

# Perfil hormonal masculino de trabajadores expuestos a tolueno en una fábrica de empaques industriales

Genezaireth Miranda-Figueroa,<sup>a</sup> María del Pilar Paz-Román,<sup>b</sup>  
Guadalupe Aguilar-Madrid,<sup>c</sup> Cuauhtémoc Arturo Juárez-Pérez,<sup>c</sup>  
Lourdes Basurto-Acevedo,<sup>d</sup> Luis Haro-García<sup>e</sup>

## Male hormonal profile in workers exposed to toluene in an industrial packaging plant

**Objective:** to identify changes in the male hormonal profile (MHP), consisting of luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH) and testosterone, in workers exposed to toluene.

**Methods:** cross-sectional study that included 42 workers, formed in two groups: with high and low exposure to toluene (HET and LET, respectively); the hippuric acid in urine, and the serum concentration in FSH, LH, and testosterone were measured.

**Results:** hippuric acid in subjects with LET was  $2.53 \pm 1.20$  g/g creatinine, and with HET:  $6.31 \pm 3.83$  g/g creatinine ( $p = 0.02$ ). Serum FSH concentration was  $5.12 \pm 0.77$  and  $3.55 \pm 0.3$  mU/mL ( $p = 0.02$ ) in LET and HET, respectively; LH:  $2.66 \pm 0.45$  and  $2.77 \pm 0.21$  ( $p = 0.81$ ), and testosterone  $3.91 \pm 0.34$  and  $4.86 \pm 0.23$  ng/mL ( $p = 0.04$ ). By regression analysis, the correlation coefficient of FSH with hippuric acid was  $r = -0.33$  ( $p = 0.031$ ), with coefficient of determination of 11 %; the LH correlation coefficient was  $r = -0.037$  ( $p = 0.88$ ) and 0.05 %, respectively; and the one for testosterone was  $r = 0.61$  ( $p = 0.0001$ ) and 34 %.

**Conclusions:** in HET group, FSH and LH serum levels diminished; testosterone shows an opposite response, perhaps explained by a different sensitivity of the male gonads exposed to toluene.

### Key words:

toluene  
occupational exposure  
follicle stimulating hormone  
luteinizing hormone  
testosterone

La exposición crónica a dosis bajas de tolueno y sus efectos neurotóxicos son ampliamente conocidos.<sup>1,2</sup> Dentro de estos se mencionan los cambios de índole degenerativo en diferentes áreas del hipotálamo<sup>3</sup> y en consecuencia en la producción de dopamina y noradrenalina.<sup>4,5</sup> En esta área, dichos neurotransmisores intervienen en la regulación por parte de la hipófisis de la secreción hormonal relacionada con la capacidad reproductiva del hombre.<sup>6,7</sup>

Los efectos de la exposición a disolventes orgánicos en el éxito reproductivo han sido examinados en varios estudios epidemiológicos, los cuales se han enfocado principalmente en los resultados sobre el embarazo; sin embargo, pocos han explorado la capacidad de fecundidad en caso de exposición paterna al tolueno.<sup>8</sup> No obstante que los resultados observados sugieren un efecto central sobre la función hipofisaria, acompañado de valores disminuidos en la secreción de las hormonas luteinizante (LH) y folículo-estimulante (FSH), se han demostrado cambios en la producción de testosterona debido a efectos directos del tolueno sobre el testículo, hecho que se ha interpretado como una probable disfunción de las células de Leydig.<sup>9-11</sup> Cabe señalar que el efecto sobre el sistema nervioso central por parte del tolueno en la función reproductiva es apoyado por estudios neuroanatómicos realizados en humanos y animales.<sup>12</sup>

El tolueno es ampliamente utilizado como disolvente en la fabricación de pinturas, lacas, adhesivos, gomas y en ciertos procesos de imprenta y curtido de cuero.<sup>13</sup> Factores como la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC) y el estado de salud de quienes lo manipulan influyen en la forma como se biotransforma el tolueno dentro del organismo humano;<sup>14</sup> por otro lado, la exposición a largo plazo a este disolvente, aun con concentraciones consideradas como permisibles ocupacionalmente, muestra que el tolueno también tiene un papel protagónico relevante o precursor en la generación de otras manifestaciones del sistema nervioso.

Con base en lo anterior, el objetivo fue identificar cambios en el perfil hormonal masculino (PHM) de trabajadores ocupacionalmente expuestos a tolueno en una fábrica de empaques industriales de la Ciudad de México.

## Métodos

Se realizó un estudio transversal en trabajadores expuestos a tolueno en una fábrica de empaques industriales en la Ciudad de México.

De un total de 74 trabajadores operativos de la empresa referida, se tomó una muestra por conveniencia de 42 empleados (56.75 %), quienes estaban ubicados especialmente en la misma área de trabajo. Con fines de análisis, se conformó un grupo con exposición alta a tolueno (EAT), el cual estuvo integrado por trabaja-

**Objetivo:** identificar cambios en el perfil hormonal masculino (PHM), integrado por las hormonas luteinizante (LH), folículo-estimulante (FSH) y testosterona, de trabajadores expuestos a tolueno.

**Métodos:** estudio transversal que incluyó a 42 trabajadores. Se constituyeron dos grupos: con exposición alta (EAT) y con exposición baja (EBT) a tolueno. Se midió la concentración sérica de FSH, LH y testosterona, así como el ácido hipúrico en orina.

**Resultados:** ácido hipúrico en sujetos con EBT:  $2.53 \pm 1.20$  g/g creatinina; con EAT:  $6.31 \pm 3.83$  g/g creatinina ( $p = 0.02$ ). Concentración sérica de FSH:  $5.12 \pm 0.77$  y  $3.55 \pm 0.3$  mU/mL ( $p = 0.02$ ) en EBT y EAT, respectivamente; de LH:  $2.66 \pm 0.45$  y  $2.77 \pm 0.21$  ( $p = 0.81$ ); y testosterona:  $3.91 \pm 0.34$  y  $4.86 \pm 0.23$  ng/mL ( $p = 0.04$ ). Por análisis de regresión, el coeficiente de correlación

de FSH con ácido hipúrico fue de  $r = -0.33$  ( $p = 0.031$ ), con coeficiente de determinación de 11%; el de LH:  $r = -0.037$  ( $p = 0.88$ ) y 0.05 % respectivamente, y el de testosterona:  $r = 0.61$  ( $p = 0.0001$ ) y 34 %.

**Conclusiones:** en el grupo EAT, los niveles séricos de la FSH y LH disminuyeron; la testosterona muestra una respuesta contraria, lo cual quizás se explique por una diferente sensibilidad de gónadas masculinas a la exposición del tolueno.

**Palabras clave:**

tolueno  
exposición ocupacional  
hormona folículo estimulante  
hormona luteinizante  
testosterona

## Resumen

dores que manipulan directamente el tolueno en su actividad laboral diaria, y un grupo de baja exposición (EBT), integrado por trabajadores que tenían contacto con el producto terminado y solo utilizaban tolueno de forma esporádica o en definitiva no lo usaban.

Se seleccionaron trabajadores del sexo masculino con edad entre los 18 y los 50 años, con antigüedad laboral mínima de 3 meses, y que al momento del estudio se encontraran clínicamente sanos. Fueron excluidos los trabajadores que se encontraran bajo tratamiento de sustitución hormonal, que utilizaran corticoesteroides, esteroides y anabólicos, y los que mencionaran ser usuarios de drogas ilícitas. Aquellos trabajadores que al momento del estudio manifestaran que tenían algún proceso infeccioso agudo fueron descartados. De los 42 trabajadores se obtuvo su carta de consentimiento informado, de acuerdo con la Declaración de Helsinki de 1975 y su revisión de 1988.

A cada uno de los trabajadores participantes se le realizó historia clínica laboral y exploración física. Asimismo, se obtuvieron los datos de la ficha de identificación, de antecedentes heredofamiliares y personales, así como datos de somatometría e información específica de la actividad laboral, como el puesto de trabajo, la antigüedad laboral, la disponibilidad y el uso correcto del equipo de protección personal. Adicionalmente, se aplicó cuestionario para profundizar sobre las características del consumo de tabaco y alcohol. Con base en esta información, se calculó el índice tabáquico, definido como el producto del número de cigarrillos consumidos al día por el número de años de consumo dividido entre 20. A partir de esto, a los fumadores se les clasificó en moderados (0.5-20), intensos (20-40) y de alto riesgo (41-100).<sup>15</sup> Para clasificar el grado de consumo de alcohol, se utilizó el cuestionario *The Alcohol Use Disorders Identification Test* (AUDIT) de la OMS, el cual clasifica 4 zonas de menor a mayor riesgo con base en la puntuación del test: zona 1 (0-7), zona 2 (8-15), zona 3 (16-19), zona 4 (20-40).<sup>16</sup>

Las muestras biológicas fueron analizadas por el laboratorio de referencia internacional CARPERMOR, en la Ciudad de México. Para la medición del ácido hipúrico como marcador de exposición, se utilizaron 50 mL de orina obtenida al final de la jornada de trabajo. Esta se procesó en el departamento de toxicología con el método UPLC (*Ultra Performance Liquid Chromatography*).

El método para cuantificar el ácido hipúrico en la orina por la técnica de cromatografía de líquido de ultra resolución acoplada a un detector UV consistió en extraer con solvente los analitos de interés de la orina e introducir el extracto resultante en el UPLC.

**Cuadro I** Características de la población de estudio por grupos de exposición a tolueno

	EBT (n = 11, 26 %)		EAT (n = 31, 74 %)	
Edad (años)	32.54	± 8.05	33.41	± 8.46
Antigüedad (meses)	36.54	± 37.44	55.70	± 37.70*
Índice tabáquico	2.08	± 4.06	2.38	± 3.33
Consumo de alcohol (AUDIT)	6.40	± 4.50	7.48	± 3.83
IMC	24.95	± 4.86	27.02	± 4.88

EBT = exposición baja a tolueno; EAT = exposición alta a tolueno; AUDIT = *Alcohol Use Disorders Identification Test*; IMC = índice de masa corporal; \* $p < 0.05$

**Cuadro II** Valores séricos de FSH, LH y testosterona por grupos de exposición a tolueno

Hormona	EBT ( <i>n</i> = 11, 26 %)	EAT ( <i>n</i> = 31, 74 %)	<i>p</i>
FSH (mU/mL)	5.12 ± 0.77	3.55 ± 0.30	0.02
LH (mU/mL)	2.66 ± 0.45	2.77 ± 0.21	0.81
Testosterona (ng/mL)	3.91 ± 0.34	4.86 ± 0.23	0.04

FSH = hormona foliculo-estimulante; LH = hormona luteinizante; EBT = exposición baja a tolueno; EAT = exposición alta a tolueno

Una vez que entra al UPLC, la muestra es empujada y arrastrada por una fase móvil (ácido fosfórico y acetonitrilo) hacia una columna recubierta de C18, que al estar en contacto con la muestra se va separando y los analitos quedan retenidos de acuerdo con el tamaño de la molécula y su polaridad. Posteriormente, pasa por un capilar al detector UV, donde se emite un cambio de voltaje, el cual se reproduce en una señal en forma de pico que quedó almacenada en el CPU. El área y la altura de pico se traducen en una abundancia que es proporcional a la cantidad de analito presente en la muestra.<sup>17</sup>

El PHM se conformó con el análisis de LH, FSH y testosterona en suero, el cual fue obtenido después de un periodo de ayuno de 8 horas con el método de quimioluminiscencia. Fueron rechazadas todas las muestras lipémicas y hemolizadas, ya que estas condiciones interfieren con el método.

Los resultados de la encuesta y de los exámenes de laboratorio fueron vaciados en una base de datos, la cual fue exportada al programa Stata 11.1. Inicialmente se llevó a cabo un análisis descriptivo y univariado. Además, se realizó un análisis bivariado, con la aplicación del *test* de *t* de Student. Asimismo, se llevó a cabo una diferencia de proporciones en aquellas variables de índole nominal o dicotómico.

Por medio de análisis de regresión se obtuvieron los coeficientes de correlación de FSH, LH y testosterona con ácido hipúrico, así como los respectivos coeficientes de determinación.

## Resultados

Las características basales de los trabajadores se muestran en el cuadro I. Salvo la antigüedad en el puesto de trabajo ( $p < 0.05$ ), ninguna de las características presentó diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de exposición a tolueno. El promedio de edad de todos los sujetos estudiados es de 33.19 años; el 59.52 % cuenta con educación de nivel secundaria, el 71.42 % es casado, el 14.28 % refirió que vivía en unión libre y el restante 14.28 % es soltero. En promedio, los sujetos cuentan con un IMC de  $27.53 \pm 4.8$ .

## Concentraciones urinarias de ácido hipúrico

Al medir las concentraciones urinarias de ácido hipúrico, como biomarcador de exposición, en su conjunto fueron de 5.32 g/g creatinina; por grupos, en los sujetos que se clasificaron con EBT mostraron en promedio  $2.53 \pm 1.20$  g/g creatinina de concentración de ácido hipúrico, mientras que en los del grupo de EAT, la concentración promedio fue de  $6.31 \pm 3.83$  g/g creatinina ( $p = 0.02$ ).

## Niveles hormonales

Los niveles promedio de los componentes del PHM en los grupos de exposición al tolueno que se conformaron se encuentran resumidos en el cuadro II.

## Análisis de regresión de LH, FSH y testosterona con la concentración de ácido hipúrico

En la figura 1 se ilustran los resultados del análisis de regresión del coeficiente de correlación de FSH, LH y testosterona con ácido hipúrico y sus respectivos coeficientes de determinación.

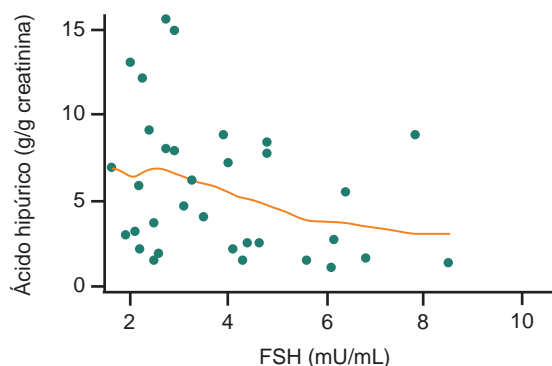
## Discusión

Por medio de la medición de ácido hipúrico como estimador de exposición a tolueno, se pudo demostrar que la totalidad de los trabajadores tenían contacto ocupacional con tolueno. Al comparar el nivel de exposición, conforme a los grupos establecidos como EBT y EAT, se observaron algunas diferencias en los componentes del PHM.

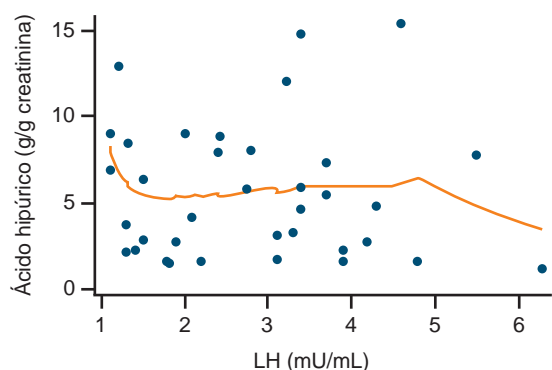
Los valores de gonadotrofinas y testosterona, no obstante que se encuentran dentro de parámetros considerados normales, presentaron tendencia a mostrar concentraciones séricas cercanas a los límites inferiores, lo cual puede ser indicador temprano del efecto ejercido por el tolueno sobre la función del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. Por otro lado, pudo identificarse descenso de las concentraciones séricas tanto

**Figura 1** Resultados del análisis de regresión del coeficiente de correlación de FSH, LH y testosterona con ácido hipúrico

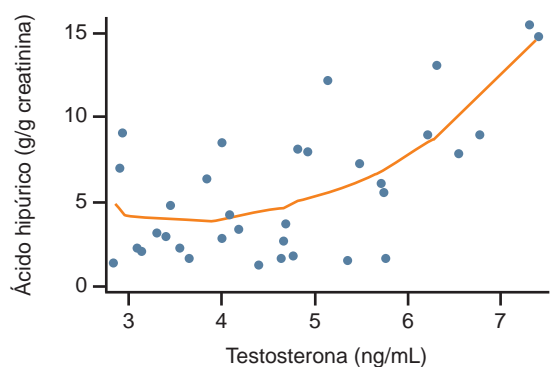
**Panel a**



**Panel b**



**Panel c**



En el panel a, se muestra el nivel de ácido hipúrico y concentraciones séricas de la FSH ( $r = -0.33$ ;  $p = 0.031$ , con coeficiente de determinación de 11 %); en el panel b, de la LH ( $r = -0.037$ ;  $p = 0.88$ , con coeficiente de determinación de 0.05 %); y en el panel c, de testosterona ( $r = 0.61$ ;  $p = 0.0001$ , con coeficiente de determinación de 34 %)

de FSH y LH en relación con el incremento de los niveles urinarios de ácido hipúrico, y pese a que solo la correlación entre FSH y ácido hipúrico fue significativa, estos datos confirman que el tolueno ejerce su efecto a nivel central y que probablemente sea en diferentes momentos para FSH y para LH, o bien, que puede existir mayor susceptibilidad para que se manifiesten dichos efectos, de manera inicial, en la secreción de FSH. Al respecto también debe señalarse que se ha reportado que el efecto del tolueno sobre la FSH ha resultado más notorio en personas más jóvenes si se les compara con aquellas de edad mayor.<sup>18</sup> Llama la atención que las concentraciones de testosterona encontradas en esta población expuesta ocupacionalmente a tolueno son inferiores a los índices referidos como normales para la población general y por grupo de edad, tanto en otras poblaciones como en la población mexicana.<sup>19,20</sup> Cuando se comparan los niveles de FSH, LH y testosterona con otro estudio nacional efectuado en hombres senescentes, también se observa que esta población expuesta a tolueno presenta niveles inferiores.<sup>21</sup>

Cabe señalar que la reducción en los niveles de testosterona en población joven puede ser consecuencia de la reducción en las células de Leydig y de su actividad esteroidogénica.<sup>18</sup> Uno de los factores que parece promover esta circunstancia es la exposición al tolueno debido a su acción directa sobre gónadas masculinas.<sup>10</sup>

Una fortaleza de este estudio reside en que es el primero que se ha efectuado en población trabajadora mexicana. Por otro lado, debe señalarse que entre sus limitaciones está el que se llevó a cabo bajo el diseño de un estudio transversal, por lo que los índices de exposición y el efecto sobre el perfil hormonal a lo largo del tiempo deben interpretarse con precaución. Otra limitante pudiera ser el tamaño de la muestra, que fue por conveniencia; sin embargo, este hecho es común en estudios en los que se requiere de la participación de trabajadores que desempeñen su puesto de trabajo directamente en la línea de producción (por lo general, no es fácil retirarlos de esta, o no se cuenta con la autorización por parte del empleador), a fin de efectuar las mediciones que se habían protocolizado. Pese a ello, este estudio pudo definir y establecer una comparación entre grupos de trabajadores con baja y alta exposición a tolueno. Debe recordarse, además, que la medición del ácido hipúrico en orina solo ilustra la exposición al tolueno en los últimos siete días, y no el contacto crónico con este disolvente.<sup>13</sup>

Un aspecto que llamó la atención fueron las diferencias en la concentración de testosterona entre los grupos EBT y EAT, de las que se identificó mayor concentración en el grupo con mayor exposición. Estas diferencias podrían ser explicadas por un efecto de compensación debido precisamente a la mayor

exposición y los efectos que se presentan sobre la concentración sérica tanto de FSH como de LH. Sin embargo, en el presente estudio no se midieron otras variables, como la cuenta espermática o los niveles de la hormona inhibina, que podrían haber dado un mejor encuadre para aclarar estas diferencias.

Es indudable que se deben promover más estudios, preferentemente de seguimiento, en los que se incluya la observación y la vigilancia de las posibles modificaciones que presente el PHM de trabajadores expuestos a tolueno y en los que se realicen mediciones de otras covariables, acompañadas de una ampliación de la

muestra, y se incluyan grupos-control sin exposición, todo ello con el fin de establecer programas de vigilancia epidemiológica relativos a probables efectos sobre el PHM, y contar con más y mejores medidas preventivas en centros de trabajo donde se utilice, manipule o maneje tolueno.

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

<sup>a</sup>Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Petróleos Mexicanos (PEMEX)

<sup>b</sup>Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)

<sup>c</sup>Unidad de Investigación en Salud en el Trabajo, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)

<sup>d</sup>Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

<sup>e</sup>Academia de Salud Comunitaria, Promoción a la Salud, Universidad Autónoma de la Ciudad de México (UACM)

Distrito Federal, México

Comunicación con: Luis Haro-García

Teléfono: (55) 5264 6896

Correo electrónico: luisharo2@hotmail.com

## Referencias

- Benignus VA. Health effects of toluene: a review. *Neurotoxicology*. 1981;2(3):567-88.
- World Health Organization [Internet]. Toluene Environmental Health Criteria (EHCs) Number 52. Geneva, Switzerland: WHO; 1985. Texto libre en [http://www.who.int/ipcs/publications/ehc/ehc\\_numerical/en/index.html](http://www.who.int/ipcs/publications/ehc/ehc_numerical/en/index.html)
- World Health Organization. Chronic effects of organic solvents on the central nervous system and diagnostic criteria. Copenhagen: WHO/Nordic Council of Ministers; 1985. Texto libre en [http://whqlibdoc.who.int/euro/ehs/EURO\\_EHS\\_5\\_%28part1%29.pdf](http://whqlibdoc.who.int/euro/ehs/EURO_EHS_5_%28part1%29.pdf)
- Andersson K, Fuxe K, Toftgard R, Nilsen OG, Eneroth P, Gustafsson JA. Toluene-induced activation of certain hypothalamic and median eminence catecholamine nerve terminal systems of the male rats and its effects on anterior pituitary hormone secretion. *Toxicol Lett*. 1980;5(6):393-98.
- Andersson K, Fuxe K, Nilsen OG, Toftgard R, Eneroth P, Gustafsson JA. Production of discrete changes in dopamine and noradrenaline levels and turnover in various parts of the rat brain following exposure to xylene, ortho-, meta- and paraxylene, and ethylbenzene. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1981;60 (3):535-48.
- Rubinstein L, Sawyer CH. Role of catecholamines in stimulating the release of pituitary ovulating hormones(s) in rats. *Endocrinology*. 1970;86(5):988-95.
- Andersson K, Fuxe K, Eneroth P, Nyberg F, Roos P. Rat prolactin and hypothalamic catecholamine nerve terminal systems. Evidence for rapid and discrete increases in dopamine and noradrenaline turnover in the hypophysectomized male rat. *Eur J Pharmacol*. 1981;76:261-65.
- Bukowski JA. Review of the epidemiological evidence relating toluene to reproductive outcomes. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2001;33(29):147-56.
- Svensson BG, Nise G, Erfurth EM, Nilsson A, Skerfving S. Hormone status in occupational toluene exposure. *Am J Ind Med*. 1992;22(1):99-107.
- Ono A, Karashima K, Sekita K, Hirose A, Ogawa Y, Saito M, *et al.* Toluene inhalation induced epididymal sperm dysfunction in rats. *Toxicology*. 1999;139(1):193-205.
- Nakai N, Murata M, Nagahama M, Hirase T, Tanaka M, Fujikawa T, *et al.* Oxidative DNA damage induced by toluene is involment in its male reproductive toxicity. *Free Radic Res*. 2002;37(1):69-76.
- Ono A, Sekita K, Ogawa Y, Hirose A, Suzuki S, Saito M, *et al.* Reproductive and developmental toxicology studies of toluene II. Effects of inhalation exposure on fertility in rats. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 1996;15 (1):9-20.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for Toluene. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2000.
- Snyder CA. Hidrocarbons. In: Snyder Red. Ethel browning's toxicity and metabolism of industrial solvents. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 1987. p. 3-37.
- Curtailino BA. The Tobacco Pandemic In: De Vita VT, Hellman S, Rosenbers S, editors. Cancer, principles and practice of oncology. Philadelphia: Lippincott; 1993. p. 486-487.
- Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption. *Addiction*. 1993;88(6):791-804.

17. Vermeulen A, Kafman JM, Giagulli VA. Influence of some biological indexes on sex hormone-binding globulin and androgen levels in aging or obese males. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(5):1821-26. Texto libre en <http://jcem.endojournals.org/content/81/5/1821.long>
18. Svensson BG, Nise G, Erfurth EM, Olsson H. Neuroendocrine effects in printing workers exposed to toluene. *Br J Industrial Med.* 1992;49(6):402-08. Texto libre en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1012121/>
19. Liu PY, Iranmanesh A, Nehra AX, Keenan DM, Veldhuis JD. Mechanisms of hypoandrogenemia in healthy aging men. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34(4):935-55.
20. Saucedo R, Fonseca ME, Basurto L, Ochoa R, Sánchez M, Zárate A. Decremento de los andrógenos circulantes en el hombre durante la senescencia. *Gac Med Mex.* 2000;136(4):335-39. Texto libre en <http://www.artemisaenlinea.org.mx/articulo.php?id=4736&arte=a>
21. Basurto L, Saucedo R, Galvan R, Vargas C, Cordova N, Campos S *et al.* Relación entre esteroides sexuales y densidad ósea en el hombre senescente. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2010;48(1):13-16. Texto libre en [http://edumed.imss.gob.mx/edumed/rev\\_med/pdf/gra\\_art/A830.pdf](http://edumed.imss.gob.mx/edumed/rev_med/pdf/gra_art/A830.pdf)