustración 5: Estructura etilbenceno	20
Ilustración 6: Estructura del xileno	22
Ilustración 7: Estructura ácido sulfhídrico	24
Ilustración 8: Estructura formaldehído	27

2 INTRODUCCIÓN

El Centro de Información Toxicológica de la Pontificia Universidad Católica de Chile (CITUC), fue fundado en septiembre del año 1992. A lo largo del tiempo, el CITUC se ha transformado en referente nacional en materia de toxicología, evaluación de riesgos a la salud y emergencias químicas. Para ello, cuenta con un equipo de profesionales multidisciplinario, quienes proveen asesoramiento y capacitación a instituciones públicas y privadas en materias relacionadas con toxicología ambiental y evaluación de riesgos a la salud humana.

A solicitud de la Superintendencia del Medio Ambiente (SMA), el CITUC ha desarrollado el presente Informe Final titulado **“Análisis de concordancia entre sintomatología reportada por la población de Quintero y los efectos a la salud secundarios por la exposición a compuestos orgánicos volátiles BTEX, formaldehído y/o ácido sulfhídrico descritos en literatura científica”**.

3 ANTECEDENTES GENERALES

Como parte de las diligencias derivadas de los potenciales casos de intoxicación respiratoria ocurridos en agosto y septiembre del 2018 en las comunas de Quintero y Puchuncaví, la SMA requiere analizar la concordancia entre los síntomas reportados por la población de Quintero y los efectos a la salud secundarios por la exposición a compuestos orgánicos volátiles benceno, tolueno, etilbenceno y xilenos (BTEX), formaldehído y/o ácido sulfhídrico descritos en literatura científica.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

El objetivo general del estudio es analizar la concordancia entre los síntomas reportados por la población de quintero y los efectos a la salud secundarios por la exposición a compuestos orgánicos volátiles benceno, tolueno, etilbenceno y xilenos (BTEX), formaldehído y/o ácido sulfhídrico descritos en literatura científica.

4.2 OBJETIVO ESPECÍFICOS

Los objetivos específicos del estudio son los siguientes:

A.- Procesamiento y análisis de la información de los centros asistenciales de la comuna de Quintero.

B.-Caracterización dosis-respuesta de los compuestos orgánicos volátiles (BTEX), formaldehído y ácido sulfhídrico.

C.- Análisis de concordancia entre sintomatología experimentada por la población de Quintero y los efectos a la salud asociados a la exposición de compuestos orgánicos volátiles BTEX, formaldehído y ácido sulfhídrico.

5 ALCANCES DEL ESTUDIO

El alcance de la presente propuesta considera a solicitud de la Superintendencia del Medio Ambiente que las sustancias de interés corresponden a los compuestos orgánicos volátiles (BTEX), formaldehído y ácido sulfhídrico e incluye el desarrollo de las actividades necesarias para cumplir los objetivos de esta, considerando antecedentes proporcionados por el mandante y disponibles de estudios previos, mediante la implementación de la metodología de evaluación de riesgos, la cual se basa en criterios internacionalmente aceptados (US EPA y ATSDR); que también han sido adoptados por el Ministerio de Salud de Chile para estos fines, y así evaluar potenciales riesgos a la salud.

6 CARACTERIZACIÓN DE LOS CASOS SEGÚN EL ÓRGANOS-SISTEMA INVOLUCRADO EN LOS SÍNTOMAS PRESENTADOS POR EL PACIENTE.

"En el presente estudio la caracterización de los casos según el organo-sistemas involucrado en los síntomas presentados por los pacientes y el análisis de la información, fue extraída en su totalidad del "II INFORME EQUIPO DE RESPUESTA RÁPIDA. INVESTIGACIÓN DE CAMPO DE EVENTO ASOCIADO A PROBABLE CONTAMINACIÓN AMBIENTAL PERÍODO DE 21 DE AGOSTO AL 28 SEPTIEMBRE 2018. COMUNAS DE QUINTERO – PUCHUNCAVÍ, REGIÓN DE VALPARAÍSO", elaborado por el Ministerio de Salud.

6.1 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN DE LOS CENTROS ASISTENCIALES DE LA COMUNA DE QUINTERO Y PUCHUNCAVÍ

En el contexto del seguimiento del evento de contaminación ambiental ocurrido entre el 21 de agosto y 5 de octubre de 2018 en las comunas de Quintero y Puchuncaví, la Autoridad Sanitaria determinó la necesidad de caracterizar los casos con signos y síntomas, con la finalidad de orientar el cruce con la información generada por las áreas de vigilancia ambiental.

Se realizaron los siguientes análisis:

- Estudio descriptivo cuantitativo considerando los tópicos de la Tabla 1 extraídos del informe citado:

Tabla 1: Estudios cuantitativos descriptivos

Estudios	Recolección de Información
Casos consultantes en centros de salud de la región	Búsqueda activa retrospectiva en establecimientos de salud de las comunas Quintero y Puchuncaví y de casos reportados por otros establecimientos de la Región. Se establecen reportes diarios de las consultas de personas con sintomatología probablemente atribuible a exposición ambiental. La información se procesa considerando como fuentes de información sistema SIDRA ¹ , RAYEN ² y notificaciones según la definición de caso establecida.

¹ Sistemas de Información de la Red Asistencial".

² Aplicación web que contiene diversos subsistemas creados para la gestión clínica y administrativa

Consultantes con sintomatología neurológica que fueron derivados a centro de mayor complejidad	Revisión de fichas clínicas y atenciones de salud Entrevista Semi estructurada
Casos consultantes para los grupos de edades < 5 años y > 60 años.	Entrevistas telefónicas a los consultantes, se aplica cuestionario elaborado de casos y expuestos.
Casos consultantes que se encuentran entre el grupo > 5 años y < 60 años de edad	Entrevistas telefónicas a los consultantes, se aplica cuestionario elaborado de casos y expuestos.
Trabajadores pertenecientes a 2 empresas del parque industrial, que presentaron sintomatología	Encuestas autoaplicadas a trabajadores de las empresas.
Casos consultantes en el hospital de Quintero episodio desde el 20 al 27 de septiembre	Revisión de hojas de atención DAU ³ . Entrevistas domiciliarias a afectados de último episodio que presentaron signos y síntomas.
Atenciones de Salud Mental	Instalación de un sistema de vigilancia centinela de las atenciones de salud mental que brinda la dupla de profesionales de salud mental instalada en el Hospital Adriana Cousiño de Quintero

Fuente: II Informe equipo de respuesta rápida. investigación de campo de evento asociado a probable contaminación ambiental período de 21 de agosto al 28 septiembre 2018. comunas de Quintero – Puchuncaví, región de Valparaíso.

- Estudio descriptivo cualitativo considerando los tópicos de la Tabla 2:

Tabla 2: Estudios cualitativo descriptivos

Estudios	Recolección de Información
Recolección de datos	A través de entrevistas a los “actores claves” de la zona y técnica de “grupo focal” a personas afectadas residentes de la zona, obteniendo una descripción de su experiencia para la recolección de información y análisis de las conclusiones que luego fueron co-construídas por los miembros del equipo investigativo ERR ⁴ .

Fuente: II Informe equipo de respuesta rápida. investigación de campo de evento asociado a probable contaminación ambiental período de 21 de agosto al 28 septiembre 2018. comunas de Quintero – Puchuncaví, región de Valparaíso

Las definiciones de caso empleadas por el ERR del MINSAL fueron:

- 1- Cefalea y uno o más de los siguientes síntomas: Náuseas, Vómitos, Mareos o dolor abdominal
- 2- Síntomas neurológico con distribución simétrica¹, como: Paresia, Parestesia (adormecimiento), Midriasis, Hiperreflexia (ROT exaltados) u otros.

6.2 RESULTADOS

Desde el inicio del evento al 27 de septiembre se han registrado un total de 1.110 casos⁵ (Ilustración 1).

³ DAU: Datos de atención de urgencia

⁴ Equipo de Respuesta Rápida

⁵ Exposición detallada de los signos y síntomas médicos presentados por un paciente.

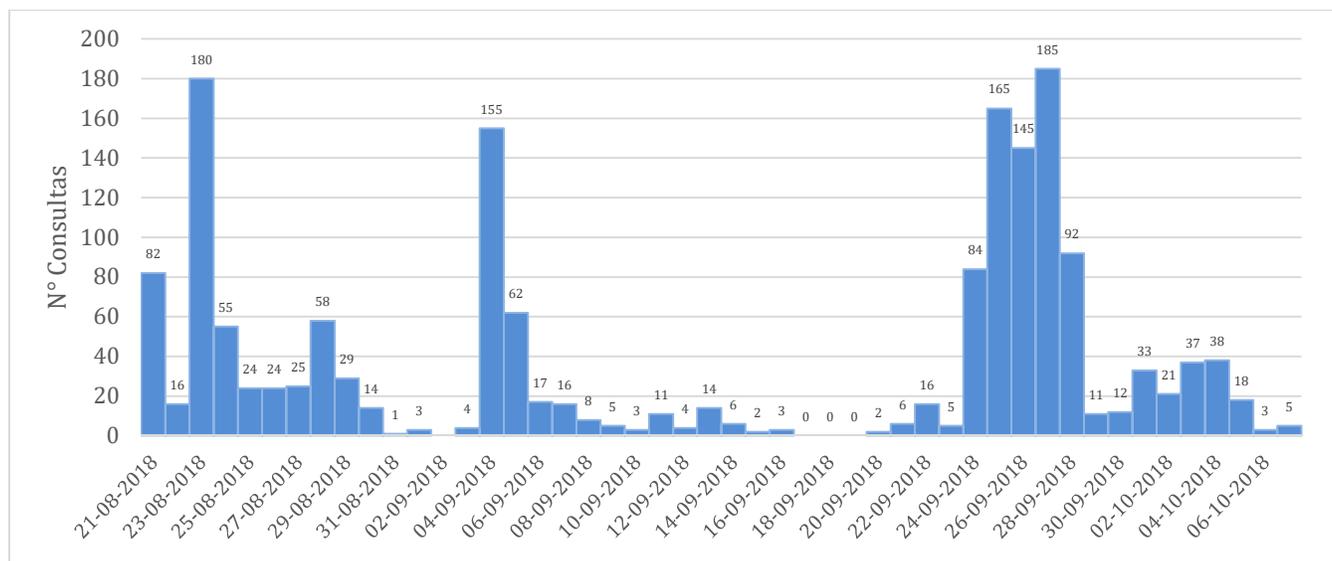


Ilustración 1: Frecuencia de casos asociados al evento 21 agosto-27 septiembre, Quintero – Puchuncaví

Fuente: Il Informe equipo de respuesta rápida. investigación de campo de evento asociado a probable contaminación ambiental período de 21 de agosto al 28 septiembre 2018. comunas de Quintero – Puchuncaví, región de Valparaíso.

Se observa que del total de casos 433 corresponden a casos del último episodio del 24 de septiembre (Tabla 3).

Tabla 3: Porcentaje de casos por fechas

Fecha del evento	No. casos	Porcentaje (%)
21-08-19	82	7
23-08-19	180	16
04-09-19	155	14
24-09-19	433	39
27-09-19	145	13
otros	115	10
Total	1110	100

Fuente: Il Informe equipo de respuesta rápida. investigación de campo de evento asociado a probable contaminación ambiental período de 21 de agosto al 28 septiembre 2018. comunas de Quintero – Puchuncaví, región de Valparaíso.

El 72% de los afectados son mujeres y un 28% hombres. El grupo etario más afectado es el de 10 a 19 años, sin embargo en el último episodio aumentó en los menores de 5 a 9 años. Las consultas fueron en su mayoría entre 10 y 14 hrs con un máximo a las 11 hrs (ERR, 2018).

Los signos y síntomas principales descritos por lo afectados se identifican la cefalea (81%), náuseas (57,5%) vómitos (30,5%), y mareos (28,6%), entre otros (Ilustración 2).

Ilustración 2: Frecuencia de signos y síntomas de pacientes atendidos, periodo 21 agosto-27 septiembre, Quintero - Puchuncaví

Fuente: II Informe equipo de respuesta rápida. investigación de campo de evento asociado a probable contaminación ambiental período de 21 de agosto al 28 septiembre 2018. comunas de Quintero – Puchuncaví, región de Valparaíso.

Se registraron 509 casos que no presentan cefalea y sus principales síntomas fueron generales como náuseas, vómitos y mareos (Tabla 4).

Tabla 4: Frecuencia de signos y síntomas de pacientes atendidos que no presentan cefalea, periodo 21 agosto-27 septiembre.

Signos y Síntomas	Número	Porcentaje (%)
Nauseas	122	20,3
Vómitos	94	15,6
Mareos	76	12,6
Dolor Abdominal	61	10,1
Odinofagia	21	3,5
Paresia	19	3,2
Prurito Ocular	18	3
Parestesia	12	2
Disnea	10	1,7

Dolor Precordial	7	1,2
Otros	71	11,8

Fuente: II Informe equipo de respuesta rápida. investigación de campo de evento asociado a probable contaminación ambiental período de 21 de agosto al 28 septiembre 2018. comunas de Quintero – Puchuncaví, región de Valparaíso.

Del total de casos registrados 16 de ellos requirieron hospitalización en distintos establecimientos de la red de salud, de los cuales 5 de ellos presentaron síntomas y signos neurológicos (Tabla 5).

Tabla 5: Número de consultas por establecimientos, hospitalizaciones, pacientes con sintomatología neurológica hospitalizados, durante el período 21/08 a 27/09

Fecha de atención	Numero de atenciones	Hospitalizaciones	Pacientes con síntomas neurológicos hospitalizados
21-08-18	82	0	4
22-08-18	16	3	0
23-08-18	180	1	0
24-08-18	55	0	0
25-08-18	24	0	1
26-08-18	24	2	0
27-08-18	25	1	0
28-08-18	58	2	0
29-08-18	29	1	0
30-08-18	14	0	0
31-08-18	1	0	0
01-09-18	3	0	0
03-09-18	4	0	0
04-09-18	155	2	0
05-09-18	62	0	0
06-09-18	17	0	0
07-09-18	16	0	0
08-09-18	8	0	0
09-09-18	5	1	0

10-09-18	3	0	0
11-09-18	11	0	0
12-09-18	4	0	0
13-09-18	14	1	0
14-09-18	6	0	0
15-09-18	2	0	0
16-09-18	3	0	0
17-09-18	0	0	0
18-09-18	0	0	0
19-09-18	0	0	0
20-09-18	2	0	0
21-09-18	6	0	0
22-09-18	16	1	0
23-09-18	5	0	0
24-09-18	84	0	0
25-09-18	164	1	0
26-09-18	129	0	0
27-09-18	165	0	0
Total	1399	16	5

Fuente: II Informe equipo de respuesta rápida. investigación de campo de evento asociado a probable contaminación ambiental período de 21 de agosto al 28 septiembre 2018. comunas de Quintero – Puchuncaví, región de Valparaíso.

Descripción de casos de consultantes derivados a centros de mayor complejidad extraídos del informe citado.

De los 5 casos con signos y síntomas derivados a centro de mayor complejidad, todos los pacientes son menores uno de 13 años, uno de 14 años, 2 de 15 y uno de 17 años, desde el 21 al 23, todos con Glasgow 15.

Respecto de signos y síntomas, 3 pacientes con cefalea, 3 con mareos 1 con dificultad respiratoria, 1 con prurito ocular, 1 con nauseas, 2 con vómitos, 1 con paresia, 2 con parestesia, 1 con hiperglicemia con antecedentes de DM1.

Trabajadores del Parque Industrial encuestados por el ERR de acuerdo al informe citado.

Del total de trabajadores encuestados solo el 27% (47) manifestaron presencia de signos y síntomas., el resto (124) no refirieron signos o síntomas.

El 100% de los trabajadores que cumplen con la definición de caso son del género masculino, y su rango de edad es de 20 a 44 años.

En relación con la comuna de residencia de los trabajadores se cumplen con la definición de caso, la mayoría de ellos vive en las comunas de Quintero (33%) y Puchuncaví (27%).

La frecuencia relativa de signos y síntomas de trabajadores encuestados considerados casos, 15 personas presentaron náuseas (80%), 10 personas mareos (67%) y 5 personas vómitos (42%).

De los trabajadores que presentaron síntomas y cumplen con la definición de caso, sólo el 40% consultó en un servicio de urgencia.

Al ser consultados por el lugar donde se encontraban al momento de inicio de signos y síntomas, el 80% se encontraba en su lugar de trabajo.

Para las personas que fueron encuestadas se definieron ciertos descriptores olfativos asociados a potenciales fuentes y sustancias que podrían estar generando la sintomatología descrita. El 80% refirió sentir “olor molesto” en el ambiente el día de inicio de síntomas. En relación a la intensidad del olor, el 80% respondió que alta y 20% medio. De los total de trabajadores considerados caso, el 87% dijo percibir habitualmente olores ambientes y de ellos el 69% con una periodicidad de siempre. El 50% refirió sentir olor “acre”, el 25 % a “animal muerto”.

6.3 CARACTERIZACIÓN DE SÍNTOMAS SEGÚN EL ÓRGANOS-SISTEMA INVOLUCRADO Y SEVERIDAD DETERMINADA POR LOS SÍNTOMAS.

Para la caracterización de la gravedad de los síntomas observados en el periodo de tiempo del estudio, se utilizó la escala *Poisoning Severity Score*⁶,propuesto por la Asociación Europea de Centros Toxicológicos y toxicólogos clínicos, en conjunto con el Programa Internacional de Seguridad Química y la Comisión Europea. Hoy es la escala con la que se clasifican los casos de intoxicaciones agudas en CITUC. Esta escala estandarizada permite clasificar la gravedad de las intoxicaciones agudas, tanto en niños como en adultos. Permite evaluar la morbilidad asociada a la exposición e identificar riesgos reales y comparabilidad de los datos, clasificando los casos independientemente del tipo y número de agentes implicados. Esta escala permite realizar un análisis retrospectivo, asignando puntuación simple de acuerdo con los signos y síntomas presentados por los pacientes, los cuales a su vez se dividen de acuerdo a los órganos o sistemas al que pertenecen.

⁶ Persson H, Sjöberg G, Haines J, Pronczuk de Garbino J. Poisoning Severity Score: Grading of acute poisoning. *J Toxicology - Clinical Toxicology* (1998) 36:205-13

La severidad se gradúa de acuerdo a los siguientes grados:

- Menores: Síntomas leves, transitorios y que revierten espontáneamente
- Moderados: Síntomas pronunciados o prolongados
- Graves: Síntomas graves o que ponen en peligro la vida
- Fatales: Muerte

Pueden asignarse puntajes para síntomas únicos o un conjunto de ellos. En este caso, se aplicará para los síntomas agrupados que han presentado las personas que se acercaron a los centros asistenciales (y que estén dentro de la escala), pues es la información que está disponible para el estudio (Tabla 4 e Ilustración 2)

Tabla 6. Clasificación de la gravedad de los síntomas de acuerdo con la escala *Poisoning Severity Score*⁵. Elaboración propia

<i>Síntoma</i>	<i>% de pacientes con el síntoma</i>	<i>Órgano diana</i>	<i>Severidad de acuerdo a la escala PSS</i>
<i>Cefalea</i>	81,0	Síntoma no contemplado en la escala	
<i>Nauseas</i>	57,5	Síntoma no contemplado en la escala	
<i>Vómitos</i>	3,5	Tracto Gastrointestinal	Menor
<i>Mareos</i>	28,6	Sistema nervioso central	Menor
<i>Dolor abdominal</i>	23,8	Tracto gastrointestinal	Menor
<i>Odinofagia</i>	8,4	Tracto Gastrointestinal	Menor
<i>Prurito ocular</i>	8,2	Efectos locales en ojos	Menor
<i>Parestesia</i>	4,3	Sistema Nervioso Central	Menor
<i>Paresia</i>	7,1	Síntoma no contemplado en la escala	
<i>Dificultad respiratoria</i>	3,4	Sistema respiratorio	Menor/moderada (de acuerdo con su duración)
<i>Dolor precordial</i>	1,9	Síntoma no contemplado en la escala	

Fuente: Persson H, Sjöberg G, Haines J, Pronczuk de Garbino J. Poisoning Severity Score: Grading of acute poisoning. J Toxicology - Clinical Toxicology (1998) 36:205-13

De acuerdo con la Tabla 5, casi todos los síntomas reportados en el incidente son de una gravedad menor, a excepción de la dificultad respiratoria, que podría clasificarse como moderada si es de duración prolongada. Ninguno de los síntomas reportados se clasifican como severos o fatales.

7 CARACTERIZACIÓN DOSIS-RESPUESTA DE LOS COMPUESTOS DE INTERÉS

Con el objetivo de identificar el perfil toxicológico del benceno (C₆H₆), tolueno (C₇H₈), etilbenceno (C₈H₁₀), xileno (C₈H₁₀), formaldehído y ácido sulfhídrico (H₂S), se realizó una búsqueda de información relacionada con efectos en la salud humana por exposiciones de corta duración. Además, en la búsqueda se consideró la normativa asociada de concentraciones atmosféricas disponible para las sustancias de interés, con la finalidad de identificar los factores y condiciones de exposición que conduzcan a efectos negativos en la salud, tales como concentraciones aéreas, identificación de efectos considerados como tal, y parámetros que identifiquen al receptor. Las bases de datos revisadas fueron:

- MEDITEXT® Medical Management Database
- INFOTEXT® Database for Regulations, Standards & General Information
- HAZARTEXTTM Hazard Management Database
- REPROTEXT® Reproductive Hazard Reference Database
- CHRIS (Chemical Hazard Response Information System)
- IRIS (Integrated Risk Information System)
- New Jersey Fact Sheets
- HSDB® (Hazardous Substances Data Bank)
- NIOSH Pocket Guide
- RTECS® Registry of Toxic Effects of Chemical Substances
- REPRORISK® System
- REPROTEXT® Reproductive Hazard Reference Database
- TERIS (Teratogen Information System)
- Shepard's Catalog of Teratogenic Agents
- REPROTOX® Reproductive Hazard Information Database

7.1 PERFILES TOXICOLÓGICOS: RESULTADOS

7.1.1 Benceno

El benceno (C₆H₆, No. CAS 71-43-2) es un líquido volátil e incoloro con un olor "aromático" característico (Snyder, 1987). El benceno tiene un peso molecular de 78,11 g/mol, una presión de vapor (a 26 ° C) de 100 mm Hg, y una densidad (a 20 ° C) de 0.87865 g/cm³ (Snyder, 1987).

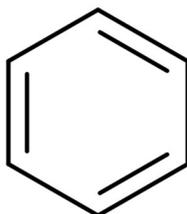


Ilustración 3: Estructura del benceno

Fuente: <https://actor.epa.gov/actor/chemical.xhtml?casrn=71-43-2>

7.1.1.1 Efectos clínicos agudos: toxicológicos, epidemiológicos, toxicidad leve a moderada, toxicidad severa

En exposiciones agudas, el benceno es un irritante local que en contacto con la piel provoca eritema, quemaduras y edema. A nivel gastrointestinal, la ingesta de benceno causa una sensación urente en las mucosas, esófago y estomago a las cuales se les asocia náuseas, vómitos y dolor abdominal. Exposiciones por vía inhalatoria induce irritación bronquial, tos, ronquera, edema pulmonar y neumonitis química. A nivel ocular puede ocasionar daños reversibles en la córnea. En Intoxicaciones agudas severas, a nivel respiratorio y por inhalación causan palidez, mareos y excitación, seguido de flushing, disnea, constricción torácica, cefalea y debilidad. A mayores concentraciones son eufóricas acompañadas de excitación del sistema nervioso central, seguida de fatiga, arritmias cardiacas, convulsiones, coma y muerte (Truven Health Analytics, 2019a).

7.1.1.2 Efectos clínicos crónicos

Se ha asociado la exposición crónica a benceno con varios tipos de leucemia, metaplasias, metaplasia mieloide, anemia aplásica, interrupción del ciclo menstrual, aborto espontáneo, muerte fetal y una mayor probabilidad de desarrollar diabetes (Truven Health Analytics, 2019a). En relación al punto previo, la IARC⁷ lo categoriza en el Grupo 1 para riesgo de cáncer, *carcinogénico para humanos* (IARC, 2012). LA US EPA⁸, en la misma línea, lo clasifica en el grupo A, donde se añaden aquellas sustancias consideradas carcinogénicas para humanos (Environmental Protection Agency, 2003a).

7.1.1.3 Rangos de toxicidad: exposición letal mínima, exposición máxima tolerada, valores de referenciaUS EPA IRIS y de toxicidad)

Se estima que la dosis letal en humanos está entre los 50 a 500 mg/kg. Se empieza a sentir el olor a benceno a concentraciones entre 1,5 y 4,7 ppm. Se estima que los efectos en el sistema nervioso central, incluyendo la somnolencia, mareos, cefaleas, vértigo, temblores, delirio y coma pueden ocurrir tras la inhalación entre 300 y 3000 ppm. Inhalación de 20.000 ppm es rápidamente fatal (Truven Health Analytics, 2019a).

La ATSDR considera un MRL⁹ de 0,0005 mg/kg/día para una exposición crónica, de 1 año o más. Este valor deriva de la evidencia de toxicidad vía inhalatoria del benceno. Además, se consideró absorción total del benceno vía oral y factor de incertidumbre 30. Los efectos hematológicos e inmunológicos críticos observados en los estudios fueron la disminución del recuento de células madre granulopoyéticas, linfopenia, disminución de linfocitos y aumento de la susceptibilidad a infecciones bacterianas (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2007a).

La US EPA considera un RfD oral de 4×10^{-3} mg/kg/día, con la disminución del recuento de linfocitos como efecto crítico. Para el cálculo de esta dosis se consideró la evidencia de toxicidad vía inhalatoria, en estudios epidemiológicos con trabajadores expuestos a benceno (Environmental Protection Agency, 2003a).

⁷ International Agency for Research on Cancer (IARC)

⁸ United States Environmental Protection Agency

⁹ MRL: ATSDR minimum risk levels for no adverse effects

La USUS EPA Oral Slope Factor, que refiere a riesgo a de cáncer secundario a la exposición crónica a benceno, se considera de $1,5 \times 10^{-2}$ a $5,5 \times 10^{-2}$ mg/kg/día, para llegar a este valor, se hizo extrapolación de la evidencia presentada en numerosos estudios epidemiológicos ocupacionales. En los trabajadores expuestos al benceno en la industria química, en la fabricación de calzado y en las refinerías de petróleo, se han reportado aumentos significativos en el riesgo de leucemia, principalmente leucemia mielógena aguda (LMA) (Environmental Protection Agency, 2003a).

7.1.1.4 Estándares Normativos internacionales: ocupacionales y ambientales.

La Conferencia Americana de Higienistas Industriales Gubernamentales, o ACGIH (del inglés *American Conference of Governmental Industrial Hygienist*) establece un TWA de 0.5 ppm y un STEL de 2.5 ppm, considerando como efecto crítico el riesgo de leucemia (Truven Health Analytics, 2019a). El NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) establece un IDLH de 500 ppm y un REL de 0.1 ppm (The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), n.d.). En Chile, de acuerdo a los límites permisibles en los lugares de trabajo nacionales, definidos en el DS 594 REGLAMENTO SOBRE CONDICIONES SANITARIAS Y AMBIENTALES BASICAS EN LOS LUGARES DE TRABAJO, es de 1 ppm para el benceno de TWA y STEL de 5 ppm (Ministerio de Salud, 2000).

7.1.1.5 Toxicocinética: Mecanismos de acción (adsorción, distribución, metabolización y excreción).

El benceno se absorbe rápidamente por ingestión, inhalación y por vía dérmica. Se ha observado que exposiciones en animales a 1 ppm de benceno en el aire, solo se absorbe entre el 20 y el 40%, equivalentes a 4 y 8 mg. Se estima que un adulto expuesto a 10 ppm absorbería 7.5 microlitros/hora por inhalación y 1.5 microlitros/hora de toda la exposición a través del cuerpo. En la inhalación, se estima que el 46% del benceno inhalado se absorbe. Luego de esto, y dada la alta liposolubilidad del benceno, se han encontrados altos niveles de este a nivel cerebral y en el tejido graso, los cuales son parecidos. El benceno se metaboliza ampliamente a nivel hepático vía citocromo P450 en metabolitos solubles en agua, los cuales se conjugan y excretan en la orina. Se estima que la vida media de eliminación terminal en humanos está entre las 9 y 24 horas (Truven Health Analytics, 2019a).

7.1.1.6 Toxicodinamia: Mecanismo de toxicidad

El benceno tiene varios mecanismos de toxicidad:

- Luego de su metabolización hepática que se conjugan con glicina, ácido glucurónico o ácido sulfúrico en el riñón. La toxicidad a nivel hematopoyético es secundaria a la presencia de estos metabolitos.
- En los casos de mortalidad por toxicidad aguda, se especula que puede ser por sus propiedades anestésicas que provocan depresión respiratoria (Truven Health Analytics, 2019a), o por la producción de arritmias por su efecto agonista del sistema adrenérgico a nivel cardiaco (Truven Health Analytics, 2019a).

- La exposición a benceno estimula al sistema citocromo P450, el responsable de oxigenar al benceno y producir radicales de oxígeno. Se clasifica este mecanismo como uno de los principales responsables de la toxicidad por benceno (Truven Health Analytics, 2019a).
- El mecanismo en el que el benceno puede inducir leucemia y quizás otros cánceres no es conocido, pero puede estar relacionado con su capacidad de provocar aberraciones cromosomales en las células sanguíneas en formación. También se sabe que algunos metabolitos del benceno son inhibidores de las topoisomerasas II (in vitro). Dado que otros inhibidores de la Topoisomerasa II son conocidos leucemógenos, este hecho puede ser relevante en su mecanismo de toxicidad crónica (Truven Health Analytics, 2019a).

7.1.1.7 Relación de las concentraciones ambientales en el aire y los síntomas asociados a la exposición al benceno

En la siguiente tabla se presenta la relación de las concentraciones ambientales en el aire y los síntomas asociados a la exposición al benceno.

Tabla 7: relación de las concentraciones ambientales en el aire y los síntomas asociados al benceno

Concentración (ppm)	Síntomas
1.5 a 4.7	umbral olfativo
50 a 150 por 5 horas	cefalea, languidez, fatiga
300-3000	somnolencia, mareos, cefalea, vértigo, temblor, delirio, coma
4700 por 30 minutos	languidez y confusión
20000	Rápidamente fatal

Fuente: Elaboración propia

7.1.2 Tolueno

El tolueno (C₆H₅CH₃; No. CAS 108-88-3), también conocido como metilbenceno y fenilmetano, es un líquido incoloro con un olor picante dulce (HSDB, 1992). Tiene un peso molecular de 92,14 g/mol, una densidad de 0,8669 g/cm³ a 20 ° C y un coeficiente de partición octanol/agua de 2,79 (Lide, 1991; Mabey et al., 1982).

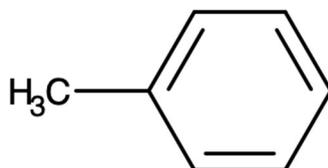


Ilustración 4: Estructura del tolueno

Fuente: <https://actor.epa.gov/actor/chemical.xhtml?casrn=108-88-3>

7.1.2.1 Efectos clínicos agudos: toxicológicos, epidemiológicos, toxicidad leve a moderada, toxicidad severa.

En intoxicaciones agudas leves a moderadas, la ingesta de tolueno causa depresión del sistema nervioso central, dolor orofaríngeo, epigástrico y vómitos. En exposiciones por los ojos puede causar irritación, quemaduras, blefaroespasma, conjuntivitis, edema y abrasiones corneales, que usualmente se resuelven dentro de las 48 horas post ingesta. Exposición repetida o prolongada vía dérmica puede provocar dermatitis. En intoxicaciones agudas severas, se observa que altas con dificultad cognitiva y ataxia cerebelar. El tolueno produce una respuesta bifásica en el sistema nervioso central, que parte con una excitación de este para luego pasar a depresión, caracterizada por ataxia, fatiga, sedación, en ocasiones convulsiones. En concentraciones muy altas puede provocar un efecto anestésico. En este contexto, los intoxicados pueden morir por hipoxia o arritmias cardiacas (Truven Health Analytics, 2019d).

7.1.2.2 Efectos clínicos crónicos

Es conocido el abuso del tolueno vía inhalatoria, conocido en el ambiente local como “aspirar neoprén”. Este abuso crónico se asocia con debilidad muscular, síntomas gastrointestinales, acidosis renal, daño hepático y síntomas neuropsiquiátricos, lo que evoluciona en una encefalopatía irreversible (Truven Health Analytics, 2019d).

En cuanto a la inducción de cáncer por tolueno, la IARC estima que con la evidencia disponible no es concluyente en cuanto al riesgo carcinogénico en seres humanos, por lo que la clasifica en el Grupo 3 (International Agency for Research on Cancer, 1999). La US EPA lo clasifica en el grupo D, como no clasificable en cuanto a carcinogenicidad humana (Environmental Protection Agency, 2005).

7.1.2.3 Rangos de toxicidad: exposición letal mínima, exposición máxima tolerada, valores de referencia US EPA IRIS y de toxicidad)

Se ha observado que exposiciones menores a 200 ppm se han asociada con cefalea, fatiga, nauseas. Entre 200 y 500 ppm se ha reportado alteraciones en la coordinación, pérdida de memoria, pérdida de apetito y alteraciones en los nervios ópticos de tipo reversible. En concentraciones hasta 1500 ppm son del mismo tipo que entre 200 y 500 ppm, pero más intensas. Con exposiciones desde 10000 a 30000 ppm el tolueno puede causar confusión, estado de ebriedad y pérdida de conciencia en algunos minutos. Un reporte indica que 60 mL de tolueno fue letal en un adulto (Truven Health Analytics, 2019d).

La US EPA considera un RfD oral crónica de 0,08 mg/kg/día, utilizando para el cálculo un factor de incertidumbre 3000. El efecto crítico es incremento en el peso del riñón. El valor deriva de un estudio de toxicidad sub-crónica en roedores y el efecto crítico elegido se basa en la evidencia en este estudio y en exposiciones agudas, donde se observa toxicidad renal (Environmental Protection Agency, 2005).

La ATSDR tiene considerado un MRL oral agudo (menor a 14 días) de 0,8 mg/kg, el cual deriva de estudios con ratas donde se administró tolueno por gavaje. Se utilizó un factor de incertidumbre de 300 y el efecto crítico fue la neurotoxicidad secundaria a la exposición (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2015).

La ATSDR también considera un MRL oral para exposiciones intermedias (de 15 a 364 días) de 0,2 mg/kg/día, esta vez basados en experimentación con animales donde se les administró tolueno a través de su agua de beber. Se utilizó un factor de incertidumbre de 100 y el efecto crítico observado fue disminución en la función inmune (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2015).

7.1.2.4 Estándares Normativos internacionales: ocupacionales y ambientales.

La Conferencia Americana de Higienistas Industriales Gubernamentales, o ACGIH (del inglés *American Conference of Governmental Industrial Hygienist*) establece un TWA de 20 ppm, considerando como efecto crítico el riesgo de pérdida en mujeres embarazadas. El NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) establece un IDLH de 500 ppm y un REL de 100 ppm (The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), n.d.). En Chile, de acuerdo a los límites permisibles en los lugares de trabajo nacionales, definidos en el DS 594 REGLAMENTO SOBRE CONDICIONES SANITARIAS Y AMBIENTALES BASICAS EN LOS LUGARES DE TRABAJO, es de 87 ppm para el tolueno de TWA y STEL de 150 ppm (Ministerio de Salud, 2000).

7.1.2.5 Toxicocinética: Mecanismos de acción (adsorción, distribución, metabolización y excreción).

Se ha observado que aproximadamente el 50% de la dosis administrada vía inhalatoria es absorbida y que la concentración máxima en sangre ocurre entre los 15 a 20 minutos tras inhalación. Para la vía oral, la absorción es al 100% y la concentración máxima en sangre se alcanza entre 1 a 2 horas (Truven Health Analytics, 2019d). Luego de esto se distribuye y deposita en el tejido graso y sistema nervioso central. El hígado metaboliza extensamente al tolueno principalmente a alcohol bencílico el cual es oxidado a ácido benzoico, el cual se conjuga con glicina y se excreta en ácido hipúrico. Se ha calculado que alrededor de un 70% de la dosis oral absorbida se excreta como ácido hipúrico en la orina (Truven Health Analytics, 2019d).

7.1.2.6 Toxicodinamia: Mecanismo de toxicidad

El tolueno es un irritante de las membranas y mucosas y produce narcosis, de forma compleja y no del todo conocida. Se ha observado en estudios in vitro que puede inhibir la acción del neurotransmisor GABA-A, siendo uno de los mecanismos por el que causa alteraciones en ese sistema.

7.1.2.7 Relación de las concentraciones ambientales en el aire y los síntomas asociados a la exposición de tolueno

En la siguiente tabla se presenta la relación de las concentraciones ambientales en el aire y los síntomas asociados a la exposición de tolueno.

Tabla 8: relación de las concentraciones ambientales en el aire y los síntomas asociados al tolueno

Concentración (ppm)	Síntomas
---------------------	----------

50 por 4 horas	disnea
100 por 6 horas	irritación ocular, irritación vías respiratorias
200	irritación leve de tracto respiratorio, cefalea, nauseas
400	irritación ocular leve, lagrimeo, euforia
600	cansancio, euforia, nausea
600 a 800	irritación de mucosas rápida, sabor metálico en la boca, somnolencia, ataxia
1500	perdida de coordinación, amnesia, pérdida de apetito, alteraciones reversibles de nervio óptico
10000-30000	Confusión, estado de ebriedad, inconciencia, muerte en pocos minutos

Fuente: Elaboración propia

1.1.1 Etilbenceno

El etilbenceno (C₆H₅C₂H₅; No. CAS 100-41-4), es un líquido incoloro e inflamable con un olor acre (Cavender 1994). Tiene un peso molecular de 106,17 g/mol y una densidad de 0,863 g/cm³. La solubilidad en agua del etilbenceno es de 0,014 g/100 mL y su presión de vapor es de 10 mm Hg a 25 ° C (Budavari et al. 1989).

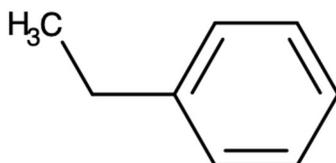


Ilustración 5: Estructura etilbenceno

Fuente: <https://actor.epa.gov/actor/chemical.xhtml?casrn=100-41-4>

1.1.1.1 Efectos clínicos agudos: toxicológicos, epidemiológicos, toxicidad leve a moderada, toxicidad severa.

El etilbenceno en concentraciones en aire significativas puede producir lacrimación abundante, conjuntivitis, irritación de las vías respiratorias, opresión en el pecho, vértigo, ataxia, cefalea, irritabilidad y alteración en el funcionamiento del sistema nervioso. También podría producir narcosis (Truven Health Analytics, 2019b).

1.1.1.2 Efectos clínicos crónicos

Exposiciones crónicas en humanos puede causar fatiga, somnolencia, cefaleas e irritación de los ojos y tracto respiratorio (Truven Health Analytics, 2019b).

Respecto a la carcinogenicidad del Etilbenceno, La US EPA lo clasifica en categoría D, no clasificable como un carcinógeno humano, dado de la falta de estudios en animales y/o humanos. (Epa, 1987). La IARC clasifica al etilbenceno en su clasificación 2B, como un posible carcinógeno para humanos,

principalmente por evidencia en animales, donde se ha observado el desarrollo de adenomas en pulmones tras la exposición a benceno y a nivel renal, el desarrollo de carcinomas y adenomas (International Agency for Research on Cancer, 2002).

1.1.1.3 Rangos de toxicidad: exposición letal mínima, exposición máxima tolerada, valores de referencia US EPA IRIS y de toxicidad)

Respecto a la dosis letal mínima, no se ha establecido en humanos. Sin embargo, en conejillos de indias, exposición a 10000 ppm por 2 a 3 horas ha producido letalidad, así como exposiciones a 5000 ppm por 8 horas (Truven Health Analytics, 2019b).

La US EPA Establece una RfD Oral de 0.1 mg/kg/día para el etilbenceno, considerando como efecto crítico toxicidad hepática y renal con un NOEL de 136 mg/kg/día y un LOAEL de 408 mg/kg/día, aplicando un factor de incertidumbre de 1000 y un factor de modificación de 1. Para vía inhalatoria, establece un RfC de 1 mg/m³, considerando un NOAEL de 434 mg/m³ (100 ppm), un LOAEL de 40340 ,mg/m³ y un efecto crítico de toxicidad en el desarrollo.(Epa, 1987).

La ATSDR ha establecido MRLs para esta sustancia, para la exposición vía inhalatoria, establece un MRL de 5 ppm para exposiciones agudas (menores de 14 días) para el etilbenceno, usando como punto de partida (y efecto crítico) el efecto a nivel ótico que se observó en modelo en ratas, con un NOAEL de 300 ppm y un LOAEL de 400 ppm. Para exposiciones inhalatorias de duración intermedia, estableció un MRL de 2 ppm, también utilizando como efecto crítico el daño a nivel ótico, puesto que se mantiene como el más sensible a otros efectos del etilbenceno, como las alteraciones en el desarrollo, a través metodologías con *benchmark dose*, donde se observó daño ótico desde exposiciones a 400 ppm, 6 días a la semana por 13 semanas. Por último, se estableció un MRL de 0.006 ppm para exposiciones crónicas (365 días o más), utilizando como punto de partida un LOAEL de 75 ppm donde se comenzó a observar daño renal en ratas macho, lo cual se utilizó para calcular concentraciones equivalente en humanos (HECs), cuyo resultado fue 17.5 ppm, luego se utilizó un factor de incertidumbre de 300 (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2010).

1.1.1.4 Estándares Normativos internacionales: ocupacionales y ambientales.

La Conferencia Americana de Higienistas Industriales Gubernamentales, o ACGIH (del inglés *American Conference of Governmental Industrial Hygienist*) establece un TWA de 100 ppm y un STEL de 125 ppm, considerando como efecto crítico la presencia de urticaria, la irritación ocular y alteraciones a nivel del sistema nervioso central(Truven Health Analytics, 2019b). El NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) establece un IDLH de 800 ppm y un REL de 100 ppm (The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), n.d.). En Chile, de acuerdo a los límites permisibles en los lugares de trabajo nacionales, definidos en el DS 594 REGLAMENTO SOBRE CONDICIONES SANITARIAS Y AMBIENTALES BASICAS EN LOS LUGARES DE TRABAJO, es de 87 ppm para el etilbenceno de TWA y STEL de 125 ppm (Ministerio de Salud, 2000).

1.1.1.5 Toxicocinética: Mecanismos de acción (adsorción, distribución, metabolización y excreción).

Respecto a la absorción del etilbenceno vía inhalatoria, se ha observado que en un estado de equilibrio, a concentraciones entre 100 y 200 ppm, entre el 45 a 65% de la dosis es retenida por los pulmones. En humanos, es metabolizado en ácido mandélico (alrededor del 70%) y ácido

fenilglicoxílico (alrededor del 25%). Metabolitos del etilbenceno pueden ser excretados vía urinaria (Truven Health Analytics, 2019b).

1.1.1.6 Toxicodinamia: Mecanismo de toxicidad

El etilbenceno es principalmente un irritante de ojos, piel y mucosas. También tiene propiedades narcóticas. Se ha observado que causa leve toxicidad en hígado y riñón (Truven Health Analytics, 2019b).

1.1.1.7 Relación de las concentraciones ambientales en el aire y los síntomas asociados a la exposición al etilbenceno

En la siguiente tabla se presenta la relación de las concentraciones ambientales en el aire y los síntomas asociados a la exposición al etilbenceno.

Tabla 9: relación de las concentraciones ambientales en el aire y los síntomas asociados al etilbenceno

Concentración (ppm)	Síntomas
150	paresia
180 por 8 horas	cefalea, irritación ocular, irritación garganta
200	irritación ojos
1000	irritante de ojos con lacrimación
2000	irritación severa ocular, irritante nariz y garganta, opresión de pecho y mareos
5000	irritación intolerable en ojos y nariz

Fuente: Elaboración propia

1.1.2 Xileno

El xileno ($C_6H_4(CH_3)_2$ No. CAS 1330-20-7) es un líquido inflamable e incoloro con un olor dulce. El producto químico tiene un peso molecular de 106,16 g/mol, un punto de ebullición de 137 °C, una densidad de aproximadamente 0,86 g/cm³ y es prácticamente insoluble en agua (Budavari et al., 1989).

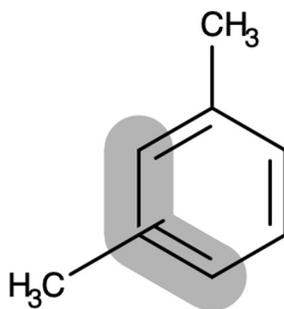


Ilustración 6: Estructura del xileno

Fuente: <https://actor.epa.gov/actor/chemical.xhtml?casrn=1330-20-7>

1.1.2.1 Efectos clínicos agudos: toxicológicos, epidemiológicos, toxicidad leve a moderada, toxicidad severa.

Por vía inhalatoria, exposiciones agudas a concentraciones bajas son irritantes para las mucosas. Puede provocar toxicidad renal y hepática de carácter reversible. Concentraciones mayores de vapores de xileno pueden causar excitación del sistema nervioso central seguido por narcosis, alteraciones en el olfato, irritación del tracto respiratorio y daño pulmonar agudo. Exposiciones severas vía inhalatoria podrían ser fatales secundario a paro respiratorio o arritmias ventriculares (Truven Health Analytics, 2019e).

En ingestión, el xileno causa irritación de las mucosas, una sensación urente en la zona orofaríngea y estomacal, acompañado de vómitos. Ingestas de alta cuantía pueden provocar fibrilación ventricular, daño hepático y renal reversible y depresión del sistema nervioso central. Si existe aspiración puede presentarse neumonitis química y daño pulmonar agudo (Truven Health Analytics, 2019e).

Por vía dérmica el xileno líquido puede causar dermatitis por contacto, daño ocular. Accidentes por salpicadura producen en la mayoría de los casos daños superficiales, aunque hay algunos reportes de antiguos de conjuntivitis y quemaduras corneales después del contacto ocular con xileno líquido (Truven Health Analytics, 2019e).

1.1.2.2 Efectos clínicos crónicos

Exposición crónica a xileno puede provocar dermatitis por contacto, daño ocular reversible, disnea, confusión, mareos, sensación de aprehensión, pérdida en la memoria, cefalea, temblores, debilidad, anorexia, náuseas, tinnitus, irritabilidad, sed, cambios en las pruebas hepáticas, problemas renales y anemia (Truven Health Analytics, 2019e).

En cuanto a la inducción de cáncer por tolueno, la IARC estima que con la evidencia disponible no es concluyente en cuanto al riesgo carcinogénico en seres humanos, por lo que la clasifica en el Grupo 3 (International Agency for Research on Cancer, 1999). La US EPA no clasifica al xileno en relación a su riesgo carcinogénico, pues considera que datos disponibles no son suficientes para evaluar el potencial carcinogénico de los xilenos (Environmental Protection Agency, 2003b).

1.1.2.3 Rangos de toxicidad: exposición letal mínima, exposición máxima tolerada, valores de referencia US EPA IRIS y de toxicidad)

Para xilenos (mezclas de sus isómeros o alguno en específico), la ATDSR calculó un MRL de 1 mg/kg/día para exposiciones orales agudas (menos de 14 días). Se utilizó como efecto crítico la neurotoxicidad observada en los ensayos de laboratorio con animales y se utilizó un factor de incertidumbre de 100. Para exposiciones orales de duración intermedia (desde 14 a 364 días), se calculó un MRL de 0,4 mg/kg/día, con la neurotoxicidad como efecto crítico (por tener el menor LOAEL), y utilizando un factor de incertidumbre de 100. Para exposiciones orales crónicas (un año o más), se estableció un MRL de 0,2 mg/kg/día, basados en ensayos con animales. El cálculo se basó

en un NOAEL ajustado para efectos neurológicos (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2007b).

La US EPA considera para el xileno un RfD oral de 0,2 mg/kg-día, el cual fue calculado en base a los resultados de estudios de toxicidad con animales alimentados con mezclas de xileno por gavaje. Como efecto crítico derivado de los estudios se consideró la baja en el peso de los animales y el incremento de la mortalidad después de la exposición. Se utilizó un factor de incertidumbre 1000 para hacer el cálculo (Environmental Protection Agency, 2003b).

1.1.2.4 Estándares Normativos internacionales: ocupacionales y ambientales.

La Conferencia Americana de Higienistas Industriales Gubernamentales, o ACGIH (del inglés *American Conference of Governmental Industrial Hygienist*) establece un TWA de 100 ppm y un STEL de 150 ppm, considerando como efecto crítico la producción de urticaria, de irritación ocular y alteraciones a nivel del sistema nervioso central (Truven Health Analytics, 2019e). El NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) establece un IDLH de 900 ppm y un REL de 100 ppm (The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), n.d.). En Chile, de acuerdo a los límites permisibles en los lugares de trabajo nacionales, definidos en el DS 594 REGLAMENTO SOBRE CONDICIONES SANITARIAS Y AMBIENTALES BASICAS EN LOS LUGARES DE TRABAJO, es de 87 ppm para el xileno de TWA y STEL de 150 ppm (Ministerio de Salud, 2000).

1.1.2.5 Toxicocinética: Mecanismos de acción (adsorción, distribución, metabolización y excreción).

El xileno es rápidamente absorbido después de su inhalación o ingestión. En piel intacta, la absorción es menor, observándose en voluntarios, una absorción entre 4.5 y 9.6 mg por centímetro cuadrado por hora. Por vía inhalatoria, la concentración máxima en la sangre ocurre entre los 15 y 30 minutos y por ingestión, desde 1 a 2 horas después de la exposición. El xileno es bastante soluble en sangre y lípidos. Se ha observado en intoxicaciones crónicas que el xileno es detectable en todos los órganos, especialmente en glándula suprarrenal, médula ósea, bazo y tejido nervioso. Se metaboliza principalmente por las vías del citocromo P450, a ácido toluico que al ser conjugado con glicina forma ácidos o-, m- o p-metilhipúrico. De estos, se detecta en mayor proporción el isómero m- en orina. Respecto a la excreción, aproximadamente el 72 al 95% del xileno absorbido es biotransformado y excretado en orina dentro de las primeras 18 horas y se estima un tiempo de vida media de eliminación final de 20 a 30 horas (Truven Health Analytics, 2019e).

1.1.2.6 Toxicodinamia: Mecanismo de toxicidad

El xileno es un hidrocarburo aromático que produce depresión del sistema nervioso central, es un irritante de la piel y las mucosas. Es similar al tolueno, que se acumula preferentemente en el cerebro y tejido graso tras la inhalación, sin embargo, tiene una menor volatilidad, afinidad por sistema nervioso central y toxicidad aguda que el benceno o el tolueno (Truven Health Analytics, 2019e)

1.1.2.7 Relación de las concentraciones ambientales en el aire y los síntomas asociados a la exposición al xileno

En la siguiente tabla se presenta la relación de las concentraciones ambientales en el aire y los síntomas asociados a la exposición al xileno.

Tabla 10: relación de las concentraciones ambientales en el aire y los síntomas asociados al xileno

Concentración (ppm)	Síntomas
110 por 15 minutos	irritación garganta
200	conjuntivitis y efectos respiratorios
230	mareos, irritación ocular
1000	inmediatamente peligrosa para la vida

Fuente: Elaboración propia

1.1.3 Ácido Sulfhídrico

El ácido sulfhídrico (H₂S) No CAS 7783-06-4 es un gas incoloro de olor característico a huevos podridos. Tiene un peso molecular de 34,08 g/mol, un punto de ebullición de -60,33 °C , una densidad 1,192 g/cm³ (ATSDR, 2006).

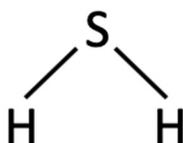


Ilustración 7: Estructura ácido sulfhídrico

Fuente: Elaboración propia

1.1.3.1 Efectos clínicos agudos: toxicológicos, epidemiológicos, toxicidad leve a moderada, toxicidad severa.

La exposición a ácido sulfhídrico ocurre principalmente por inhalación. En intoxicaciones de carácter leve a moderado, causa principalmente efectos irritativos, razón por la cual se puede observar irritación de las vías aéreas superiores, conjuntivitis, daño corneal, dermatitis, faringitis, neumonitis y en casos más severos edema pulmonar. Otros síntomas asociados a la exposición. Son cefaleas, náuseas, vómitos, dolor torácico, disnea, debilidad, mareos. En intoxicaciones severas, el ácido sulfhídrico provoca depresión del sistema nervioso central, convulsiones, coma hemoptisis, isquemia a nivel miocárdico, arritmias, daño pulmonar agudo y muerte subsecuente a estas alteraciones (Truven Health Analytics, 2019c).

1.1.3.2 Efectos clínicos crónicos

La evidencia respecto al efecto de la exposición crónica a ácido sulfhídrico es conflictiva. En la revisión sistemática de Lewis y Copley (2014) destaca que la evidencia sugiere que este tipo de exposición se ha vinculado a efectos respiratorios y a nivel ocular, con efectos clínicos leves y reversibles. Respecto al efectos neurológicos que se han identificado, la evidencia es conflictiva y no permitiría determinar si es asociado al ácido sulfhídrico o no (Lewis & Copley, 2015).

Respecto al riesgo de carcinogenicidad La US EPA no tiene clasificado a esta sustancia, dado que la evidencia es inadecuada para poder hacer esta evaluación (United States Environmental Protection Agency, 2017). La IARC tampoco tiene listado al ácido sulfhídrico en alguna de sus categorías (Truven Health Analytics, 2019c; World Health Organization - International agency for research on cancer, 2019).

1.1.3.3 Rangos de toxicidad: exposición letal mínima, exposición máxima tolerada, valores de referenciaUS EPA IRIS y de toxicidad)

Se ha observado que concentraciones entre 50 a 100 ppm se asocian a síntomas de toxicidad moderada, esencialmente la irritación de las vías respiratorias, mientras que concentraciones mayores a 500 ppm se asocian a pérdida de conciencia y mortalidad. Se estima que concentraciones entre 0.1 a 0.2% en la atmósfera puede ser fatal en algunos minutos, y muerte inmediata después de exponerse a concentraciones mayores a 1000 ppm (Truven Health Analytics, 2019c).

Por su parte, la ATSDR establece un MRL inhalatoria aguda de 0.007 ppm, basándose en un estudio que sugiere obstrucción bronquial en asmáticos expuestos a 2 ppm de ácido sulfhídrico por 30 minutos y utilizando un factor de incertidumbre total de 27. También establece un MRL de duración intermedia vía inhalatoria, en un valor de 0.02 ppm usando un modelo dosimétrico con un NOAEL (HEC) 0.46 ppm dividido por un factor de incertidumbre de 30 (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2016).

Para efectos no carcinogénicos, La US EPA establece una RfD vía inhalatoria de 2×10^{-3} mg/m³ considerando como efecto crítico la producción de lesiones en la mucosa olfatoria en un NOAEL de 0.64 mg/m³ y aplicando un factor de incertidumbre de 300 por ser evidencia derivada de modelos animales (United States Environmental Protection Agency, 2012).

1.1.3.4 Estándares Normativos internacionales: ocupacionales y ambientales.

La Conferencia Americana de Higienistas Industriales Gubernamentales, o ACGIH (del inglés *American Conference of Governmental Industrial Hygienist*) establece un TWA de 1 ppm y un STEL de 5 ppm, considerando como efecto crítico el riesgo de urticaria, la irritación ocular y alteraciones a nivel del sistema nervioso central (Truven Health Analytics, 2019c). El NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) establece un IDLH de 100 ppm y un REL de 10 ppm por 10 minutos (The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), n.d.). En Chile, de acuerdo a los límites permisibles en los lugares de trabajo nacionales, definidos en el DS 594 REGLAMENTO SOBRE CONDICIONES SANITARIAS Y AMBIENTALES BASICAS EN LOS LUGARES DE TRABAJO, es de 8.8 ppm para el ácido sulfhídrico de TWA y STEL de 15 ppm (Ministerio de Salud, 2000).

1.1.3.5 Toxicocinética: Mecanismos de acción (adsorción, distribución, metabolización y excreción).

El ácido sulfhídrico se absorbe fácilmente desde los pulmones y el intestino, luego de esto, se distribuye desde el torrente sanguíneo hacia el cerebro, hígado, riñones, páncreas e intestino delgado. Se oxida parcialmente por la hemoglobina y enzimas hepáticas. La oxidación del ácido sulfhídrico produce sulfatos, se puede metilar y reaccionar con metaloproteínas. Este último proceso es el responsable de los efectos tóxicos más serios en la intoxicación (Truven Health Analytics, 2019c).

1.1.3.6 Toxicodinamia: Mecanismo de toxicidad.

El ácido sulfhídrico inhibe las enzimas citocromo oxidasa uniéndose al hierro contenidas en ellas. Esto interrumpe la cadena de transporte de electrones el metabolismo aeróbico, llevando a anoxia y daño directo en las células del sistema nervioso central. Consecuencia de la inhibición de la respiración aeróbica, se estimula el metabolismo anaeróbico o cual provoca acidosis láctica. En modelos animales, se ha observado que el ácido sulfhídrico inhibe la citocromo C oxidasa y la anhidrasa carbónica a nivel cerebral, despolarización de las mitocondrias intraterminales y disminuye el consumo de oxígeno y los niveles de adenosina trifosfato (Truven Health Analytics, 2019c).

1.1.3.7 Relación de las concentraciones ambientales en el aire y los síntomas asociados a la exposición al ácido sulfhídrico

En la siguiente tabla se presenta la relación de las concentraciones ambientales en el aire y los síntomas asociados a la exposición al ácido sulfhídrico.

Tabla 11: relación de las concentraciones ambientales en el aire y los síntomas asociados al ácido sulfhídrico

Concentración (ppm)	Síntomas
0.05	umbral de olor a huevos podridos
0.01	anosmia
<50	irritación ocular, irritación de membranas pulmonares
50-150	parálisis en minutos
40 - 60	Tóxicos pulmonares y neumonitis aguda lesión, peligroso incluso durante períodos cortos
250	fotofobia, lacrimación, rinorrea, cianosis, edema pulmonar
250 a 500	cefalea, náusea, vómitos, hemólisis, diarrea, mareos, arritmias, taquicardia, hipotensión, fasciculaciones musculares, apnea, desorientación, coma
500 a 750	paro respiratorio, convulsiones, coma, paro cardiorrespiratorio en 30 a 60 minutos

75 a 1000	colapso (knock down)
1000	Fatal en pocos minutos

Fuente: Elaboración propia

1.1.4 Formaldehído

El Formaldehído (CH₂O, No CAS 50.00.0) es un gas soluble en agua y que no tiene color a temperatura ambiente. Tiene un peso molecular de 30,03 g/mol y una densidad de 0,815 g/cm³. La solubilidad en agua es de 4,00E+05 mg/L y su presión de vapor es de 3,89E+03 mm Hg a 25 ° C. Su forma de presentación más común es como formalina, mezcla de formaldehido, agua y metanol, o con n-butanol, etanol o urea en reemplazo del metanol. Es utilizado en procesos de manufactura de plásticos y resinas, fijación y embalsamador de tejidos, como en la desinfección de máquinas de hemodiálisis (Truven Health Analytics, 2019g).



Ilustración 8: Estructura formaldehído

Fuente: <https://actor.epa.gov/actor/chemical.xhtml?casrn=50-00-0>

1.1.4.1 Efectos clínicos agudos: toxicológicos, epidemiológicos, toxicidad leve a moderada, toxicidad severa.

El formaldehído puede ser irritante para los ojos, piel y membranas mucosas. También se han reportado cefalea, náusea, quemaduras oculares, nariz y garganta, rash cutáneo, tos y opresión del pecho. Individuos sensibles pueden tener alguna reacción a niveles tan bajos como 0,1 ppm. Por vía inhalatoria, además de los síntomas ya descritos se ha reportado sibilancias, laringoespasma, edema pulmonar debilidad, mareos y palpitaciones. Por vía dérmica, se ha observado dermatitis, cambios en la coloración de la piel, urticaria y erupciones (Truven Health Analytics, 2019).

1.1.4.2 Efectos clínicos crónicos

La IARC no ha evaluado el riesgo de carcinogenicidad para el formaldehido (Truven Health Analytics, 2019). La EPA, la clasifica en su categoría B1, como un posible carcinogénico humano, por tener suficiente evidencia de su carcinogenicidad en animales y limitada en humanos, en que se muestran asociaciones estadísticamente significativas entre las neoplasias respiratorias específicas del sitio y la exposición a formaldehído o productos que contienen formaldehído. Se observó una mayor incidencia de carcinomas de células escamosas nasales en estudios de inhalación a largo plazo en ratas y ratones. La clasificación está respaldada por datos de genotoxicidad in vitro y las relaciones estructurales del formaldehído con otros aldehídos cancerígenos como el acetaldehído (U.S. Environmental Protection Agency, s.f.).

1.1.4.3 Rangos de toxicidad: exposición letal mínima, exposición máxima tolerada, valores de referencia US EPA IRIS y de toxicidad)

En ambientes laborales, se ha establecido el ceiling en 0.0016 ppm, (8 horas TWA) o 0.1 ppm para 15 minutos (STEL). El umbral para sentir su olor esta entre 0,5 y 1 ppm y se ha observado que las personas pueden tener síntomas de irritación del tracto respiratorio alrededor de dicho umbral. Exposiciones entre 20 a 100 ppm pueden ser letal, y soluciones al 25% pueden causar daño corneal severo. (Truven Health Analytics, 2019) Se ha reportado irritación ocular a niveles de 0,05 ppm. A niveles de 2 a 3 ppm, comienza la irritación del tracto respiratorio, que puede ser más intenso a 4 y 5 ppm. Una concentración de 10 ppm sólo puede tolerarse brevemente, 10 a 20 ppm causa dificultad severa para respirar, tos e irritación intensa de las vías respiratorias. Sobre 50 ppm en el aire el formaldehído puede causar edema pulmonar, neumonía, irritación bronquial que puede concluir en la muerte del paciente.

1.1.4.4 Estándares Normativos internacionales: ocupacionales y ambientales.

La Conferencia Americana de Higienistas Industriales Gubernamentales, o ACGIH (del inglés *American Conference of Governmental Industrial Hygienist*) establece un TLV Ceiling de 0.3 ppm, considerando como efecto crítico el riesgo de urticaria, la irritación ocular (Truven Health Analytics, 2019). El NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) establece un IDLH de 20 ppm y un REL de 0.016 ppm por 15 minutos (The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), n.d.). En Chile, de acuerdo a los límites permisibles en los lugares de trabajo nacionales, definidos en el DS 594 REGLAMENTO SOBRE CONDICIONES SANITARIAS Y AMBIENTALES BASICAS EN LOS LUGARES DE TRABAJO, no está definido (Ministerio de Salud, 2000)

1.1.4.5 Toxicocinética: Mecanismos de acción (adsorción, distribución, metabolización y excreción).

Respecto a la absorción, por vía dérmica muy poco formaldehído se puede absorber, y si existe absorción, se limita a capas celulares adyacentes al sitio de contacto (Truven Health Analytics, 2019), ya que presenta un coeficiente de particion octanol/agua de Kow: 0,35.

El Formaldehído es rápidamente metabolizado a ácido fórmico (1.5 minutos vida media), el cual se metaboliza a su vez en dióxido de carbono (excretada por vía pulmonar) y agua, la cual se excreta por riñones. Esta característica, sumado a su alta reactividad, se especula que los niveles en el sistema nervioso central no pueden ser muy altos, exceptuando condiciones extremas. (Truven Health Analytics, 2019).

1.1.4.6 Toxicodinamia: Mecanismo de toxicidad.

Cuando las células se exponen a altas concentraciones de formaldehído, las funciones celulares cesan y la necrosis es rápida. Cuando se encuentra en su forma gaseosa, puede causar irritación de las membranas mucosas o del tracto respiratorio. El contacto prolongado conduce a daños más extensos. El formaldehído puede afectar la función neural al condensarse de forma no enzimática con neuroaminas, catecolaminas e indolaminas para formar tetrahidroisoquinolinas y tetrahidrobetacarbolinas (THBC), respectivamente. Estas reacciones ocurren rápidamente in vitro y se han observado durante la perfusión de las glándulas suprarrenales bovinas con formaldehído. En

ratones, se ha demostrado que el THBC produce una deficiencia de retención de evitación pasiva y una reducción en la actividad locomotora espontánea. El formaldehído reticula las proteínas, el ADN y los ácidos grasos saturados y tal vez pueda actuar sobre las proteínas neurofilamentarias (Truven Health Analytics, 2019).

1.1.4.7 Relación de las concentraciones ambientales en el aire y los síntomas asociados a la exposición a formaldehído

En la siguiente tabla se presenta la relación de las concentraciones ambientales en el aire y los síntomas asociados a la exposición al formaldehído.

Tabla 12: relación de las concentraciones ambientales en el aire y los síntomas asociados al formaldehído

Concentración (ppm)	Síntomas
0.1-0.3	menor nivel al que se ha reportado irritación
1 a 2	irritación, leve
2 a 3	irritación de ojos, nariz y garganta
4 a 5	aumento en la irritación y lagrimeo abundante
10 a 20	lagrimeo profuso, sensación de quemazón, tos, solo puede ser tolerado por algunos minutos
50 100	puede causar daños serios en 5 a 10 minutos
20 a 100	puede ser fatal

Fuente: Elaboración propia

1.1 CONCENTRACIONES DE LAS SUSTANCIAS DE INTERÉS RELACIONADAS CON DOSIS RESPUESTA (AGUDA) EN BASE A LA SINTOMATOLOGÍA PRESENTADA POR LA POBLACIÓN AFECTADA.

La Tabla 13 integra la sintomatología reportada por pacientes y si dichos síntomas han sido descritos en la literatura científica. **Además, sólo para los casos en que se encuentre disponible¹⁰**, se describe a que concentración ambiental podría causar dicho síntoma (la menor concentración descrita) junto con los umbrales olfativos que se han reportado en cada caso.

Tabla 13. Concordancia entre síntomas experimentados en el evento de interés y la información toxicológica disponible.

Signos y Síntomas		Cefalea	Nauseas	Mareos	Vómitos	Dolor abdominal	Prurito ocular	Odinofagia	Disnea
Porcentaje de casos con síntoma (%)		81	57,5	28,6	30,5	23,9	8,2	8,4	3,4
Benceno Umbral olfativo: 0.47 ppm	¿Se relaciona el síntoma?	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
	Nivel en el que se reporta el síntoma	50-150 ppm (5 horas de exposición)	No disponible	300-3000 ppm	No disponible	No disponible	No disponible	3400-4900 ppm entre 5 y 15 min	No disponible
Tolueno Umbral olfativo: 2 a 40 ppm	Se relaciona el síntoma	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI
	Nivel en el que se reporta el síntoma	200 ppm	200 ppm	-	No disponible	No disponible	100 ppm por 6 horas	100 ppm 6 horas	50 ppm por 4 horas
Etilbenceno Umbral olfativo: 10 ppm	Se relaciona el síntoma	SI	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO
	Nivel en el que se reporta el síntoma	180 ppm	-	-	-	-	180 ppm por 8 horas	180 ppm por 8 horas	-
Xileno Umbral olfativo: 0.8 a 40 ppm	Se relaciona el síntoma	NO	NO	SI	NO	NO	SI	SI	SI
	Nivel en el que se reporta el síntoma			230 ppm	-	-	230 ppm por 15 min	110 ppm por 15 minutos	No disponible
Ácido Sulhídrico Umbral olfativo: 0.008 a 0.13 ppm	Se relaciona el síntoma	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI
	Nivel en el que se reporta el síntoma	2 ppm	250 a 500 ppm	250 a 500 ppm-	250 a 500 ppm	-	6 ppm	No disponible	250 ppm

¹⁰ Aclaración: En toxicología clínica, la información sobre la sintomatología viene en buena parte de reportes de casos espontáneos que consultan en centros asistenciales, por esa razón, aunque el síntoma esté reportado, no siempre se cuenta con la concentración ambiental de exposición asociada a ese efecto.

Formaldehido	Se relaciona el síntoma	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI
Umbral olfativo: 0.5 ppm (p95)	Nivel en el que se reporta el síntoma		No disponible	No disponible	No disponible	-	1 ppm por 90 min	1 ppm por 90 min	10 a 20 ppm

Fuente: Elaboración propia

2 ANÁLISIS DE CONCORDANCIA ENTRE SINTOMATOLOGÍA EXPERIMENTADA POR LA POBLACIÓN DE QUINTERO Y LOS EFECTOS A LA SALUD ASOCIADOS A LA EXPOSICIÓN DE COMPUESTOS ORGÁNICOS VOLÁTILES BTEX Y ÁCIDO SULFÚDRICO

Para poder hacer el análisis cualitativo de concordancia entre los síntomas reportados por los pacientes y una posible exposición a BTEX, Ácido Sulphídrico y Formaldehído en el incidente de interés, se confeccionó la Tabla 13, que integra la sintomatología reportada por los pacientes y si estos han sido reportados en la literatura científica revisada. Además, para en los casos en que se encuentre disponible, a que concentración ambiental podría causar el síntoma (la menor encontrada) y los umbrales olfativos se han reportado para las sustancias

De la interpretación de la tabla 13, se puede decir que de los 10 síntomas reportados por los pacientes y que fueron evaluados, han sido reportados como efecto asociado a la exposición de al menos uno de los compuestos BTEX y/o Ácido Sulphídrico y que, en los casos de la odinofagia y prurito ocular, cualquier de los compuestos podría haberlo causado, por lo tanto, **con los datos de este informe, no se descartar la exposición a ninguna de las sustancias bajo análisis.**

Sin embargo, hay algunas cosas que hay que considerar respecto a esto:

- a) Al revisar los efectos tóxicos de las sustancias de interés, se observa que en generales son compartidos, por ejemplo, la irritación ocular y de garganta, síntoma que puede ser secundario a acción local de los agentes en las mucosas por la propiedad irritante que en este caso comparten BTEX y el Ácido Sulphídrico y el formaldehído, además, no se puede descartar que a menores concentraciones de los umbrales descritos pueden causar igualmente síntomas por un efecto sumativo en la irritación y otros síntomas que son compartidos.
- b) Se debe tomar en cuenta que la mayoría de los casos ocurren en adolescentes y niños. Estos, tienen una masa, proporción de agua y grasa corporal distinta a los adultos. Así, es posible que concentraciones menores a alguno de los compuestos genere síntomas como los descritos, sin presentar irritación de la piel y mucosas como se describe en la literatura, en resumen, se explicaría por diferencias toxicocinéticas entre niños y adultos, lo cual se reporta en toxicología. Mas aun, la literatura se basa en exposiciones laborales ocurridas en adultos y la experiencia de exposiciones a estos compoentes en niños es limitada. Dado que los síntomas no se encuentran analizados por grupos de edad, limita las conclusiones de este estudio. Además, parte de la información toxicológica para estos compuestos viene desde contextos ocupacionales, realizado en población que es diferente a la población general.
- c) No se puede descartar que la existencia de interacción de los compuestos genere presentaciones clínicas no descritas anteriormente o de una manera distinta, como por ejemplo atenuada o con algunas características nuevas. Además, se debe hacer la salvedad que existen una infinidad de sustancias que tienen la misma propiedad irritante en las mucosas y que no están contempladas en este análisis.
- d) Se debe considerar que existen enfermedades y situaciones que no tienen relación con la exposición a sustancias químicas y/o tóxicas y cuyos síntomas se podrían asociar a lo reportado por los pacientes. Para poder descartar estas situaciones se requiere una análisis detallado de los casos y es imposible determinarlo con el análisis de datos agregados.

- e) El Equipo de Respuesta Rápida del MINSAL inicia sus labores de levantamiento de información 3 semanas después de iniciado el episodio que pudiese influir en el sesgo de memoria de los entrevistados, enmascarando algún síntoma leve o las características de los olores percibidos.
- f) La curva epidémica de casos coincide con una fuente de común con exposición intermitente, que coincide con eventos de contaminación del aire. A pesar de esto, no es posible confirmar con los datos agregados, si los tres picks son uno, dos o tres episodios distintos. No es posible distinguir en especial si el último pick que ocurre a partir del 20 de septiembre es una exposición distinta a la(s) ocurridas anteriormente.

Estos puntos descritos son relevantes a considerar, porque a pesar de que la exposición a sustancias tóxicas no es descartable, si llama la atención de que los síntomas no concuerdan con la gradiente dosis-respuesta de las sustancias de interés: en las sustancias que se encontró información de los niveles ambientales que pueden causar síntomas (Tabla 13) la cefalea se presenta a niveles parecidos a la irritación de garganta y ocular, por lo tanto, si los síntomas fueran consecuencia exclusiva de la exposición a alguna de dichas sustancias, sería esperable que la proporción de síntomas irritativos fuera similar a la de cefaleas, cosa que en la descripción estadística, no ocurre. Sin embargo, y como se ha dicho anteriormente, esta inconsistencia podría ser a causa de la exposición a mezclas de sustancias por parte de la población más susceptible, quienes podrían evidenciar síntomas a dosis más bajas antes de llegar a la irritación de mucosas.

Por último, cabe destacar que al clasificar los síntomas con una escala diseñada para la evaluación de intoxicaciones agudas, en este caso, la *Poisoning Severity Score*, no se encuentran síntomas de alta gravedad asociados a este episodio. Esto podría reflejar que los cuadros se presentaron esencialmente de manera transitoria y que espontáneamente remiten al cesar la exposición. No es posible determinar la asociación de este evento con efectos de largo plazo.

Si se espera encontrar la causa de los síntomas, se sugiere:

- a) Información individualizada para los pacientes, que permita analizar caso a caso la relación con exposición a sustancias. Además, permitiría ver realmente cuantos pacientes tienen sintomatología concordante, pues con la información agregada que está disponible, eso no se puede hacer, porque, por ejemplo, pueden existir pocos pacientes que concentran varios síntomas.
- b) Es necesario integrar esta información con datos de niveles ambientales de agentes causales, esto permitiría dar más certeza sobre la posibilidad de exposición de la población a los agentes. Por otro lado, si se cuentan con niveles cuantitativos, podría analizarse si es que algún agente se relaciona en mayor o menor medida en los síntomas descritos en el presente estudio, así como su relación temporal.
- c) Mejorar protocolos para la primera respuesta en estas situaciones, para poder recopilar la información oportunamente y que limitar el sesgo de recuerdo discutido en secciones previas.

3 CONCLUSIONES

Es fundamental disponer de la concentración de una sustancia de interés en el ambiente ya que esto permite determinar la dosis de exposición efectiva de la población a dicha sustancia y estimar el riesgo a la salud ante una exposición, junto con establecer con certeza si los síntomas presentados por un paciente se relacionan o no con el agente(s) en cuestión.

En base a los antecedentes recopilados se evidencia que los efectos de toxicidad de los BTEX, el Ácido Sulfhídrico y el formaldehído son compartidos, como la irritación ocular y de garganta, síntomas que pueden ser secundarios a acción local de los agentes en las mucosas, por la propiedad irritante.

Existen otras sustancias que tienen la misma propiedad irritante en las mucosas y que no están contempladas en el análisis. **Aunque no se puede descartar la exposición a BTEX y Ácido Sulfhídrico, tampoco con los datos disponibles se puede confirmar que el agente causante de los síntomas sea alguno de ellos.** Sin embargo, el equipo concuerda en que es muy posible de que el evento en cuestión sea una exposición a alguna sustancia en el ambiente, por la forma en que se van presentando los casos, así mismo, dentro de los compuestos estudiados, el más concordante podría ser el ácido sulfhídrico.

Existen otras enfermedades y situaciones que no tienen relación con la exposición a sustancias químicas y/o tóxicas y cuyos síntomas se podrían asociar a lo reportado por los pacientes, ya que a pesar de que la exposición a sustancias tóxicas no es descartable, si llama la atención de que los síntomas no concuerdan con la gradiente dosis-respuesta de las sustancias de interés analizadas, que puede deberse a:

- 1- Exista mas de un agente involucrado
- 2- Posible interacción entre compuestos que se presenta clínicamente de manera distinta a la descrita en la literatura.
- 3- Existan situaciones dinámicas que cambien la exposición de la población, como variables atmosféricas, emisión intermitente de una eventual fuent, etc.
- 4- Que exista sesgo de selección en los casos que incluyan solo aquellos mas graves en la recopilación de datos y la falta de comparación con un grupo control para determinar efecto de la exposicion.
- 5- La población mas afectada son niños que reaccionan fisiológicamente de manera distinta a los adultos.

Al clasificar los síntomas con una escala diseñada para la evaluación de intoxicaciones agudas en el presente estudio, se determina que los mas probable es que los cuadros sean transitorios y reversibles al cesar la exposición. Asumiendo, además, que hubo exposición a alguno de los agentes en estudio de forma aguda, no es posible determinar a ciencia cierta la posibilidad deque se presenten efectos a largo plazo asociados a este evento.

4 REFERENCIAS

- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (2010). TOXICOLOGICAL PROFILE FOR ETHYLBENZENE.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (2006). Toxicological Profile for Hydrogen Sulfide. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA. July 2006 [online]. Available: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp114.pdf> [accessed Apr. 1, 2010]
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Benzene (2007).
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Xylene (2007). <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1155/2013/286524>
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Toluene - Draft (2015).
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Hydrogen Sulfide and Carbonyl Sulfide (2016). Retrieved from <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp114.pdf>
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Hydrogen Sulfide and Carbonyl Sulfide. , (2016).
- Environmental Protection Agency. (2003b). Xylenes ; CASRN 1330-20-7, 1–32.
- Environmental Protection Agency. (2005). Toluene ; CASRN 108-88-3, 3, 1–33.
- Environmental Protection Agency. Benzene ; CASRN 71-43-2 (2003).
- Epa, U. (1987). Ethylbenzene ; CASRN 100-41-4, 1–20.
- IARC. (2012). A review of human carcinogens: chemical agents and related occupations. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 100F, 225–248.
- International Agency for Research on Cancer. (2019). List of Classifications. Retrieved October 25, 2019, from <https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications>
- International Agency for Research on Cancer. (1999). VOLUME 71: RE-EVALUATION OF SOME ORGANIC CHEMICALS, HYDRAZINE AND HYDROGEN PEROXIDE. IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION
- Lewis, R. J., & Copley, G. B. (2015). Chronic low-level hydrogen sulfide exposure and potential effects on human health: A review of the epidemiological evidence. *Critical Reviews in Toxicology*, 45(2), 93–123. <https://doi.org/10.3109/10408444.2014.971943>

- Ministerio de Salud. *APRUEBA REGLAMENTO SOBRE CONDICIONES SANITARIAS Y AMBIENTALES BÁSICAS EN LOS LUGARES DE TRABAJO.* , (2000).
- National Advisory Committee for Acute Exposure Guideline Levels for Hazardous Substances. ACUTE EXPOSURE GUIDELINE LEVELS (AEGLs) FOR ETHYLBENZENE (CAS Reg. No. 100-41-4). , (2009).
- National Advisory Committee for Acute Exposure Guideline Levels for Hazardous Substances. BENZENE (CAS Reg. No. 71-43-2) INTERIM ACUTE EXPOSURE GUIDELINE LEVELS (AEGLs). , (2009).
- National Research Council Committee. (2010). Benzene. In Review of Acute Exposure Guideline Levels of Selected Airborne Chemicals (Vol. 9, pp. 1–179).
- National Research Council Committee. (2010). Xylenes. In Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals (Vol. 9). Washington, D.C.
- National Research Council Committee. (2014). Toluene. In Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals (Vol. 17, pp. 288–426). Washington, D.C.
- Organization World Health. (2000). International Agency for Research on Cancer Iarc Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks To Humans. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 77: Some I, 521. Retrieved from <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:INTERNATIONAL+AGENCY+FOR+RESEARCH+ON+CANCER+IARC+MONOGRAPHS+ON+THE+EVALUATION+OF+CARCINOGENIC+RISKS+TO+HUMANS#2>
- The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). (n.d.). NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards (versión electrónica). Retrieved October 23, 2019, from <https://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>
- Truven Health Analytics. (2019). BENZENE. In IBM Micromedex® POISINDEX® (versión electrónica) (2019th ed.). Retrieved from <http://www.micromedexsolutions.com/>
- Truven Health Analytics. (2019). Ethyl benzene. In IBM Micromedex® POISINDEX® (versión electrónica). Retrieved from <http://www.micromedexsolutions.com/>
- Truven Health Analytics. (2019). FORMALDEHYDE. In IBM Micromedex® POISINDEX® (versión electrónica). Retrieved from <http://www.micromedexsolutions.com/>
- Truven Health Analytics. (2019). Hydrogen Sulfide. In IBM Micromedex® POISINDEX® (versión electrónica). Retrieved from <http://www.micromedexsolutions.com/>

- Truven Health Analytics. (2019). TOLUENE. In IBM Micromedex® POISINDEX® (versión electrónica). Retrieved from <http://www.micromedexsolutions.com/>
- Truven Health Analytics. (2019). XYLENE. In IBM Micromedex® POISINDEX® (versión electrónica) (2019th ed.). Retrieved from <http://www.micromedexsolutions.com/>
- U.S. Environmental Protection Agency. (n.d.). Formaldehyde CASRN 50-00-0. Retrieved December 9, 2019, from https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nmbr=419
- United States Environmental Protection Agency. (2017). Hydrogen Sulfide. Retrieved October 25, 2019, from https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nmbr=61