

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA. LEÓN
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CENTRO DE INVESTIGACIÓN, SALUD, TRABAJO Y AMBIENTE (CISTA)**



**EFFECTOS HEMATOLÓGICOS Y HEPÁTICOS RELACIONADOS CON LA EXPOSICIÓN A
SOLVENTES EN TRABAJADORES DE TALLERES DE PINTURA DE VEHÍCULOS DE LA
CIUDAD DE LEÓN, MAYO 2015.**

**TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE
MÁSTER EN CIENCIAS DE LA SALUD OCUPACIONAL**

ELABORADO POR: DR. RAMIRO JOSÉ FLORES ESPINAL

TUTORA: DRA. TERESA RODRÍGUEZ ALTAMIRANO. PhD

OCTUBRE 2017

AGRADECIMIENTOS

Dra. Teresa Rodríguez Altamirano, tutora del trabajo de investigación, por su invaluable orientación y apoyo científico.

Dra. Indiana López Bonilla y Lic. Haroldo Argeñal Fonseca, por su importante ayuda en las revisiones de la presente investigación.

Laboratorios:

- ✓ Del Centro de Investigación, Salud, Trabajo y Ambiente (CISTA) UNAN-León.
- ✓ De Bioquímica “Dr. Jean Marc Lomgueville” UNAN-León.
- ✓ De Microbiología. UNAN-León

Por su ayuda en el procesamiento de las muestras obtenidas de los trabajadores.

GLOSARIO

ACGIH:	Conferencia Americana de Higienistas Industriales Gubernamentales.
AH :	Ácido hipúrico.
ALT :	Alanino aminotransferasa.
ALP :	Fosfatasa alcalina.
BTX :	Benceno, tolueno y xileno.
Y-GT :	Gamma glutamiltransferasa.
EPP :	Equipo de protección personal.
IMC :	Índice de masa corporal.
VLB :	Valor límite biológico.

RESUMEN

La exposición ocupacional a solventes orgánicos se ha relacionado a daño hepático y hematológico, afectaciones que podrían presentarse en aquellos trabajadores que aplican pintura de vehículos en talleres artesanales en donde el uso de equipo de protección personal no es frecuente.

El propósito de este estudio fue documentar los efectos hematológicos y hepáticos que muestren los trabajadores que pintan vehículos en la ciudad de León y relacionarlos con su exposición reciente a solventes orgánicos, así como también mostrar las condiciones en las que se realiza este tipo de trabajo.

Se incluyó en el estudio un total de 29 trabajadores en 7 talleres, la mayoría tenían edades entre 31 – 68 años y educación primaria. Más del 50% de ellos participaban en labores de preparación, aplicación y acabado de pintura y no utilizaban equipo de protección personal. La media del tiempo de trabajo fue de 17,7 años y 54 horas por semana.

Los niveles de ácido hipúrico encontrados en orina estuvieron por debajo del límite de tolerancia biológica (1.6 g/g de Cr). La media fue de 0,136 gramos de ácido hipúrico/gramo de creatinina. El metabolito para el xileno no fue detectado.

Los niveles séricos de transaminasas fueron para ALT: media de 28,24 U/L y para AST: media de 31,86 U/L. Solamente 9 trabajadores (31 %) mostraron niveles de transaminasas por encima de los valores de referencia.

La media de las células sanguíneas fueron: glóbulos rojos $5,211,379/\text{mm}^3$, hemoglobina 14,97 mg/dl, glóbulos blancos totales $7,227/\text{mm}^3$, neutrófilos 62,86 %, linfocitos 32,31 %, monocitos 3,72 %, eosinófilos 3,20 % y plaquetas $253,586/\text{mm}^3$. Solamente 4 trabajadores (14 %) mostraron niveles de glóbulos rojos y hemoglobina por debajo de los valores de referencia.

No se encontró relación estadísticamente significativa entre los valores de transaminasas, células sanguíneas y los niveles de ácido hipúrico en orina.

Palabras clave: solvente, ácido hipúrico, transaminasas, hemoglobina, pintura.

ÍNDICE

Introducción.....	1
Antecedentes.....	3
Justificación.....	5
Planteamiento del problema.....	6
Objetivos.....	7
Marco Referencial.....	8
Procedimiento y Método.....	30
Resultados.....	39
Discusión.....	55
Conclusiones.....	67
Recomendaciones.....	68
Bibliografía.....	69
Anexos.....	76

INTRODUCCIÓN

Los solventes orgánicos son un grupo heterogéneo de hidrocarburos que por lo general son sustancias lipofílicas, líquidas y volátiles a temperatura ambiente, que pueden utilizarse solos o en combinación con otras sustancias con la finalidad de lograr su dispersión.¹ En el contexto de la elaboración y uso de pintura se utilizan compuestos de uno o varios solventes con la finalidad de “adelgazar” la pintura, es decir, reducir su viscosidad y facilitar su aplicación.² Tienen la característica de desaparecer casi en su totalidad por evaporación al secar la pintura y son precisamente estos vapores en el medio ambiente de trabajo los que pueden penetrar al organismo de un trabajador principalmente por vía inhalatoria y ocasionar efectos en diferentes órganos y sistemas.^{1,3,4}

El Benceno, Tolueno y Xileno (BTX) son los hidrocarburos que se encuentran con mayor frecuencia como parte de los solventes orgánicos y desde hace mucho tiempo se les han adjudicado grados variables de toxicidad en trabajadores expuestos.³ De hecho, datos *in vivo* e *in vitro* obtenidos de animales y humanos, indican que el Benceno y/o sus metabolitos son genotóxicos que causan aberraciones cromosómicas en los linfocitos y médula ósea, lo que causa daños en los componentes humorales y celulares de sistema inmune y se manifiestan como una reducción de los niveles de anticuerpos y leucocitos en trabajadores expuestos. Tras su exposición intermedia y crónica ocasiona citopenias que pueden afectar a solamente una o bien varias de las líneas sanguíneas y se manifiestan clínicamente como anemia, leucopenia o trombocitopenia.^{3,5} Tolueno y Xileno por si solos, no parecen afectar al sistema hematológico.^{6,7,8}

También se reporta afectación hepática asociada a exposición a solventes y se sugiere que dicha hepatotoxicidad se debe al amplio metabolismo que estas sustancias sufren en el hígado y que da origen a metabolitos que son la causa principal del daño, originando hepatitis tóxicas ocupacionales que pueden ser hepatocelulares, colestásicas y mixtas.⁹ En el presente, los solventes se

consideran una de las sustancias que más causan afectaciones a la salud por exposición laboral.¹⁰

Aunque a nivel internacional se ha reportado la toxicidad de los solventes sobre el sistema hematológico y hepático por exposición laboral a solventes, en Nicaragua no hay estudios que sugieran que tal situación ocurre en nuestro medio. La mayoría de talleres de pintura de vehículos son artesanales, en los que laboran de tres a cuatro trabajadores, muchos de los cuales no tienen tareas específicas, sino que participan en las diferentes etapas del proceso de pintado: preparación de la superficie, limpieza, enmascarado de detalles de la superficie, preparación y aplicación de la pintura. Por otro lado, las horas laborales de estos trabajadores no están estandarizadas, sino que varía de acuerdo a la demanda de servicio en el día, los métodos de trabajo son tradicionales, sin la infraestructura adecuada y los equipos de protección personal se utilizan muy poco. La finalidad del estudio es conocer si los niveles de exposición reciente a solventes en este tipo de trabajo se relacionan con alteraciones hepáticas y hematológicas en los trabajadores.

ANTECEDENTES

La hepatotoxicidad y la afectación del sistema hematopoyético causada por los solventes orgánicos utilizados en diversos procesos industriales han sido documentados desde hace muchos años atrás.^{11, 12}

Estudios en trabajadores que desempeñan diversas labores tales como fabricación de pintura, pintores de automóviles, casas y barcos, dispensadores de gasolina, conductores de mototaxis, trabajadores del calzado, industria del acero y trabajo de imprenta, describen afectación de los sistemas hematológico e inmunológico relacionados a la exposición laboral a solventes. De hecho se describe hipoplasia del tejido hematopoyético con reducción de los precursores de los granulocitos, disminución de los eritoblastos y/o megacariocitos en trabajadores del acero expuestos a Benceno.¹³ Entre las alteraciones de las células rojas se describe la reducción, en grados variables, del conteo de estas células, en algunos casos con disminución significativa de la hemoglobina, valor de hemoglobina corpuscular media, concentración de hemoglobina corpuscular media, hipocromía y macrocitosis.^{14,15,16}

Las células blancas también se ven afectadas, se describe una reducción de 1000 células/mm³ alrededor de los primeros cuatro meses de exposición a benceno,^{15,17} también hay afectación en grado variable de las distintas células que forman parte de la línea blanca.¹⁷ Algunos estudios proponen en base a sus hallazgos que los neutrófilos y los linfocitos son las células más sensibles a la toxicidad y por tanto los marcadores biológicos más importantes a utilizar.¹⁸ Los hallazgos relacionados al número y funcionalidad de los linfocitos son variables, puede haber reducción de las células linfocitarias de tipo T y B, pero ser funcionalmente viables y en otros casos se muestra que estas células pueden verse afectadas en su capacidad de respuesta inmunológica.^{15,18} Otros hallazgos son la reducción de la actividad de ALA-D, la disminución de la expresión de CD80 y CD86 en los monocitos y un incremento de los niveles de IL-8 en expendedores de gasolina expuestos a niveles de Benceno aún por debajo de lo establecido por la ACGIH (Conferencia Americana de Higienistas Industriales Gubernamentales por sus siglas en

inglés).¹⁹ Un trabajo realizado en pintores de vehículo concluye que la exposición prolongada a los solventes llevan a cambios hematológicos que en muchos de los casos son subclínicos¹⁶ y también inducen elevación de FNT- α e IL-8 como parte de una reacción inflamatoria y estrés oxidativo celular.²⁰ Las plaquetas también se ven reducidas en número.²¹

Los solventes pueden ocasionar daño al tejido hepático, en un estudio cuyo objetivo es Investigar la presencia de hipertransaminasemia, como expresión bioquímica de daño hepático, y correlacionarla con la exposición a BTX en trabajadores de una empresa petroquímica, se encuentra que veintisiete individuos del grupo expuesto a BTX (29,4%) y uno del grupo no expuesto (1,4%) presentan hipertransaminasemia ($p = 0,001$). Otras pruebas bioquímicas y el hemograma realizadas a estos mismos trabajadores no mostraron diferencias entre ambos grupos. En la ecografía se establece compatibilidad con hígado graso en 14 (51,9%) de los 27 trabajadores expuestos y con niveles altos de ALT. Un individuo (1,4%) del grupo no expuesto presenta alanino-aminotransferasa elevada y ecografía compatible con hígado graso. Se concluye que la exposición laboral a hidrocarburos volátiles puede ocasionar daño hepático. El hígado, según sus hallazgos, aparece como más vulnerable a los hidrocarburos volátiles que la médula ósea.²²

Otro estudio llevado a cabo en trabajadores de la sección de dibujo y decoración de una fábrica egipcia reporta elevación de los niveles séricos de AST, ALT, ALP y γ -GT en los trabajadores, de hecho, se propone que la elevación de AST y ALT podría considerarse indicador de necrosis y la medición de dichas enzimas podría ser utilizado para el monitoreo y detección temprana de daño hepatocelular.²³

JUSTIFICACIÓN

La exposición ocupacional a solventes orgánicos se ha relacionado a daño hepático y hematológico, está documentado que las afectaciones hepáticas pueden ser muy diversas tales como tumores hepáticos¹¹, hígado graso²⁴, necrosis hepática fatal, disfunción hepática, hepatomegalia e ictericia, así como marcada infiltración neutrofílica de los sinusoides hepáticos²⁵. Por otro lado, las alteraciones hematológicas pueden incluir citopenias de glóbulos rojos, blancos y plaquetas, afectación de la capacidad inmune por reducción significativa de los neutrófilos y su respuesta, aumento de mediadores celulares de inflamación y estrés oxidativo, así como también casos de leucemia.^{5,9,16,19}

Tomando en consideración las diferentes tareas que se realizan en los talleres de pintura de vehículos, está claro que estos trabajadores tienen alto riesgo para desarrollar las alteraciones antes mencionadas, puesto que se encuentran expuestos de manera directa a los solventes.^{26,27} Por tanto, el propósito de este estudio es documentar los efectos hematológicos y hepáticos que muestren los trabajadores y relacionarlos con su exposición a solventes orgánicos, así como también mostrar las condiciones en las que se realiza este tipo de trabajo. Los resultados de esta investigación permitirán a los participantes del estudio conocer los resultados de los exámenes y valoraciones realizadas, que les permitirá conocer su condición de salud, en caso de encontrarse alguna alteración de salud se referirá al trabajador afectado a una unidad de salud. También se mostrará los primeros datos en relación a los efectos en hígado y sangre por exposición a solventes en talleres artesanales de pintura para vehículos, que a su vez serán la base para fortalecer las estrategias que permitan dar continuidad a estudios en relación a esta problemática en el sector de la economía informal del país.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Estudios destacan que la exposición ocupacional a los solventes orgánicos tales como tricloroetileno²⁵ y combinaciones de BTX, podría jugar un papel importante en el desarrollo de afecciones hepáticas que en algunos casos se acompaña de elevación de las transaminasas, bilirrubinas y ácidos biliares.^{22,23,24} También se ha reportado disminución del recuento de eritrocitos, hemoglobina y alteraciones en la calidad de la respuesta inmune de los leucocitos.^{14,15,16,17,18,19} Por lo general estos efectos conducen a alteraciones subclínicas en los trabajadores expuestos, lo que dificulta su identificación y por tanto el seguimiento adecuado de los mismos. De hecho, son múltiples las ocupaciones que podrían condicionar en el trabajador un aumento del riesgo para desarrollar este tipo de afectaciones tales como pegado de pisos, fabricación de zapatos y pinturas, mecánica automotriz, pintado de barcos, casas y vehículos, procesamiento de los metales, dispensado de gasolina, extracción y procesamiento del petróleo, manufactura y mantenimiento de componentes aeronáuticos, entre otros.^{1,3}

En nuestro medio no se cuenta con información acerca de los efectos que los solventes podrían estar ocasionando en trabajadores de talleres artesanales de pintura de vehículos en los que las medidas de protección son por lo general escasas. Por tal razón se propone la siguiente pregunta de investigación:

¿Los trabajadores de talleres de pintura de vehículos de la ciudad de León presentan efectos hematológicos y hepáticos debidos a la exposición a solventes orgánicos?

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar los efectos hematológicos y hepáticos relacionados a la exposición a solventes orgánicos en trabajadores de talleres de pintura de vehículos. Ciudad de León, Nicaragua, Mayo 2015.

Objetivos específicos

1. Estimar la exposición a solventes orgánicos mediante la cuantificación de sus metabolitos en orina y la historia laboral.
2. Evaluar la función hepática mediante la titulación de transaminasas.
3. Identificar el efecto de los solventes sobre las células sanguíneas, mediante el recuento de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas.
4. Relacionar el nivel de exposición reciente a solventes orgánicos con las alteraciones hepáticas y hematológicas.

MARCO REFERENCIAL

SOLVENTES ORGÁNICOS

Un solvente es aquella sustancia que es capaz de disolver otra sustancia (solute) para formar una mezcla uniformemente dispersa (solución) a nivel molecular. Una de las características más importantes de estas sustancias es su capacidad para mezclarse con el agua, ya que desde el punto de vista científico el agua es probablemente el solvente más importante que tiene propiedades únicas que son esenciales para la vida. Además, el agua, debido a su alta capacidad de unión con el Hidrógeno puede disolver una gran cantidad de iones o compuestos polares importantes para los sistemas biológicos con la absorción o liberación de altas cantidades de calor y solo pequeños cambios en la temperatura. ^{1,3,4}

Debido a su bajo costo, fácil disponibilidad y variedad de propiedades, los solventes se utilizan a nivel mundial en el campo de la industria en todas aquellas actividades en que se requiera disolver una sustancia específica o una mezcla de las mismas, tales como la manufactura, mezcla y aplicación de pinturas y otras cubiertas, limpieza en seco de prendas de vestir, operaciones de refinado del petróleo, reparación y manufactura de partes electrónicas, encolado de diversos artículos, retiro de pintura y limpieza de superficies, entre otros. Los más frecuentemente utilizados son los solventes ligeros puesto que se vaporizan rápidamente después de su uso, propiedad que es beneficiosa cuando la permanencia del solvente podría ser indeseable en el producto final. ¹

Es precisamente la volatilidad de los solventes lo que determina que una vía de exposición de suma importancia sea la respiratoria, puesto que una vez que los vapores entran a los pulmones, pueden difundirse con facilidad hasta el torrente sanguíneo y de allí a los diferentes órganos. Considerando que la difusión ocurre desde concentraciones relativamente altas en el aire pulmonar hasta concentraciones bajas en sangre y los tejidos, la fuerza impulsora para el movimiento es la concentración de vapor en el aire inspirado.⁴

Efectos tóxicos de los solventes

Los efectos observados en estudios en animales de experimentación o en circunstancias de exposición ocupacional dependen de muchos factores, entre ellos la estructura química, toxicidad propia de la sustancia, magnitud y características de la exposición, co-exposición a más de una sustancia y sensibilidad del sujeto. Los efectos pueden ser generales y específicos.^{1,4}

Los efectos generales se presentan en trabajadores que laboran en espacios confinados en donde las concentraciones de vapor de solventes pueden alcanzar muchos cientos o miles de partes por millón, en tal situación los trabajadores pueden verse afectados rápidamente y típicamente muestran signos de alteración del sistema nervioso central. Aunque podría haber alguna variación de los síntomas y signos según el tipo de solvente, los resultados por altas exposiciones son similares y típicamente se perciben en el trabajador como una sensación de borrachera. En la mayor parte de los casos estos efectos desaparecen rápida y completamente al cesar la exposición. ^{1,4}

Tabla 1. Efectos de los solventes en el sistema nervioso central ^{1,3,4,5,8,28,29}

Tipo de exposición	Efectos
Corta	Cefalea, mareo, sopor, euforia, nerviosismo, desorientación, confusión, fatiga, ocasionalmente temblores, náuseas y vómitos. En casos más graves: pérdida de la conciencia, parálisis, convulsiones y muerte por paro cardiovascular o respiratorio.
Prolongada	Afectación de las funciones cognitivas, la memoria y la concentración. De manera general se manifiesta con degradación de la memoria y la capacidad de concentración, confusión, debilidad general, fatiga excesiva, mareo, cefalea, humor depresivo, labilidad emocional, irritabilidad, insomnio y en ocasiones tinnitus.

La rápida aparición de los síntomas en estos casos sugiere que los efectos narcóticos son originados por el solvente en si y no por sus metabolitos, además la

similitud de los efectos narcóticos que se producen por solventes de diferentes estructuras sugiere que éstos se deben a una interacción física del solvente con las células nerviosas, por lo tanto dicho efecto solo dependerá de la concentración molar del mismo en las células nerviosas del sistema nervioso central, así las concentraciones equimolares de distintos solventes producirán efectos narcóticos de igual intensidad.⁴

Los efectos específicos sobre determinados órganos difieren de las acciones depresivas agudas generales sobre el sistema nervioso central. La toxicidad específica por lo general aparece por exposición repetida a concentraciones tolerables de solventes, más que a exposiciones agudas y a concentraciones muy altas. En estos casos el daño hístico por el solvente o por un metabolito tóxico de éste último puede acumularse hasta que el trabajador presenta una enfermedad clínicamente reconocible. Este tipo de efectos incluye la toxicidad hemopoyética, efectos depresores del sistema nervioso, hepatotoxicidad, toxicidad ocular y toxicidad para la reproducción.^{1, 4}

Tabla 2. Efectos de los solventes en los diferentes órganos⁴

Tipo de solvente	Órgano o sistema afectado	Efecto
Metanol	Ojo	Daño directo a la retina con pérdida de la visión.
Benceno Xileno Tolueno	Médula ósea	Citopenias de las diferentes líneas de células sanguíneas (rojas, blancas y/o plaquetas) En casos más graves pancitopenia Anemia aplásica
Etanol Dimetilformamida, Dimetilacetamida, Tricloroetileno, Tetracloroetileno, Tetracloruro de carbono, Xileno, Tolueno y Cloroformo.	Hígado	Daño tóxico hepatocelular, afectación de tipo colestásica o en algunos casos tipo mixta.
Etilenglicol monometiléter Etilenglicol monoetiléter	Testículos	Atrofia testicular Degeneración del epitelio germinal de los testículos. Infertilidad.

AGENTES QUÍMICOS Y AFECTACIÓN HEPÁTICA

En diversos ambientes laborales un trabajador se expone a una amplia gama de agentes químicos que son potencialmente hepatotóxicos. Entre los hepatotóxicos laborales más conocidos se pueden mencionar los solventes orgánicos, cloruro de vinilo, aflatoxina y fármacos.¹⁰ Considerando la multicausalidad de las enfermedades hepáticas, las afectaciones del hígado debidas a xenobióticos provenientes del ambiente laboral representan realmente una baja proporción, sin embargo, esto no debe de desestimarse puesto que generalmente este comportamiento se debe a subregistro.

Las afectaciones hepáticas por xenobióticos originan cuadros clínicos variables que en ocasiones pueden ser graves y con mortalidad no despreciable. En algunos casos la suspensión de la exposición lleva a regresión de la lesión, mientras que su prolongación en el tiempo las empeora, por ejemplo, con la exposición a tricloroetano, tetracloruro de carbono y diclorotrifluoroetano. En otros casos ocasionan reacciones impredecibles en los que no es posible descartar otros factores independientes de la toxicidad del agente químico, entre estos tenemos tricloroetileno y cloronaftaleno. Independientemente del tipo de cuadro clínico, el blanco de lesión es el hepatocito.¹⁰

El hepatocito es el blanco de la acción de los xenobióticos debido a que es el sitio donde estos se biotransforman. Estos procesos enzimáticos que afectan a los tóxicos son realizados por el complejo multienzimático del citocromo P450 (CYP450) y comprende dos tipos de reacciones: reacciones de fase I, en las que interviene además del CYP450, el citocromo NADPH c reductasa y la fosfatidilcolina, esta fase se caracteriza por reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis. Los metabolitos de las reacciones de Fase I son más pequeños que el compuesto padre, un poco más polares y pueden ser inactivos o más activos que el compuesto original (bioactivación). Las reacciones de fase 2, llamadas reacciones de conjugación, en éstas el xenobiótico, que ya posee grupos polares ya sea por su naturaleza química o porque ya han pasado por reacciones de fase I, se combina con grupos hidrosolubles, fundamentalmente ácido glucorónico o

sulfato, resultando metabolitos de mayor tamaño que el compuesto padre y siempre solubles en agua.^{10,30}

Una vez en el hígado, los xenobióticos pueden generar dos patrones de comportamiento en cuanto a su acción tóxica directa se refiere:

- Lesionar directamente al hepatocito dando origen a un patrón de lesión periportal.
- Convertirse en sustancias tóxicas una vez que las reacciones de fase I han actuado sobre la molécula original (bioactivación). Este es el mecanismo más frecuente y origina un patrón de lesión centrolobulillar.¹⁰

En ambos casos los efectos son dosis dependientes, predecibles, con cortos periodos de latencia, reproducibles en animales de laboratorio y se pueden poner en evidencia después de un cribaje toxicológico adecuado. Sin embargo, existe la posibilidad de que condiciones idiopáticas tales como un aumento de la capacidad metabólica del individuo que lleva a un aumento de la cantidad de metabolitos reactivos o una reducción en la capacidad de neutralizarlos, condicionen la aparición de efectos no predecibles, independientes de la dosis, no reproducibles en animales, con latencias largas y cuya apariencia es la de un incremento sustancial de la toxicidad del xenobiótico, que en otro individuo no provocaría toxicidad hepática o la provocaría en mucho menor grado.¹⁰

Los solventes sospechosos de ser responsables de las afectaciones hepáticas ocupacionales son Dimetilformamida, Dimetilacetamida, Tricloroetileno, Tetracloroetileno, Tetracloruro de carbono, Xileno, Tolueno y Cloroformo, los que ocasionan el daño por diversos mecanismos.^{9,10}

Mecanismos de hepatotoxicidad

Los mecanismos fisiopatológicos que llevan a alteraciones orgánicas y/o funcionales en los hepatocitos son muy diversos:

1. Trastornos del hepatocito que incluye disminución de los niveles de adenosín trifosfato (ATP). Hay desmontado de las fibras de actina en la superficie del hepatocito con ampollamiento y ruptura de la membrana.
2. Trastornos de las proteínas de transporte. Las toxinas pueden afectar las proteínas de transporte en la membrana canalicular e interrumpir el flujo biliar. También puede ocurrir interrupción de las bombas de transporte.
3. Activación de las células T citotóxicas. La unión covalente de una toxina a las enzimas del citocromo P-450 actúan como un inmunógeno, activando las células T y citoquinas provocando una respuesta inmune muy diversa.
4. Apoptosis de los hepatocitos. El estímulo del receptor del factor de necrosis tumoral α activa las vías de apoptosis que resultan en una muerte celular programada.
5. Daño a los conductos biliares. Los metabolitos tóxicos pueden afectar el epitelio de los conductos biliares. ^{9,30}

Los principales mecanismos patogénicos responsables del daño hepático causado por solventes son: Inflamación, disfunción del citocromo P450, disfunción mitocondrial y estrés oxidativo.

Inflamación: juega un papel importante en la toxicidad clásica causada por químicos. En la patogénesis de este mecanismo son determinantes las células hepáticas no parenquimatosas como las células de Kupffer, endotelio sinusoidal, los adipocitos y algunos leucocitos como los monocitos y neutrófilos. En respuesta a la acción directa de los químicos, las células de Kupffer se activan y producen citocinas pro inflamatorias como Interleucina-1 (IL), IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF) α , las cuales ocasionan cambios en las células hepáticas como la regulación de genes para la producción de factores que inducen y/o promueven apoptosis o estimulan la proliferación de hepatocitos. Además, pueden mediar muchos efectos patológicos como la infiltración de células inflamatorias, lipogénesis, fibrogénesis y colestasis.

De hecho, las citocinas pueden activar la expresión de moléculas de adherencia sobre las células endoteliales y los hepatocitos, lo que facilita la adhesión al parénquima de los primeros neutrófilos que llegan al sitio por quimiotaxis, células que terminan por activarse y degranularse con la consecuente liberación de proteasas que a su vez estimulan el estrés oxidativo y causan necrosis celular. Como consecuencia de esta lesión celular se originan productos resultantes de la peroxidación de los lípidos y quimiocinas que funcionan como quimiotácticos para otros neutrófilos y su consecuente activación.^{9,30}

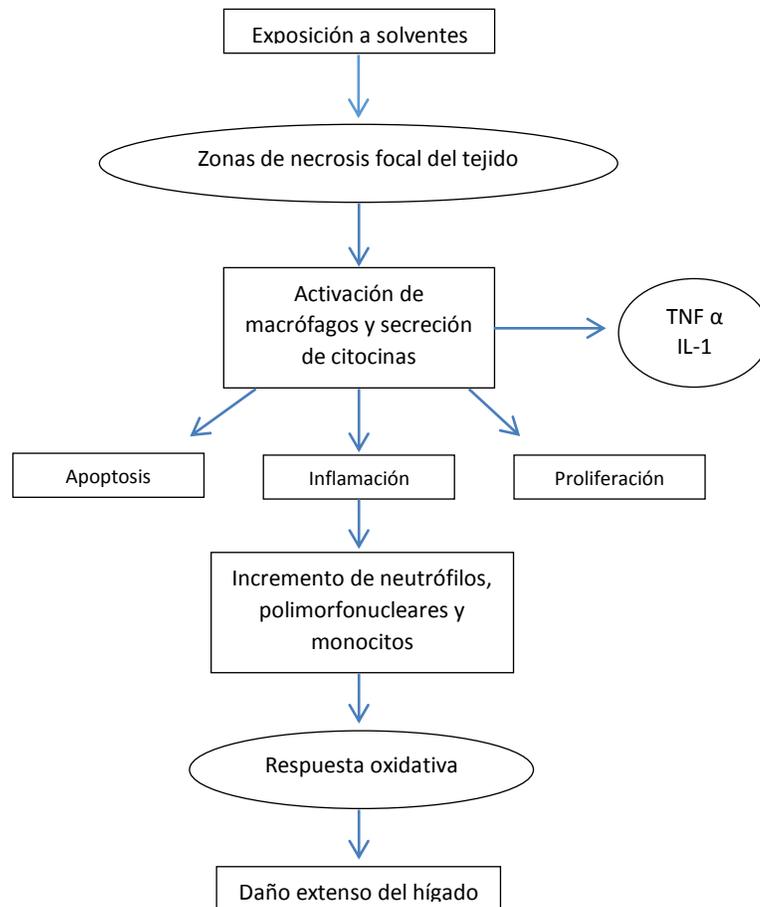


Figura 1. Rol hipotético de la inflamación en la toxicidad hepática inducida por químicos.⁹

Disfunción mitocondrial: varias sustancias endógenas y exógenas afectan la β -oxidación mitocondrial y llevan a esteatosis microvesicular debido al estrés oxidativo y daño a las proteínas mitocondriales, lípidos y ADN. En los humanos estas lesiones oxidativas causan supresión del ADN mitocondrial.

En las mitocondrias normales, las enzimas involucradas en el importe y β -oxidación de los ácidos grasos o en el ciclo del ácido tricarbóxico son codificadas por el ADN nuclear. El importe de polipéptidos y las enzimas envueltas en la β -oxidación de los ácidos grasos de cadena larga se encuentran en la membrana interna, mientras que aquellas q se encargan de la β -oxidación de los ácidos grasos de cadena corta y mediana, así como las del ciclo del ácido tricarbóxico están en la matriz, junto al ADN mitocondrial.

Cada célula contiene muchas copias de ADN mitocondrial y a su vez hay varias copias de ADNmt en una sola mitocondria y muchas mitocondrias por célula. El ADN mitocondrial es una molécula circular de doble cadena y tiene por característica ser extremadamente sensible al daño oxidativo debido a su proximidad con la membrana interna de la mitocondria, la ausencia de mecanismos de protección y mecanismos mitocondriales de reparación incompletos.

Muchos solventes (catiónicos y anfifílicos) se concentran en las mitocondrias como resultado del potencial de membrana, provocando la inhibición de la β -oxidación de los ácidos grasos y la transferencia de electrones en la cadena respiratoria. Demasiados intermediarios reducidos en la cadena respiratoria reaccionan con el oxígeno y forman aniones superóxido que oxidan los depósitos de grasa. De manera similar cuando hay abuso de alcohol se incrementa la producción de radicales superóxido que provocan extensa peroxidación de los depósitos de grasa con consecuente esteatosis hepática.^{9,30}

Estrés oxidativo: uno de los principales mecanismos patológicos de la toxicidad hepática por solventes es el daño oxidativo causado por los radicales libres, dicho estrés se desarrolla cuando hay un desbalance en la proporción de agentes pro-oxidantes y antioxidantes.

Está documentado que los contaminantes ambientales como los solventes, herbicidas y los insecticidas modulan los mecanismos de defensa antioxidante causando daño oxidativo por producción de radicales libres. Este tipo de daño es más manifiesto en las células mitocondriales que en el resto de las células debido a que los electrones continuamente escapan de la cadena respiratoria causando el problema.

Grandes cantidades de sustancias reactivas al oxígeno como peróxido de oxígeno, anión superóxido y radical hidroxilo pueden reaccionar con macromoléculas biológicas llevando a inactivación enzimática, daño al ADN y muerte celular. Las concentraciones bajas producen un efecto menos pronunciado.^{9,30}

Diagnóstico de hepatitis tóxica

Enzimas hepáticas

1. *Transaminasas*. Llamadas también aminotrasferasas, son las enzimas transferasas que catalizan la reacción de transferencia del grupo amino (-NH₂) de un aminoácido a un α cetoglutarato (un α - cetoácido). Son muy importantes en la síntesis de aminoácidos no esenciales y para la degradación de la mayoría de los aminoácidos que pierden su grupo amino por transaminación, excepto los aminoácidos lisina y treonina en los que esta reacción no es posible. Hay una de estas enzimas para cada aminoácido,³¹ las dos principales son:

- *Alanino aminotransferasa o glutamato-piruvato transaminasa (ALT)*, se localiza fundamentalmente en el citosol del hepatocito, por lo que se la

denomina unilocular. Su incremento puede deberse a pancreatitis aguda, enfermedad celíaca, cirrosis, necrosis hepática, hepatitis viral y autoinmune, hemocromatosis hereditaria, mononucleosis infecciosa, isquemia hepática, tumores hepáticos y uso de agentes tóxicos para el hígado.³²

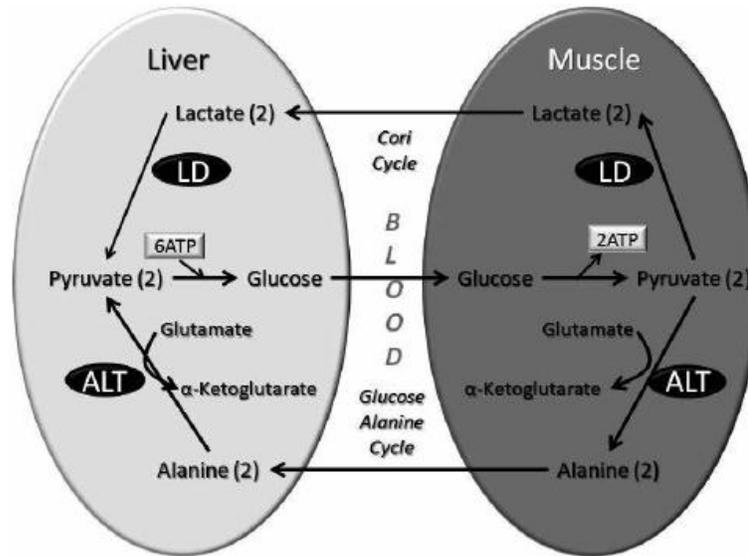


Figura 2. Rol de la ALT en el ciclo de la glucosa-alanina entre músculo e hígado.³³

- *Aspartato aminotransferasa o glutamato-oxalacetato transaminasa (AST)*, localizada sobre todo en la mitocondria (ASTm) y en el citosol (ASTc), por lo que se la llama enzima bilocular. La ASTm es la isoenzima que más prevalece y representa aproximadamente el 80% del total de la AST activa.³³ Ésta se encuentra presente además del hígado, en otros órganos, como son, en orden de abundancia: el miocardio, el músculo esquelético, los riñones, el cerebro, el páncreas, el pulmón, los leucocitos y los eritrocitos.³² Se eleva en caso de anemia hemolítica, pancreatitis aguda, falla renal aguda, cirrosis, infarto cardiaco, hepatitis, hemocromatosis

hereditaria, mononucleosis hereditaria, isquemia y necrosis del hígado, tumores hepáticos, trauma grave, enfermedad primaria del músculo, convulsiones recientes, cirugía reciente y uso de agentes tóxicos para el hígado.³²

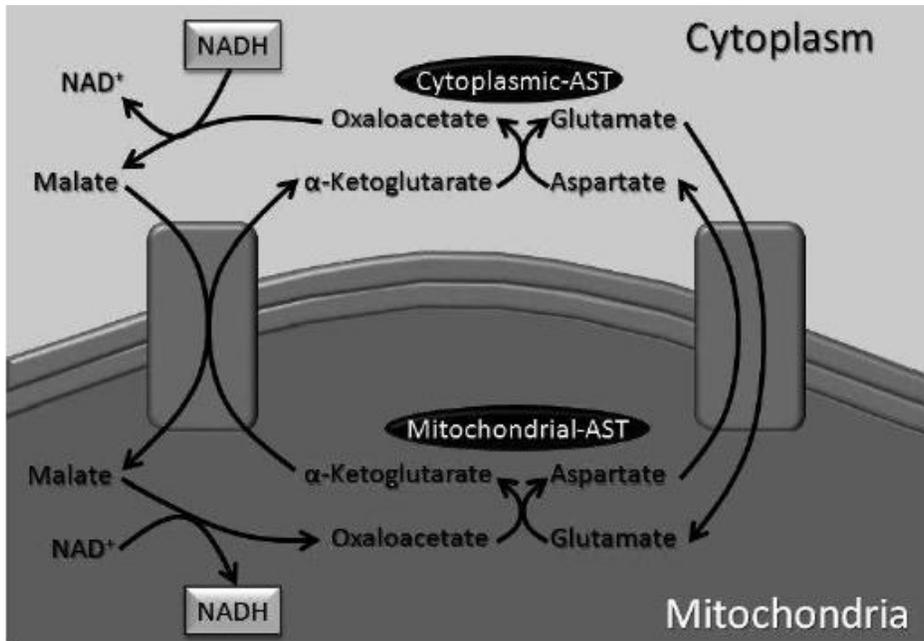


Figura 3. Rol de la AST citoplasmática y mitocondrial en la vía del maleato.³³

Ambas transaminasas están presentes en suero en concentraciones menores de 30 – 40 U/L, pero cuando la membrana celular de los hepatocitos (y de otras células en el organismo) se daña causando un aumento de su permeabilidad, estas enzimas son vertidas a la sangre ocasionando un aumento en sus niveles séricos. Estos niveles se utilizan comúnmente con indicador para detectar posibles patologías que ocasionen daño estructural en el hígado.^{31,32}

2. *Gamma glutamil transpeptidasa o transferasa (γ GT)*, es una proteína localizada en la membrana celular de muchas células, cuya función es contribuir al catabolismo del glutatión. Se encuentra principalmente en los

microsomas de los hepatocitos y células epiteliales del tracto biliar en el hígado, riñón y páncreas, aunque también está presente en bazo, intestino, cerebro, corazón y vesículas seminales. La mayor parte de la γ GT que se encuentra a nivel sérico proviene del hígado.^{34,35} Puede haber niveles más altos de lo normal en caso de afectación congestiva del corazón, colestasis, cirrosis, hepatitis, isquemia y necrosis hepática, tumores del hígado y uso de agentes tóxicos para el hígado.^{34,35}

Valoración de las enzimas hepáticas

Debe sospecharse etiología laboral de una hepatopatía en caso de contexto laboral plausible, es decir cuando existe la sola presencia del riesgo de exposición a una sustancia potencialmente hepatotóxica.¹⁰ Por lo general es suficiente la determinación de un perfil hepático general que incluya transaminasas, fosfatasa alcalina y gamma glutamil transferasa, teniendo en cuenta que la evaluación de las enzimas en el plasma muestran la ventaja de haber sido bien probadas en la práctica clínica en el pasado, pero con la desventaja que no son específicas de un órgano lo que puede ocasionar problemas con el diagnóstico⁹ razón por la que es muy importante la correcta interpretación de los resultados de su medición.

Los valores de estas enzimas se encuentran alterados según sea el tipo de daño ocasionado por el tóxico, así se observan valores elevados de Alanino aminotransferasa (ALT) y Aspartato aminotransferasa (AST) en casos de daño hepatocelular que implica muerte de las células, razón por la que de manera rutinaria se utilizan sus concentraciones plasmáticas como indicador clínico de este tipo de toxicidad que incluye necrosis y degeneración grasa. Como regla general, se considera clínicamente significativo de daño hepático una elevación de ALT mayor a 3 veces el límite superior normal.⁹

Cuando el daño es tipo colestásico el aumento de la fosfatasa alcalina y glutamiltransferasa es lo característico, por lo tanto, los niveles séricos de γ -GT se reconocen como un marcador de enfermedad hepatobiliar. Siempre hay que considerar que las condiciones que pueden causar la elevación de esta enzima

son diferentes, puede deberse a agentes hepatotóxicos, pero también a otros factores no hepatotóxicos como desórdenes renales, pulmonares y miogénicos incluyendo las lesiones cardíacas. De hecho, la Y-GT no es solamente un marcador sensitivo de afectación hepatobiliar, podría también servir como marcador de riesgo de gran variedad de afectaciones crónicas como por ejemplo obesidad, hipertensión y dislipidemia, en particular cuando se asocian a diabetes mellitus tipo 2.^{31,34}

Tabla 3. Diagnóstico clínico de las hepatitis tóxicas ocupacionales⁹

Tipo de lesión	ALT	FA	Y-GT	Bilirrubina	Ácidos biliares
Hepatocelular	> 2 SLN	N	> 2	Niveles elevados	Niveles elevados
Colestásica	N	> 2 SLN	> 4	Normal o niveles moderados	Niveles elevados
Mixta	> 2 SLN	≥ SLN	> 2	Normal o niveles moderados	Niveles elevados

ALT: alanino aminotransferasa; ALP: fosfatasa alcalina; GT: glutamiltransferasa; SLN: sobre el límite normal; N: valor normal

Cociente de De Ritis (AST/ALT)

Con una proporción hepática de AST/ALT de 2.5:1, se podría esperar que la actividad normal de los hepatocitos resultaría siempre en cantidades más altas de AST sérica con respecto a ALT. Sin embargo, como la AST es removida del suero por los sinusoides hepáticas dos veces más rápido ($T_{1/2}$ = 18 h) que la ALT ($T_{1/2}$ = 36 h), los límites superiores de normalidad o de referencia de éstas enzimas en individuos sanos son muy similares, 30 U/L para AST y 40 U/L para ALT.^{32,33,36} En sanos, la AST circulante corresponde principalmente a ASTc probablemente debido a un proceso de fuga citoplasmática como parte del proceso de “gemación”. Cuando aumenta la muerte hepatocelular por encima de lo esperado,

los niveles séricos de AST tienden a reflejar el daño, por tanto, las proporciones de AST son dos veces mayores que los de ALT.³³

En 1957 Fernando De Ritis describió los patrones de elevación de AST y ALT en pacientes con hepatitis viral aguda y los comparó con las elevaciones de las transaminasas debidas a otras causas; él notó que en la hepatitis viral aguda el cociente de AST/ALT era de 0.65 comparado a 1.34 en los casos de pacientes con cirrosis y propuso el resultado de dicha relación como un indicador etiológico de hepatitis. Desde entonces se han realizado muchos estudios que han buscado demostrar la utilidad del cociente de De Ritis en el diagnóstico etiológico de diversas enfermedades que afectan al hígado. Actualmente se le considera un indicador muy útil para determinar la etiología de daño hepático.^{32,33,36}

Tabla 4. Posibles diagnósticos diferenciales basados en el cociente de De Ritis

Condición	Patrón de AST/ALT	Características adicionales
Enfermedad hepática alcohólica	> 2	AST absoluta < 500 Si AST absoluta > 500, considerar algún proceso concomitante
Fibrosis/cirrosis avanzada	> 0.8 – 1	Aplicable a Hepatitis B crónica, Hepatitis C crónica, hígado graso no alcohólico, cirrosis biliar primaria. Buena especificidad, pobre sensibilidad.
Enfermedad de Wilson fulminante	> 2.2 – 4	Fosfatasa alcalina/Bilirrubina total < 4 Coombs negativo para anemia hemolítica
Afectaciones musculoesqueléticas	> 3 tempranamente Cercano al 1 tardíamente	Ejercicio extremo, rabdomiólisis, convulsión Lactato deshidrogenasa y creatin quinasa elevadas
Hipotiroidismo	> 1	Característica de hipotiroidismo
Hemólisis	> 2	Anemia, lactato deshidrogenas elevada
Necrosis hepática aguda (drogas, toxinas, isquemia)	> 1 tempranamente < 1 después de 36 – 72 horas	AST > 1000 U/L con descenso rápido
Coledocolitiasis	> 1 tempranamente < 1 después de 36 – 72 horas	AST podría ser > 500 - 1000 U/L Fosfatasa alcalina y/o bilirrubina elevadas

Condición	Patrón de AST/ALT	Características adicionales
Enfermedad infiltrativa	> 1	Predomina la elevación de la fosfatasa alcalina
Enfermedad metastásica del hígado	> 1	Predomina la elevación de la fosfatasa alcalina

Síndromes clínico-patológicos causados por agentes químicos y valoración de las enzimas

Las hepatitis tóxicas ocupacionales pueden ser de tres tipos:

Hepatocelulares, en las que el daño hepático parece ser más severo, la existencia de niveles altos de bilirrubinas en este tipo de pacientes indica que la enfermedad debe considerarse grave.

Colestásicas, en este tipo de pacientes se desarrolla más frecuentemente enfermedad crónica en relación a los del tipo anteriormente descrito. Y

Mixtas, incluyen las dos anteriores.¹⁰

De acuerdo a su evolución los síndromes clínicos pueden presentarse como:

Hepatitis agudas. Trastorno hepático donde la afectación histopatológica fundamental es la necrosis del hepatocito. Clínicamente no puede distinguirse de las hepatitis agudas originadas por virus y se caracterizan por una elevación importantes de las transaminasas (> 1000 U/L) y de la bilirrubina directa (hasta 10 veces el valor normal de referencia). En las hepatitis agudas por necrosis el cociente de De Ritis es > 1 en las primeras 24 – 48 horas para luego caer a valores < 1, 36 – 72 horas después del evento inicial. Se pueden producir también elevaciones de la fosfatasa alcalina y de la γ -glutamyltransferasa, sin embargo, estos aumentos no son tan importantes como en el caso de las colestasis.^{10,32}

Hepatitis aguda colestásica. Además del daño propio al hepatocito, existe daño a nivel de los conductos biliares interlobulillares, en el espacio porta, que generalmente se debe al desarrollo de trastornos inflamatorios que a su vez tiene su origen en fenómenos inmunológicos. En este caso también hay signos y

síntomas que sugieren obstrucción de la vía biliar intrahepática, con hiperbilirrubinemia conjugada (que provoca prurito) e incremento de la fosfatasa alcalina con un índice ALT/ALP inferior a 2. En estos casos se describe un mayor aumento de la ALP en relación con aquellos en los que existe colestasis extrahepática, pero no se puede distinguir entre ambos fenómenos únicamente por el valor de esta enzima.¹⁰

Hepatitis crónica. Se consideran crónicas cuando la inflamación y la necrosis hepática persisten más de seis meses. Se clasifican en función de su grado de actividad y de la presencia o no de fibrosis. Cuando este tipo de hepatitis se relaciona a sustancias tóxicas laborales, generalmente aparece en aquellos trabajadores que se exponen de manera crónica a productos que los han sensibilizado y provocado inicialmente un daño hepático que ha pasado inadvertido, pero en el que el componente inmunológico juega un papel primordial. Cuando estas hepatitis se presentan, son indistinguibles de las hepatitis crónicas de origen vírico y, en algunas ocasiones pueden confundirse con hepatitis de origen autoinmune ya que pueden cursar con niveles elevados de anticuerpos antinucleares y anti-músculo liso. Las elevaciones persistentes de AST y ALT son características.¹⁰

Alcohol y enfermedad hepática

El cociente AST/ALT es considerado uno de los marcadores bioquímicos más utilizados para el diagnóstico de daño hepático debido a la ingesta de alcohol y es de mucha utilidad para diferenciarlo de las afectaciones no ligadas al alcohol.^{37,38} Debe considerarse alcoholismo cuando en un trabajador existe una elevación de la Y-GTA con un cociente AST/ALT > de 1¹⁰, de hecho en pacientes con enfermedad hepática por alcohol, el cociente es > 1 en el 92% de los casos y > 2 en el 70%, así un valor mayor de dos es fuertemente sugestivo de enfermedad hepática alcohólica.³⁸

AGENTES QUÍMICOS Y AFECTACIÓN HEMÁTICA

Esta claramente establecido que el benceno puede ocasionar diversos efectos sobre la salud del ser humano. Debido a que su absorción ocurre por cualquier vía, es razonable esperar que los efectos hematológicos ocurran tras la exposición aérea, digestiva y dérmica. No solamente los trabajadores se pueden ver afectados por la exposición a este solvente, puesto que personas que habiten en zonas cercanas a depósitos con sustancias peligrosas que puedan contaminar el aire, agua, suelo y comida podrían tener un mayor riesgo de afectación, de hecho, estudios demuestran que el sistema hematopoyético es sensible a niveles bajos de exposición por tiempos prolongados.⁵

Esta alta sensibilidad del sistema hematopoyético después de exposición laboral a mediano plazo o de manera crónica ha ocasionado depresión de la médula ósea. En los casos menos graves podría afectarse solamente un tipo de célula sanguínea, pero en los casos graves de afectación medular puede desarrollarse hipoplasia de la médula ósea o una médula hipercelular, situaciones que se caracterizan por una inefectiva hematopoyesis que lleva a reducción de todos los tipos de células sanguíneas (pancitopenia). Puede causar también anemia aplásica, trastorno que es potencialmente mortal para el ser humano que se caracteriza por reducción de todos los elementos celulares en sangre periférica y en médula ósea, con proliferación irreversible de fibrosis en ésta última.^{5,8} La capacidad de los diversos tipos de solventes para afectar las líneas sanguíneas es diferente.

En la actualidad se afirma que el tolueno no ejerce ninguna acción sobre la médula ósea en el ser humano. En el pasado se registraron casos de trabajadores expuestos a tolueno con afectación hemática, sin embargo, tal efecto se adjudicó a la exposición simultánea de benceno. En modelos animales se han reportado alteraciones hemáticas por exposición a tolueno tales como reducción del conteo de leucocitos, plaquetas, glóbulos rojos y leve hipoplasia de la médula ósea, con la limitante que esos estudios mostraron una serie de debilidades que ponen en entredicho sus hallazgos.⁸

Por otro lado, el xileno al igual que el benceno, provoca alteraciones de los órganos hematopoyéticos tras exposición laboral prolongada. Las alteraciones hematológicas relacionadas a la exposición a este hidrocarburo se manifiestan en forma anemia, poiquilocitosis, anisocitosis (en ocasiones leucocitosis) con linfocitosis relativa y, a veces, una trombocitopenia muy pronunciada. Hay datos que sugieren diferencias en la susceptibilidad individual al xileno, por ejemplo, hay sitios de trabajo en los que algunos trabajadores expuestos durante varias décadas al xileno no han sido afectados por intoxicaciones debidas a este compuesto, mientras que una tercera parte del personal que trabajaba en las mismas condiciones de exposición presentó síntomas de intoxicación crónica por xileno lo que justificó su inhabilitación. La exposición prolongada al xileno puede reducir la resistencia del organismo y hacerlo más vulnerable a diversos tipos de factores patógenos.³ Hay revisiones que afirman que el xileno no afecta al sistema hematológico^{6,7} y al igual que lo citado anteriormente, de producirse afectaciones hemáticas en trabajadores expuestos al solvente debe considerarse una exposición mixta.⁶

Mecanismos de hematotoxicidad

Existe mucha controversia respecto a los mecanismos por los cuales los solventes dañan al sistema hematopoyético, parece ser que las alteraciones hemáticas y de la médula ósea encontradas en los casos de intoxicación crónica con benceno pueden atribuirse a la conversión del hidrocarburo a epóxido por un proceso de oxidación directamente en las células de la médula ósea, como los eritroblastos.

Una vez en el cuerpo humano, el benceno se biotransforma principalmente en el hígado mediante varias reacciones enzimáticas llevadas a cabo por los citocromos P450 2E1, dando origen a metabolitos de anillo abierto y de anillo hidroxilado. Estos compuestos fenólicos son transportados por la sangre hasta los diferentes órganos, entre ellos la médula ósea, en donde las peroxidasas los oxidan a quinonas altamente reactivas tales como la hidroquinona y para-benzoquinona

que tienen un alto poder hematotóxico y genotóxico, estas a su vez pueden ser convertidas por la NAD(P)-quinona oxidoreductasa nuevamente a metabolitos hidroxilados menos tóxicos.^{17,40,41,42}

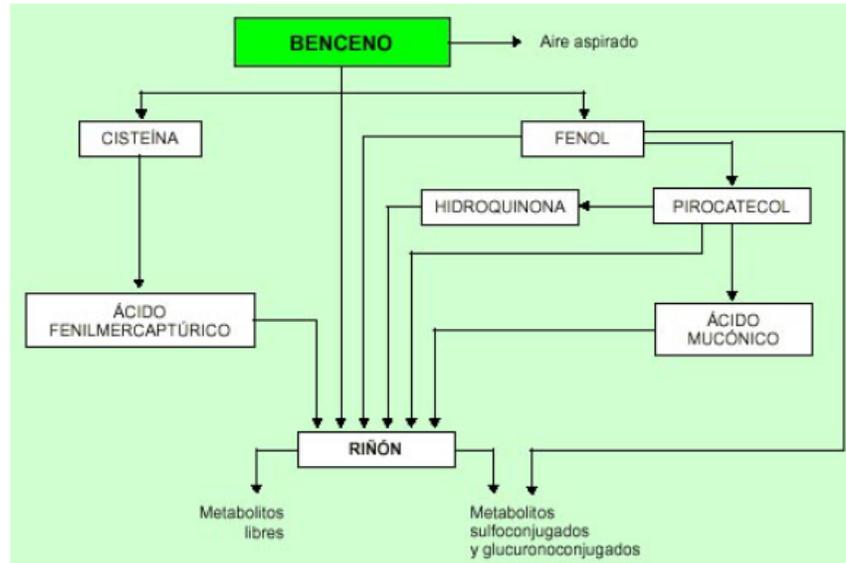


Figura 3. Esquema del metabolismo del benceno.⁴³

Son precisamente estos metabolitos reactivos del benceno los responsables de la toxicidad sobre el sistema inmune, que incluye supresión de los linfocitos B¹⁷. De hecho, la hidroquinona inhibe la actividad mitógena estimulada por linfocitos T y B, además modifica la actividad del factor nuclear kappa que es un factor de transcripción que regula la expresión de genes para garantizar una activación normal de los linfocitos T.⁴¹ El efecto de la exposición laboral del benceno sobre el sistema inmune parece estar relacionado a las concentraciones del solvente a las que se ha expuesto el trabajador, investigadores reportan un descenso en los niveles de IgG y de Ig A y un aumento de IgM en trabajadores expuestos a benceno, tolueno y xileno. Pero este efecto sobre las inmunoglobulinas puede ser influenciado por factores como altas cargas de trabajo que aumentan la ventilación pulmonar y la actividad cardiaca, y conducen a concentraciones más elevadas de solventes en sangre.²³ Otro factor que puede influir es el hábito de fumar.⁴⁴

De manera general, en lo que se refiere al mecanismo molecular de toxicidad, los metabolitos del benceno parecen Interferir con los ácidos nucleicos puesto que, tanto en las personas como en los animales expuestos al benceno, se ha detectado un aumento de la frecuencia de aberraciones cromosómicas. En el simposio Internacional Benceno 2009⁴⁰ se abordaron los posibles mecanismos de toxicidad del benceno sobre la médula ósea basados en los diversos estudios que se han realizado en modelos animales, destacando en la discusión los siguientes:

- Alteración de las señales de transducción, en donde el receptor Ah que participa en la regulación de la hematopoyesis parece jugar un papel importante.
- Alteración de las vías de señalización embrionarias.
- Afectación de la topoisomerasa II y daño al ADN.
- Efecto sobre las uniones intercelulares que afectan la comunicación célula-célula.
- Afectación sobre las células en proliferación del sistema reticuloendotelial fuera de la médula ósea, y su relación con el desarrollo de linfomas.⁴⁰

Efectos sobre las líneas de células sanguíneas

Células rojas (eritrocitos)

Los reportes que evidencian los diferentes grados de reducción de las células rojas de la sangre por exposición crónica al benceno son numerosos, en algunos casos se diagnostica anemia franca,^{3,14,16,42,45,46} sin embargo, también se han reportado casos en los que el conteo total de células rojas, hemoglobina y hematocrito sufren solamente leves modificaciones¹⁸ o no exhiben alteraciones aunque haya largo tiempo de exposición, tal situación parece estar influenciada por otros factores como los niveles del solvente a los que está expuesto el trabajador.¹⁷ También se reportan otros cambios tales como alteraciones en el tamaño (anisocitosis) y en la forma de éstas células (poiquilocitosis).⁴⁶

Células blancas (leucocitos)

Puede ocasionar varias formas de leucopenia, en dependencia del tipo de célula blanca afectada^{14,18,17,46}. La médula ósea de trabajadores neutropénicos expuestos a benceno por varios años sufre cambios tales como hipoplasia del tejido hematopoyético con una clara disminución de las células precursoras de los granulocitos.¹³ Algunos autores proponen que las células blancas más sensibles a ser afectadas por la exposición a benceno son los neutrófilos y los linfocitos, estos últimos a como se describió anteriormente pueden afectarse en cantidad y capacidad de respuesta inmunitaria. El grado de afectación de las mismas varía según los niveles de exposición al solvente.¹⁸

Plaquetas

Su número se ve reducido por la exposición a solventes,¹⁷ hay reportes de afectación de los megacariocitos en la médula ósea de trabajadores expuestos¹³ de hecho algunos investigadores reportan que el conteo de plaquetas es uno de los marcadores más sensibles a dicha exposición.¹⁸ Se ha descrito trombocitopenia⁴⁸ en trabajadores expuestos constantemente a solventes cuya composición es una mezcla de BTX^{14,15,45}

Fumado y afectación de las células del sistema inmune

La hidroquinona, puede encontrarse en altas concentraciones en el humo del cigarrillo, inicialmente se asoció a toxicidad de la médula ósea y luego a efectos sobre las células del sistema inmune que ya se describieron anteriormente. Se considera que el fumado es uno de los factores responsables de la severa alteración de la respuesta inmune de los linfocitos en los pulmones de fumadores crónicos, en parte debido al efecto de la hidroquinona sobre el NF-kB. La inhibición de las células T podría tener importancia en la relación metabolito/mielotoxicidad, puesto que las células T producen factores muy importantes para la hematopoyesis⁴¹. La relación entre el fumado y el efecto hematológico en trabajadores expuestos a genotóxicos aún no está claramente

establecida, algunos estudios reportan fuerte asociación entre el daño citogenético en linfocitos de trabajadores expuestos y el hábito de fumar⁴⁴.

PROCEDIMIENTO Y MÉTODO

Tipo de estudio: Transversal.

Área de estudio: El estudio se llevó a cabo en los talleres de enderezado y pintura para vehículos de la Ciudad de León. De acuerdo al registro oficial de la Alcaldía de la ciudad de León son un total de 7 talleres en los cuales laboran 34 personas.

Población de estudio: trabajadores que laboran en los talleres de pintura de vehículos de la ciudad de León y que voluntariamente deseen participar en el estudio.

Fuente de datos: La fuente de datos fue de tipo primaria puesto que los datos se obtuvieron directamente del trabajador.

Instrumento de recolección de datos: por medio de encuesta el investigador llenó el formulario de recolección de datos que consta de los siguientes apartados: Datos generales, historia médica laboral, datos referentes a la exposición a solventes, y resultados de análisis de muestras de orina, pruebas hepáticas y hemograma completo. (Anexo 1)

Procedimiento de recolección de datos: inicialmente se visitó a los dueños y/o administradores de los talleres de pintura de vehículos a quienes se les explicó los propósitos del estudio, con la finalidad obtener su autorización. Luego el investigador se reunió directamente con los trabajadores a quienes se les expresaron las razones del estudio, método a seguir y la importancia de su participación voluntaria. Se pidió consentimiento informado a los dueños y/o administradores y a los trabajadores que decidieron participar, el que se obtuvo por medio de la firma de un documento escrito.

Una vez identificados los trabajadores que participaron en el estudio, se procedió a visitar los talleres para conocer el día y hora en que se realizaron las labores de aplicación de pintura. Al final del día en que se aplicó la pintura se recolectó la muestra de orina a los participantes.

Muestras de orina

La muestra de orina fue de al menos 30 ml y se depositó en un frasco plástico. Una vez recolectadas las muestras fueron llevadas al laboratorio del Centro de Investigación, salud, trabajo y ambiente (CISTA) para su almacenaje a una temperatura de – 20 °C.

Análisis de orina

Se determinó únicamente las concentraciones de los metabolitos de tolueno y xileno en la orina de los trabajadores, con el método 8301 de la NIOSH, a través de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) con detector UV. No se determinó la presencia de metabolitos del benceno en orina debido a que no se disponía de la metodología analítica para tal fin.

Encuesta

Una vez terminada la aplicación de la pintura se aplicó la encuesta.

Muestras de sangre

Durante el periodo de estudio, por la mañana, se visitaron los talleres en compañía de un profesional del Laboratorio de Microbiología de la UNAN-León quién tomó la muestra de sangre para su posterior análisis. La cantidad de sangre que se extrajo fue de 8 ml en tubo de vidrio con anticoagulante, de los cuales cuatro ml se utilizaron para análisis de Hemograma Completo y 4 ml se colocaron en un tubo tipo HumanTube Serum Gel-C/A (Z), aditivo: gel + clot activador, con volumen de extracción de 5 mL para almacenaje a una temperatura de 4 – 25° C, para análisis de enzimas hepáticas.

Análisis de sangre

Enzimas hepáticas

Las muestras fueron analizadas en el Laboratorio de Bioquímica “Dr. Jean Marc Longueville” localizado en el segundo piso del Complejo Docente de la Salud (Campus Médico) UNAN-León. Para la determinación de la actividad de las

enzimas Alanino Aminotransferasa (ALT) y Aspartato Aminotransferasa (ASAT) se utilizó el método cinético de acuerdo a las recomendaciones del Panel de Expertos de la IFCC (International Federation of Clinical Chemistry). Sin activación de fosfato de piridoxal.

Hemograma completo

Las muestras se analizaron en el Laboratorio de Microbiología de la UNAN-León, utilizando un contador hematológico de sobremesa de tipo HumaCount 30^{TS} el cual se basa en el método Coulter para contabilizar las células que atraviesan una pequeña abertura y mide el contenido de hemoglobina de los eritrocitos.

Este equipo utiliza los siguientes reactivos:

HC-DILUENT: solución salina isotónica empleada para diluir las muestras de sangre entera y para enjuagar el sistema de líquido entre procedimientos de medición.

HC-LYSE: crea hemolisato para el modo diferencial WBC de tres partes y para el recuento total de WBC y HGB.

HC-CLEANER: sirve para limpiar el sistema de líquidos.

Control de calidad: permite realizar un seguimiento en el tiempo del funcionamiento y la fiabilidad del analizador. Se realiza muestra de control cada mañana. Los materiales de control son productos hemoderivados específicos, casi artificiales, de calidad controlada. Conservan las células sanguíneas, aunque tratadas, lo que les aporta una estabilidad mucho más prolongada que la de la sangre normal. Para poder ejecutar muestras y observar la estabilidad o la variación de los parámetros es necesario definir un material de referencia en el programa que será la base del control de calidad.

Valores de referencia

Los valores de referencia que se tomaron en cuenta en la presente investigación para enzimas hepáticas y células sanguíneas son aquellos utilizados por los laboratorios en donde se analizaron las muestras de sangre:

Enzimas hepáticas	Células sanguíneas
AST < 33 U/L ALT < 35 U/L Y GT < 41 U/L	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Glóbulos rojos Rango: 4,500,000 – 5,600,000 /mm³* ▪ Hematocrito Rango: 37 – 55 % ▪ Hemoglobina Rango: ≥ 13 mg/dl ** ▪ Leucocitos totales Rango 4000 – 10.000/mm³ ▪ Segmentados 45 – 65% ▪ Linfocitos 25 – 40 % ▪ Basófilos 0 – 1 % ▪ Eosinófilos 3 – 6 % ▪ Monocitos 3 – 10 %

*Valores tomados de Principios de Medicina Interna de Harrison. 18ª Ed.2012.

**Valores según OMS⁵²

Operacionalización de las variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	VALOR
Edad	Tiempo en años transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio.	<ol style="list-style-type: none"> Menor de 30 30 – 50 Mayor de 50
Valoración del estado nutricional	Estado nutricional del trabajador determinado por el valor de su índice de masa corporal (IMC) calculado en base a su talla y peso.	<ol style="list-style-type: none"> < 18.5 kg/m² 18.5 – 24.9 kg/m² 25 – 29.9 kg/m² ≥ 30 kg/m²
Escolaridad	Nivel académico alcanzado por el trabajador al momento de realizado el estudio.	<ol style="list-style-type: none"> Analfabeta Primaria Secundaria Técnico Universitaria
Enfermedad hepática	Patología que afecta al hígado diagnosticada al trabajador por un médico al momento del estudio o antes de este.	<ol style="list-style-type: none"> Si ¿Cuál? _____ No
Enfermedad hematológica	Patología que afecta al sistema hematológico diagnosticada al trabajador por un médico al momento del estudio o antes de este.	<ol style="list-style-type: none"> Si ¿Cuál? _____ No
Otras enfermedades	Enfermedades que ya sea por su mecanismo fisiopatológico o tratamiento pueden afectar al hígado y/o sistema hemático.	<ol style="list-style-type: none"> Hipertensión Diabetes Epilepsia ERC Dengue Malaria Otra.
Fumado	Hábito de inhalar tabaco mediante el consumo de cigarrillos	<ol style="list-style-type: none"> Si No
Alcohol	Gramos de alcohol (etanol) que consume el trabajador	Gramos de etanol
Medicamentos	Fármacos que afectan la función hepática y/o las células hemáticas que el trabajador ha ingerido antes o al momento de la realización del estudio	Nombre del fármaco.

VARIABLE	DEFINICIÓN	VALOR
Tiempo de toma del medicamento	Período en días que el trabajador se administra (o) el medicamento.	Número de días.
Última toma de medicamento	Tiempo transcurrido desde que ingirió por última vez el medicamento.	Días, meses, años.
Tarea que desempeña	Labor que desempeña específicamente el trabajador en el taller	Tipo de labor
Antigüedad en el cargo	Tiempo en que el trabajador se ha desempeñado en la tarea actual.	Tiempo en años
Horas por semana	Tiempo en horas por semana que el trabajador labora en el taller	Tiempo en horas
Uso de equipo de protección personal	Utilización de medidas que protegen al trabajador durante el desempeño de su labor.	1. Si 2. No
Tipo de equipo de protección personal	Identificación de la (s) medidas de protección personal utilizadas por el trabajador al desempeñar su labor.	1. Máscara con filtro. 2. Mascarilla sin filtro. 3. Anteojos de protección. 4. Guantes. 5. Overoles. 6. Botas.
Ácido hipúrico	Indicador biológico de exposición a tolueno determinado en muestra de orina obtenida del trabajador.	g/g Cr
Ácido metilhipúrico	Indicador biológico de exposición a xileno determinado en muestra de orina obtenida del trabajador.	g/g Cr
Transaminasas	Análisis de sangre que determina la cantidad de enzimas transferasas presentes en la sangre.	U/L

VARIABLE	DEFINICIÓN	VALOR
Glóbulos rojos	Análisis de sangre que determina la cantidad total de células rojas presentes en la sangre.	Células/mm ³
Hemoglobina	Análisis de sangre que determina la cantidad de la proteína de la sangre que se encarga del transporte de oxígeno a los tejidos	mg/dl
Hematocrito	Análisis de sangre que determina el porcentaje del volumen de toda la sangre que está compuesta por eritrocitos.	%
Glóbulos blancos totales	Análisis de sangre que determina la cantidad total de células blancas presentes en la sangre.	Células/mm ³
Neutrófilos	Análisis de sangre que determina el porcentaje de células blancas que corresponden a células de tipo granulocitos denominadas neutrófilos	%
Linfocitos	Análisis de sangre que determina el porcentaje de células blancas que corresponden a células de tipo agranulocitos denominadas linfocitos.	%
Monocitos	Análisis de sangre que determina el porcentaje de células blancas que corresponden a células de tipo agranulocitos denominadas monocitos.	%
Basófilos	Análisis de sangre que determina el porcentaje de células blancas que corresponden a células de tipo granulocitos denominadas basófilos.	%
Eosinófilos	Análisis de sangre que determina el porcentaje de células blancas que corresponden a células de tipo granulocitos denominadas eosinófilos.	%

VARIABLE	DEFINICIÓN	VALOR
Plaquetas	Análisis de sangre que determina la cantidad total de las células sanguíneas denominadas plaquetas.	Células/mm ³

Análisis de los datos.

Las variables de exposición se dicotomizaron según el valor de mediana y las de efecto fueron dicotomizadas como “normal/alterado” de acuerdo a los rangos establecidos por los laboratorios que analizaron las muestras de sangre, dichas variables fueron relacionadas mediante la prueba de Ji Cuadrado considerando que hubo significancia estadística si el valor de p fue < 0.05.

Con el objetivo de establecer el grado de relación entre los niveles de transaminasas, células sanguíneas (dependientes) y las concentraciones de ácido hipúrico (independiente) se determinó los valores de OR crudos por medio de una regresión logística univariada para cada variable dependiente.

Para el caso de la variable transaminasas se introdujeron al modelo las variables edad, años de laborar y alcohol, para obtener los OR ajustados por estas variables. Para las células sanguíneas (glóbulos rojos, hematocrito, hemoglobina, glóbulos blancos, linfocitos, neutrófilos, monocitos, eosinófilos y plaquetas), se ajustó por edad, años de laborar y fumado.

Aspectos éticos: Se les solicitó a los trabajadores que accedieron participar en el estudio firmar el consentimiento informado donde se aclara su voluntariedad, anonimato sobre su participación en el estudio y confidencialidad de los resultados, los que fueron utilizados con fines exclusivamente académicos. (Ver anexo 2)

Los procedimientos se guiaron por la declaración de Helsinki. Se les explicó a los trabajadores que entre los beneficios que el estudio ofrecía estaban el mejorar el conocimiento acerca de los riesgos de laborar con pinturas, ocupación que requiere el uso obligado de solventes, así como también determinar qué efectos

pueden producirse en su sangre y su hígado debidos a la exposición a los mismos. También el resultado de esta investigación les ayudaría a identificar estrategias que les permitieran reducir su exposición y por tanto minimizar los riesgos a la salud. Por otro lado, al conocer sus resultados en sangre y orina, el investigador principal les explicó si se encontró alguna condición que amerite su atención.

El estudio no conllevó ningún riesgo para el trabajador.

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética para Investigaciones Biomédicas “Dr. Uriel Guevara Gurrero” de la Facultad de Medicina de la UNAN-León. Acta N° 86 año 2016. Se adjunta copia en anexo 3.

RESULTADOS

DATOS GENERALES

Se estudiaron un total de 29 trabajadores, todos del sexo masculino. La mayor parte de ellos (58,6%) tenían edades comprendidas entre los 31 – 68 años y tenían un nivel bajo de escolaridad (75,9%). La mayoría tenían una valoración nutricional de sobrepeso y obesidad (72,3%) en base al IMC. (Ver tabla 1)

Tabla 1. Características generales y estado nutricional de los trabajadores

Característica	n	%
Edad		
14 – 30 años	12	41,4
31 – 68 años	17	58,6
Escolaridad		
Analfabeta	2	6,9
Primaria	22	75,9
Secundaria	5	17,2
Estado nutricional		
Normal	8	27,6
Sobrepeso	13	44,8
Obesidad	8	27,6
Total	29	100

Fuente: Encuesta

La mayoría de los trabajadores (96,6%) no reportaron antecedentes de enfermedad hepática o hematológica, ni de otras enfermedades sistémicas (82,8%). (Ver tabla 2)

Tabla 2. Antecedentes médicos de los trabajadores

Antecedente	n	%
De enfermedad hepática		
Si	1	3,4
No	28	96,6
De enfermedad hematológica		
Si	1	3,4
No	28	96,6
De otras enfermedades		
Hipertensión	4	13,8
Diabetes	1	17,2
Ninguna	24	82,8
Total	29	100

Fuente: Encuesta

En cuanto a las características laborales, las tareas que más desempeñaron los trabajadores en los talleres son: enmasillado y lijado (82,8%) y preparación, aplicación y acabado de pintura (62,1%). La mayor parte no utilizaron equipo de protección personal (62,1%) al realizar sus tareas. De los trabajadores que si hicieron uso de equipo de protección, más de la mitad, utilizaron máscaras con filtro. La media del tiempo de trabajar en talleres de pintura fue de 17,7 años con un promedio de 54 horas de trabajo por semana. (Ver tabla 3)

Tabla 3. Características higiénico-ocupacionales de los trabajadores

	n	%
Tipo de taller		
Formal	15	51,7
Informal	14	48,3
Tipo de labor		
Mecánico automotriz		
Si	1	3,4
No	28	96,6
Enderezado		
Si	15	51,7
No	14	48,3
Enmasillado y lijado		
Si	24	82,8
No	5	17,2
Preparación, aplicación y acabado de pintura		
Si	18	62,1
No	11	37,9
Equipo de protección personal		
No utiliza	18	62,1
Anteojos de protección y guantes	2	6,9
Máscara con filtro	7	24,1
Mascarilla sin filtro	2	6,9
Tiempo de laborar en los talleres (años)		
	Media (DE)	Mínimo - Máximo
	17 (14,47)	1 - 47
Horas trabajadas por semana		
	54 (9,28)	35 - 77
Total	29	100

Fuente: Encuesta

DESCRIPCIÓN DE LOS BIOMARCADORES DE EXPOSICIÓN Y EFECTO

En la tabla 4 se muestra la medición de la exposición a solventes expresada por los gramos (g) de Ácido Hipúrico/g de Creatinina (Cr) en la orina de los trabajadores. La media de los niveles de ácido hipúrico reportados por el laboratorio es de 0,136 (DE =0,139).

Respecto a la medición de los efectos sobre los niveles séricos de transaminasas, la media de ALT y AST que se reportaron fueron de 28,24 y de 31,86 U/L respectivamente. El número de células rojas de la sangre tiene una media de 5211379,31/mm³ (DE =565260,52). Las células blancas se encuentran con un valor de media de 7227,93 (DE =1922,11). (Ver tabla 4)

Tabla 4. Descripción de los valores de ácido hipúrico en orina, enzimas hepáticas y células sanguíneas de los trabajadores (n=29)

MEDICIÓN DE LA EXPOSICIÓN				
g Ácido Hipúrico/ g Creatinina				
	Media	(DE)	Mínimo - Máximo	
	0,136	0,139	0,002	0,620
MEDICIÓN DE LOS EFECTOS				
Enzimas hepáticas				
	Media	(DE)	Mínimo - Máximo	
ALT	28,24	19,02	10	95
AST	31,86	10,92	16	61
Células sanguíneas				
Células rojas	5211379,31	565260,52	3690000	6010000
Hematocrito	44,31	4,78	31	50
Hemoglobina	14,97	1,70	9,3	16,9
Células blancas	7227,93	1922,11	3440	12540
Linfocitos	32,31	8,63	17	51
Neutrófilos	62,86	8,56	42	80
Monocitos	3,72	2,06	0	9
Eosinófilos	3,20	0,44	3	4
Plaquetas	253586,21	48326,65	174000	418000

Fuente. Reporte de laboratorio

RELACION ENTRE LOS NIVELES DE ÁCIDO HIPÚRICO Y LOS NIVELES DE TRANSAMINASAS

Se categorizó la exposición de acuerdo al valor del ácido hipúrico en orina tomando como punto de corte la mediana. Al comparar la proporción de trabajadores con niveles sanguíneos alterados de las transaminasas entre los dos grupos de exposición, se observó que en el grupo con ácido hipúrico alto se reportó un 9% más de trabajadores con ALT alterada y un 17% más de trabajadores con AST alterada respecto al grupo con ácido hipúrico bajo, sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p > 0.05$, prueba exacta de Fisher). (Ver tabla 5)

Tabla 5. Relación entre los niveles sanguíneos de enzimas hepáticas de los trabajadores y las concentraciones de ácido hipúrico ajustado por creatinina en orina.

Efecto		Ácido Hipúrico (Mediana)				p*
		Bajo ≤ 0,696 g/g Cr		Alto > 0,696 g/g Cr		
		n	%	n	%	
ALT	Normal	12	80	10	71	0,682
	Alterado	3	20	4	29	
AST	Normal	9	60	6	43	0,466
	Alterado	6	40	8	57	
Total		15	100,0	14	100,0	

*Pruebas de X² exacta de Fisher

Fuente: Reporte de laboratorio

Se exploró la relación entre las variables tipo de taller y tiempo de laborar con los efectos sobre los niveles de transaminasas. En cuanto al tipo de taller, se observó que el número de trabajadores con niveles alterados de transaminasas aumenta en los talleres informales, aunque esta relación no fue estadísticamente significativa. (Ver tabla 6)

Tabla 6. Relación entre los niveles sanguíneos de enzimas hepáticas de los trabajadores según el tipo de taller.

Efecto		Taller				p*
		Formal (1)		Informal (6)		
		n	%	n	%	
ALT	Normal	13	87	9	64	0,215
	Alterado	2	13	5	36	
AST	Normal	9	60	6	43	0,466
	Alterado	6	40	8	57	

*Pruebas de X² exacta de Fisher

Fuente: Reporte de laboratorio

En cuanto al tiempo de laborar, se observaron más casos de niveles alterados de transaminasas en aquellos trabajadores que han laborado 9 o más años, esta relación no fue estadísticamente significativa. (Ver tabla 7)

Tabla 7. Relación entre los niveles sanguíneos de enzimas hepáticas de los trabajadores según el tiempo de laborar en los talleres.

Efecto		Tiempo de laborar				p*
		≤ 8 años		9 o más años		
		n	%	n	%	
ALT	Normal	8	100	14	67	0,142
	Alterado	0	0	7	33	
AST	Normal	6	75	9	43	0,215
	Alterado	2	25	12	57	

*Pruebas de X² exacta de Fisher

Fuente: Reporte de laboratorio

Al relacionar los niveles sanguíneos de transaminasas con el consumo de bebidas alcohólicas y niveles de ácido hipúrico, estratificado por consumo de alcohol se observó que dentro del grupo que no consume alcohol hay un trabajador que tiene un nivel de ácido hipúrico bajo ($\leq 0,696$) y presenta alteración de ALT y dos que muestran el mismo patrón para AST. El consumo de alcohol no mostró relación estadísticamente significativa con los niveles de transaminasas y de ácido hipúrico de los trabajadores (Ver tabla 8)

Tabla 8. Relación de los niveles sanguíneos de transaminasas con el consumo de bebidas alcohólicas y niveles de ácido hipúrico ajustado por creatinina.

		Consumo de bebidas alcohólicas*							
		Si				No			
		Hipúrico ajustado g/g Cr (mediana)				Hipúrico ajustado g/g Cr (mediana)			
		$\leq 0,696$		$> 0,696$		$\leq 0,696$		$> 0,696$	
		n	%	n	%	n	%	n	%
ALT	Normal	9	82	7	78	3	75	3	60
	Alterado	2	18	2	22	1	25	2	40
AST	Normal	7	64	4	44	2	50	2	40
	Alterado	4	36	5	56	2	50	3	60

*Prueba χ^2 exacta de Fisher > 0.05 en consumo y no consumo de alcohol.

Fuente: Reporte de laboratorio

Al evaluar la asociación entre las variables de interés (ALT y AST) y las concentraciones de ácido hipúrico en sangre, ajustadas por las variables edad, años de laborar y alcohol, tanto en ALT como en AST, los OR crudos y ajustados mostraron diferencias importantes; resultando así que la razón entre niveles altos de ALT en los trabajadores versus los que presentan valores séricos normales de la enzima es 1.43 veces mayor en aquellos con altas concentraciones de ácido hipúrico en orina, en comparación con los que exhiben niveles bajos del metabolito. Asimismo, la razón entre niveles elevados de AST en los trabajadores versus los niveles bajos de la enzima fue 1.69 veces mayor en aquellos con altas concentraciones de ácido hipúrico en orina, en comparación con los que

exhibieron niveles bajos. Estas asociaciones no fueron estadísticamente significativas. (Ver tabla 9)

Tabla 9. Regresión logística aplicada a las variables de efecto ALT y AST y concentraciones de ácido hipúrico en sangre de los trabajadores, ajustando por edad, años de laborar y alcohol.

Variables dependientes	OR crudo	Intervalo de confianza		OR ajustado	Intervalo de confianza	
		OR crudo			OR ajustado	
		Inferior	Superior		Inferior	Superior
ALT	1,6	0,28	8,9	1,43	0,21	9,50
AST	2	0,45	8,77	1,69	0,35	8,08

DATOS RELACIONADOS AL EFECTO EN CÉLULAS SANGUÍNEAS

En relación a los efectos sobre los niveles de células sanguíneas se observó una disminución más marcada de los niveles de células rojas en trabajadores que laboran en los talleres informales. Solamente se determinó relación estadísticamente significativa ($p= 0,042$) entre los valores de hemoglobina y tipo de taller en el que laboran los trabajadores. (Ver tabla 10)

Tabla 10. Relación entre los niveles sanguíneos de células hemáticas de los trabajadores según el tipo de taller.

Efecto		Taller				p*
		Formal		Informal		
		n	%	n	%	
Células rojas	Normal	14	93	11	79	0,330
	Anemia	1	7	3	21	
Hematocrito	Normal	15	100	11	79	0,100
	Anemia			3	21	
Hemoglobina	Normal	15	100,0	10	71	0,042
	Anemia			4	29	
Células blancas	Normal	15	100	13	93	0,483
	Leucopenia			1	7	
Linfocitos	Normal	13	87	12	86	1,000
	Linfopenia	2	13	2	14	
Neutrófilos	Normal	15	100	13	93	0,483
	Neutropenia			1	7	
Monocitos	Normal	11	73	8	57	0,450
	Monocitopenia	4	27	6	43	
Plaquetas	Normal	15	100	14	100	NC**
	Plaquetopenia					

*Pruebas de X^2 exacta de Fisher

** Dato no calculable.

Fuente: Reporte de laboratorio

No se observaron cambios en los niveles de células sanguíneas respecto a los niveles bajos y altos de ácido hipúrico presentes en la sangre de los trabajadores ($p > 0.05$). (Ver tabla 11)

Tabla 11. Relación entre los niveles sanguíneos de células hemáticas de los trabajadores y las concentraciones de ácido Hipúrico ajustado por creatinina en orina.

Efecto		Acido Hipúrico ajustado (Mediana)				p*
		Bajo		Alto		
		$\leq 0,696$ g/g Cr		$> 0,696$ g/g Cr		
		n	%	n	%	
Células rojas	Normal	12	80	13	93	0,598
	Anemia	3	20	1	7	
Hematocrito	Normal	13	87	13	93	1,000
	Anemia	2	13	1	7	
Hemoglobina	Normal	12	80	13	93	0,598
	Anemia	3	20	1	7	
Células blancas	Normal	15	100	13	93	0,483
	Leucopenia			1	7	
Linfocitos	Normal	13	87	12	86	1,000
	Linfopenia	2	13	2	14	
Neutrófilos	Normal	14	93	14	100	1,000
	Neutropenia	1	7			
Monocitos	Normal	9	60	10	71	0,700
	Monocitopenia	6	40	4	29	
Plaquetas	Normal	15	100	14	100	NC**
	Plaquetopenia					
Total		15	100,0	14	100,0	

*Pruebas de X^2 exacta de Fisher

** Dato no calculable.

Fuente: Reporte de laboratorio

De manera general se observó que los niveles de las líneas sanguíneas roja y blanca se reducen cuando el tiempo de laborar del trabajador es igual o mayor a 9

años. Sin embargo, no se encontró relación estadísticamente significativa entre los valores de células sanguíneas y el tiempo de laborar. (Ver tabla 12)

Tabla 12. Relación entre los niveles sanguíneos de células hemáticas de los trabajadores según el tiempo de laborar en los talleres.

Efecto		Tiempo de laborar				p*
		≤ 8 años		9 o más años		
		n	%	n	%	
Células rojas	Normal	7	88	18	86	1,000
	Anemia	1	13	3	14	
Hematocrito	Normal	8	100	18	86	0,541
	Anemia	0	0	3	14	
Hemoglobina	Normal	7	88	18	86	1,000
	Anemia	1	13	3	14	
Células blancas	Normal	8	100	20	95	1,000
	Leucopenia	0	0	1	5	
Linfocitos	Normal	8	100	17	81	0,552
	Linfopenia	0	0	4	19	
Neutrófilos	Normal	8	100	20	95	1,000
	Neutropenia	0	0	1	5	
Monocitos	Normal	6	75	13	62	0,675
	Monocitopenia	2	25	8	38	
Plaquetas	Normal	8	100	21	100	NC**
	Plaquetopenia	0	0	0	0	

*Pruebas de X² exacta de Fisher

** Dato no calculable.

Fuente: Reporte de laboratorio

Al relacionar los niveles de células hemáticas con el consumo de bebidas alcohólicas y niveles de ácido hipúrico, estratificado por consumo de alcohol, se observó de manera general que los valores de células sanguíneas fueron normales en el grupo que consume alcohol y tienen valores de ácido hipúrico > 0,696 y en el grupo que no consume alcohol no se observó un cambio importante

en los niveles de células sanguíneas según el nivel de ácido hipúrico. El consumo de alcohol no mostró relación estadísticamente significativa con los niveles de células sanguíneas y de ácido hipúrico de los trabajadores, por lo que no se estratificaron los análisis posteriores. (Ver tabla 13)

Tabla 13. Relación de los niveles de células hemáticas con el consumo de bebidas alcohólicas y niveles de ácido hipúrico ajustado por creatinina.

		Consumo de bebidas alcohólicas*							
		Si				No			
		Hipúrico ajustado (mediana)				Hipúrico ajustado (mediana)			
		≤ 0,696		> 0,696		≤ 0,696		> 0,696	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Células rojas	Normal	10	91	8	100	2	50	5	83
	Anemia	1	9			2	50	1	17
Hematócrito	Normal	11	100	8	100	2	50	5	83
	Anemia					2	50	1	17
Hemoglobina	Normal	11	100	8	100	1	25	5	83
	Anemia					3	75	1	17
Células blancas	Normal	11	100	8	100	4	100	5	83
	Leucopenia							1	17
Linfocitos	Normal	10	91	6	75	3	75	6	100
	Linfopenia	1	9	2	25	1	25	0	0
Neutrófilos	Normal	10	91	8	100	4	100	6	100
	Neutropenia	1	9						
Monocitos	Normal	7	64	5	63	2	50	5	83
	Monocitopenia	4	36	3	38	2	50	1	17
Plaquetas	Normal	11	100	8	100	4	100	6	100
	Plaquetopenia								

*Prueba X² exacta de Fisher > 0.05 en consumo y no consumo de alcohol.

Fuente: Reporte de laboratorio

Al establecer la relación entre el hábito de fumar con niveles de células sanguíneas y ácido hipúrico, se observó que en el grupo que fuma y tiene niveles altos de ácido hipúrico de manera general no se alteran los niveles de células sanguíneas. Por otro lado, en el grupo que no fuma, con nivel alto del metabolito se afecta en un caso el conteo general de células rojas y blancas, en un caso la hemoglobina y en dos los monocitos. Se considera por tanto que el hábito de fumar no mostró relación estadísticamente significativa con los niveles de células sanguíneas y de ácido hipúrico de los trabajadores y no fueron estratificados los análisis posteriores. (Ver tabla 14)

Tabla 14. Relación de los niveles de células hemáticas con el hábito de fumar y niveles de ácido hipúrico ajustado por creatinina.

		Fuma actualmente							
		Si				No			
		Hipúrico ajustado (mediana)				Hipúrico ajustado (mediana)			
		≤ 0,696		> 0,696		≤ 0,696		> 0,696	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Células rojas	Normal	3	75	5	100	9	82	8	89
	Anemia	1	25			<u>2</u>	18	1	11
Hematócrito	Normal	4	100	5	100	9	82	8	89
	Anemia					<u>2</u>	18	1	11
Hemoglobina	Normal	4	100	5	100	8	73	8	89
	Anemia					<u>3</u>	27	1	11
Células blancas	Normal	4	100	5	100	11	100	8	89
	Leucopenia							1	11
Linfocitos	Normal	4	100	<u>3</u>	60	9	82	9	100
	Linfopenia			<u>2</u>	40	<u>2</u>	18		
Neutrófilos	Normal	4	100	5	100	10	91	9	100
	Neutropenia					<u>1</u>	9		
Monocitos	Normal	2	50	<u>3</u>	60	7	64	7	78
	Monocitopenia	2	50	<u>2</u>	40	<u>4</u>	36	2	22
Plaquetas	Normal	4	100	5	100	11	100	9	100
	Plaquetopenia								

*Prueba X² exacta de Fisher > 0.05 en fumado y no fumado.

Fuente: Reporte de laboratorio

No se encontró relación estadísticamente significativa entre las concentraciones de ácido hipúrico y las variables sanguíneas. (Ver tablas 13 y 14)

Al evaluar la asociación entre las variables de interés (células sanguíneas) y las concentraciones de ácido hipúrico en sangre, ajustadas por las variables edad,

años de laborar y fumado, solamente en hematocrito, hemoglobina y monocitos los OR crudos y ajustados mostraron diferencias importantes; de tal manera que la razón entre los niveles bajos de hematocrito y hemoglobina en los trabajadores *versus* los que presentaron valor normal de los mismos es 0.62 veces menor en aquellos con altas concentraciones de ácido hipúrico en orina, en comparación con los que exhibieron niveles bajos del metabolito. Asimismo, la razón entre los bajos niveles de monocitos en los trabajadores *versus* los niveles normales es 0.44 veces menor en aquellos con altas concentraciones de ácido hipúrico en orina, en comparación con los que exhibieron niveles bajos. Estas asociaciones no fueron estadísticamente significativas. (Ver tabla 15)

Tabla 15. Regresión logística aplicada a las variables de efecto (células sanguíneas) y concentraciones de ácido hipúrico en sangre de los trabajadores, ajustando por edad, años de laborar y fumado.

Variables dependientes	OR crudo	Intervalo de confianza		OR ajustado	Intervalo de confianza	
		OR crudo			OR ajustado	
		Inferior	Superior		Inferior	Superior
Células rojas	0,30	0,02	3,37	0,30	0,01	6,48
Hematocrito	0,50	0,04	6,21	0,62	0,04	9,65
Hemoglobina	0,30	0,03	3,38	0,62	0,04	9,65
Células blancas	1,243 E8			1,262 E8		
Linfocitos *	1,08	0,13	8,94	1,16	0,12	10,99
Neutrófilos	NC			NC		
Monocitos	0,60	0,12	2,83	0,44	0,08	2,42
Plaquetas	NC			NC		

Ajustado por edad, años de laborar y fumado

*Ajustada solo por edad

DISCUSIÓN

Esta tesis es el primer estudio en Nicaragua que reporta los niveles de metabolitos de tolueno y xileno presentes en orina de trabajadores expuestos a solventes en talleres de pintura de vehículos en la ciudad de León, y su relación con los niveles de transaminasas hepáticas y células hemáticas como marcadores de daño por exposición a los disolventes orgánicos. Se evaluaron un total de 29 trabajadores que laboran en 7 talleres de la ciudad. Aunque los trabajadores incluidos en el estudio tienen un promedio de 17 años de laborar en pintura de vehículos y la mayoría no utiliza equipo de protección personal, los niveles de ácido hipúrico encontrados en orina estuvieron por debajo del valor límite biológico establecido por la ACGIH, se encontró valores de ALT y AST por encima del rango normal en 9 trabajadores y hemoglobina por debajo del nivel normal en 4. No se encontró relación estadísticamente significativa entre los valores de transaminasas, células sanguíneas y los niveles de ácido hipúrico en orina.

Características generales

La edad promedio de los trabajadores incluidos en el estudio fue de 37 años, la mayor parte de ellos tienen escolaridad primaria y un promedio de índice de masa corporal de 27 Kg/m². La baja escolaridad podría influir en la lectura e interpretación de la información acerca de los riesgos de la exposición a solventes y la importancia del uso del equipo de protecciones adecuadas. Este aspecto también se reporta en un estudio llevado a cabo en talleres de pintura y mecánica automotriz en Rawalpindi, Pakistán¹⁶, en donde se destaca que la mayoría de los trabajadores no están del todo conscientes acerca de los riesgos relacionados al uso de sustancias químicas. En el estudio antes citado la edad de los trabajadores es en promedio de 29 años, lo que puede sugerir que el tiempo de exposición a los solventes es mayor en nuestro medio, de hecho, la mayoría de los trabajadores incluidos en la presente investigación han laborado desde su adolescencia en tareas inherentes a la aplicación de pinturas y/o manipulación de solventes, con una media de tiempo de laborar de 17 años.

Aspectos laborales

De los 7 talleres visitados durante la realización de esta investigación solamente uno contaba con cabina especial con flujo de aire controlado para la aplicación y acabado de pintura. El uso de flujos de aire controlados en este tipo de labor es importante puesto que reducen la exposición aérea de los trabajadores a los solventes y demás componentes de la pintura, lo que se refleja en niveles de compuestos hidrocarbonados incluso por debajo de los valores límites de exposición en las muestras de aire, esto se demostró en estudios previos como el realizado en Noruega⁴⁷, país en donde las autoridades exigen el cumplimiento de las normativas nacionales obligatorias sobre el uso de este tipo de cabinas y supervisa el apego a las medidas de higiene que deben de cumplir los trabajadores

Los restantes seis talleres eran de tipo artesanal, es decir empleaban pocos trabajadores (2 – 7) y no contaban con una estructura física, ni con buenas prácticas de higiene al realizar este tipo de labor, situación que es similar a la descrita en un estudio realizado en Italia en el que se destaca que la mayor parte de los talleres de pintura de vehículos en ese país son artesanales, con pocas medidas de higiene laboral y concluye que en los 8 talleres en donde se realizó el estudio se encontró niveles de solventes en el aire que están por debajo del valor límite permitido.²⁷

Al igual que lo reportado tanto en el estudio noruego como en el italiano, en la presente investigación la mayor parte de los trabajadores no utilizaron equipo de protección personal. Las razones para este comportamiento fueron la incomodidad del uso de lentes de protección, máscaras, guantes y overoles, puesto que en un clima como el nuestro producen sudoración profusa, que además empaña los anteojos de protección y máscaras completas, reduciendo la agudeza visual tan necesaria en la labor de aplicación de pintura y acabado de la misma, también expresaron que había inexistencia de equipos adecuados y falta de cambio de los filtros de las máscaras por razones económicas. De hecho, todos los trabajadores que utilizaban máscaras con filtro desempeñaban la labor de aplicación de pintura, con el inconveniente que la mayoría de ellos no realizaban cambio de los filtros

según las indicaciones del fabricante. Este comportamiento difiere de lo reportado por un estudio realizado en Bogotá, Colombia⁴⁸, el que destaca que la mayoría de los trabajadores expuestos a pintura para vehículo si utilizan equipos de protección personal como guantes, tapabocas desechables y con menor frecuencia botas de seguridad, sin embargo, es oportuno destacar que los tapabocas desechables o mascarillas, no son el equipo más óptimo para protección respiratoria puesto que están compuestas por una sola capa filtrante y bandas elásticas sencillas que no permiten su ajuste adecuado al rostro, permitiendo el ingreso de partículas contaminantes por los costados, la máscara adecuada al aplicar pinturas es aquella que está equipada con filtros que brindan protección contra partículas y vapores orgánicos.^{49,50}

La mitad de los individuos incluidos en el estudio laboraban en el taller que cuenta con cabina con flujo de aire controlado para la aplicación de pintura (taller formal), condición que según lo citado por el estudio realizado en Noruega reduce considerablemente los niveles aéreos de exposición a solventes. En este taller los trabajadores que se encontraban expuestos directamente a los solventes utilizaban máscaras con filtro, el resto se encontraban laborando en áreas abiertas y bien ventiladas, lo que también puede reducir la exposición. El resto de la población estudiada laboraba en talleres artesanales (talleres informales), en donde realizaban sus labores al aire libre, característica que puede facilitar la dispersión de los vapores de solventes en el medio ambiente y reducir de esta manera la exposición inhalatoria y dérmica.

Antecedentes médicos

La mayoría de los trabajadores no tenían en su historia médica antecedentes de enfermedad hepática, hematológica o de cualquier otra índole que pudieran ser causa de alteraciones en los niveles sanguíneos de las transaminasas y células sanguíneas. Solamente un trabajador padecía de ERC, afección que debido al déficit de eritropoyetina lleva a diversos grados de anemia⁵¹ y efectivamente esta condición influyó en los resultados del hemograma de dicho trabajador puesto que

su conteo de glóbulos rojos y valor de hemoglobina fueron los más bajos del estudio evidenciando anemia moderada, según la clasificación de la OMS.⁵²

Hábitos

La relación entre el daño hepático y la exposición a solventes está claramente documentada¹⁰, puede ocurrir por diversos mecanismos tales como inflamación, alteración del sistema microsomal hepático, disfunción mitocondrial y estrés oxidativo, dando lugar a hepatitis tóxica que fisiopatológicamente puede caracterizarse por daño hepatocelular, afectación colestásica o una combinación de las mismas, que se caracterizan por hipertransaminemia.¹¹

El hábito de consumo de alcohol por si solo también puede causar diferentes formas de daño hepático, por consiguiente, cuando un individuo que está frecuentemente expuesto a solventes orgánicos y además consume alcohol en cantidades considerables tiene un mayor riesgo de desarrollar algún tipo de afectación en el hígado.^{53,54,55}

También hay que considerar que existen otras condiciones que de estar presentes en la persona pueden causar alteraciones hepáticas en individuos que no consumen alcohol o no consumen cantidades importantes del mismo, como la cada vez más frecuente enfermedad de hígado graso no alcohólico, ente estas condiciones están la diabetes, obesidad, dislipidemia, etc.⁵⁶

La mayoría de los individuos incluidos en el estudio consumían alcohol en regulares cantidades y de manera frecuente, hábito que como se comentó antes lleva a diferentes afectaciones hepáticas. Una vez calculado el consumo de alcohol diario de los trabajadores^{57,58} se determinó que 4 de ellos consumieron 40 g/día o más de alcohol por diez años, cantidad que está documentado ocasiona daño hepático relacionado directamente al consumo de alcohol.^{59,60,54} De estos trabajadores, uno mostró niveles normales de transaminasas y tres tenían elevaciones discretas a predominio de la AST. Algunos también eran obesos, condición que también podría producir niveles altos de transaminasas debido a su demostrada relación con la enfermedad hepática por infiltración grasa no alcohólica,^{61,62,63} sin embargo, este estudio no incluyó la exploración

ultrasonográfica del hígado que permitiera demostrar las afecciones hepáticas antes mencionadas. Por otro lado, algunos trabajadores utilizaron fármacos que pueden causar daño hepatocelular como el acetaminofén,^{64,65} este efecto depende de las dosis ingeridas y/o del tiempo de uso del mismo o bien por reacciones de hipersensibilidad, sin embargo, las dosis diarias y tiempo de uso de dicho medicamento no representaron ningún riesgo para los que consumieron el producto.

De todos los trabajadores con al menos una de las transaminasas por encima del valor normal, cinco tenían un cociente AST/ALT mayor de 1, valor que de acuerdo a la literatura podría relacionarse a la ingesta de alcohol, de hecho, los cinco tenían historia de ingesta de alcohol.

Biomarcadores

La selección de los solventes a utilizar depende de la tarea que se vaya a realizar, cuando el propósito es enmasillar (aplicar pintura anticorrosiva) el más utilizado es el thinner [Nafta hidratada, tolueno, fenilmetano, dimetilbenceno, isobutilmetilcetona y Acetato de 1-metil-2-metoxietilo], cuando se realiza aplicación de la pintura de color se utiliza catalizador IW-205 y reductor 449. El catalizador IW205 contiene butilacetato, propilenglicol mono metil éter acetato e ingredientes de patente. El reductor 449 contiene alcoholes y aguarrás. El aguarrás contiene terpeno, terpenoides, limoneno, nafta, y benceno.

La gasolina es utilizada cuando en el taller también se realizan labores relacionadas a la mecánica automotriz [gasolina (nafta con bajo punto de ebullición), benceno, otros aromáticos (Naftaleno, xileno, tolueno) y alevinas].

La exposición a solventes se estimó mediante la cuantificación en muestra de orina de los niveles de metabolitos de la descomposición enzimática del Tolueno y Xileno, Ácido hipúrico (AH) y Ácido metilhipúrico (AMH) respectivamente. El valor promedio de AH determinado en los trabajadores, expresado en g del metabolito/g de creatinina, es menor que el valor límite biológico (VLB) establecido por la ACGIH que es de 1.6 g/g de Cr. Tal situación no se corresponde con la falta de uso de equipo de protección personal comentado anteriormente, sin embargo,

podría deberse a otros factores, tales como la dispersión de los solventes orgánicos en el aire ambiental. Investigadores reportan niveles de AH por debajo del nivel biológico establecido en trabajadores de una empresa de manufactura de pintura automotriz, atribuyendo este comportamiento a las adecuadas condiciones de higiene laboral.

Daño hepático

El interés sobre la relación entre el uso de solventes en trabajadores de la industria de la pintura y el daño hepático data de hace muchos años, en Suecia se estimaron los niveles de transaminasas en este tipo de trabajadores, reportándose que no hay aumento en los niveles de dichas enzimas, incluso en aquellos individuos con altos niveles de exposición, comportamiento que se atribuye a que, si bien la exposición era alta, los periodos de la misma eran bajos.⁶⁶ Los resultados de este trabajo son similares, puesto que de manera general los participantes de este estudio mostraron un nivel promedio de 28,24 U/L para ALT y 31,86 U/L para AST, valores que se encuentran dentro de los rangos normales de referencia. De manera similar un estudio realizado en pintores de vehículos al spray en Nigeria reporta que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los valores de transaminasas entre los grupos expuestos y no expuestos a solventes, además no se estableció relación entre la exposición y efectos sobre el hígado; aunque los valores de transaminasas encontrados en los individuos expuestos eran mayores que en los del grupo control, de manera general se encontraban dentro de los niveles normales de referencia.⁶⁷ Otros investigadores que valoraron los efectos sobre el hígado tras la exposición a tolueno y tricloroetileno concluyen que si bien se encontraron algunos valores aislados aumentados de AST y ALT sobre el nivel normal, la media de los valores de las enzimas antes mencionadas no excedían el rango de referencia en todos los grupos expuestos; concluyendo según sus resultados, que aunque los solventes de interés para el estudio no causan toxicidad hepática aguda aún a altos niveles de exposición, la titulación periódica de los niveles de transaminasas es de suma importancia para detectar y/o prevenir algún tipo de afectación hepática.⁴⁸

Al considerar de manera individual los niveles de transaminasas se observó que, aunque en todos los trabajadores el nivel de ácido hipúrico se encontraba por debajo del valor límite biológico, había siete participantes en el estudio con elevación de la concentración sérica de ALT con o sin elevación concomitante de AST, la mayoría de ellos laboraban en talleres informales y tenían un tiempo promedio de laborar de 10 – 40 años. Esta elevación de las transaminasas también fue observada en trabajadores egipcios expuestos a Benceno²³ y en sujetos con exposición laboral a hidrocarburos.²² Las transaminasas se encuentran elevadas en caso de daño hepatocelular caracterizado por necrosis, ocasionado entre otras cosas, por agentes tóxicos como los solventes orgánicos. Si la elevación de ALT es de tres veces el valor normal se considera clínicamente importante, pero ninguno de estos trabajadores tiene esta característica⁹.

Es importante destacar que cinco de ellos, que exhibieron los valores más altos, desempeñaban tareas dentro del taller preparando y aplicando pintura y solamente uno utilizaba EPP, situación, que como se comentó previamente, aumenta la exposición a solventes. Además 4 de ellos tenían historia de ingesta de alcohol por períodos que van de los 5 a los 30 años, hábito que de manera crónica está ampliamente relacionado al desarrollo de enfermedad hepática por alcohol, situación clínica que se caracteriza por hipertransaminemia.

Los niveles séricos de estas enzimas son determinantes para establecer la asociación entre ingesta de alcohol y afectación hepática, aunque se ha reportado que gran parte de los pacientes que ingieren alcohol no muestran elevaciones de transaminasas, elevaciones del cociente AST/ALT ≥ 1 se consideran indicadores de alta probabilidad de presencia de hepatitis alcohólica, incluso cirrosis alcohólica,⁶⁸ sin embargo, como la etiología de enfermedad hepática alcohólica es multifactorial, los valores altos de transaminasas podrían deberse a otras causas concomitantes en la persona, tales como la ingesta de algunos fármacos y/o altas cantidades de los mismos^{53,69} pero ninguno de ellos tenía historia de consumo de altas dosis de medicamentos hepatotóxicos. No se encontró relación estadísticamente significativa entre el consumo de alcohol, cantidad de AH en orina y los niveles de transaminasas.

En referencia a los cinco trabajadores con niveles más altos de transaminasas, se observó que el número de individuos con alteración en los niveles de estas enzimas aumenta en aquellos que laboran en talleres informales y tienen más de 9 años de laborar en este tipo de oficio, no se encontró relación estadísticamente significativa. Esta falta de relación estadística en ambos casos se debe muy probablemente a la poca cantidad de participantes en el estudio.

Daño hematológico

Los efectos de los solventes orgánicos sobre las células sanguíneas varían según el compuesto al que se ha expuesto el trabajador. Los efectos del xileno y tolueno sobre las células hemáticas son controversiales puesto que, por un lado, se propone que solamente el xileno afecta por si solo a los individuos expuestos,³ mientras que otras investigaciones sugieren que cuando hay alteraciones de las líneas sanguíneas en trabajadores expuestos a ellos, el efecto se atribuye muy probablemente a otros solventes que forman parte de la mezcla utilizada.^{6,7,8}

Buena parte de los estudios realizados reportan que la exposición al benceno está relacionada a reducción de los glóbulos rojos^{16,18,70} que en algunos casos se reporta como dependiente de la exposición,⁷¹ así como también disminución de la hemoglobina y el hematocrito.^{16,72} En cambio, otros investigadores reportan niveles normales de glóbulos rojos en individuos expuestos a este solvente.^{17,67}

De manera general la mayoría de los trabajadores incluidos en el estudio no tenían alteraciones en el conteo de células sanguíneas. En relación a los glóbulos rojos, la media de su conteo total y la cuantificación de hemoglobina se encontraron dentro de lo normal según los valores de referencia utilizados en el presente estudio. Tal comportamiento difiere de lo reportado por dos estudios publicados, uno realizado en pintores de vehículos en Pakistán muestra que la media del conteo total de glóbulos rojos y hemoglobina tanto en los pintores como en mecánicos es bajo y también se destaca que la hemoglobina baja es estadísticamente significativa en los mecánicos.¹⁶ El otro estudio llevado a cabo en Egipto también muestra que la media del conteo de eritrocitos está por debajo de

los valores de referencia, siendo estadísticamente significativo respecto al grupo control.⁷⁰

Solamente 4 trabajadores mostraron cifras inferiores a 13,0 mg/dl de hemoglobina, que es la cifra propuesta por la OMS para diagnóstico de anemia en individuos adultos que habitan a nivel del mar.⁵² Tres de ellos presentaron anemia leve, todos mayores de 40 años, sin factores de riesgo asociados a su condición, dos realizaban labores de pintado y uno de enmasillado y lijado, el cuarto trabajador con hemoglobina baja se desempeñaba como pintor y tenía anemia moderada, condición muy probablemente relacionada a su antecedente médico de ERC.⁵¹

No se encontró relación estadísticamente significativa entre el fumado, cantidad de AH en orina y los niveles glóbulos rojos y hemoglobina encontrados. También se observó que el número de trabajadores con anemia es mayor en aquellos que laboran en talleres informales y respecto al número de casos según el nivel de AH de los individuos, se distribuyen equitativamente, tampoco se encontró relación estadísticamente significativa. Esta falta de relación estadística en ambos casos se debe muy probablemente a la poca cantidad de participantes en el estudio.

Tras la exposición a solventes los glóbulos blancos son los más afectados, algunas veces en número,^{13,17,18} otras en estructura y otras en sus capacidades de respuesta celular,^{19,20,23} en este último caso en particular, los neutrófilos son los más afectados.

La mayor parte de los trabajadores incluidos en el estudio no tenían alteraciones en el conteo de los glóbulos blancos en sangre. La media del conteo total de dichas células y sus subtipos se encontraron dentro de lo normal según los valores de referencia utilizados en este estudio, lo que concuerda con estudios realizados en pintores de vehículos y otras ocupaciones con exposición a solventes, los que reportan que no hay alteraciones en el conteo de estas células en los trabajadores,^{67,70,72} pero difiere con lo reflejado por una investigación realizada en pintores de vehículo en Pakistán, la que muestra un aumento en la media del conteo del total de leucocitos tanto en los pintores como en mecánicos de los

talleres, sin embargo, es importante destacar que los autores adjudican este comportamiento a la exposición combinada a Benceno e Isocianato.¹⁶ Solamente un trabajador mostró leucopenia en el conteo total, similar a lo que arroja una investigación realizada en México que cita que la leucopenia se presentó en el 5,2% de los participantes en el estudio,¹⁴ otras investigaciones también muestran reducción del conteo total de dichas células.^{17,18}

Cuatro trabajadores mostraron reducción de los linfocitos al igual que lo reflejado en otros estudios^{14,17,18} y uno reducción de los neutrófilos, lo que coincide con literatura consultada,¹⁸ pero difiere con lo reportado en trabajadores expuestos a Benceno en la ciudad africana de Benin, en donde se muestra un aumento de éstas células.¹⁷ Cabe destacar que los monocitos son el subtipo de glóbulos blancos que más reducción mostraron en los resultados de los análisis realizados en el presente estudio, comportamiento similar al mostrado por otro estudio que refleja reducción leve en el conteo de estas células,⁷¹ pero difiere de otro que evidencia elevación de las mismas.¹⁷ El conteo de eosinófilos y plaquetas fue normal en todos los participantes en este estudio.

Implicaciones de los resultados en la salud futura de los trabajadores

Dado que una parte de los trabajadores haya mostrado alteraciones en los niveles séricos de transaminasas, implica que es importante considerar dar seguimiento periódico a este grupo, puesto que de persistir la exposición a solventes y los factores asociados podrían llevar al desarrollo de afectaciones hepáticas, la progresión hacia formas graves de afectación hepática, como esteatohepatitis y cirrosis, es algo que debe ser considerado con seriedad. La prevención temprana de un problema siempre será más adecuada que el tratamiento de una complicación.

De igual manera, considerando que el presente estudio establece relación estadística entre la anemia y el trabajar en talleres informales, y aunque dicha relación desaparece al omitir del cálculo del Ji cuadrado al trabajador que padecía ERC, no puede desestimarse que la exposición a solventes en este tipo de talleres esté contribuyendo al desarrollo de anemia por tanto los exámenes periódicos de seguimiento en estos trabajadores también son oportunos.

Limitaciones del estudio:

En la presente investigación hubo algunas limitaciones como el diseño transversal del estudio, que permite observar al trabajador solamente en un momento determinado, sin darle un seguimiento que permitiera identificar variaciones.

Por otro lado, el que solo se haya tomado muestras en el día específico que el empleador diera permiso, podría conllevar a errores en la clasificación de la exposición, puesto que el día del abordaje al trabajador no necesariamente coincidió con la jornada de trabajo más cargada para el participante.

Otra limitante fue que al momento de la realización del estudio no se contaba con la posibilidad de cuantificar los metabolitos del benceno, por lo que solamente se analizaron muestras para tolueno y xileno.

El tamaño de la población de estudio influyó notablemente al momento de establecer la relación estadística entre los parámetros que se encontraron alterados y la exposición a los solventes orgánicos.

La etiología de la hipertransaminemia que se encontró en los trabajadores fue muy difícil de establecer puesto que esta alteración es multicausal y existían otros factores que también se asocian a ese comportamiento. El alcohol resultó ser el confusor más importante, por tal razón, una vez entregados los resultados de la investigación a los participantes, se les propuso que seis meses después, de manera gratuita y voluntaria, se le realizaría una nueva determinación de transaminasas y además glutamiltransferasa (GT), con la finalidad de intentar establecer si el alcohol estaba siendo determinante y cual tipo de afectación hepática era la más probable. Se encontró que de los 9 trabajadores que mostraron nivel alterado de al menos una de las transaminasas solamente 2 mantenían la alteración, uno de ellos con un cociente AST/ALT = 0,85 y GT = 74 U/L (sugere de esteatosis hepática no alcohólica por el valor de cociente) y el otro con cociente AST/ALT = 1 y GT = 52 U/L. Otros tres trabajadores aunque tenían valores séricos normales mostraron cociente AST/ALT >1 con GT por encima del valor de referencia, relación que es sugere de afectación hepática relacionada a la ingesta de alcohol.

CONCLUSIONES

1. Mas del 50% de los trabajadores no utilizaban equipo de protección personal. Los que si lo hacían utilizaban principalmente máscara con filtro y en muy pocas ocasiones máscara sin filtro, anteojos y guantes. La media de horas laborales por semana fue de 54 horas y la media del tiempo de laborar en los talleres fue de 17 años.
2. La exposición reciente a tolueno se determinó mediante la estimación de la cantidad de su metabolito ácido hipúrico en orina. Los valores de este metabolito estuvieron por debajo del límite de tolerancia biológica (1.6 g/g de Cr). La media fue de 0,136 gramos de ácido hipúrico/gramo de creatinina. El metabolito para el xileno no fue detectado.
3. Solamente 9 (31 %) trabajadores mostraron alteración en la función hepática en base al nivel sérico de transaminasas y 4 trabajadores que corresponde al 14 % del total mostraron niveles de glóbulos rojos y hemoglobina por debajo de los valores de referencia. Un trabajador mostró un conteo total de glóbulos blancos por debajo de los valores normales de referencia.
4. No se encontró relación estadística entre la exposición reciente (nivel de metabolitos en orina) ni a largo plazo (tipos de taller y años de laborar) a solventes y las alteraciones en los niveles de transaminasas y conteo de células sanguíneas de los trabajadores. Los modelos fueron ajustados por edad, años de laborar, alcohol y fumado.

RECOMENDACIONES

1. A los trabajadores:
 - Hacer de su conocimiento los resultados del presente estudio.
 - Orientarlos sobre la importancia el uso de equipo de protección personal adecuado.

2. A los empleadores:
 - Sugerir dar seguimiento a los trabajadores con alteraciones en los niveles de transaminasas.
 - Explicar acerca de la importancia de realizar cambios en la estructura física (ingeniería) de los talleres que reduzca al mínimo posible la exposición a solventes orgánicos.
 - Orientar sobre las ventajas de establecer una organización laboral de los trabajadores que permita jornadas laborales que reduzcan los niveles de exposición a solventes orgánicos.

3. Realizar un estudio que tenga los mismos propósitos del presente trabajo en los trabajadores de talleres de pintura de vehículos, garantizando los siguientes aspectos:
 - Medir los niveles de solventes en el medio ambiente de trabajo.
 - Incluir el método para determinar exposición a benceno.
 - Incluir mayor número de trabajadores.
 - Dar seguimiento para observar las variaciones que puedan darse en relación al tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Smith P. Toxicology of Organic Solvents. In: Luttrell W. Jederberg W & Still K. Toxicology. Principles for the Industrial Hygienist. 1st Ed. United States of America: American Industrial Hygiene Association; 2008. P. 187 – 208.
2. Giudice C, Pereyra A. Tecnología de pinturas y recubrimientos: componentes, formulación, manufactura y calidad. 1a ed. Buenos Aires: Edutecne; 2009. [Consultado 20 de Abril de 2015]. Disponible en: http://www.edutecne.utn.edu.ar/tecn_pinturas/A-TecPin_I_a_V.pdf
3. Organización Mundial del Trabajo. Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo. Volumen IV. Prevención. Guías. Propiedades de los hidrocarburos aromáticos. Pags. 104.282-10.337 [Consultado 20 de Abril de 2015]. Disponible en: <http://www.prevencionlaboral.org/pdf/enciclopedia-OIT/VOLUMEN%20IV/PARTE%20XVIII.%20GUIAS/PARTES%20DEL%20CAPITULO%20104/6.%20Hidrocarburos%20arom%C3%A1ticos-hidrocarburos%20aromaticos%20halogenados....pdf>
4. James V. Bruckner and D. Alan Warren. Toxic effects of solvents and vapors. In: Klaassen C. Casarett and Doull's. Toxicology, The basic science of poisons. Sixth Edition. United States of America: McGraw-Hill. 2001. p. 869 – 916.
5. U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for Benzene. August 2007. [Consultado 19 de Junio 2015] Disponible en: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp3.pdf>
6. Kandyala R, Raqhavendra S, Rajasekharan S. Xylene: An overview of its health hazards and preventive measures. J Oral Maxillofac Pathol. 2010. Jan-Jun; 14(1): 1–5. [Consultado 19 de Junio 2015] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2996004/>
7. Rajan S, Malathi N. Health Hazards of Xylene: A Literature Review. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2014 Feb, Vol-8(2):271-274. [Consultado 19 de Junio 2015] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3972585/pdf/jcdr-8-271.pdf>
8. U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease. Registry Toxicological profile for Toluene.

September 2000. [Consultado 19 de Junio 2015] Disponible en: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp56.pdf>

9. Malaguarnera G, et.al. Toxic hepatitis in occupational exposure to solvents. *World J Gastroenterol* 2012 June 14; 18(22): 2756-2766. [Consultado 20 de Abril 2015] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3374978/pdf/WJG-18-2756.pdf>
10. Fuertes J, Martí G, Sanz P. Hepatopatías tóxicas. España. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Septiembre 2011. 80:11
11. Lundqvist G, Flodin U, Axelson O. A case-control study of fatty liver disease and organic solvent exposure. *American Journal of Industrial Medicine*. 1999. 35:132–136. [Consultado 20 de Abril 2015] Disponible en: <http://ocean.sci-hub.bz/6777eccc6af1c4f35e9343014bcd1cfd/10.1002@SICI1097-027419990235@2132@@@AID-AJIM43.0.CO2-I.pdf>
12. Aksoy M, Dinçol K, Akgün T, Erdem S, Dinçol G. Haematological effects of chronic benzene poisoning in 217 workers. *Brit. J. industr. Med.*, 1971, 28, 296-302.
13. Ruiz M, Augusto L, Vassallo J, Vigorito A, Lorand-Metze I, Souza C. Bone marrow morphology in patients with neutropenia due to exposure to organic solvents (benzene): early lesions. *Path. Res. Pract.* 190. 1994. 151 – 154.
14. Haro-García L, Vélez-Zamora N, Aguilar-Madrid G, Guerrero-Rivera S, Sánchez-Escalante V, y cols. Alteraciones hematológicas en trabajadores expuestos ocupacionalmente a mezcla de benceno-tolueno-xileno (BTX) en una fábrica de pinturas. *Rev. Perú Med. Exp. Salud Pública*. 2012; 29(2):181-87.
15. Cuauhtémoc L. García H, González-Bonilla C, Chacón-Salinas R, Pérez-Lucio C, Juárez-Pérez C, Borja-Aburto V. Exposición ocupacional a mezcla de benceno-tolueno-xileno. Manifestaciones hematoinmunológicas. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2008; 46 (6): 643-650.
16. Kamal A. et al. Hematological Evidence of Occupational Exposure to Chemicals and Other Factors among Auto-Repair Workers in Rawalpindi, Pakistan. *Osong Public Health Res Perspect* 2012 3(4).p. 229-238.
17. Avogbe P, Ayi-Fanou L, Cachon B, Chabi N, Debende A, Dewaele D, Aissi F, Cazier F and Sanni A. Hematological changes among Beninese motor-bike taxi

- drivers exposed to benzene by urban air pollution. *African Journal of Environmental Science and Technology* Vol. 5(7), 2011. p. 464-472.
18. Schnatter A, Kerzic P, Zhou Y, Chen M, Nicolich M, Karlene Lavelle, Armstrong T, Bird M, Lin L, Fu H, Irons R. Peripheral blood effects in benzene-exposed workers. *Chemico-Biological Interactions* 184 (2010). p. 174–181.
 19. Moro A, Brucker N, Charao M, Sauer E, Freitas F et al. Early hematological and immunological alterations in gasoline station attendants exposed to benzene. *Environmental Research* 137 (2015) 349–356.
 20. Karagözler A, Mehmet N, Batçioğlu K. Effects of long-term solvent exposure on blood cytokine levels and antioxidant enzyme activities in house painters. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 2002. 65:1237–1246.
 21. Rothman N, Li G, Dosemeci M, Bechtold W, Marti et al. Hematotoxicity Among Chinese Workers Heavily Exposed to Benzene. *American Journal of Industrial Medicine*. 1996. 29:236-246.
 22. Pérez C, Bosia J, Cantore M, Chiera A, Conozzella D y cols. Daño hepático en trabajadores expuestos a hidrocarburos. *Gastroenterol Hepatol*. 2006. 29(6):334-7.
 23. Ibrahim K, Amer N, El-dossuky E, Emara A, Abd El-Samei M Abd El- Fattah, Shahy E. Hepatic Dysfunction and Immune Suppression among Egyptian Workers Occupationally Exposed to Benzene. *International Health Forum*. Vol. 1. No 4. Decembrer 2014.
 24. Brautbar N, Williams J. Industrial solvents and liver toxicity: Risk assessment, risk factor and mechanisms. *Int. J. Hyg. Environ. Health*. (2002) 205, 479 ± 491.
 25. Gist G. and Burg J. Trichloroethylene: a review of the literature from a health effects perspective. *Toxicology and Industrial Health*. 1995. Vol.11,253.
 26. Bratveit M and Moen B E. Exposure to organic solvents during cosmetic finishing of car. *Occup. Med*. 2001. Vol. 51 N° 6, pp. 396-400.
 27. Vitali M. et al. Exposure to Organic Solvents among Handicraft Car Painters: A Pilot Study in Italy. *Industrial Health* 2006, 44, 310–317.

28. J. F. Gamble. Low-level hydrocarbon solvent exposure and neurobehavioural effects. *Occup. Med.* 2000. Vol. 50, No. 2, pp. 81-102.
29. Dick F, Semple S, Chen R, Seaton A. Neurological deficits in solvents-exposed painters: a syndrome including impaired colour vision, cognitive defects, tremor and loss of vibration sensation. *Q J Med.* 2000; 93:655 – 661.
30. Jaeschke H, Gores G, Cederbaum A, Hinson J, Pessayre D, Lemasters J. Mechanisms of hepatotoxicity. *Toxicological Sciences.* 65, 2002. 166 -176.
31. Rodwell Víctor W. Catabolismo de proteínas y de nitrógeno de los aminoácidos. En: Murray Robert. Harper. *Bioquímica ilustrada.* Editorial Manual Moderno. 14^{va} Ed. p. 351 – 362.
32. Domanski J, Harrison S. The AST to ALT ratio. A pattern worth considering. *Curr Hepatitis Rep*(2013)12:47-52.
33. Botros M, Sikaris KA. The De Ritis ratio: The test of time. *Clin Biochem Rev.* Vol. 34. 2013:117-125.
34. Zhag H, Forman H, Choi J. γ -Glutamyl Transpeptidase in Glutathione Biosynthesis. *Methods in Enzymology*, Vol. 401. 2005:468-479.
35. Kazemi-Shirazi L, Endler G, Winkler S, Schickbauer T, Wagner O, Marsik C. Gamma Glutamyltransferase and Long-Term Survival: Is It Just the Liver? *Clinical Chemistry* 2007; 53:5940–946.
36. Lui F. Laboratory test in liver failure. *Anesthesia and intensive care medicine.* 2014. 16:1.
37. Gurung RB, Purbe B, Gyawli P, Risal P. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase (AST/ALT): the correlation of value with underlying severity of alcohol liver disease. *Katmandu Univ Med J* 2013; 43(3):233-236.
38. Hall P, Cash J. What is the real function of the liver “function” tests?. *Ulster Med J* 2012;81(1):30-36.
39. Duarte-Davidson R, Courage C, Rushton L, Levy L. Benzene in the environment: an assessment of the potential risks to the health of the population. *Occup Environ Med* 2001;58:2–13.

40. Bird M, Greim H, Kaden D, Rice J, Snyder R. Health effects and mechanisms of bone marrow toxicity: Implications for t-AML and the mode of action framework. *Chemico-Biological Interactions* 184 (2010) 3–6.
41. Pyatt D, Stillman W and Irons R. Hydroquinone, a reactive metabolite of benzene, inhibits NF-kB in primary human CD4 T Lymphocytes. *Toxicology and Applied Pharmacology* 149,178-174. 1998.
42. Snyder R. Xenobiotic Metabolism and the Mechanism (s) of Benzene toxicity. *Drug metabolism reviews*. Vol. 36, Nos. 3 & 4, pp. 531-547, 2004.
43. Ministerio de trabajo y asuntos sociales de España. Instituto nacional de higiene y seguridad en el trabajo. NTP 486: Evaluación de la exposición a benceno: control ambiental y biológico. . [Consultado 20 de Abril 2015] Disponible en: http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/NTP/Ficheros/401a500/ntp_486.pdf
44. Aksoy H, Yılmaz S, Çelik M,2 Yüzbaşıoğlu D and Ünal F. Genotoxicity study in lymphocytes of offset printing workers. *J. Appl. Toxicol.* 2006; 26: 10–15.
45. U.S Department of Health and Human Services Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Interaction Profile For: Benzene, Toluene, Ethylbenzene, and Xylenes (BTEX). May 2004.
46. Raya MR, Roychoudhury S, Mukherjee S and Lahiri T. Occupational benzene exposure from vehicular sources in India and its effect on hematology, lymphocyte subsets and platelet P-selectin expression. *Toxicology and Industrial Health.* 2007; 23: 167–175.
47. Moen B and Hollund B. Exposure to organic solvent among car painters in Bergen, Norway. *Ann. Occup. Hyg.* 2000. Vol. 44, No.3, pp. 185-189.
48. Bal C, Büyüksekerci M, Agis E, Ercan M, Gündüzöz M, Köş Mehmet et. al. Effects of occupational toluene and trichloroethylene exposure on liver enzymes. *TURJOEM.* 2015. Vol. 1, No. 1: 1-10.
49. División de Salud Ocupacional y Seguridad Ambiental OH&ESD. Guía de protección respiratoria. 3M Chile. 2010.

50. Poliyurethane insulation Europe. Guía de seguridad y salud para la proyección de poliuretano. Brussels, Belgium. 2011.
51. McClellan W, Aronoff S, Bolton W, Hood S, Lorber D, Tang K et. al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. Current Medical Research And Opinion. 2004. Vol. 20, No. 9, 1501–1510
52. Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011. (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1) [Consultado 20 de Febrero 2017] Disponible en: (http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_es.pdf).
53. Álvarez-Martínez H y Pérez-Campos E. El paciente con hipertransaminemia Monografía. Rev. Fac. Med UNAM. 2005. Vol. 48, No. 2, Marzo -Abril. Págs. 58 – 65.
54. O'Shea R, Dasarathy S, McCullough A J and Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic liver disease. Hepatology 2010. pp. 307-328.
55. Buffet C. Elevación de las transaminasas en hepatología. EMC - Tratado de medicina 2014;18(4):1-7. [Artículo E – 1-1245].
56. Clark J, Brancati F, and Diehl AM. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology 2002;122:1649-1657.
57. García M y Fernández C. Enfermedad hepática y alcohol. En: Planas R y Salmerón J. Enfermedades hepáticas. Consejos prácticos. Asociación española para el estudio del hígado. España. Publicaciones Permanyer. 2007. Págs. 47-53.
58. Parés A. Protocolo diagnóstico del daño hepático por el alcohol. Protocolos de práctica asistencial. Medicine 2004;9(7):467-470.
59. Climent B, Gago N, Llerena G y González V. Patología médica asociada al consumo perjudicial de alcohol. En: Pascual F, Guardia J. Monografía sobre el alcoholismo. España. Ed. Socidrogalcohol. 2012. Págs. 182-215.
60. Lazarte R, Pavez C, Poniachik J. Enfermedad hepática por alcohol. Sección II. Hepatopatías autoinmunes, tóxicas y metabólicas. Avances en hepatología. 2012. Págs. 142-162.

61. Santos L, Hernández G, Varón A, Beltrán O, Botero R y Mejía G. Enfermedad hepática por infiltración grasa no alcohólica. La nueva pandemia del milenio. *Rev Col Gastroenterol.* 2010. 25 (4). 380 – 398.
62. Suárez J. Hígado graso no alcohólico. Síndrome cardiometabólico, diabetes. 2014. Vol. 1. Número 2. Págs. 73 – 76. [Consultado 20 de Abril 2017] Disponible en: file:///C:/Users/ramfe/Downloads/clinica_higado.pdf
63. Clark J, Brancati F and Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122:1649-1657.
64. Kaplowitz N. Drug-Induced Liver Injury. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 38 (Suppl 2): S44–8.
65. Navarro V and Senior J. Drug-Related Hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006;354:731-9.
66. Lundberg I and Hakasson M. Normal serum activities of liver enzymes in Swedish paint industry workers with heavy exposure to organic solvents. *British Journal of Industrial Medicine* 1985; 42:596-600.
67. Taofeeq O, Olayinka R, Taiwo O, Ganiyu A, Kabiru M, Suleiman M. Organic solvent exposure: hepatotoxicity, nephrotoxicity, and haematotoxicity assessment amongst vehicle spray painters in Ile-Ife, Nigeria. *American Journal of environmental protection.* 2015. Vol.3, no.3: 95-99.
68. Nyblom H, Berggren U, Balldin J, Olsson R. High AST/ALT ratio may indicate advanced alcoholic liver disease rather than heavy drinking. *Alcohol and alcoholism*, Volume 39, Issue 4, 1 July 2004, pages 336–339.
69. Gómez F. Hígado y drogas. En: Weitz JC, Berger Z, Sabah S y Silva H. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades digestivas. Sociedad Chilena de gastroenterología. Chile. Ed. Iko. 2013. Págs. 349 – 353.
70. Arafa A, Helal S and Afifi May. Blood and renal affection among Egyptian car painters. *Med. J. Cairo Univ.* 2011. Vol. 79, No. 1, December: 619-623.
71. Qu Q, Shore R, Li G, Jin X, Chen L, Cohen B, et. al. Hematological changes among Chinese workers with a broad range of benzene exposures. *American Journal of Industrial Medicine.* (2002) 42:275-285.
72. Tunsaringkarn T, Soogarun S, Palasuwan A. Occupational exposure to benzene and changes in hematological parameters and urinary trans, trans-muconic acid. *Int J Occup Environ Med* 2013;4:45-49.

ANEXOS

Anexo 1

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua
Centro de Investigación en Salud, Trabajo y Ambiente.

Instrumento de recolección de datos

Efectos hematológicos y hepáticos relacionados a la exposición a solventes en trabajadores de talleres de pintura de vehículos de la ciudad de León, Mayo 2015.

Cuestionario N° _____

Fecha: __/__/__.

DATOS GENERALES	
Nombre:	Escolaridad: Analfabeta <input type="checkbox"/> Primaria <input type="checkbox"/> Secundaria <input type="checkbox"/> Técnico <input type="checkbox"/> Universitario <input type="checkbox"/> Otro _____
Edad:	
Valoración nutricional Talla: _____ m Peso: _____ kg IMC: _____ Kg/m ²	
ANTECEDENTES PERSONALES	
Antecedentes personales patológicos	Historia de enfermedad hepática actual o pasada Si <input type="checkbox"/> Cuál (es) _____ _____ No <input type="checkbox"/> _____

		Historia de enfermedad hematológica actual o pasada Si <input type="checkbox"/> Cuál (es) _____ _____ _____ No <input type="checkbox"/>
Antecedentes personales patológicos		Hipertensión <input type="checkbox"/> En el último mes: Diabetes <input type="checkbox"/> Dengue <input type="checkbox"/> Epilepsia <input type="checkbox"/> Malaria <input type="checkbox"/> Enf. Renal Cro <input type="checkbox"/>
Antecedentes personales no patológicos		
Alcohol	¿Toma bebidas alcohólicas? Si <input type="checkbox"/>	Tipo de bebida que consume: _____ Cantidad: Copas__ Vasos__ Botellas__ Otra__ Frecuencia: Diaria__ Semanal__ Mensual__ Anual__ ¿Desde hace cuánto tiempo?
	No <input type="checkbox"/>	¿Tomó en el pasado? Si____ No____ Tipo de bebida que consumió: _____ Cantidad: Copas__ Vasos__ Botellas__ Otra__ Frecuencia: Diaria__ Semanal__ Mensual__ Anual__ ¿Cuánto tiempo tomó?

Fumado	¿Fuma usted actualmente? Si <input type="checkbox"/>	
	No <input type="checkbox"/>	¿Fumó en el pasado? Si ____ No ____
Medicamentos	1. Acetaminofén <input type="checkbox"/> 2. AINE _____ 3. Isoniacida <input type="checkbox"/> 4. Sulfamidas <input type="checkbox"/> 5. Eritromicina <input type="checkbox"/> 6. Nitrofurantoína <input type="checkbox"/> 7. Tetraciclinas <input type="checkbox"/> 8. Clorpromacina <input type="checkbox"/> 9. Amitriptilina <input type="checkbox"/> 10. Alopurinol <input type="checkbox"/> 11. Ác. Valproico <input type="checkbox"/> 12. Metotrexate <input type="checkbox"/> 13. Anabolizantes _____ 14. Andrógenos <input type="checkbox"/> 15. Enalapril <input type="checkbox"/>	16. Carbamacepina <input type="checkbox"/> 17. Fenitoína <input type="checkbox"/> 18. Penicilina <input type="checkbox"/> 19. Amoxicilina <input type="checkbox"/> 20. Piperacilina <input type="checkbox"/> 21. Cefotetán <input type="checkbox"/> 22. Ceftriaxona <input type="checkbox"/> 23. Cefotaxima <input type="checkbox"/> 24. Ciprofloxacina <input type="checkbox"/> 25. Levofloxacina <input type="checkbox"/> 26. Nitrofurantoína <input type="checkbox"/> 27. Rifampicina <input type="checkbox"/> 28. Sulfametoazol <input type="checkbox"/> 29. Trimetoprim <input type="checkbox"/> 30. Cloranfenicol <input type="checkbox"/> 31. Metimazol <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> ¿Cuánto tiempo lo tomó? _____ ¿Hace cuánto tiempo lo tomó? _____	<input type="checkbox"/> ¿Cuánto tiempo lo tomó? _____ ¿Hace cuánto tiempo lo tomó? _____

HISTORIA MÉDICA LABORAL	
Tarea que desempeña en el taller _____ Antigüedad en el cargo _____ años	
Horas trabajadas por día: _____ Horas por semana _____ Horas extras/ semana _____	
DATOS REFERENTES AL USO DE EQUIPO DE PROTECCIÓN PERSONAL	
¿Utiliza equipo de protección? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Equipo de protección que utiliza
DATOS REFERENTES A LOS METABOLITOS EN ORINA	
Muestra de orina	Ácido hipúrico crudo _____ mg/L
	Ácido hipúrico ajustado _____ g/g Cr
	Ácido metilhipúrico crudo _____ mg/L
	Ácido metilhipúrico ajustado _____ g/g Cr
DATOS REFERENTES A LOS EXÁMENES DE SANGRE	
Transaminasas	ALT _____ U/L
	AST _____ U/L
Glóbulos rojos	Totales _____/mm ³
	Hemoglobina _____ mg/ dl
	Hematocrito _____ %
Glóbulos blancos	Totales _____/mm ³
	Monocitos _____ %
	Linfocitos _____ %
	Eosinófilos _____ %
	Neutrófilos _____ %
	Basófilos _____ %
Plaquetas	_____ /mm ³

Anexo 2
Consentimiento informado
Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua. (UNAN-León)
Facultad de Ciencias Médicas

El presente documento tiene como fin, explicar el estudio sobre **“Efectos hematológicos y hepáticos relacionados a la exposición a solventes en trabajadores de talleres de pintura de vehículos de la ciudad de León, mayo 2015.”** y el significado de su participación en él.

A. **PROPÓSITO DEL ESTUDIO:**

Soy Ramiro Flores Espinal, docente de la Facultad de Ciencias Médicas, estudiante de Maestría Académica en Salud Ocupacional en el Centro de Investigación en Salud, Trabajo y Ambiente (CISTA-UNAN León). El propósito de la presente investigación es establecer si existe relación entre la exposición a solventes en los talleres de pintura de vehículos de la ciudad de León y sus efectos sobre las células formes de la sangre y función hepática de los trabajadores.

Su participación es totalmente **voluntaria**. Tiene derecho a negarse a participar, o a discontinuar su participación en cualquier momento, **sin** constituir esto un problema. Su nombre no aparecerá en ningún informe o publicaciones que puedan resultar de este estudio, sus datos se manejarán con un código.

Usted puede solicitarnos información o aclarar sus dudas en cualquier momento, respecto al desarrollo de esta investigación.

B. **ACTIVIDADES QUE SE LLEVARAN A CABO CON SU PARTICIPACIÓN:**

(Si Usted está de acuerdo en participar en la investigación)

1. Mediante una entrevista se le pedirá que conteste preguntas orientadas a obtener información sobre sus datos personales, historia médica personal patológica y no patológica, medicamentos que consumió o consume en la actualidad, antecedentes laborales y uso de equipos de protección personal.
2. Se obtendrá una muestra de sangre a la que se le realizará análisis para determinación de los valores de células sanguíneas y función hepática. También se solicitará una muestra de orina al final de un día de trabajo en que se haya aplicado pintura en el taller, en la que se determinarán los metabolitos de los solventes tolueno y xileno. Los análisis se llevarán a cabo en laboratorios de la Facultad de Medicina, Campus Médico.

C. **BENEFICIOS DE SU PARTICIPACIÓN EN LA INVESTIGACIÓN:**

Con su participación usted está colaborando para que conozcamos más sobre los riesgos de laborar con solventes y qué efectos pueden producir en su sangre y su hígado al laborar con pinturas que contienen estas sustancias.

Los resultados de esta investigación ayudarán para identificar estrategias que les permitan a las personas que laboran con solventes, reducir la exposición y por tanto minimizar los riesgos a la salud.

Usted obtendrá el beneficio de conocer sus resultados de sangre y orina y el investigador principal le explicará si se encontró alguna condición que amerite su atención.

Los resultados de esta investigación estarán completos en aproximadamente 3 meses. Nos comprometemos a entregarle de manera personal los resultados de los análisis realizados en sangre y orina.

Los resultados de este estudio podrán ser publicados en documentos científicos, pero solo como información conjunta, de manera que no se podrá obtener la información de ningún individuo en particular.

D. RIESGOS O MOLESTIAS DEL PROCESO DE INVESTIGACIÓN:

1. Le haremos preguntas de índole personal, le aseguramos que mantendremos en privado su información.
2. El estudio no conlleva ningún riesgo para el trabajador.

Consentimiento de participación

Se me ha manifestado de qué manera se realizara el estudio y en qué consiste, por lo que estoy claro y deseo participar, es por ello que he realizado una serie de preguntas a fin de conocer más de la investigación a realizar. Concibo que si en un futuro surgen nuevas inquietudes podre preguntar a la persona que esté realizando la encuesta/entrevista en dicho momento.

Consentimiento

Yo _____ Cédula _____, hago constar que:

- ❖ He leído la información sobre el estudio.
- ❖ He hablado con los investigadores y se me han contestado mis preguntas en un lenguaje entendible para mí.
- ❖ Participo de manera voluntaria en el estudio
- ❖ Tengo la potestad a negarme a participar o de poder retirarme en el momento deseado, sin que ello dañe de alguna manera mi integridad.
- ❖ En caso de tener alguna pregunta sobre el nivel de confidencialidad de este estudio, puedo llamar al 2311 6690 extensión 12.
- ❖ Se me ha entregado una copia del documento de este consentimiento personal.

Firma del trabajador

Fecha

Nombre y cédula del investigador

Firma

Fecha

Anexo 3



Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua
Facultad de Ciencias Médicas
UNAN - León

Comité de Ética para Investigaciones Biomédicas (CEIB)
"Dr. Uriel Guevara Guerrero"
FWA00004523 / IRB00003342

Miembros Fundadores

Dr. Uriel Guevara Guerrero
Médico Patólogo

Dr. Jaime Granera Soto
Médico y Sacerdote

Dra. Nubia Pacheco Solís
Médico y Dermatóloga

Comité Ejecutivo

Dra. Nubia Pacheco Solís
Presidenta

Dr. Efrén Castellón C.
Vice - Presidente

Dr. Orlando Morales N.
Secretario

Miembros alternos

Dr. Jorge Alemán Pineda
MSc. Irella Romero S.
Dr. William Ugarte

León, 26 de julio del 2016

ACTA No. 86

Dr. Ramiro José Flores Espinal
Investigador
Sus Manos

Estimado Doctor:

El CEIB le comunica que recibió su trabajo de Investigación para que sea analizado por este Comité, titulado: **"Efectos hematológicos y hepáticos relacionados con la exposición a solventes en trabajadores de talleres de pintura de vehículos de la ciudad de León, mayo 2015"**. Después de haber efectuado dicha revisión se determina lo siguiente: **Se aprueba la conducción de dicha Investigación, basados en que cumple con los principios delineados en la Declaración de Helsinki y reúne los principios éticos básicos.**

Como Comité de Ética, valoramos muy positivamente la importancia de este trabajo y esperamos que sus resultados sean positivos. Copia de esta carta debe estar presente en el Protocolo e informe final.

Sin otro particular, nos es grato suscribimos.

Atentamente,


DRA. NUBIA A. PACHECO SOLÍS
Presidenta del CEIB
Facultad de CC. MM.


DR. ORLANDO MORALES N.
Secretario del CEIB
Facultad de CC. MM.


DRA. MERCEDES CÁCERES, PhD
Vice-Decano
Facultad de Ciencias Médicas

Cc: Archivo
NPS/rhl

Fundado en la Facultad de
Ciencias Médicas
UNAN - León
Nicaragua
Abril de 1995
comiteticanleon@gmail.com
Telf: 2311-4675

Expiration data 13/03/2017
IRB00003342

A la libertad por la Universidad