

Revista Latinoamericana de la Salud en el Trabajo

Volumen
Volume 4

Número
Number 2

Mayo-Agosto
May-August 2004

Artículo:

Nuevos datos sobre la toxicocinética del tolueno para el monitoreo biológico de la exposición ocupacional

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Consejo Mexicano de la Medicina del Trabajo

Otras secciones de este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

Nuevos datos sobre la toxicocinética del tolueno para el monitoreo biológico de la exposición ocupacional

Francisco Mercado Calderó*

Introducción

La publicación de nuevos datos sobre el tolueno a través de la reciente investigación toxicocinética y toxicogenética abre nuevas perspectivas tanto en las orientaciones prácticas y el diseño del monitoreo biológico ocupacional como en la interpretación de los resultados. Asimismo, la creciente producción de los principales hidrocarburos aromáticos en México, a pesar de la recesión económica nacional y mundial, pone de manifiesto la importancia industrial de los disolventes orgánicos (**Cuadro 1**). El tolueno, como se observa, es el principal hidrocarburo aromático en México desde el punto de vista de su producción industrial y no menos importante por su carácter toxicológico sobre todo a nivel del sistema nervioso central. En otros artículos, se revisará el benceno, el más importante desde el punto de vista toxicodinámico por su carcinogenicidad humana demostrada y finalmente el xileno, el menos tóxico de los tres, pero finalmente hidrocarburo potencialmente neurotóxico y nefrotóxico.

Información toxicocinética reciente sobre el tolueno

El tolueno, o toluol como se le conoce comercialmente, es un contaminante universal por su presencia en las mezclas de los disolventes orgánicos como los adelgazadores o "thinners" y en las gasolinas comerciales.¹

La absorción del tolueno se realiza principalmente a través de la vía respiratoria. Diferentes autores señalan que se absorbe entre el 40 y 60% del tolueno inhalado.² También se absorbe por vía cutánea cuando la piel entra en contacto con la forma líquida del tolueno.

La Conferencia Americana de Higienistas Industriales Gubernamentales (ACGIH) ha venido considerando al tolueno como un agente químico que representa un riesgo por su capacidad de absorción por vía cutánea.

Se ha calculado que en 5 minutos de contacto con el tolueno líquido, a través de la piel, aumenta en un intervalo de 2 a 5.4 $\mu\text{mol/L}$ los niveles de tolueno en la sangre.³ Otros estudios demuestran que al lavarse las manos con tolueno por 5 minutos correspondería a una exposición al tolueno por espacio de 8 horas de trabajo equivalente a 10 $\mu\text{g/l}$ o cerca del 3% de una exposición a 100 ppm en una jornada de trabajo.⁴

La absorción del tolueno en forma de vapor por vía cutánea es prácticamente nula.

Una vez absorbido el tolueno se distribuye rápidamente en el organismo observándose una mayor concentración en el tejido adiposo, seguido por la médula ósea, glándulas suprarrenales, riñones, hígado, cerebro y sangre.⁵

Si bien, el monitoreo biológico laboral del tolueno en México, se realiza a través de la medición del ácido hipúrico en orina, es conveniente tomar en cuenta los resultados obtenidos recientemente sobre la vida media biológica del tolueno. Con relación a la variabilidad genética interindividual, Kawamoto⁶ basado en sus observaciones, sugiere que los sujetos con un genotipo homocigoto de la enzima aldehído deshidrogenasa inactiva, producen menos ácido hipúrico del tolueno que sujetos con un genotipo homocigoto con la enzima normal o de genotipo heterocigoto.

Nise y Orbaek⁷ observaron la presencia de tolueno en la sangre de trabajadores expuestos al tolueno incluso después de 13 días de haber cesado la exposición.

De acuerdo a Nise⁸ el promedio de la vida media biológica del tolueno en el tejido adiposo es de 79 horas.

El mismo Nise,⁹ reportó en otro estudio, una vida media biológica del ácido hipúrico urinario de 44 horas. Estos informes romperían con el esquema actualmente adoptado en el sentido de que la vida media biológica del tolueno es ultracorta, es decir, de 1.5 hrs.

Por otro lado, estudios recientes, revelan más variaciones interindividuales entre los trabajadores expuestos al nuevo Límite Ambiental de Exposición del Tolueno, propuesto en México

* Especialista Certificado en Medicina del Trabajo.

por la NOM-010-STPS-1999 y consistente en 50 ppm para jornadas de 8 horas de trabajo. Esta situación se manifiesta en la variedad de Valores Biológicos de Referencia propuestos por algunos investigadores para el monitoreo biológico urinario del ácido hipúrico, que podrían hacer llegar a la conclusión de que ya no es conveniente considerar al ácido hipúrico urinario como el metabolito bioindicador más adecuado para medir la exposición laboral al tolueno o de que las diferencias étnicas toxicogénicas son de tal importancia que tienen que tomarse en cuenta para fijar los valores de referencia (**Cuadro 2**).

Cuadro 1. Pémex petroquímica. Elaboración de productos petroquímicos producción de tolueno, benceno y xilenos en Petróleos Mexicanos.

(Miles de Toneladas)			
Año	2000	2001	2002
Tolueno	141	152	183
Benceno	106	94	107
Xilenos	66	86	68

Fuente: Informe Estadístico de Labores, Petróleos Mexicanos, p. 105, Marzo 2003.

En este sentido, es muy interesante el trabajo de Bolt Hermann y colaboradores¹³ que señalan que las diferencias genéticas puntuales en las secuencias de los nucleótidos, es decir los polimorfismos en los alelos del citocromo P-450 2E1*5A podrían tener consecuencias importantes desde el punto de vista de los efectos a la salud y en el monitoreo biológico de los agentes químicos en diferentes grupos étnicos de trabajadores, ya sean homocigotos o heterocigotos, y que esto podría apuntar hacia la probable explicación del porqué de los valores encontrados en diferentes regiones (Europeos y Asiáticos, por ejemplo) sean tan distintos. En su reporte, Bolt y colaboradores se basan en casos estudiados de exposición laboral al n-hexano, acrilonitrilo y 1, 3 butadieno, agentes químicos que como el tolueno, son metabolizados por el citocromo P450 2E1. Sin embargo, hay otros investigadores que han encontrado bajos valores en las tasas de metabolización del citocromo P-450 2E1*5^a midiendo su actividad oxidativa ante la clorzoxazona.¹⁴

De igual manera, existen diferentes valores propuestos para los niveles base del ácido hipúrico urinario en trabajadores no expuestos o trabajadores controles.

Cuadro 2. Correlaciones entre las concentraciones del tolueno (X = ppm) y la concentración del ácido hipúrico en las muestras de orina tomadas al final de la jornada de trabajo (Y = mg y/o g/ g creat.).

Estudio	Ecuación de regresión	n	r	Valor biológico de referencia propuesto a un LMPE-CPT* de 50 ppm (g/g creat.)
Ogata et al. 1995 Trabajadores con solventes ¹⁰	$Y \text{ (g/g creat.)} = 0.23 + 0.023 X \text{ (ppm)}$	97	0.73	1.38
Kawai et al. 1996 Producción de cinta adhesiva ¹¹	$Y \text{ (mg/g creat.)} = 249 + 13 X \text{ (ppm)}$	115	0.69	0.90
Angerer et al. 1997 Producción de vidrio y fibras cerámicas, componentes para sellos de altas temperaturas ¹²	$Y \text{ (g/g creat.)} = 1.051 + 0.017 X \text{ (ppm)}$	33	0.56	1.9

n = número de trabajadores

r = coeficiente de correlación

50 ppm = 190 mg/ m³

Creat. = creatinina

LMPE – CPT = Límite Máximo Permissible de Exposición–Concentración Ponderada en el Tiempo.

Fuente: Modificado de Lauwerys Robert, Hoet Perrine, Industrial Chemical Exposure, Guidelines for Biological Monitoring, Lewis Publishers, p. 226, Boca Raton, Florida, USA, 2001.

De acuerdo a Buchet y Lauwerys¹⁵ el nivel básico del ácido hipúrico urinario, en trabajadores no expuestos, raramente excede 1.5 g/g Creat., mediciones hechas seguramente en trabajadores belgas.

Alvarez-Leite et al¹⁶ registraron niveles básicos de ácido hipúrico urinario, en trabajadores controles, expresados como medias geométricas, de 0.11 g/gr Creat. en sujetos filipinos y de 0.09 g/gr Creat. en sujetos japoneses. Liu et al¹⁷ en una población china, encontraron que el nivel de la media geométrica fue de 0.149 g/g Creat. El hecho de utilizar medias geométricas nos habla de la alta dispersión encontrada en los resultados.

Recomendaciones para el monitoreo biológico ocupacional en México

¿Qué hacer ante este panorama en México con relación al monitoreo biológico ocupacional del tolueno?

En primer lugar, se requiere modificar la actual NOM-047-SSA1-1993 que fija todavía los valores del ácido hipúrico urinario en 2.5 g/gr Creatinina. Dichos valores correspondían a valores ambientales equivalentes a 100 ppm de tolueno del Límite de Exposición Ambiental para 8 horas de trabajo al día, 40 horas de trabajo a la semana. Actualmente, la NOM-010-STPS-1999 señala como nuevo valor el de 50 ppm para el tolueno, y por lo tanto, el Límite Biológico Máximo de Exposición del tolueno, con base en el metabolito bioindicador del ácido hipúrico, debe cambiarse a 1.6 g/gr Creatinina, valor, que por otra parte, es el propuesto por la Conferencia Americana de Higienistas Industriales en los Índices Biológicos de Exposición (Biological Exposure Indices, BEIs) del 2003.

En segundo lugar, se requiere medir y conocer perfectamente los niveles base de la población laboral mexicana en las diferentes zonas del país, tanto a nivel urbano como a nivel rural en las diferentes zonas del país: norte, sur y centro, para

tener una idea más cercana a nuestra realidad biológica y posiblemente étnica, así como conocer los niveles de base de trabajadores fumadores pero no expuestos laboralmente al tolueno.

En tercer lugar, antes de iniciar los programas de monitoreo biológico de la exposición química laboral en general, se requiere conocer perfectamente los niveles básicos de la población trabajadora de los diferentes centros de trabajo, analizando las muestras urinarias de los trabajadores de nuevo ingreso. Estas mediciones pueden orientar de manera específica con relación a los valores de referencia de la población de cada centro de trabajo. En cuarto lugar, en general se requieren metabolitos más sensibles y específicos para el monitoreo biológico de la exposición química laboral, tal como el autor de este artículo lo ha propuesto en diferentes foros nacionales y revistas especializadas¹⁸ y en el caso del tolueno se requiere validar un metabolito que no esté sometido a posibles variables de confusión relacionadas con la ingestión de alimentos que contengan ácido benzoico o benzoatos, condición que se presenta actualmente con el metabolito bioindicador del ácido hipúrico.

Quizás, la orientación en la investigación debería ser hacia la validación del ácido p-toluilmercaptúrico o del ácido S-benzilmercaptúrico.

El ácido S-benzilmercaptúrico arrojó valores entre 0.02 a 43.29 mg/l en trabajadores de imprentas y de inhaladores crónicos voluntarios. No se encontró este metabolito en la orina de personal no expuesto¹⁹ pero tampoco se encontró correlación con el tolueno ambiental en un estudio posterior que utilizó este nuevo biomarcador.²⁰

En quinto lugar, se requiere realizar investigación toxicogenética para identificar los polimorfismos a nivel genotípico del citocromo P450 2E1 en trabajadores mexicanos y determinar las manifestaciones fenotípicas que puedan influir en los niveles de base y de exposición así como en los efectos biológicos del tolueno.

Bibliografía

1. Mercado CF. Contaminantes orgánicos volátiles, pp. 301-313, Introducción a la Toxicología Ambiental, Albert Lilia, Editora, Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud, Gobierno del Estado de México, Secretaría de Ecología, México 1997.
2. Löf A et al. Toxicokinetics of toluene and urinary excretion of hippuric acid after human exposure to 2H₈-toluene. *Br J Ind Med* 1993; 50-59.
3. Aitio A, Pekari K, Jarvisalo J. Skin abortion as a source of error in biological monitoring. *Scand J Work Environ Health* 1984; 10: 317.
4. Monster AC, et al. Evaluation of biological monitoring parameters for occupational exposure to toluene. *Int Arch Occup. Environ Health* 1993; 65: S159.

5. WHO-IPCS *Environmental Health Criteria*, 52: Toluene, World Health Organization, Geneva, 1985.
6. Kawamoto T, et al. Distribution of urinary hippuric acid concentrations by ALDH2 genotype. *Occup Environ Med* 1994; 51: 817.
7. Nise G, Orbaek P. Toluene in venous blood during and after work in rotogravure printing. *Int Arch Occup Environ Health* 1988; 60: 31.
8. Nise G, et al. Elimination of toluene from venous blood and adipose tissue after occupational exposure. *Br J Ind Med* 1989; 46: 407.
9. Nise G. Urinary excretion of o-cresol and hippuric acid after toluene exposure in rotogravure printing. *Int Arch Occup Environ Health* 1992; 63: 377.
10. Ogata M, Taguchi T, Horike T. Evaluation of exposure to solvents from their urinary excretions in workers co-exposed to toluene, xylene, and methyl isobutyl ethyl ketone. *Appl Occup Environ Hyg* 1995; 10: 913.
11. Kawai T, et al. Toluene itself as the best urinary marker of toluene exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1996; 68: 289.
12. Angerer J, Kramer A. Occupational chronic exposure to organic solvents. III Gas chromatographic determination of hippuric acid in serum. *Int Arch Arbeitsmed* 1997; 34: 199.
13. Bolt HM, Roos P, Thier R. The cytochrome P-450 isoenzyme CYP2E1 in the biological processing of industrial chemicals: consequences for occupational and environmental medicine. *Int Arch Occup Environ Health* 2003; 76: 174-185.
14. Le Marchand L, Wilkinson GR, Wilkens LR. Genetic and dietary predictors of CYP2E1 activity: a phenotyping study in Hawaii Japanese using chlorzoxazone. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev* 1999; 8: 495-500.
15. Buchet JP, Lauwerys R. Measurement of urinary hippuric acid and m-methylhippuric acids by gas chromatography. *Br J Ind Med* 1973; 30: 125.
16. Alvarez-Leite E, et al. Possible effects of drinking and smoking habits on hippuric acid levels in urine of adults with no occupational toluene exposure. *J Occup Health* 1999; 41: 112.
17. Liu SJ et al. Toluene vapor exposure and urinary excretion of hippuric acid among workers in China. *Am J Ind Med* 1992; 22: 313.
18. Mercado CF. Bioética en la práctica del monitoreo biológico de la exposición química laboral. *Revista Latinoamericana de la Salud en el Trabajo* 2003; 3(1): 25-29.
19. Takahashi S, et al. Determination of S-Benzyl-N-acetyl-L-cysteine by gas chromatography/mass spectrometry as a new marker of toluene exposure. *J Anal Toxicol* 1994; 18: 78.
20. Angerer J, Schildbach M, Kramer A. S-p-toluyllmercapturic acid in the urine of workers exposed to toluene: a new biomarker of toluene exposure. *Arch Toxicol* 1998; 72: 119.