



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**MAESTRÍA EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)**

**ESTRUCTURA CEREBRAL DE PERSONAS EXPUESTAS  
OCUPACIONALMENTE A SOLVENTES VOLÁTILES EVALUADAS MEDIANTE  
RESONANCIA MAGNÉTICA**

**TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
MAESTRO EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)**

**PRESENTA:  
DANIEL ATILANO BARBOSA**

**Co-tutores**

**Dr. Roberto Emmanuelle Mercadillo Caballero**  
**Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa**

**Dr. Erick Humberto Pasaye Alcaraz**  
**Unidad de Resonancia Magnética UNAM**

**Miembros del Comité Tutorial**

**Dra. Verónica Mireya Rodríguez Córdova**  
**Instituto de Neurobiología UNAM**

**Dr. Sarael Alcauter Solórzano**  
**Instituto de Neurobiología UNAM**



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.

## Agradecimientos

El presente proyecto ha sido posible gracias a la invaluable colaboración y apoyo académico de numerosas personas.

Un especial y afectuoso agradecimiento a mis tutores, Dr. Roberto Mercadillo Caballero y Dr. Erick Pasaye Alcaraz, por brindarme el apoyo académico y formativo, contribuyendo de sobremanera en mi desarrollo humano y profesional. Por su valiosas atenciones, su entera confianza y conocimiento compartido durante mi formación como estudiante de maestría, así como, durante mi estadía en la Unidad de Resonancia Magnética de la UNAM en Querétaro.

A los miembros de mi comité tutorial, Dra. Verónica Mireya Rodríguez Córdova y Dr. Sarael Alcauter Solórzano por sus valiosas aportaciones para el desarrollo y conclusión del presente proyecto, así como, por el apoyo y guía académica que me brindaron durante mi formación.

A los miembros de mi comité sinodal, Dra. Josefina Ricardo Garcell, Dra. Nayeli Páez Martínez y Dr. Fernando Barrios Alvarez, por sus aportaciones y comentarios que permitieron enriquecer el contenido del presente trabajo.

Al Mtro. Arturo Hernandez, Mtra. Lorena Paredes y Dra. Fernanda Torres por el apoyo en el reclutamiento y evaluación de los participantes.

A Arturo Domínguez Frausto por su tiempo y dedicación para la interpretación radiológica de las imágenes cerebrales de los participantes.

Al Laboratorio Nacional de Imagen por Resonancia Magnética (LANIREM), Omar González, Ramón Martínez, Alberto Lara, y Leopoldo González.

A la Coordinación de Posgrado de la maestría en Neurobiología, en especial a la Dra. Nuri Aranda López por el apoyo y orientación administrativa.

A todo el personal de la Unidad de Resonancia Magnética de la UNAM, por el apoyo y conocimiento compartido durante las sesiones de resonancia, así como por la afectuosa convivencia y compañía durante mi estadía en la unidad. En especial, al Dr. Erick Pasaye Alcaraz por su asesoría y apoyo técnico para la implementación exitosa de las sesiones de resonancia.

A CONACYT por otorgar la beca nacional con el número de registro de becario CVU 919723 del periodo comprendido del 1 agosto 2018 al 31 de julio 2020.

*Un enorme e infinito agradecimiento a los participantes de este proyecto, por su hospitalidad, confianza y compromiso durante todas las etapas de investigación.*

## Resumen

Los solventes son sustancias volátiles ampliamente utilizadas en sectores de la industria y la manufactura. Sus propiedades físico-químicas facilitan el ingreso al organismo provocando daños en el sistema nervioso central. Son consistentes los reportes de las repercusiones en el ámbito motor, cognitivo y emocional de personas expuestas ocupacionalmente a solventes volátiles. Sin embargo, en México son escasos los estudios enfocados en identificar las repercusiones sobre el sistema nervioso central como consecuencia de una exposición ocupacional. El presente estudio tuvo como objetivo evaluar la estructura cerebral, las funciones cognitivas y emocionales de personas ocupacionalmente expuestas a solventes volátiles. Un grupo de personas ocupacionalmente expuestas (n=15) a solventes volátiles fue comparado con un grupo control (n=15) pareado en edad y escolaridad. Se implementaron análisis de morfometría, volumetría y grosor cortical cerebeloso sobre imágenes encefálicas obtenidas por resonancia magnética, así como evaluaciones neuropsicológicas y psicométricas para ambos grupos. El grupo ocupacionalmente expuesto presentó un mayor volumen y grosor cortical del culmen cerebeloso (Lóbulo IV y V), así como mayor sintomatología depresiva, preocupación empática y control cognitivo emocional en comparación con el grupo control. En contraste, el desempeño en la memoria de trabajo fue menor en comparación con el grupo control. A su vez, se encontraron correlaciones entre la volumetría del caudado y el cerebelo con el desempeño en las funciones ejecutivas y la memoria de trabajo del grupo ocupacional. Los resultados indican que la exposición ocupacional a solventes volátiles repercute sobre las funciones ejecutivas como la memoria de trabajo, posiblemente asociado con la volumetría cerebelosa y del caudado. Por otro lado, los hallazgos estructurales del cerebelo parecen relacionarse con las habilidades motoras vinculadas con los oficios de los participantes. El presente estudio sienta un precedente en la implementación de análisis de neuroimagen, pruebas neuropsicológicas y psicométricas para la evaluación de los efectos de la exposición ocupacional de solventes volátiles en población mexicana.

# ÍNDICE

<b>1. Introducción</b> .....	5
<b>2. Clasificación y composición de los compuestos volátiles</b> .....	7
<b>3. Metabolismo y toxicidad de los solventes volátiles</b> .....	9
<b>4. Inhalable: el solvente de abuso</b> .....	11
<b>5. Solventes volátiles en ambientes laborales</b> .....	12
<b>6. Efectos de los solventes volátiles sobre la cognición y la morfometría cerebral</b> .....	14
<b>7. Justificación</b> .....	23
<b>8. Objetivo general</b> .....	24
<b>9. Objetivos particulares</b> .....	24
<b>10. Hipótesis</b> .....	24
<b>11. Método</b> .....	25
11.1 Participantes .....	25
11.2 Etapa de reclutamiento .....	26
11.3 Evaluación psicométrica y neuropsicológica .....	27
11.3.1 Análisis estadísticos .....	29
11.4 Adquisición de imágenes por resonancia magnética .....	30
11.5 Morfometría Basada en Voxeles .....	30
11.6 Volumetría Estructural del Sistema Nervioso Central .....	32
11.6.1 Análisis estadísticos .....	35
11.7 Volumetría Estructural y Grosor Cortical del Cerebelo .....	35
11.7.1 Análisis estadísticos .....	37
11.8 Correlaciones entre aspectos neuropsicológicos, psicométricos y morfológicos .....	37
<b>12. Resultados demográficos y tiempo de exposición</b> .....	38
<b>13. Resultados neuropsicológicos y psicométricos</b> .....	39
13.1 Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas-2 .....	39
13.2 Índice de Reactividad Interpersonal .....	40
13.3 Cuestionario de Regulación Emocional .....	42
13.4 Inventario de Depresión de Beck-2 .....	43
13.5 Escala de Alexitimia de Toronto .....	45
<b>14. Resultados Morfometría Basada en Voxel</b> .....	46
<b>15. Resultados análisis volumétricos</b> .....	47
15.1 VolBrain .....	47
15.2 CERES .....	53
<b>16. Resultados correlaciones</b> .....	58
<b>17. Discusión</b> .....	61
17.1 Hallazgos neuropsicológicos y psicométricos .....	61
17.2 Volumetría y grosor cortical cerebeloso .....	63
17.3. Correlaciones volumétricas con funciones ejecutivas .....	66
17.4. Limitaciones .....	70
<b>18. Conclusiones</b> .....	71
<b>19. Referencias</b> .....	72
<b>20. ANEXO 1</b> .....	86

## 1. Introducción

Los solventes volátiles son sustancias que se evaporan al entrar en contacto con la temperatura ambiente, lo que facilita que ingresen al organismo a través de las vías respiratorias y el contacto con la piel. Su propiedad lipofílica facilita su afinidad por tejidos grasos, lo cual favorece la toxicidad celular y provoca daños en órganos como el hígado, los pulmones, el corazón o el cerebro. Cuando los solventes volátiles, como el tolueno, son inhalados de forma crónica e intencional, se denominan *sustancias inhalables de abuso* debido a que desencadenan comportamientos adictivos tales como la búsqueda compulsiva por la sustancia y efectos excitatorios sobre el sistema cerebral dopaminérgico de recompensa (Tracy, Slavova-Hernandez, & Shelton, 2014). La Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco (Villatoro et al., 2017) indica que los inhalables fueron la tercera droga de mayor consumo entre la población mexicana de 12 a 65 años durante el 2016.

Al ser compuestos químicos de uso industrial, los solventes volátiles también pueden provocar efectos adversos sobre la salud debido a una exposición ocupacional, caracterizada por un contacto no intencional con el compuesto volátil que se encuentra diseminado en un espacio físico determinado por condiciones ambientales o laborales. Diversas investigaciones han demostrado que tanto la exposición ocupacional como el consumo de solventes ocasionan déficits en la coordinación motora, el equilibrio, los reflejos, el lenguaje, la memoria, la atención y la toma de decisiones (Yücel, Makagi, Walterfang, & Lubman, 2008; Meyer-Baron et al., 2008). En este sentido, la mayoría de las investigaciones con humanos en torno a los efectos de los solventes industriales sobre el sistema nervioso central, han provenido de poblaciones consumidoras de inhalables y población expuesta ocupacionalmente a compuestos volátiles de uso industrial.

Reportes de Petróleos Mexicanos (2018) indican que de las 67 mil toneladas de petroquímicos que se importan, el 64 % son destinadas a la producción de solventes industriales. A pesar de que México ha firmado tratados internacionales para detener la importación y producción de sustancias químicas consideradas de alta

toxicidad, aún existen solventes en el mercado industrial mexicano que han sido prohibidos en otros países debido a que su exposición se correlaciona con la aparición de diversas enfermedades (Mendoza-Cantú e Ize-Lema, 2017). En México, la tasa de incidencia en enfermedades relacionadas con el trabajo ha aumentado un 3.8%, siendo 1,853 casos los registrados en el 2012 y 12,622 casos en el 2016. De dichos registros, las enfermedades laborales por intoxicación y aquellas relacionadas con trastornos respiratorios por compuestos volátiles fueron de 1,259 casos para el 2015 y de 1,290 casos para el 2016 (STPS, 2017). En este sentido, los trabajadores con actividades que involucran altos niveles de exposición como lo son la tintorería, serigrafía, la pintura industrial o la fabricación de plásticos y azulejos, son más propensos a desarrollar síndromes de neurotoxicidad por solventes volátiles (Dick, 2006). La exposición a solventes también puede presentarse en actividades laborales de pequeña escala que son recurrentes en México, por ejemplo, el tratamiento cosmético de uñas, la fabricación artesanal de artículos para la vestimenta y la reparación mecánica automotriz. Sin embargo, los estudios sobre los efectos neurotóxicos en los trabajadores que desempeñan dichas actividades son escasos. Dicho panorama sugiere la necesidad de implementar estudios que aporten conocimiento de los efectos de los solventes volátiles sobre el sistema nervioso central en población mexicana expuesta ocupacionalmente.

Organismos como el Fideicomiso para la Investigación sobre Inhalables (FISI)<sup>1</sup> han sido creados por empresas privadas e instituciones públicas mexicanas para promover el uso adecuado de solventes. Sin embargo, las investigaciones se han dirigido a evaluar los efectos sobre la salud debido al consumo de solventes de abuso como el tolueno. En este sentido, son carentes los estudios que exploren los efectos de los solventes volátiles sobre el sistema nervioso central en población mexicana expuesta ocupacionalmente. Por tanto, el presente proyecto tiene como propósito describir los efectos de los solventes volátiles sobre el sistema nervioso central a través del análisis de la morfometría cerebral y las funciones cognitivas de personas expuestas ocupacionalmente.

---

<sup>1</sup> Información consultada en <http://fisi.org.mx/>

## 2. Clasificación y composición de los compuestos volátiles

A partir de sus características fisicoquímicas los compuestos volátiles se pueden clasificar en (Balster, Cruz, Howard, Dell y Cottler, 2009):

- a) **Solventes volátiles:** sustancias que contienen hidrocarburos halogenados, como los disolventes industriales, desengrasantes, refrigerantes o anestésicos.
- b) **Gases:** como el óxido nitroso o el gas butano.
- c) **Aerosoles:** como latas de pintura, fijadores de cabello, desodorantes, o limpiadores de computadora.
- d) **Nitritos de alquilo volátiles:** limpiadores de videos o de cuero, medicamentos para el tratamiento de la angina de pecho y sustancias asociadas como recreativos sexuales denominados *poppers*.

Los solventes volátiles son de entre los principales compuestos químicos que se encuentran en una amplia variedad de productos de uso industrial, cosmético, doméstico o médico. En este sentido, el estudio de la exposición ocupacional de dichos productos sobre el sistema nervioso central resulta complejo dada la heterogeneidad de los compuestos químicos que los conforman. En la Tabla 1 puede observarse cómo un compuesto químico con propiedades volátiles puede encontrarse en más de un producto (Brailowsky, 1995; Ford, Sutter, Owen, & Albertson, 2014).

<b>PRODUCTO</b>	<b>COMPUESTO QUÍMICO</b>
<b>ADHESIVOS</b>	
Pegamentos	Tolueno, Acetato de etilo, Acetonas, Cetonas, n-Hexanos
Cementos	Tricloroetileno, Tetracloroetileno
<b>AEROSOLES</b>	
Espray de pintura	Butano, Propano, Fluorocarburos, Tolueno, Hidrocarburos, Nafta
Espray de fijador de cabello	Butano, Propano, Clorofluorocarburos



Espray analgésicos y tratamiento de asma	Clorofluorocarburos
Espray para tratamiento textil	Butano, Tricloroetano
Limpiadores de equipo electrónico	Dimetil éter, Hidrofluorocarbonos
<b>ANESTÉSICOS</b>	
Gaseosos	Óxido nitroso, Cloroformo
Líquidos	Halotano, Enflorano
Locales	Cloruro de etilo
<b>SOLVENTES</b>	
Removedor de barniz de uñas	Acetona, Acetato de etilo
Removedor de pintura	Tolueno, Cloruro de metileno, Acetona, Acetato de etilo, Metil-isobutil-cetona
Adelgazador de pintura (Thinner)	Petroquímicos, Ésteres, Acetona
Líquido corrector	Tricloroetileno, Tricloroetano
Gas o líquido de encendedor	Butano, Isopropano, Nafta
Extinguidor de fuego	Bromoclorodifluorometano
Ambientadores para inodoros	Naftalenos, Paradiclorobenzeno
Repelentes de insectos	Naftalenos, Paradiclorobenzeno
<b>LIMPIADORES</b>	
Desmanchadores	Xileno, Petroquímicos, Clorohidrocarburos.
Lavado "en seco"	Tetracloroetileno, Tricloroetano
Desengrasantes	Tetracloroetileno, Tricloroetileno, Tricloroetano, Metanol, n-Hexano
<b>NITRITOS</b>	
Poppers	Nitrito de amilo
Limpiadores de video y cuero	Nitrito de butilo

Como puede observarse en la Tabla 1, el tolueno es uno de los compuestos químicos de uso más frecuente para la fabricación de solventes volátiles. Al ser un hidrocarburo aromático, se ha empleado como disolvente de aceites, resinas, caucho sintético y natural, como componente de combustibles, así como diluyente de pinturas, barnices de celulosa y tintas de fotograbado. También se ha utilizado como materia prima para síntesis orgánicas de otros compuestos, como la sacarina, trinitrotolueno y colorantes artificiales. Al igual que la mayor parte de los hidrocarburos aromáticos, la propiedad lipofílica e hidrosoluble del tolueno ocasiona que sea retenida por el organismo en función del porcentaje de grasa, lo que

ocasiona daños en distintos órganos del cuerpo, como el cerebro y la médula espinal (Mager, Osinsky, & Markkanen, 2001).

### **3. Metabolismo y toxicidad de los solventes volátiles**

La propiedad lipofílica de los solventes volátiles ocasiona efectos metabólicos generalizados sobre el organismo, con un mayor efecto en tejidos con alta composición lipídica como los riñones, el hígado, el tejido adiposo y el sistema nervioso, incluso ante una exposición no crónica. Al ser administrada por vías respiratorias, los componentes volátiles de los solventes atraviesan las membranas capilares de los alvéolos pulmonares ocasionando que se difundan hacia todos los tejidos a través del sistema sanguíneo, en el hígado genera procesos de biotransformación y en los riñones su eliminación (Ford, Sutter, Owen y Albertson, 2014). El hígado es un órgano diana en el metabolismo de los solventes, debido a sus efectos sobre la vía del sistema oxidativo del citocromo P450, el cual produce altos niveles de especies reactivas de oxígeno (Nakajima, 1997). Además, en modelos animales, se han encontrado alteraciones en el balance óxido reductivo neuronal e inflamación celular dado por la proliferación de células gliales después de la exposición a ciclohexanos (Campos-Ordóñez y González-Pérez, 2016). En este sentido, se ha evidenciado que la exposición a largo plazo de solventes volátiles ocasiona la destrucción de las membranas lipídicas a través de peroxidación, lo que a su vez desencadena procesos de protección por estrés oxidativo aumentando los niveles de enzimas antioxidantes, como la superóxido dismutasa (Dundaroz et al., 2003; Bayil, Cicek, Cimenci, y Hazar, 2008; Montes, Yee-Rios y Páez-Martínez, 2019).

El metabolismo de los solventes volátiles es diferenciado dependiendo del tipo de compuesto químico y sus niveles de concentración en el ambiente. Para el caso del tolueno, el límite de exposición ocupacional está entre 10 a 100 ppm (partes por millón), donde 95% del compuesto inhalado se metaboliza en el hígado (Cruz, Rivera-García y Woodward, 2014). En cuanto a los bencenos, el rango seguro de concentración es de 1 a 5 ppm (Wiesel, 2010). La biotransformación del tolueno finaliza como ácido hipúrico excretado a través de la orina (Löf et al, 1993) mientras

que para los bencenos sus metabolitos se reducen a fenol, catecol y quinol (Inoue et al., 1988).

La desregulación metabólica ocasionada por los componentes volátiles de los solventes puede desencadenar situaciones mortales como la muerte súbita por inhalación ocasionada por una parálisis de los músculos cardiacos y/o respiratorios. También es recurrente la aparición de trastornos metabólicos como la hipocalcemia, asociada a bajos niveles de potasio en sangre con consecuencias negativas en el funcionamiento de la musculatura lisa y gruesa, y la acidosis metabólica, con daños a nivel renal y hepático (Cruz, 2018).

La exposición a solventes volátiles puede desencadenar el *síndrome de neurotoxicidad por solventes* el cual consta de los siguientes criterios diagnósticos (OMS, 1985):

- **Tipo 1:** síntomas caracterizados por déficits en la memoria, la atención, fatiga y falta de motivación. Los síntomas desaparecen si el individuo elimina su exposición al solvente.
- **Tipo 2A:** síntomas caracterizados por cambios en la personalidad y el estado de ánimo consistentes con: baja autoestima, falta de motivación, bajo control de impulsos, ansiedad e irritabilidad.
- **Tipo 2B:** síntomas asociados con daños en las habilidades cognitivas asociados con déficits en la atención, concentración, habilidades visoespaciales y memoria verbal. Pueden existir algunos síntomas neurológicos. Si los individuos eliminan su exposición existe una probabilidad de recuperación total.
- **Tipo 3:** síntomas asociados con demencia y daños neurológicos identificables mediante estudios de neuroimagen o electromiografía. Los síntomas no suelen agravarse si se elimina la exposición.

Los efectos agudos y crónicos sobre la salud como consecuencia de la intoxicación por solventes se muestra en la Tabla 2 (Dick , 2006; Cruz, 2018).

**Tabla 2.** Efectos agudos y crónicos de los solventes sobre la salud.

<b>EFFECTOS AGUDOS</b>	<b>EFFECTOS CRÓNICOS</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>● Dolor de cabeza</li><li>● Mareos</li><li>● Fatiga</li><li>● Aturdimiento</li><li>● Arritmias cardíacas</li><li>● Pérdida de conciencia</li><li>● Dificultades respiratorias</li><li>● Convulsiones</li><li>● Labilidad emocional</li><li>● Visión borrosa</li><li>● Deficiencia en la coordinación motora</li><li>● Alucinaciones</li><li>● Espasticidad muscular</li><li>● Muerte súbita por inhalación o intoxicación</li><li>● Irritación en las mucosas olfativas y faríngeas</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Leucemia</li><li>● Esclerosis sistémica</li><li>● Deficiencias cognitivas en atención, memoria y habilidades visoespaciales</li><li>● Atrofia cerebelosa</li><li>● Ensanchamiento ventricular</li><li>● Pérdida de fuerza muscular</li><li>● Ataxia cerebelosa</li><li>● Pérdida auditiva</li><li>● Deficiencias visuales (nistagmus)</li><li>● Anosmia</li><li>● Neuropatías periféricas</li></ul>

#### **4. Inhalable: el solvente de abuso**

De acuerdo con Balster, Cruz, Howard, Dell y Cottler (2009) *“los inhalables de abuso contienen sustancias volátiles que son autoadministradas como gases o vapores para inducir un efecto psicoactivo o estado alterado de consciencia. Estas sustancias volátiles están disponibles legalmente, en productos de bajo costo y domésticos de uso común...”* (p. 104). El modo de consumo de los inhalables se realiza a través de las vías respiratorias mediante inhalación directa del solvente contenido en un pedazo de trapo o algodón, mediante la aspiración de spray rociado en la cavidad oral o la inhalación del solvente contenido en un recipiente o bolsa de plástico (Gallegos-Cari, López-Brambila, Camacho-Solís, y Mendoza-Meléndez, 2014).

Los síntomas de intoxicación por tolueno se presentan a manera de arritmias cardíacas, espasticidad, náuseas, mareos, dermatitis, confusión, alucinaciones, broncoespasmos, dolor y debilidad muscular (Cruz, 2018). Algunas investigaciones a nivel molecular y en modelos animales han identificado que los solventes volátiles,

entre los que se encuentra el tolueno, tienen efectos inhibitorios sobre los receptores glutamatérgicos (Cruz, Balster y Woodward, 2000; Cruz et al., 1998), así como un aumento en la actividad de los receptores GABA<sub>A</sub> (Bale, Tu, Carpenter-Hyland, Chandler, & Woodward, 2005; Beckstead, Weiner, Eger, Gong, Mihic, 2000). Dichos hallazgos podrían explicar los síntomas de letargo, sedación, habla desarticulada y marcha atáxica presentes en los consumidores de inhalables (Cruz, 2018). El tolueno, al ser uno de los componentes principales de los inhalables, facilita la liberación dopaminérgica entre el área ventral tegmental y el núcleo accumbens (Riegel, Zapata, Shippenberg y French, 2007). Dichas regiones conforman el sistema de recompensa cuya función está relacionada con la motivación, el reforzamiento, y la percepción subjetiva de placer (Sabatinelli, Bradley, Lang, Costa y Versace, 2007; Delgado, Locke, Stenger, y Fiez, 2003). Existe evidencia de que el consumo crónico de drogas de abuso ocasiona procesos de neuroplasticidad desadaptativa a través de la facilitación de circuitos de aprendizaje relacionados con el sistema de recompensa en respuesta a estímulos asociados con la droga, lo que desencadena respuestas conductuales de búsqueda impulsiva (Kalivas y O'Brien, 2008). En este sentido, el consumo crónico de tolueno desencadena un efecto facilitador de reforzamiento (Tracy, Slavova-Hernández y Shelton, 2014), así como alteraciones en las proyecciones neuronales entre el núcleo accumbens y la corteza prefrontal medial, lo que estaría relacionado con conductas de búsqueda compulsiva por la sustancia (Wayman y Woodward, 2018).

## **5. Solventes volátiles en ambientes laborales**

Los efectos tóxicos de los solventes volátiles también pueden ser dados por una exposición ocupacional donde no hay una intencionalidad en el consumo y donde el compuesto volátil se encuentra diseminado en un espacio determinado por condiciones ambientales o laborales. En este sentido, Dick (2006) menciona que los trabajadores europeos del sector industrial son más propensos al padecimiento de síndromes de toxicidad por solventes dependiendo de los niveles de exposición de acuerdo con la actividad laboral desempeñada, estableciendo la siguiente clasificación:

- a) **Alta exposición:** Tintorería, serigrafía, impresión en huecograbado, pintura industrial, fabricación de plástico reforzado con vidrio, fijación de azulejos.
- b) **Exposición intermedia:** pintar casas, mecánica, procesos de ensamblaje con disolventes, elaboración de pinturas, limpieza industrial.
- c) **Baja exposición:** operador de bomba de gasolina, carpintero, operador de procesos químicos, técnico de laboratorio, limpiador con uso recurrente de pulidores.

A través de estudios con muestras sanguíneas, Hussein, Abdalla, Hussein, Shousha y Mohamed (2008) encontraron que, en 47 trabajadores de la industria del calzado expuestos a solventes industriales como pegamentos, desengrasantes y disolventes, existe un aumento en niveles de enzimas hepáticas relacionadas con daño hepatocelular, una disminución en los niveles de enzimas antioxidantes y un aumento en marcadores de estrés oxidativo en comparación con una muestra de trabajadores no expuestos. En muestras de orina de trabajadores de imprenta expuestos a tolueno, Angerer (1985) encontró niveles del metabolito o-cresol elevados lo cual correlacionó con los niveles de concentración de tolueno en el ambiente laboral. A través del análisis de muestras de orina, Varella, Rampazo y Varanda (2008), encontraron una alta susceptibilidad mutagénica en muestras de laboratoristas expuestos a solventes volátiles en comparación con muestras control. Hallazgos similares fueron encontrados en muestras de sangre de 57 pintores industriales donde se encontraron porcentajes mayores de aberración cromosomal en comparación con muestras control (Metwally, Zaid & El-Mezayen, 2014). En este sentido, la evidencia epidemiológica ha señalado una alta probabilidad de desarrollar distintos tipos de cáncer dada la exposición a distintos tipos de solventes, destacando, el benceno, con un alto potencial cancerígeno (Loomis et al., 2017). A su vez, la exposición a tolueno se ha asociado a cáncer gastrointestinal y la ocupación de pintor se asocia con un 40% de riesgo en desarrollar cáncer de pulmón (Lyngge, Anttila, & Hemminki, 1997).

En el ámbito de alteraciones neurológicas, se ha reportado que los trabajadores expuestos a solventes industriales presentan perturbaciones en el sueño como apneas, somnolencias y dificultades para despertar (Viaene, Vermeir, y Godderis, 2009). La exposición a solventes orgánicos también afecta la percepción visual al color. En este sentido, Attarchi, Labbafinejad y Mohammadi (2018) evaluaron la visión cromática de 408 pintores de la industria automotriz, encontrando alteraciones en la percepción al color en aquellos trabajadores expuestos a bajas y altas concentraciones de una mezcla de diversos solventes volátiles. Alteraciones en el alertamiento y el control del balance postural fue el hallazgo reportado por Vouriot y cols. (2005) en 25 serigrafistas con un periodo de 6 años en promedio a exposición a solventes. A su vez, Sliwinska-Kowalska y cols. (2001), encontraron riesgos asociados a la pérdida auditiva en 207 pintores industriales expuestos a distintos solventes industriales.

#### **6. Efectos de los solventes volátiles sobre la cognición y la morfometría cerebral**

Investigaciones sobre los efectos neuropsicológicos en sujetos con antecedentes de consumo crónico de inhalables han identificado déficits cognitivos asociado a daño cerebral moderado (Sosa y Ortiz, 1989), así como alteraciones en la memoria, la atención, la percepción, la expresión verbal, el aprendizaje, la coordinación visomotora y las funciones ejecutivas (Estrada, 2013; Korman, Matthews y Lovitt, 1981; Takagi *et al.*, 2011, Cairney *et al.*, 2013; Dingwall, Lewis, Maruff, y Cairney, 2010). A nivel motor se han encontrado alteraciones en la capacidad para realizar movimientos rápidos y alternados, orientación del movimiento ocular, presencia de tremor postural, así como reflejos palmares anormales (Cairney *et al.*, 2013). Dichas alteraciones neurocognitivas se han apoyado con diversos estudios de caso mediante neuroimagen por resonancia magnética, en los cuales ha sido persistente el hallazgo de atrofia en regiones de los ganglios basales, talámicas, cerebelosas, del tallo cerebral, así como anormalidades en estructuras de la sustancia blanca como el cuerpo calloso, la cápsula interna y dilataciones ventriculares (Ikeda y Tsukagoshi, 1990; Ohnuma, Kimura y Saso, 1995; Kamran y Bakshi, 1998). En este sentido, destaca el estudio realizado por Rosenberg y cols.

(2002) quienes evaluaron la estructura cerebral mediante resonancia magnética y el perfil neurocognitivo de 50 consumidores crónicos de inhalables y los compararon con una muestra control de 51 consumidores de otras drogas como marihuana, cocaína, alcohol y anfetaminas. Los resultados de neuroimagen indicaron que los consumidores de inhalables presentan una mayor recurrencia de alteraciones cerebrales en regiones de los ganglios basales, el cerebelo, el puente encefálico y el tálamo en comparación con el grupo control. Por otro lado, los resultados neurocognitivos indicaron que el grupo de inhaladores presentó deficiencias en la memoria de trabajo y las funciones ejecutivas en comparación con el grupo de usuarios de otras drogas. A su vez, es imprescindible mencionar el estudio de resonancia magnética llevado a cabo por Aydin y cols. (2009) quienes a través de análisis por morfometría basado en vóxeles (MBV) identificaron diferencias significativas en el grosor de la sustancia gris cortical entre un grupo de 16 adolescentes con consumo crónico a inhalables y un grupo control de 20 sujetos pareados en edad, sexo, nivel educativo y dominancia manual. Dicho estudio reporta una disminución significativa en el grosor cortical de los consumidores de inhalables en regiones de la circunvolución medial frontal bilateral (AB<sup>21</sup> 9 y 10), la corteza orbitofrontal derecha (AB 11), la circunvolución frontal superior derecha (AB 8), la circunvolución angular derecha (AB 39), el lóbulo parietal superior derecho (AB 7), la circunvolución parahipocampal derecha (AB 36) y la circunvolución temporal medial izquierda (AB 22). Los investigadores también encontraron una correlación positiva entre el volumen cortical de la circunvolución frontal medial izquierda (AB 9) y el lóbulo parietal superior derecho (AB 7) con el desempeño en la habilidad visoespacial evaluada a partir del WISC-III<sup>32</sup> en el grupo consumidor. Hallazgos similares se han encontrado en cuanto a una reducción significativa del volumen cortical en el tálamo de adolescentes consumidores de inhalables (Hong *et al.*, 2014). De igual forma, en población adolescente, el consumo crónico de inhalables se ha asociado a lesiones en la sustancia blanca periventricular, así como en el tálamo, lo cual se correlaciona con un tiempo de consumo mayor a cuatro años

---

<sup>21</sup> AB: Referencia de la región cerebral correspondiente al Área de Brodmann.

<sup>32</sup> WISC III: Abreviación a las ingles de la escala Weschler de Inteligencia para Niños tercera versión.



(Aydin *et al.*, 2002). La degeneración y atrofia generalizada de la mielina de la sustancia blanca del sistema nervioso central también fue encontrada en un estudio *post-mortem* en consumidores crónicos de solventes (Al-Hajri y Del Bigio, 2010).

En la Tabla 3 se desglosan las características de los estudios en población consumidora de inhalables dividiéndolos en aquellos enfocados en la evaluación de las capacidades neurocognitivas, la determinación de daño en el sistema nervioso central a partir del uso de técnicas de neuroimagen y aquellos que mezclan ambas metodologías.

<b>Tabla 3. Estudios en consumidores de inhalables.</b>						
<b>AUTORES</b>	<b>AÑO</b>	<b>PAÍS</b>	<b>MUESTRA</b>	<b>TIEMPO CONSUMO</b>	<b>MÉTODOS</b>	<b>RESULTADOS</b>
<b>EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA</b>						
Sosa y Ortiz	1983	MEX	15 consumidores 15 sujetos control	4 veces x semana. 1 año de consumo min.	GC vs GE  WAIS BNH-R	Daño cerebral moderado.
Estrada	2013	COL	224 adolescentes internados	7 veces x semana. 3 meses a 3 años de consumo	WAIS WISC Stroop TMP FCR CDI	Alteraciones en memoria, atención, percepción y coordinación visomotora. 21.4% con sintomatología depresiva.
Korman, Matthews y Lovitt	1981	E.U.	68 consumidores adolescentes 41 policonsumidores	NE	GC vs GE  WAIS WRAT BNH-R Psicomotriz	Alteraciones generalizadas en la cognición, en habilidades de abstracción conceptual, percepción vocálica y sensorial
Takagi <i>et al.</i>	2011	AUS	19 consumidores inhalantes. 19 consumidores de cannabis. 19 sujetos control	7 veces por semana. 1 año de consumo min.	GC vs GE  Stroop Go-NoGo	Sin diferencias entre grupos. Correlaciones entre menores tiempos de reacción y errores de control cognitivo con el consumo de inhalables.
Cairney <i>et al.</i>	2013	AUS	67 consumidores 17 consumidores con encefalopatía 27 sujetos control	6 a 11 años	GC vs GE  ASSS CANTAB	Alteraciones en la capacidad para realizar movimientos rápidos y alternados, orientación del movimiento ocular, presencia de tremor postural, así como reflejos palmares anormales.
Dingwall, Lewis, Maruff, y Cairney	2010	AUS	50 consumidores 96 sujetos control	1 vez por semana - consumo diario	GC vs GE  CogState	Alteraciones en la psicomotricidad, la atención visual, memoria, aprendizaje, funciones ejecutivas y el conocimiento espacial.

NEUROIMAGEN						
Ikeda y Tsukagoshi	1990	JAP	Hombre de 27 años	10 años	Estudio de caso con RM	Atrofia en cerebelo, tallo cerebral, cuerpo calloso y anomalías en la capsula interna.
Ohnuma, Kimura y Saso	1995	JAP	Hombre de 26 años	9 años	Estudio de caso con RM	Atrofia en la corteza cerebral, tálamo, cerebelo, ganglios basales y degeneración en sustancia blanca.
Kamran y Bakshi	1998	E.U.	Hombre de 36 años	15 años	Estudio de caso con RM	Atrofia en cuerpo calloso, vermis cerebeloso, dilatación ventricular y lesiones en sustancia blanca.
Hong et al.	2014	KOR / AUS	22 adolescentes consumidores 21 sujetos control.	Desde los 14 años de edad promedio.	GC vs GE con RM	Reducción significativa del volumen talámico.
Aydin et al.	2002	TUR	41 consumidores	4.6 años en promedio.	RM	Lesiones en la sustancia blanca periventricular y tálamo.
MIXTOS						
Rosenberg et al.	2002	E.U.	50 consumidores 61 policonsumidores	10.7 años en promedio	GC vs GE RM NP: WAIS-R	Atrofia en ganglios basales, cerebelo, puente encefálico y tálamo. Deficiencias en memoria de trabajo y funciones ejecutivas.
Aydin et al.	2009	TUR	16 adolescentes consumidores 20 sujetos control	2.7 años en promedio.	GC vs GE RM: Análisis por VBM NP: WISC-III	Disminución significativa en el grosor cortical de CMFbil, COFder, CFSder, CAGder, LPSder, CPH der y CTMizq. Correlación entre el volumen cortical de la CFMizq y el LPSder con el desempeño en la habilidad visoespacial.
<p><b>Nota.</b> <b>MEX:</b> México, <b>COL:</b> Colombia, <b>AUS:</b> Australia, <b>TUR:</b> Turquía, <b>JAP:</b> Japón, <b>KOR:</b> Korea, <b>E.U.:</b> Estados Unidos, <b>GC:</b> Grupo Control, <b>GE:</b> Grupo Experimental, <b>NE:</b> No Especificado, <b>NP:</b> Neuropsicología, <b>RM:</b> Resonancia magnética, <b>VBM:</b> Morfometría Basada en Voxel, <b>FCR:</b> Figura Compleja de Rey, <b>TMP:</b> Test de matrices progresivas, <b>CDI:</b> Cuestionario de Depresión Infantil, <b>BNH-R:</b> Batería Neuropsicológica Halstead Reitan, <b>ASSS:</b> Ataxia Staring and Scoring System, <b>WISC:</b> Escala de Inteligencia de Weschler para Niños, <b>WRAT:</b> Prueba de Logro Amplio, <b>WAIS:</b> Escala de Inteligencia de Weschler para Adultos, <b>CANTAB:</b> Batería Neuropsicológica Automatizada de Cambridge, <b>CMFbil:</b> circunvolución medial frontal bilateral, <b>COFder:</b> corteza orbitofrontal derecha, <b>CFSder:</b> circunvolución frontal superior derecha, <b>CAGder:</b> circunvolución angular derecha, <b>LPSder:</b> lóbulo parietal superior derecho, <b>CPH der:</b> corteza parahipocampal derecha y <b>CTMizq:</b> circunvolución temporal medial izquierda.</p>						

En población expuesta ocupacionalmente a solventes industriales se han encontrado hallazgos neuropsicológicos y neuroanatómicos similares al de la población con consumo adictivo. En trabajadores con exposición prolongada a solventes, se han encontrado alteraciones cerebelosas y neuropatías periféricas (Juntunen, Hupli, Hernberg, y Luisto, 1980) así como una disminución en el metabolismo oxidativo y el flujo sanguíneo cerebral en condiciones de reposo (Arlie-Søborg, Henriksen, Gade, Gyldensted y Paulson, 1982) y ante la ejecución de una tarea de memoria verbal (Maximilian, Risberg, Prohovnik, Rehnström, y Haeger-Aronsen, 1982). Estudios de caso, utilizando resonancia magnética, han reportado ensanchamientos ventriculares, atrofia cerebral y lesiones en la sustancia blanca cerebral (Bernsen, Verhagen, de Bijl, & Heerschap, 1992; Kamijima, Shibata, Tanaka, Ichihara, & Takeuchi, 2000). El uso de las técnicas de neuroimagen en resonancia magnética y tomografía computarizada han sido de gran utilidad para identificar daños del sistema nervioso central en adultos expuestos a largo plazo y de manera ocupacional a solventes industriales (Leira, Myhr, Nilsen, y Dale, 1992). En este sentido, Keski-Säntti, Mäntylä, Lamminen, Hyvärinen y Sainio (2009) identificaron que 27 de 71 trabajadores expuestos ocupacionalmente a solventes industriales y diagnosticados con síndrome de encefalopatía crónica por solventes, presentan atrofia cerebelosa y cerebral en regiones frontales y parietales, las cuales se correlacionan con el tiempo de exposición. Otro estudio en resonancia magnética, llevado a cabo por Thuomas, Möller, Ödkvist, Flodin y Dige (1996) encontró en 32 trabajadores con intoxicación crónica por solventes, hipointensidades en el putamen en secuencias T2, posiblemente asociadas a la acumulación de depósitos de hierro por intoxicación a solventes, así como atrofia cortical en 10 de los trabajadores evaluados. En este sentido, el estudio llevado a cabo por Edling y cols. (1997) con tomografía por emisión de positrones (PET) reporta que existe una alta tasa de síntesis dopaminérgica en el putamen en trabajadores ocupacionales con exposición a largo plazo (promedio de 23 años de exposición), lo cual coincide con estudios experimentales en modelos animales mencionados anteriormente y que muestran que los solventes volátiles como el tolueno ejercen una facilitación en la liberación dopaminérgica (Riegel, Zapata,

Shippenberg y French, 2007). En concordancia, Visser y cols. (2008) reportaron que existe una disminución en la afinidad de receptores postsinápticos D2 dopaminérgicos en putamen y núcleo caudado en trabajadores con encefalopatía inducida por solventes, lo cual podría estar relacionado con alteraciones en la velocidad psicomotora en dichos participantes.

En el ámbito neuropsicológico, estudios como el de Elofsson y cols. (1980) han encontrado que en 80 pintores industriales y automotrices la exposición a largo plazo de solventes industriales ocasiona déficits en la memoria a corto plazo, la destreza manual, el tiempo de reacción, y la velocidad perceptual, así como deficiencias neurológicas como: una menor velocidad de conducción en los nervios sensoriales de las extremidades inferiores y mayor opacidad en el cristalino del ojo. Wood y Lioffi (2005) llevaron a cabo evaluaciones neuropsicológicas a un grupo de 10 técnicos en ingeniería industrial sin antecedentes de exposición ocupacional quienes durante aproximadamente 15 días estuvieron expuestos a altas concentraciones de solventes como consecuencia de un accidente industrial, encontrando deficiencias cognitivas en la velocidad de procesamiento, la memoria visual, la fluidez verbal y la atención. Un meta-análisis de 53 estudios cuyo objetivo fue indagar los efectos de la exposición a solventes industriales sobre el desempeño neuropsicológico encontró que la atención selectiva, la inhibición, la alternancia en la respuesta, la velocidad de procesamiento, la memoria a corto plazo y la conceptualización viso-espacial presentan alteraciones en los trabajadores expuestos a solventes (Meyer-Baron et al., 2008).

Por otro lado, es importante destacar los estudios en América Latina sobre los efectos neuropsicológicos a la exposición de solventes industriales, los cuales han encontrado deficiencias en la velocidad de reacción, la atención, la percepción, así como alteraciones afectivas como depresión, ansiedad, hostilidad, confusión y fatiga en trabajadores de industrias adhesivas (Escalona, Yanes y Feo, 1993). A su vez, en trabajadores mexicanos de una empresa de autopartes expuestos a tolueno se encontraron deficiencias en la percepción visual, memoria visual, habilidades viso-constructivas y en la velocidad de reacción (Hernández et al., 1999).

En la Tabla 4 se desglosan las características de los estudios en trabajadores expuestos ocupacionalmente a inhalables, dividiéndolos en aquellos enfocados en la evaluación de las capacidades neurocognitivas y la determinación de daño en el sistema nervioso central a partir del uso de técnicas de neuroimagen.

<b>Tabla 4. Estudios en trabajadores expuestos ocupacionalmente a solventes.</b>						
<b>AUTORES</b>	<b>AÑO</b>	<b>PAÍS</b>	<b>MUESTRA</b>	<b>TIEMPO EXPOSICIÓN</b>	<b>MÉTODOS</b>	<b>RESULTADOS</b>
<b>EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA</b>						
Elofsson et al.	1980	SUE	80 pintores industriales y automotrices 80 sujetos control	NE	GE vs GC BECT	Alteraciones en la memoria a corto plazo, la destreza manual, el tiempo de reacción, y la velocidad perceptual.
Wood y Liossi	2005	R.U.	10 técnicos en ingeniería industrial	15 días	WAIS III, WMS III, H&T, TMT, COWA, FCR, SCLP.	Alteraciones en la velocidad de procesamiento, la memoria visual, la fluidez verbal y la atención.
Escalona, Yanes y Feo	1993	VEN	67 trabajadores de industrias adhesivas 82 trabajadores control	8 años en promedio	GE vs GC NCTB	Alteraciones en la velocidad de reacción, la atención, la percepción, y alteraciones afectivas como depresión, ansiedad, hostilidad, confusión y fatiga
Hernández et al.	1999	MEX	10 trabajadores en empresa de autopartes 10 trabajadores control	6.6 años en promedio	GE vs GC IMT	Alteraciones en percepción visual, memoria visual, habilidades viso-constructivas y en la velocidad de reacción
Meyer-Baron et al.	2008	ALE	53 estudios	3 a 31 años	Meta-análisis	Alteraciones en atención selectiva, inhibición, alternancia en la respuesta, la velocidad de procesamiento, la memoria a corto plazo y la conceptualización visoespacial.
<b>NEUROIMAGEN</b>						
Juntunen, Hupli, Hernberg, y Luisto	1980	FIN	37 trabajadores	NE	PEG EEG EMG	Atrofia cerebral, cerebelosa, dilatación ventricular y neuropatías periféricas
Arlie-Søborg, Henriksen, Gade, Gyldensted y Paulson	1982	DIN	9 pintores 11 sujetos control	22 años en promedio	GC vs GE CBF: Xe-133 Inhalation	Disminución en el metabolismo oxidativo y el flujo sanguíneo cerebral en reposo
Maximilian, Risberg, Prohovnik, Rehnström, y Haeger-Aronsen	1982	SUE	32 trabajadores industriales	24.5 años en promedio	CBF: Xe-133 Inhalation	Disminución en el metabolismo oxidativo y el flujo sanguíneo cerebral en reposo y ante la ejecución de una tarea de memoria verbal

Bernsen, Verhagen, de Bijl, & Heerschap	1992	P.B.	Hombre de 38 años	20 años	Estudio de caso con TC.	Ensanchamientos ventriculares, atrofia cerebral y lesiones en la sustancia blanca cerebral
Kamijima, Shibata, Tanaka, Ichihara, & Takeuchi	2000	JAP	Hombre de 54 años	12 años	Estudio de caso con RM	Atrofia en regiones frontoparietales.
Leira, Myhr, Nilsen, y Dale	1992	NOR	9 trabajadores	32.2 años	RM & TC	Atrofias corticales y ventriculares
Keski-Säntti, Mäntylä, Lamminen, Hyvärinen y Sainio	2009	FIN	71 trabajadores	27.1 años	RM	El 38% de los trabajadores con atrofia cerebelosa y frontoparietal
Thuomas, Möller, Ödkvist, Flodin y Dige	1996	SUE	32 sujetos expuestos 40 sujetos control	5 a 28 años	GC vs GE RM	Hipointensidades en el putamen en todos los sujetos y atrofia cortical en 10 sujetos expuestos.
Edling et al.	1997	SUE	17 trabajadores 11 sujetos control	23 años	GC vs GE PET	Alta tasa de síntesis dopaminérgica en el putamen
<p><i>Nota.</i> <b>MEX:</b> México, <b>R.U.:</b> Reino Unido, <b>VEN:</b> Venezuela, <b>ALE:</b> Alemania, <b>JAP:</b> Japón, <b>SUE:</b> Suecia, <b>FIN:</b> Finlandia, <b>NOR:</b> Noruega, <b>DIN:</b> Dinamarca, <b>GC:</b> Grupo Control, <b>GE:</b> Grupo Experimental, <b>RM:</b> Resonancia magnética, <b>TC:</b> Tomografía Computarizada, <b>CBF:</b> Cerebral Blood Flow, <b>EEG:</b> Electroencefalografía, <b>EMG:</b> Electromiografía, <b>PPG:</b> Neumoencefalografía <b>TMT:</b> Trail Making Test, <b>COWA:</b> Controlled Oral Word Association, <b>H&amp;T:</b> Test de Haylin y Brixton <b>SCLP:</b> Velocidad y Capacidad de Prueba de Procesamiento de Lenguaje, <b>FCR:</b> Figura Compleja de Rey, <b>WAIS:</b> Escala de Inteligencia de Weschler para Adultos, <b>BECT:</b> Batería Psicológica para la Evaluación Conductual Toxicológica, <b>NCTB:</b> Batería de Prueba de Núcleo. <b>WMS:</b> Escala de Memoria de Weschler para Adultos, <b>IMT:</b> Batería del Instituto de Medicina de Trabajo de Cuba</p>						

De manera general, los estudios realizados con neuroimagen y enfocados en la caracterización del perfil neuropsicológico en consumidores crónicos de inhalables y trabajadores expuestos ocupacionalmente han encontrado atrofias cerebrales generalizadas, con afecciones frecuentes en regiones cerebelosas, talámicas y de la corteza frontal. Sin embargo, la mayoría de los estudios revisados se han enfocado en estudios de caso, y en estudios grupales que pueden llegar a carecer de un grupo control óptimo que pueda ser comparable en variables como la edad, el género, el nivel educativo y socioeconómico. A su vez, las pruebas neuropsicológicas utilizadas en la mayoría de los estudios se caracterizan por ser pruebas de tamizaje que no profundizan sobre las variables emocionales, de personalidad y sociales de los sujetos de estudio (Yücel, Takagi, Walterfang, y Lubman, 2008). Por otro lado, las técnicas de análisis de neuroimagen de los

estudios revisados se basan, en su mayoría, en interpretaciones cualitativas clínicas basadas en la adquisición de secuencias T2 para la detección de hipodensidades e hiperdensidades en las imágenes por resonancia magnética, dichas interpretaciones llegan a carecer de análisis cuantitativos basados en parámetros de normalización y corrección estadística de las imágenes cerebrales. A excepción de los estudios llevados a cabo por Aydin y cols. (2009) y Hong y cols. (2014) quienes utilizaron técnicas como el análisis de morfometría basada en voxeles y FreeSurfer; consistentes en análisis computacionales de segmentación, normalización y localización en un espacio estereotáxico de las imágenes cerebrales adquiridas a fin de detectar diferencias significativas entre los volúmenes corticales de regiones específicas en grupos de inhaladores contra su correspondiente grupo control. En este sentido, son carentes los estudios que contemplen dichas técnicas en el análisis de las imágenes cerebrales en población con exposición ocupacional.

## **7. Justificación**

En contraste con otros países, en México son limitados los reportes nacionales sobre el número de personas expuestas ocupacionalmente a solventes volátiles. Los reportes nacionales únicamente indican que la tasa de incidencia en enfermedades relacionadas con el trabajo ha aumentado un 3.8%, donde los registros por enfermedades laborales por intoxicación y aquellas relacionadas con trastornos respiratorios por compuestos volátiles fueron de 1,259 casos para el 2015 y de 1,290 casos para el 2016 (STPS, 2017). Diversas investigaciones, en poblaciones nórdicas y anglosajonas, han mostrado que los solventes volátiles son sustancias que tienen repercusiones sobre la morfología cerebral y las capacidades neurocognitivas de los individuos expuestos ocupacionalmente. Sin embargo, son escasos los estudios con una metodología que permita establecer análisis cuantitativos comparables estadísticamente con una población control tomando en consideración variables emocionales, cognitivas, así como, de morfometría cerebral en sujetos con exposición ocupacional a solventes volátiles. A su vez, son escasos los estudios realizados en población mexicana que indaguen sobre las características neurocognitivas de personas ocupacionalmente expuestas a solventes volátiles. Además, es importante mencionar que no existen estudios enfocados en analizar los efectos de la exposición ocupacional sobre la morfología cerebral en dicha población. Lo anterior es una prioridad, en el ámbito de la salud ocupacional en México, dadas las repercusiones de los solventes volátiles sobre el sistema nervioso central, así como los efectos sobre funciones cognitivas como la memoria, la atención y las funciones ejecutivas.



## **8. Objetivo general**

- Describir el efecto de la exposición ocupacional a solventes volátiles sobre la morfometría cerebral y las capacidades cognitivas y emocionales en personas adultas.

## **9. Objetivos particulares**

- Identificar diferencias en la morfometría cerebral en un grupo de personas expuestas ocupacionalmente a solventes volátiles en comparación con un grupo no expuesto.
- Identificar diferencias en el desempeño cognitivo y emocional en un grupo de personas expuestas ocupacionalmente a solventes volátiles en comparación con un grupo no expuesto.
- Correlacionar la morfometría cerebral con el desempeño cognitivo y emocional del grupo de personas expuestas ocupacionalmente a solventes volátiles.

## **10. Hipótesis**

Las personas expuestas ocupacionalmente a solventes volátiles mostrarán:

- Disminución en la sustancia gris del tálamo, cerebelo, los ganglios basales y la corteza prefrontal.
- Alteraciones en parámetros cognitivos y emocionales.
- Correlaciones significativas entre la morfometría cerebral y los parámetros cognitivos y emocionales.

## **11. Método**

### *11.1 Participantes*

Se reclutaron 30 participantes para la implementación de evaluaciones neuropsicológicas y la adquisición de las imágenes por resonancia magnética. 15 participantes conformaron el grupo de sujetos expuestos ocupacionalmente a solventes volátiles. Una vez definidos los participantes del grupo expuesto, 15 participantes conformaron el grupo no expuesto o grupo control cuya edad, género y nivel educativo fueron equiparables al grupo expuesto.

Ambos grupos cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- a)** Edad de 18- 50 años.
- b)** Cumplir con los criterios de seguridad para resonancia magnética: ausencia de implantes metálicos, de tatuajes con tintas a base de hierro y de marcapasos.
- c)** Otorgar el consentimiento informado.

Los participantes expuestos ocupacionalmente cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

- a)** Tener una exposición de solventes volátiles de al menos 3 años.
- b)** Los solventes volátiles deben ser la principal sustancia de uso.
- c)** Exposición solventes volátiles mínima de 3 horas durante 3 días por semana.

Los criterios de exclusión para ambos grupos fueron:

- a)** Contar con antecedentes neuropsiquiátricos o estar bajo un tratamiento médico-farmacológico que impida la realización de tareas de lectura y escritura.
- b)** Alto consumo de tabaco y alcohol.
- c)** Consumo recurrente de drogas ilegales.
- d)** Haber sufrido algún traumatismo craneoencefálico.

Los criterios de eliminación para ambos grupos fueron:

- a) Cuando el participante decidiera abandonar el estudio.
- b) El hallazgo de alteraciones neuroradiológicas.

### *11.2 Etapa de reclutamiento*

Se implementó un reclutamiento mediante redes sociales invitando a la población que trabajara con solventes volátiles a contactarse con los investigadores. A las personas interesadas, se les explicó el procedimiento del proyecto y, de ser comprendido y aceptado por los participantes, se les invitó a otorgar su consentimiento informado. Durante el proceso de reclutamiento, se hicieron visitas individuales para corroborar la exposición a solventes en sus lugares de trabajo, así como determinar las condiciones del lugar, como la nula o baja ventilación del espacio de trabajo, como de los tipos de productos a los que los participantes estaban expuestos.

Para la verificación de los criterios de exclusión se aplicaron las siguientes pruebas:

1. *Test de Fagerström*: evalúa el grado de dependencia física de la nicotina. Calificaciones por arriba de 6 puntos indican un alto grado de dependencia a la nicotina.
2. *Test Audit*: prueba para identificar a las personas con un patrón de consumo perjudicial o de riesgo de alcohol. Puntuaciones iguales o mayores a 8 indican un riesgo en el consumo de alcohol, así como una posible dependencia.
3. *Entrevistas semiestructuradas*: dirigidas a identificar consumo de drogas ilegales, así como trastornos neurológicos y psiquiátricos.

Después de cumplir con los criterios de inclusión, 15 participantes (8 mujeres y 7 hombres, M edad = 31.53, D.E. =  $\pm 7.20$ ) pertenecientes al grupo ocupacionalmente expuesto a solventes volátiles otorgaron su consentimiento informado para la adquisición de las imágenes cerebrales, la evaluación psicométrica y

neuropsicológica. También se recopilaron los registros cerebrales, las evaluaciones psicométricas y neuropsicológicas de 15 participantes (7 mujeres y 8 hombres, M edad = 31.13, D.E. =  $\pm 6.52$ ) pertenecientes al grupo control, pareados en edad y nivel educativo al grupo ocupacionalmente expuesto. Las ocupaciones de las personas expuestas a solventes volátiles fueron variadas: serigrafía (n = 4), mecánica automotriz (n = 3), cosmetología en uñas (n = 3), manufactura en calzado (n = 3), carpintería (n = 1) y ayudantía en escultura y cerámica (n = 1) (ver Anexo 1). Se implementó una prueba T de Student de muestras independientes para identificar posibles diferencias entre el promedio de edad y años de escolaridad del grupo ocupacionalmente expuesto a solventes y el grupo control.

### 11.3 Evaluación psicométrica y neuropsicológica

Antes de la adquisición de las imágenes por resonancia magnética se realizó la evaluación psicométrica y neuropsicológica que consistió en la aplicación de las siguientes pruebas en dos sesiones:

1. *Índice de Reactividad Interpersonal (IRI)*: es un cuestionario compuesto por 28 reactivos auto aplicables con cinco opciones de respuesta tipo Likert que va desde 0 (no me describe para nada bien) hasta 4 (me describe muy bien) (Davis, 1980; adaptación al español por Pérez-Albéniz, De Paúl, Etxeberria, Montes y Torres, 2003). Los reactivos evalúan la empatía en dos factores cognitivos; Toma de perspectiva (TP) y Fantasía (FS), y dos factores emocionales; Distrés personal (DP) y Conciencia empática (CE). Cada factor evalúa la empatía desde diferentes constructos: *Toma de perspectiva*; tendencia o habilidad para adoptar la perspectiva o el punto de vista de otras personas, *Fantasía*; tendencia a identificarse con personajes ficticios, *Distrés personal*; relacionado con experimentar sentimientos de ansiedad e incomodidad ante la presencia de eventos negativos que sufren otras personas y *Conciencia empática*; tendencia de experimentar sentimientos de compasión y preocupación hacia otros. Los autores no reportan un punto de corte para la clasificación de los distintos constructos de empatía.

2. *Batería neuropsicológica de funciones ejecutivas y lóbulos frontales (BANFE-2)*: batería de 15 pruebas que evalúan procesos y funciones ejecutivas que dependen principalmente de la corteza prefrontal (Lázaro, Ostrosky y Lozano, 2012). Dichos procesos se agrupan en tres áreas específicas: Orbitomedial, Prefrontal Anterior y Dorsolateral. La batería permite obtener un índice global del desempeño de las funciones ejecutivas, así como un índice del funcionamiento de las tres áreas prefrontales evaluadas. Las puntuaciones son normalizadas con base en la edad y el nivel educativo de los sujetos permitiendo obtener puntos de corte para la clasificación del desempeño cognitivo en: *normal alto*; puntuaciones por arriba de 116, *normal*; puntuaciones entre 85 y 115, *alteración leve a moderada*; puntuaciones entre 70-84, y *alteración severa*; puntuaciones por debajo de 69.
4. *Inventario de Depresión de Beck-2 (BDI-2)*: es un autoinforme de 21 preguntas referidas a síntomas enlistados como criterios en el diagnóstico de depresión en el DSM-V. El inventario permite valorar en una escala de 0 a 3 el grado en el cual el sujeto identifica sentimientos o experiencias similares con los síntomas desglosados en el inventario (donde 0 indica la ausencia de síntomas o nula identificación y 3 la plena identificación o padecimiento del síntoma). El punto de corte para la clasificación indica que el sujeto puede presentar distintos niveles de depresión: *mínima*; puntaje entre 0 a 9, *leve*; puntaje entre 10 a 16, *moderado*; puntaje entre 17 a 29, *severo*; puntaje entre 30 a 63 (Jurado et al., 1998).
5. *Cuestionario de Regulación Emocional (C.R.E.)*: cuestionario de 10 preguntas que evalúan estrategias de regulación emocional como la reevaluación cognitiva y la supresión expresiva (Gross y John, 2003). La reevaluación cognitiva es descrita como la capacidad para modificar las reacciones emocionales al momento de su aparición, consiguiendo cambiar su experiencia, mientras que la supresión expresiva es descrita como la capacidad para suprimir conductualmente la expresión emocional sin alterar

la experiencia. El cuestionario permite evaluar dichas estrategias en una escala Likert que va desde 1 [totalmente en desacuerdo] a 7 [totalmente de acuerdo]. Los autores no reportan un punto de corte para la clasificación del nivel de regulación emocional.

6. *Escala de Alexitimia de Toronto (E.A.T.)*: escala de 20 reactivos que evalúan la capacidad para expresar sentimientos con la finalidad de detectar trastorno de alexitimia (Taylor et al., 1988). La escala permite identificar factores relacionados con la *dificultad para identificar sentimientos, deficiencias en el lenguaje emocional, y pensamiento concreto* a partir de una escala Likert que va desde 1 [totalmente en desacuerdo] a 5 [totalmente de acuerdo]. La suma de las puntuaciones permite obtener un parámetro de *alexitimia total* donde un puntaje por encima de 61 indica la presencia de un trastorno de alexitimia.

#### 11.3.1 Análisis estadísticos

Se aplicó la prueba de normalidad Shapiro-Wilk y la prueba de homogeneidad de varianzas de Levene a las puntuaciones obtenidas para cada una de las pruebas psicométricas y neuropsicológicas aplicadas con la finalidad de seleccionar la prueba estadística paramétrica o no paramétrica que mejor se ajustara a la distribución de los datos y someter a prueba la hipótesis de que existirán diferencias significativas en las puntuaciones neuropsicológicas entre el grupo de participantes expuestos ocupacionalmente a solventes volátiles y el grupo no expuesto. Todos los análisis estadísticos fueron elaborados con el lenguaje de programación R version 3.6.3 montado sobre el software RStudio version 1.2.5033.

Las pruebas estadísticas indicaron la igualdad de las distribuciones de las puntuaciones respecto a una distribución normal y la homogeneidad de varianzas entre grupo control y el grupo ocupacionalmente expuesto ( $p > .05$ ) para las áreas funcionales: *orbito medial, dorsolateral* y las *funciones ejecutivas globales* evaluadas por la BANFE-2, así como para los factores: *Fantasía, Preocupación Empática, Distrés Personal* y *Toma de Perspectiva* evaluados por el IRI;

*Reevaluación Cognitiva y Supresión Expresiva* evaluados por el C.R.E.; y los factores de: *Dificultad para identificar sentimientos, Deficiencias en el Lenguaje emocional, Pensamiento Concreto y Alexitimia Total* evaluados mediante la E.A.T. En este sentido, se implementó una prueba T de Student de muestras independientes para identificar diferencias entre los promedios de las puntuaciones obtenidas por el grupo ocupacionalmente expuesto a solventes y el grupo control para dichas variables neuropsicológicas y psicométricas.

Por otro lado, se implementó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para identificar diferencias entre las distribuciones de las puntuaciones obtenidas para: el área funcional *prefrontal anterior* evaluada por la BANFE-2; la puntuación total de *Depresión* evaluado por el BDI-2; y para el factor *Dificultad para identificar sentimientos* evaluado por el E.A.T. Dichas variables psicométricas y neuropsicológicas no cumplieron con los supuestos estadísticos de normalidad y homogeneidad de varianzas.

#### *11.4 Adquisición de imágenes por resonancia magnética*

Después de la evaluación psicométrica y neuropsicológica se realizaron las adquisiciones de imágenes por resonancia magnética en un instrumento Philips Achieva 3T en la Unidad de Resonancia Magnética del Instituto de Neurobiología de la UNAM

Se obtuvieron imágenes de alta resolución isotrópica, ponderadas en T1 (tamaño de vóxel  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ , TR 8.13 ms, TE 3.72 ms, ángulo de desviación  $8^\circ$ , matriz  $256 \times 256$ , FOV  $25.6 \text{ cm}^2$ ).

#### *11.5 Morfometría Basada en Voxeles*

En resonancia magnética, un voxel es una unidad volumétrica de un espacio tridimensional localizado en un espacio de coordenadas de una matriz de imágenes cerebrales. Dichas imágenes son adquiridas a partir de un proceso denominado T1 o relajación longitudinal, el cual depende del tiempo en el que los spins de los núcleos de hidrógeno regresan a su posición inicial después de la aplicación de un pulso electromagnético. Dicha constante de tiempo depende de las propiedades del

medio en el que se encuentren los núcleos, por tanto, es posible identificar constantes de tiempo diferentes en la materia blanca, la materia gris y el líquido cefalorraquídeo y así crear imágenes cerebrales con escalas de grises que representan los valores de dichas constantes (Armony, Trejo-Martínez y Hernández, 2012). En este sentido, la Morfometría Basada en Voxeles (MBV) consiste en comparar en una delimitación espacial de voxeles las regiones de la sustancia gris cerebral obtenidas a partir de la constante T1 de las imágenes por resonancia magnética de un grupo de sujetos con variables o características de interés contra un grupo que no presenta dichas características, usualmente denominado grupo control. La información proporcionada por la MBV se interpreta como la proporción en la concentración de materia gris entre los voxeles de dos grupos de sujetos que son sometidos a una prueba estadística de múltiples contrastes (Ashburner y Friston, 2000).

Antes de ser sometidas al análisis de MBV las imágenes cerebrales ponderadas a T1 obtenidas durante la sesión de adquisición por resonancia magnética, fueron convertidas de formato DICOM (Digital Imaging and Communication On Medicine) a formato NIfTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) mediante el software `dcm2nii` (<https://people.cas.sc.edu/rorden/mricron/dcm2nii.html>). Posteriormente se utilizaron las imágenes pre procesadas en secuencia T1 con aplicación de filtro de corrección de la distorsión del campo magnético y corrección bruta de las inhomogeneidades del contraste resultantes del análisis del sistema de volumetría cerebral por resonancia magnética VolBrain (Manjón y Coupé, 2016). Dichas imágenes fueron analizadas en FSL 5.0 (Smith et al., 2004) usando el protocolo FSL-VBM (Good et al., 2001; Douaud et al., 2007, <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSLVBM>).

El protocolo FSL-VBM consistió en la extracción del cerebro de las imágenes estructurales mediante la herramienta BET (Brain Extraction Tool), después se realizó una segmentación de la sustancia gris de cada una de las imágenes estructurales de los participantes. Las imágenes resultantes se promediaron y voltearon a lo largo del eje x para crear una plantilla de sustancia gris simétrica



orientada de izquierda-derecha. Posteriormente, todas las imágenes de la sustancia gris se registraron de forma no lineal sobre la plantilla de sustancia gris del ICBM-152 (Louis Collins, McConnell Brain Imaging Centre, Montreal Neurological Institute, McGill University, 1993–2004) y se "modularon" para corregir la expansión (o contracción) local debido al componente no lineal de la transformación espacial (Andersson et al., 2007). Las imágenes moduladas de la materia gris se suavizaron con un núcleo isotrópico gaussiano con una sigma de 4 mm (FWHM = 9 mm). Finalmente, se aplicó el diseño de contrastes al modelo general lineal (MGL) para cada uno de los voxeles utilizando pruebas no paramétricas basadas en 5000 permutaciones por voxel, corrigiendo por comparaciones múltiples en el espacio (FWE-correctadas) y utilizando la mejora de agrupamiento sin umbral (TFCE).

El diseño para el modelo general lineal del análisis de inferencia no paramétrica basada en permutación consistió en dos contrastes principales, a los cuales se les añadieron los regresores correspondientes a *Edad*, *Escolaridad*, y *Tiempo de exposición a solventes volátiles*:

- Contraste 1: Control > Ocupacional: El objetivo de dicho contraste fue comparar la proporción de la sustancia gris encefálica del grupo control con la proporción de la sustancia gris del grupo ocupacional.
- Contraste 2: Ocupacional > Control: El objetivo de dicho contraste fue comparar la proporción de la sustancia gris encefálica del grupo ocupacional con la proporción de la sustancia gris del grupo control.

Los voxeles que resultaron significativos a partir del análisis de permutaciones ( $p$ -correctada < 0.05) se visualizaron en FSLeyes. El mapa estadístico de las permutaciones se montó sobre el espacio estandarizado MNI-152 y se obtuvieron las coordenadas del clúster de significancia máxima. Las regiones cerebrales se localizaron mediante las coordenadas MNI-152 utilizando el Atlas Daemon Talairach Client.

### *11.6 Volumetría Estructural del Sistema Nervioso Central*

Se implementó un análisis de volumetría estructural de las imágenes de resonancia magnética ponderadas a T1 del grupo ocupacionalmente expuesto a solventes y del grupo control. Las imágenes estructurales T1 fueron convertidas de formato DICOM (Digital Imaging and Communication On Medicine) a formato NIfTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) mediante el software dcm2nii (<https://people.cas.sc.edu/rorden/mricron/dcm2nii.html>). Las imágenes se montaron sobre la plataforma en línea del sistema de volumetría cerebral por resonancia magnética *VolBrain* (Manjón y Coupé, 2016), el cual se caracteriza por ser un software conformado por una secuencia de comandos automatizados dirigidos a proporcionar información volumétrica del cerebro a diferentes escalas en una interfaz web (<https://volbrain.upv.es/index.php>).

El sistema proporciona información volumétrica sobre:

- Cavidad intracraneal (la suma volumétrica de la sustancia blanca, la sustancia gris y el líquido cefalorraquídeo (LCR)).
- Volúmenes tisulares: volúmenes sustancia blanca (SB), sustancia gris (SG) y LCR.
- Volúmenes de cerebro, cerebelo y tronco encefálico (separando el cerebro en hemisferio izquierdo y hemisferio derecho).
- Volumen de los ventrículos laterales y estructuras subcorticales (putamen, caudado, pálido, tálamo, hipocampo, amígdala y accumbens).

Para la obtención de la volumetría de las estructuras previamente señaladas *VolBrain* implementa una serie de procesos secuenciales para el procesamiento de las imágenes:

1. Aplicación de un filtro de corrección de la distorsión del campo magnético.
2. La corrección bruta de las inhomogeneidades del contraste de las imágenes.
3. Registro al espacio MNI-152.

4. Corrección fina de las inhomogeneidades del contraste de las imágenes mediante un mapa estadístico paramétrico.
5. Normalización de la intensidad de la SG, SB y LCR.
6. Extracción de la cavidad intracraneal.
7. Clasificación y segmentación tisular (SG, SB y LCR).
8. Segmentación hemisférica cerebral (segmento izquierdo y derecho)
9. Segmentación de estructuras subcorticales (putamen, caudado, pálido, tálamo, hipocampo, amígdala y accumbens).

El sistema permite obtener los resultados volumétricos estandarizados en relación con el porcentaje de volumen intracraneal por sujeto de las estructuras encefálicas previamente señaladas. Dichos parámetros fueron organizados en una base de datos de acuerdo con la pertenencia al grupo: *ocupacionalmente expuesto a solventes o grupo control*, con la finalidad de implementar la estadística correspondiente a fin de identificar diferencias volumétricas de estructuras encefálicas entre ambos grupos.

#### 11.6.1 Análisis estadísticos

Se implementó la prueba de normalidad Shapiro-Wilk y de homogeneidad de varianzas de Levene para los volúmenes de 21 estructuras encefálicas del grupo ocupacionalmente expuesto a solventes y del grupo control obtenidas a partir de *VolBrain* (Manjón y Coupé, 2016). La prueba de normalidad indicó la igualdad de las distribuciones de los volúmenes respecto a una distribución normal, así como de la homogeneidad de varianzas entre grupos ( $p > .05$ ) para las estructuras: *Encéfalo, Sustancia Blanca Total, Sustancia Gris Total, Líquido cefalorraquídeo, Cerebro, Sustancia Blanca Cerebral, Cerebro Hemisferio Derecho, Cerebro Hemisferio Izquierdo, Cerebelo, Sustancia Gris Cerebrosa, Globo Pálido, Caudado, Tálamo e Hipocampo*. En este sentido, se implementó una T de Student para muestras independientes con el fin de identificar diferencias en el promedio de los volúmenes de dichas estructuras entre el grupo ocupacionalmente expuesto a solventes y el grupo control. Por otro lado, los volúmenes de las estructuras de: *Ventrículos*

*Laterales, Putamen, Accumbens, Tallo Cerebral, Sustancia Gris Cerebral, Sustancia Blanca Cerebelosa y Amígdala* no mostraron una distribución semejante a la distribución normal ( $p < .05$ ). Por tanto, se decidió implementar una U de Mann-Whitney para identificar diferencias en la distribución de los volúmenes de dichas estructuras entre los grupos.

### *11.7 Volumetría Estructural y Grosor Cortical del Cerebelo*

Se implementó un análisis de volumetría estructural y grosor cortical de las estructuras cerebelosas a partir de las imágenes ponderadas a T1 del grupo ocupacionalmente expuesto a solventes y del grupo control. Dichas imágenes fueron convertidas a convertidas de formato DICOM (Digital Imaging and Communication On Medicine) a formato NIfTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) mediante el software dcm2nii (<https://people.cas.sc.edu/rorden/mricron/dcm2nii.html>). Las imágenes se montaron sobre la plataforma en línea de segmentación cerebelosa multi-atlas basada en parches llamada CERES (Romero et al., 2017; Tustison et al., 2014), el cual se caracteriza por ser un software conformado por una secuencia de comandos automatizados dirigidos a proporcionar información volumétrica y del grosor cortical del cerebelo a diferentes escalas en una interfaz web ([https://volbrain.upv.es/instructions.php#ceres\\_ppline](https://volbrain.upv.es/instructions.php#ceres_ppline)).

El sistema otorga información volumétrica y de grosor cortical del cerebelo (separando el cerebelo en hemisferio izquierdo y hemisferio derecho) y de 12 lóbulos cerebelosos: I-II, III, IV, V, VI, Crus I, Crus II, VII-B, VIII-A, VIII-B, IX, y X. A su vez, otorga la información del volumen tisular correspondiente a la sustancia gris (SG) de dichas estructuras.

Para la obtención de la volumetría de las estructuras previamente señaladas *CERES* implementa una serie de procesos secuenciales para el procesamiento de las imágenes:

1. Aplicación de un filtro de corrección de la distorsión del campo magnético.

2. La corrección bruta de las inhomogeneidades del contraste de las imágenes.
3. Extracción del cerebelo.
4. Registro no lineal del cerebelo al espacio MNI-152.
5. Corrección fina de las inhomogeneidades del contraste de las imágenes mediante un mapa estadístico paramétrico.
6. Normalización de la intensidad de la SG y SB cerebelosa.
7. Clasificación y segmentación de la SG cerebelosa.
8. Clasificación y segmentación de los lóbulos cerebelosos (I-II, III, IV, V, VI, Crus I, Crus II, VII-B, VIII-A, VIII-B, IX, y X).

Para el análisis del grosor cortical cerebeloso (Tustison et al., 2014), CERES utiliza la siguiente secuencia de comandos de procesamiento:

1. La corrección bruta de las inhomogeneidades del contraste de las imágenes.
2. Extracción cerebral.
3. Corrección fina de las inhomogeneidades del contraste de las imágenes mediante un mapa estadístico paramétrico
4. Segmentación tisular SG y SB cerebelosa.
5. Estimación de grosor cortical mediante registro difeomorfo basado en las distancias de voxeles entre la SG con los límites de la SB.

El sistema permite obtener los resultados volumétricos estandarizados en relación con el porcentaje de volumen intracraneal. Al igual, los resultados del grosor cortical pueden ser obtenidos de manera normalizada en relación con la raíz cubica del volumen intracraneal. Dichos parámetros estandarizados se obtuvieron por sujeto de acuerdo con las estructuras cerebelosas previamente señaladas y fueron organizados en una base de datos de acuerdo con la pertenencia al grupo: *ocupacionalmente expuesto a solventes o grupo control*, con la finalidad de implementar la estadística correspondiente a fin de identificar diferencias volumétricas y de grosor cortical de estructuras cerebelosas entre ambos grupos.

### 11.7.1 Análisis estadísticos

Se implementó la prueba de normalidad Shapiro-Wilk y de homogeneidad de varianzas de Levene para los volúmenes y el grosor cortical del cerebelo con sus correspondientes 12 lóbulos tanto para el grupo ocupacionalmente expuesto a solventes y el grupo control, dichos parámetros obtenidos a partir de *CERES* (Romero et al., 2017; Tustison et al., 2014). La prueba de normalidad indicó la igualdad de las distribuciones de los volúmenes respecto a una distribución normal dentro de cada grupo ( $p > .05$ ), así como de homogeneidad de varianzas entre grupos para las estructuras: *Cerebelo, Sustancia Gris Cerebelosa, Cerebelo Hemisferio Derecho, Cerebelo Hemisferio Izquierdo, Lóbulos III, IV, V, VI, Crus II, VII-B, VIII-A, VIII-B, X*. Así como el volumen de la *sustancia gris* en los *Lóbulos III, IV, V, VI, Crus II, VII-B, VIII-B*. Para el caso del *grosor cortical*, la prueba de normalidad indico que las estructuras: *Cerebelo y los Lóbulos I-II, III, IV, V, Crus I, Crus II, VIII-A, VIII-B, IX, X*, muestran igualdad en las distribuciones respecto a una distribución normal. En este sentido, se implementó una T de Student para muestras independientes con el fin de identificar diferencias en el promedio de los volúmenes y el grosor cortical de dichas estructuras entre el grupo ocupacionalmente expuesto a solventes y el grupo control. Por otro lado, los volúmenes de las estructuras de los *Lóbulos: I-II, Crus I y IX*, la *sustancia gris de los Lóbulos: I-II, Crus I, IX, X*, y el *grosor cortical* de los *Lóbulos VI y VII-B* no mostraron una distribución semejante a la distribución normal ( $p < .05$ ). Por tanto, se decidió implementar una U de Mann-Whitney para identificar diferencias en la distribución de los volúmenes y el grosor cortical de dichas estructuras entre los grupos.

### 11.8 Correlaciones entre aspectos neuropsicológicos, psicométricos y morfológicos

A fin de someter a prueba la hipótesis de que existen asociaciones entre la morfometría cerebral con las puntuaciones neuropsicológicas y psicométricas para cada uno de los grupos de estudio. Se aplicaron pruebas de correlación Pearson para aquellas variables que cumplieron con la prueba de normalidad de Shapiro-

Wilk ( $p > .05$ ) y de homogeneidad de varianzas de Levene. Por otro lado, se aplicaron pruebas de correlación Spearman para aquellas variables que no cumplieron con los supuestos de normalidad estadística.

Se elaboraron matrices de correlación para identificar las correlaciones significativas entre los parámetros volumétricos encefálicos y de grosor cortical cerebeloso con las puntuaciones psicométricas y neuropsicológicas tanto para el grupo ocupacional como para el grupo control. Los  $p$  valores de cada una de las correlaciones fueron ajustados por múltiples comparaciones utilizando el método de Holm (1979).

## 12. Resultados demográficos y tiempo de exposición

El tiempo promedio de exposición a solventes reportada por el grupo ocupacional fue de 13.6 ( $\pm 10.13$ ) años. A su vez, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, entre el grupo ocupacional y el grupo control, en los promedios de edad ( $T_{(28)} = -.159$ ,  $p = .874$ ) y años de escolaridad ( $T_{(28)} = 1.807$ ,  $p = .081$ ). Por tanto, la edad y la escolaridad son similares entre ambos grupos. La Tabla 5 desglosa los datos generales de cada grupo.

**Tabla 5.** Datos generales del grupo ocupacionalmente expuesto a solventes y el grupo control.

GRUPO	Género	Edad	Escolaridad (Años)	Exposición a solventes volátiles (Años)
		Media $\pm$ D.E.	Media $\pm$ D.E.	Media $\pm$ D.E.
OCUPACIONAL	➤ 8 mujeres	31.53 $\pm$ 7.20	13.40 $\pm$ 2.72	13.60 $\pm$ 10.13
	➤ 7 hombres			
CONTROL	➤ 7 mujeres	31.13 $\pm$ 6.52	15.07 $\pm$ 2.28	Sin registro
	➤ 8 hombres			

Nota. D.E.: Desviación Estándar

### 13. Resultados neuropsicológicos y psicométricos

#### 13.1 Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas-2

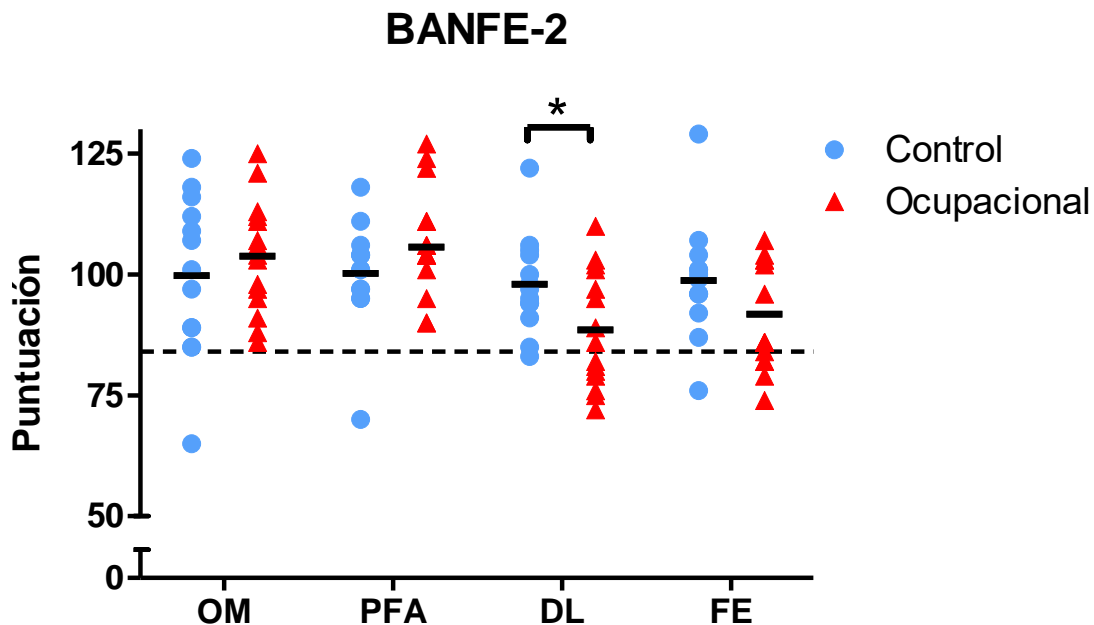
Los resultados de las áreas funcionales evaluadas por la Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas indicaron diferencias estadísticamente significativas ( $T_{(26)} = 6.256$ ,  $p = .033$ ) para las puntuaciones promedio del área *dorsolateral* (Tabla 6). Por tanto, el grupo ocupacionalmente expuesto a solventes obtuvo puntuaciones promedio menores en comparación con el grupo control para dicha área funcional (Figura 1). En este sentido, el desempeño de las personas ocupacionalmente expuestas a solventes volátiles en funciones ejecutivas es inferior, específicamente, en habilidades cognitivas como: la memoria de trabajo visoespacial y verbal, la flexibilidad mental, la fluidez verbal, y la planeación visoespacial y secuencial, en comparación con personas de su misma edad y escolaridad que no han estado expuestas ocupacionalmente.

**Tabla 6.** Puntuación promedio por grupo para cada subprueba del BANFE-2.

GRUPO	Orbito medial		Prefrontal Anterior		Dorsolateral		Funciones Ejecutivas	
	Media	± D.E.	Media	± D.E.	Media	± D.E.	Media	± D.E.
<b>OCUPACIONAL</b> (n=15)	103.80	11.50	105.67	11.94	<b>88.53*</b>	11.96	91.80	11.06
<b>CONTROL</b> (n=13)	99.77	16.72	100.23	11.17	<b>98.00*</b>	10.06	98.77	12.06

*Nota.* Puntuaciones promedio por grupo para las tres subpruebas (Orbitomedial, Prefrontal Anterior y Dorsolateral) y la calificación total de Funciones Ejecutivas a partir de la aplicación de la Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales (BANFE). El asterisco (\*) indica diferencias significativas entre las puntuaciones promedio de los grupos a una  $p < .05$  a partir de una *T* de Student para muestras independientes. **D.E.:** Desviación Estándar





**Figura 1.** Puntuaciones promedio obtenidas por el grupo Ocupacional (n=15) y el grupo Control (n=13) en las subpruebas del BANFE-2. El asterisco (\*) indica diferencias significativas ( $p < .05$ ) entre las puntuaciones promedio de los grupos para la subprueba DL (Dorsolateral) a partir de una T de Student para muestras independientes. **OM:**Orbitomedial, **PFA:**Prefrontal Anterior, **DL:** Dorsolateral, **FE:** Funciones Ejecutivas. La línea punteada representa el punto de corte para la clasificación del desempeño de la ejecución para cada una de las áreas en el rango de *alteración leve a moderada* (84 puntos)

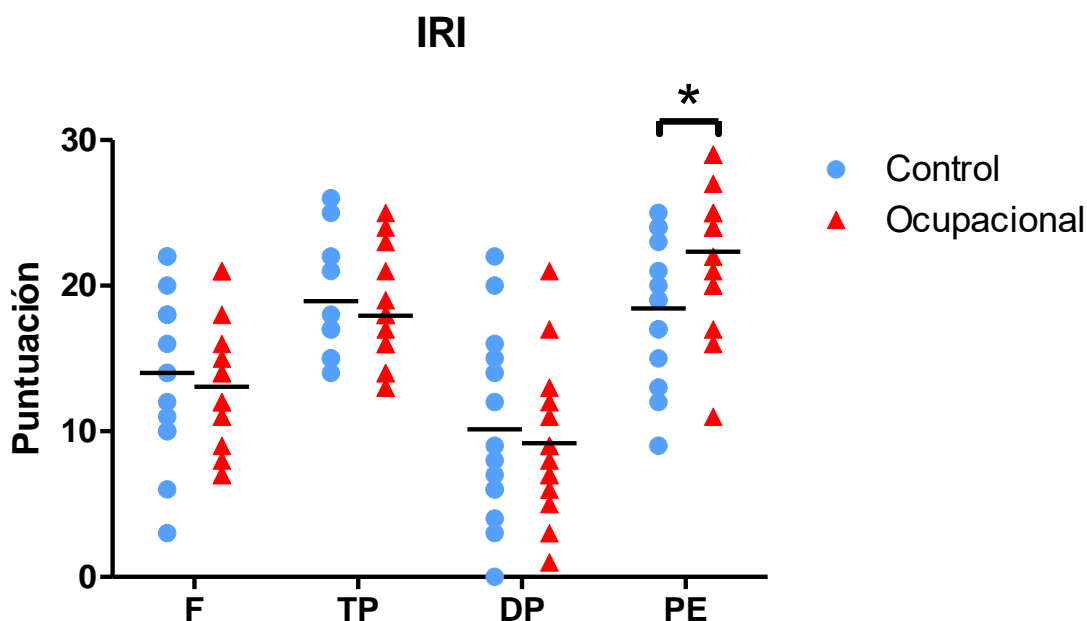
### 13.2 Índice de Reactividad Interpersonal

Los resultados de los factores empáticos evaluados por el Índice de Reactividad Interpersonal indicaron diferencias estadísticamente significativas ( $T_{(27)} = -2.127$ ,  $p = .042$ ) entre las puntuaciones promedio obtenidas para el factor *Preocupación Empática* (Tabla 7). En este sentido, el grupo expuesto ocupacionalmente a solventes presenta una mayor tendencia a experimentar sentimientos de compasión por la desgracia de otros en comparación con sujetos no expuestos (Figura 2).

**Tabla 7.** Puntuación promedio por grupo para cada factor del Índice de Reactividad Interpersonal.

GRUPO	Fantasía		Toma de Perspectiva		Distrés Personal		Preocupación Empática	
	Media	±D.E.	Media	±D.E.	Media	±D.E.	Media	±D.E.
<b>OCUPACIONAL</b> (n=15)	13.07	4.56	17.93	3.88	9.20	5.14	<b>22.33*</b>	4.98
<b>CONTROL</b> (n=14)	14.00	5.75	18.93	3.89	10.14	6.54	<b>18.43*</b>	4.89

*Nota.* Promedios de las puntuaciones de cada grupo para los cuatro factores del Índice de Reactividad Interpersonal. El asterisco (\*) indica diferencias significativas entre las puntuaciones promedio de los grupos a una  $p < .05$  a partir de una T de Student para muestras independientes. D.E.: Desviación Estándar



**Figura 2.** Puntuaciones promedio obtenidas por el grupo Ocupacional (n=15) y el grupo Control (n=14) para los cuatro factores del IRI. El asterisco (\*) indica diferencias significativas ( $p < .05$ ) entre las puntuaciones promedio de los grupos para el factor PE (Preocupación Empática) a partir de una T de Student para muestras independientes. F: Fantasía, TP: Toma de Perspectiva, DP: Distrés Personal, PE: Preocupación Empática.

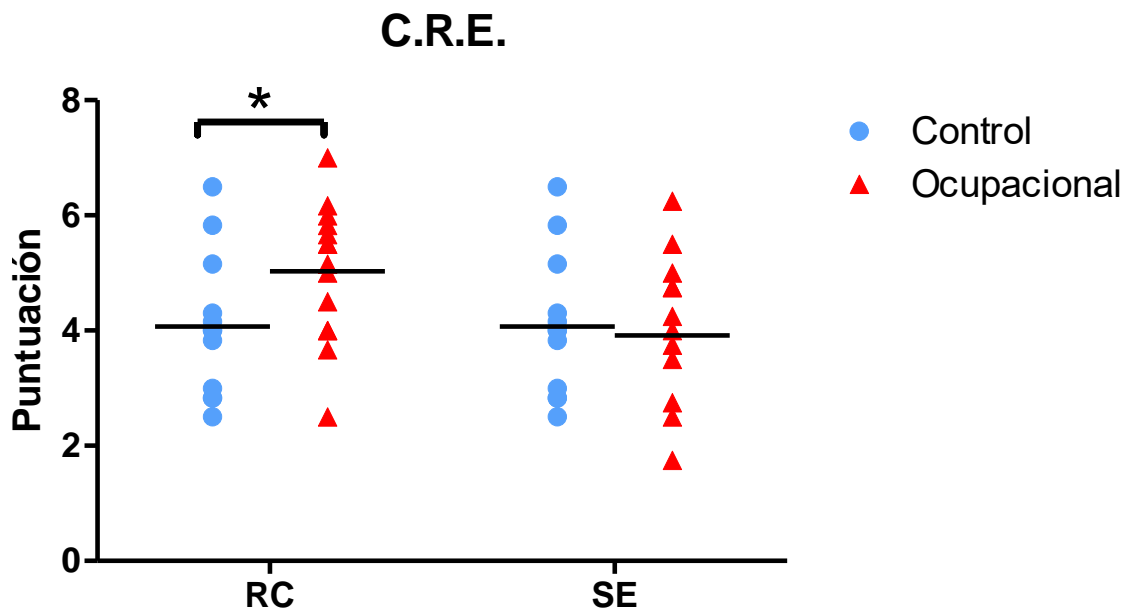
### 13.3 Cuestionario de Regulación Emocional

Los resultados del Cuestionario de Regulación Emocional indicaron que existen diferencias estadísticamente significativas entre las puntuaciones promedio obtenidas para el factor de *Reevaluación Cognitiva* ( $T_{(26)} = -2.176$ ,  $p = .038$ ) (Tabla 8). En este sentido, las personas expuestas ocupacionalmente a solventes volátiles tienden a ejecutar mayores estrategias de regulación dirigidas al control cognitivo de la emoción en comparación con personas no expuestas ocupacionalmente a solventes (Figura 3).

**Tabla 8.** Puntuación promedio por grupo para cada factor del Cuestionario de Regulación Emocional.

GRUPO	Reevaluación Cognitiva		Supresión Expresiva	
	Media	±D.E.	Media	±D.E.
<b>OCUPACIONAL</b> (n=15)	<b>5.03*</b>	1.14	3.92	1.28
<b>CONTROL</b> (n=13)	<b>4.07*</b>	1.19	3.27	0.77

*Nota.* Promedios de las puntuaciones de cada grupo para los dos factores del Cuestionario de Regulación Emocional. El asterisco (\*) indica diferencias significativas entre las puntuaciones promedio de los grupos a una  $p < .05$  a partir de una *T* de Student para muestras independientes. **D.E.:** Desviación Estándar



**Figura 3.** Puntuaciones promedio obtenidas por el grupo Ocupacional (n=15) y el grupo Control (n=13) para los dos factores del Cuestionario de Regulación Emocional (C.R.E.). El asterisco (\*) indica diferencias significativas ( $p < .05$ ) entre las puntuaciones promedio de los grupos para el factor RC (Reevaluación Cognitiva) a partir de una T de Student para muestras independientes. RC: Reevaluación Cognitiva, SE: Supresión Expresiva.

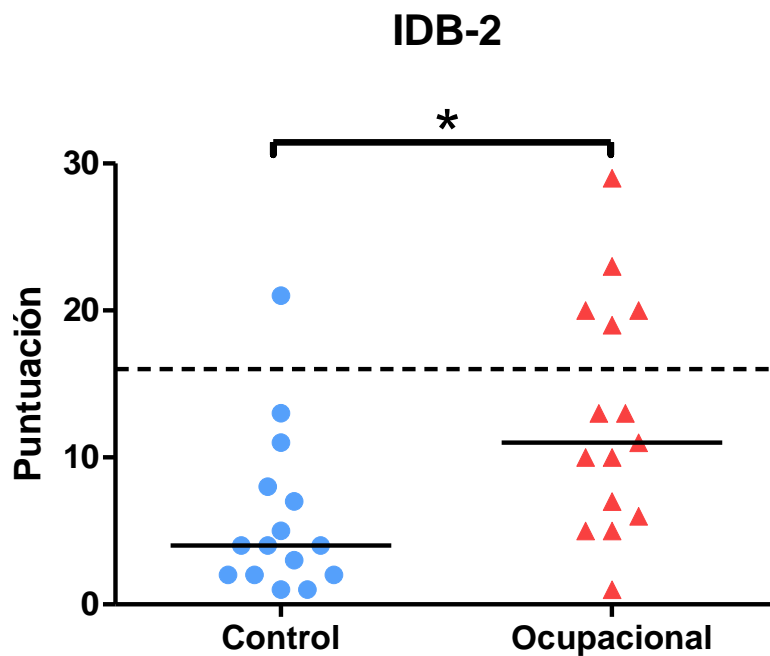
#### 13.4 Inventario de Depresión de Beck-2

Los resultados del Inventario de Depresión de Beck-2 indicaron diferencias significativas ( $z = -2.640$ ,  $p = 0.008$ ) entre las distribuciones de la puntuación total de *Depresión* (Tabla 9). Por tanto, las distribuciones de las puntuaciones de depresión para el grupo ocupacionalmente expuesto a solventes indican una tendencia a presentar mayores síntomas de depresión en comparación con el grupo control (Figura 4).

**Tabla 9.** Medianas de las puntuaciones por grupo del Inventario de Depresión de Beck-2

<i>Puntuación Total</i>		
<i>GRUPO</i>	Mediana	R.I.Q.
<b>OCUPACIONAL</b> (n=15)	<b>11.00*</b>	13.00
<b>CONTROL</b> (n=15)	<b>4.00*</b>	5.50

*Nota.* Medianas de las puntuaciones de cada grupo para el Inventario de Depresión de Beck-2. El asterisco (\*) indica diferencias significativas entre las distribuciones de las puntuaciones entre los grupos a una  $p < .05$  a partir de una U de Mann-Whitney. R.I.Q.: Rango Intercuartil



**Figura 4.** Distribuciones de las puntuaciones obtenidas por el grupo Ocupacional (n=15) y el grupo Control (n=15) para el Inventario de Depresión de Beck-2. El asterisco (\*) indica diferencias significativas ( $p < .05$ ) entre las distribuciones de las puntuaciones entre los grupos a partir de una U de Mann-Whitney. La línea punteada representa el punto de corte para la clasificación de la depresión en un nivel *Moderado* (16 puntos) de acuerdo con Jurado y cols (1998).

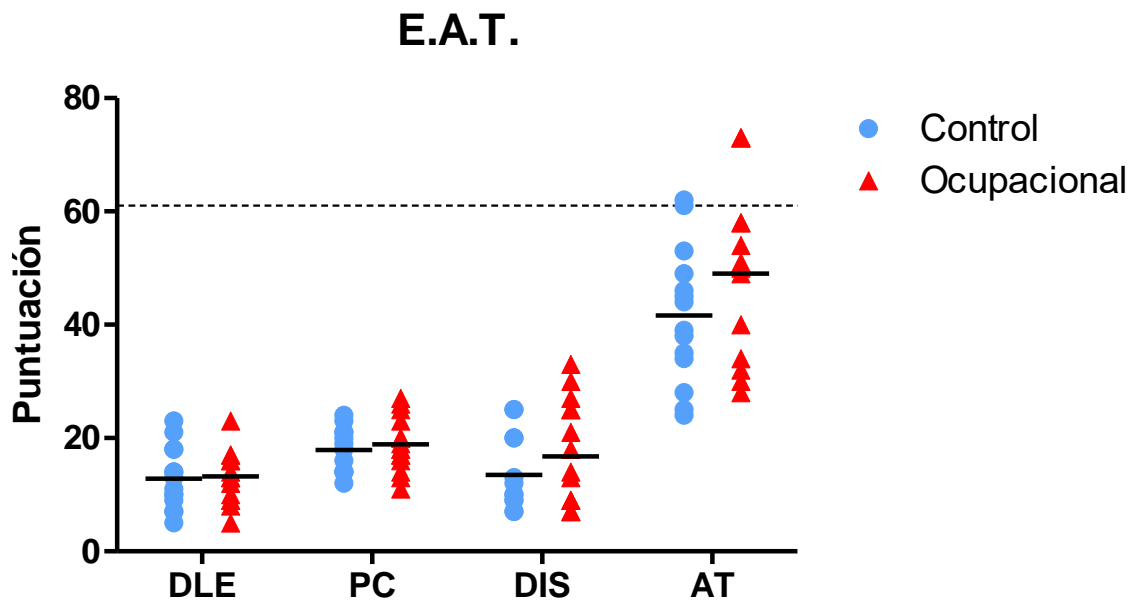
### 13.5 Escala de Alexitimia de Toronto

Los resultados la Escala de Alexitimia de Toronto indicaron que no existen diferencias significativas entre las puntuaciones obtenidas entre el grupo ocupacionalmente expuesto a solventes y el grupo control para los factores: *Dificultad para identificar sentimientos* ( $z = -.637, p = .523$ ), *Deficiencias en el Lenguaje emocional* ( $T_{(27)} = -.218, p = .828$ ), *Pensamiento Concreto* ( $T_{(27)} = -.623, p = .538$ ) y *Alexitimia Total* ( $T_{(27)} = -1.385, p = 0.177$ ) (Tabla 10). Por tanto, tanto las personas expuestas ocupacionalmente a solventes como las personas no expuestas presentan características de identificación y expresión emocional similares que no cumplen los criterios para considerarse como individuos con un trastorno de alexitimia (Figura 5).

**Tabla 10.** Puntuación promedio por grupo para cada factor de la Escala de Alexitimia de Toronto.

GRUPO	<i>Dificultad para identificar sentimientos</i>		<i>Deficiencias en el Lenguaje emocional</i>		<i>Pensamiento Concreto</i>		<i>Alexitimia Total</i>	
	Media	±D.E.	Media	±D.E.	Media	±D.E.	Media	±D.E.
<b>OCUPACIONAL</b> (n=15)	16.80	9.34	13.27	4.61	18.93	4.71	49.00	16.05
<b>CONTROL</b> (n=14)	13.50	6.30	12.86	5.48	17.93	3.89	41.64	12.11

*Nota.* Promedios de las puntuaciones de cada grupo para los cuatro factores de la Escala de Alexitimia de Toronto. **D.E.:** Desviación Estándar



**Figura 5.** Puntuaciones promedio obtenidas por el grupo Ocupacional (n=15) y el grupo Control (n=14) para los cuatro factores de la Escala de Alexitimia de Toronto (E.A.T.). La línea punteada delimita el punto de corte de 61 puntos indicado por Taylor y cols. (1988) para delimitar trastorno de alexitimia. **DEL:** Deficiencias en el Lenguaje emocional, **PC:** Pensamiento Concreto, **DIS:** Dificultad para identificar sentimientos, **AT:** Alexitimia Total.

#### 14. Resultados Morfometría Basada en Voxel

Los resultados de la Morfometría Basada en Voxel para los contrastes *Control > Ocupacional* y *Ocupacional > Control* corregidos para *edad, escolaridad y tiempo de exposición* indicaron que no existen diferencias significativas en la proporción de sustancia gris encefálica. Los análisis de los contrastes incluyeron distintos *kernels*<sup>2</sup> de suavizado (2 mm, 3 mm, 4 mm) y en ninguno de ellos se encontraron voxeles con significancia estadística ( $p < .05$ ). Además, se realizaron análisis adicionales donde no se incluyeron los regresores para *edad, escolaridad y tiempo de exposición* encontrando resultados similares. En este sentido, el grupo expuesto ocupacionalmente a solventes presenta una misma proporción de sustancia gris

<sup>2</sup> Entendido como la forma de la función que es implementada en análisis de neuroimagen para el proceso de suavizado, generalmente toma la forma de una curva Gaussiana (distribución normal).

encefálica que aquellas personas que no han estado expuestas a solventes volátiles.

## 15. Resultados análisis volumétricos

### 15.1 VolBrain

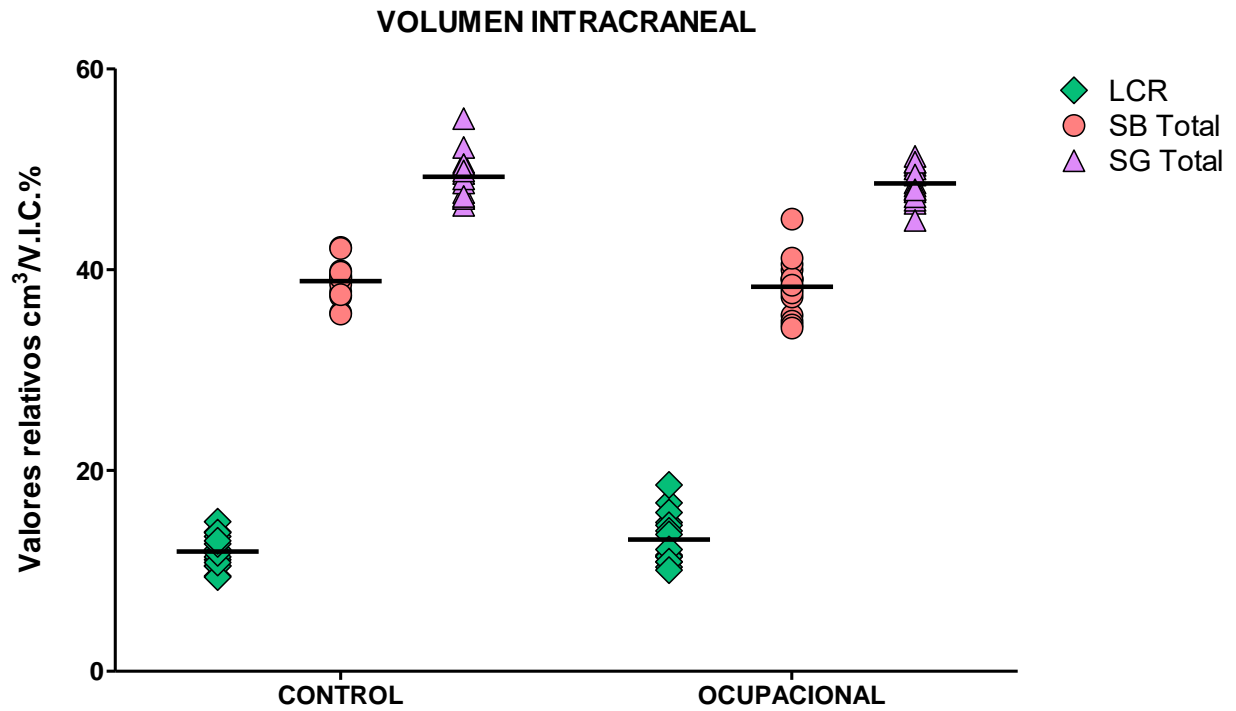
Los resultados indicaron que no existen diferencias estadísticamente significativas ( $p > .05$ ) entre el grupo ocupacionalmente expuesto a solventes y el grupo no expuesto en cuanto al promedio de los volúmenes de las estructuras: *Encéfalo* ( $T_{(28)}= 1.530$ ,  $p = .137$ ), *Sustancia Blanca Total* ( $T_{(28)}= .623$ ,  $p = .538$ ), *Sustancia Gris Total* ( $T_{(28)}= .861$ ,  $p = .396$ ), *Líquido cefalorraquídeo* ( $T_{(28)}= -1.530$ ,  $p = .137$ ), *Cerebro* ( $T_{(28)}= 2.004$ ,  $p = .054$ ), *Sustancia Blanca Cerebral* ( $T_{(28)}= 0.775$ ,  $p = .444$ ), *Cerebro Hemisferio Derecho* ( $T_{(28)}= 2.048$ ,  $p = .050$ ), *Cerebro Hemisferio Izquierdo* ( $T_{(28)}= 1.887$ ,  $p = .069$ ), *Cerebelo* ( $T_{(28)}= -.692$ ,  $p = .494$ ), *Sustancia Gris Cerebelosa* ( $T_{(28)}= -.433$ ,  $p = .668$ ), *Caudado* ( $T_{(28)}= -.068$ ,  $p = .946$ ), *Tálamo* ( $T_{(28)}= -.030$ ,  $p = .976$ ), *Globo Pálido* ( $T_{(28)}= -.882$ ,  $p = .384$ ) e *Hipocampo* ( $T_{(28)}= -.998$ ,  $p = .326$ ). A su vez, la distribución de los volúmenes de los *Ventrículos Laterales* ( $z= -.684$ ,  $p = .787$ ), *Sustancia Gris Cerebral* ( $z= .684$ ,  $p = .493$ ), *Tallo Cerebral* ( $z= -.269$ ,  $p = .284$ ), *Sustancia Blanca Cerebelosa* ( $z= -.684$ ,  $p = .493$ ), *Putamen* ( $z= -.749$ ,  $p = .453$ ), *Accumbens* ( $z= -1.201$ ,  $p = .229$ ) y *Amígdala* ( $z= .242$ ,  $p = .808$ ) no mostró diferencias significativas entre ambos grupos. Dichos resultados indican que el grupo ocupacionalmente expuesto a solventes no presenta una diferencia volumétrica en estructuras encefálicas conformadas por estructuras subcorticales, ventriculares y tisulares, en comparación con un grupo de sujetos no expuestos.



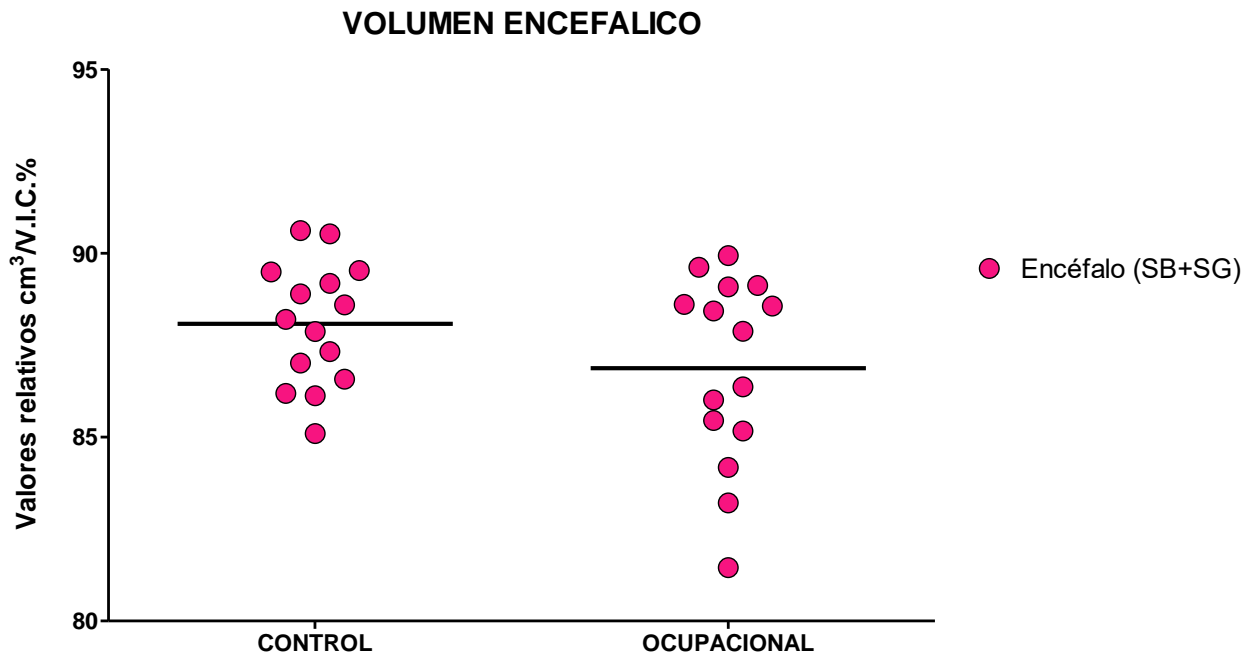
**Tabla 11.** Promedios y medianas de los volúmenes de las estructuras cerebrales para cada grupo.

<i>Estructura</i>	<b>CONTROL</b> (n=15)				<b>OCUPACIONAL</b> (n=15)			
	VOLUMEN ESTANDARIZADO ( cm <sup>3</sup> / V.I.C.% )							
	<i>Media</i>	<i>± D.E.</i>	<i>Mediana</i>	<i>R.I.Q.</i>	<i>Media</i>	<i>± D.E.</i>	<i>Mediana</i>	<i>R.I.Q.</i>
<b>Encéfalo (SB+SG)</b>	88.08	1.67	88.20	2.53	86.87	2.57	87.88	3.53
<b>Sustancia Blanca Total</b>	38.84	1.90	39.17	1.95	38.29	2.88	38.45	3.17
<b>Sustancia Gris Total</b>	49.24	2.32	49.03	3.14	48.59	1.81	48.32	2.70
<b>Líquido cefalorraquídeo</b>	11.91	1.67	11.80	2.53	13.13	2.57	12.12	3.53
<b>Cerebro Total</b>	77.09	1.51	77.18	1.72	75.72	2.18	76.92	3.22
<b>Sustancia Gris Cerebral</b>	42.07	1.97	42.12	1.98	41.34	1.55	40.86	2.25
<b>Sustancia Blanca Cerebral</b>	35.02	2.00	34.73	1.83	34.37	2.53	34.50	2.80
<b>Cerebro Hemisferio Derecho</b>	38.59	0.79	38.66	0.96	37.86	1.13	38.39	1.52
<b>Cerebro Hemisferio Izquierdo</b>	38.50	0.77	38.43	0.88	37.86	1.07	38.20	1.83
<b>Cerebelo</b>	9.23	0.66	9.21	0.96	9.39	0.60	9.44	0.68
<b>Sustancia Blanca Cerebelosa</b>	2.36	0.28	2.37	0.29	2.44	0.31	2.41	0.25
<b>Sustancia Gris Cerebelosa</b>	6.87	0.53	6.79	0.81	6.96	0.55	6.81	0.78
<b>Tallo Cerebral</b>	1.75	0.13	1.73	0.19	1.76	0.13	1.78	0.12
<b>Ventrículos Laterales</b>	0.71	0.35	0.55	0.32	0.80	0.46	0.73	0.40
<b>Caudado</b>	0.53	0.06	0.52	0.05	0.54	0.04	0.54	0.06
<b>Putamen</b>	0.63	0.05	0.63	0.06	0.66	0.07	0.63	0.11
<b>Tálamo</b>	0.86	0.07	0.86	0.07	0.87	0.68	0.87	0.06
<b>Globo Pálido</b>	0.18	0.01	0.18	0.02	0.19	0.02	0.18	0.02
<b>Hipocampo</b>	0.55	0.04	0.55	0.05	0.57	0.03	0.57	0.03
<b>Amígdala</b>	0.12	0.01	0.13	0.01	0.12	0.01	0.12	0.01
<b>Accumbens</b>	0.05	0.01	0.05	0.01	0.06	0.01	0.06	0.01

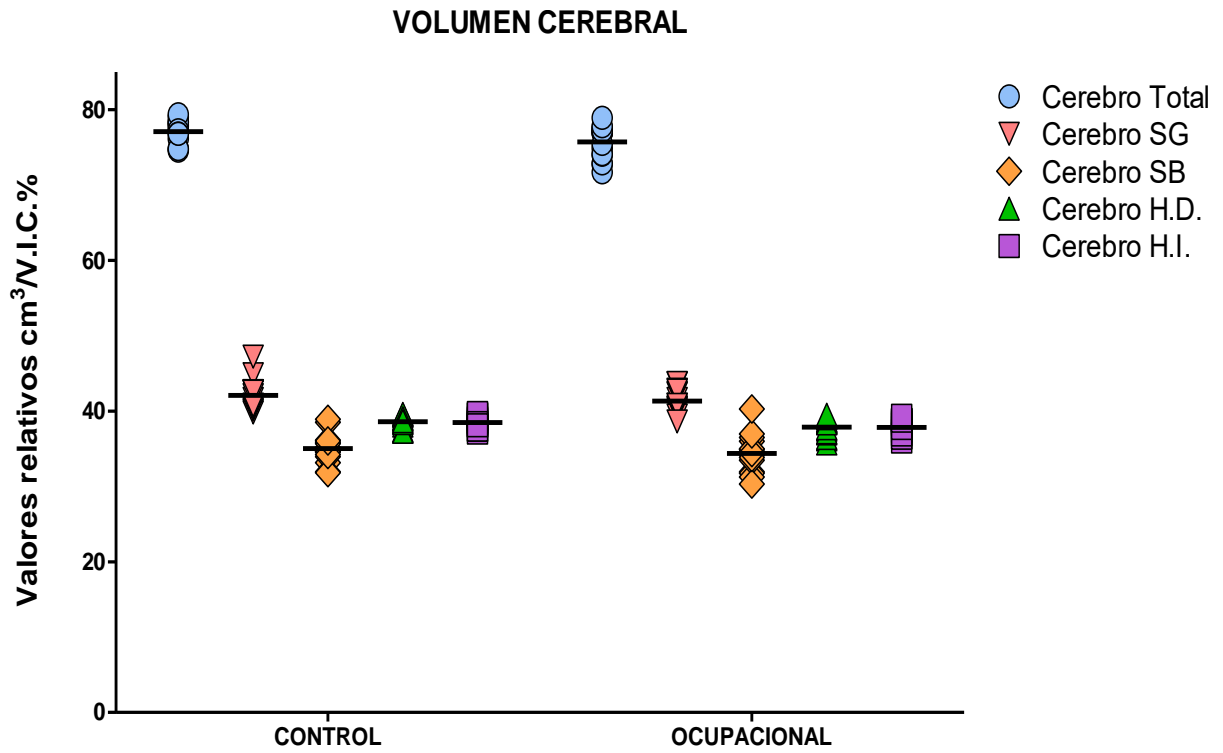
*Nota.* Promedios y medianas de los volúmenes de las estructuras cerebrales del grupo Ocupacional (n=15) y del grupo Control (n=15) evaluadas mediante VolBrain. **SB:** Sustancia Blanca, **SG:** Sustancia Gris, **D.E.:** Desviación Estándar, **R.I.Q.:** Rango Intercuartil. **V.I.C.:** Volumen intracraneal



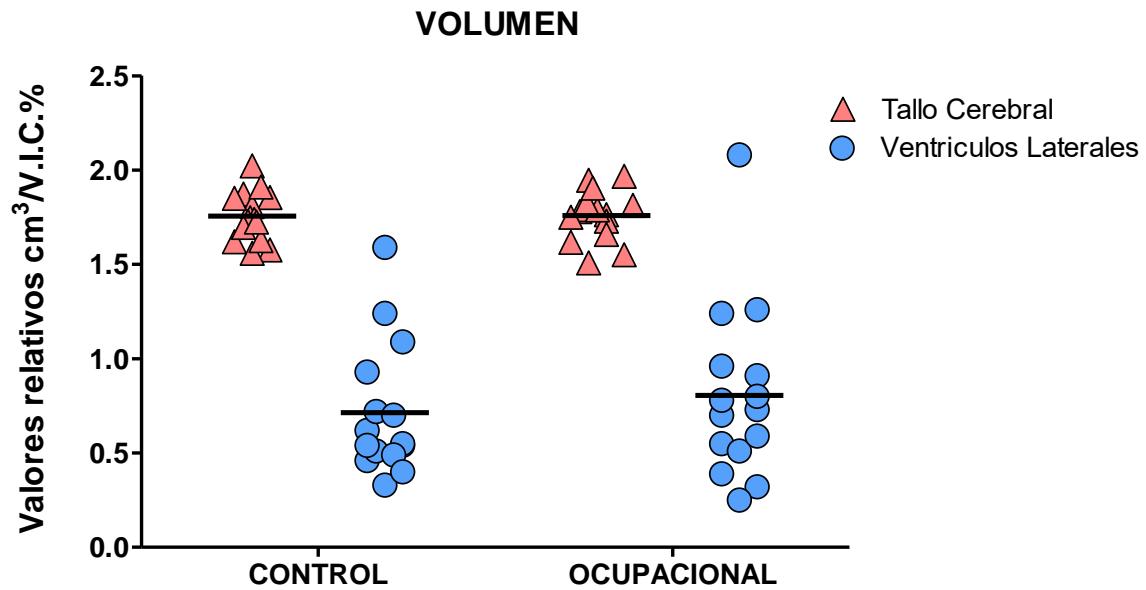
**Figura 5.** Distribuciones del volumen del liquido cefaloraquideo, la sustancia blanca y sustancia gris total de la cavidad intracraneal del grupo Ocupacional (n=15) y el grupo Control (n=15). **LCR:** Liquido cefaloraquideo **SB:** Sustancia Blanca, **SG:** Sustancia Gris.



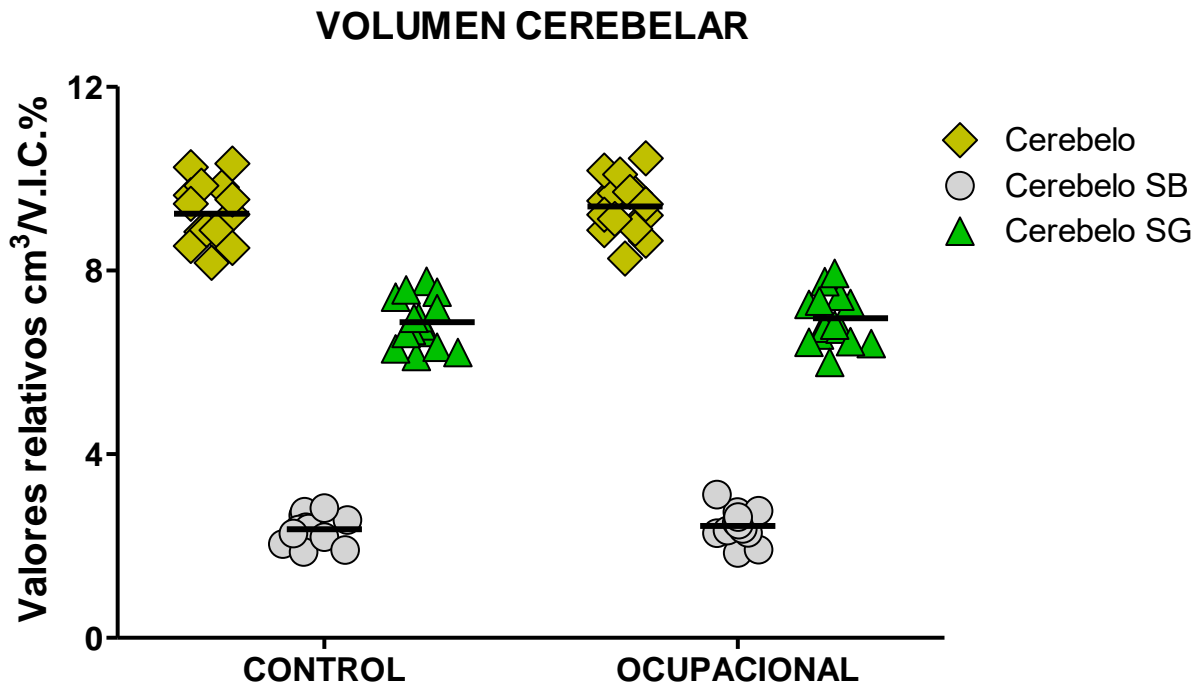
**Figura 6.** Distribuciones del volumen del volumen encefálico del grupo Ocupacional (n=15) y el grupo Control (n=15). **SB:** Sustancia Blanca, **SG:** Sustancia Gris.



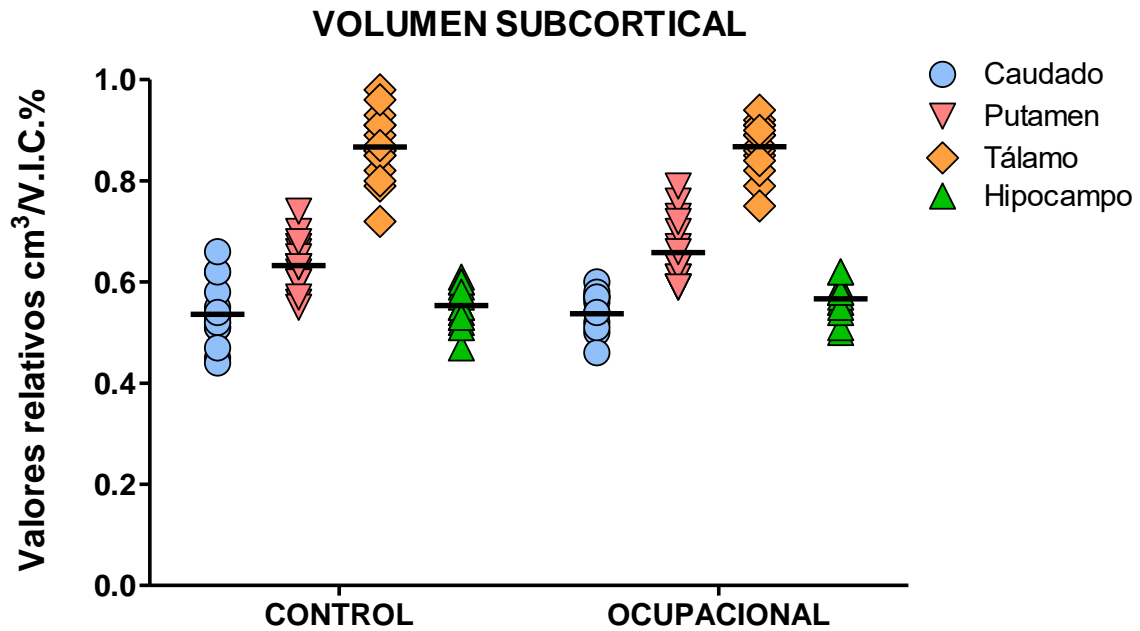
**Figura 7.** Distribuciones del volumen cerebral total, sustancia blanca cerebral, sustancia gris cerebral, hemisferio cerebral derecho y hemisferio cerebral izquierdo del grupo Ocupacional (n=15) y el grupo Control (n=15). **SB:** Sustancia Blanca, **SG:** Sustancia Gris, **H.D.:** Hemisferio Derecho, **H.I.:** Hemisferio Izquierdo.



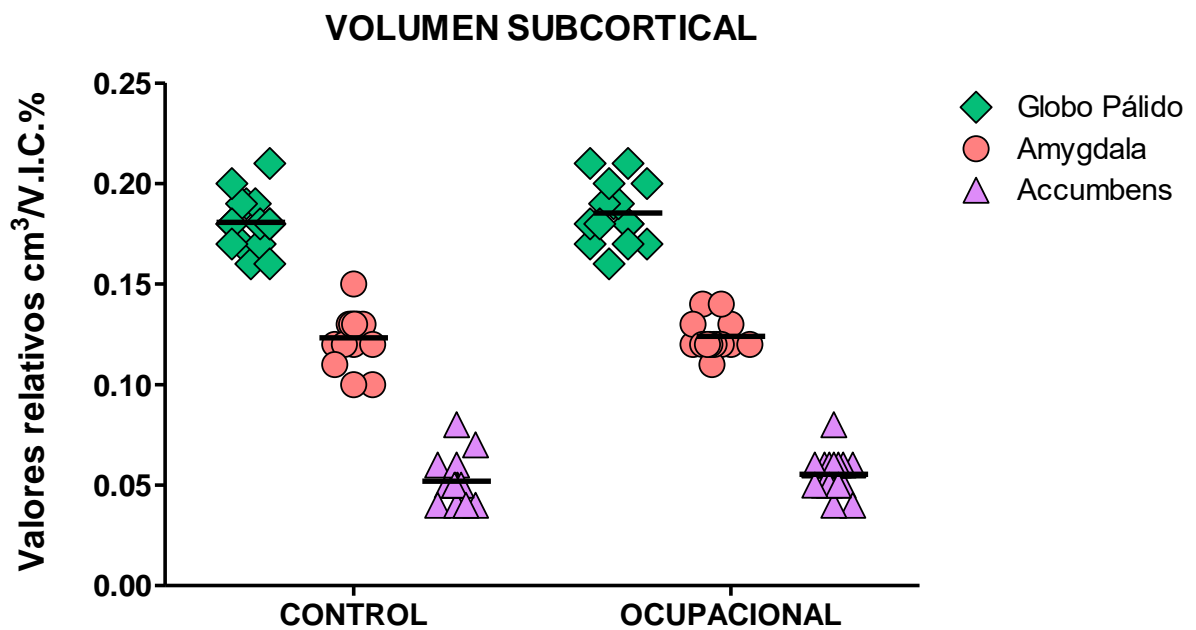
**Figura 8.** Distribuciones del volumen del tallo cerebral y los ventriculos laterales del grupo Ocupacional (n=15) y el grupo Control (n=15).



**Figura 9.** Distribuciones del volumen cerebelar total, la sustancia blanca cerebelar y la sustancia gris cerebelar del grupo Ocupacional (n=15) y el grupo Control (n=15). **SB:** Sustancia Blanca, **SG:** Sustancia Gris.



**Figura 10.** Distribuciones del volumen de estructuras subcorticales; caudado, putamen, tálamo e hipocampo, del grupo Ocupacional (n=15) y el grupo Control (n=15).



**Figura 11.** Distribuciones del volumen de estructuras subcorticales; globo pálido, amígdala, accumbens, del grupo Ocupacional (n=15) y el grupo Control (n=15).

## 15.2. CERES

Los resultados indicaron que existen diferencias estadísticamente significativas ( $p > .05$ ) entre el grupo ocupacionalmente expuesto a solventes y el grupo no expuesto en cuanto al promedio del *volumen total* ( $T_{(28)} = -2.201$ ,  $p = .036$ ), el volumen de la *sustancia gris* ( $T_{(28)} = -2.611$ ,  $p = .014$ ) y el *grosor cortical* ( $T_{(28)} = -2.168$ ,  $p = .038$ ) del *Lóbulo IV*. A su vez, se identificaron diferencias significativas en el *grosor cortical* ( $T_{(28)} = -2.250$ ,  $p = .032$ ) del *Lóbulo V* entre ambos grupos. Dichos resultados indican que el grupo ocupacionalmente expuesto a solventes presenta un mayor *volumen total* y de *sustancia gris*, así como de *grosor cortical* en el *Lóbulo IV* del cerebelo en comparación con el grupo control (Tabla 12; Figura 14 y 15). A su vez, el grupo ocupacional presenta un mayor *grosor cortical* del *Lóbulo V* del cerebelo en comparación con el grupo control (Tabla 12; Figura 16).

**Tabla 12.** Promedios y medianas de los volúmenes y el grosor cortical de las estructuras cerebelosas para cada grupo.

Estructura	CONTROL (n=15)				OCUPACIONAL (n=15)			
	VOLUMEN ESTANDARIZADO (cm <sup>3</sup> / V.I.C.% )							
	Media	± D.E.	Mediana	R.I.Q.	Media	± D.E.	Mediana	R.I.Q.
<b>Cerebelo</b>	8.77	0.78	8.80	1.14	8.95	0.57	8.86	0.87
<b>Cerebelo Hemisferio Derecho</b>	4.38	0.40	4.38	0.55	4.49	0.28	4.46	0.41
<b>Cerebelo Hemisferio Izquierdo</b>	4.39	0.39	4.42	0.58	4.45	0.29	4.40	0.46
<b>Lóbulo I-II</b>	0.01	0	0.01	0.002	0.01	0	0.01	0.001
<b>Lóbulo III</b>	0.10	0.02	0.10	0.02	0.10	0.02	0.10	0.02
<b>Lóbulo IV</b>	<b>0.33*</b>	0.05	0.31	0.07	<b>0.36*</b>	0.04	0.36	0.04
<b>Lóbulo V</b>	0.54	0.06	0.53	0.09	0.58	0.09	0.59	0.12
<b>Lóbulo VI</b>	1.16	0.15	1.13	0.18	1.19	0.12	1.22	0.09
<b>Crus I</b>	1.63	0.21	1.65	0.29	1.67	0.11	1.70	0.17
<b>Crus II</b>	1.19	0.25	1.10	0.36	1.12	0.11	1.14	0.16
<b>Lóbulo VII-B</b>	0.68	0.10	0.69	0.14	0.68	0.09	0.67	0.12

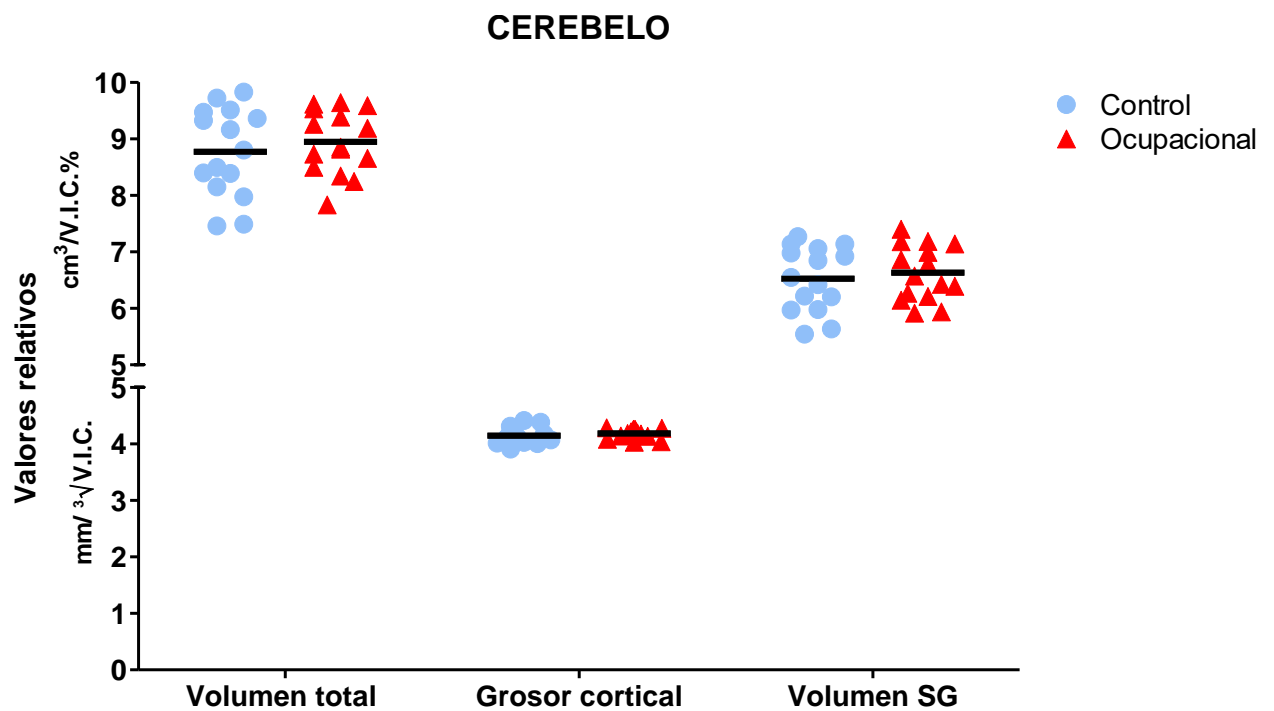
Lóbulo VIII-A	0.86	0.11	0.84	0.17	0.91	0.13	0.92	0.15
Lóbulo VIII-B	0.62	0.09	0.59	0.11	0.60	0.08	0.61	0.12
Lóbulo IX	0.46	0.07	0.46	0.06	0.48	0.07	0.45	0.08
Lóbulo X	0.08	0.01	0.08	0.01	0.08	0.01	0.08	0.01
Sustancia Gris Cerebelosa	6.52	0.57	6.55	0.92	6.63	0.49	6.57	0.82
Lóbulo I-II Sustancia Gris	0	0	0	0.001	0	0	0	0.001
Lóbulo III Sustancia Gris	0.07	0.01	0.07	0.01	0.07	0.02	0.07	0.01
Lóbulo IV Sustancia Gris	<b>0.28*</b>	0.04	0.27	0.05	<b>0.31*</b>	0.03	0.31	0.03
Lóbulo V Sustancia Gris	0.45	0.05	0.45	0.07	0.49	0.07	0.50	0.11
Lóbulo VI Sustancia Gris	1.03	0.13	1.03	0.16	1.07	0.11	1.09	0.08
Crus I Sustancia Gris	1.40	0.18	1.42	0.24	1.43	0.10	1.46	0.13
Crus II Sustancia Gris	1.02	0.21	0.95	0.30	0.95	0.10	0.96	0.13
Lóbulo VII-B Sustancia Gris	0.59	0.08	0.60	0.12	0.58	0.08	0.56	0.11
Lóbulo VIII-A Sustancia Gris	0.73	0.09	0.71	0.13	0.77	0.12	0.79	0.15
Lóbulo VIII-B Sustancia Gris	0.50	0.08	0.50	0.08	0.49	0.08	0.50	0.10
Lóbulo IX Sustancia Gris	0.35	0.05	0.34	0.05	0.35	0.05	0.35	0.06
Lóbulo X Sustancia Gris	0.08	0.01	0.07	0.009	0.07	0.01	0.07	0.01

GROSOR CORTICAL ESTANDARIZADO (mm /  $^3\sqrt{V.I.C.}$ )

	<i>Media</i>	$\pm$ D.E.	<i>Mediana</i>	<i>R.I.Q.</i>	<i>Media</i>	$\pm$ D.E.	<i>Mediana</i>	<i>R.I.Q.</i>
Cerebelo	4.14	0.15	4.12	0.18	4.18	0.08	4.19	0.10
Lóbulo I-II	1.23	0.27	1.18	0.31	1.29	0.28	1.31	0.36
Lóbulo III	2.86	0.25	2.90	0.26	2.86	0.33	2.89	0.38
Lóbulo IV	<b>4.30*</b>	0.14	4.30	0.15	<b>4.40*</b>	0.12	4.43	0.10
Lóbulo V	<b>4.30*</b>	0.14	4.29	0.13	<b>4.39*</b>	0.08	4.38	0.11
Lóbulo VI	4.44	0.14	4.45	0.17	4.51	0.07	4.50	0.08
Crus I	4.18	0.17	4.20	0.23	4.52	0.15	4.21	0.23
Crus II	4.09	0.20	4.08	0.21	4.09	0.17	4.14	0.23

Lóbulo VII-B	4.26	0.19	4.27	0.26	4.24	0.21	4.30	0.16
Lóbulo VIII-A	4.25	0.22	4.19	0.16	4.24	0.12	4.25	0.17
Lóbulo VIII-B	4.07	0.21	4.06	0.25	4.09	0.14	4.11	0.13
Lóbulo IX	3.24	0.30	3.25	0.44	3.21	0.23	3.16	0.37
Lóbulo X	2.15	0.29	2.09	0.49	2.15	0.23	2.16	0.23

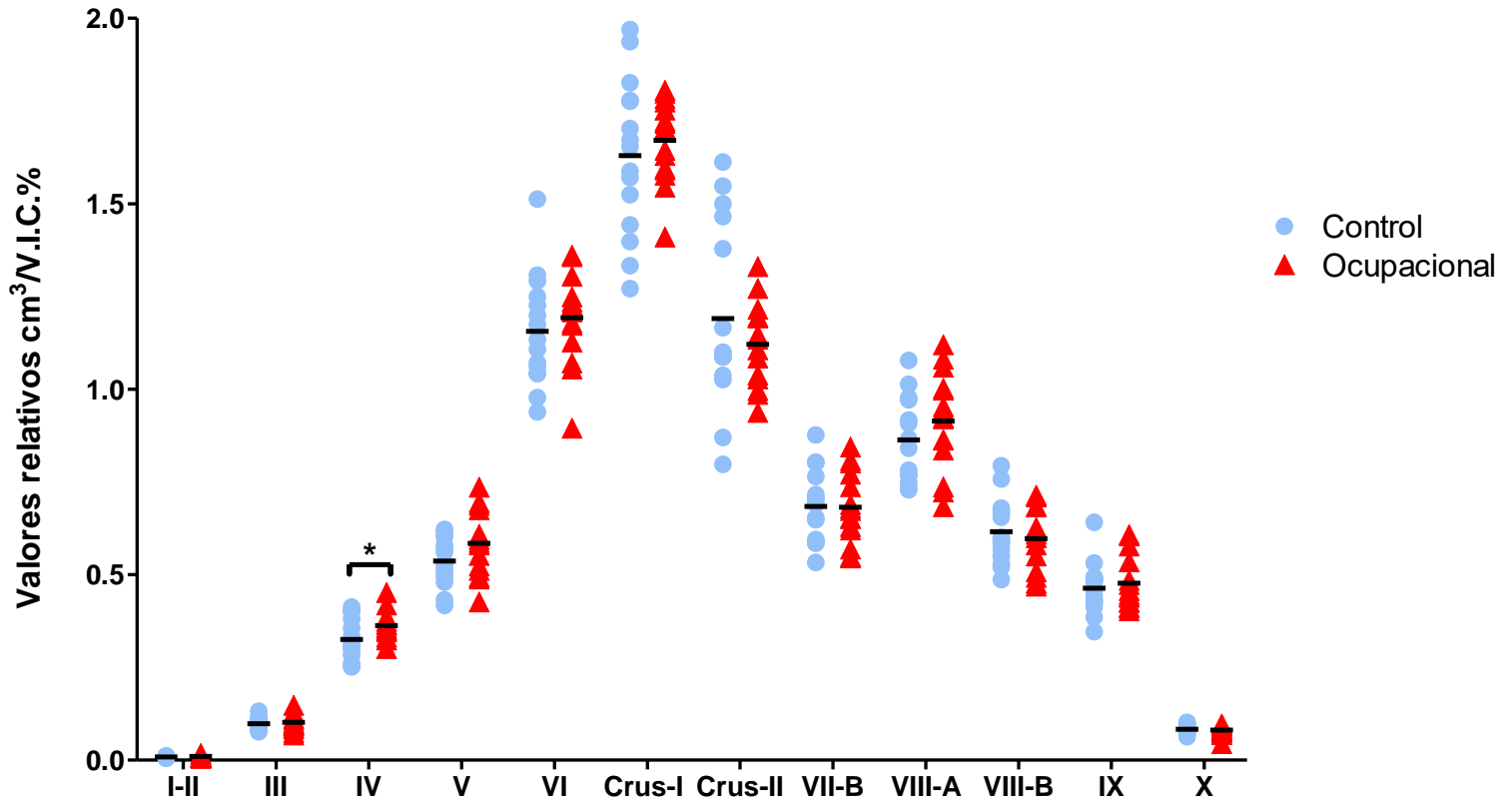
Nota. Promedios y medianas de los volúmenes de las estructuras cerebrales del grupo Ocupacional (n=15) y del grupo Control (n=15) evaluadas mediante VolBrain. **SB**: Sustancia Blanca, **SG**: Sustancia Gris, **D.E.**: Desviación Estándar, **R.I.Q.**: Rango Intercuartil. **V.I.C.**: Volumen intracraneal



**Figura 12.** Distribuciones del volumen total, el volumen de sustancia gris y el grosor cortical del cerebelo del grupo Ocupacional (n=15) y el grupo Control (n=15). **SG**: sustancia gris.

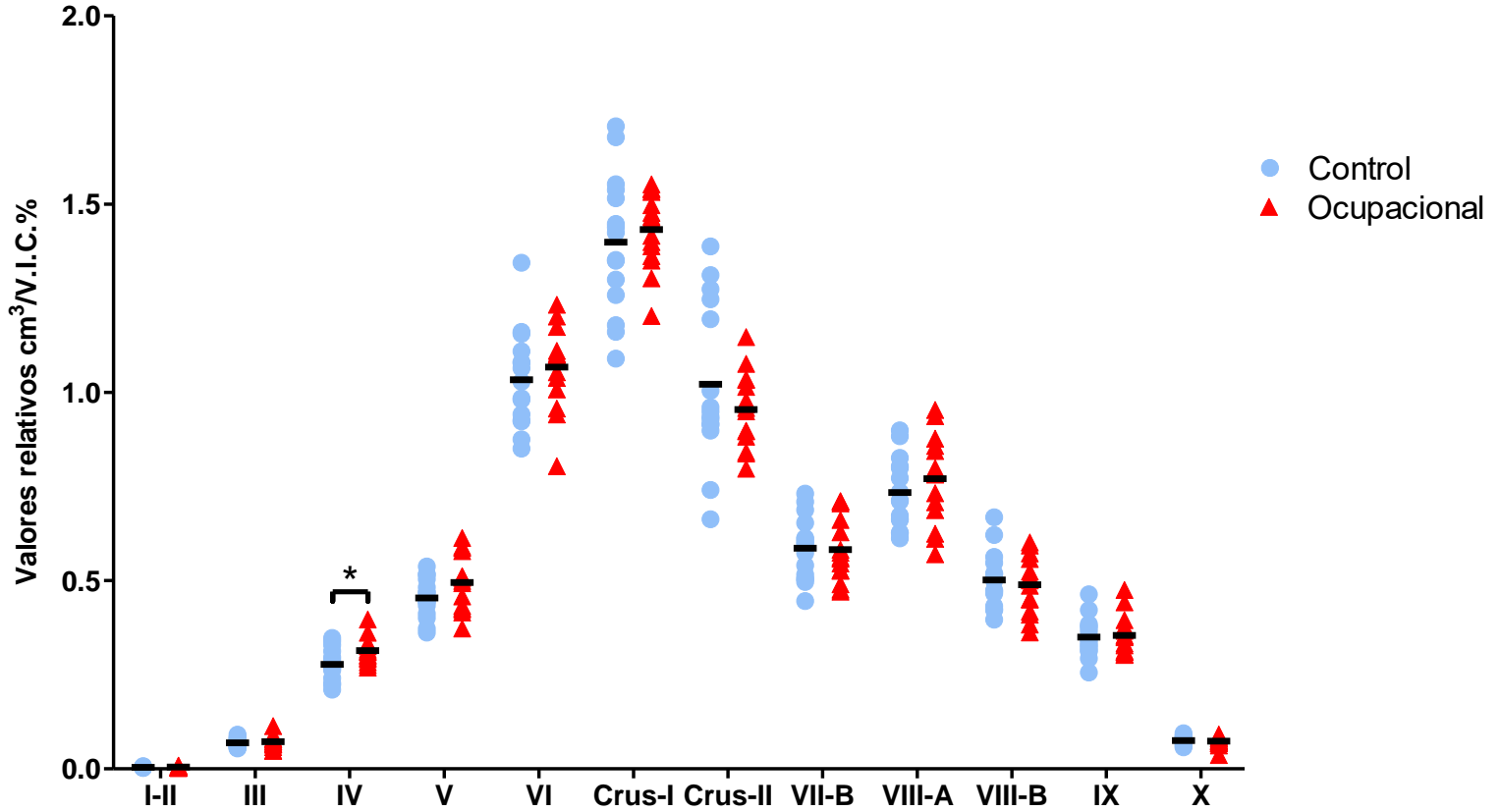


### VOLUMEN DE REGIONES CEREBELOSAS

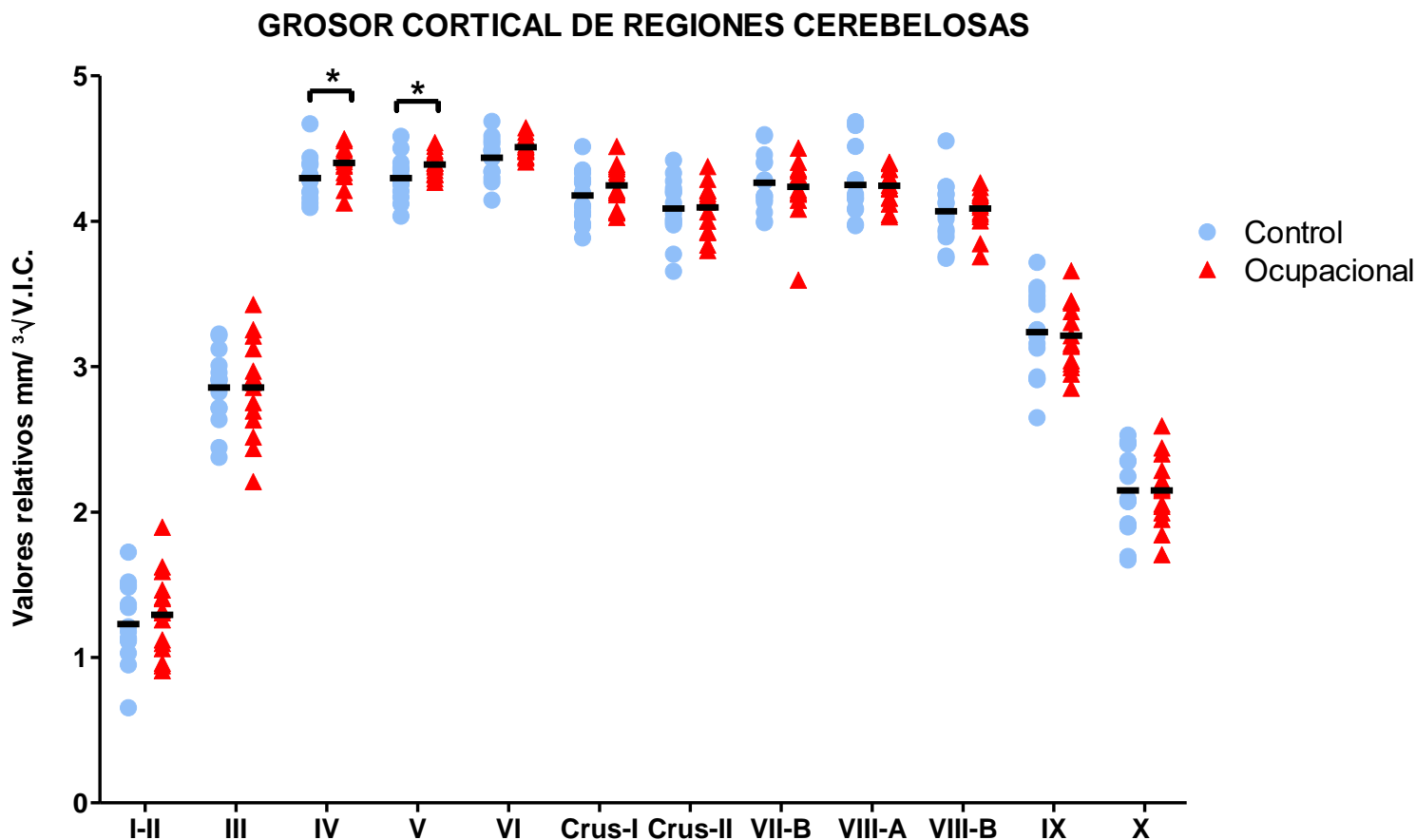


**Figura 13.** Distribuciones del volumen de los 12 lóbulos cerebelosos del grupo Ocupacional (n=15) y el grupo Control (n=15). El asterisco (\*) indica diferencias significativas ( $p < .05$ ) entre el volumen promedio de los grupos para el *Lóbulo IV* a partir de una T de Student para muestras independientes.

## VOLUMEN DE SUSTANCIA GRIS DE REGIONES CEREBELOSAS



**Figura 14.** Distribuciones del volumen de los 12 lóbulos cerebelosos del grupo Ocupacional (n=15) y el grupo Control (n=15). El asterisco (\*) indica diferencias significativas ( $p < .05$ ) entre el volumen promedio de la *sustancia gris* los grupos para el *Lóbulo IV* a partir de una T de Student para muestras independientes.



**Figura 15.** Distribuciones del grosor cortical de los 12 lóbulos cerebelosos del grupo Ocupacional (n=15) y el grupo Control (n=15). El asterisco (\*) indica diferencias significativas ( $p < .05$ ) entre el grosor cortical promedio de los grupos para el *Lóbulo IV* y el *Lóbulo V* a partir de una T de Student para muestras independientes.

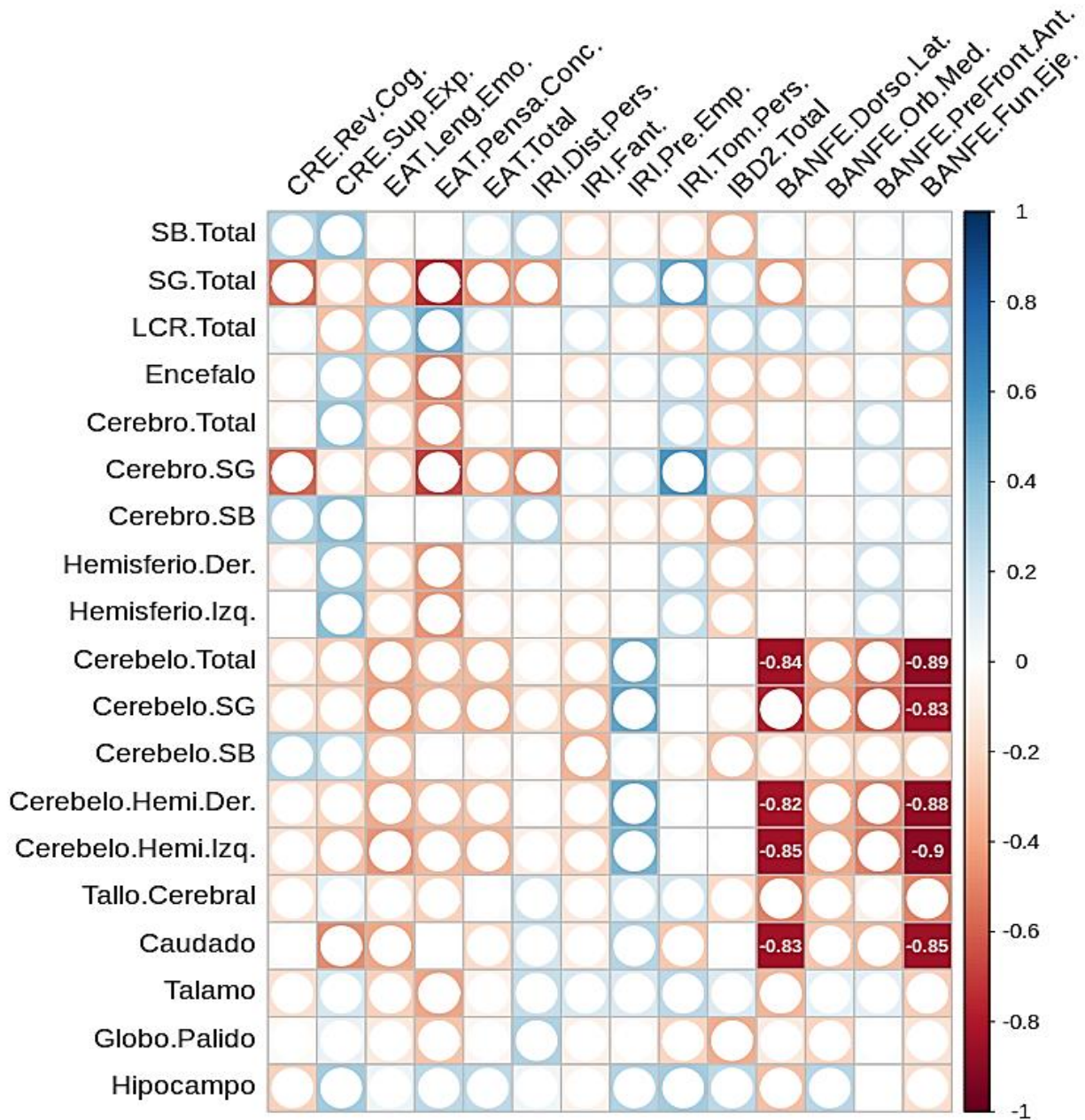
## 16. Resultados correlaciones

Dentro del grupo de personas expuestas ocupacionalmente a solventes volátiles se encontraron correlaciones negativas significativas entre el volumen total del *cerebelo* con las funciones del área *dorsolateral* ( $r = -.84$ ,  $p$ -ajust. = .026) y las *funciones ejecutivas globales* ( $r = -.89$ ,  $p$ -ajust. = .002) evaluadas a partir del BANFE. También, se encontraron correlaciones negativas significativas entre el volumen de la *sustancia gris cerebelosa* y las *funciones ejecutivas globales* ( $r = -.83$ ,  $p$ -ajust. = .027). A su vez, se encontró una correlación negativa significativa entre el volumen del *hemisferio derecho del cerebelo* con las funciones del área *dorsolateral* ( $r = -.82$ ,  $p$ -ajust. = .044) y las *funciones ejecutivas globales* ( $r = -.88$ ,  $p$ -ajust. = .002). Las

mismas correlaciones negativas se encontraron entre el *hemisferio izquierdo del cerebelo* con la *función dorsolateral* ( $r = -.85$ ,  $p\text{-ajust.} = .017$ ) y las *funciones ejecutivas globales* ( $r = -.90$ ,  $p\text{-ajust.} = .001$ ). De manera similar se encontraron correlaciones negativas significativas entre el volumen del *caudado* con las funciones del área *dorsolateral* ( $r = -.83$ ,  $p\text{-ajust.} = .031$ ) y las *funciones ejecutivas globales* ( $r = -.85$ ,  $p\text{-ajust.} = .018$ ) (Figura 17). Es importante mencionar que la *edad*, *escolaridad* y *tiempo de exposición a solventes* no mostraron correlaciones significativas con la volumetría encefálica y grosor cortical cerebeloso, así como con los parámetros psicométricos y neuropsicológicos.

Cabe destacar que para el grupo control no se encontraron correlaciones significativas entre los parámetros de la volumetría encefálica y de grosor cortical cerebeloso con las puntuaciones para cada uno de los factores psicométricos y neuropsicológicos evaluados.

## CORRELACIONES ENTRE VOLUMETRÍA CON PUNTAJES PSICOMÉTRICOS Y NEUROPSICOLÓGICOS



**Figura 16.** Matriz de correlación entre la volumetría de estructuras encefálicas con los puntajes psicometricos y neuropsicologicos obtenidos por el grupo Ocupacional (n=15). La escala de colores indica si la correlación es positiva (azul) o negativa (rojo). A partir de una prueba de correlación de Pearson con un ajuste de múltiples comparaciones se identificaron correlaciones negativas significativas ( $p < .05$ ) entre la volumetría del *Cerebelo* y el *Caudado* con las funciones ejecutivas globales y la función del área dorsolateral evaluada mediante el BANFE. Los cuadros rojos identifican las correlaciones significativas con los valores correspondientes al coeficiente de correlación de Pearson.

## 17. Discusión

### 17.1. Hallazgos neuropsicológicos y psicométricos

El desempeño de las funciones del área dorsolateral de la corteza prefrontal del grupo ocupacionalmente expuesto a solventes fue inferior en comparación al desempeño del grupo no expuesto a solventes. De acuerdo con Lázaro, Ostrosky y Lozano (2012) las funciones de dicha área están relacionada con capacidades cognitivas como: la memoria de trabajo visoespacial y verbal, la flexibilidad mental, la fluidez verbal, y la planeación visoespacial y secuencial. Dichos resultados son similares a otros estudios en neuropsicología que han encontrado que las personas expuestas ocupacionalmente a solventes presentan un menor desempeño en el procesamiento visoespacial y la fluidez verbal en comparación con un grupo no expuesto a solventes (Elofsson et al., 1980, Meyer-Baron et al., 2008, Hernández et al., 1999). A su vez, se ha encontrado que existe una menor actividad hemodinámica en regiones dorsolaterales de la corteza prefrontal en trabajadores expuestos ocupacionalmente a solventes en comparación con personas no expuestas, lo que se correlaciona positivamente con el desempeño de la memoria de trabajo (Tang et al., 2011). Sin embargo, la limitante de la mayoría de los estudios previamente mencionados es la aplicación de pruebas neuropsicológicas que carecen de procesos de estandarización y validación psicométrica. Además de que las funciones cognitivas evaluadas por dichas investigaciones se estudian de manera aislada y no como parte de un sistema de funciones relacionadas con procesos cognitivos complejos como lo son las funciones ejecutivas. En este sentido, la función del área dorsolateral en procesos de planeación y flexibilidad mental para cambiar de estrategias cognitivas dirigidas a la resolución de problemas presenta un desempeño disminuido en las personas expuestas ocupacionalmente a solventes en comparación con aquellas personas que no cuentan con antecedentes de exposición.

En el ámbito emocional, el grupo ocupacionalmente expuesto a solventes presentó mayores síntomas relacionados con la depresión en comparación al grupo control. Dichos resultados concuerdan con aquellos reportados por Morrow y colaboradores

(2000) y Escalona, Yanes y Feo (1993), quienes a través de estudios comparativos entre un grupo ocupacionalmente expuesto a solventes y un grupo control encontraron que existe una mayor incidencia en presentar trastornos depresivos en los participantes del grupo ocupacionalmente expuesto.

Por otro lado, es importante mencionar que los puntajes obtenidos por la mayoría de los participantes del grupo ocupacional en el presente estudio no sobrepasan el punto de corte que caracterizaría su sintomatología como una depresión moderada (Jurado et al. ,1998). En este sentido, aunque los participantes del grupo ocupacional presentan un mayor número de síntomas relacionados con la depresión en comparación con el grupo control, estos, en su mayoría, no cumplen con los criterios normativos para considerarse como una depresión moderada o severa que se caracterizaría por una incapacidad física y mental de realizar actividades cotidianas como consecuencia de la presencia de sintomatología depresiva (Sanz-Fernández, Gutiérrez, Geisteira-Santos, y García-Vera, 2014). Sin embargo, el grupo ocupacionalmente expuesto a solventes se encuentra en mayor riesgo de presentar una sintomatología depresiva de mayor gravedad que el grupo no expuesto a solventes volátiles.

En contraste con los resultados en la prevalencia de sintomatología depresiva, el grupo ocupacionalmente expuesto tiende a ejecutar mayores estrategias de regulación dirigidas al control cognitivo de la emoción en comparación con personas no expuestas. Estos resultados coinciden con otros estudios que reportan que las personas ocupacionalmente expuestas a solventes tienden a presentar menos reactividad emocional y expresiones de hostilidad, además de una tendencia al control de los impulsos y la conducta cuando se contrastan con personas no expuestas (Condray, Morrow, Steinhauer, Hodgson y Kelley, 2000; Hänninen, Eskelinen, Husman y Nurminen, 1976). A pesar de que dichos resultados contrastan con aquellos reportados en adolescentes consumidores de solventes, quienes tienden a presentar conductas impulsivas (Medina-Mora et al., 2015; Gonzalez-Olvera, 2019). Es importante señalar que los resultados con personas ocupacionalmente expuestas fueron reportados en adultos, lo cual podría indicar

que la edad es un factor que podría influir sobre el control cognitivo de la emoción dada la maduración de la corteza prefrontal, involucrada en dichas funciones (Arain et al., 2013). Estudios futuros involucrando población consumidora de solventes y población ocupacionalmente expuesta, con distintos rangos de edad, podría develar la influencia de la edad sobre el control cognitivo de la emoción entre dichas poblaciones.

La evaluación psicométrica también reveló resultados no esperados, en el sentido de que el grupo expuesto ocupacionalmente a solventes presenta una mayor tendencia a experimentar sentimientos de compasión por la desgracia de otros en comparación con sujetos no expuestos. Este hallazgo es contrario al reportado por Condray, Morrow, Steinhauer, Hodgson y Kelley (2000), quienes encontraron que pintores expuestos ocupacionalmente a solventes tienden a presentar trastornos de personalidad que se asocian a una carencia de habilidades empáticas. Sin embargo, cabe destacar que, a excepción del estudio previamente mencionado, son escasos los estudios enfocados en asociar la exposición a solventes con alteraciones en las capacidades socioafectivas como la empatía por lo que se enfatiza en la necesidad de realizar estudios complementarios en dichas capacidades en población expuesta ocupacionalmente a solventes. En este sentido, los resultados del presente estudio indicarían que las personas expuestas ocupacionalmente a solventes no presentan una afección en habilidades empáticas, en cambio, tienden a presentar mayor preocupación empática por la desgracia de otros.

### *17.2. Volumetría y grosor cortical cerebeloso*

A partir del método de análisis utilizado en este estudio (Tustison et al., 2014), el grosor cortical permite obtener información sobre cambios sutiles en la corteza encefálica a través de parámetros de distancia entre los límites de la sustancia blanca y la sustancia gris, donde el grosor se calcula para cada punto volumétrico dentro de la corteza (Hutton, De Vita, Ashburner, Deichmann, y Turner, 2008). Por otro lado, la volumetría permite obtener información del volumen de regiones encefálicas segmentadas mediante mapas estandarizados. Para el caso del



volumen de la sustancia gris, la volumetría es más sensible en obtener un parámetro de densidad de tejido que depende tanto del grosor cortical como del área de la superficie del tejido, tal es el caso del grado de girificación de la corteza (Hutton, Draganski, Ashburner, y Weiskopf, 2009). En este sentido, y contrario a las hipótesis planteadas, el grupo ocupacionalmente expuesto a solventes presenta un mayor volumen total y de sustancia gris, así como un aumento de grosor cortical en el Lóbulo IV del cerebelo en comparación con el grupo control. A su vez, el grupo ocupacional presenta un mayor grosor cortical del Lóbulo V del cerebelo en comparación con el grupo control.

Las funciones del Lóbulo IV del cerebelo están asociadas a representaciones motoras del pie y la mano (Küper et al., 2012; Diedrichsen, King, Hernandez-Castillo, Sereno, y Ivry, 2019), mientras que el Lóbulo V ha sido vinculado con representaciones motoras de los dedos durante tareas de *tapping*, y somatosensoriales, asociadas a tareas de discriminación sensorial (Stoodley y Schmahmann, 2008). A su vez, el incremento en el volumen de la sustancia gris en los lóbulos IV y V se ha asociado a habilidades de destreza y coordinación motriz en chefs de cocina gastronómica (Cerasa et al., 2017) y en montañistas experimentados (Di Paola, Caltagirone, y Petrosini, 2013).

En este sentido, el grupo ocupacionalmente expuesto presentaría mayores habilidades de coordinación y destreza motriz en comparación con el grupo control, lo que podría estar relacionado con los oficios de los participantes, como la serigrafía o la manufactura de calzado, donde la destreza manual es indispensable para el desempeño de su labor. Por tanto, los resultados del presente estudio contrastan con aquellos reportes basados en interpretación radiológica que señalan una atrofia cerebelosa generalizada como consecuencia de la exposición ocupacional a solventes (Juntunen, Hupli, Hernberg, y Luisto, 1980; Keski-Säntti, Mäntylä, Lamminen, Hyvärinen y Sainio, 2009). Sin embargo, una revisión crítica de 70 estudios sobre los efectos en el sistema nervioso central de población expuesta ocupacionalmente a solventes elaborada por Ridgway, Nixon, y Leach (2003) concluye que no existe evidencia clara de la presencia de daño orgánico en el

sistema nervioso central asociada a las propiedades toxicológicas de los solventes que pueda ser detectada por métodos de neuroimagen. De entre los argumentos que soportan sus conclusiones, se destaca que en la mayoría de los estudios no existe información sobre el tiempo de exposición a solventes volátiles, no se consideran variables como la edad y/o el consumo de alcohol durante el diseño de los criterios de exclusión o inclusión para los grupos de estudio, la carencia de métodos objetivos en el análisis de las imágenes cerebrales, así como nula o escasa información sobre el reclutamiento de los participantes, así como incongruencias entre los resultados de estudios con modelos animales y seres humanos.

Son escasos los estudios que toman en consideración las críticas de Ridway, Nixon, y Leach (2003), sobre todo en la implementación de técnicas de análisis de imágenes cerebrales con mayores criterios metodológicos de objetividad. Tal es el caso de los estudios llevados a cabo por Aydin y cols. (2009) y Hong y cols. (2014), quienes han implementado técnicas de análisis como la morfometría basada en voxeles y de segmentación volumétrica de regiones cerebrales. Sin embargo, dichos estudios se han implementado en población con antecedentes de abuso a solventes. En población ocupacional, destaca un único estudio, el elaborado por Haut y colaboradores (2006), quienes a través de una segmentación manual automatizada del cuerpo caloso de 31 trabajadores ferroviarios expuestos a solventes encontraron una disminución significativa en la rodilla del cuerpo caloso en comparación con un grupo control. A su vez, encontraron correlaciones volumétricas de dicha región con el tiempo de exposición a solventes y el desempeño en tareas cognitivas. En este sentido, el análisis morfométrico basado en voxeles implementado en el presente estudio no identificó diferencias entre el grupo ocupacionalmente expuesto a solventes y el grupo control, lo que indicaría que no existe diferencia entre la proporción de sustancia gris encefálica entre ambos grupos. Dicho resultado contrasta con la bibliografía previamente mencionada (Tabla 4) donde son consistentes los hallazgos referentes a atrofas corticales en población ocupacionalmente expuesta a solventes. La ausencia de hallazgos similares, en el presente estudio, podría explicarse debido a diferencias en el análisis de las imágenes cerebrales, donde los resultados reportados por los

estudios previamente mencionados, se basan en interpretaciones radiológicas susceptibles a interpretación y experiencia clínica de un experto, mientras que las técnicas de morfometría y volumetría se basan en programas de análisis semiautomatizados y especializados que implementan técnicas estadísticas susceptibles de identificar cambios sutiles en el tejido cerebral (Ashburner y Friston, 2000; Manjón y Coupé, 2016).

En términos generales, el presente estudio cubre ciertas críticas, como la exclusión de participantes con abuso de sustancias como tabaco o alcohol así como de sustancias ilícitas, el pareo entre los parámetros de edad y escolaridad entre los grupos de estudio, la determinación del tiempo de exposición para cada uno de los participantes, así como métodos de reclutamiento que incluyeron la visita a los lugares de trabajo de los participantes y la implementación de pruebas para descartar alteraciones psiquiátricas u otras comorbilidades. A su vez, es destacable que en este estudio se implementaron técnicas de análisis automatizados cuantitativos de la morfometría encefálica tanto al grupo ocupacionalmente expuesto a solventes como al grupo control. Los resultados obtenidos parecen coincidir con el análisis de Ridway, Nixon, y Leach (2003), en el sentido de que no existe evidencia de alteraciones morfométricas en las regiones cerebrales y cerebelosas de personas expuestas ocupacionalmente a solventes. En cambio, existe un aumento de volumen y grosor cortical en regiones del cerebelo que se especializan en la coordinación y destreza motriz que posiblemente se vincule con los oficios de las personas evaluadas en este estudio.

### *17.3. Correlaciones volumétricas con funciones ejecutivas*

Dentro del grupo de las personas expuestas ocupacionalmente a solventes se encontraron correlaciones negativas significativas entre el volumen total del cerebelo, así como de sus hemisferios izquierdo y derecho con las funciones del área dorsolateral y las funciones ejecutivas globales. También, se encontraron correlaciones negativas significativas entre el volumen de la sustancia gris cerebelosa con las funciones ejecutivas globales. De manera similar se encontraron

correlaciones negativas significativas entre el volumen del caudado con las funciones del área dorsolateral y las funciones ejecutivas globales.

El cerebelo es una estructura encefálica con múltiples conexiones anatómicas funcionales con la corteza cerebral, siendo una estructura con funcionalidad múltiple, un mismo circuito funcional implementa procesamientos para diferentes funciones cognitivas, entre ellas se encuentran las funciones ejecutivas (Diedrichsen, King, Hernandez-Castillo, Sereno, y Ivry, 2019). Dentro de estas conexiones anatómicas funcionales se encuentra entre el cerebelo con la región prefrontal dorsolateral involucrada en procesos de planeación, control y ejecución de conductas dirigidas a metas (Tyson, Lantrip, y Roth, 2014). En este sentido, es posible explicar las correlaciones entre las funciones del área dorsolateral con la volumetría del cerebelo, como de sus hemisferios derecho e izquierdo, en población expuesta ocupacionalmente a solventes. Por otro lado, se ha reportado que pacientes con lesiones cerebelosas hemisféricas muestran déficits en las funciones ejecutivas, específicamente en la capacidad para generar y comprobar hipótesis (Karatekin, Lazareff, y Asarnow, 2000). A su vez, se ha reportado que el volumen de la sustancia blanca cerebelosa de los lóbulos I a V predicen el desempeño en la resolución de problemas en personas con antecedentes de alcoholismo (Sullivan, 2003). A pesar de que en el ámbito de ocupación ocupacional a solventes existen evidencias de atrofias cerebelosas (Juntunen, Hupli, Hernberg, y Luisto, 1980; Keski-Säntti, Mäntylä, Lamminen, Hyvärinen y Sainio, 2009), no existen asociaciones entre dichas atrofias con las funciones ejecutivas de dicha población. En este sentido, en el presente estudio se encontraron correlaciones entre la volumetría total del cerebelo como de la sustancia gris cerebelosa con el desempeño en las funciones ejecutivas. Sin embargo, el sentido de la correlación es contraintuitiva a los hallazgos en los estudios previamente mencionados, donde se esperaría una disminución de la función ejecutiva, así como de las funciones del área dorsolateral en decremento de la volumetría cerebelosa.

La región subcortical del caudado se ha relacionado con procesos complejos como las funciones ejecutivas específicamente con procesos de flexibilidad mental,

planeación, evaluación y selección de esquemas de acciones dirigidos a resolver un problema, además de que dicha región tiene alta conectividad anatómica y funcional con la corteza prefrontal dorsolateral de la corteza (Grahn, Parkinson, y Owen, 2008). En ese sentido, un menor volumen del caudado se ha correlacionado con menor desempeño en tareas relacionadas con funciones ejecutivas como los procesos de flexibilidad y secuenciación cognitiva en pacientes con epilepsia de lóbulo temporal (Riley, Moore, Cramer y Lin, 2011) así como un menor control cognitivo en pacientes expuestos prenatalmente a alcohol (Fryer et al., 2012). Por otro lado, es importante mencionar el estudio realizado por Mana y colaboradores (2019), quienes, a través de un estudio de volumetría cerebral y evaluación neuropsicológica en 23 pacientes supervivientes a un evento agudo de intoxicación por la ingesta de metanol; un solvente polar, encontraron una disminución en el volumen del caudado en comparación con un grupo control, así como una asociación negativa del volumen con la capacidad para inhibir respuestas impulsivas. Dicho resultado, concuerda con los hallazgos del presente estudio donde existe una correlación negativa entre el volumen del caudado con las funciones ejecutivas, entre las que se encuentra la capacidad para inhibir respuestas impulsivas, y aquellos procesos del área prefrontal dorsolateral involucrados en la planeación, flexibilidad mental y de memoria de trabajo dirigidos a resolver problemas. Lamentablemente Mana y colaboradores (2019) no profundizan sobre dichos hallazgos atribuyendo la asociación de la volumetría del caudado con funciones inhibitorias sobre la corteza prefrontal para la inhibición de conductas impulsivas.

Existe evidencia sobre la relación del aumento del volumen de distintas regiones encefálicas en relación con diversas patologías, tal es el caso del aumento de la corteza cerebral en personas con predisposición genética a desarrollar el síndrome de Huntington (Paulsen et al., 2006), de hipertrofia en el vermis del cerebelo en personas con autismo (Courchesne et al., 1994) y aumento del volumen del lóbulo IX del cerebelo en pacientes con trastorno depresivo mayor (Depping et al., 2016). Sin embargo, los mecanismos neurobiológicos del aumento de volumen de distintas regiones encefálicas asociadas a distintas patologías no se han dilucidado

claramente, atribuyendo dichos aumentos volumétricos a posibles alteraciones en el neurodesarrollo de los individuos o a predisposiciones genéticas. Por tanto, los efectos de insultos ambientales, como lo es la exposición ocupacional a solventes, sobre el aumento del volumen del cerebelo parece ser contraintuitiva a los hallazgos de atrofia anteriormente mencionados. En este sentido, los hallazgos del estudio referentes a las correlaciones negativas entre el cerebelo con la función del área prefrontal dorsolateral y las funciones ejecutivas globales, requiere de mayores análisis para determinar los posibles mecanismos de dicha asociación. Dichos análisis podrían complementarse con técnicas de neuroimagen como el tensor de difusión, para indagar sobre integridad de las conexiones entre el cerebelo y la corteza prefrontal, así como de análisis de espectroscopía por resonancia magnética con el objetivo de analizar la integridad neuronal del cerebelo mediante la cuantificación de los metabolitos.

En cuanto al aumento del volumen en regiones relacionadas a los ganglios basales, destaca el estudio de Castelo, Courtney, Melrose, y Stern (2007) quienes reportan que el aumento en el volumen del putamen se correlaciona con un menor desempeño en la velocidad motriz en pacientes portadores del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). A su vez, la hipertrofia en regiones de los ganglios basales, como el caudado y el putamen, se ha reportado en personas con consumo crónico de cocaína, lo cual se asociado a una deficiencia dopaminérgica en dichas regiones como consecuencia del bloqueo de los transportadores de dopamina reduciendo su disponibilidad durante la comunicación neuronal (Jacobsen et al., 2001). Referente al abuso a solventes volátiles, como el tolueno, también se han encontrado deficiencias en la recaptura de dopamina en caudado y putamen (Papageorgiou, 2009). En trabajadores expuestos ocupacionalmente a solventes, es relevante el estudio llevado a cabo por Edling y cols. (1997) quienes a través de tomografía por emisión de positrones (PET) encontraron que existe una alta tasa de síntesis dopaminérgica en el putamen en comparación con un grupo de personas no expuestas. En este sentido, el hallazgo de la asociación entre un aumento del volumen del caudado en decremento de las funciones del área prefrontal dorsolateral y las ejecutivas globales puede atribuirse a una respuesta

compensatoria del volumen del caudado en términos de deficiencia dopaminérgica lo que impactaría en detrimento de procesos de planeación, flexibilidad mental y ejecución de conductas dirigidas a resolver problemas.

#### 17.4. *Limitaciones*

Las limitaciones del presente estudio concuerdan con los señalamientos críticos de Ridway, Nixon y Leach (2003). En este sentido, no se encontraron correlaciones entre el tiempo de exposición con el volumen cerebral y las pruebas psicométricas y neuropsicológicas aplicadas, lo cual podría deberse al amplio rango de exposición que tuvieron los participantes; 3 años a 34 años, y la heterogeneidad de las ocupaciones de los participantes lo que los expone a distintos ambientes de trabajo, así como distintos tipos de solventes orgánicos. A su vez, no se consideró la recopilación de datos cuantitativos relacionados con mediciones de las partículas de solventes volátiles esparcidos en el ambiente de trabajo, lo que puede otorgar datos adicionales sobre características específicas de exposición debidas al ejercicio de distintos oficios. Por otro lado, no se implementaron estudios metabólicos o clínicos para verificar intoxicación debida a solventes sobre el organismo de los participantes. Dicha información podría haber otorgado un perfil clínico más especializado sobre el daño orgánico causado por la exposición ocupacional a dichas sustancias y otorgar un criterio de selección más robusto para aquellos participantes que mostraran signos de intoxicación por solventes. En este sentido los criterios de exposición se basaron en los reportes subjetivos de los participantes, así como de la sintomatología relacionada con su exposición, lo cual pudo haber creado un sesgo en la selección de los participantes, careciendo de métodos cuantitativos de selección como los anteriormente mencionados.

A su vez, es importante mencionar el estudio de revisión elaborado por Keski-Säntti, Kaukiainen, Hyvärinen, y Sainio (2010), quienes elaboraron un análisis retrospectivo de 129 casos de pacientes finlandeses diagnosticados con encefalopatía causada por exposición ocupacional a solventes, encontrando que las alteraciones a nivel cerebral y cognitivo son más comunes en personas con un mínimo de 20 años de exposición y en trabajadores por arriba de los 45 años. En este sentido, las personas

expuestas ocupacionalmente en el presente estudio tuvieron un promedio de 13.6 años de exposición, mientras que la edad promedio fue de 31.53, lo cual pudo repercutir sobre la ausencia de deterioro encefálico.

Por otro lado, los hallazgos del aumento de volumen y grosor cortical en regiones cerebelosas especializadas en habilidades motoras en el grupo ocupacional pudieron haberse controlado con la selección de un grupo control con oficios que requiriesen habilidades motoras similares y que no requiriesen la exposición o el uso de solventes para el desempeño de la actividad. A su vez, un análisis sobre diferencias debidas al género hubiera proporcionado información adicional sobre efectos diferenciados de la exposición ocupacional a solventes sobre la morfometría cerebral, así como, las funciones cognitivas y emocionales.

## **18. Conclusiones**

El presente estudio confirmó las hipótesis sobre deficiencias en el ámbito cognitivo de personas con exposición ocupacional a solventes volátiles en aquellas funciones ejecutivas relacionadas con la memoria de trabajo, flexibilidad mental y la planeación de conductas dirigidas a la resolución de problemas. A su vez, en el ámbito emocional, se confirmó una mayor tendencia a experimentar síntomas depresivos, así como mayor autorregulación emocional en las personas expuestas ocupacionalmente a solventes en comparación con un grupo no expuesto. Sin embargo, se encontraron resultados no esperados en el ámbito afectivo de las personas con exposición ocupacional a solventes volátiles, quienes presentan una mayor tendencia a experimentar sentimientos de compasión por la desgracia de otros en comparación con aquellas personas no expuestas.

En cuanto a la morfometría cerebral, no se encontraron alteraciones encefálicas en personas expuestas ocupacionalmente a solventes y, contrario a las hipótesis planteadas, se encontró un aumento en el volumen y grosor cortical del lóbulo IV, así como del grosor cortical del lóbulo V del cerebelo, posiblemente debidas a los oficios que ejercen las personas evaluadas en este estudio que se caracterizan por ser actividades laborales que requieren de habilidades y destrezas motoras especializadas.



Finalmente, se encontraron correlaciones entre la volumetría cerebelosa y la región subcortical del caudado con el desempeño de las funciones ejecutivas globales, entre las que destacan aquellas capacidades que requieren la implementación de estrategias de planeación, flexibilidad mental, y memoria de trabajo dirigidas a la resolución de problemas.

## 19. Referencias

- Al-Hajri, Z., & Del Bigio, M. R. (2010). Brain damage in a large cohort of solvent abusers. *Acta Neuropathologica*, 119(4), 435-445.
- Andersson, M. , Jenkinson and S. Smith, (2007). Non-linear registration, aka Spatial normalization. FMRIB technical report TR07JA2 from [www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/techrep](http://www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/techrep).
- Angerer, J. (1985). Occupational chronic exposure to organic solvents XII. O-cresol excretion after toluene exposure. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 56(4), 323-328.
- Arain, M., Haque, M., Johal, L., Mathur, P., Nel, W., Rais, A., ... & Sharma, S. (2013). Maturation of the adolescent brain. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 9, 449.
- Arlie-Søborg, P., Henriksen, L., Gade, A., Gyldensted, C., & Paulson, O. B. (1982). Cerebral blood flow in chronic toxic encephalopathy in house painters exposed to organic solvents. *Acta Neurologica Scandinavica*, 66(1), 34-41.
- Armony, J. L., Trejo-Martínez, D., & Hernández, D. (2012). Resonancia magnética funcional (RMf): principios y aplicaciones en neuropsicología y neurociencias cognitivas. *Neuropsicología Latinoamericana*, 4(2).
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage*, 11(6), 805-821.
- Attarchi, M. S., Labbafinejad, Y., & Mohammadi, S. (2010). Occupational exposure to different levels of mixed organic solvents and colour vision impairment. *Neurotoxicology and teratology*, 32(5), 558-562.

- Aydin, K., Kircan, S., Sarwar, S., Okur, O., & Balaban, E. (2009). Smaller gray matter volumes in frontal and parietal cortices of solvent abusers correlate with cognitive deficits. *American Journal of Neuroradiology*, *30*(10), 1922-1928.
- Aydin, K., Sencer, S., Demir, T., Ogel, K., Tunaci, A., & Minareci, O. (2002). Cranial MR findings in chronic toluene abuse by inhalation. *American Journal of Neuroradiology*, *23*(7), 1173-1179.
- Bale, A. S., Tu, Y., Carpenter-Hyland, E. P., Chandler, L. J., & Woodward, J. J. (2005). Alterations in glutamatergic and gabaergic ion channel activity in hippocampal neurons following exposure to the abused inhalant toluene. *Neuroscience*, *130*(1), 197-206.
- Balster, R. L., Cruz, S. L., Howard, M. O., Dell, C. A., & Cottler, L. B. (2009). Classification of abused inhalants. *Addiction*, *104*(6), 878-882.
- Bayil, S., Cicek, H., Cimenci, I., & Hazar, M. (2008). How volatile organic compounds affect free radical and antioxidant enzyme activity in textile workers. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*, *59*(4), 283-287.
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *56*(6), 893
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *Beck depression inventory-II*. *San Antonio*, *78*(2), 490-498.
- Beckstead, M. J., Weiner, J. L., Eger, E. I., Gong, D. H., & Mihic, S. J. (2000). Glycine and  $\gamma$ -aminobutyric acidA receptor function is enhanced by inhaled drugs of abuse. *Molecular pharmacology*, *57*(6), 1199-1205.
- Bernsen, H. J., Verhagen, W. I. M., de Bijl, M. A., & Heerschap, A. (1992). Magnetic resonance studies on brain dysfunction induced by organic solvents. *Acta Neurologica Belgica*, *92*(4), 207-214.
- Brailowsky, S. (1995). *Las sustancias de los sueños: Neuropsicofarmacología*. México: Fondo de Cultura Económica.
- Cairney, S., O'Connor, N., Dingwall, K. M., Maruff, P., Shafiq-Antonacci, R., Currie, J., & Currie, B. J. (2013). A prospective study of neurocognitive changes 15 years after chronic inhalant abuse. *Addiction*, *108*(6), 1107-11.

- Campos-Ordóñez, T., & González-Pérez, O. (2016). Cyclohexane, a Potential Drug of Abuse with Pernicious Effects on the Brain. *Frontiers in Pharmacology*, *6*, 291.
- Castelo, J. M. B., Courtney, M. G., Melrose, R. J., & Stern, C. E. (2007). Putamen hypertrophy in nondemented patients with human immunodeficiency virus infection and cognitive compromise. *Archives of Neurology*, *64*(9), 1275–1280. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.9.1275>
- Cerasa, A., Sarica, A., Martino, I., Fabbriatore, C., Tomaiuolo, F., Rocca, F., Caracciolo, M., Quattrone, A. (2017). Increased cerebellar gray matter volume in head chefs. *PLoS ONE*, *12*(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171457>
- Chouinard, P. A., & Paus, T. (2006). The primary motor and premotor areas of the human cerebral cortex. *The Neuroscientist*, *12*(2), 143-152.
- Condray, R., Morrow, L. A., Steinhauer, S. R., Hodgson, M., & Kelley, M. (2000). Mood and behavioral symptoms in individuals with chronic solvent exposure. *Psychiatry Research*, *97*(2-3), 191-206.
- Courchesne, E., Saitoh, O., Yeung-Courchesne, R., Press, G. A., Lincoln, A. J., Haas, R. H., & Schreibman, L. (1994). Abnormality of cerebellar vermal lobules VI and VII in patients with infantile autism: identification of hypoplastic and hyperplastic subgroups with MR imaging. *American journal of Roentgenology*, *162*(1), 123-130.
- Cruz, S. L. (2018). Inhalant misuse management. The experience in Mexico and a literature review. *Journal of Substance Use*, *23*(5), 485-491.
- Cruz, S. L., Balster, R. L., & Woodward, J. J. (2000). Effects of volatile solvents on recombinant N-methyl-D-aspartate receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *British Journal of Pharmacology*, *131*(7), 1303-1308.
- Cruz, S. L., Mirshahi, T., Thomas, B., Balster, R. L., & Woodward, J. J. (1998). Effects of the Abused Solvent Toluene on Recombinant N-Methyl-d-Aspartate and non-N-Methyl-d-Aspartate Receptors Expressed in *Xenopus* Oocytes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *286*(1), 334-340.

- Cruz, S. L., Rivera-García, M. T., & Woodward, J. J. (2014). Review of toluene action: clinical evidence, animal studies and molecular targets. *Journal of Drug and Alcohol Research*, 3.
- Davis, M. H. (1980). A multidimensional approach to individual difference in empathy. *In JSAS Catalog of Selected Documents in Psychology*, 10, 85.
- Delgado, M. R., Locke, H. M., Stenger, V. A., & Fiez, J. A. (2003). Dorsal striatum responses to reward and punishment: effects of valence and magnitude manipulations. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 3(1), 27-38.
- Depping, M. S., Wolf, N. D., Vasic, N., Sambataro, F., Hirjak, D., Thomann, P. A., & Wolf, R. C. (2016). Abnormal cerebellar volume in acute and remitted major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 71, 97–102. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.06.005>
- Di Paola, M., Caltagirone, C., & Petrosini, L. (2013). Prolonged rock climbing activity induces structural changes in cerebellum and parietal lobe. *Human Brain Mapping*, 34(10), 2707–2714. <https://doi.org/10.1002/hbm.22095>
- Dick F. D. (2006). Solvent neurotoxicity. *Occupational and environmental medicine*, 63(3), 221-6, 179.
- Diedrichsen, J., King, M., Hernandez-Castillo, C., Sereno, M., & Ivry, R. B. (2019). Universal transform or multiple functionality? understanding the contribution of the human cerebellum across task domains. *Neuron*, 102(5), 918-928.
- Dingwall, K. M., Lewis, M. S., Maruff, P., & Cairney, S. (2010). Assessing cognition following petrol sniffing for Indigenous Australians. *Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 44(7), 631-639.
- Douaud, G., Smith, S., Jenkinson, M., Behrens, T., Johansen-Berg, H., Vickers, J., James, S., Voets, N., Watkins, K., Matthews, P.M., James, A. (2007). Anatomically related grey and white matter abnormalities in adolescent-onset schizophrenia. *Brain*, 130, 2375-2386.
- Dundaroz, M. R., Turkbay, T., Akay, C., Sarici, S. U., Aydin, A., Denli, M., & Gokcay, E. (2003). Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in adolescents with inhalant abuse. *Turkish Journal of Pediatrics*, 45(1), 43-45.

- Edling, C., Hellman, B., Arvidson, B., Andersson, J., Hartvig, P., Lilja, A., Valind, S. & Långström, B. (1997). Do organic solvents induce changes in the dopaminergic system? Positron emission tomography studies of occupationally exposed subjects. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 70(3), 180-186.
- Elofsson, S., Gamberale, F., Hindmarsh, T., Iregren, A., Isaksson, A., Johnsson, I., Knave, B., Lydahl, E., Mindus, P., Persson, H., Philipson, B., Steby, M., Struwe, G., Söderman, E., Wennberg, A. & Widén, L. (1980). Exposure to organic solvents: A cross-sectional epidemiologic investigation on occupationally exposed car and industrial spray painters with special reference to the nervous system. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 6(4), 239-273.
- Escalona, E., Yanes, L., y Feo, O. (1993). Diagnóstico precoz de alteraciones neuro psicológico de trabajadores expuestos a solventes orgánicos. *Salud de los Trabajadores*, 1(1), 15-23.
- Estrada, C. (2013). Impacto del uso abusivo de inhalables en las funciones neuropsicológicas en población menor de edad en proceso de rehabilitación. 2012-2013. Tesis Doctoral. Universidad Nacional de Colombia.
- Ford, J. B., Sutter, M. E., Owen, K. P., & Albertson, T. E. (2014). Volatile substance misuse: an updated review of toxicity and treatment. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 46(1), 19-33.
- Fryer, S. L., Mattson, S. N., Jernigan, T. L., Archibald, S. L., Jones, K. L., & Riley, E. P. (2012). Caudate volume predicts neurocognitive performance in youth with heavy prenatal alcohol exposure. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 36(11), 1932-1941.
- Gallegos-Cari, A., López-Brambila, M. A., Camacho-Solís, R. E., & Mendoza-Meléndez, M. A. (2014). Inhalables y otras aspiraciones. *Ciencia-Academia Mexicana de Ciencias*, 65(1), 50-61.
- González-Olvera, J. J. (2019). Perfil clínico y conductual de jóvenes usuarios de inhalables. *Actas Esp Psiquiatr*, 47(5), 171-8.

- Good, C.D., Johnsruide, I.S., Ashburner, J., Henson, R.N., Friston, K.J., Frackowiak, R.S. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage*, 14, 21-36.
- Graham, J., Haidt, J., & Nosek, B. A. (2009). Liberals and conservatives rely on different sets of moral foundations. *Journal of Personality and Social Psychology*, 96(5), 1029.
- Grahn, J. A., Parkinson, J. A., & Owen, A. M. (2008). The cognitive functions of the caudate nucleus. *Progress in Neurobiology*, 86(3), 141-155, doi:10.1016/j.pneurobio.2008.09.004
- Gross, J. J., & John, O. P. (2003). Individual differences in two emotion regulation processes: implications for affect, relationships, and well-being. *Journal of Personality and Social Psychology*, 85(2), 348.
- Hänninen, H., Eskelinen, L., Husman, K. A. J., & Nurminen, M. (1976). Behavioral effects of long-term exposure to a mixture of organic solvents. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 240-255.
- Haut, M. W., Kuwabara, H., Ducatman, A. M., Hatfield, G., Parsons, M. W., Scott, A., Morrow, L. A. (2006). Corpus Callosum Volume in Railroad Workers With Chronic Exposure to Solvents. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 48(6), 615–624. doi:10.1097/01.jom.0000205211.67120.23
- Hernández, P. A., Franco, G., Alcántara, S. M., Elío, M. N., Villegas, J., y Ramírez, I. M. (1999). Evaluación psicológica en trabajadores expuestos a tolueno en una empresa mexicana de autopartes. *Salud de los Trabajadores*, 7(1), 5-14.
- Holm, S. (1979). A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scandinavian Journal of Statistics*, 6, 65–70. <http://www.jstor.org/stable/4615733>.
- Hong, S. B., Choi, E. J., Kim, H. H., Suh, J. E., Takagi, M. J., Lubman, D. I., Kim, J., Kim, C., Yi, C. & Yücel, M. (2014). Decreased thalamic volumes in adolescent inhalant users from Korea and Australia. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 15(8), 636-640.

- Hussein, A., Abdalla, M., Hussein, J., Shousha, W., & Mohamed, A. (2008). Antioxidants in shoe-makers exposed to organic solvents. *Journal of Applied Science Research*, *4*, 1107-1117.
- Hutton, C., De Vita, E., Ashburner, J., Deichmann, R., & Turner, R. (2008). Voxel-based cortical thickness measurements in MRI. *Neuroimage*, *40*(4), 1701-1710.
- Hutton, C., Draganski, B., Ashburner, J., & Weiskopf, N. (2009). A comparison between voxel-based cortical thickness and voxel-based morphometry in normal aging. *NeuroImage*, *48*(2), 371–380. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.06.043>
- Ikeda, M., & Tsukagoshi, H. (1990). Encephalopathy due to toluene sniffing. *European Neurology*, *30*(6), 347-349.
- Inoue, O., Seiji, K., Watanabe, T., Kasahara, M., Nakatsuka, H., Yin, S., Li, G., Cai, S., Ji, C., & Ikeda, M. (1988). Mutual metabolic suppression between benzene and toluene in man. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, *60*(1), 15-20.
- Jacobsen, L. K., Giedd, J. N., Gottschalk, C., Kosten, T. R., & Krystal, J. H. (2001). Quantitative morphology of the caudate and putamen in patients with cocaine dependence. *American Journal of Psychiatry*, *158*(3), 486-489.
- Juntunen, J., Hupli, V., Hernberg, S., & Luisto, M. (1980). Neurological picture of organic solvent poisoning in industry. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, *46*(3), 219-231.
- Jurado, S., Villegas, M. E., Méndez, L., Rodríguez, F., Loperena, V., & Varela, R. (1998). La estandarización del Inventario de Depresión de Beck para los residentes de la Ciudad de México. *Salud mental*, *21*(3), 26-31.
- Kalivas, P. W., & O'Brien, C. (2008). Drug Addiction as a Pathology of Staged Neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology*, *33*(1), 166-180. [doi:10.1038/sj.npp.1301564](https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301564)
- Kamijima, M., Shibata, E., Tanaka, H., Ichihara, G., & Takeuchi, Y. (2000). Chronic Occupational Exposure to Organic Solvents and Magnetic Resonance Signal

- Changes in the Brain White Matter—A Case Report—. *Journal of Occupational Health*, 42(1), 47-49.
- Kamran, S., & Bakshi, R. (1998). MRI in chronic toluene abuse: low signal in the cerebral cortex on T2-weighted images. *Neuroradiology*, 40(8), 519-521.
- Karatekin, C., Lazareff, J. A., & Asarnow, R. F. (2000). Relevance of the cerebellar hemispheres for executive functions. *Pediatric neurology*, 22(2), 106-112.
- Keski-Säntti, P., Kaukiainen, A., Hyvärinen, H. K., & Sainio, M. (2010). Occupational chronic solvent encephalopathy in Finland 1995–2007: incidence and exposure. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 83(6), 703-712.
- Keski-Säntti, P., Mäntylä, R., Lamminen, A., Hyvärinen, H. K., & Sainio, M. (2009). Magnetic resonance imaging in occupational chronic solvent encephalopathy. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 82(5), 595.
- Korman, M., Matthews, R. W., & Lovitt, R. (1981). Neuropsychological effects of abuse of inhalants. *Perceptual and Motor Skills*, 53(2), 547-553.
- Lázaro, J., Ostrosky, F., & Lozano, A. (2012). *Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales-2*. Manual Moderno: México.
- Leira, H. L., Myhr, G., Nilsen, G., & Dale, L. G. (1992). Cerebral magnetic resonance imaging and cerebral computerized tomography for patients with solvent-induced encephalopathy. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 68-70.
- Löf A, Wigaeus Hjelm E, Colmsjö A, Lundmark BO, Norström A, Sato A (1993) Toxicokinetics of toluene and urinary excretion of hippuric acid after human exposure to 2H8-toluene. *Occupational and Environmental Medicine*, 50(1):55–59.
- Loomis, D., Guyton, K. Z., Grosse, Y., El Ghissassi, F., Bouvard, V., Benbrahim-Tallaa, L., ... & Straif, K. (2017). Carcinogenicity of benzene. *The Lancet Oncology*, 18(12), 1574-1575.
- Lynge, E., Anttila, A., & Hemminki, K. (1997). Organic solvents and cancer. *Cancer Causes & Control*, 8(3), 406-419.



- Mana, J., Vaneckova, M., Klempíř, J., Lišková, I., Brožová, H., Poláková, K., ... & Maréchal, B. (2019). Methanol poisoning as an acute toxicological basal ganglia lesion model: evidence from brain volumetry and cognition. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 43(7), 1486-1497.
- Manjón, J. V., & Coupé, P. (2016). volBrain: an online MRI brain volumetry system. *Frontiers in Neuroinformatics*, 10, 30.
- Maximilian, V. A., Risberg, J., Prohovnik, I., Rehnström, S., & Haeger-Aronsen, B. (1982). Regional cerebral blood flow and verbal memory after chronic exposure to organic solvents. *Brain and Cognition*, 1(2), 196-205.
- Mendoza Cantú, A., & Ize Lema, I. A. R. (2017). Las sustancias químicas en México. perspectivas para un manejo adecuado. *Revista internacional de contaminación ambiental*, 33(4), 719-745.
- Medina-Mora, M. E., Rafful, C., Velázquez, J. A. V., Robles, N. O., Gamiño, M. B., & Moreno, M. (2015). Diferencias sociodemográficas entre usuarios de inhalables, usuarios de otras drogas y adolescentes no consumidores en una muestra mexicana de estudiantes. *Revista Internacional de Investigación en Adicciones*, 1(1), 6-15.
- Metwally, F. M., Zaid, M. M., & El-Mezayen, H. A. (2014). Chromosomal aberrations and oxidative stress induced by occupational exposure to organic solvents: role of antioxidant supplementation. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 29(1), 226-231.
- Meyer-Baron, M., Blaszkewicz, M., Henke, H., Knapp, G., Muttray, A., Schäper, M., & van Thriel, C. (2008). The impact of solvent mixtures on neurobehavioral performance—conclusions from epidemiological data. *Neurotoxicology*, 29(3), 349-360.
- Montes, S., Yee-Rios, Y., & Páez-Martínez, N. (2019). Environmental enrichment restores oxidative balance in animals chronically exposed to toluene: Comparison with melatonin. *Brain research bulletin*, 144, 58-67.

- Morrow, L. A., Gibson, C., Bagovich, G. R., Stein, L., Condray, R., & Scott, A. (2000). Increased incidence of anxiety and depressive disorders in persons with organic solvent exposure. *Psychosomatic Medicine*, 62(6), 746-750.
- Nakajima, T. (1997). Cytochrome P450 isoforms and the metabolism of volatile hydrocarbons of low relative molecular mass. *Journal of Occupational Health*, 39(2), 83-91.
- Ohnuma, A., Kimura, I., & Saso, S. (1995). MRI in chronic paint-thinner intoxication. *Neuroradiology*, 37(6), 445-446.
- Ostrosky-Solís, F., Ardila, A., & Rosselli, M. (1999). NEUROPSI: A brief neuropsychological test battery in Spanish with norms by age and educational level. *Journal of the international Neuropsychological Society*, 5(5), 413-433.
- Páez, D., Martínez-Sánchez, F., Velasco, C., Mayordomo, S., Fernández, I., & Blanco, A. (1999). Validez psicométrica de la Escala de Alexitimia de Toronto (TAS-20): un estudio transcultural. *Boletín de Psicología*, 63, 55-76.
- Páez, F., Jiménez, A., López, A., Ariza, J. P. R., Soto, H. O., & Nicolini, H. (1996). Estudio de validez de la traducción al castellano de la Escala de Impulsividad de Plutchik. *Salud Mental*, 19(Supl 3), 10-12.
- Papageorgiou, S. G., Karantoni, E., Pandis, D., Kouzoupis, A. V., Kalfakis, N., & Limouris, G. S. (2009). Severe dopaminergic pathways damage in a case of chronic toluene abuse. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 111(10), 864-867.
- Paulsen, J. S., Magnotta, V. A., Mikos, A. E., Paulson, H. L., Penziner, E., Andreasen, N. C., & Nopoulos, P. C. (2006). Brain structure in preclinical Huntington's disease. *Biological Psychiatry*, 59(1), 57-63. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.06.003>
- PEMEX (2018). *Comercialización de Aromáticos Pemex Transformación Industrial (PTRI)*. Escuela de Comercialización - Universidad Pemex. Recuperado de <http://fisi.org.mx/download/767/>
- Pérez-Albéniz, A., De Paúl, J., Etxeberría, J., Montes, M. P., & Torres, E. (2003). Adaptación de Interpersonal Reactivity Index (IRI) al español. *Psicothema*, 15(2), 267-272.

- Plutchik, R., & Van Praag, H. (1989). The measurement of suicidality, aggressivity and impulsivity. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *13*, S23-S34.
- Ridgway, P., Nixon, T. E., & Leach, J. P. (2003). Occupational exposure to organic solvents and long-term nervous system damage detectable by brain imaging, neurophysiology or histopathology. *Food and Chemical Toxicology*, *41*, 153–187. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(02\)00214-4](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(02)00214-4)
- Riegel, A. C., Zapata, A., Shippenberg, T. S., & French, E. D. (2007). The abused inhalant toluene increases dopamine release in the nucleus accumbens by directly stimulating ventral tegmental area neurons. *Neuropsychopharmacology*, *32*(7), 1558.
- Riley, J. D., Moore, S., Cramer, S. C., & Lin, J. J. (2011). Caudate atrophy and impaired frontostriatal connections are linked to executive dysfunction in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *21*(1), 80-87.
- Romero, J. E., Coupé, P., Giraud, R., Ta, V. T., Fonov, V., Park, M. T. M., Chakravarty, M., Voineskos, A., & Manjón, J. V. (2017). CERES: a new cerebellum lobule segmentation method. *NeuroImage*, *147*, 916-924.
- Rosenberg, N. L., Grigsby, J., Dreisbach, J., Busenbark, D., & Grigsby, P. (2002). Neuropsychologic impairment and MRI abnormalities associated with chronic solvent abuse. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, *40*(1), 21-34.
- Sabatinelli, D., Bradley, M. M., Lang, P. J., Costa, V. D., & Versace, F. (2007). Pleasure rather than salience activates human nucleus accumbens and medial prefrontal cortex. *Journal of Neurophysiology*, *98*(3), 1374-1379.
- Sanz-Fernández, J., Gutiérrez, S., Gesteira Santos, C., & García-Vera, M. P. (2014). Criterios y baremos para interpretar el "Inventario de depresión de Beck-II" (BDI-II). *Behavioral Psychology-Psicología Conductual*, *22*(1), 37-59.
- Secretaría del Trabajo y Previsión Social [STPS] (2017). *Seguridad y Salud en el Trabajo en México: Avances, Retos y Desafíos*. Gobierno de la República. México.
- Sliwinska-Kowalska, M., Zamyslowska-Szmytko, E., Szymczak, W., Kotylo, P., Fiszer, M., Dudarewicz, A., Wesolowski, W., Pawlaczyk-Luszczynska, M. &

- Stolarek, R. (2001). Hearing loss among workers exposed to moderate concentrations of solvents. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 27(5), 335-342.
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Johansen-Berg, H., Bannister, P.R., De Luca, M, Drobnjak, I., Flitney, D.E., Saunders, J., Vickers, J., Zhang, Y., De Stefano, N., Brady, J.M., Matthews, P.M. & Niaz, R. K. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*, 23, S208-S219.
- Sosa, R., & Ortíz, A. (1989). Patrón de consumo de solventes y daño neuropsicológico asociado a su uso. *Salud Pública de México*, 31(5), 634-641
- Sullivan, E. V. (2003). Compromised pontocerebellar and cerebellothalamocortical systems: speculations on their contributions to cognitive and motor impairment in nonamnesic alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 27(9), 1409-1419.
- Tang, C. Y., Carpenter, D. M., Eaves, E. L., Ng, J., Ganeshalingam, N., Weisel, C., ... & Fiedler, N. L. (2011). Occupational solvent exposure and brain function: an fMRI study. *Environmental Health Perspectives*, 119(7), 908-913.
- Takagi, M., Lubman, D. I., Cotton, S., Fornito, A., Baliz, Y., Tucker, A., & Yucel, M. (2011). Executive Control Among Adolescent Inhalant and Cannabis Users. *Drug and Alcohol Review*, 20(6), 629.
- Taylor, G. J., Bagby, R. M., Ryan, D. P., Parker, J. D., Doody, K. F., & Keefe, P. (1988). Criterion validity of the Toronto Alexithymia Scale. *Psychosomatic medicine*, 50(5), 500-509.
- Thuomas, K. Å., Möller, C., Ödkvist, L. M., Flodin, U., & Dige, N. (1996). MR imaging in solvent-induced chronic toxic encephalopathy. *Acta Radiologica*, 37(1P1), 177-179.
- Tracy, M. E., Slavova-Hernandez, G. G., & Shelton, K. L. (2014). Assessment of reinforcement enhancing effects of toluene vapor and nitrous oxide in intracranial self-stimulation. *Psychopharmacology*, 231(7), 1339-1350.

- Tustison, N. J., Cook, P. A., Klein, A., Song, G., Das, S. R., Duda, J. T., Kandel, M.B., van-Strien, N., Srone, R.J., Gee, J.C. & Avants, B. B. (2014). Large-scale evaluation of ANTs and FreeSurfer cortical thickness measurements. *Neuroimage*, 99, 166-179.
- Tyson, B., Lantrip, C., & Roth, R. M. (2014). Cerebellar contributions to implicit learning and executive functions. *Cognitive Sciences*, 9(2), 179.
- Varella, S. D., Rampazo, R. A., & Varanda, E. A. (2008). Urinary mutagenicity in chemical laboratory workers exposed to solvents. *Journal of Occupational Health*, 50 (5), 415-422.
- Viaene, M., Vermeir, G., & Godderis, L. (2009). Sleep disturbances and occupational exposure to solvents. *Sleep Medicine Reviews*, 13(3), 235-243.
- Villatoro, J., Resendiz-Escobar, E., Mujica-Salazar, A., Bretón-Cirett, M., Cañas-Martínez, V., Soto-Hernández, I., Fregoso-Ito, D., Fleiz Bautista, C., Medina-Mora, M E., Guitierrez-Reyes, J., Franco-Nuñez, A., Romero-Martínez, M. y Mendoza-Alvarado, L. (2017). *Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2107: Reporte de Drogas*. Instituto Nacional de Psiquiatría: México.
- Visser, I. , Lavini, C. , Booij, J. , Reneman, L. , Majoie, C. , de Boer, A. G., Wekking, E. M., de Joode, E. A., van der Laan, G. , van Dijk, F. J., Schene, A. H. and Den Heeten, G. J. (2008). Cerebral impairment in chronic solvent-induced encephalopathy. *Annals of Neurology*, 63(5), 572-580.
- Vouriot, A., Hannhart, B., Gauchard, G. C., Barot, A., Ledin, T., Mur, J. M., & Perrin, P. P. (2005). Long-term exposure to solvents impairs vigilance and postural control in serigraphy workers. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 78(6), 510-515.
- Wayman, W. N., & Woodward, J. J. (2018). Exposure to the abused inhalant toluene alters medial prefrontal cortex physiology. *Neuropsychopharmacology*, 43(4), 912.
- Weisel, C. P. (2010). Benzene exposure: an overview of monitoring methods and their findings. *Chemico-biological Interactions*, 184(1-2), 58-66.

- Wood, R. L., & Liossi, C. (2005). Long-term neuropsychological impact of brief occupational exposure to organic solvents. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20(5), 655-665.
- World Health Organization and the Nordic Council of Ministers. (1985). *Chronic Effects of Organic Solvents on the Central Nervous System and Diagnostic Criteria*. World Health Organization Environmental Health Series: Copenhagen.
- World Health Organization. (2013). *WHO global plan of action on workers' health (2008-2017): Baseline for implementation*. World Health Organization: Geneva.
- Yücel, M., Takagi, M., Walterfang, M., & Lubman, D. I. (2008). Toluene misuse and long-term harms: a systematic review of the neuropsychological and neuroimaging literature. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32(5), 910-926.

**ANEXO 1: TABLA DESCRIPTIVA DE LOS PARTICIPANTES EXPUESTOS OCUPACIONALMENTE A SOLVENTES**

ID	GÉNERO/ EDAD	ESCOLARIDAD	OCUPACIÓN	TIEMPO DE EXPOSICIÓN			FAGERSTRÖM/ AUDIT	SOLVENTE VOLÁTIL
				AÑOS	DÍAS/ SEMANA	HORAS/ DÍAS		
A.F.	♀/42	Secundaria	Serigrafista	20	7	8-10	0/5	Trimetilheptano, Naftaleno, Bencenos
A.M	♂/25	Licenciatura	Ingeniero automotriz	3	6	10	0/3	Tolueno, Benceno, Xilenos, Naftaleno
E.M	♂/34	Preparatoria	Diseño y serigrafista	5	3	3-5	0/6	Tolueno, Bencenos, Xilenos, Trimetilheptano
I.D.	♂/28	Licenciatura	Ingeniero automotriz	6	5	10	0/1	Tolueno, Bencenos Xilenos, Naftaleno
L.J.	♀/39	Preparatoria	Cosmética de uñas	12	6	10	0/8	Acetona, Bencenos, Toluidina
V.J.	♀/25	Licenciatura	Estudiante serigrafía	6	3-5	4	0/1	Tolueno, Bencenos Xilenos, Trimetilheptano
E.L.	♀/32	Maestría	Cosmética de uñas	5	6	10	0/1	Acetona, Bencenos, Toluidina
S.G.	♂/26	Licenciatura trunca	Taller de zapatería, elaboración y ventas	26	7	3	0/1	Tolueno, Bencenos, Acido tricloroisocianurico, Poliuretano, Policloropreno.
B.G.	♀/38	Licenciatura Trunca	Taller de zapatería, elaboración	25	5	8	0/2	Tolueno, Bencenos, Acido tricloroisocianurico, Poliuretano, Policloropreno.
M.G.	♀/34	Secundaria	Taller de zapatería, elaboración	34	6	7	0/0	Tolueno, Bencenos, Acido tricloroisocianurico, Poliuretano, Policloropreno.

<b>E.R.</b>	♂/28	Carrera Técnica	Técnico de urgencias/ taller mecánico	18	5	8	0/8	Tolueno, Benceno, Xilenos, Acetona, Hipoclorito
<b>V.Z.</b>	♀/33	Carrera Técnica	Cosmética de Uñas	14	6	9	0/4	Acetona, Bencenos, Tolueno, Formaldehido
<b>A.C.</b>	♀/22	Licenciatura	Ayudante de taller cerámico y escultórico	5	4	4	0/2	Tolueno, Hexanos, Xilenos, Bencenos, Acetona
<b>A.H.</b>	♂/22	Licenciatura	Estudiante de serigrafía	4	5	3	0/6	Tolueno, Bencenos Xilenos, Trimetilheptano
<b>J.S.</b>	♂/45	Secundaria	Carpintería	4	6	23	0/9	Tolueno, Hexanos, Xilenos, Bencenos, Acetona