

**UNIVERSIDAD NACIONAL
DE LA PLATA**

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE DOCTORADO

TRABAJO DE TESIS

**AFECTACIÓN HEPÁTICA EN
TRABAJADORES DE UNA
INDUSTRIA PETROQUÍMICA**

Md. JOSE DANIEL BOSIA

DIRECTOR DE CARRERA Y DE TESIS

Prof. Dr. JOSE OSCAR CURCIARELLO

INTRODUCCIÓN

El término hepatotoxicidad se refiere a la afectación hepática causada por fármacos y otras sustancias químicas. Se considera que existe lesión hepática cuando las alteraciones de las pruebas bioquímicas hepáticas (Alanino aminotransferasa (ALAT), Fosfatasa Alcalina (FAL) o Bilirrubina) aumentan más de dos veces el valor del límite superior normal¹. Existen evidencias que indican que enfermedades hepáticas significantes (ej. fibrosis y cirrosis) pueden acompañarse de elevaciones de ALAT inferior al doble²⁻⁵. Sheila Sherlock, al referirse a la hepatotoxicidad, decía: *“Todo paciente con alteración en las pruebas hepáticas, tiene una reacción a una droga o tóxico hasta que se demuestre lo contrario”*⁶.

La expresión clínico-patológica de la hepatotoxicidad es extraordinariamente variada, comprendiendo desde incrementos asintomáticos y reversibles de las enzimas hepáticas, hasta necrosis hepática masiva con insuficiencia hepática aguda (IHA), cirrosis o carcinoma hepatocelular^{1,6,7}.

La toxicidad hepática provocada por muchas drogas y tóxicos industriales comenzó a ser reconocida en las primeras seis décadas del siglo XX¹, la hepatotoxicidad fue responsable de la desaparición de estos agentes.

El desarrollo industrial y la utilización de nuevos productos químicos permiten conocer cada vez más agentes con capacidad hepatotóxica.

Como agentes hepatotóxicos se pueden considerar a todos los productos farmacológicos y químicos que tienen una acción lesiva sobre el hígado. Más de 1100 agentes, fármacos y productos químicos son reconocidos como hepatotóxicos⁸.

Frecuencia de hepatotoxicidad .

La afectación hepática originada por tóxicos (fármacos o agentes químicos) representa del 2 al 5% de todas las enfermedades del hígado⁹⁻¹⁰. El 10% de los ingresos hospitalarios es por hepatitis aguda y del 20 al 50% se complican con IHA¹⁰.

No existe un banco de datos extenso sobre sustancias hepatotóxicas. La investigación de sustancias que producen daño hepático en el hombre proviene de la observación clínica y estudios retrospectivos como ocurrió con el trinitrotolueno (TNT), dimetilnitrosamina (DMA) tetracloroetano, bifenilos policlorinados y cloruro de vinilo. Estas sustancias originaron una hepatotoxicidad intensa antes de poder ser investigados sus efectos en animales de experimentación¹¹. El conocimiento de la potencial hepatotoxicidad de cada producto químico y la utilización de medidas preventivas en las industrias hacen que la hepatotoxicidad ocurra con menor frecuencia¹¹. El Instituto de Salud ocupacional de Estados Unidos (NIOSH) estima

que más de 8 millones de trabajadores están expuestos a una gran variedad de sustancias tóxicas (Benceno, Tolueno y Xyleno (BTX) en el sector petrolero y petroquímico constituyendo un factor de riesgo importante para la salud¹². En Venezuela, a principios de 1990 la toxicidad de los solventes industriales se encontraba en el quinto lugar de las enfermedades profesionales¹³.

Clasificación y agentes etiológicos responsables de hepatotoxicidad

Existen en la literatura distintas clasificaciones acerca de la hepatotoxicidad^{14,15}. Éstas se basan en los siguientes criterios clínicos, bioquímicos y epidemiológicos:

- 1- *Fuente y tipo químico de la sustancia tóxica.*
- 2- *Circunstancias de la exposición.*
- 3- *Tipo de lesión producida.*
- 4- *Estructura celular que queda principalmente dañada.*
- 5- *Mecanismos moleculares o celulares que intervienen en la lesión.*

En la Tabla 1 se muestra el tipo de sustancia tóxica responsable y las posibles circunstancias en que se produjo la exposición a la misma.

Tabla 1. Tipo químico y circunstancias de la exposición a las sustancias hepatotóxicas.¹⁴

TIPO QUÍMICO	CIRCUNTANCIAS DE LA EXPOSICIÓN
FÁRMACOS	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Tratamiento. ➤ Abuso. ➤ Autointoxicación.
SUSTANCIAS TÓXICAS NATURALES	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Alimentos. ➤ Contaminantes de los alimentos. ➤ Infecciones bacterianas. ➤ Medicina popular. ➤ Hierbas medicinales. ➤ Toxinas de insectos y escorpiones.
SUSTANCIAS QUÍMICAS INDUSTRIALES	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Accidentes industriales ➤ Accidentes domésticos con productos químicos. ➤ Autointoxicación con productos químicos. ➤ Exposición crónica en el lugar de trabajo. ➤ Contaminación ambiental.

Las lesiones hepatotóxicas, según los resultados de las pruebas bioquímicas hepáticas (PBqH), se clasifican en: hepatocelulares, colestásicas y mixtas. Si bien es cierto que otros tipos de reacciones hepatotóxicas (granulomas, fibrosis, neoplasias) no son contempladas en esta clasificación, ella es útil desde el punto de vista pronóstico y porque permite identificar a los pacientes que requerirán una vigilancia más estrecha¹⁶.

Factores de riesgo para desarrollar hepatotoxicidad

La toxicidad de una sustancia se puede incrementar o disminuir por la exposición simultánea o consecutiva con otro compuesto. Los trabajadores expuestos a tóxicos que ingieren alcohol excesivamente tienen un riesgo mayor para desarrollar hepatotoxicidad. Este sinergismo ocurre entre el tetracloruro de carbono y el etanol, juntos producen una lesión hepática mucho mayor. El mecanismo responsable de este sinergismo sería la estimulación del sistema enzimático microsomal.

Existen factores propios de cada organismo que influyen en el metabolismo de los tóxicos y se desconoce la relativa importancia de estos factores en las industrias¹¹. Está demostrado un aumento de la función enzimática microsomal, en aquellos trabajadores industriales expuestos a hepatotoxinas en concentraciones inferiores a las que provocan necrosis hepática¹¹.

El polimorfismo genético puede afectar la capacidad de un organismo para biotransformar un compuesto exógeno modificando su toxicidad¹⁷.

El sexo constituye otro factor de riesgo que incrementa la toxicidad. La presencia o ausencia de testosterona o estrógenos modifican los efectos que estas hormonas tienen en los procesos de absorción, distribución, biotransformación y excreción¹⁷. El sexo femenino tiene mayor riesgo de desarrollar toxicidad hepática, debido a que los estrógenos incrementan la absorción de sustancias tóxicas liposolubles.

La edad constituye otro factor que puede afectar el metabolismo hepático de los tóxicos^{11,17}. En los niños, existe un aumento en la absorción percutánea del tóxico, una reducción de su depuración renal y una menor glucuronización y actividad microsomal hepática. Los ancianos serían susceptibles debido a la disminución en la capacidad de destoxificación y al descenso en la excreción renal¹⁷.

El estado hormonal del individuo expuesto puede alterar la susceptibilidad a un tóxico. Los efectos de los tóxicos, a menudo muestran un patrón circadiano, que se considera está relacionado con el ciclo de luz^{11,17}. Estos ciclos promueven cambios de niveles hormonales y del citocromo P-450¹⁷.

Enfermedades hepáticas subyacentes (hepatitis, cirrosis hepática, etc.) disminuyen la capacidad de biotransformación dificultando la oxidación, acetilación, glucuronidación e inhiben a varias esterasas. Las enfermedades renales también afectan la toxicidad de las sustancias químicas debido a que alteran el metabolismo y la función de excreción del riñón.

Las deficiencias nutricionales pueden aumentar la hepatotoxicidad. La disminución en ácidos grasos esenciales y proteínas, como el exceso de carbohidratos reduce la actividad de

las oxidasas de función mixta (OFM) presentes en los microsomas afectando la biotransformación de las sustancias tóxicas. La carencia de una o varias vitaminas del complejo B disminuye la actividad P-450, mientras que las deficiencias de riboflavina la incrementan¹⁷.

El tabaquismo y el stress también pueden aumentar el riesgo de hepatotoxicidad¹¹.

Tipos de Toxicidad Hepática.

Se describen dos tipos de hepatotoxicidad^{1,7,11,18}. La primera es la inducida por hepatotoxinas que producen lesiones en todos los individuos expuestos por encima de una cierta concentración. Se la denomina ***hepatotoxicidad intrínseca, dependiente de la dosis o predecible***. Los agentes responsables de este tipo de toxicidad hepática requieren la activación metabólica y formación de metabolitos tóxicos (hepatotoxinas latentes) o interfieren directamente sobre organelas intracelulares como son las mitocondrias y el aparato de Golgi (hepatotoxinas activas)¹⁸. Este tipo de hepatotoxicidad es la que se encuentra casi exclusivamente entre las sustancias químicas laborales, ambientales y domésticas¹⁴. Entre los fármacos que pueden producir hepatotoxicidad intrínseca se encuentran el Metotrexato y el Paracetamol entre otros.

El segundo tipo de hepatotoxicidad es aquella ***no dependiente de la dosis o impredecible (idiosincrásica)***. Esta produce daño hepático sólo en algunos individuos sin que exista aparente correlación con la dosis administrada. A diferencia de la intrínseca, la hepatotoxicidad idiosincrásica, provoca una amplia gama de cambios histológicos, no es seguro que causen lesiones en otras especies y muestran un período de latencia variable que va entre 5 a 90 días desde el contacto con el tóxico hasta el comienzo de la lesión^{1,19-21}. Estas lesiones con frecuencia pueden ser fatales si el individuo continúa expuesto una vez que la reacción ha comenzado.

En la tabla 3 se sintetizan en forma esquemática las principales diferencias generales entre los dos tipos de hepatotoxicidad descriptos, aunque pueden presentarse algunas excepciones.

Tabla 3. Diferencias entre hepatotoxicidad intrínseca e idiosincrásica.

HEPATOTOXICIDAD INTRINSECA	HEPATOTOXICIDAD IDIOSINCRÁSICA
Dosis dependiente	No dosis dependiente
Período de latencia breve y uniforme	Periodo de latencia variable (5 a 90 días)
Necrosis zonal o esteatosis	Reacciones inflamatorias (Hepatitis) y colestásis
Reproducible en otras especies	No existen modelos animales adecuados
Aparición en toda persona expuesta a una dosis suficiente	Desarrollan la lesión solo un porcentaje mínimo de las personas expuestas.
Principalmente producida por sustancias químicas laborales, ambientales o domésticas y excepcionalmente por algunos fármacos	Principalmente producida por fármacos y otras toxinas.

Vías de exposición e ingreso de sustancias tóxicas.

Las sustancias tóxicas ingresan al organismo por inhalación, ingestión y absorción percutánea^{11,17}. La inhalatoria es la vía más importante de ingreso de sustancias hepatotóxicas, en particular solventes volátiles e hidrocarburos aromáticos BTX²², aunque muchos productos utilizan las tres vías. El ingreso de productos químicos que se inhalan dependerá de diversos factores como las propiedades químicas y físicas de las sustancias, la anatomía y función del aparato respiratorio y cardiovascular de la persona y la profundidad de la respiración. Las moléculas de los gases se absorben en el espacio alveolar de los pulmones, disolviéndose en la sangre, hasta que las concentraciones del gas en ambas fases llegan al equilibrio¹⁷.

Cuando la sustancia tóxica ingresa al organismo por ingestión, la mayor cantidad se absorbe en el intestino, puede haber absorción en cualquier otro lugar del tracto gastrointestinal (vías sublingual y rectal). La vía gastrointestinal tiene menos importancia que la inhalatoria como puerta de entrada. La gran superficie de absorción (10⁶ veces mayor que el pulmón o la piel)²³, asociado al prolongado tiempo de residencia dependiendo de la motilidad intestinal, permiten que se tengan absorciones considerables a través de esta vía aunque la cantidad transportada por unidad de área y de tiempo sea pequeña¹⁷. Para que un tóxico ingerido pueda alcanzar la circulación general y tener la posibilidad de causar un daño, debe ser capaz de resistir la acción de las enzimas digestivas, el pH del estómago, la biodegradación por la flora intestinal y la biotransformación por las enzimas hepáticas. La capacidad de absorción del tóxico ingerido depende de sus propiedades fisicoquímicas. Los

compuestos liposolubles de bajo peso molecular y los compuestos no ionizados se absorben mejor¹⁷.

El hábito de respirar por la boca y mascar chicle asociado al tabaquismo incrementa la cantidad de sustancias gaseosas absorbidas^{11,23}.

La absorción de sustancias hepatotóxicas a través de la piel es muy baja debido a que está formada por varias capas, algunas de ellas muy gruesas, y con muy escasa irrigación sanguínea¹⁷. La absorción a través de la piel depende de las propiedades de la sustancia química misma y del espesor, difusividad, estado, e hidratación de la capa exterior. Varias sustancias de tipo lipofílicas se absorben por piel y contribuyen a provocar hepatotoxicidad. Ejemplos de estas son los hidrocarburos aromáticos BTX²², el Trinitrotolueno (TNT), 4,4 diaminodifenilmetano, tetracloroetileno, bifenilos policlorados y dimetilformamida¹¹.

Cinética de la biotransformación hepática de los tóxicos.

La toxicocinética consiste en las actividades que desarrollan los tóxicos dentro y fuera del organismo.

Una vez que el tóxico ingresa, dependiendo de la vía de exposición, entra en contacto con las superficies epiteliales del aparato respiratorio, del tracto digestivo, o de la piel. Al llegar al torrente sanguíneo, es transportado hacia los distintos órganos, pudiendo provocar daño permanente en uno o en varios de ellos. Este proceso constituye un mecanismo complejo que consta de cuatro pasos: Absorción, Distribución, Metabolismo (Biotransformación) y Excreción. El proceso se conoce por sus siglas ADME¹⁷. **Figura 1.**

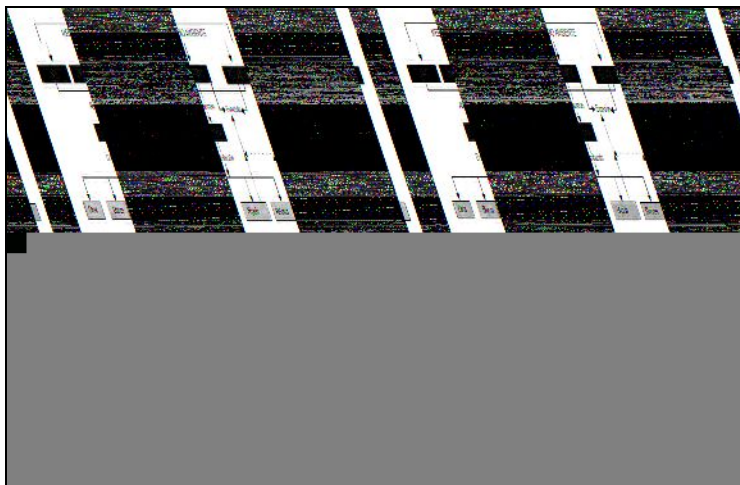


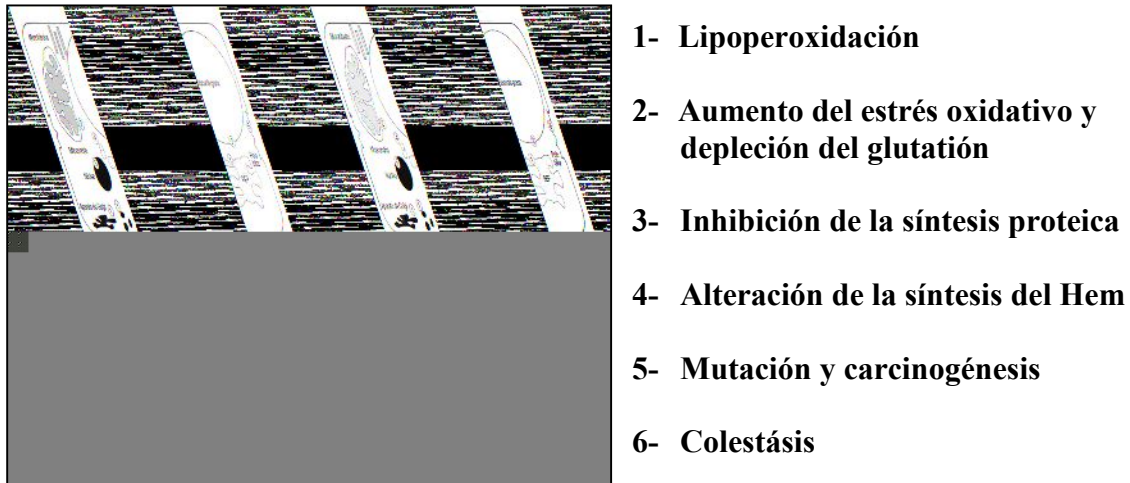
Figura 1. ADME. Las rutas que sigue un tóxico en el organismo.

La biotransformación comienza desde el momento que el tóxico ingresa, es función principal del hígado y constituye uno de los factores determinantes de la toxicidad²³. Consiste

en el conjunto de reacciones que convierten a los tóxicos en sustancias químicas que pueden ser más o menos dañinas que la sustancia original. Si se transforman en sustancias más dañinas el proceso se denomina bioactivación, en donde el propio metabolismo del tóxico constituye la principal causa del daño hepático, generando agentes agresores de los ácidos nucleicos. Este es el caso de las reacciones catalizadas por el citocromo P450, que durante la oxidación pueden generar metabolitos intermedios más reactivos que la sustancia que le dio origen capaces de reaccionar con nucleófilos (especies que tienen afinidad por los núcleos celulares), unirse covalentemente a macromoléculas o iniciar en la célula reacciones en cadena, mecanismos por los cuales producen daño celular¹⁸. Para contrarrestar estos efectos, los hepatocitos poseen eficaces mecanismos de defensa como ser complejos enzimáticos especializados, moléculas reductoras y mecanismos de reparación del ADN y proteínas. Por el contrario si las sustancias transformadas son menos nocivas que el tóxico original, el proceso se denomina destoxificación y consiste en incrementar la polaridad de los tóxicos permitiendo una menor difusión a través de las membranas biológicas y una mayor solubilidad en agua facilitando la excreción renal tal como ocurre en la toxicidad hepática de algunos agentes químicos (Hidrocarburos aromáticos BTX)^{11,24}. Por ejemplo, la destoxificación del benceno, que tiene una solubilidad de 1 g en 1500 ml de agua, consiste en su oxidación a fenol, que es 100 veces más soluble en agua, y la posterior sulfatación del fenol produciendo un compuesto que tiene una solubilidad en agua de 1g en 3 ml. El resultado de estas dos reacciones es la producción de un compuesto que es 500 veces más soluble en el agua que el tóxico original y que por lo tanto se excreta mucho más fácilmente en orina¹⁷. Las reacciones que constituyen la biotransformación se agrupan en dos fases. La **Biotransformación Fase I** que consiste en la oxidación, reducción, hidrólisis, desalcalinización, desaminación, desalogenización, formación y ruptura de anillos. Es durante esta fase en que se pueden producir bioactivaciones. La **Biotransformación Fase II** encargada de la conjugación de enlaces covalentes con las sustancias absorbidas, catalizadas por un conjunto de enzimas, la mayoría de ellas localizadas en el citosol^{17,23}. Es decir que la Fase I biotransforma los xenobióticos convirtiéndolos en sustratos de las enzimas de la Fase II, al mismo tiempo que los hacen más hidrófilos o puede generar productos más nocivos que el tóxico original (bioactivación). En el ejemplo de la destoxificación del benceno, la oxidación a fenol es una reacción de la Fase I y la sulfatación es una reacción de la Fase II¹⁷. En última instancia es el balance entre la bioactivación, detoxificación y los mecanismos de defensa lo que determina si la biotransformación de un tóxico llegara a producir daño a los hepatocitos¹⁸. El agente tóxico o sus metabolitos producen una serie de reacciones químicas intracelulares que alteran las

mitocondrias, el esqueleto y el núcleo celular, induciendo a la apoptosis o necrosis de la célula hepática²⁴. Los principales mecanismos responsables de la hepatotoxicidad son la lipoperoxidación, el estrés oxidativo, el agotamiento del glutatión y la unión covalente con las proteínas, la inhibición de la síntesis proteica, los trastornos de la síntesis del Hem y la unión covalente con el DNA (mutación somática)²⁵. En la figura 2 se esquematizan estos mecanismos y las principales estructuras lesionadas por ellos.

Figura 2. Mecanismos de hepatotoxicidad y principales estructuras celulares lesionadas



1- Lipoperoxidación.

Se trata de una reacción que conduce a la degradación oxidativa de los lípidos de la membrana celular. En presencia de oxígeno y lípidos insaturados altera las propiedades fisicoquímicas de la membrana y la funcionalidad de las enzimas allí ubicadas conduciendo a la muerte celular¹⁸. El prototipo de sustancia química que da lugar a lipoperoxidación es el Tetracloruro de carbono^{11,14,25}.

La reacción directa de radicales libres inicia la lipoperoxidación en el retículo endoplásmico con la captación de átomos de hidrógeno de los ácidos grasos insaturados y la síntesis final de hidroperóxidos lipídicos. Ello provoca una lesión de las membranas celulares y alteración de la bomba de calcio microsómico ocasionando un aumento de la concentración de calcio libre intracelular. Como consecuencia de ello se produce:

- 1- Acumulación de triglicéridos, a través de la inhibición de la síntesis proteica, más específicamente de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) que son imprescindibles para la excreción de los triglicéridos¹⁴.
- 2- Lesión mitocondrial y de la membrana plasmática con salida de enzimas y potasio.
- 3- Muerte celular.

Esta acumulación de lípidos intracelulares es conocida como esteatosis hepática. Se presenta en personas con antecedentes de exposición laboral a hidrocarburos clorados (Tetracloruro de carbono, metil cloroformo y tetracloroetano), a hidrocarburos aromáticos (BTX), a fósforo elemental, TNT, plaguicidas arsenicales y dimetilformamida, entre otras causas no laborales¹¹. Esta entidad será desarrollada más adelante.

2- Estrés oxidativo y depleción de glutatión.

Estrés oxidativo es el desbalance entre agentes oxidantes y antioxidantes de la célula¹⁸. La toxicidad de estos metabolitos se incrementa en presencia de radicales libres que provocan lipoperoxidación y alteración funcional de las proteínas celulares²⁴.

El glutatión junto a otros antioxidantes es responsable de la detoxificación del agua oxigenada del citoplasma y de las mitocondrias. Por lo tanto su depleción favorece la hepatotoxicidad^{14,25}.

3- Inhibición de la síntesis proteica.

Constituye otro mecanismo de hepatotoxicidad cuyo prototipo es la necrosis hepatocelular producida por la ingestión de *Amanita phalloides*. Sus toxinas inhiben la RNA polimerasa, necesaria para la síntesis de RNA mensajero (RNAm). A consecuencia de ello, se inhibe la producción de enzimas, proteínas estructurales y apoproteínas para la síntesis de lipoproteínas, favoreciendo la acumulación de grasa y promoviendo a la necrosis celular²⁵.

4- Alteración de la síntesis del hem.

Algunos agentes químicos como el hexaclorobenceno y sus derivados interfieren en la síntesis de las porfirinas inhibiendo la coproporfirinógeno oxidasa y la uroporfirinógeno-descarboxilasa, provocando Porfiria cutánea tarda¹⁴.

5-Mutación y carcinogénesis.

Las aflatoxinas se unen en forma covalente con el DNA produciendo una mutación que favorece el desarrollo de carcinoma hepatocelular^{25,26}. El Cloruro de vinilo (PVC) es una sustancia carcinogénica similar a las aflatoxinas^{11,25}. El PVC produce angiosarcoma en trabajadores expuestos²⁷.

Lesiones hepáticas provocadas por tóxicos

La tabla 4 muestra las distintas lesiones hepáticas agudas y crónicas y los tóxicos que mas frecuentemente las producen.

Tabla 4. Lesiones Hepáticas provocadas por agentes tóxicos.

TIPO DE LESION	TOXICO RESPONSABLE
AGUDA	
<ul style="list-style-type: none"> • Hepatocelular 	Tetracloruro de carbono, Cloroformo, TNT, bromobenceno, fosforo elemental, bifenilos policlorinados , naftalenos clorinados, tetracloroetano.
-Necrosis	
-Esteatosis	Tetracloruro de carbono, Etionina, Cloroformo, Fósforo, Dimetilformamida, Hidracina.
<ul style="list-style-type: none"> • Colestásica 	Metilendianilina (MDA)
CRONICA	
<ul style="list-style-type: none"> • Cirrosis y Fibrosis 	TNT, Bifenilos policlorinados, tetracloroetano
<ul style="list-style-type: none"> • Esclerosis hepatoportal 	Arsénico, PVC, Alcaloides de la Pirrolicidina
<ul style="list-style-type: none"> • Porfiria 	Acido 2,4,5 tricolorofenoxiacético, Hexaclorobenceno
<ul style="list-style-type: none"> • Tumores 	Aflatoxinas, Arsénico, Dioxido de torio, Selenio, Tolueno, Xileno
<ul style="list-style-type: none"> • Esteatosis (Enfermedad hepática grasa no alcohólica EHGNA) 	BTX, etileno, PCV, fósforo elemental, TNT, plaguicidas arsenicales, tetracloruro de carbono, metil y tetracloroetano

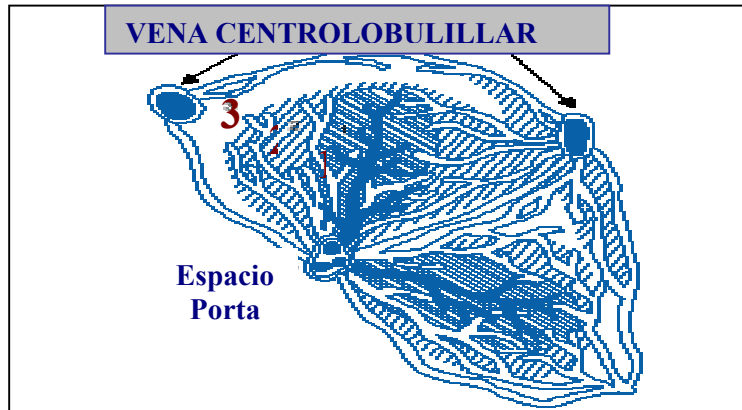
- **Lesiones hepáticas agudas**

La lesión tóxica aguda del parénquima hepático se expresa ya sea en forma de cambios estructurales del hepatocito (lesión hepatocelular), o como un trastorno de la formación de bilis (lesión colestásica). El período de latencia es de 24 a 48 horas. Las manifestaciones clínicas son náuseas vómitos, ictericia y hepatomegalia, pudiendo complicarse con IHA¹¹.

La lesión hepatocelular aguda se caracteriza por una elevación importante de aminotransferasas, habitualmente entre 10 y 500 veces por encima de los valores normales, con discreta elevación de FAL y por los siguientes cambios histológicos: esteatosis y/o necrosis¹⁴. En la necrosis hepática aguda, las hepatotoxinas intrínsecas producen muerte celular, limitada en gran parte a la zona centrolobulillar (zona 3 de Rappaport) **Figura 3**. Esto

se explica por la mayor cantidad de enzimas del citocromo P₄₅₀ que metabolizan tóxicos en la región central del lobulillo y por la hipoxemia relativa existente en la región centrolobulillar.

Figura 3. Zonas 1-2 y 3 de Rappaport.



La lesión colestásica aguda es una manifestación poco común de toxicidad laboral. Se caracteriza por la presencia de prurito, coluria, hipocolia y a menudo, ictericia y aumento de FAL y gama glutamil transpeptidasa (GGT)¹.

- **Lesiones hepáticas crónicas.**

Cirrosis y Fibrosis.

Las lesiones hepatotóxicas pueden progresar a la cirrosis a través de distintos mecanismos. Uno de ellos es la esteatohepatitis que constituye una forma de enfermedad hepática grasa asociada a necrosis hepatocelular. El alcohol constituye la etiología más común. La esteatohepatitis no alcohólica será desarrollada más adelante. En 13 pintores expuestos a solventes orgánicos por más de 6 a 39 años se descubrieron alteraciones persistentes histológicas de esteatosis, necrosis focal y tractos portales agrandados con fibrosis.

Esclerosis hepatoportal y Porfiria hepática.

Diversas sustancias tóxicas provocan lesiones sobre el sistema vascular del hígado, afectando los espacios porta y produciendo hipertensión portal no cirrótica que se atribuye a la exposición a arsenicales inorgánicos y cloruro de Vinilo^{11,14,25}. La exposición crónica a los alcaloides de la pirrolicidina que se encuentran en diversas plantas empleadas en fitoterapia, se asocia con el desarrollo de una enfermedad veno-oclusiva caracterizada por la aparición de ascitis y esplenomegalia. Estos agentes han producido epidemias de hepatitis tóxica en algunas partes del mundo²⁸⁻³⁰.

Tumores

Existen sustancias químicas con potencial carcinogénico. Ya fueron comentados los efectos tóxicos de las aflatoxinas y del PVC en la patogénesis de tumores hepáticos^{11,14,25-27}.

La exposición prolongada a Tolueno y Xileno constituye un factor de riesgo para el desarrollo de tumores hepáticos primarios³¹. En Inglaterra Chen y Seaton³² demostraron un aumento de la mortalidad por tumores hepáticos en trabajadores expuestos a solventes orgánicos, entre ellos Benceno. Similares resultados fueron obtenidos por Tsai y col³³ en empleados de una refinería de petróleo en Houston.

Enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) se caracteriza por el depósito de lípidos intracelulares, en forma de macro o micro vesículas. La prevalencia de EHGNA y EHNA en la población general es de aproximadamente 20 y 2-3%, respectivamente³⁴.

La EHGNA ha sido clasificada en distintos tipos o clases³⁵.

Tipo 1: Esteatosis pura

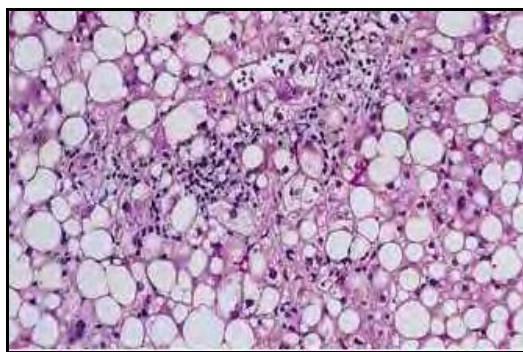
Tipo 2: Esteatosis más inflamación inespecífica.

Tipo 3: Esteatosis más inflamación más degeneración balonzante.

Tipo 4: Esteatosis más degeneración balonzante más hialina de Mallory o fibrosis.

Figura 4

Figura 4. Esteatosis (predominantemente macrovesicular), infiltrado inflamatorio, hialina de Mallory, y hepatocitos balonzados (Hematoxilina y Eosina x 200).



La esteatosis simple comprende los tipos 1 y 2, considerándose una condición benigna y no progresiva. Los tipos 3 y 4 definen la EHNA que presenta un riesgo de progresar a enfermedad avanzada con secuela clínica (cirrosis hepática).

Las causas más comunes de EHNA la constituyen ciertos trastornos metabólicos como diabetes mellitus, dislipemia y obesidad³⁶⁻³⁸, fármacos (amiodarona, estrógenos,

glucocorticoides, espironolactona, metotrexato), caquexia, malnutrición, hepatitis C y enfermedad de Wilson³⁸.

La EHNA es la expresión hepática del síndrome metabólico el cual tiene como mecanismo primario a la insulino-resistencia³⁹.

La EHNA se asocia con la exposición ocupacional⁴⁰. Se ha observado en trabajadores expuestos a benceno, tolueno, xileno, entre otros tóxicos¹¹. En estudios realizados sobre trabajadores expuestos se ha demostrado la mejoría de las lesiones hepáticas al ser removidos del área industrial⁴¹. La extensión del daño hepático depende de la dosis, duración de la exposición, actividad y metabolismo de las enzimas hepáticas y de la susceptibilidad individual⁴⁰.

La EHNA constituyó la condición más frecuentemente hallada en trabajadores de una industria petroquímica de Brasil⁴¹. Los cambios histológicos hepáticos hallados en este estudio fueron: esteatohepatitis con fibrosis y presencia de megamitocondrias con depósitos de lipofucsina, signos sugestivos de un mecanismo hepatotóxico⁴¹.

La EHNA es la causa más frecuente de aumento de las aminotransferasas séricas después de la hepatitis crónica C³⁸. La determinación de aminotransferasas es la prueba más utilizada para detectar enfermedad hepática en trabajadores expuestos a sustancias tóxicas¹¹.

La ecografía demuestra aumento difuso de la ecogenicidad (hígado brillante) cuando se compara con la de los riñones y borramiento de las estructuras vasculares. El examen ecográfico tiene una sensibilidad del 89% y una especificidad del 93% para detectar esteatosis⁴².

El examen histológico hepático constituye el único método que puede efectuar el diagnóstico diferencial entre los distintos tipos de EHGNA, siendo de mayor interés separar los tipos 1 y 2 de los 3 y 4. La indicación de la biopsia hepática debería ser perentoria en los pacientes con expresión sintomática de la enfermedad o con alteraciones bioquímicas más acusadas, que con mayor frecuencia presentan los tipos más avanzados de EHGNA³⁸.

Sustancias químicas industriales hepatotóxicas.

La acción del tóxico sobre el organismo puede manifestarse como una enfermedad clínica, trastornos funcionales o modificaciones biológicas críticas, es decir predictivas de una alteración de la salud si persisten o se repiten.

La evaluación de la eficacia de las medidas de prevención comprende tres métodos de vigilancia: 1-Determinar la concentración de las sustancias químicas en la atmósfera que rodea a los sujetos expuestos (vigilancia o monitorización del ambiente). 2-Apreciar mediante

análisis biológicos, (sangre, orina, aire espirado, etc.) practicados en los sujetos expuestos, si la intensidad de la exposición (dosis interna) no es excesiva. (vigilancia o monitorización biológica de la exposición) y 3-Detectar lesiones bioquímicas o fisiológicas precoces, si es posible en un estadio reversible. (vigilancia del estado de salud)⁴³.

La elección de una o varias pruebas de vigilancia para detectar hepatopatía por sustancias químicas en una población expuesta a hepatotoxinas potenciales, se justifica realizarla de acuerdo a criterios prácticos, como la no invasividad, simplicidad en la práctica de la prueba, disponibilidad y conveniencia del análisis de la prueba y el costo¹¹. La determinación de las aminotransferasas séricas, posee alta sensibilidad para detectar hepatopatías y constituye un método de elección para la vigilancia de una población trabajadora expuesta a hepatotoxinas potenciales. Las elevaciones de los valores de aminotransferasas pueden ocurrir con lesiones celulares menores, siendo útiles en la detección temprana y vigilancia de la hepatopatía de origen medicamentoso o químico¹¹. Se ha sugerido que la ecografía hepática es un marcador sensible de los efectos preclínicos entre los trabajadores de tintorería expuestos a solventes. Los individuos con elevaciones crónicas de aminotransferasas séricas pueden continuar su trabajo si se disminuye la exposición a hepatotoxinas potenciales a través de controles apropiados en el lugar de trabajo y cuantificación de la exposición.

- **Hepatotoxicidad por Hidrocarburos**

Todos los hidrocarburos potencialmente pueden afectar al hígado, pero son particularmente hepatotóxicos aquellos que poseen en su estructura grupos halógenos o nitros. En cambio, los hidrocarburos aromáticos benceno, tolueno y xileno (BTX), que contaminan habitualmente el ámbito de las refinerías de petróleo, son considerados de baja hepatotoxicidad^{24,44,45}. Los hidrocarburos son sustancias liposolubles que deben ser transformados en hidrosolubles para poder ser excretadas por el riñón. Esta función es realizada a través de las fases I (oxidorreducción) y II (conjugación con glucurónidos, sulfatos, glutatión, acetyl aminoácidos o grupos metilos), tal como ya fuera descrito. El proceso de oxido-reducción mediado por el Citocromo – P450 II E 1 presente en el retículo endoplásmico de los hepatocitos²⁴, genera radicales electrofilicos que reaccionan con enzimas y proteínas estructurales conduciendo a la necrosis celular. El Citocromo-P450 II E 1 también produce metabolitos reactivos que se ligan mediante uniones covalentes al glutatión y a macromoléculas intracelulares ejerciendo la acción tóxica y produciendo daño hepático a través de un sinergismo entre depleción del glutatión intracelular, metabolitos reactivos y

radicales de oxígeno^{46,47}. El grado de daño hepático depende de la dosis, duración de la exposición, nivel de actividad de las enzimas hepáticas y de la susceptibilidad individual¹¹. Estas alteraciones pueden producir desde disfunción hepática subclínica hasta necrosis hepática masiva^{11,23}.

➤ **Hidrocarburos aromáticos. (BTX).**

Se denomina hidrocarburos aromáticos, BTX, a un conjunto de moléculas derivados básicos del benceno, formado por benceno, tolueno, orto-xileno, meta-xileno, para-xileno y etil-benceno.

Desde una perspectiva histórica, este conjunto de moléculas formaron una parte fundamental de la fracción ligera del alquitrán producido en la destilación seca de la hulla y recibieron la denominación genérica de aromáticos, constituyendo la materia prima básica de la industria carboquímica⁴⁸. A fines de los años 40, en EE.UU. se obtuvieron por primera vez hidrocarburos aromáticos procedentes del petróleo al inventarse el reformado catalítico de naftas. Actualmente, la petroquímica basada en naftas de petróleo aporta más del 96% de la producción mundial de BTX.⁴⁸.

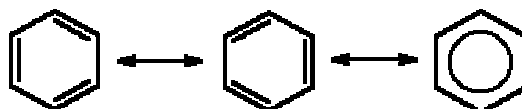
Las fuentes de hidrocarburos BTX son: 1-Los crackers de etileno/propileno alimentados con nafta o gases del petróleo-nafta pirolítica; 2-El reformado catalítico de naftas en refinerías y 3-La desproporción y desalquilación del tolueno.

✓ **Benceno.**

Recibe el nombre de Benceno, el hidrocarburo puro y se reserva el de Benzol para el producto comercial que contiene un tanto por ciento de Tolueno y Xileno. El benceno fue descubierto en 1825 por el científico inglés Michael Faraday.

Es una molécula cíclica, de forma hexagonal y con un orden de enlace intermedio entre un enlace sencillo y un doble enlace. Experimentalmente se comprueba que los seis enlaces son equivalentes, de ahí que la molécula de benceno se represente como una estructura resonante entre las dos fórmulas propuestas por Kekulé, en 1865, según la figura 5.

Figura 5: Benceno (C₆H₆)



Se reconocen las siguientes fuentes de exposición a benceno: 1-Áreas de destilación del petróleo; 2-Emanaciones de la combustión de los supercarburantes. (gasolina, benzolismo en los garajes y cuidado, llenado y limpieza de los camiones y vagones cisterna); 3-Ambientes

industriales donde se sintetizan algunos productos químicos (Fenol, nitrobenzeno, clorobenzeno, etc.) y 4- El humo de los cigarrillos⁴³.

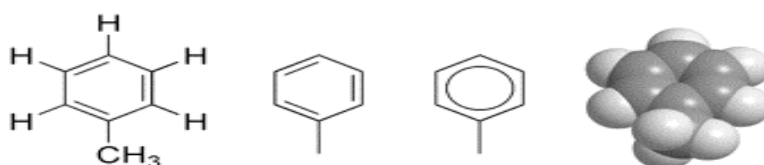
El benceno penetra en el organismo esencialmente por inhalación. También es posible su absorción cutánea. La intoxicación crónica por exposición a benceno puede producir anorexia, dolores óseos, trastornos hemorrágicos⁴⁹, hepatoesplenomegalia, esteatosis hepática o EHNA. También puede afectar la médula ósea (aplasia medular) lo cual se denomina *bencenismo o benzolismo*. La aplasia puede aparecer varios años después de haber cesado la exposición, su pronóstico es grave, con una mortalidad entre el 10 y el 50%. Se estima que el riesgo de aplasia es muy elevado cuando la exposición sobrepasa las 40 a 50 ppm⁴³. La toxicidad crónica por benceno tiene una acción leucemogénica. Existe una relación entre la exposición al benceno y la leucemia mieloide crónica, la enfermedad de Hodgkin y la hemoglobinuria paroxística nocturna⁴¹. También se describe un aumento del número de aberraciones cromosómicas en trabajadores expuestos a benceno^{43,50}, pudiendo esto ser precursor de riesgo para desarrollar leucemia⁵⁰. Las anomalías cromosómicas se hallan presentes varios años después de cesar la exposición al benceno.

La Concentración máxima permisible (CMP) constituye la concentración media ponderada en el tiempo (jornada de 8 horas/día y semana laboral de 40 horas) a la que se cree pueden estar expuestos casi todos los trabajadores sin efectos adversos. La Ley 19587 de seguridad e higiene en el trabajo establece una CMP de exposición laboral a Benceno de 5 ppm, (en vigencia durante el desarrollo del presente estudio)⁵¹. La Administración de Salud y Seguridad Ocupacional de Estados Unidos (OSHA) establece un límite de exposición en el aire del lugar trabajo de 1 ppm en una jornada de 8 horas (40 horas semanales)⁵².

✓ *Tolueno*

El Tolueno es un líquido incoloro con un olor característico. Se encuentra en forma natural en el petróleo crudo. También se produce durante la manufactura de gasolina y otros combustibles y en la manufactura de coque a partir de carbón. La fórmula química se muestra en la figura 6.

Figura 6: Tolueno (C₆H₅CH₃)



Las fuentes de exposición al tolueno son pinturas y diluyentes, barniz para las uñas, lacas, adhesivos, gomas, procesos de imprenta y curtido de cuero.

Presenta un grado moderado de riesgo para la salud en circunstancias de exposición crónica excesiva. En exposiciones agudas el riesgo es leve. La toxicidad del tolueno se produce a través de la exposición a los vapores que se absorben en un 50%⁴³. También puede ser absorbido por piel aunque su absorción por esta vía es mínima. Una parte del tolueno absorbido se excreta inmodificado por el aire espirado. El resto es oxidado por transformación del radical metil en carboxil, que se conjuga principalmente con la glicina para dar lugar al ácido hipúrico. El ácido hipúrico es eliminado por orina con una vida media de unas 3 horas. Numerosas pruebas biológicas han sido propuestas para valorar la exposición al tolueno como son la investigación del ácido hipúrico en sangre, ácido benzoico y o-cresol urinarios y Tolueno en sangre y en aire espirado⁴³.

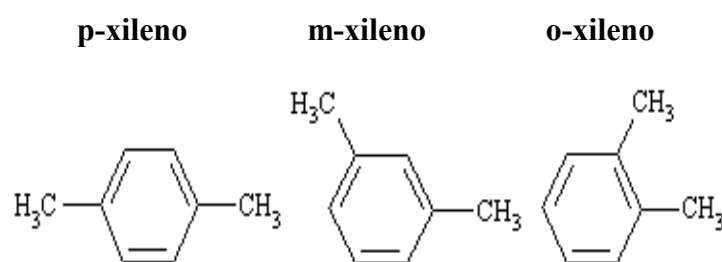
La Conferencia Americana de Higienistas Industriales (ACGIH) recomienda que la concentración de tolueno en el aire del trabajo no exceda 50 ppm (188 mg/m³), mientras que el NIOSH, establece un límite de 100 ppm (ambas recomendaciones son promedios sobre períodos de 8 horas)⁵³. Igual valor es el considerado por la legislación vigente en nuestro país⁵¹.

Los efectos relacionados con toxicidad crónica por exposición al Tolueno son irritación de mucosas, anorexia e intolerancia al alcohol²² y manifestaciones neuropsiquiátricas. En el hígado puede producir hepatomegalia, aumento del tiempo de protrombina, esteatosis hepática e IHA. En trabajadores con exposiciones prolongadas se observó un riesgo aumentado de tumores hepáticos primarios³¹. En riñón, puede provocar acidosis tubular renal sugiriendo que afecta primariamente al túbulo distal. Puede causar una glomerulonefritis autoinmune similar a la del síndrome de Goodpasture. La exposición a concentraciones elevadas puede producir teratogenicidad²².

✓ *Xileno.*

El xileno constituye un solvente de la familia de los hidrocarburos aromáticos y es el nombre de los dimetilbencenos. Según la posición relativa de los grupos metilo en el anillo de benceno se diferencia entre orto, meta, y para-xileno. **Figura 7.**

Figura 7: Xileno



Es uno de los 30 productos químicos de mayor volumen de producción en los EE.UU.⁵⁴. Es manufacturado por las industrias químicas. Se usa como solvente, en la imprenta e industrias de goma y cuero. También como agente para limpiar o diluir pinturas y barnices. Está presente en pequeñas cantidades en los combustibles⁵⁴. Constituye un intermediario químico en la producción de explosivos, resina sintética, insecticidas, detergentes, perfumes y plastificantes⁴³. En los hospitales se utiliza en los laboratorios de histopatología en el proceso de preparación de muestras de tejidos para observación microscópica.

La oxidación a ácidos metilbenzoicos constituye la vía principal de biotransformación experimentada por los isómeros del xileno. Estos ácidos se conjugan con la glicina para formar los ácidos orto, meta o parametilhipúricos (ácidos telúricos) que son excretados por vía urinaria. Su concentración en la orina alcanza un valor máximo al final del período de exposición⁴³.

La toxicidad por exposición crónica al Xileno produce alteraciones cardiovasculares, náuseas, en ocasiones vómitos, anorexia, irritación ocular y hemoptisis. También se observaron alteraciones dermatológicas (eritema, piel seca y agrietada). Puede manifestar afectación neurológica evidenciada por pérdida de memoria a corto plazo, dificultad de concentración, disminución del periodo de atención y distonias^{22,49}. En las mujeres expuestas a concentraciones elevadas se observaron alteraciones en los ciclos menstruales (metrorragias) y problemas durante sus embarazos (amenazas de aborto y hemorragias durante el parto)²². A nivel hematológico, se observó anemia, poiquilocitosis, anisocitosis (en ocasiones leucocitosis) con linfocitosis relativa y, a veces, una trombocitopenia muy pronunciada. Se han producido casos mortales consecutivos a intoxicaciones crónicas, sobre todo en trabajadores de imprenta, aunque también en otros sectores de la industria²².

El NIOSH y la ACGIH recomiendan valores límites de exposición al Xileno de 100 ppm en el ambiente laboral⁵⁴, al igual que el valor establecido por la legislación en nuestro país⁵¹.

FUNDAMENTOS DE LA ELECCIÓN DEL TEMA

El importante desarrollo industrial permitió detectar nuevas formas de enfermedades ocupacionales en el personal que trabaja con hidrocarburos, a partir de lo cual se ha incrementado la frecuencia de afectación hepática en tales circunstancias instalando la sospecha que ésta debe ser aun mayor que la conocida actualmente. Estudios como el mío pueden contribuir a aumentar el conocimiento en esta área y generar un hábito médico de búsqueda intencional de dicha patología. Lo dicho resulta aun más importante si se considera que el diagnóstico de hepatotoxicidad relacionada con la exposición ocupacional a tóxicos resulta dificultoso^{40,55}, y que este tipo de exposición produce enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA)^{24,56} con un riesgo estimado de desarrollar cirrosis de alrededor del 30%^{2,57}.

Desde 1996 a la fecha se han publicado cinco estudios que demuestran afectación hepática por exposición a hidrocarburos^{24,41,56,58,59}. Al momento de la realización de este trabajo no se hallaron en el Index Medicus publicaciones sobre hepatotoxicidad por hidrocarburos en Argentina.

El propósito de este estudio es demostrar la presencia de daño hepático en trabajadores expuestos a hidrocarburos BTX en una refinería de la ciudad de Ensenada (Argentina), y contribuir al conocimiento médico en la región, interesando a sanitaristas y médicos asistenciales para estudiar y diagnosticar afectación hepática por hidrocarburos. A su vez estos conocimientos servirían para impulsar modificaciones de las normas de tolerabilidad vigentes con el objeto de prevenir la afectación hepática por exposición a hidrocarburos.

ESTADO ACTUAL DEL CONOCIMIENTO

En el año 1996, Sánchez y Fernández D'Pool⁵⁸ publicaron un trabajo realizado en Venezuela. Estudiaron la función hepática en trabajadores de una planta petroquímica expuestos a Tolueno. Un grupo de 33 trabajadores (hombres) expuestos durante por lo menos 6 meses a tolueno y sin enfermedad hepática previa, fue comparado con un grupo control de 33 trabajadores no expuestos pertenecientes a la misma industria. Realizaron determinaciones de protrombina, bilirrubina total y fraccionada, electroforesis proteica, enzimas hepáticas y colesterol. Además realizaron medición de ácido hipúrico en orina. La concentración de tolueno fue medida por método de cromatografía de gases y resultó menor que los niveles estándares recomendados en el área laboral. Los resultados se encontraron dentro de la normalidad excepto en aquellos trabajadores expuestos y que además presentaban ingesta excesiva de alcohol, en los cuales se observaron alteraciones importantes. Las conclusiones del estudio consisten en confirmar un efecto hepatotóxico sinérgico entre la exposición al tolueno y la ingesta excesiva de alcohol.

Un estudio realizado por Michailova y col.⁵⁹, comparó la función hepática en trabajadores de una Planta petroquímica en Bulgaria. Se incluyeron 666 trabajadores expuestos a sustancias como benceno, xileno, óxido de etileno y 1,3 butadieno. Fueron comparados con un grupo control no expuesto de 150 personas. La afectación hepática fue valorada a través de examen clínico, ecografía y pruebas bioquímicas consistentes en determinación de aminotransferasas, FAL, Gamaglutamiltranspeptidasa, fracciones lipídicas y glutatión reducido. Los resultados obtenidos demostraron que los trabajadores expuestos a óxido de etileno, benceno y xileno presentaron un descenso en los niveles séricos de glutatión reducido (23%), un aumento en la actividad enzimática (18%) y un aumento de las fracciones lipídicas (24%). Las alteraciones observadas en las pruebas bioquímicas se correlacionaron con la presencia de hepatomegalia, confirmada con ecografía en un 10-20% en los diferentes departamentos. Las conclusiones alcanzadas en este estudio indican que las alteraciones más significativas fueron observadas en aquellos trabajadores con una antigüedad mayor a 10 años.

En el año 1999, Cotrim y col.⁴¹ demostraron la presencia de EHNA asociada a exposición tóxica ocupacional. El estudio se realizó en una importante área industrial del nordeste de Brasil. Incluyó a 1500 trabajadores expuestos a sustancias químicas que incluían benceno, dimetilformamida, etileno, cloruro de vinilo y otras por un período no menor de 5 años. Se les realizó examen clínico, determinación de lípidos, glucemia, serología para HBV y HCV, ferritina, autoanticuerpos y pruebas bioquímicas hepáticas (aminotransferasas y

GGT). Los trabajadores que presentaron elevación de aminotransferasas fueron sometidos a PBH. Fueron excluidos los trabajadores con antecedentes de diabetes, obesidad y aquellos que presentaban elevación aislada de GGT. Los resultados demostraron la presencia de 112 trabajadores con elevación de aminotransferasas y 32 sometidos a PBH. De estos, 20 trabajadores presentaron cambios histológicos compatibles con EHNA (diagnosticada por el patrón histológico y la ausencia de historia de ingesta de alcohol). De los restantes 12 trabajadores, 6 presentaron signos de hepatitis crónica, uno con evidencia de trombosis venosa portal y 5 con antecedentes de ingesta excesiva de alcohol realizándose diagnóstico de enfermedad hepática alcohólica. En 10/20 trabajadores que fueron removidos del área de exposición se realizaron exámenes de seguimiento con determinación de aminotransferasas, GGT y PBH realizada aproximadamente después del año. Los resultados demostraron descenso en los valores enzimáticos y mejoría de las lesiones histológicas. Las conclusiones del estudio demuestran que EHNA se asocia a la exposición crónica a compuestos químicos presentes en el ambiente laboral y sugieren que los trabajadores expuestos sean controlados regularmente para detectar afectación hepática y sean removidos del área de exposición.

En el año 2001, en Venezuela, Fernández D'Pool y Oroño Osorio²⁴, estudiaron la función hepática en 77 trabajadores de las Plantas de Olefinas I y II de una industria petroquímica en Maracaibo expuestos a benceno, etilbenceno, tolueno y xileno, comparados con un grupo control no expuesto de 91 trabajadores pertenecientes a áreas administrativas y panelistas de la misma empresa. Se excluyeron los trabajadores con antecedentes de enfermedades hepáticas previas, transfusiones sanguíneas y diabetes mellitus. Realizaron historia clínica ocupacional, examen físico y determinación de aminotransferasas, GGT, FAL, concentración de ácidos biliares totales en suero, antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), anticuerpos para el virus de hepatitis A (Anti HAV-IgG y Anti HAV-IgM) y determinación de fenoles urinarios. Determinaron las concentraciones de benceno, etilbenceno, tolueno y xileno en el aire, utilizando el método de cromatografía de gas, hallándose valores de concentración ambiental de Benceno inferiores a 1 ppm en el ambiente de ambas plantas. La determinación de anticuerpos para hepatitis A y B resultó negativa. Las actividades de las enzimas hepáticas, la concentración de los ácidos biliares y los fenoles urinarios no fueron influenciadas por la exposición y serían atribuidos a factores no ocupacionales como obesidad y consumo de alcohol.

Cotrim y col.⁵⁶ estudiaron las alteraciones clínicas e histopatológicas de EHNA en trabajadores expuestos a sustancias químicas (BTX, dimetil-formamida, etileno, cloruro de vinilo, acetileno, tetracloruro de carbono, cloroformo, cloroetil vinil eter, etano, etileno,

hexano, metanol, trinitrotolueno, tetracloroetano y estireno), en un complejo industrial de Brasil con y sin condiciones metabólicas asociadas. Se estudiaron 84 pacientes con EHNA, clasificados en tres grupos. El grupo 1 (G1) incluyó 31 pacientes expuestos a los compuestos químicos ya mencionados; el grupo 2 (G2), 30 pacientes expuestos, quienes además presentaban condiciones metabólicas asociadas como obesidad, hiperlipidemia y diabetes; y el grupo 3 (G3), formado por 23 pacientes no expuestos que presentaban las mismas condiciones metabólicas que el G2. La selección del G1 y G2 se basó en el criterio de elevación de los niveles de aminotransferasas y/o GGT. Los pacientes con EHNA pertenecientes al G3 no presentaban antecedentes de haber trabajado en la industria petroquímica. Se estudiaron parámetros como edad, sexo, antigüedad laboral, factores de riesgo (obesidad, diabetes, hiperlipemia y exposición a sustancias químicas), pruebas bioquímicas hepáticas (ALAT, ASAT, GGT), ecografía abdominal y PBH en todos los pacientes. Niveles elevados de aminotransferasas estuvieron presentes en la totalidad de los pacientes, utilizándose como criterio para la realización de la PBH. Las conclusiones obtenidas indican que la exposición a sustancias químicas es un factor de riesgo independiente para EHNA. La EHNA asociada a exposición a sustancias químicas se presenta en hombres más jóvenes que aquella que se desarrolla en individuos no expuestos. Los signos histológicos más frecuentemente observados son esteatosis, fibrosis y colestásis.

Las manifestaciones clínicas e histológicas observadas no fueron influenciadas por los factores metabólicos co-existentes.

HIPOTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis:

Los hidrocarburos aromáticos BTX, a las concentraciones permitidas en nuestro medio (5, 100 y 100 ppm respectivamente) producen injuria hepática.

Objetivos.

- 1) Evaluar la presencia de daño hepático por exposición a BTX en trabajadores de una planta petroquímica de nuestro país.
- 2) Establecer la asociación entre exposición a BTX e hipertransaminasemia
- 3) Establecer el riesgo relativo de padecer hepatotoxicidad por exposición a BTX.
- 4) Investigar la presencia de esteatosis en aquellos trabajadores con hipertransaminasemia.

PACIENTES Y MÉTODO

El presente trabajo fue realizado en el ámbito de la cátedra de Medicina Interna “D” de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata.

Se estudiaron trabajadores de una planta petroquímica de la ciudad de Ensenada. El número total de trabajadores en esa Planta era de 672, de los cuales 269 estaban expuestos a solventes orgánicos mixtos (BTX), “Grupo de Riesgo” (GR) y 403 no expuestos, grupo de no riesgo (GNR).

Los trabajadores fueron asignados a GR o GNR de acuerdo a los datos aportados por el servicio médico de la empresa. La muestra seleccionada fue aleatoria, procediéndose a incorporar, en forma consecutiva a aquellos trabajadores de ambas áreas que ingresaban a realizarse el examen médico periódico obligatorio durante los meses de marzo a julio de 2003. Según el cálculo del tamaño muestral el N de ambos grupos (GR y GNR) debió ser ≥ 58 en función de un error α de 0,05 y una potencia de 0,90. Se revisaron las historias clínicas y los resultados de los análisis de sangre obtenidos del catastro médico periódico realizado por la empresa.

Fueron excluidos del protocolo los trabajadores con antecedentes de enfermedad hepática, ingesta de fármacos hepatotóxicos durante los últimos 6 meses, diabetes mellitus según criterios propuestos por la Asociación Americana de Diabetes (dos determinaciones de glucemia en ayunas > 126 mg/dl.)⁶⁰ o ingesta crónica de alcohol superior a 50 g/día (determinado de acuerdo al volumen de bebida consumida multiplicado por una constante que constituye la densidad del alcohol (0.8) sobre la concentración de alcohol ingerido por 100 ml de bebida alcohólica) .

Los 167 trabajadores estudiados fueron divididos en dos grupos de acuerdo al lugar donde desarrollaban sus tareas; 95 expuestos a BTX (GR) y 72 no expuestos GNR. En la totalidad de la muestra se analizaron y compararon los siguientes parámetros: edad, sexo, antigüedad laboral, índice de masa corporal (IMC), hemograma, Glucemia, Uremia, niveles de alanino-aminotransferasa (ALAT), colesterolemia y triglicéridemia.

Los trabajadores del GR fueron agrupados según los niveles de ALAT en: GR1 (ALAT normal) y GR2 (ALAT elevada). Se consideró como punto de corte para establecer hepatotoxicidad, a la elevación por encima del valor normal de ALAT (varones 40UI/L y mujeres 31 UI/L) de acuerdo a los criterios NHANES III⁶¹. Los trabajadores con ALAT elevada fueron entrevistados para informarlos y obtener el consentimiento que permitiera la continuación del estudio. A cada paciente (Grupo de riesgo con ALAT elevada - GR2) se le confeccionó una historia clínica diseñada especialmente para este estudio, se le extrajo sangre

venosa para determinación de electroforesis proteica, tiempo y concentración de protrombina, presencia de anticuerpos contra el antígeno Core del HBV (antiHBc), de antígeno de superficie del HBV (HBsAg) y de anticuerpos contra proteínas estructurales y no estructurales del HCV (anti-HCV-IgG) con equipos comerciables disponibles (ELISA Abbott). Se le realizó ecografía hepática con equipo bidimensional con sistema doppler, marca Toshiba-ECCOCEE, Model SSA 340 A. Los estudios complementarios fueron realizados en el Hospital Prof. Dr. Rodolfo Rossi de La Plata y el Instituto de Hemoterapia de la Provincia de Buenos Aires.

Se analizaron mediciones puntuales de contaminantes químicos orgánicos BTX, en el aire del ambiente laboral utilizando un Equipo Drager Multipack de lectura directa, bomba de aspiración SKC con tubos de carbón activado (Técnica de muestreo y análisis NIOSH 1500) y mediciones al personal expuesto con dosímetros personales (Dosímetros 3M 3500 simple capa, técnica de muestreo y análisis = NIOSH 1500/1501 – Técnica de análisis = cromatografía gaseosa, durante 12 horas de exposición en 4 días). Estas determinaciones se realizaron de acuerdo con la ley N° 19587 de higiene y seguridad en el trabajo, Dto. Reg. 351/79, Anexo III, Capítulo 9. Resolución N° 444/91 “Valores de concentración máxima permisibles para contaminantes químicos”⁵¹, vigente en el momento de la realización del estudio. Las mismas estuvieron a cargo del Ingeniero Daniel Héctor Campanella, profesional de planta de Repsol YPF Ensenada.

Los datos fueron recogidos en una base de datos con formato Excel 2000, conteniendo los siguientes registros:

- Apellido y nombres	-Número de legajo	-Edad	-Fecha de ingreso laboral
-Eritrocitos	-Hemoglobina	-Colesterolemia	-Trigliceridemia
-Bilirrubinemia	-Fosfatasa Alcalina	-ALAT	-Leucocitos y fórmula
-Glucemia	-Urea	-Peso y Talla	

Análisis estadístico de los datos obtenidos.

Para comparar las medias de las variables continuas de los dos grupos se utilizó test de t para muestras independientes. La proporción de pacientes en cada grupo que presentó hipertransaminasemia fue comparada con test de Fisher. Se calculó el riesgo ajustado por edad, colesterolemia, trigliceridemia, IMC y antigüedad laboral utilizando modelos de regresión logística. El riesgo se expresó como OR. Se consideró como valor estadísticamente significativo $p < 0.05$

RESULTADOS

El hemograma (eritrocitos, leucocitos y hemoglobina), glucemia y uremia resultaron normales en ambos grupos (GR y GNR) y no hubo diferencias en la edad, antigüedad laboral, IMC, colesterolemia y trigliceridemia. **Tabla 5**

Tabla 5. Comparación del comportamiento de las variables analizadas en ambos grupos (GNR y GR)

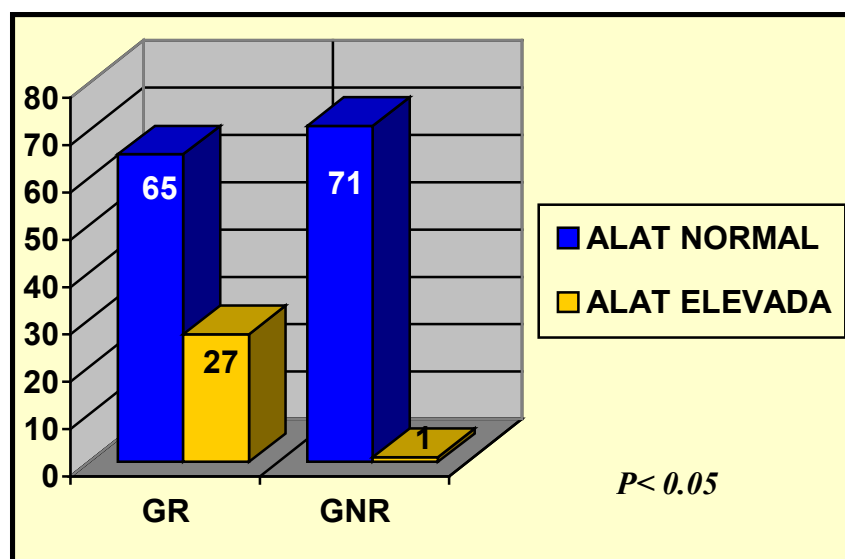
	GNR (n = 72)	GR (n = 92)	P
Edad (x en años)	45,21	43,11	0,09
A Laboral (x en años)	16,49	17,57	0,34
IMC (m² Kg) (x)	27,26	27,48	0,74
Colesterol mg/dl (x)	216,50	228,18	0,06
Triglicéridos mg%(x)	159,46	179,75	0,16
Eritrocitos por mm³ (x)	4.920.000	4.910.000	0.79
Leucocitos por mm³ (x)	7.058	6.854	0,16
Hemoglobina g/dl (x)	14,8	14,6	0,26
Pts. con ALAT elevada(%)	1,4	29,4	< 0,05

A Laboral: Antigüedad Laboral, **IMC:** Índice de masa Corporal **Pts.** Pacientes

x: Media.

Se halló elevación de ALAT en 30/95 (31.6%) operarios del GR y en 1/72 (1.4%) del GNR ($p < 0.05$). Fueron retirados del estudio 3 trabajadores del GR con hipertransaminasemia: 2 por presentar reactividad sérica para marcadores de HBV y 1 por autoexclusión. Definitivamente el GR quedó constituido por 92 operarios, 27 (29,4%) de los cuales tenían ALAT elevada. **Tabla 5 y Gráfico 1.** El OR para desarrollar hipertransaminasemia en el GR ajustado por la edad, colesterolemia, antigüedad laboral, IMC y trigliceridemia fue de 27,7 ($p = 0.002$)

Gráfico 1. Distribución absoluta de los trabajadores de ambos grupos según la reactividad de la alaninoaminotransferasas



Determinaciones en el GR.

Anti HCV negativo en los 29 (100%) operarios en que se determinó.

El tiempo y la concentración de protrombina y la electroforesis proteica resultaron normales en la todos los integrantes del GR.

No se halló diferencia entre GR1 (ALAT normal) y GR2 (ALAT elevada) en las x de edad, de antigüedad laboral, de colesterolemia, de trigliceridemia y de IMC. **Tabla 6.**

Tabla 6. Grupo de riesgo. Comparación de diferentes variables según niveles de ALAT.

	GR1 (ALAT normal) N=65	GR2 (ALAT Elevada) N=27	<i>p</i>
Edad (x en años)	44.1	40.7	0.07
A Laboral (x en años)	17.9	16.7	0.48
IMC (m ² Kg) (x)	27.3	27.9	0.50
Colesterol (x)	230.8	222.7	0.28
Triglicéridos (x)	180.0	178.2	0.93

x :Media

GR1: Grupo de riesgo con ALAT normal

GR2: Grupo de riesgo con ALAT elevada

En 14 (51,9%) de 27 operarios con ALAT elevada se halló con el examen ultrasónico aumento de la ecogenicidad compatible con esteatosis hepática. No se halló diferencias en la edad, antigüedad laboral, colesterolemia, trigliceridemia e IMC entre los operarios con y sin alteración ecográfica.

Determinaciones en el GNR.

Se halló elevación de ALAT en 1/72 (1,4%). En ese operario resultó normal el tiempo y concentración de protrombina, la electroforesis proteica y la serología para HBV y HCV fue negativa. En su ecografía se halló aumento de la ecorrespuesta compatible con hígado graso.

Medición de los contaminantes químicos.

Los niveles de compuestos orgánicos volátiles BTX en el aire de la planta donde desarrollan su actividad los trabajadores del GR, estipulados por los dosímetros personales y los de ambiente, resultaron inferiores a las concentraciones máximas permisibles (CMP). Los valores medios hallados fueron: para el Benceno 1.5 ppm., para el Tolueno 10 ppm y para el xileno 18.5 ppm. **Tabla 7.** En la tabla siete se comparan las concentraciones medias ambientales de BTX halladas con las CMP de los mismos contaminantes según la Ley 19587.

Tabla 7. Concentración media hallada de contaminantes y valores de la concentración máxima permisible según la Ley 19587

<i>Contaminante</i>	<i>Concentración medida (ppm) (x)</i>	<i>Concentración Máxima Permisible (ppm) según Ley 19587</i>
Benceno	1.5	5
Tolueno	10	100
Xileno	18.5	100

DISCUSIÓN

Se estudió un grupo de operarios de una refinería de petróleo expuestos a BTX (grupo activo GR) y se lo comparó con otro compuesto por trabajadores no expuestos (grupo control GNR) de la misma refinería. No hubo diferencias entre ambos grupos en ninguna de las variables analizadas, excepto en la proporción de obreros con elevación de aminotransferasas, 29,4% en el grupo activo vs. 1,4% en el grupo control. Esto demuestra la relación causal existente entre la exposición a BTX y el desarrollo de hepatotoxicidad. La prueba de regresión múltiple empleada en este caso permitió estipular que el riesgo de presentar hipertransaminasemia por parte de las personas con exposición laboral a hidrocarburos volátiles es 27,7 veces superior al de las no expuestas.

El incremento de ALAT hallado, habiéndose excluido otras causas de hipertransaminasemia de origen hepático (Virus, alcohol, fármacos) y considerando que las causas extra hepáticas son infrecuentes y clínicamente descartables sugiere que los hidrocarburos aromáticos volátiles causan daño hepático, coincidiendo con unas pocas publicaciones realizadas en otros países que advierten sobre la capacidad que tienen estos para provocar hepatotoxicidad^{24,41,56,58,59}.

Las alteraciones ecográficas compatibles con esteatosis halladas en más de la mitad de los operarios del grupo expuesto a BTX con aminotransferasas elevadas (51,9%), habiéndose excluido a los consumidores excesivos de alcohol y otras causas de esteatosis como la diabetes, sugiere que los hidrocarburos producirían frecuentemente EHGNA, incluso, tal como se ha descrito recientemente EHNA^{41,56}.

Debido a que no se ha hallado diferencias en las variables analizadas en los operarios del grupo de riesgo con y sin enzimas elevadas (**Tabla 5**) y teniendo en cuenta que los tiempos de exposición son similares en ambos subgrupos, considero que factores propios de los individuos expuestos como son las diferencias en la función enzimática microsomal y la susceptibilidad individual (polimorfismo genético, alteración del estado hormonal) podrían explicar que algunos (aproximadamente un tercio) resulten más proclives a sufrir toxicidad hepática por hidrocarburos volátiles que otros.

La hipertransaminasemia sin alteraciones ultrasónicas y exceptuando los falsos negativos de la ecografía, sugiere que los hidrocarburos volátiles aromáticos podrían provocar una forma de lesión hepática sin esteatosis.

A los efectos de poder comparar mis resultados con los obtenidos por otros investigadores sólo tomé en consideración la concentración ambiental de benceno que en este

estudio registró un promedio de 1,5 ppm y nunca excedió el valor de 5 ppm establecido por la legislación de Argentina.

La **tabla 8** muestra las CMP de benceno en diferentes países, según la legislación vigente en cada uno de ellos.

Tabla 8. Benceno: CMP en diferentes países

PAÍS	CMP (ppm)
ARGENTINA ⁵¹	5
VENEZUELA ⁶²	1
BRASIL ⁶³	1
EEUU ⁵²	1
ESPAÑA ⁶⁴	1
ALEMANIA ⁶⁵	5

A pesar que la CMP de benceno en Venezuela es hasta 1 ppm⁶² (**Tabla 8**) y la concentración ambiental promedio en las dos plantas petroquímicas estudiadas por Fernández D'Pool y Oroño Osorio²⁴ resultó inferior a 1 ppm, la proporción de operarios expuestos con elevación de aminotransferasas hallada en dicho país si bien es inferior a la de nuestra serie resulta demasiado elevada para una concentración ambiental relativamente baja. De manera que comparto la explicación dada por los autores en cuanto a la influencia sobre la elevación de aminotransferasas de factores no ocupacionales (consumo de alcohol, sobrepeso y obesidad), no debidamente excluidos.

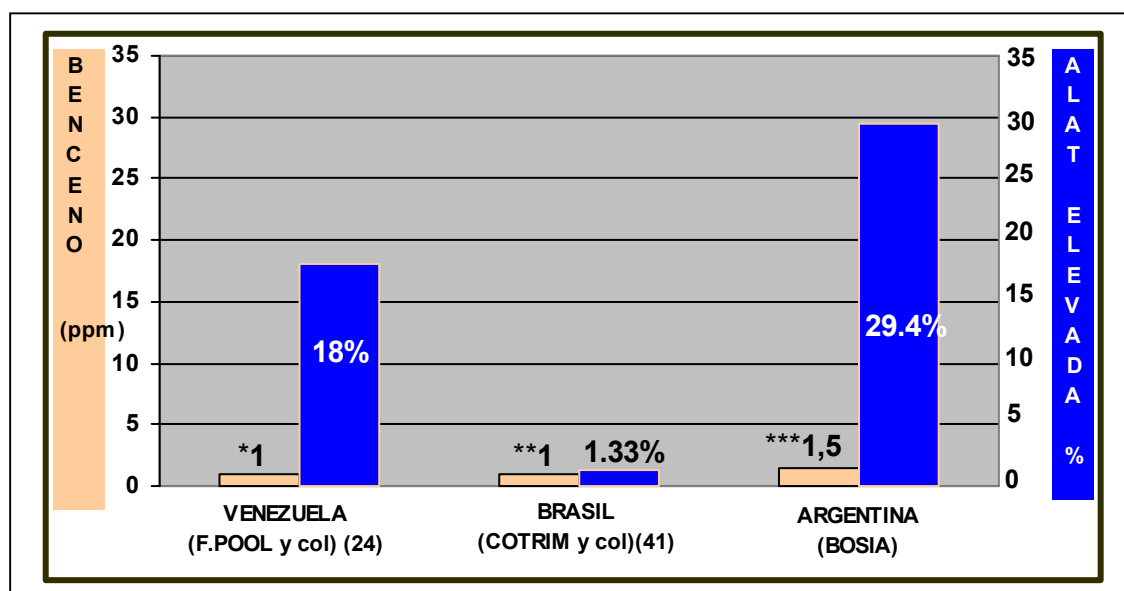
En un estudio realizado en Brasil donde la CMP de benceno es hasta 1 ppm⁶³ (**Tabla 8**) y teniendo en cuenta que las concentraciones ambientales del tóxico en las plantas dónde desarrollaron el estudio fueron inferiores a 1 ppm. (de acuerdo a comentario personal con la autora), Cotrim y col⁴¹ hallaron hipertransaminasemia en 112 (7,46%) de 1500 trabajadores estudiados, pero cuando excluyeron a los alcohólicos, a los infectados por virus de hepatitis, a los diabéticos, a los obesos y a aquellos con aislada elevación de γ GT , el número se redujo a 20 (1,33%) de los 1500.

Un reciente estudio realizado por Cotrim y col.⁵⁶, comparó 84 pacientes con EHNA, divididos en tres grupos según tengan exposición a sustancias tóxicas, entre ellas BTX, exposición asociada a condiciones metabólicas y EHNA asociada a condiciones metabólicas sin exposición. Los resultados hallados permiten afirmar que la exposición ocupacional a sustancias tóxicas ambientales podría ser un factor de riesgo independiente para EHNA. Este

tipo de EHNA se desarrolla a edades más tempranas en personas expuestas a tóxicos que aquella que se desarrolla en no expuestos.

Si bien las concentraciones obtenidas en el presente estudio se encontraban dentro de los límites permitidos por la legislación (5 ppm), el valor promedio de concentración ambiental de exposición obtenido en la refinería (1,5 ppm) fue mayor que el hallado en los estudios de Fernández D'Pool y Oroño Osorio ²⁴ y Cotrim y col.⁴¹ ya comentados. La comparación de los resultados entre los dos estudios antes mencionados y los obtenidos por mí, tal como se ve en el gráfico 2, permite suponer que el daño hepático evaluado mediante la elevación de aminotransferasas se correlaciona de manera directa con la concentración ambiental de BTX.

Grafico 2. CMP de Benceno en tres países de América y su correlación con el porcentaje de ALAT elevada hallado en los respectivos estudios.



* CMP de Benceno en Venezuela según la Norma Venezolana COVENIN N° 2253-90.

** CMP de Benceno en Brasil según la Norma Reglamentaria n° 15 Ministerio de Trabajo de Brasil n° 3214 del 8-6-78. Anexo 13-A.

*** Concentración ambiental promedio de Benceno hallada en la Refinería donde se desarrolló mi estudio.

CONCLUSIÓN

Estos resultados sugieren que la exposición laboral, en nuestro medio, a hidrocarburos volátiles está relacionada con la presencia de daño hepático, tal como fue documentada en otros países.

La exclusión de factores no ocupacionales (consumo excesivo de alcohol, sobrepeso, obesidad, diabetes, ingesta de fármacos hepatotóxicos, y ausencia de enfermedades hepáticas previas) permiten afirmar esta relación causal. La concentración ambiental de BTX y algunos factores propios del individuo podrían contribuir a desarrollar esta hepatotoxicidad .

La elevación de ALAT junto a la ausencia de alteraciones hematológicas en el GR de nuestro estudio, sugiere que el hígado es más vulnerable a los hidrocarburos volátiles que la médula ósea. Se desprende de estas observaciones que habría que tener en cuenta esta mayor susceptibilidad del hígado para ajustar los límites de tolerabilidad de los hidrocarburos volátiles en los ambientes laborales de las refinerías de petróleo de Argentina.

BIBLIOGRAFIA.

- 1- Farrell GC. Hepatopatías causadas por fármacos, anestésicos y toxinas. En: *Sleisenger & Fordtran. Enfermedades Gastrointestinales y Hepáticas*. 6º Ed. Tomo 2. Editorial Médica Panamericana; 2000. p.1305-1340
- 2- Ratziu V, Giral P, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117-23.
- 3- Brunt E. Nonalcoholic steatohepatitis: Definition and pathology. *Semin Liver Dis* 2001;21:3-16.
- 4- Datz C, Cramp M, Haas T, et al. The natural course of hepatitis C virus infection 18 years after an epidemic outbreak of non-A, non-B hepatitis in a plasmapheresis centre. *Gut* 1999; 44:563-7.
- 5- Pratt D, Kaplan M. Evaluation of Abnormal Liver-Enzyme Results in Asymptomatic Patients. *N Engl J Med* 2000;342:1266-71.
- 6- Sierra F, Torres D. A concise and structured review of drug-induced toxic hepatic disease *Annals of Hepatology* 2004;3: 18-25.
- 7- Lewis J. Drug-Induced Liver Disease. *Med Clin North Am* 2000; 84:1275-1311.
- 8- Biour M, Poupon R, Grangé J, et al. Hépatotoxicité des médicaments. 13e mise à jour du fichier bibliographique des atteintes hépatiques et des médicaments responsables. *Gastroenterol Clin Biol* 2000; 24: 1052-91.
- 9- Farrell G. Drugs-induced hepatic injury. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12: 242-50
- 10- Solis Herruzo J, Muñoz Yagüe M. Hepatopatías por tóxicos y medicamentos. En: Farreras Rozman. *Medicina Interna*. 13º Ed. España: Mosby-Doyma. 1996: 323-29
- 11- Harrison R. Toxicología hepática. En: LaDou J. *Medicina Laboral y ambiental*. 2º Ed. 1999. p .373-89
- 12- Sanchez E, Fernandez-D'Pool J. Liver function in patients exposed to a toluene in a hydrocarbon processing plant. *Invest Clin* 1996;37:255-70.
- 13- Registro de enfermedades ocupacionales diagnosticadas en medicina del trabajo en el I.V.S.S. Venezuela, 1977-1990
- 14- Kahl R. Lesión hepática inducida por tóxicos. En: Rodes J, Benhamou JP, Bircher J, McIntyre N Rizzetto M. *Tratado de Hepatología Clínica* Tomo II. Ed. Masson Salvat. 1993. p .1051-65
- 15- Plaa G. Toxic responses of the liver. In Doull J, Klaassen C, Amdur M, eds. *Casarett and Doull's. Toxicology*. New York: Macmillan Publishing Co, Inc., 1988:286-309

- 16- Andrade Bellido R, Lucena Gonzalez M, Camargo Camero R, y col. Hepatotoxicidad por fármacos. Disponible en [URL: http://www.hepatonet.com/formacion/expertos1.php](http://www.hepatonet.com/formacion/expertos1.php)
- 17- Peña C, Carter D, Ayala-Fierro F. 2001. Toxicología Ambiental: Evaluación de Riesgos y Restauración Ambiental. Distributed on the Internet via the Southwest Hazardous Waste Program website at URL: <http://superfund.pharmacy.arizona.edu/toxamb/>.
- 18- Castell J, Gomez-Lechon M. Fármacos y hepatotoxicidad: Mecanismos moleculares de la hepatotoxicidad por fármacos. Bioquímica y fisiopatología del estrés oxidativo. Monografía nº IV. Real Academia Nacional de Farmacia. España. 1997. Disponible en: [URL:http://www.ranf.com/pdf/monografias/monografia4/capitulo02.pdf](http://www.ranf.com/pdf/monografias/monografia4/capitulo02.pdf)
- 19- Bessone F, Tanno H. Hepatotoxicidad inducida por antiinflamatorios no esteroides. *Gastroenterol Hepatol* 2000;23:200-5
- 20- Lee W. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003; 349:1974-6
- 21- Cocozella D, Curciarello J, Corallini O, et al. Propafenone hepatotoxicity: report of two new cases. *Dig Dis Sci* 2003;48:354-7.
- 22- Mager Stellman J. Hidrocarburos aromáticos. Guía de productos químicos. En: *Enciclopedia de Salud y seguridad en el trabajo. Organización Internacional del Trabajo*. Tomo IV Cap.104.2001. p.282-337
- 23- Tamburro C. Chemical Hepatitis. Pathogenesis, detection and management. *Med Clin Nort Am* 1979;63:544-64
- 24- Fernandez-D'Pool J, Orono-Osorio A. Liver function of workers occupationally exposed to mixed organic solvents in a petrochemical industry. *Invest Clin* 2001;42:87-106.
- 25- Pares Darnaculleta A, Caballería Rovira J. Enfermedades hepáticas por tóxicos de origen ambiental o industrial. En: Rodes Teixidor J, Guardia Massó J. *Medicina Interna*. 2º ed. Ed. Masson. 2004.p.1478-1483.
- 26- Newberne P. Chemical carcinogenesis: Mycotoxins and other chemicals to which humans are exposed. *Semin Liver Dis*.1984; 4:122.
- 27- Harrison R, Hathaway G, Welch L et al. Case studies in environmental medicine: Vinyl chloride toxicity. *Clin Toxicol*.1990;28:267.

- 28- Culvenor C, Edgar J, Smith L, et al. Heliotropium lasiocarpium fish and meyer identified as cause of veno-occlusive disease due to a herbal tea. *Lancet* 1986;1:978
- 29- Grases P, Beker S. Veno-occlusive disease of the liver: a case from Venezuela. *Am J Med* 1972;53:511-516.
- 30- Stillman A, Huxtable R, Consroe P, et al. Hepatic veno-occlusive disease due to pyrrolizidine (Senecio) poisoning in Arizona. *Gastroenterology* 197;73:349-52
- 31- Porru S, Placidi D, Carta A, et al. Primary liver cancer and occupation in men: a case-control study in a high-incidence area in northern Italy. *Int J Cancer* 2001; 94: 878-83.
- 32- Chen R, Seaton A. A meta-analysis of mortality among workers exposed to organics solvents. *Occup Med (Lond)* 1996 ;46:337-44.
- 33- Tsai S, Gilstrap E, Cowles S, et al. Long-term follow-up mortality study of petroleum refinery and chemical plant employees. *Am J Ind Med* 1996; 29:75-87.
- 34- Falck-Ytter Y, Younossi Z, Marchesini G, et al. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis síndromes. *Semin Liver Dis* 2001;21:17-26. *Review*
- 35- Matteoni C, Younossi Z, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-19
- 36- Ludwig J, Viggiano T, Mc Gill D, et al. Non alcoholic steatohepatitis. *Mayo Clin Proc.*1980;55:434-38
- 37- Lee R. Nonalcoholic steatohepatitis. A study of 49 patients. *Hum pathol.*1989;20:594-98.
- 38- Piñol V, Bessa X, Bruguera M, y col. Esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica. Análisis comparativo. *Gastroenterol Hepatol.* 2000;23:57-61.
- 39- Marchesini G, Forlani G. NASH: from liver diseases to metabolic disorders and back to clinical hepatology. *Hepatology* 2002;35:497-99.
- 40- Farrell G. Drugs and steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 185–94.
- 41- Cotrim H, Andrade Z, Parana R, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a toxic liver disease in industrial workers. *Liver* 1999;19:299-304.
- 42- Joseph A, Saverymuttu S, Al-Sam S, et al. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol* 1991;43:26-31

- 43- Lauwerys R. *Toxicología industrial e intoxicaciones profesionales*. 3º ed. Ed Masson.1994.p. 3-9
- 44- Sato A, Endoh K, Johason G. Effects of consumption of ethanol on the biological monitoring of exposure to organic solvents vapours: A simulation study with trichloroethylene. *Br J Indust Med* 1991; 48: 548-56.
- 45- Burns C, Boswell J, Olsen G. Liver enzyme activity and body mass index. *J Occup Environm Med* 1996; 38: 1248-52.
- 46- Tomenson J, Baron C, O'Sullivan J, et al. Hepatic function in workers occupationally exposed to tetrachloride. *Occup Environm Med* 1995;52: 508-14.
- 47- Baker E. Review of recent research of health effects of human occupational exposure to organic solvents. *J Occup Med* 1994; 36: 1079-92.
- 48- Lopez Bahamonde J. La industria petroquímica de los aromáticos en el siglo XXI. 1999. Se consigue en URL: <http://www.alcion.es>
- 49- Harbison R. Aromatic hydrocarbons. In Hamilton & Hardys. *Industrial Toxicology*.1983. 5º ed. Ed. Mosby. p. 314-25.
- 50- Zhang L, Eastmond D, Smith M. The Nature of Chromosomal aberrations Detected in Humans Exposed to Benzene. *Critical Reviews in Toxicology*. Publicación periódica en línea. 2002. 32. Disponible en URL: <http://www.crcjournals.com/eJournals/articles> Abstract.
- 51- Ley N° 19587 de higiene y seguridad en el trabajo, Dto. Reg. 351/79, Anexo III, Capítulo 9. Resolución N° 444/91 “*Valores de concentración máxima permisibles para contaminantes químicos*”
- 52- Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades. (ATSDR). 1997. Reseña Toxicológica del Benceno (edición actualizada)(en inglés). Atlanta, GA: Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE. UU., Servicio de Salud Pública. Disponible en URL: http://www.atsdr.cdc.gov/es/toxfaqs/es_tfacts3.html
- 53- Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades. (ATSDR). 2000. Reseña Toxicológica de los Tolueno (en inglés). Atlanta, GA: Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE.UU., Servicio de Salud Pública. URL disponible en: http://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es_phs56.html#refer
- 54- Agencia para Sustancias Tóxicas y Registro de Enfermedades. (ATSDR). 1995. Reseña Toxicológico del Xilenos (edición actualizada). Atlanta, GA: Departamento de Salud y Servicios Humanos, Servicio de Salud Pública, EE.UU. Disponible en: URL: http://www.atsdr.cdc.gov/es/toxfaqs/es_tfacts71.html

- 55- Dossing M, Ranek L. Isolated liver damage in chemical workers. *BR J Int Med* 1984; 41:142-44.
- 56- Cotrim H, De Freitas L, Freitas C, et al. Clinical and histopathological features of NASH in workers exposed to chemicals with or without associated metabolic conditions. *Liver Int.*2004;24:1-5
- 57- Powell E, Cooksley W, Hanson R, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology.* 1990; 11:74-80.
- 58- Sanchez E, Fernandez-D'Pool J. Liver function in patients exposed to a toluene in a hydrocarbon processing plant. *Invest Clin* 1996;37:255-70.
- 59- Michailova A, Kuneva T, Popov T. A comparative assessment of liver function in workers in the petroleum industry. *Int Arch Occup Environ Health* 1998; 71.Suppl:S46-49.
- 60- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183.
- 61- Nacional Center for Health Statistics. Reference Manuals and Reports: Manual for Medical Technicians and Laboratory Procedures Used for NHANES III (CD-ROM).1996. Hyattsville,MD. Centers for Disease Control and Prevention
- 62- Norma Venezolana COVENIN N° 2253-90. *Concentraciones ambientales permisibles en lugares de trabajo.* Caracas. 1990.
- 63- Norma Reglamentaria n° 15 Ministerio de Trabajo de Brasil n° 3214 del 8-6-78. Anexo 13-A benceno del 20-12-1995
- 64- REAL DECRETO 349/2003, de 21 de marzo, por el que se modifica el Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo, y por el que se amplía su ámbito de aplicación a los agentes mutágenos. BOE núm. 82 de 5 de abril de 2003. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales de España.
- 65- Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of MAK and BAT Values 2003. Report No. 39. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim (Alemania).

RESUMEN

INTRODUCCION

El término hepatotoxicidad se refiere a la afectación hepática causada por fármacos y otras sustancias químicas. Se considera que existe lesión hepática cuando las alteraciones de las pruebas bioquímicas hepáticas (Alanino aminotransferasa (ALAT), Fosfatasa Alcalina (FAL) o Bilirrubina) aumentan más de dos veces el valor del límite superior normal. Existen evidencias que indican que enfermedades hepáticas significantes (ej. fibrosis y cirrosis) pueden acompañarse de elevaciones de ALAT inferior al doble. La afectación hepática originada por tóxicos representa del 2 al 5% de todas las enfermedades del hígado. El 10% de los ingresos hospitalarios es por hepatitis aguda y del 20 al 50% se complican con IHA.

Factores de riesgo para desarrollar hepatotoxicidad

1-Exposición simultánea o consecutiva con otra sustancia: (P.Ej. ingesta excesiva de alcohol y exposición a tetracloruro de carbono), 2- Factores propios de cada organismo como, polimorfismo genético, edad, sexo y estado hormonal e incrementos en la función enzimática microsomal; 3-Enfermedades hepáticas y renales subyacentes; 4-Deficiencias nutricionales y 5- Tabaquismo y estrés.

Tipos de Toxicidad Hepática

Se denomina ***hepatotoxicidad intrínseca, dependiente de la dosis o predecible***, aquella inducida por hepatotoxinas que producen lesiones en todos los individuos expuestos por encima de una cierta concentración. Es la que se encuentra casi exclusivamente entre las sustancias químicas laborales, ambientales y domésticas. La hepatotoxicidad ***no dependiente de la dosis o impredecible (idiosincrásica)***, produce daño hepático sólo en algunos individuos sin que exista aparente correlación con la dosis administrada.

Vías de exposición e ingreso de sustancias tóxicas.

Las sustancias tóxicas ingresan al organismo por inhalación, ingestión y absorción percutánea. La inhalatoria es la vía más importante de ingreso de sustancias hepatotóxicas, en particular solventes volátiles e hidrocarburos aromáticos BTX.

Cinética de la biotransformación hepática de los tóxicos.

La toxicocinética consiste en las actividades que desarrollan los tóxicos dentro y fuera del organismo. Este proceso constituye un mecanismo complejo que consta de cuatro pasos: Absorción, Distribución, Metabolismo (Biotransformación) y Excreción. El proceso se conoce por sus siglas ADME. Los principales mecanismos responsables de la hepatotoxicidad son la Peroxidación de los lípidos, el estrés oxidativo, el agotamiento del glutatión y la unión covalente con las proteínas, la inhibición de la síntesis proteica, los trastornos de la síntesis del Hem y la unión covalente con el DNA (mutación somática).

Lesiones hepáticas provocadas por tóxicos

Las lesiones hepáticas provocadas por tóxicos se clasifican en agudas y crónicas. Las agudas incluyen la hepatitis aguda, ictericia colestásica y la esteatosis hepática micro o macrovesicular. Existen diversas formas clínicas de daño hepático crónico: hepatitis crónica, colestasis crónica, fibrosis, cirrosis, enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), esclerosis hepatoportal, porfiria hepática y tumores.

Sustancias químicas industriales hepatotóxicas.

Todos los hidrocarburos potencialmente pueden afectar al hígado, pero son particularmente hepatotóxicos aquellos que poseen en su estructura grupos halógenos o nitros. En cambio, los hidrocarburos aromáticos benceno, tolueno y xileno (BTX), que contaminan habitualmente el ámbito de las refinerías de petróleo, son considerados de baja hepatotoxicidad. Los hidrocarburos son sustancias liposolubles que deben ser transformados en hidrosolubles para poder ser excretadas por el riñón. Esta función es realizada a través de las fases I (oxidorreducción) y II (conjugación con glucurónidos, sulfatos, glutatión, acetil

aminoácidos o grupos metilos). El proceso de oxido-reducción mediado por el Citocromo – P450 II E 1 presente en el retículo endoplásmico de los hepatocitos, genera radicales electrofílicos que reaccionan con enzimas y proteínas estructurales conduciendo a la necrosis celular. El Citocromo-P450 II E 1 también produce metabolitos reactivos que se ligan mediante uniones covalentes al glutatión y a macromoléculas intracelulares ejerciendo la acción tóxica y produciendo daño hepático a través de un sinergismo entre depleción del glutatión intracelular, metabolitos reactivos y radicales de oxígeno. El grado de daño hepático depende de la dosis, duración de la exposición, nivel de actividad de las enzimas hepáticas y de la susceptibilidad individual. Estas alteraciones pueden producir desde disfunción hepática subclínica hasta necrosis hepática masiva.

Se denomina hidrocarburos aromáticos, BTX, a un conjunto de moléculas derivados básicos del benceno, formado por benceno, tolueno, orto-xileno, meta-xileno, para-xileno y etil-benceno.

El propósito de este estudio fue demostrar la presencia de daño hepático en trabajadores expuestos a hidrocarburos BTX en una refinería de la ciudad de Ensenada (Argentina), y contribuir al conocimiento médico en la región, interesando a sanitaristas y médicos asistenciales para estudiar y diagnosticar afectación hepática por hidrocarburos. A su vez estos conocimientos servirían para impulsar modificaciones de las normas de tolerabilidad vigentes con el objeto de prevenir la afectación hepática por exposición a hidrocarburos.

HIPOTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis: Los hidrocarburos aromáticos BTX, a las concentraciones permitidas en nuestro medio (5, 100 y 100 ppm respectivamente) producen injuria hepática.

Objetivos.

1) Evaluar la presencia de daño hepático por exposición a BTX en trabajadores de una planta petroquímica de nuestro país.

- 2) Establecer la asociación entre exposición a BTX e hipertransaminasemia
- 3) Establecer el riesgo relativo de padecer hepatotoxicidad por exposición a BTX.
- 4) Investigar la presencia de esteatosis en aquellos trabajadores con hipertransaminasemia.

PACIENTES Y MÉTODO

Se estudiaron 167 trabajadores de una planta petroquímica de la ciudad de Ensenada y fueron divididos en dos grupos de acuerdo al lugar donde desarrollaban sus tareas; 95 expuestos a BTX “Grupo de Riesgo”, (GR) y 72 No expuestos grupo de no riesgo (GNR). Se revisaron las historias clínicas y los resultados de los análisis de sangre. Fueron excluidos los trabajadores con hepatopatía previa, ingesta de fármacos hepatotóxicos durante los últimos 6 meses, diabetes mellitus o ingesta crónica de alcohol superior a 50 g/día. En la totalidad de la muestra se analizó: edad, sexo, antigüedad laboral, índice de masa corporal y pruebas bioquímicas. Los trabajadores del GR fueron agrupados según los niveles de ALAT en: GR1 (ALAT normal) y GR2 (ALAT elevada). Se consideró como punto de corte para establecer hepatotoxicidad, a la elevación por encima del valor normal de ALAT (varones 40UI/L y mujeres 31 UI/L)

En pacientes con ALAT elevada (GR2) se les confeccionó una historia clínica diseñada especialmente para este estudio y se les realizó electroforesis proteica, protrombina, antiHBc, HBsAg, anti-HCV-IgG y Ecografía hepática. Se analizaron mediciones puntuales de contaminantes químicos orgánicos BTX, en el aire del ambiente laboral y mediciones al personal expuesto con dosímetros personales durante 12 horas de exposición en 4 días.

Para comparar las medias de las variables continuas de los dos grupos. Fue comparada la proporción de pacientes en cada grupo que presentó hipertransaminasemia. Se calculó el riesgo ajustado por edad, colesterolemia, trigliceridemia, IMC y antigüedad laboral utilizando modelos de regresión logística. El riesgo se expresó como OR. Se consideró como valor estadísticamente significativo $p < 0.05$.

RESULTADOS

Treinta operarios del GR (31.6%) y uno del GNR (1.4%) presentaron hipertransaminasemia ($p < 0.05$). El laboratorio resultó normal y los demás parámetros (edad, colesterolemia, antigüedad laboral, IMC y trigliceridemia) sin diferencias significativas en ambos grupos (GR y GNR). **Grupo expuesto (GR):** se evaluaron iguales parámetros entre GR1 (ALAT normal) y GR2 (ALAT elevada) sin diferencia significativa. Fueron retirados del estudio 3 trabajadores con hipertransaminasemia. El OR para desarrollar hipertransaminasemia en el GR ajustado por la edad, colesterolemia, antigüedad laboral, IMC y trigliceridemia fue de 27,7 ($p = 0.002$). Anti HCV fue negativo en los 29 (100%) operarios en que se determinó. El tiempo y la concentración de protrombina y la electroforesis proteica resultaron normales.

La ecografía presentó aumento de la ecogenicidad compatible con esteatosis hepática en 14 operarios con ALAT elevada (51,9%). No se halló diferencias en la edad, antigüedad laboral, colesterolemia, trigliceridemia e IMC entre los operarios con y sin alteración ecográfica. **Grupo no expuesto (GNR):** Se halló elevación de ALAT en un operario 1,4%), en el cual resultó normal el tiempo y concentración de protrombina, la electroforesis proteica y la serología para HBV y HCV fue negativa. En su ecografía se halló aumento de la ecorrespuesta compatible con hígado graso.

Los valores medios de compuestos orgánicos volátiles BTX hallados en el aire de la planta donde desarrollan su actividad los trabajadores del GR resultaron los siguientes: Benceno 1.5 ppm., Tolueno 10 ppm y Xileno 18.5 ppm.

CONCLUSIÓN

Estos resultados sugieren que la exposición laboral, en nuestro medio, a hidrocarburos volátiles está relacionada con la presencia de daño hepático. La exclusión de factores no ocupacionales (consumo excesivo de alcohol, sobrepeso, obesidad, diabetes, ingesta de fármacos hepatotóxicos, y ausencia de enfermedades hepáticas previas) permiten afirmar esta

relación causal. La concentración ambiental de BTX y algunos factores propios del individuo podrían contribuir a desarrollar esta hepatotoxicidad .

La elevación de ALAT junto a la ausencia de alteraciones hematológicas en el GR de nuestro estudio, sugiere que el hígado es más vulnerable a los hidrocarburos volátiles que la médula ósea. Se desprende de estas observaciones que habría que tener en cuenta esta mayor susceptibilidad del hígado para ajustar los límites de tolerabilidad de los hidrocarburos volátiles en los ambientes laborales de las refinerías de petróleo de Argentina.