

Ácido hipúrico y efectos neurológicos en trabajadores expuestos a tolueno en una empresa de calzados

Drs. Maritza Rodríguez^(1,2), Yolima Fernández⁽³⁾, Alves Sarmiento^(1,5), Olga Ágreda^(1,4), Mariana Bello⁽²⁾, María Pieters⁽¹⁾

RESUMEN

La exposición al tolueno puede producir disfunción del sistema nervioso central. El objetivo fue asociar niveles de ácido hipúrico en orina y efectos neurológicos en trabajadores de empresa de calzados. Se seleccionó una muestra (n=30) y sin exposición (n=24) al tolueno, representando el grupo expuesto, y grupo control respectivamente. Se determinó ácido hipúrico en orina y creatinina por colorimetría, se aplicó encuesta médico-ocupacional. El grupo expuesto presentó ácido hipúrico en orina significativamente superior (P<0,01) al grupo control. Los signos y síntomas fueron: cansancio, irritabilidad, cambio de humor adormecimiento de manos y pies, encontrándose en este último una asociación con valores de ácido hipúrico en orina > 1,6 g/g de creatinina (P=0,043). El 60 % del grupo expuesto refirió no utilizar equipo de protección personal, 30 % mascarillas anti-polvo y 10 % respiradores anti vapores orgánicos. Conclusión: alteraciones del sistema nervioso central en grupo expuesto, pudieran estar asociadas a exposición de tolueno, ausencia de sistemas de ventilación y poco uso de equipo de protección personal.

Palabras clave: Exposición laboral. Tolueno. Efectos neurológicos.

¹ Centro de Investigaciones Toxicológicas de la Universidad de Carabobo (CITUC). FCS.

² Dpto. de Morfofisiopatología de la Escuela de Bioanálisis. FCS.

³ Dpto. de Investigación y Desarrollo Profesional. Escuela de Bioanálisis. FCS.

⁴ Dpto. Estudios Clínicos. Escuela de Bioanálisis. FCS.

⁵ Dpto. de Farmacología. Escuela de Ciencias Biomédicas. FCS.

SUMMARY

Exposure to toluene can cause dysfunction of the central nervous system. The objective was to associate levels of hippuric acid in urine and neurological effects in shoe factory workers. A exposed sample (n = 30) and without exposure (n = 24) to toluene was selected, representing the exposed group and control group respectively. Hippuric acid in urine and creatinine were determined colorimetrically, medical and occupational history was applied. Exposed Group showed significantly higher hippuric acid in urine (P < 0.01) at the control group. The signs and symptoms were: fatigue, irritability, mood changes, numbness in hands and feet, the later in a partnership with hippuric acid in urine values > 1.6 g / g of creatinine (P=0.043). 60 % of the exposed group reported not using personal protective equipment, 30 % anti-dust masks and 10 % anti organic vapors. Conclusion: Central nervous system disorders in the exposed group, may be associated with toluene exposure, no ventilation, and little use of personal protective equipment .

Key words: Job Exposure. Toluene. Neurological effects.

INTRODUCCIÓN

Según estudios realizados en Italia, se considera que entre el 10 % y el 16 % de los trabajadores se encuentran expuestos a solventes orgánicos. Por otra parte en Estados Unidos, se calcula que cerca de 100 000 trabajadores tienen algún tipo de exposición al tolueno y, aproximadamente, 140 000 al xileno, mientras que, en Suecia, entre el 3 % y el 4 % de la población general se encuentra expuesta (1).

En el mismo orden de ideas, en Venezuela al igual

que en otros países, los solventes son muy utilizados por las industrias del calzado, pintura, productos químicos y la industria petrolera, los cuales por su volatilidad afectan a los trabajadores y a las personas que los utilizan en el hogar, quedando expuestos a sus vapores, con el consecuente desarrollo de problemas de salud agudos y crónicos (2-5).

En la industria del calzado la utilización de materia prima que contiene mezclas de solventes que incluye tolueno, acetona, benceno, ciclohexano, hexano, xileno, entre otros, constituyen la principal fuente de riesgos tóxicos. La composición de los adhesivos en los procesos de pegado, así como la variabilidad de la mezcla de disolventes utilizadas en otros procesos como el difuminado producen cambios que van a repercutir en la potencial toxicidad, aunado a las deficiencias y controles ambientales (6,7).

En tal sentido, la Conferencia Americana de Higienistas Industriales Gubernamentales (ACGIH) ha venido considerando al tolueno como un agente químico que representa un riesgo por su capacidad de absorción por vía cutánea. Se ha calculado que en cinco minutos de contacto con tolueno líquido, a través de la piel, aumenta en un intervalo de 2 a 5,4 $\mu\text{mol/L}$ los niveles de tolueno en sangre (8).

Aunado a lo antes expuesto, se conoce que el tolueno es una sustancia nociva, a niveles bajos o moderados de exposición aguda, intermedia o crónica pueden producir disfunción del sistema nervioso central (SNC). La toxicidad en este sistema se puede deber a la liposolubilidad de las membranas neuronales. Debido a que el tolueno es lipofílico, se cree que está implicado en el intercambio reversible de los lípidos en las membranas dentro del sistema nervioso. De esta forma se producen cambios en la fluidez de las membranas, interactúa con las proteínas de membrana (que produce cambios conformacionales), altera el transporte de iones y cambia la actividad enzimática de los receptores de neurotransmisores (9,10).

Esto interrumpe el funcionamiento normal de los impulsos nerviosos y la regeneración de los potenciales de acción lo que conlleva a una pérdida de materia cerebral asociada de forma crónica con disminución en las habilidades motrices, disminución de la capacidad visual, reducción en la capacidad auditiva, trastornos del lenguaje, cansancio, confusión, debilidad, pérdida de la memoria, náuseas y pérdida del apetito; estos síntomas generalmente desaparecen cuando la exposición termina (1,11).

De igual forma, inhalar niveles altos de tolueno

durante un período breve puede hacer que el individuo se sienta mareado o somnoliento. Puede causar, además, pérdida del conocimiento y, en casos extremos, la muerte (8).

Por lo anteriormente planteado el presente estudio tuvo como propósito, determinar la concentración de ácido hipúrico en orina (AH-O) como metabolito indicador de exposición al tolueno y asociar dichos niveles con posibles efectos neurológicos de los trabajadores expuestos al solvente.

METODOLOGÍA

Se realizó una investigación de corte transversal, descriptiva, de campo y diseño no experimental. La población estuvo conformada por 36 trabajadores que utilizan o se exponen a solventes como el tolueno, a través de adhesivos, lacas y otros compuestos utilizados, en una fábrica de calzados en la ciudad de Valencia, Estado Carabobo.

Se seleccionó una muestra de 30 trabajadores que conformaron el grupo expuesto (GE), tomando como criterio de inclusión los trabajadores con una antigüedad mayor o igual a seis meses, y como criterio de exclusión, aquellos que presentaran antecedentes neurológicos y con una edad superior a los 65 años.

El grupo control o grupo no expuesto (GC) estuvo constituido por 24 empleados administrativos de un laboratorio con características de sexo, edad y hábitos personales, similares al GE, pero sin exposición conocida a solventes como el tolueno.

Para la recolección de datos, se aplicó una encuesta debidamente estructurada y validada, con preguntas de respuestas cerradas. Mediante esta encuesta se obtuvo la siguiente información: datos personales, historia ocupacional, antecedentes patológicos, ingesta de medicamentos, estilos de vida, hábitos de higiene del trabajador en el área de trabajo y sistemas de higiene y seguridad industrial implementados por la empresa, al igual que la presencia de sistemas de extracción y ventilación adecuados para el área laboral.

Se visitó la empresa para realizar una inspección ocular de las áreas de trabajo para obtener información en relación con los mecanismos de seguridad e higiene industrial existentes, además de solicitar el permiso respectivo para la realización de la investigación.

Se tomaron las precauciones antes de la toma de muestra, con una debida información a los involucrados en el estudio, para minimizar los errores en la determinación de AH-O que derivan de la ingesta

de alimentos enlatados y gaseosas (12).

Previo consentimiento informado a cada participante del estudio se les solicitó una muestra de orina puntual matutina (60 mL) sin preservante, para la determinación de AH-O y creatinina, recolectándose en un envase plástico estéril.

La concentración de AH-O se determinó por colorimetría, valores de referencia: 1,4 g/L o 1,6 g/g de creatinina (13), igualmente para la creatinina se utilizó el método colorimétrico de Jaffe (Kit comercial Bioscience®).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró que los niveles de AH-O del GE eran estadísticamente superiores a los presentados por el GC (Cuadro 1), lo que coincide con reportado por Olivera y Avendaño (14), al comparar los valores promedios de AH-O en su estudio, entre GE (0,758 g/g de creatinina) y GC (0,422 g/g de creatinina), aunque se encontraban por debajo del límite permisible, la diferencia de las medias eran significativamente superiores en el grupo expuesto con una $P=0,009$.

Al discriminar los resultados de AH-O por cargo, se evidenció que, los trabajadores considerados de exposición directa, presentaron valores significativamente superiores ($P=0,025$) a los de exposición indirecta, lo que concuerda con lo reportado por Gargouri y col. (15) quienes señalan valores promedio de 1,24 g/g de creatinina, para el ácido hipúrico, en trabajadores expuestos, en un ambiente con valores elevados de tolueno (Cuadro 2).

En relación con el uso de equipos de protección personal (EPP) por parte del GE, se evidenció que solo un bajo porcentaje de los trabajadores utiliza alguno de ellos (Cuadro 3). Estos resultados concuerdan con lo reportado por Prieto y col. (16), quienes en un estudio sobre la evaluación del riesgo químico por exposición a disolventes orgánicos en los trabajadores del calzado, evidencian que solo el 18 % de 363 individuos estudiados confirmó el uso de guantes para manipular los disolventes y el 3 % dijo usar mascarillas para proteger las vías respiratorias.

Hay ciertas operaciones laborables como es la manufactura del calzado donde la exposición a disolventes orgánicos es significativa y representa un peligro para la salud de los trabajadores; estas operaciones son principalmente el encolado, montura la depilación con cera y las estaciones de pulido (17).

Manzour y col. (18), reportan que los riesgos de exposición al tolueno se correlacionan significativamente con el número de calzados realizados y la cantidad de pegamento utilizado, aunado a las malas condiciones de espacio y ambiente del área laboral.

En cuanto a la exposición directa y la relación de AH-O y género en el GE, se debe considerar que en este estudio, el mayor porcentaje (85,7 %) de trabajadores, pertenecen al género femenino, con valores de AH-O por encima del límite (Cuadro 4), lo que se puede interpretar como el género más vulnerable en relación con la exposición del tolueno (19). Así como lo describen Agüero y col. (20), quienes señalan, que la media de los valores de AH-O para ambos sexos, en fabricantes de sandalias, se comportó dentro de los valores límites establecidos, sin embargo, la media del sexo femenino de 1,05 g/L

Cuadro 1

Comparación de AH-O corregido y sin corregir, en trabajadores de grupo expuesto y grupo control

	AH-O g/L				AH-O g/g de Creatinina			
	Media±DS	Mediana	Mínimo	Máximo	Media±DS	Mediana	Mínimo	Máximo
GE	1,31±1,01	1,05	0,30	4,35	1,42±1,38	0,98	0,29	7,26
GC	0,66±0,50	0,56	0,08	1,88	0,55±0,32	0,50	0,11	1,19
P	0,000*				0,004**			

* $P<0,001$ ** $P<0,01$ test U Mann Whitney

Fuente: datos propios de la investigación. GE: grupo expuesto GC: grupo control

ÁCIDO HIPÚRICO Y EFECTOS NEUROLÓGICOS

Cuadro 2

Valores de AH-O en GE, según área laboral

Exposición directa n=17 creatinina	Media ±DS AH-O g/g de creatinina	Mediana AH-O g/g de	P
Almacenista Montador Costurero Armador Plantilla Soletero	1,87±1,69	1,33	
Control de calidad Exposición indirecta n=13 Lijador Cortador			0,025*
Asistente de producción Recepcionista Supervisor Envasador Mantenimiento	0,82±0,30	0,88	

Fuente: datos propios de la investigación * Test U Mann Whitney P < 0,0

Cuadro 3

Uso de equipos de protección personal (EPP) por parte del grupo expuesto

Tipo de EPP	Si f	GE		
		%	No f	%
Mascarilla anti-polvo	9	30	21	70
Lentes de seguridad	7	23,3	23	76,7
Bragas	15	50	15	50
Zapatos de seguridad	0	0	30	100
Guantes	3	10	27	90
Respiradores Anti VO	3	10	27	90

Fuente: datos propios de la investigación. Anti VO: anti vapores orgánicos.

fue superior a los del sexo masculino (0,66 g/L), al igual que el 10 % de los expuestos eran mujeres con valores de AH-O elevados.

También Hernández y col. (10) encontraron en su estudio en una industria de cuero y calzados, que las mujeres tuvieron una mayor puntuación en labilidad

emocional, en la disminución de la sociabilidad, fatiga y mayor daño neurológico que los varones, aunque había más hombres que mujeres.

Entre los signos y síntomas más relevantes reportados por el GE, se encontró: cansancio, irritabilidad, adormecimiento de manos y pies, cambio de humor, los cuales están íntimamente relacionados con alteraciones del SNC (Cuadro 5). Se destaca una asociación estadísticamente significativa entre adormecimiento de manos y pies y valores de AH-O > 1,6 g/g de creatinina (Cuadro 6). Estos hallazgos concuerdan con lo reportado por Salwa y col. (21), en su investigación en una fábrica de calzados, donde el 61 % de los trabajadores, presentaron síntomas neurológicos. Asimismo concuerda con Somnat y col., que reflejan en su estudio, que los trabajadores del calzado, referían presentar síntomas como: asfixia, irritación ocular, náuseas y mareos al manipular los pegamentos, además de presentar una disminución en la capacidad respiratoria en comparación con el grupo control (22).

Agüero y col. (20) reportan en trabajadores en la industria del calzado expuestos a tolueno, síntomas como: cefalea, náuseas, vértigo, irritabilidad, somnolencia, debilidad, nerviosismo, visión borrosa,

Cuadro 4

Asociación de los valores de AH-O y género en el grupo expuesto

Concentración de AH-O g/g de creat.	Masculino		Género			Total	P	
	f	%	Media ±DS	Femenino	Media ±DS			
	f	%		F	%			
≤ 1,6	15	65,2	0,77±0,35	8	34,8	1,00±0,18	23	0,031*
≥ 1,6	1	14,3	7,26	6	85,7	2,59±0,84	7	

Prueba exacta de Fisher.

Fuente: datos propios de la investigación

Cuadro 5

Signos y síntomas referidos por grupo expuesto y grupo control

Signos y síntomas		GE		GC	
		f	%	f	%
Dolor de cabeza	Si	15	50	14	58,3
	No	15	50	10	41,7
Cansancio	Si	19	63,3	12	50
	No	11	36,7	12	50
Adormecimiento de pies y manos	Si	12	40	5	20,8
	No	18	60	19	79,2
Cambio de humor	Si	15	50	7	29,2
	No	15	50	17	70,8
Irritabilidad	Si	12	40	5	20,8
	No	18	60	19	79,2

Fuente: datos propios de la investigación f=frecuencia GE: grupo expuesto GC: grupo control

depresión, dificultad para concentrarse, entre otras, lo que también concuerda con lo reportado en este estudio.

Igualmente Elci y col. (23), quienes en un estudio sobre las condiciones neuropsicológicas en trabajadores del calzado en Turquía, reportaron además de los síntomas encontrados un mayor porcentaje en el GE de este estudio, temblor muscular (35,0%), mareos (23,0%) y temblor de manos (21,8 %).

Por otra parte Sánchez (24), al realizar la evaluación clínica neurológica en trabajadores expuestos a solventes encontró una diferencia significativa en el grupo expuesto. Entre los hallazgos clínicos más relevantes está la presencia del déficit de concentración con un 45 %, déficit de memoria con una 49 % y un déficit de atención de un 31,37 %.

Finalmente se puede inferir que el escaso o casi nulo uso de equipo de protección personal (EPP) por parte del GE aunado a la poca ventilación en el área laboral, pudiera favorecer la presencia de signos y síntomas asociados a la alteración del sistema nervioso central por exposición de solventes como el tolueno.

Cuadro 6

Asociación entre valores de AH-O y signos y síntomas en GE

AH-O g/g de Creat.	Cambio de humor		Cansancio		Irritabilidad		Adormecimiento manos y pies	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
>1,6	2	5	4	3	1	6	6	1
<1,6	13	10	15	8	11	12	7	16
P	0,389		1,0		0,193		0,0247	

Prueba exacta de Fisher.

Fuente: datos propios de la investigación

REFERENCIAS

1. Carvajal G, Orozco H, Posso C, Vélez C. Exposición ocupacional a solventes orgánicos en la visión del color en los trabajadores de una empresa de hidrocarburos. *Actual Enferm.* 2004;7(2):7-10.
2. Rodríguez M, Squillante G, Rojas M. Exposición ocupacional a solventes orgánicos en una fábrica de calzados en Valencia, Venezuela 2001. *Gac Méd Caracas.* 2003;111(4):294-301.
3. Alkan A, Kutlu R, Hallac T, Sigirci A, Emul M, Pala N, et al. Occupational prolonged organic solvent exposure in shoemakers brain MR spectroscopy findings. *Magn Reson Imaging.* 2004;22(5):707-713.
4. Pérez B, Cadahia B, Laffon L, Méndez F. Biomonitorización de la exposición ocupacional a hidrocarburos. Un test revelador. *Mapfre Seguridad.* (2007);106(26):18-26.
5. Balan R, Albores A. Hidrocarburos. En: Rojas M (Coord.). *Toxicología Ambiental y Ocupacional.* Venezuela. Dirección de Medios y Publicaciones de la Universidad de Carabobo. 2011.p.349-372.
6. Gradinariu F, Croitoru C, Scutaru B, Hurduc V, Cazuc V, Maftei A, et al. Exposure and effect biomarkers in shoe manufacturing personnel and the significance of their changes. *J Prev Med.* 2008;16(3-4):54-60.
7. Calvo M. El Centro Tecnológico del Calzado de la Rioja, comprometido con la seguridad laboral. *Formación de Seguridad Laboral, N° 122.* España. [Documento en línea]. 2009. Consultado Noviembre 2012. Disponible en: www.formacionlaboral.com.
8. Vyskocil A, Drolet D, Vian C, Lemay F, Lapinte G, Tardif R, et al. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (ATSDR). Toluene toxicity. Case study in environmental medicine. 2007. Atlanta. *J Occupational and Environmental Hygiene.* 2009;4(4):281-287.
9. Páez N, López C, Cruz S. Avances recientes en la investigación de los mecanismos celulares de acción de los disolventes de abuso. *Salud Mental.* 2003;26(5):43-50.
10. Hernández C, Castillo D, Huerta M, Hernández J, Vargas M, de León L, et al. Evaluación psicotóxica de los trabajadores con exposición crónica a solventes orgánicos en las industrias del cuero y del calzado. *CyT* 2012;14(43):129-134.
11. Fuente A. Exposición a solventes y disfunción auditiva central: revisión de la evidencia científica. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello.* 2010;70:273-282.
12. Albiano N. Criterios para el monitoreo de la salud de los trabajadores expuestos a sustancias peligrosas. *Toxicología Laboral Argentina, Ed, SRT p 91-98* [Documento en línea]. 2010. Consultado noviembre 2012. Disponible en: http://biblioteca.srt.gob.ar/Publicaciones/2011/Toxicologia_Laboral.pdf
13. Bianucci G, González D, Pérez A, Ridolfi A, Strobl A.. Manual de procedimientos analíticos toxicológicos para laboratorios de baja complejidad. Argentina; 2007. Basado en: *Basic Analytical Toxicology.* Flanagan RJ, Braichwaite RA, Brown SS, Widdop B, de Wolf FA. United Nations Environment Programme, International Labour Organization. WHO. International Programme on chemical safety, Geneva 1995.
14. Olivera R, Avendaño C. Determinación de ácido hipúrico en orina como indicador de exposición al tolueno en trabajadores de imprentas en los distritos de la provincia de Lima. Universidad Nacional de San Marco, Facultad de Farmacia y Bioquímica. Lima-Perú. Tesis para optar al título profesional de químico farmacéutico. [Documento en línea]. 2009. Consultado octubre 2011. Disponible en: www.cybertesis.edu.pe/sisbib/2009/junes_or/pdf/junes_or.pdf
15. Gargouri I, Khadhraoui M, Nisse C, Leroyer A, Masmoudi M, Frimat P, et al. A case study on co-exposure to a mixture of organic solvents in a Tunisian adhesive producing company. *J Occup Med Toxicol.* 2011;6:28.
16. Prieto M, Marhuenda D, Roel J, Cardón A. Evaluación del riesgo químico por exposición a disolventes orgánicos en los trabajadores del calzado durante el período 1988-2003. *Revista Formación de Seguridad Laboral.* [Documento en línea]. 2005. Consultado agosto 2010. Disponible en: <http://www.borrmart.es/documentos/laboral/borrmart796520331100159.pdf>
17. Heuser VD, Erdtmann B, Kvitko K, Rohr P, da Silva J. Evaluation of genetic damage in Brazilian footwear-workers: Biomarkers of exposure, effect, and susceptibility. *Toxicology.* 2007;232(3):235-247.
18. Mansour R, Vajihe H, Hamid S, Parisa A, Seid M. Evaluation of occupational exposure of shoe makers to benzene and toluene compounds in shoe manufacturing workshops in East Tehran. *Tanaffos;* 2012;11(4):43-49.
19. Orellana M, Guajardo V. Actividad del citocromo P450 y su alteración en diversas patologías. *Rev Méd Chile.* 2004;132:85-94.
20. Agüero O, Díaz H, Guevara T, Cisneros E, Sánchez I. Valores de ácido hipúrico en orina en trabajadores expuestos a tolueno. *Rev Cubana de Salud y Trabajo.* 2010;11(3):45-50.

21. Salwa F, Yasser H, Hussein A, Hassaniem M. Neurological disorders in shoe-makers and the role of some trace elements. *J Am Sci.* 2011;7:145-153.
22. Somnath G, Tarannum A, Samrat D, Goutam G, Tamal D. An occupational health study of the footwear manufacturing workers of Kolkata, India. *Ethno Med.* 2011;5(1):11-15.
23. Elci O, Yene G, Uckul R. Working conditions and related neuropsychiatric problems among shoemakers in Turkey: Do child workers differ from others? *Indian J Occup Environ Med.* 2007;11(1):9-14.
24. Sánchez M. Efectos neuroconductuales en trabajadores expuestos a solventes orgánicos en la industria petrolera. Tesis para optar el título de Magister en Salud Ocupacional 2005. Universidad del Zulia. Documento disponible en línea. Consultado noviembre 2012. tesis.luz.edu.ve/tde_busca/processaArquivo.php?codArquivo=2315

Gac Méd Caracas 2014;122(3):225-229

Variantes de hemoglobina y hemoglobina fetal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: una nota de precaución

MSc Eloina Peñate^{1,2}, Dra. Rhaiza Olivero¹

RESUMEN

La hemoglobina glicosilada es un parámetro fundamental en la evaluación del control metabólico en el paciente diabético, sin embargo, diversos factores como la presencia de variantes de la hemoglobina o niveles elevados de hemoglobina fetal pueden dar resultados de hemoglobina glicosilada falsamente elevados o disminuidos dependiendo del método empleado. El objetivo de la presente investigación fue determinar la frecuencia de variantes de la hemoglobina y valores elevados de hemoglobina fetal en pacientes diabéticos. De los 313 individuos estudiados el

95,85 % (n=300) presentaron hemoglobina normal; 3,19 % (n=10) fueron heterocigotos para la hemoglobina S y el 0,96 % (n=3) fueron heterocigotos para la hemoglobina C. El valor promedio de hemoglobina fetal de todo el grupo fue de 0,89 % ($\pm 0,59$). Se enfatiza con este estudio que cuando los niveles de hemoglobina glicosilada no se correlacionan con los valores de glicemia o con la clínica del paciente debería investigarse entre otros factores, la presencia de variantes de la hemoglobina y los niveles de hemoglobina fetal.

Palabras clave: Hemoglobina glicosilada. Variantes de hemoglobina. Hemoglobina fetal. Diabetes mellitus tipo 2.

SUMMARY

Glycated hemoglobin is a widely used marker in the assessment of glycemic control in diabetes. Despite its usefulness glycated hemoglobin testing can be inaccurate

¹ Unidad Bioanalítica de Investigaciones Hematológicas (UBIH), Escuela de Bioanálisis, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo.

² Departamento de Ciencias Básicas, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo.