



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL GENERAL DE ZONA # 32

DR. MARIO MADRAZO NAVARRO

*MANIFESTACIONES CLÍNICAS RELACIONADAS A LA
PRESENCIA DE ÁCIDO HIPÚRICO EN ORINA DE
TRABAJADORES DE UNA EMPRESA DE ARTES GRAFICAS
EXPUESTOS A TOLUENO*

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL TRABAJO

PRESENTA:

Dr. Abraham Meza Morán

ASESORES:

M. en C. David Abraham Alam Escamilla

Dr. Oscar Campos Robles

Q.F.I. Víctor Vargas García



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ASESORES DE TESIS

Maestro en Ciencias David Abraham Alam Escamilla

Candidato a Doctor en Ciencias en la Especialidad de Toxicología y Profesor Adjunto de la Especialidad de Medicina del Trabajo.

Analista Coordinador B N43 adscrito al Laboratorio de Salud en el Trabajo en el Hospital General de Zona No. 32 "Mario Madrazo Navarro" del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dr. Oscar Campos Robles

Médico Especialista en Medicina del Trabajo y Ambiental.

Adscrito a la Unidad de Medicina Familiar No. 7 del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Q.F.I. Víctor Manuel Vargas García

Jefe del Laboratorio de Salud en el Trabajo del Hospital General de Zona No. 32 "Mario Madrazo Navarro" del Instituto Mexicano del Seguro Social.

FIRMAS DE AUTORIZACION

Dr. Augusto Javier Castro Bucio

Coordinador Clínico de Educación e Investigación
Hospital General de Zona No. 32 “Dr. Mario Madrazo Navarro”
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dra. Lilia Araceli Aguilar Acevedo

Profesora Titular del Curso de Especialización
en Medicina del Trabajo
Hospital General de Zona No. 32 “Dr. Mario Madrazo Navarro”
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. José Esteban Merino Hernández

Profesor Adjunto del Curso de Especialización
en Medicina del Trabajo
Hospital General de Zona No. 32 “Dr. Mario Madrazo Navarro”
Instituto Mexicano del Seguro Social

AGRADECIMIENTOS

A Dios primeramente por darme la vida y por brindarme la oportunidad de terminar mi posgrado.

A Janett y Aarón por ser el principal pilar en mi vida y ser lo que más importante para mi.

A mis padres y hermanos por el apoyo incondicional en estos años de formación profesional.

A mis hermanos de residencia Mirian, Karla, Paty, Yuri, Paris, Robert y Sergio.

INDICE

1	RESUMEN.....	9
2	INTRODUCCION	11
2.1	TOLUENO.....	13
2.1.1	SINTESIS	14
2.1.2	USOS.....	15
2.1.3	TOXICOCINÉTICA	15
2.1.4	TOXICODINAMIA.....	15
2.1.5	EXCRECION.....	18
2.1.6	INTOXICACIÓN AGUDA, SIGNOS Y SÍNTOMAS.....	19
2.1.7	INTOXICACIÓN CRÓNICA, SIGNOS Y SINTOMAS.....	20
3	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	22
4	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	22
5	JUSTIFICACIÓN.....	22
6	OBJETIVOS.....	23
6.1	Generales	23
6.2	Objetivos específicos.....	23
7	MATERIAL Y MÉTODOS	23
7.1	TIPO DE ESTUDIO.....	23
7.2	PERÍODO DE ESTUDIO	23
7.3	POBLACIÓN DE ESTUDIO	24
7.3.1	Universo y Muestra	24
7.4	CRITERIOS DE SELECCIÓN	24
7.4.1	Inclusión.....	24
7.4.2	Exclusión.....	24
7.4.3	Eliminación	24
7.5	MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	25
7.6	DEFINICIONES OPERACIONALES DE LAS VARIABLES	25
7.6.1	VARIABLE DEPENDIENTE	25
7.6.2	VARIABLES INDEPENDIENTES.....	26
7.7	Prueba en Orina	28
8	ASPECTOS ÉTICOS.....	29
9	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	30
9.1	LOGÍSTICA.....	30
9.2	RECURSOS HUMANOS	30
9.3	RECURSOS MATERIALES	30

9.4	RECURSOS FINANCIEROS	30
10	RESULTADOS	31
11	DISCUSION.....	40
12	CONCLUSIONES	43
13	BIBLIOGRAFIA.....	44
14	ANEXOS.....	47

1 RESUMEN

Introducción: Los productos químicos de mayor uso en el mundo son los derivados del petróleo, entre ellos encontramos a los disolventes orgánicos debido al amplio espectro de aplicación en los procesos industriales. En México el sector de las Artes Gráficas aglutina a más de 17 mil empresas en todo el territorio nacional ofreciendo más de 170 mil empleos directos productivos y cerca de un millón de empleos entre directos e indirectos en toda su cadena productiva, utilizando en sus procesos disolventes orgánicos incluyendo al Tolueno. Es sabido que la intoxicación por tolueno tiene efectos a nivel de sistema nervioso, ocasionando sintomatología aguda que se detecta inmediatamente o crónica que genera síntomas imperceptibles por el trabajador y que con el tiempo ocasiona daño neuronal irreversible.

Objetivo: Determinar las manifestaciones clínicas y su relación con los niveles de ácido Hipúrico en orina de trabajadores de una empresa de artes gráficas expuestos a Tolueno.

Material y métodos: se realizó un estudio transversal de noviembre del 2012 a enero del 2013 en trabajadores mayores de 18 años de los departamentos de Tintas, Galvanoplastia, Rotogravado, Flexografía, Laminado y Fotolito de una empresa de artes gráficas en el distrito federal, con una antigüedad mínima de 5 años. Se excluyó a los trabajadores con Insuficiencia Renal, Diabetes Mellitus Tipo 2, Hipertensión Arterial sistémica y padecimientos neurológicos ya diagnosticados. Se eliminó a los trabajadores que no permitieron la toma de muestra de orina. Se identificaron las condiciones del medio ambiente de trabajo para seleccionar a los trabajadores cuya labor implica un contacto directo con los disolventes orgánicos. Se realizaron historias clínicas ocupacionales, se aplicó el cuestionario sueco Q16 para los trabajadores expuestos a disolventes a largo plazo y un examen clínico-neurológico, haciendo énfasis en la búsqueda de posibles evidencias de afectación por disolventes como lesiones en piel y mucosas de origen irritativo o alérgico, compromiso respiratorio, cardiovascular, cuadros de reacciones alérgicas, trastornos de la sensibilidad y la motricidad. Se determinó la presencia de ácido hipúrico en la orina de los trabajadores por espectrofotometría UV/luz visible en el laboratorio de salud en el

trabajo del hospital general de zona 32 (HGZ 32) "Mario Madrazo Navarro" del IMSS, como indicador biológico de exposición ocupacional a tolueno.

Resultados: Se estudiaron 110 trabajadores, de los cuales 64 aceptaron participar en el estudio, se eliminaron 26 por no dar su consentimiento para la toma de muestra de orina, quedando un total de 38 trabajadores para realizar el estudio. El 28.9 % de los trabajadores presentaron concentraciones de ácido hipúrico en orina mayores a 1.6 g/g de creatinina. Las principales manifestaciones clínicas relacionadas con niveles elevados de ácido hipúrico fueron alteraciones de la memoria (23.7%), fatiga 18.4%, parestesias (18.4%) y cefalea (13.2%). El departamento y área con mayor número de trabajadores con niveles elevados de ácido hipúrico en orina es rotogravado (54.6%) e impresión (36.4%). En el grupo de trabajadores con antigüedad de 5-15 años obtuvo las mayores concentraciones de ácido hipúrico. El 91.1% y 45.5% de trabajadores que ingieren bebidas alcohólicas y fuma respectivamente presentaron concentraciones de ácido hipúrico mayores a 1.6 g/g de creatinina.

Conclusiones: En este estudio se encontraron concentraciones elevadas de ácido Hipúrico en orina de los trabajadores expuestos a Tolueno. Podría existir relación entre la exposición a tolueno y la presentación de signos y síntomas estudiados. En la empresa estudiada no se realizan adecuadamente los procesos de seguridad e higiene que permitan limitar el contacto con los disolventes orgánicos manejados.

2 INTRODUCCION

El creciente desarrollo humano ha traído como consecuencia nuevas tecnologías, procesos de trabajo, sustancias químicas, desarrollo de informática e incremento de la productividad; de manera paralela se observa la presencia de enfermedades derivadas de las actividades laborales en razón de la multiplicidad de elementos, insumos y productos que comprenden los procesos productivos, generando así la presencias de múltiples patologías del trabajo ¹.

En el medio laboral es frecuente la manipulación y el contacto con sustancias tóxicas y peligrosas como materias primas, intermediarios de síntesis, materias de aporte, productos disolventes o de limpieza entre otras, por ejemplo se utilizan habitualmente de 30,000 a 60,000 sustancias químicas en la agricultura e industria. Cada año son propuestas más de 2,000 nuevas moléculas de las cuales entre 500 a 1,000 son introducidas en el mercado y el continuo avance de la química industrial permite suponer cifras superiores en corto tiempo. Se estimas que más de 40 millones de toneladas de disolventes son producidos anualmente en E.U.A. y más de 9.8 millones de personas se exponen diariamente a estos productos ^{1,2,6}.

Cada año las intoxicaciones y envenenamientos en México son causa de alrededor de 13,600 egresos hospitalarios que originan 34,900 días de estancia hospitalaria. Como consecuencia de las intoxicaciones fallecen 1,400 personas, en donde 87% son adultos. El 72% de los casos son accidentales y 28% corresponden a suicidios. En los adultos, la mortalidad por intoxicaciones accidentales ocurrió en primer lugar por la ingestión de medicamentos (21.6%), la inhalación de gases tóxicos (20.4%) ocupó el segundo lugar y la exposición a plaguicidas (13.9%) el tercero. El 71% de las intoxicaciones ocurrieron con mayor frecuencia en los hombres entre los 21 y 30 años de edad mientras que los trabajadores agrícolas y de la industria de la transformación fueron los más afectados ³.

Los productos químicos de mayor uso en el mundo son los derivados del petróleo, entre ellos encontramos a los disolventes orgánicos debido al amplio espectro de aplicación en los procesos industriales. Los disolventes orgánicos son compuestos líquidos y de peso molecular ligero, poco polares, y por tanto escasamente miscibles en agua, que

manifiestan una gran lipofilia, poseen gran volatilidad, por lo que presentan una alta presión de vapor, pudiendo pasar fácilmente a la atmósfera en forma de vapor durante su manejo y por ello susceptibles de ser inhalados fácilmente con puntos de ebullición relativamente bajos; su naturaleza orgánica se basa en el carbono. Se utilizan solos o en combinación con otros agentes para disolver materias primas, productos o materiales residuales. Se emplean en la limpieza, para modificar la viscosidad, como agente tensoactivo, como plastificante, como conservante o como protector de otras sustancias que una vez depositadas quedan fijadas evaporándose el disolvente ^{1, 4,5}.

Los principales grupos generales de los denominados disolventes orgánicos industriales son: hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, aldehídos, ésteres, cetonas, alcoholes y glicoles ^{4,5}.

En la actividad industrial raramente se emplean productos puros, con mayor frecuencia se utilizan compuestos de varias sustancias. Los efectos tóxicos individuales de éstas pueden ser conocidos, pero en las mezclas, además de una superposición de los efectos, pueden darse fenómenos de interacción entre los tóxicos, lo que conlleva un aumento (sinergia, potenciación) o una reducción (antagonismo) de las manifestaciones tóxicas por el hecho de su acción conjunta ^{6,7}.

Las intoxicaciones por disolventes y sus vapores se producen generalmente en el ámbito laboral donde se manipulan estas sustancias, y donde son más frecuentes las exposiciones prolongadas a concentraciones tóxicas altas. Todos los disolventes orgánicos son tóxicos, aunque su toxicidad varía de unos productos a otros. Los vapores que generan son más pesados que el aire, por lo que su mayor concentración estará cerca del suelo. Estos vapores son rápidamente absorbidos a través de los pulmones, cruzan con gran facilidad las membranas celulares y, debido a su gran solubilidad en lípidos, alcanzan concentraciones especialmente altas en el Sistema Nervioso Central (SNC) y periférico ^{8,9}. La eliminación de los disolventes se produce, bien a partir de la exhalación de los compuestos sin cambios o a través de la eliminación de los metabolitos por orina o la combinación de ambos mecanismos.

La intoxicación por disolventes orgánicos puede generar sintomatología aguda y crónica; además de ser depresores del SNC, los disolventes producen efectos subjetivos que pueden ser similares a los de la marihuana, pero con alucinaciones visuales más intensas. Los efectos a largo plazo por exposiciones repetidas a bajas concentraciones generan lesión de hígado, riñones, SNC, Sistema Nervioso Periférico y médula ósea^{7,8}.

En México la industria es de gran importancia para la productividad del país por su alto dinamismo y generación de empleos; específicamente el sector de las Artes Gráficas aglutina a más de 17 mil empresas en todo el territorio nacional ofreciendo más de 170 mil empleos directos productivos y cerca de un millón de empleos entre directos e indirectos en toda su cadena productiva.⁹ En esta industria sus principales procesos son: tipografía, planografía, flexografía, galvanoplastia, litografía, calcografía, serigrafía, roto grabado, laminación, barnizado, offset, fototipia, driografía y electrografía. En sus procesos se utilizan los siguientes disolventes orgánicos: Tolueno, n-Hexano, Metanol, Cloruro de Metileno, Metil-cloroformo, Alcohol Isopropílico y Etilico, Acetato de Etilo, Hidrocarburos Clorados, Metil-etil Cetona y Metil-n-Butilcetona;^{1,10} de éstos, los que tienen más repercusión en el organismo son las combinaciones de Tolueno, Benceno y Xileno, por lo que no se recomienda su empleo, sin embargo aún se utilizan muy bajas cantidades de Tolueno en algunos procesos industriales de las artes gráficas.

2.1 TOLUENO

SINÓNIMOS: Metilbenceno, Fenilmetano, Toluol. $C_6H_5-CH_3$

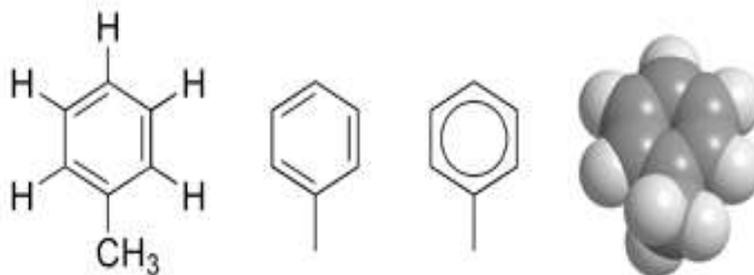


FIGURA N° 1: ESTRUCTURA QUIMICA DEL TOLUENO

Su nombre deriva del bálsamo del árbol *Myroxylon balsamum* (Bálsamo Tolú o bálsamo de Colombia) del cual Henri Etienne Sainte-Claire Deville lo obtuvo por primera vez en 1844 mediante destilación seca ¹¹.

Pertenece al grupo de los alquilbencenos, los cuales son derivados del Benceno y poseen una o más cadenas alifáticas saturadas; el Tolueno es un homólogo del Benceno y se diferencia de este por la presencia de un grupo metilo, esta pequeña diferencia estructural hace que el Tolueno sea más liposoluble y menos volátil que el benceno ¹¹.

Es un hidrocarburo aromático, líquido, incoloro, móvil, de olor característico, agradable, poco soluble en agua, pero miscible en la mayoría de los disolventes orgánicos y en los aceites minerales, vegetales o animales. Se percibe su olor a partir de concentraciones de 8 ppm y el gusto en el agua a partir de 0,4 a 1 ppm ¹².

El Instituto Nacional para la Salud y Seguridad Ocupacional (NIOSH) estima que hay 4.8 millones de trabajadores con riesgo de exposición a Tolueno. Este organismo ha fijado un límite de 100 ppm de Tolueno en el lugar de trabajo durante 8 horas diarias y 40 horas semanales de trabajo. En contraste a la NIOSH la Norma Mexicana referente a las Condiciones de seguridad e higiene en los centros de trabajo donde se manejen, transporten, procesen o almacenen sustancias químicas capaces de generar contaminación en el medio ambiente laboral (NOM-010-STPS-1999) menciona como límite máximo de exposición de 50 ppm ^{12, 13}.

2.1.1 SINTESIS

Existe en forma natural en el petróleo crudo y en el árbol Bálsamo de Tolú. También se produce durante la manufactura de gasolina y de otros combustibles a partir del petróleo crudo y en la manufactura de coque a partir de carbón. También está presente en el humo de los cigarrillos ¹¹.

Químicamente se genera en la ciclo deshidrogenación del n-Heptano en presencia de catalizadores y pasando por el Metilheptano. Además se obtiene como subproducto en la

generación de Etileno y Propeno. La producción anual de Tolueno mundialmente es de 5 a 10 millones de toneladas ^{11,14}.

2.1.2 USOS

El Tolueno es utilizado como solvente de aceites, resinas, alquitrán de hulla y asfalto. Disolvente del caucho natural (mezclado con ciclohexano) y caucho sintético; en la industria de las colas, neumáticos, ropas impermeables y calzado ^{11,14}.

Es usado como disolvente y diluyente para pinturas, pegamentos y barnices de celulosa, y como diluyente para tintas de fotograbado; en la industria textil, de pinturas y lacas, de cuero, de tintas e imprenta. También puede encontrarse en mezclas que se utilizan para productos de limpieza y como agentes de extracción de grasas en diversas industrias ^{11,14,15}.

2.1.3 TOXICOCINÉTICA

El Tolueno penetra en el cuerpo humano, a través del aparato respiratorio, digestivo y en menor proporción a través de la piel, la absorción se produce principalmente por exposición a los vapores, que se absorben en un 50% por vía respiratoria.

Su elevada liposolubilidad condiciona su fijación en el tejido adiposo y el sistema nervioso, observándose una mayor concentración en el tejido adiposo, seguido por la médula ósea, glándulas suprarrenales, riñones, hígado, cerebro y sangre ^{11,16}. Traspasa la membrana alveolar. La proporción tejido:sangre es de 1:3, a excepción del tejido graso donde la proporción es mayor, 80:100. El Tolueno además puede atravesar la barrera placentaria y entrar en el feto, y se ha descrito que también puede encontrarse en la leche materna ¹⁷.

2.1.4 TOXICODINAMIA

El 20% del Tolueno absorbido se excreta inmodificado por el aire espirado. La fracción retenida en el organismo (80%) es metabolizada por los microsomas del hígado por el sistema monooxigenasa (citocromo P-450), que hidroxila al Tolueno en su cadena lateral a alcohol Bencílico (radical metilo pasa a carboxilo), posteriormente, las enzimas alcohol-deshidrogenasa (ADH) y aldehído-deshidrogenasa (AIDH) lo transforman en ácido

benzoico que, por conjugación con la glicina, forma ácido hipúrico, que es el principal metabolito urinario debido a la excreción renal que suele producirse en los túbulos proximales ^{11, 15,17,18, 21}.

La hidroxilación del anillo para formar orto-cresol o para-cresol representa menos del 5% del total de metabolitos formados ¹⁷.

Según estudios in vitro el CYP2E1 es la más activa CYP para formar el Alcohol Bencílico y el CYP1A2 es la más activa para formar Orto-cresol y Para-cresol ¹⁷.

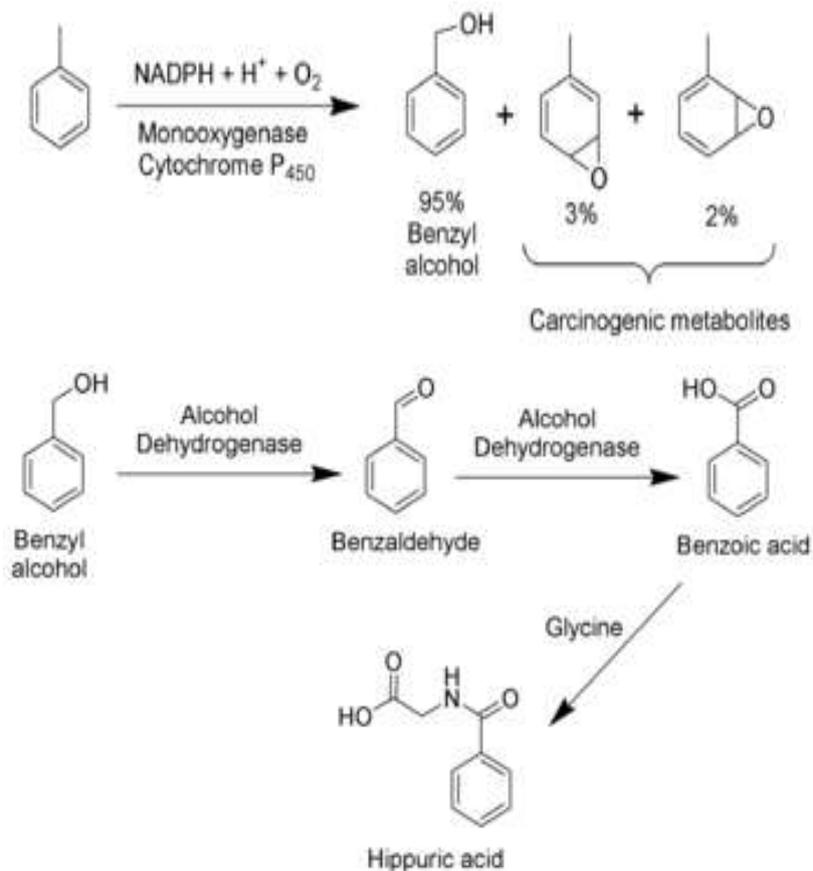


FIGURA N° 2: ESQUEMA DEL METABOLISMO DEL TOLUENO ¹⁵

Nakajima demostró que el CYP2E1, en bajas concentraciones de Tolueno, contribuye con la formación de Alcohol Bencílico y Para-cresol.; el CYP1A1/2 contribuye con la formación del Orto-cresol y Para-cresol; y el CYP2B1/2 y el CYP2C11/6 (en altas concentraciones de Tolueno) contribuye con la formación de Alcohol Bencílico, Orto-cresol y Para-cresol. También demostró que el CYP2E1 es el más activo en la formación de Alcohol Bencílico, seguido por el CYP2B6, CYP2C8, CYP1A2 y CYP1A1. Las actividades del CYP2A6,

CYP2C9, CYP2D6, CYP3A3, CYP3A4 y CYP3A5, son negativas en el metabolismo del Tolueno. El CYP1A2 también estuvo activo durante la formación de Orto-cresol y Para-cresol (22% y 35% del total de metabolitos). El CYP2E1 y CYP2B6 catalizaron la formación de Para-cresol (11-12% del total de metabolitos) ¹⁷.

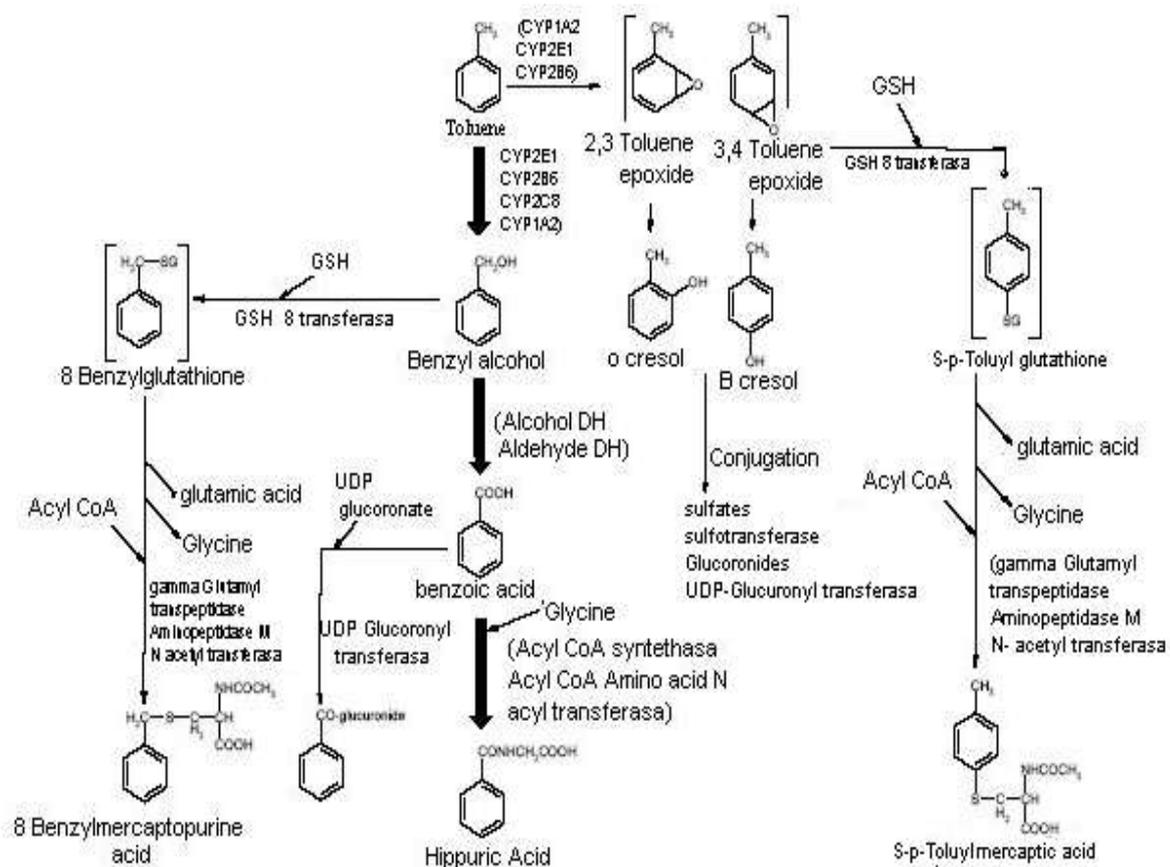


FIGURA N°3: PARTICIPACIÓN DE LAS ISOZIMAS CYP EN EL METABOLISMO DEL TOLUENO

Como se mencionó anteriormente, se piensa que el alcohol bencílico es convertido en ácido benzoico por las enzimas alcohol deshidrogenasa y aldehído deshidrogenasa, luego la formación del ácido hipúrico a partir del ácido benzoico es catalizado por las enzimas Acil-CoA sintetasa y Acil- CoA aminoácido N-aciltransferasa. La conjugación del ácido benzoico con el Ácido Glucurónico para formar Benzoílo Glucurónido es catalizado por la enzima UDP glucuronil transferasa ¹⁷.

El hígado es el principal órgano donde ocurre el metabolismo del Tolueno, y es sustentado por la alta concentración de CYP 450 en comparación con otros órganos. El CYP2E1 representa un 5% de la actividad citocromo P450 del hígado, y es inducido por la

isoniazida en la ingesta prolongada de alcohol y la obesidad. El CYP1A2 representa entre un 10 y 15% de la actividad citocromo P450 del hígado y está involucrado en el metabolismo de metilxantinas como la cafeína y la teofilina, es inhibido por la fluvoxamina, la fluoxetina, la ciprofloxacina y el jugo de toronja (pomelo); y es inducido por el tabaco¹⁷.

La ingesta regular de etanol parece estimular el metabolismo oxidativo del Tolueno, pero el poco consumo de etanol durante la exposición al Tolueno inhibe la biotransformación del disolvente en ácido hipúrico y o-cresol y aumenta la fracción eliminada inmodificada en el aire espirado, sin embargo en recientes estudios realizados se ha llegado a la conclusión de que el consumo de etanol y el consumo de cigarrillos no influyen significativamente en el metabolismo del tolueno^{15, 20, 21}.

Los órganos designados críticos para el Tolueno son el Sistema Nervioso Central (SNC), debido a la acumulación de Tolueno en los tejidos ricos en lípidos (las concentraciones del Tolueno son más altas en el cerebro y los tejidos adiposos que en la sangre)⁴.

La exposición a Tolueno causa cambios a nivel del SNC; los efectos de su inhalación en algunas enzimas específicas y en la unión del glutamato y el receptor GABA en el cerebro han sido bien estudiadas utilizando la actividad de las enzimas ácido glutámico descarboxilasas (GAD), colinacetiltransferasa (ChAT) amino ácido aromático descarboxilasa (AAD) como marcadores de pérdida permanente de actividad neuronal, mostrando reducción importante en las neuronas catecolaminérgicas después de exposición de 4 semanas a 250-1000 ppm Tolueno. También se ha encontrado proliferación de células gliales, un fenómeno frecuente en el daño de SNC. El Tolueno a concentraciones <100 ppm puede producir alteraciones en los mecanismos dopaminérgicos del ganglio basal, llevando probablemente a cambios funcionales en la integración sensorio-motora^{4, 16}.

2.1.5 EXCRECION

El Tolueno absorbido a través de esta vía inhalatoria es excretado principalmente en la orina en forma de metabolitos y el Tolueno no metabolizado es excretado en el aire exhalado^{17, 19}.

El ácido Hipúrico se excreta por la orina con una vida media biológica de unas 3 horas. Su eliminación es completa a las 18 horas tras finalizar la exposición. La vida media biológica del Tolueno en la sangre y el aire alveolar es de unas 20 horas. Una exposición de 200 ppm de Tolueno, resultan en la excreción de 3,5 gr de ácido hipúrico por litro de orina. La determinación del contenido de ácido Hipúrico en la orina constituye un buen indicador biológico de exposición, teniendo en cuenta que pueden existir variaciones individuales y que la orina de trabajadores no expuestos puede contener ácido Hipúrico procedente de alimentos que contienen conservadores como Benzoatos y ácido Benzoico ^{4,5,12}.

2.1.6 INTOXICACIÓN AGUDA, SIGNOS Y SÍNTOMAS

La exposición a Tolueno produce sintomatología a nivel de SNC; de forma aguda ocasiona estado de embriaguez, congestión facial, vértigo, somnolencia, nerviosismo, euforia, cefaleas, confusión, pérdida de conocimiento, hasta llegar al coma, o muerte por paro cardiorrespiratorio.

Los efectos agudos de dosis individuales del Tolueno en el hombre son resumidos en la **Tabla 1**. El nivel de 9.4 mg/m³ parece ser el umbral del olor, mientras que niveles de 37500 mg/m³ y más están siendo asociados con narcosis ²².

DOSIS	EFEECTO
9.4 mg/m₃ (2.5 ppm)	Umbral del olor
138.8mg/m₃ (37ppm)	Probablemente perceptible a más seres humanos
188 – 375mg/m₃ (50 - 100ppm)	Quejas subjetivas (fatiga, somnolencia, cefalea moderado), pero probablemente no se observa el deterioro del tiempo de reacción o coordinación.
750 mg/m₃ (200ppm)	Ligera irritación de mucosas; tiempo de reacción ojo-mano prolongado, algún deterioro en la función cognitiva; ligera cefalea, mareo; efectos tardíos; fatiga, confusión general, insomnio moderado.
1125 mg/m₃ (300 ppm)	Signos detectables de incoordinación pueden ser esperados durante los periodos de exposición mayores a 8h.
1500 mg/m₃ (400 ppm)	Irritación de mucosas; parestesias, incoordinación; confusión mental esperada durante periodos de exposición mayores a 8h.
1875-2250 mg/m₃ (500-600 ppm)	Anorexia, vértigo sobre la marcha, náuseas, nerviosismo (persiste al día siguiente), pérdida momentánea de la memoria, reducción significativa en el tiempo de la reacción.
3000 mg/m₃ (800 ppm)	Náusea pronunciada (después de 3h de exposición), confusión, falta de autocontrol, nerviosismo extremo, fatiga muscular e insomnio duradero
5625 mg/m₃	Probablemente no letal para periodos de exposición de más de 8 horas;

(1500 ppm)	probable incoordinación; debilidad extrema.
15000 mg/m³ (4000 ppm)	Podría causar probablemente rápido deterioro del tiempo de reacción y coordinación, exposición de 1h o más tiempo podrían llevar a narcosis y posiblemente a la muerte.
37500-112500 mg/m³ (10000-30000 ppm)	Ataque de narcosis dentro de unos pocos minutos, exposiciones mayores podrían ser letales.

Tabla 1 RELACIÓN DOSIS-RESPUESTA PARA LOS EFECTOS AGUDOS DE SERES HUMANOS EXPUESTOS A CORTO PLAZO AL VAPOR DE TOLUENO.

2.1.7 INTOXICACIÓN CRÓNICA, SIGNOS Y SINTOMAS

Efectos sub-agudos (menos de 1 año), produce dolor de cabeza, anorexia, náuseas, mal sabor, incoordinación, pérdida temporal de la memoria, palpitaciones, fatiga, debilidad, deterioro en el tiempo de reacción posible, depresión de la médula ósea (puede ser causado por contaminantes del tolueno, el benceno principalmente), posible macrocitosis y hepatomegalia ^{24,25}.

Efectos crónicos (más de 1 año) son los siguientes: adicción, encefalopatía temporal, atrofia cerebral con ataxia, ansiedad, labilidad, emocional, Electroencefalograma anormal, daño hepático y renal, dermatitis reductora de grasas ^{24,25}.

Vía epidérmica: Por contacto repetido o prolongado con tolueno líquido, los lípidos naturales de la piel serán removidos, causando resequedad, fisuras, dermatitis de contacto o injurias en el estrato córneo epitelial. Injurias transitorias epiteliales en los ojos consisten en moderada irritación y daño corneal, sin pérdida de visión, en trabajadores quienes accidentalmente salpicaron con tolueno ^{12,22}.

Vía Respiratoria: La exposición crónica se manifiesta a nivel del SNC con astenia, debilidad, confusión, pérdida de memoria y apetito. Si la exposición se mantiene, las lesiones llegan a ser irreversibles afectando la visión, audición, pérdida del control muscular y mental con cambios de conducta ²³. En los riñones se sospecha que genera una glomerulonefritis autoinmune, sin embargo al suspender la exposición los órganos renales retoman su actividad normal. En el aparato digestivo provoca alteraciones que se

manifiestan con náuseas, pérdida de apetito, vómitos y aliento con olor semejante al vapor de Tolueno ¹².

En exposición profesional prolongada, se ha notificado un número sorprendentemente bajo de casos con efectos en la salud por exposición profesional. El Tolueno no ejerce ningún efecto tóxico específico que permita distinguirlo de la mayoría de los demás disolventes orgánicos. Es importante reconocer que los estudios de abuso intencional son generalmente involucrados con la exposición de mezclas complejas en las cuales el Tolueno es el principal constituyente ²⁴.

La mayor parte de la información relativa a los efectos en la salud de la exposición a largo plazo procede de observaciones acerca de los toxicómanos que inhalan cola, los cuales usan el Tolueno como agente psicotrópico mediante la inhalación de sus vapores. Este uso de Tolueno durante largos periodos de tiempo (de 3 a 15 años) ha provocado trastornos intelectuales y emocionales, mal funcionamiento del sistema nervioso autónomo y diversas lesiones del sistema nervioso central ^{22, 24}.

Los principales trastornos del que se quejan las personas sometidas a exposición profesional se refieren a la acción narcótica del tolueno: jaqueca, cansancio, debilidad general, fallos en la coordinación y la memoria, náuseas y anorexia ²³.

Las pruebas que determinan el diagnóstico para determinar la intoxicación al Tolueno son las siguientes:

- Tolueno en sangre (F) BEI 1 mg/l.
- Ácido Hipúrico en orina (4 últimas horas jornada laboral): BEI 3 mg/minuto ó 1,6 g/g creatinina
- O-cresol en orina Índice Biológico de Exposición 0,5 mg/l.
- Biometría Hemática Completa
- Pruebas de función renal
- Pruebas de función hepática

3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Todos los solventes orgánicos son tóxicos, sin embargo su toxicidad varía de unos productos a otros; estas sustancias generan vapores que son rápidamente absorbidos a través de los pulmones alcanzando concentraciones altas en el Sistema Nervioso Central (SNC) y periférico debido a su gran solubilidad en grasas.

En México el sector de las Artes Gráficas reúne a más de 17 mil empresas ofreciendo más de 170 mil empleos directos productivos; en sus procesos se utiliza tolueno el cual no debe emplearse ya que tienen repercusiones a nivel del SNC generando cambios funcionales en la integración sensorio-motora. La sintomatología por intoxicación aguda fácilmente pueden advertirse y por lo tanto tratarse, sin embargo la intoxicación crónica puede generar síntomas poco perceptible con daño irreversible.

No se han realizado en la República mexicana estudios que investiguen el uso de tolueno en los procesos industriales ni su impacto clínico en el trabajador ocupacionalmente expuesto, por lo tanto no se ha detectado la presencia de metabolitos del Tolueno y alteraciones clínicas no perceptibles en los trabajadores que manipulan este disolvente orgánico.

4 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas y su relación con los niveles de ácido Hipúrico en orina en trabajadores de una empresa de artes gráficas expuestos a Tolueno?

5 JUSTIFICACIÓN

La exposición a Tolueno causa daños a los trabajadores expuestos, por lo que la presencia de manifestaciones clínicas y sus metabolitos a concentraciones tóxicas en el organismo evidencian el uso y manejo inadecuado de esta sustancia, por lo tanto el encontrar manifestaciones clínicas relacionadas a altas concentraciones de ácido

Hipúrico en la orina de los trabajadores expuestos ayudaría a detectar de forma oportuna probables intoxicaciones por Tolueno, concientizando acerca del adecuado uso del Equipo de Protección Personal y disminución de malas prácticas en el manejo de disolventes orgánicos.

6 OBJETIVOS

6.1 *Generales*

- Determinar las manifestaciones clínicas y su relación con los niveles de ácido Hipúrico en orina en trabajadores de una empresa de artes gráficas expuestos a Tolueno.

6.2 *Objetivos específicos*

- Describir aspectos demográficos de la población de estudio (edad, estado civil, escolaridad, antigüedad, etc.).
- Identificar la presencia de toxicomanías.
- Determinar los departamentos y áreas con mayores concentraciones de ácido hipúrico en orina en personal ocupacionalmente expuesto a tolueno.
- Identificar los casos con ácido hipúrico en orina mayor a 1,6 g/g de creatinina en trabajadores expuestos a Tolueno.
- Determinar las manifestaciones clínicas descritas como agudas en trabajadores expuestos a Tolueno.
- Determinar las manifestaciones clínicas descritas como crónicas en trabajadores expuestos a Tolueno.

7 MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 *TIPO DE ESTUDIO*

Descriptivo Transversal prospectivo.

7.2 *PERÍODO DE ESTUDIO*

De Noviembre del 2012 a Enero del 2013.

7.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO

7.3.1 Universo y Muestra

- Área de estudio. Personal del área de producción de una empresa de artes gráficas.
- Universo de estudio. Trabajadores expuestos a disolventes orgánicos del área de producción de una empresa de artes gráficas.
- Unidad de muestreo y análisis. Trabajadores del área de rotogravado, flexografía, galvanoplastia y litografía de una empresa de artes gráficas, que cumplan con los criterios de selección.

7.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN

7.4.1 Inclusión

- Ser trabajador de la empresa de Artes Gráficas.
- Laborar en los departamentos de Tintas, Galvanoplastia, Rotogravado, Flexografía, Laminado y Fitolito.
- Antigüedad en la empresa mínimo de 5 años.
- Que acepten participar en el estudio y otorguen su consentimiento informado.
- Ser mayor de 18 años.

7.4.2 Exclusión

- Trabajadores con Insuficiencia Renal, Diabetes Mellitus Tipo 2 de 10 años de evolución, Hipertensión Arterial sistémica de 10 años de evolución o padecimientos neurológicos y psiquiátricos.
- No laborar en áreas de producción.

7.4.3 Eliminación

- No contar con la muestra de orina del trabajador.

7.5 MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se identificaron las condiciones del medio ambiente de trabajo mediante visita de inspección a todas las áreas de la planta, permitió identificar a aquellos trabajadores cuyos procesos implica un contacto directo con los disolventes orgánicos.

Se realizaron historias clínicas ocupacionales, se aplicó el Cuestionario Q16 para los trabajadores expuestos a solventes a largo plazo, incluyendo un examen clínico-neurológico, haciendo énfasis en la búsqueda de posibles evidencias de afectación por solventes como trastornos de la sensibilidad y la motricidad, lesiones en piel y mucosas de origen irritativo o alérgico, compromiso respiratorio, cardiovascular y cuadros de reacciones alérgicas.

Se determinó la presencia de ácido hipúrico en la orina de los trabajadores por espectrofotometría UV/luz visible, como indicador biológico de exposición ocupacional a tolueno en el Laboratorio de Salud en el Trabajo del HGZ No. 32 "Mario Madrazo Navarro" del IMSS.

7.6 DEFINICIONES OPERACIONALES DE LAS VARIABLES

7.6.1 VARIABLE DEPENDIENTE

Alteraciones neurológicas

Definición: Son las manifestaciones subjetivas clínicas de los padecimientos. Las descripciones son personales y están sujetas al grado de inteligencia del individuo para describir diferentes padecimientos neurológicos.

Naturaleza de la variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal, dicotómica.

Operacionalización: Se determinara la presencia de los signos y síntomas neurológicos como cefalea, náuseas, mareos, vómito, vértigo, euforia, irritabilidad, nerviosismo, fatiga, debilidad, somnolencia, decaimiento, confusión, desmayos y la presencia de parestesias, a través de una encuesta y exploración física dirigida a los trabajadores. Tomando en cuenta que el trabajador ingresa en condiciones óptimas a laborar.

Indicador: Presenta o no presenta los signos y síntomas referidos.

7.6.2 VARIABLES INDEPENDIENTES

Exposición a Tolueno

Definición: Todo personal que maneja en sus procesos tolueno.

Naturaleza de la variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal.

Operacionalización: Trabajadores expuestos a tolueno. Se considera al trabajador que dentro de sus actividades laborales en su puesto de trabajo, maneja o tenga contacto por vía cutánea o respiratoria con tolueno.

Indicador:

1. SI
2. NO

Presencia de ácido hipúrico en orina

Definición: Acido hipúrico mayor a 1,6 g/g de creatinina en trabajadores expuestos a tolueno.

Naturaleza de la variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Numérica continúa.

Operacionalización: g/g de creatinina.

Edad

Definición: Período de tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo hasta la fecha de la entrevista.

Naturaleza de la variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Numérica continúa.

Operacionalización: Lo referido por el trabajador durante la entrevista.

Indicador: Años cumplidos.

Escolaridad

Definición: Conjunto de cursos que sigue un estudiante, en una institución docente y el tiempo que duran estos estudios.

Naturaleza de la variable: Cualitativa

Escala de medición: nominal, politómica.

Operacionalización: Conjunto de estudios que tiene el trabajador. Grado escolar.

Indicador: Primaria, secundaria, preparatoria, técnica, profesionista, sin estudios.

Categoría laboral

Definición: Característica del trabajador considerada a partir de la función y actividades que desempeña durante su jornada laboral.

Naturaleza de la variable: Cualitativa.

Escala de medición: nominal

Operacionalización: Se obtendrá durante la entrevista, interrogando al trabajador sobre la actividad que realiza.

Indicador:

1. Ayudante general
2. Operador
3. Supervisor
4. Tintero

Departamento donde labora

Definición: Área laboral donde desempeña su actividad.

Naturaleza de la variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal.

Operacionalización: Lo referido por el trabajador durante la entrevista.

1. Tintas
2. Galvanoplastia
3. Rotograbado
4. Flexografía
5. Litografía
6. Laminación

Antigüedad en el servicio en años

Definición: Tiempo transcurrido desde que comenzó a laborar en la empresa hasta la fecha de la entrevista.

Naturaleza de la variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Continúa.

Operacionalización: Lo referido por el trabajador durante la entrevista.

Alcoholismo

Definición: Se refiere a la situación de los pacientes cuya ingestión de alcohol daña la salud física o su desempeño personal o social, así como a todos aquellos para quienes el alcohol es esencial para su funcionamiento normal.

Naturaleza de la variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal

Operacionalización: Se medirá en base al número de frecuencias y basada en la clasificación de alcoholismo de Cahalan y cols.

Indicador:

1. Abstemios: personas que no consumen bebidas alcohólicas en el último año
2. Bebedores poco frecuentes: personas que beban por lo menos una vez al año y menos de una vez al mes.
3. Bebedores regulares: personas que consumen bebidas alcohólicas por lo menos una vez al mes.

Tabaquismo

Definición: intoxicación aguda o crónica producida por el abuso del tabaco.

Naturaleza de la variable: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal, dicotómica.

Operacionalización: Hábito presente en el trabajador por el consumo de tabaco en forma regular y activa.

Indicador: 1. Presenta el hábito.
2. No presenta el hábito.

7.7 Prueba en Orina

1) Toma de muestra.

- Se recolecta 10 ml de orina emitida espontáneamente de forma inmediata al concluir la jornada laboral.

- Se Refrigeró la muestra que no puedo ser analizada el día de la recolección.
- La toma de muestra se recolecto los días martes, miércoles y jueves.

2) Transporte: Se transportó en un recipiente a 4 C.

3) Procesamiento de la muestra.

- Se realizó la determinación de ácido hipúrico en orina por Espectrofotometría UV/Luz visible en el Hospital de zona No 32 “Mario Madrazo Navarro” del IMSS.

8 ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos se cumple con lo acordado en el código de Núremberg, del Tribunal Internacional de Núremberg, 1946, la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, sobre los principios éticos para las investigaciones médicas en Seres humanos, modificada por última vez en Tokio en 2004, las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS).

En acuerdo a lo dispuesto el Título Quinto, Capítulo Único, con todas sus Fracciones en la Ley General de Salud, última reforma publicada en el Diario Oficial de la Federación el 18 de diciembre de 2007, el Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17, Fracción II, del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud, última reforma publicada en el Diario Oficial de la Federación el 06 de enero de 1987; se considera esta investigación con Riesgo Mínimo ya que la recolección de datos se realizara por medio de historias clínicas y examen toxicológico de orina.

Por otra parte, las recomendaciones éticas y de seguridad para investigación establecidas por la OMS, establecen que:

- De acuerdo a los objetivos del estudio y considerando que la información obtenida proviene de fuentes primaria (interrogatorio)

- Previamente se realizará carta de consentimiento informado (anexo) al trabajador para la aceptación de la realización de la historia clínica.
- Se informara resultados y se enviara oportunamente con médico especialista, en caso de ser requerido, para iniciar tratamiento.

9 ANALISIS ESTADISTICO

- Análisis de datos: Uso de base de datos de Excel y programa SPSS versión 20.
- Análisis univariado.

9.1 LOGÍSTICA

9.2 RECURSOS HUMANOS

- RESIDENTE
- ENFERMERAS DE LA EMPRESA
- TOXICOLOGO

9.3 RECURSOS MATERIALES

- 2 EQUIPOS DE CÓMPUTO, 1 IMPRESORA, HOJAS BLANCAS PARA IMPRIMIR, PAQUETE DE OFFICE EN COMPUTADORAS Y SPSS VERSIÓN 20.

9.4 RECURSOS FINANCIEROS

- Los propios del residente

10 RESULTADOS

Se estudiaron 110 trabajadores, de los cuales 64 aceptaron participar en el estudio, sin embargo se eliminaron 26 por no dar su consentimiento para la toma de muestra de orina, quedando un total de 38 trabajadores para realizar el estudio.

Dentro de las características demográficas estudiadas la mayoría de trabajadores pertenece al grupo de 41 a 50 años que engloba al 36.8%, el 31.6% se encuentra entre los 31 a 40 años y el 18.4% están entre 51 a 60 años (Tabla 2).

Edad	n	Porcentaje
20-30 años	5	13.2
31-40 años	12	31.6
41-50 años	14	36.8
51-60 años	7	18.4
Total	38	100

Tabla 2. Edad por grupos en trabajadores expuestos a tolueno.

De nuestra población en estudio el 65% de los trabajadores estudió hasta secundaria y el máximo nivel de estudio fue el bachillerato con 23.7% (Tabla 3).

Escolaridad	n	Porcentaje
Primaria	4	10.5
Secundaria	25	65.8
Bachillerato	9	23.7
Total	38	100

Tabla 3. Nivel de escolaridad en trabajadores expuestos a tolueno.

En lo referente a los departamentos, el 47.4% de los trabajadores estudiados pertenece a rotograbado, 34.2% a litografía y 18.4% a galvanoplastia. De acuerdo a las áreas en las que se dividen los departamentos, la mayor proporción de trabajadores se encontró en el área de impresión (39.5%), laminación 15.8%, laser (13.2%), corte (10.5%), gravado (7.9%) y el resto (2.6 % cada una) (Tabla 4).

Departamento	Área	n	Porcentaje
Litografía	Laminación	6	15.8
	Hojeadora	1	2.6
	Corte	4	10.5
	Barnizado	1	2.6
	Flebografía	1	2.6
Rotogravado	Impresión	15	39.5
	Gravado	3	7.9
Galvanoplastia	Laser	5	13.2
	Sindicato	1	2.6
	Guillotina	1	2.6

Tabla 4. Departamento y área laboral en trabajadores expuestos a tolueno.

En lo referente al tiempo de trabajo en la empresa el 52.6% de los trabajadores tienen de 5-15 años de antigüedad, seguido del grupo de 16 a 25 años con el 39.5% (Tabla 5).

Antigüedad	n	Porcentaje
5-15 años	20	52.6
16-25 años	15	39.5
26-35 años	2	5.3
36-45 años	1	2.6
Total	38	100

Tabla 5. Antigüedad por grupos en trabajadores expuestos a tolueno.

En cuanto a las toxicomanías estudiadas, el 42.1% de los trabajadores tiene condición de fumador mientras que el 86% si es consumidor de bebidas alcohólicas (Tablas 6).

Toxicomanías		n	Porcentaje
Tabaquismo	Si	16	42.1
	No	22	57.9
Alcoholismo	Si	33	86.8
	No	5	13.2

Tabla 6. Toxicomanías en trabajadores expuestos a tolueno

Los resultados reportados por el laboratorio de Salud en el Trabajo muestran que el 28.9 % de los trabajadores presentan concentraciones de ácido hipúrico en orina mayores a 1.6 g/g de creatinina (Figura 3).

Acido hipúrico	n	Porcentaje
<1.6 g/g creatinina	27	71.1
>1.6 g/g creatinina	11	28.9

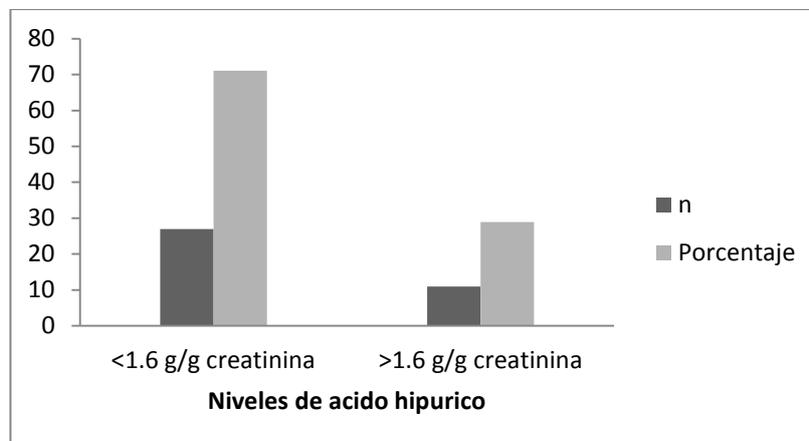


Figura 3. Determinación de ácido hipúrico en orina de trabajadores expuestos a tolueno. Se determinó la presencia de ácido hipúrico en la orina de los trabajadores mediante el método de espectrofotometría UV/luz visible.

En lo referente a la sintomatología referida como aguda por exposición al Tolueno relacionada con concentraciones mayores a 1.6 g/g de creatinina en orina se encontró fatiga en 18.4% de la población estudiada, cefalea (13.2%), mareo (13.2%), náusea (7.9%), resequedad de manos (7.9%), irritación de mucosas (7.9%) y visión borrosa (7.9%) (Figura 4).

A

Manifestaciones agudas			Resultado de laboratorio		Total
			<1.6 g/g creatinina	>1.6 g/g creatinina	
Náusea	Si	n	2	3	5
		%	5.30%	7.90%	13.20%
	No	n	25	8	33
		%	65.80%	21.10%	86.80%
Mareo	Si	n	5	5	10
		%	13.20%	13.20%	26.30%
	No	n	22	6	28
		%	57.90%	15.80%	73.70%
Fatiga	Si	n	19	7	26
		%	50.00%	18.40%	68.40%
	No	n	8	4	12
		%	21.10%	10.50%	31.60%
Cefalea	si	n	14	5	19
		%	36.80%	13.20%	50.00%
	no	n	13	6	19
		%	34.20%	15.80%	50.00%
Visión borrosa	Si	n	11	3	14
		%	28.90%	7.90%	36.80%
	No	n	16	8	24
		%	42.10%	21.10%	63.20%
Resequedad en manos	Si	n	11	3	14
		%	28.90%	7.90%	36.80%
	No	n	16	8	24
		%	42.10%	21.10%	63.20%
Irritación de mucosas	Si	n	16	3	19
		%	42.10%	7.90%	50.00%
	No	n	11	8	19
		%	28.90%	21.10%	50.00%

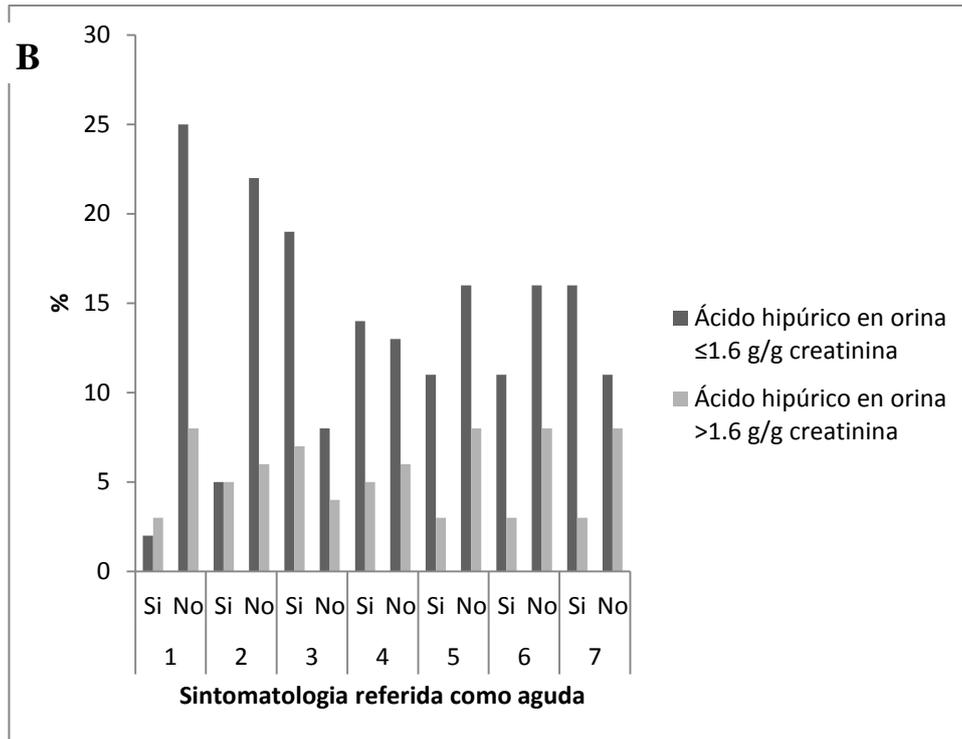


Figura 4. Sintomatología referida como aguda relacionada con los niveles de ácido hipúrico en orina. Nauseas (1), Mareo (2), Fatiga (3), Cefalea (4), Visión borrosa (5), Resequedad de manos (6) e Irritación de mucosas (7). Información obtenida con la aplicación del cuestionario Q16, historia clínica y exploración física.

A: Cuadro de frecuencias y porcentajes de sintomatología aguda. **B:** Grafico de porcentajes de trabajadores con sintomatología referida como aguda relacionada con niveles de ácido Hipúrico.

En cuanto a la sintomatología crónica relacionada con concentraciones mayores a 1.6 g/g de creatinina orina se encontraron alteraciones de la memoria en 23.7% de la población estudiada, parestesias (18.4%), disminución de la fuerza muscular (7.9%), disminución de la audición (7.9%) y temblores (5.3%) (Figura 5).

A	Manifestaciones crónicas			Resultado de laboratorio		Total
				<1.6 g/g creatinina	>1.6 g/g creatinina	
Parestesias	Si	n	13	7	20	
		%	34.20%	18.40%	52.60%	
	No	n	14	4	18	
		%	36.80%	10.50%	47.40%	
Disminución de fuerza muscular	Si	n	12	3	15	
		%	31.60%	7.90%	39.50%	
	No	n	15	8	23	
		%	39.50%	21.10%	60.50%	
Alteraciones de la Memoria	Si	n	6	2	8	
		%	15.80%	5.30%	21.10%	
	No	n	21	9	30	
		%	55.30%	23.70%	78.90%	
Disminución de la audición	Si	n	6	3	9	
		%	15.80%	7.90%	23.70%	
	No	n	21	8	29	
		%	55.30%	21.10%	76.30%	
Temblores	Si	n	6	2	8	
		%	15.80%	5.30%	21.10%	
	No	n	21	9	30	
		%	55.30%	23.70%	78.90%	
Cambios bruscos del estado de ánimo	Si	n	1	0	1	
		%	2.60%	0.00%	2.60%	
	No	n	26	11	37	
		%	68.40%	28.90%	97.40%	

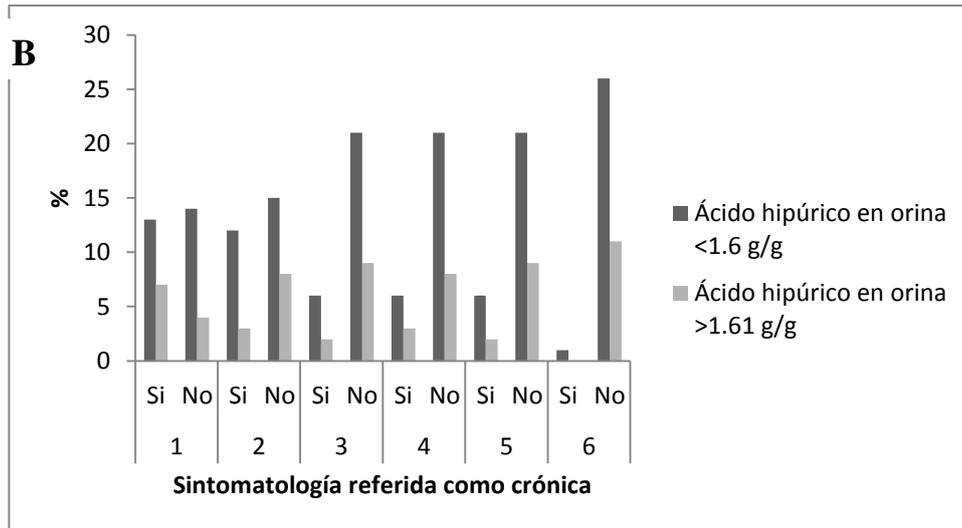


Figura 5. Sintomatología referida como crónica relacionada con los niveles de ácido hipúrico en orina. Parestesias (1), Disminución de fuerza muscular (2), Alteraciones de la memoria (3), Disminución de la memoria (4), Temblores (4) y Cambios bruscos del estado de ánimo (6). Información obtenida con la aplicación del cuestionario Q16, historia clínica y exploración física.

A: Cuadro de frecuencias y porcentajes de sintomatología crónica. **B:** Grafico de porcentajes de trabajadores con sintomatología referida como crónica relacionada con niveles de ácido Hipúrico.

El 10.5 % de los trabajadores con niveles de ácido hipúrico mayores a 1.6 g/g de creatinina se encontró en el grupo de edad de 41-50 años, seguido del grupo de 20-30 años con el 7.9% (Figura 6).

Edad en años	Resultado de laboratorio	
	<1.6	>1.61
20-30	5.3	7.9
31-40	26.3	5.3
41-50	26.3	10.5
51-60	13.2	5.3

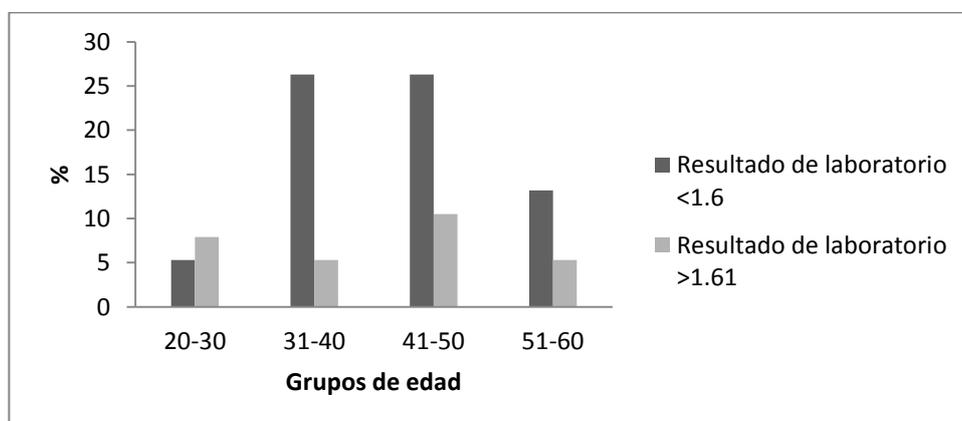


Figura 6. Determinaciones de ácido hipúrico en orina de acuerdo a edad. Se agruparon las edades en decenios.

De las áreas con mayor número de trabajadores con niveles por arriba de 1.6 g/g de creatinina de ácido hipúrico en orina son impresión (22.2%), laminación (15.4%), Corte (14.4%), Laser (14.3%) y Guillotina (14.3%) (Figura 7).

Departamento	Área	Resultado de laboratorio	
		<1.6 g/g creatinina	>1.61 g/g de creatinina
Litografía	Laminación	30.8	15.4
	Hojeadora	7.7	0
	Corte	15.4	14.4
	Barnizado	7.7	0
	Flexografía	7.7	0
Rotogravado	Impresión	61.1	22.2
	Gravado	11.1	5.6
Galvanoplastia	Laser	57.1	14.3
	Sindicato	14.3	0
	Guillotina	0	14.3

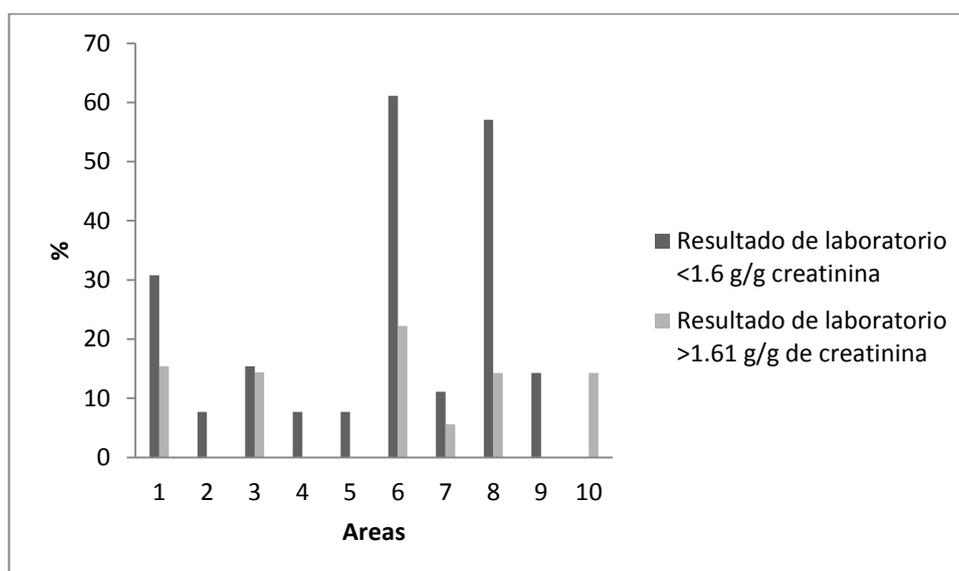


Figura 7. Proporciones de trabajadores con los niveles de ácido hipúrico en orina por área. Laminación (1), Hojeadora (2), Corte (3), Barnizado (4), Flexografía (5), Impresión (6), Gravado (7), Laser (8), Sindicato (9) y Guillotina (10).

Con respecto a la antigüedad el grupo de 5-15 años tienen los niveles por arriba de 1.6 g/g de creatinina en orina de ácido hipúrico con el 15.8% seguido del de 16 a 25 años (10.5%) (Figura 8).

Antigüedad	Resultado de laboratorio	
	<1.6 g/g creatinina	>1.61 g/g creatinina
5-15 años	36.8	15.8
16-25 años	28.9	10.5
36-35 años	5.3	0
36-45 años	0	2.6

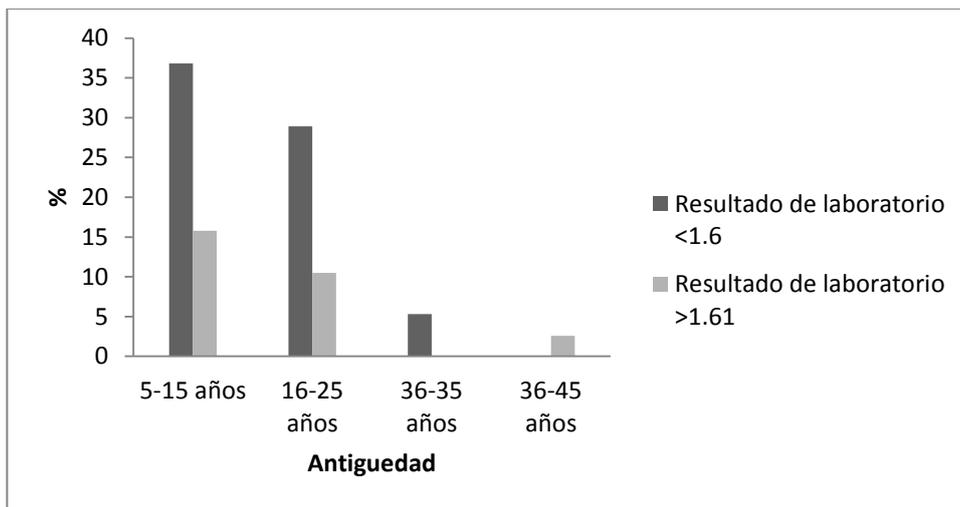


Figura 8. Niveles de ácido hipúrico en orina de trabajadores por antigüedad.

El 91.1% y 45.5% de trabajadores que ingieren bebidas alcohólicas y fuma respectivamente presentaron concentraciones de ácido hipúrico mayores a 1.6 g/g de creatinina (Figura 9).

Toxicomanías	Resultado de laboratorio	
	<1.6 g/g creatinina	>1.61 g/g creatinina
Tabaquismo	54.6	45.5
Alcoholismo	9.1	91.1

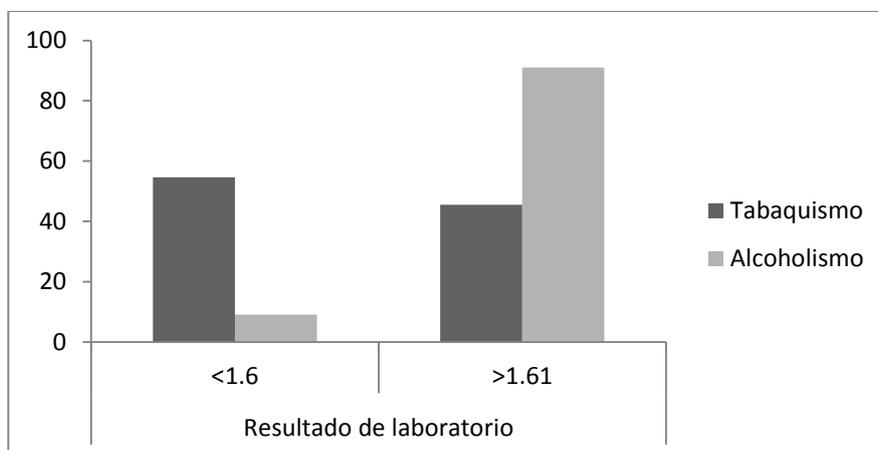


Figura 9. Niveles de ácido hipúrico en orina de acuerdo a su condición de fumador y bebedor.

11 DISCUSION

En la industria de las artes gráficas es frecuente la manipulación y el contacto con sustancias tóxicas y peligrosas empleadas como materia prima. En México cada año las intoxicaciones son causa de alrededor de 13,600 egresos hospitalarios que originan 34,900 días de estancia hospitalaria y 1,400 defunciones, de éstas el 72% son accidentales. El 71% de las intoxicaciones ocurren con mayor frecuencia en los hombres en edad económicamente activa.

Este estudio describe las condiciones de trabajo y los riesgos por exposición a Tolueno de los trabajadores que laboran en una empresa de artes gráficas. El ácido Hipúrico es parte del metabolismo de degradación del Tolueno, idealmente los trabajadores expuestos a Tolueno con las medidas de seguridad e higiene adecuadas, complementado con el equipo de protección personal, no deberían presentar concentraciones por arriba de 1.6 g/g de creatinina de este metabolito en orina, sin embargo en este estudio el 28.9 % presento concentraciones superiores al límite permitido, similar a lo reportado por Eusebio y Rodríguez ²⁷. En otro estudio Hirohiko Ukai encontró que el ácido Hipúrico es el marcador de elección para la exposición ocupacional al Tolueno aun cuando las concentraciones de este disolvente orgánico son bajas en el ambiente de trabajo²⁸.

Las manifestaciones clínicas encontradas en el presente estudio coinciden con estudios trasversales realizados por González y Tunsaringkarn quienes encontraron que los síntomas y signos que manifiestan los trabajadores expuestos a Tolueno son cefalea, irritación de mucosas (ocular y faríngea), fatiga, mareos náuseas, pérdida de apetito, entre otras; aunque mencionan que no se encontró ninguna asociación en ambos estudios entre la presencia o ausencia de síntomas y los niveles urinarios de marcadores de exposición ocupacional a Tolueno. ^{29,30}

Al-Batanony realizó una cohorte histórica en donde encontró que la prevalencia de tos, ataques de asma y parestesias, fueron significativamente mayor entre trabajadores expuestos a Tolueno y elevación de ácido hipúrico en orina ³¹, lo cual nos manifiesta la relación de concentraciones elevadas del metabolito estudiado con

manifestaciones clínicas similares a las encontradas en este estudio, sin embargo no se realizaron asociaciones dado que el número de trabajadores estudiados es pequeño y no se tenía un grupo control de no expuestos.

Al analizar los grupos de edad en la Figura 5 se observa que el grupo de 20-30 años son los que metabolizan más eficientemente el Tolueno y conforme avanza la edad este metabolismo disminuye, esto concuerda con lo reportado por Agüero Sánchez en un estudio transversal, refiere que a mayor edad disminuye la excreción renal del ácido hipúrico debido a diversos factores presentes a lo largo de toda la vida, como exposiciones anteriores, mayores depósitos de xenobióticos corporales o por el deterioro de la función de un órgano diana, por ejemplo, el hígado, afectándose su función destoxicante, de la cual es responsable el sistema oxidativo microsomal y enzimas pertinentes del citocromo P450 (CYP2E1 y CYP1A2), que pueden verse inducida o reducida su actividad como consecuencia de las alteraciones que caracterizan el envejecimiento celular.³²

El departamento y área en los cuales los trabajadores presentaron mayores concentraciones de ácido hipúrico en orina es Rotogravado e Impresión respectivamente, esto es debido a que al realizar la identificación de las condiciones de medio ambiente de trabajo en la empresa en estudio se observó que en los procesos de estas áreas se tiene más contacto con los disolventes orgánicos incluido el Tolueno, además de que no se capacita adecuadamente a los empleados en la manipulación de estas sustancias y no hay un adecuado uso de equipo de protección personal. Lo anterior es similar a los resultados encontrados por Ramírez y cols., donde los niveles urinarios del metabolito más elevados aparecen en trabajadores que desempeñan tareas donde manipulan productos que contenían tolueno³³.

Referente al tiempo de antigüedad de los trabajadores expuestos a tolueno, se observa que no se induce el metabolismo del Tolueno a mayor exposición laboral. Esto difiere de los estudios realizados por Swenson y cols quienes concluyeron que la relación entre el tiempo de ocupación y los niveles de concentración de ácido hipúrico en orina, tiene una tendencia positiva; es decir que a mayor tiempo de exposición al tolueno, la concentración de ácido hipúrico en orina también aumenta³⁴.

En este estudio se encontró que el alcohol se relaciona con concentraciones de elevadas de ácido Hipúrico en orina, ya que en los empleados con condición de bebedor el 91% reporto niveles por arriba de 1.6 g/g de creatinina, sin embargo esta variable solo fue cualitativa, lo cual es una debilidad pues no se puede saber la cantidad de alcohol ingerida. Mei-Yuan Huang encontró que el metabolismo de tolueno se reduce significativamente entre los fumadores o bebedores en comparación con los no fumadores y los no bebedores ³⁶. Estudios realizados por Elisa y Ewa Wigaeus quienes al buscar establecer valores de referencia de ácido hipúrico en orina, concluyeron que no hay cambios significativos en el metabolismo del tolueno como resultado de una dieta baja en carbohidratos y el consumo de alcohol ³⁵.

En relación a los síntomas estudiados, es importante destacar la alta proporción de manifestaciones clínicas en los trabajadores con concentraciones de ácido Hipúrico en orina menores a 1.6 g/g de creatinina, lo anterior es importante dado que no se esperaba encontrar este resultado, esto podría deberse a que el estudio solo se enfocó al Tolueno y como se ha mencionado, los disolventes orgánicos no se encuentran puros.

12 CONCLUSIONES

La prevención es la parte fundamental para evitar las enfermedades de tipo laboral, se inicia con el control, reducción o eliminación de los niveles considerados como contaminantes adversos, buscando cada día procesos laborales en la industria que disminuyan al máximo el contacto del trabajador con sustancias que puedan alterar su salud, identificando de manera oportuna manifestaciones clínicas y biomarcadores de exposición.

1. En este estudio se encontraron concentraciones elevadas de ácido Hipúrico en orina de los trabajadores expuestos a Tolueno.
2. Podría existir relación entre la exposición a tolueno y la presentación de signos y síntomas estudiados.
3. En la empresa estudiada no se realizan adecuadamente los procesos de seguridad e higiene que permitan limitar el contacto con los disolventes orgánicos manejados.

RECOMENDACIONES

1. Realizar un estudio en trabajadores expuestos al tolueno con un mayor número de trabajadores y un grupo control.
2. Realizar el estudio del medio ambiente de trabajo en la empresa.
3. Medir las variables de forma cuantitativa para así realizar asociaciones.
4. Determinación de otros metabolitos de exposición.

13 BIBLIOGRAFIA

1. Borjas Briones Claudia. Alteraciones neurológicas asociadas a la exposición a disolventes orgánicos en trabajadores de artes gráficas. México D.F. 2001.
2. Bresnitz Eddy A. A national survey of regional poison control center's management of occupational exposure calls. JOEM 1999; Vol. 41 No.2 February pp. 93-99.
3. Rodríguez Pimentel Leticia. Panorama epidemiológico de las intoxicaciones en México. Med Int Mex 2005; 21:123-32.
4. Polo Alvarado B, Nieto Zapata O, Mejía Alfaro J, et al. Guía de Atención Integral De Salud Ocupacional Basada en la Evidencia Para Trabajadores Expuestos a Benceno y sus Derivados. Ministerio de Protección Social. Bogotá. 2007.
5. Albiano Nelson F., Epelman N. Toxicología laboral: criterios para la vigilancia de los trabajadores expuestos a sustancias químicas peligrosas. Buenos Aires. 1999.
6. Lezáun Goñi Mercedes. Intoxicación de origen laboral. ANALES Sis San Navarra 2003; 26 (Supl. 1): 265-273.
7. Jiménez Ramos Fabiola. Intoxicación crónica ocupacional por solventes orgánicos. <http://repository.urosario.edu.com>
8. Guillaume Herpin. Effect of Chronic and Subchronic Organic Solvents Exposure on Balance Control of Workers in Plant Manufacturing Adhesive Materials. Neurotox Res (2009) 15:179–186.
9. Encuesta Nacional de Ocupación y Empleo; INEGI 2011
10. FUNDES. Guía de buenas prácticas para el sector de artes gráficas. http://www.minambiente.gov.co/documentos/guia_buenas_practicas_sector_artes_graficas.
11. Organización Internacional del Trabajo. Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo. Madrid (España); 1999.
12. Carlos Aldazábal. Criterios para la Vigilancia Biológica en la Exposición Laboral al Tolueno. Ciencia & Trabajo 2005; No 17 julio pp. 114-117
13. NOM-010-STPS-1999, Condiciones de seguridad e higiene en los centros de trabajo donde se manejen, transporten, procesen o almacenen sustancias químicas capaces de generar contaminación en el medio ambiente laboral.
14. Fabrè R, Truhaut R. Tratado de Toxicología. Madrid: Editorial Paraninfo S.A.;1976.
15. Klaassen C, Watkins J. Manual de Toxicología. 5ª ed. México D.F: Mc Graw-Hill Interamericana Editores S.A.; 2001.
16. Berr C. Occupational Exposure to Solvents and Cognitive Performance in the GAZEL Cohort: Preliminary Results. Dement Geriatr Cogn Disord 2010; 30:12–19.
17. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Toluene. Atlanta (GA): U.S. Department for health and human services; 2000.

18. World Health Organization. Air Quality Guidelines: Toluene. Copenhagen WHO.2000.
19. Bavazzano P, Perico A, Li Donni V, Colzi A. Esposizione Professionale e Fattori Individuali Che Condizionano l' Eliminazione Urinaria di Acido Ippurico. *G Ital Med Lav.* 1994; 16: 57-61.
20. Alvarez-Leite E, Duarte A, Barroca M, Silveira J. Possible Effects of Drinking and Smoking Habits on Hippuric Acid Levels in Urine of Adults with no Occupational Toluene Exposure. *J. Occup. Health.* 1999; 41:112-114.
21. Morrison R, Boyd R. Química orgánica. 3ª ed. Editorial Fondo Educativo Interamericano; 1985.
22. International Programme on Chemical Safety (IPCS). Chemical Environmental Health Criteria 52: Toluene. WHO. Geneva. 1986.
23. Aldazábal C, Manrique J, Ortelli M. Criterios para la Vigilancia Biológica en la Exposición Laboral al Tolueno. *Ciencia y Trabajo.* 2005; 17:114-117.
24. Organización Mundial de la Salud. Límites recomendados por razones de salud en exposición profesional a determinados solventes orgánicos. Informe de un Grupo Científico de la OMS. Madrid: OMS; 1982. (Serie de informes técnicos N° 664).
25. Bress M, Berkow R. El Manual Merck. 10ª ed. Madrid: Ediciones Harcourt; 1999.
26. Fonseca Patiño. Vigilancia médica para los trabajadores expuestos a benceno, tolueno y xileno. <http://repository.urosario.edu.co/bitstream>.
27. Eusebio SD, Rodríguez MY. Determinación de fenoles y ácido hipúrico en orina como indicadores de exposición al benceno y tolueno en trabajadores de confección y reparación de calzados del mercado Virrey Amat del distrito del Rímac [Tesis para optar el título de Químico Farmacéutico]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2007.
28. Hirohiko Ukai. Comparative evaluation of biomarkers of occupational exposure to toluene. *Int Arch Occup Environ Health* (2007) 81:81–93.
29. Gonzalez, Yebra. Occupational exposure to toluene and its possible causative role in renal damage development in shoe workers. *Int Arch Occup Environ Health* (2006) 79: 259–264.
30. T Tunsaringkarn, Occupational Exposure of Gasoline Station Workers to BTEX Compounds in Bangkok, Thailand. *The International Journal of Occupational and Environmental Medicine* 2012;3:117-25.
31. MA Al-Batanony, Cohort Study on Respiratory and Neurological Disorders among Workers in a Bone Glue Factory in Egypt. *The International Journal of Occupational and Environmental Medicine* 2012;3:84-91.
32. Agüero Sánchez, Omitsu. Valores de ácido hipúrico en orina en trabajadores expuestos a tolueno. *Revista Cubana de Salud y Trabajo* 2010;11(3):45-50.
33. Ramírez EL, Sánchez CA, Anaya Pajuelo R. Identificación de plomo, benceno y tolueno en trabajadores que manipulan lubricantes y brindan servicios automotores. [Citado 10 Ago 2006].

34. Swensson BG, Nise G, Englander V, et al. Deaths and tumors among rotogravure printers exposed to toluene. *Br. J. Ind. Med.* 1990; 47: 372-379.
35. Elisa MPB, José MN. Hippuric acid in urine: reference values. *Saude Publica Sao Paulo.* 2003;36:176-183.
36. Mei-Yuan Huang, Exposure of workers to a mixture of toluene and xylenes. I metabolism. *Occupational and Environmental Medicine* 1994;51:42-46.
37. Fernández D'Pool. Función hepática de trabajadores ocupacionalmente expuestos a solventes orgánicos mixtos en una Industria Petroquímica. *Investigación Clínica.* vol.42 N°2. 2001.
38. Aldazábal C, Manrique J, Ortelli Ma, Martínez H, Calabrese Ulises. Criterios para la vigilancia biológica en la exposición laboral al tolueno. *Ciencia y trabajo.* Año 7. Número 17. 2005.
39. Ramos Gustavo. Neurotoxicidad por solventes orgánicos. *Acta Neurol Colomb* 2004, No. 4 Vol. 20, Diciembre pp 190-202.
40. Guevara Harold. Exposición ocupacional a solventes orgánicos en una fábrica de pinturas en Venezuela. *Salud de los Trabajadores* 1997, Volumen 5 N° 2 Julio pp 164-171.
41. Díaz Padrón Heliodora. Evaluación de la exposición ocupacional a solventes en trabajadores de una fábrica de calzado. *Rev Cubana Hig Epidemiol* 1999;37(3):114-21.
42. Imed Gargouri. A case study on co-exposure to a mixture of organic solvents in a Tunisian adhesive-producing company. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology* 2011, 6:28.

14 ANEXOS

Exploración física

1. Signos Vitales

1. FC:	5. Peso actual:
2. TA:	6. Peso anterior:
3. FR:	7. Peso ideal:
4. Temperatura	

2. Exploración general

3. Exploración regional (inspección, palpación, percusión, auscultación, comb.)

1. cabeza	
2. cuello	
3. tórax	
4. abdomen	
5. miembros	
6. genitales	

Comentario	
Diagnostico	
Pronostico	
Tratamiento	

CUESTIONARIO Q16 SUECO
PARA TRABAJADORES CON EXPOSICIÓN PROLONGADA A SOLVENTES

Este cuestionario se utiliza par ayudar a determinar si la sobreexposición a solventes por tiempo prolongado afectó el sistema nervioso central (cerebro) — contestar “sí” o “no” a cada pregunta:

1. ¿Tiene usted poca memoria?
2. ¿Le han dicho sus familiares que usted tiene poca memoria?
3. ¿Tiene usted que elabora notas sobre lo que hay que recordar?
4. ¿A menudo tiene usted que regresarse a comprobar las cosas que ha hecho (apagar la estufa, cerrar la puerta, entre otros) ?
5. ¿Encuentra usted difícil entender lo que lee en el periódico o libros?
6. ¿Tiene problemas para concentrarse?
7. ¿A menudo se siente usted irritado sin una razón particular?
8. ¿A , menudo se siente usted deprimido sin una razón particular?
9. ¿Se siente usted cansado en grado anormal?
10. ¿ Está usted menos interesado en el sexo de lo que considera que es normal?
11. ¿Tiene palpitaciones aún cuando no hace ejercicio?
12. ¿Tiene a veces la sensación de opresión en el pecho?
13. ¿Transpira usted sin una razón particular?
14. ¿Padece de dolor de cabeza por lo menos una vez a la semana?
15. ¿Tiene a menudo hormigueo doloroso en alguna parte de su cuerpo?.

* Si el trabajador expuesto a solventes responde “sí” a seis o más de estas preguntas, está indicado enviarlo a una evaluación más profunda.



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Mexico Distrito Federal a _____ del mes de _____ del año _____

Por medio del presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado.

PREVALENCIA DE MANIFESTACIONES CLINICAS ASOCIADO A LA PRESENCIA DE ACIDO HIPURICO EN ORINA EN TRABAJADORES DE UNA EMPRESA DE ARTES GRAFICAS EXPUESTOS A TOLUENO

Registrado ante el Comité Local de Investigación con el número.

El objetivo de este estudio es:

Determinar la prevalencia de manifestaciones clínicas en trabajadores de una empresa de artes gráficas expuestos a tolueno y los niveles de ácido hipúrico en orina

Se me ha explicado que mi participación como trabajador consistirá en: Proporcionar la información relacionada con factores de riesgo al manejar disolventes orgánicos y permitir la toma de una muestra de orina para su procesamiento en el laboratorio, y en caso necesario aceptar se me proporcione tratamiento

Se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes:

NO EXISTEN RIESGOS RELACIONADOS CON LA SALUD Y LA INFORMACION PROPORCIONADA ES CONFIDENCIAL, LOS POSIBLES BENEFICIOS ESTAN RELACIONADOS CON MAYOR INFORMACION SOBRE EL ESTADO DE SALUD DE LOS TRABAJADORES Y QUE PERMITA REALIZAR LAS ACCIONES TERAPEUTICAS OPORTUNAS.

El investigador principal se ha comprometido a darme información relacionada con EL RESULTADO DEL EXAMEN DE ORINA y en caso necesario proporcionar tratamiento, además de aclarar dudas relacionadas con la investigación.

Entiendo que conservo el derecho de no participar en el estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El investigador principal me asegura que no se me identificará en la Información que se derive del estudio y los datos relacionados con mi persona serán manejados en forma estrictamente confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y Firma del trabajador _____

Nombre matricula y firma de los Investigadores principales del Hospital General de Zona 32 Dr. Mario Madrazo Navarro”

Dr. ABRAHAM MEZA MORAN

M. en C. DAVID ABRAHAM ALAM ESCAMILLA

Nombre y firma de dos testigos.
