

---

## Funcionalismo hepático en trabajadores expuestos a tolueno en una planta procesadora de hidrocarburos.

Edgar Sánchez<sup>1</sup> y Janice Fernández-D'Pool<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lagoven, Cabimas. <sup>2</sup>Instituto de Medicina del Trabajo e Higiene Industrial, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

**Palabras claves:** tolueno, funcionalismo hepático, hepatotoxicidad.

**Resumen:** Dado que existe controversia acerca del papel hepatotóxico que juega el tolueno en la industria petrolera y petroquímica en trabajadores expuestos a bajas concentraciones y en forma crónica, se planificó el presente estudio transversal en una población de 33 hombres no expuestos al tolueno, trabajadores de la industria respectiva (grupo control, edad:  $33 \pm 4,88$  años) comparados con un grupo de 33 hombres (grupo expuestos al tolueno, edad:  $35 \pm 9,33$  años) y con un tiempo mínimo de exposición de 6 meses y sin antecedentes de enfermedad hepática, a fin de dilucidar la situación en nuestro medio. Además de una minuciosa historia clínica médico-ocupacional, a cada trabajador de los 2 grupos le fue tomada una muestra de sangre venosa (para determinación de protombina, biliburribina total y fraccionada, proteínas totales y fraccionadas, transaminasas glutámico-oxalacética y pirúvica, fosfatasa alcalina y colesterol), y de orina (ácido hipúrico), analizados por metodología estandar establecida. Se determinó la concentración ambiental de tolueno en los sitios de trabajo mediante cromatografía de gases, la cual estuvo por debajo de los niveles ambientales permisibles en los lugares de trabajo. Aunque los parámetros analizados estuvieron dentro de los valores normales, se demostró que en los trabajadores expuestos al tolueno con antecedentes de ingesta de alcohol, los resultados se encontraron alterados. Se concluye que el tolueno posee un efecto sinérgico hepatotóxico con el alcohol en los trabajadores expuestos. El alcohol es considerado como factor de confusión y, por lo tanto no se puede descartar en la etiología de los cambios hepáticos detectados en el estudio.

---

**Liver function in toluene-exposed workers from a hydrocarbon-processing plant.**

*Invest Clin 37(4): 255-270, 1996.*

**Key words:** toluene, liver function, hepatotoxicity.

**Abstract.** Since the hepatotoxic role of toluene in exposed workers from the petroleum and petrochemical industries chronically exposed to low concentration has not been entirely elucidated, this transversal study was undertaken in order to clarify the situation in the local industries. A group of 33 non-exposed men workers of such industries (group control, aged  $33.0 \pm 4.88$  years) were compared with 33 toluene-exposed men (aged  $35.0 \pm 9.33$  years) from the related industries, with a minimal of 6 months exposition time to toluene and without liver disease history. In addition to a complete occupational diseases medical history, each subject was tested by both a venous blood sample (to determine protrombine, total and fractioned bilirubin, total and fractioned proteins, liver enzymes and cholesterol) and urine sample (hippuric acid). Also the environmental concentration of toluene in working areas was determined by gas chromatography, which was below the recommended standard levels in working areas. Although the analyzed parameters were in the normal range, it was observed that those workers with known alcohol ingestion and toluene exposition had several abnormalities. The results of this study confirm that toluene may have a synergistic hepatotoxic effect in toluene-exposed workers that are alcohol consumers. The alcohol is considered as a confounder factor and it is not possible to rule out in the etiology of hepatic changes detected in the study.

*Recibido: 30-7-96. Aceptado: 28-11-96.*

**INTRODUCCION**

La exposición a solventes orgánicos en el sitio de trabajo, como causantes de hepatotoxicidad, ha sido reportada en forma controversial (11); desde encontrar poca evidencia atribuible a la incapacidad de detectar tales cambios precozmente (10) hasta establecerse una relación causa-efecto (8), a través de hallazgos clínicos (ictericia) y patológicos (biopsia hepática), 2 a 4 meses después de comenzar a trabajar en una

planta química, en 3 trabajadores expuestos a tolueno seguidos durante 18 meses (8). Asimismo, hay evidencia experimental y clínica que avala estos reportes: la exposición a tres concentraciones diferentes de tolueno en hepatocito de rata inhibe su síntesis proteica en la más alta concentración (26), y en 52 humanos controles y 120 trabajadores de una planta petroquímica expuestos a benceno, tolueno y otros solventes también se ha reportado deterioro de la función hepática.

El hígado es uno de los órganos más frecuentemente afectado en las enfermedades ocupacionales, por estar involucrado especialmente en los procesos de destoxificación química; las lesiones hepáticas causadas por los tóxicos industriales no se diferencian clínica ni anatómicamente de las producidas por las toxinas no-ocupacionales, lo que hace importante tomar en cuenta aquellas posibles causas ocupacionales (14). Consecuentemente, el tolueno se señala como uno de los agentes hepatotóxicos de origen ocupacional; este sufre una biotransformación hepática mediada por el sistema microsomal citocromo-P450 originando ácido benzoico, el cual se elimina por conjugación con la glicina para formar ácido hipúrico, que es excretado por la orina (6,24).

El Instituto de Salud Ocupacional de Estados Unidos (National Institute for Occupational and Safety Health, NIOSH) estima que más de 8 millones de trabajadores están expuestos a una gran variedad de sustancias tóxicas industriales con riesgo para su salud (12), de los cuales los solventes industriales como el tolueno, en el sector petrolero y petroquímico, constituye un factor de riesgo importante. Aunque no es bien conocido el total de los trabajadores expuestos a solventes en Venezuela, se estima en un millón tal cifra. El Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS) coloca en el quinto lugar a los efectos tóxicos de los solventes industriales, de un reporte de 3.216 enfermedades profesionales, entre 1987 y 1990 (23); y

en la revisión bibliográfica realizada en los últimos 5 años no se encontraron reportes locales ni nacionales sobre esta problemática.

Con el objeto de determinar el efecto del tolueno sobre el funcionamiento hepático específico, a través de estudios de procesos de síntesis celulares hepáticas (proteínas) y el catabolismo (bilirrubina), además de estudios estáticos mediante el análisis de fluidos corporales (determinaciones enzimáticas) (29), se realizó el presente estudio transversal en un grupo de trabajadores de la industria petrolera y petroquímica del Estado Zulia (Venezuela) expuestos a bajas concentraciones y en forma crónica, comparado con un grupo control no-expuesto, aparentemente sano, a fin de investigar específicamente la idiosincracia o respuesta de estos individuos, basados en diferencias climáticas, étnicas, etc, con referencia a reportes existentes y de aportar información adicional a la controversia planteada.

## MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio transversal en trabajadores de la empresa petrolera y petroquímica del Estado Zulia (Venezuela), los cuales se dividieron en dos grupos de 33 hombres cada uno: Grupo Control, No-Expuestos, empleados administrativos en el área cercana a los sitios de exposición, con características antropomórficas y de hábitos semejantes al grupo experimental. Grupo Expuesto, ocupacionalmente expuestos al tolueno con un tiempo mini-

mo de 6 meses, provenientes de una planta procesadora de hidrocarburos, los cuales eran Supervisores y Técnicos de Laboratorio.

Se realizó una historia clínica-ocupacional a cada uno de los integrantes de cada grupo, excluyéndose aquellos que tuviesen algún antecedente de hepatitis o daño hepático. A cada uno se le tomó una muestra de sangre venosa (8 ml) en ayunas y sin anticoagulante, a fin de obtener suero para la determinación bioquímica por metodología estandarizada de proteograma (Autoanalizador Gémini), bilirrubina (BT) colorimetría de punto final (Photometer 4010 Clinicon); transaminasas glutámico-oxalacética (T.G.O) y pirúvica (T.G.P) y fosfatasa alcalina (FA) (Autoanalizador Spectrum Abbott, serie II 4.8) y protrombina (Fibrómetro BBL). También se colectó una muestra de orina (envase Oritest, Weplast, California, USA) en el sitio de trabajo, 4 horas después de haberse iniciado la jornada laboral, por lo menos 2 días continuos de exposición. Se colocaron a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta su posterior análisis para determinar niveles de ácido hipúrico (AH) (Photometer 4010 Clinicon) siguiendo el método 8300 de la NIOSH (16), determinando previamente creatinina en orina por la reacción de Jaffe (Spectrum Abbott) para expresar el resultado final en g de AH/g de creatinina (g/g creat.).

La concentración ambiental de tolueno en el sitio de trabajo se evaluó durante el primer turno de una jornada laboral de 8 horas, utilizando monitores para vapores orgánicos

(3M No 3.500), colocados en la zona respiratoria de los trabajadores al inicio de la jornada y retirados al final de la misma; estas muestras se analizaron por cromatografía de gases (Hewlett-Packard HP-55880-A), con una columna capilar de sílica fundida DB-WAX, el cual trabaja isotérmicamente a  $45^{\circ}\text{C}$  utilizando nitrógeno como gas portador y con un detector de ionización a la llama (15). Se tomaron 15 muestras de tolueno en el aire y se calculó la exposición ponderada para una jornada de trabajo de 8 horas, la cual se comparó con la concentración ambiental permisible en lugares de trabajo según la Comisión Venezolana de Normas Industriales (17).

**Análisis Estadístico:** Todos los valores se expresaron como promedio  $\pm$  desviación estandar. Los resultados se analizaron por el programa estadístico STATGRAPHICS, aplicándose medidas de tendencia central, dispersión y la prueba t de Student's. Una  $P < 0.05$  se consideró como estadísticamente significativa (27).

Los parámetros de laboratorio en el grupo de expuestos y no expuestos a tolueno fueron resumidos mediante histogramas de cajas, donde las líneas de las cajas representan la amplitud total de la variable, las líneas inferior, media y superior representan los cuartiles  $Q_1$ ,  $Q_2$  y  $Q_3$ , respectivamente. Los valores alejados se representan con asteriscos y corresponden a aquellos valores situados más allá de 1,5 veces la amplitud intercuartil ( $Q_3 -$

Q<sub>1</sub>), mientras que los valores muy alejados se representan mediante círculos y corresponden a valores situados a 3 veces la distancia entre Q<sub>1</sub> y Q<sub>3</sub> (Q<sub>3</sub> - Q<sub>1</sub>).

El modelo de regresión gamma se utilizó para estudiar la relación entre la fosfatasa alcalina y la concentración de tolueno, cuya expresión es:

$$\hat{y} = ab^x X^c$$

donde  $y$  = valor estimado de la fosfatasa alcalina;  $a$ ,  $b$  y  $c$  = coeficientes, parámetros de la ecuación de regresión;  $x$  = concentración de tolueno.

## RESULTADOS

El Grupo Control, No-Expuesto tuvo una edad promedio de  $33,0 \pm 4,88$  años, con un tiempo promedio de antigüedad de  $8,0 \pm 4,28$  años; 10 de ellos (30%) eran fumadores, 27 (82%) ingerían alcohol y 8 (24%) ingerían algún medicamento. Grupo Expuesto, con edad promedio de  $35 \pm 9,33$  años, con un tiempo promedio de antigüedad de  $10,9 \pm 9,11$  años y de exposición de  $9,0 \pm 7,44$  años (rango 1,34 años), siete (21%) eran Supervisores y 26 (78%) eran Técnicos de Laboratorio; de ellos, 5 (15%) eran fumadores, 23 (70%) ingerían alcohol y 9 (27%) ingerían algún tipo de medicamento.

En todos los grupos, se culminó el estudio sin presentarse complicaciones ni patología nueva. La Tabla I muestra que los parámetros de laboratorio estudiados están dentro de los límites normales y no

hubo diferencias significativas entre los grupos de no-expuestos y expuestos al tolueno. Sin embargo, se observaron algunas variaciones individuales intergrupales, que aunque no fueron significativas, revelan que los cambios pudieron sucederse tanto en la población no-expuesta (control) como la expuesta. Así, se encontró que 8 (24%) trabajadores no-expuestos y 6 (18%) expuestos tuvieron valores de protrombina por debajo del valor control promedio; de igual manera 6 (18%) de los expuestos tuvieron bilirrubina directa por encima de lo normal; 24 (72%) de este grupo y 15 (45%) de los no-expuestos tuvieron valores de proteínas totales alterados. La albúmina sérica estuvo por encima de lo normal en 9 (27%) de los expuestos y en 18 (54%) de los no-expuestos estuvo por debajo de lo normal mientras que las globulinas estuvieron por encima de lo normal en 14 (42%) de los expuestos y por debajo de lo normal en 7 (21%) de los no-expuestos (Figs. 1A y 1B). El ácido hipúrico urinario se encontró con nivel de 4,30 g/g creat, en un solo trabajador expuesto al tolueno, y en los demás estuvo dentro de lo normal (Tabla I).

Al hacerse la distribución por grupos etarios (Tabla II) se observa que las enzimas T.G.O., T.G.P. y F.A. tampoco sufrieron cambios significativos, aunque hubo grandes variaciones individuales a juzgar por los valores de las desviaciones estándar; del mismo modo la protrombina tuvo sus valores más bajos en el grupo de 35-39 años, sin diferen-

**TABLA I**  
**PARAMETROS DE LABORATORIO EN TRABAJADORES NO EXPUESTOS Y**  
**EXPUESTOS A TOLUENO. CABIMAS, 1993**

| Parámetros                    | No Expuestos                    | Expuestos                                |
|-------------------------------|---------------------------------|--|
| Protrombina (% del control)   | 100,0 ± 0,43<br>(98,2 - 100)    | 99,0 ± 2,55<br>(89,2 - 100) <sup>a</sup> |
| Bilirrubina Total (mg/dl)     | 0,6 ± 0,11<br>(0,47 - 0,90)     | 0,8 ± 0,20<br>(0,58 - 1,40)              |
| Bilirrubina Directa (mg/dl)   | 0,2 ± 0,03<br>(0,15 - 0,32)     | 0,3 ± 0,10<br>(0,12 - 0,63)              |
| Bilirrubina Indirecta (mg/dl) | 0,4 ± 0,10<br>(0,21 - 0,70)     | 0,5 ± 0,14<br>(0,28 - 0,90)              |
| T.G.O (UI/l)                  | 29,0 ± 8,98<br>(11,0 - 52,0)    | 29,0 ± 15,18<br>(8,0 - 64,0)             |
| T.G.P. (UI/l)                 | 35,0 ± 8,99<br>(14,0 - 52,0)    | 45,0 ± 39,00<br>(11,0 - 17,10)           |
| F.A. (UI/l)                   | 37,0 ± 12,05<br>(16,0 - 68,0)   | 42,0 ± 11,31<br>(25,0 - 69,0)            |
| Proteínas totales (g/dl)      | 7,2 ± 0,70<br>(6,0 - 8,7)       | 8,2 ± 1,15<br>(6,7 - 9,1)                |
| Albúmina (g/dl)               | 3,9 ± 0,47<br>(3,1 - 4,8)       | 4,7 ± 0,35<br>(4,0 - 5,3)                |
| Globulina (g/dl)              | 3,3 ± 0,42<br>(2,7 - 4,4)       | 3,6 ± 0,53<br>(2,7 - 4,4)                |
| Colesterol (mg/dl)            | 179,5 ± 36,75<br>(89,0 - 246,0) | 174,0 ± 49,70<br>(100,0 - 299,0)         |
| Acido Hipúrico (g/g. Creat.)  | 0,7 ± 0,41<br>(0,23 - 1,57)     | 1,0 ± 0,80<br>(0,23 - 4,83)              |

Todos los grupos estudiados tuvieron 33 individuos.

Los valores están expresados como Promedio ± Desviación Estandar.

<sup>a</sup> Rango de las observaciones.

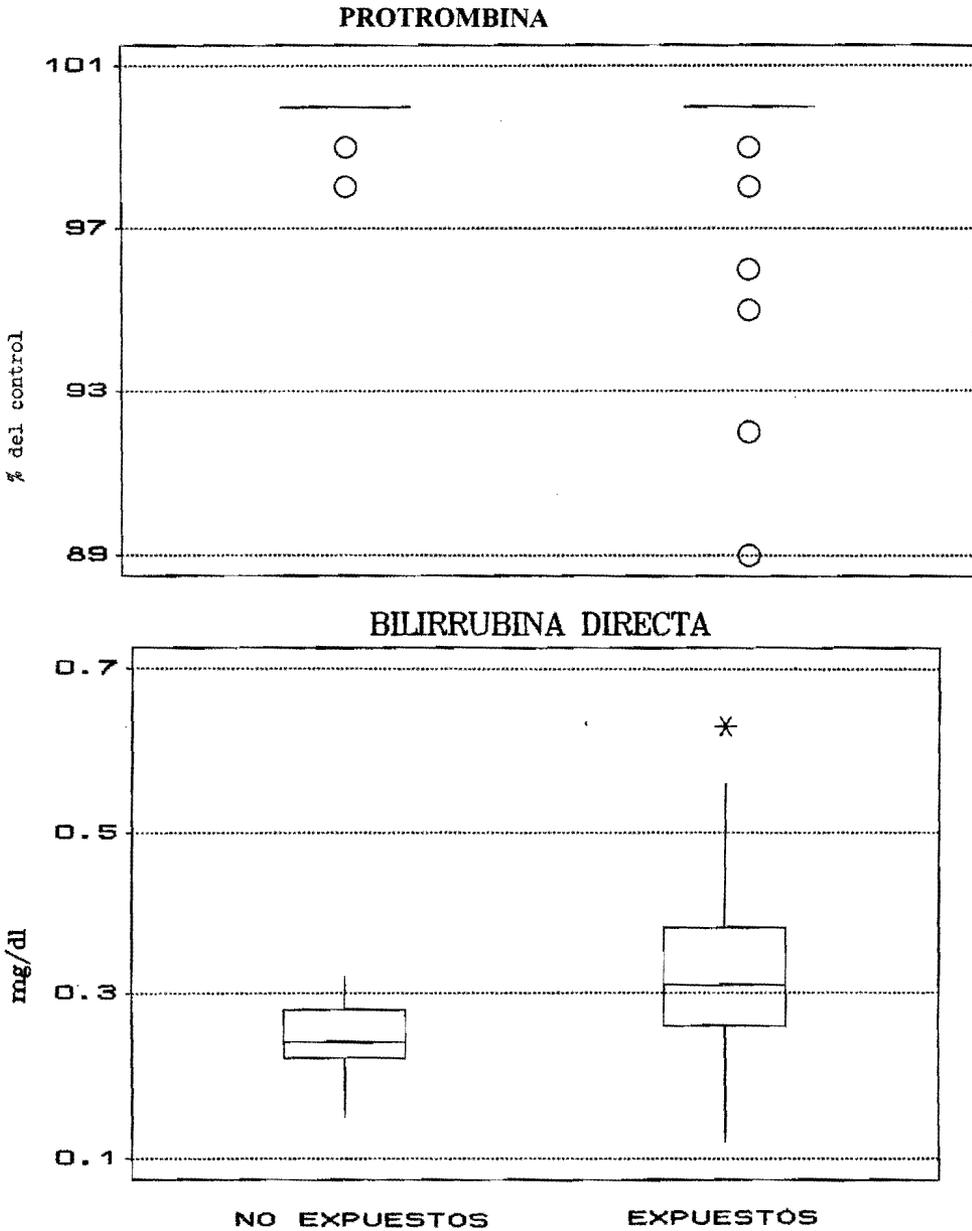


Fig. 1A. Parámetros de laboratorio en los No Expuestos y Expuestos a tolueno. Cabimas 1993

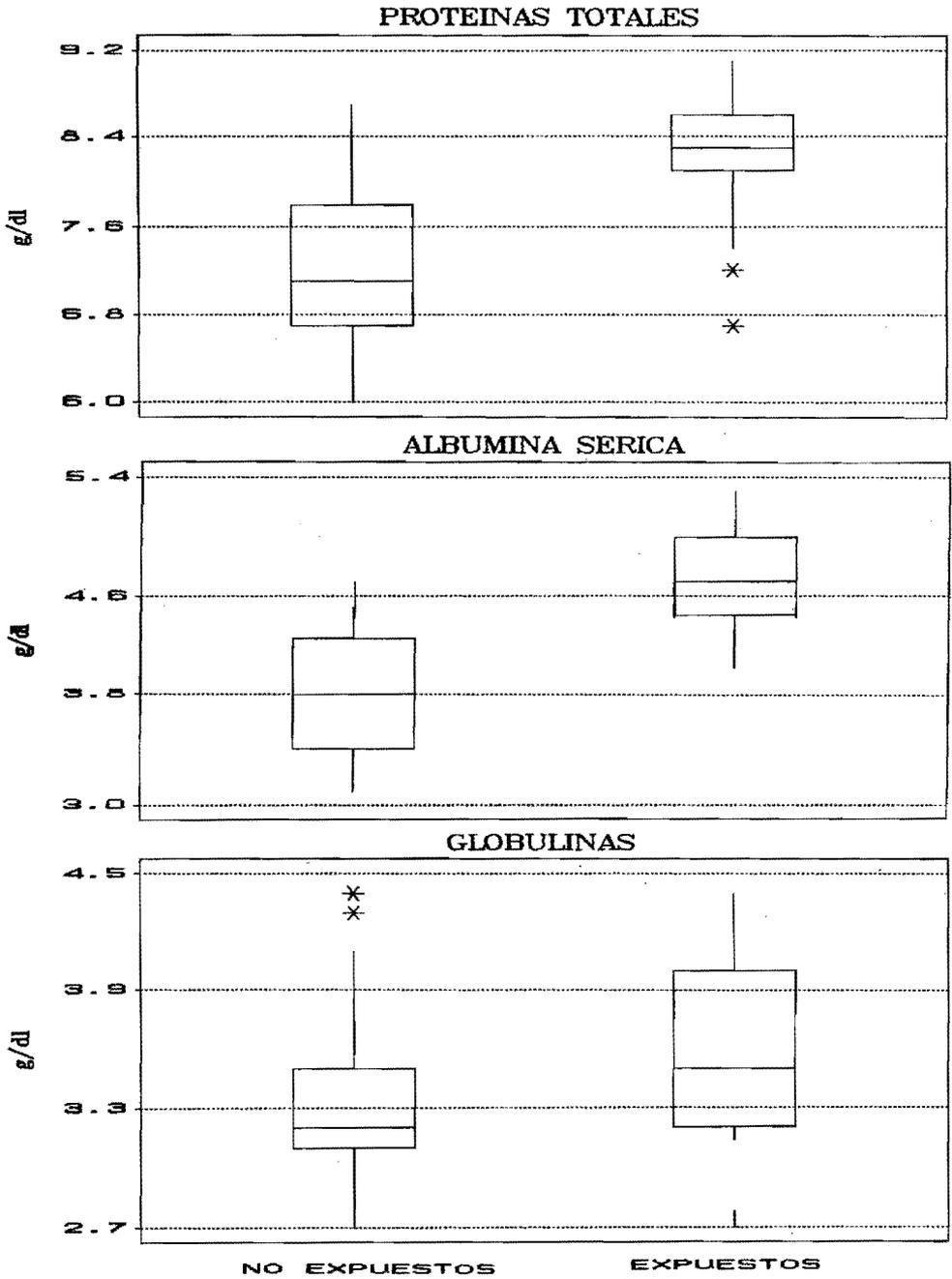


Fig. 1B. Parámetros de laboratorio en los No Expuestos y Expuestos a tolueno. Cabi-mas 1993

**TABLA II**  
**PARAMETROS ENZIMATICOS DE TRABAJADORES NO EXPUESTOS Y EXPUESTOS A TOLUENO. DISTRIBUCION**  
**POR GRUPOS ETARIOS. CABIMAS**

| Grupo Etario<br>(Años) | N(NE) | N(E) | T.G.O (U.I/l) |             | T.G.O. (U.I/l) |              | F.A. (U.I/l) |             |
|------------------------|-------|------|---------------|-------------|----------------|--------------|--------------|-------------|
|                        |       |      | No Expuestos  | Expuestos   | No Expuestos   | Expuestos    | No Expuestos | Expuestos   |
| 20-24                  | 1     | 4    | 11,0          | 17,3 ± 1,16 | 23,0           | 21,0 ± 1,68  | 32,0         | 49,0 ± 0,87 |
| 25-29                  | 6     | 5    | 28,3 ± 1,02   | 37,0 ± 4,39 | 34,2 ± 0,54    | 76,0 ± 13,76 | 33,3 ± 3,01  | 43,0 ± 1,21 |
| 30-34                  | 15    | 7    | 29,0 ± 1,63   | 25,0 ± 2,28 | 36,0 ± 2,00    | 40,0 ± 4,52  | 36,0 ± 2,14  | 45,0 ± 2,64 |
| 35-39                  | 7     | 11   | 30,0 ± 1,48   | 31,0 ± 2,35 | 36,0 ± 1,16    | 47,0 ± 6,27  | 44,0 ± 2,29  | 37,0 ± 1,91 |
| > 40                   | 4     | 6    | 35,0 ± 1,74   | 29,5 ± 2,47 | 39,3 ± 1,42    | 39,0 ± 3,22  | 40,0 ± 1,28  | 44,3 ± 2,09 |

Todos los grupos estudiados tuvieron 33 individuos. Los valores están expresados como Promedio ± Error Estandar. N(NE) y N(E) representan el tamaño de la muestra de los grupos no expuestos y expuestos, respectivamente.

**TABLA III**  
**PARAMETROS ENZIMATICOS DE TRABAJADORES EXPUESTOS A TOLUENO,**  
**SEGUN EL TIEMPO DE EXPOSICION. CABIMAS, 1993**

| Tiempo de Exposición<br>(Años) | N  | T.G.O<br>(U.I/l) | T.G.P.<br>(U.I/l) | F.A.<br>(U.I/l) |
|--------------------------------|----|------------------|-------------------|-----------------|
| 1 - 5                          | 15 | 27,0 ± 17,0      | 43,0 ± 50,0       | 45,0 ± 11,0     |
| 6 - 10                         | 6  | 35,0 ± 16,5      | 56,3 ± 40,0       | 41,0 ± 16,0     |
| 11 - 15                        | 6  | 24,0 ± 11,0      | 24,0 ± 11,0       | 35,0 ± 25,3     |
| 16 - 20                        | 4  | 38,0 ± 13,0      | 50,3 ± 15,0       | 44,0 ± 14,3     |
| > - 21                         | 2  | 19,0 ± 0,7       | 26,0 ± 6,4        | 44,5 ± 12,0     |

N Total = 33 individuos. Los valores están expresados como Promedio ± Desviación Estandar.

cias significativas en la relación bilirrubina-edad, ni tampoco en la concentración sérica de proteínas, observándose que los valores menores fueron en el grupo etario mayor de 40 años de los no-expuestos.

El tiempo de exposición al tolueno (Tabla III) tampoco mostró diferencia en los valores enzimáticos del grupo expuesto, aún en aquellos con más de 21 años de exposición. Los probables factores de riesgo (alcohol y tabaco) se analizaron y se muestran en las Tablas IV y V, observándose que aunque no hubo diferencias significativas entre los no-expuestos y los expuestos, los trabajadores de ambos grupos que ingieren alcohol tienen la mayor variación de los parámetros de función hepática.

El monitoreo ambiental de tolueno en los sitios de trabajo, tuvo un promedio de muestreo para las 15 mediciones de  $7,7 \pm 0,63$  horas y la exposición ponderada para una

jornada laboral de 8 horas fue de 79,55, 42,71 y 24,13 ppm. para los diferentes sitios de trabajo, los cuales se encuentran por debajo de las concentraciones ambientales permisibles (CAP) en lugares de trabajo, de acuerdo a la normativa venezolana COVENIN No. 2253-90 (17), que establece 100 ppm y el cual también corresponde al valor adoptado por el Comité Americano de Higienistas Industriales Gubernamentales (ACGIH (1). La concentración promedio por parte de millón de volumen de aire (ppm.) fue de  $6,0 \pm 4,50$  y  $13,6 \pm 8,54$  en los sitios de trabajo estudiados, con una variación de  $10,1 \pm 7,70$  ppm.

La relación entre la fosfatasa alcalina y la concentración de tolueno siguió un modelo no lineal de regresión ( $r = 0,344$ ) (Fig. 2).

**TABLA IV**  
**PROTROMBINA, BILIRRUBINA TOTAL, PROTEINAS TOTALES Y ACIDO HIPURICO DE TRABAJADORES NO EXPUESTOS Y EXPUESTOS A TOLUENO SEGUN LOS HABITOS ALCOHOLICOS Y TABAQUICO. CABIMAS, 1993**

| Hábito  | N(NE) | N(E) | Protrombina (% de control) |              | Bilirrubina (mg/dl) |            | Proteínas (mg/dl) |            | Acido Hipúrico (g/gcreat.) |            |
|---------|-------|------|----------------------------|--------------|---------------------|------------|-------------------|------------|----------------------------|------------|
|         |       |      | No                         | Expuestos    | No                  | Expuestos  | No                | Expuestos  | No                         | Expuestos  |
| Alcohol |       |      |                            |              |                     |            |                   |            |                            |            |
| Sí      | 27    | 23   | 100,0 ± 0,44               | 99,0 ± 2,92  | 0,6 ± 0,12          | 0,9 ± 0,21 | 7,2 ± 0,70        | 8,3 ± 0,45 | 0,6 ± 0,35                 | 1,0 ± 0,55 |
| No      | 6     | 10   | 100,0 ± 0,40               | 99,0 ± 1,34  | 0,6 ± 0,07          | 0,7 ± 0,10 | 7,0 ± 0,84        | 8,2 ± 0,75 | 0,6 ± 0,41                 | 1,3 ± 1,16 |
| Tabaco  |       |      |                            |              |                     |            |                   |            |                            |            |
| Sí      | 10    | 5    | 100,0 ± 0,28               | 100,0 ± 0,00 | 0,6 ± 0,14          | 1,0 ± 0,31 | 7,7 ± 0,80        | 7,7 ± 0,42 | 0,8 ± 0,47                 | 1,2 ± 0,63 |
| No      | 23    | 28   | 100,0 ± 0,48               | 99,0 ± 2,72  | 0,6 ± 0,10          | 0,8 ± 0,20 | 7,1 ± 0,75        | 8,4 ± 0,50 | 0,5 ± 0,27                 | 1,0 ± 0,82 |

Todos los grupos estudiados tuvieron 33 individuos. Los valores están expresados como Promedio ± Error Estandar. N(NE) y N(E) representan el tamaño de la muestra de los grupos no expuestos y expuestos, respectivamente.

**TABLA V**  
**PARAMETROS ENZIMATICOS DE TRABAJADORES NO EXPUESTOS Y EXPUESTOS A TOLUENO, SEGUN LOS HABITOS ALCOHOLICOS Y TABAQUICO. CABIMAS, 1993**

| Hábito  | N(NE) | N(E) | T.G.O. (U.I./l) |              | T.G.P. (U.I./l) |              | F.A. (U.I./l) |              |
|---------|-------|------|-----------------|--------------|-----------------|--------------|---------------|--------------|
|         |       |      | No              | Expuestos    | No              | Expuestos    | No            | Expuestos    |
| Alcohol |       |      |                 |              |                 |              |               |              |
| Sí      | 27    | 23   | 28,5 ± 9,20     | 33,3 ± 16,00 | 35,0 ± 9,70     | 56,0 ± 12,30 | 37,0 ± 2,30   | 41,5 ± 11,10 |
| No      | 6     | 10   | 32,0 ± 8,20     | 18,0 ± 6,10  | 39,0 ± 2,20     | 20,1 ± 7,10  | 40,0 ± 16,10  | 44,0 ± 8,40  |
| Tabaco  |       |      |                 |              |                 |              |               |              |
| Sí      | 10    | 5    | 24,5 ± 6,10     | 36,0 ± 21,10 | 36,0 ± 9,00     | 69,0 ± 63,10 | 37,3 ± 13,40  | 41,0 ± 15,00 |
| No      | 23    | 28   | 31,0 ± 9,30     | 27,3 ± 14,00 | 35,0 ± 9,10     | 38,0 ± 33,00 | 37,4 ± 13,00  | 42,0 ± 11,00 |

Todos los grupos estudiados tuvieron 33 individuos. Los valores están expresados como Promedio ± Error Estandar. N(NE) y N(E) representan el tamaño de la muestra de los grupos no expuestos y expuestos, respectivamente.

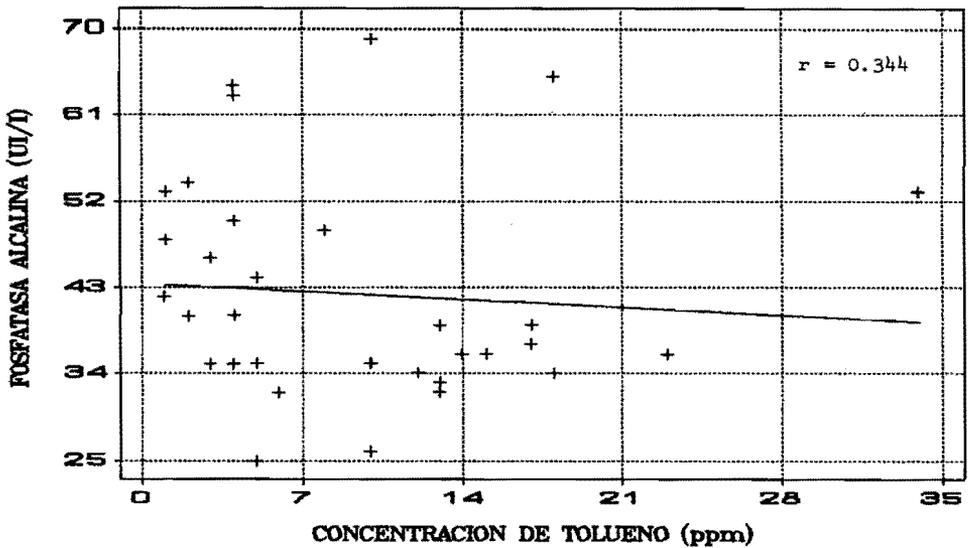


Fig. 2. Asociación entre fosfatasa alcalina y concentración ambiental de tolueno. Cabimas 1993.

## DISCUSION

En los trabajadores de la planta procesadora de hidrocarburos, donde se ejecutó el presente estudio, el tolueno se utiliza para la separación de agua y sedimentos en los crudos que van a ser transportados hacia los buques, para determinar la acidez de los crudos una vez finalizado el cargamento de dichos buques y en el lavado de los tubos del viscosímetro.

Aunque se han atribuido alteraciones de la protrombina al efecto del tolueno (19), los resultados de este estudio no lo confirman (Tabla I) y los valores más bajos de ella en algunos trabajadores no-expuestos y expuestos puede atribuirse al ayuno en el momento de tomar la muestra de sangre. Así mismo, se ha reportado ictericia en trabajado-

res expuestos a tolueno, isopropanol y otros agentes, con hepatotoxicidad demostrada por biopsia, sugiriendo un sinergismo mediado a través del sistema microsomal hepático (8), sin embargo, tampoco hubo cambios significativos en la bilirrubina sérica de los pacientes (Tabla I), aún cuando 4 trabajadores (12%) expuestos a tolueno tuvieron valores de BT mayor de 1 mg/dl pero ninguno desarrolló ictericia.

Experimentos *in vitro* han sugerido una fuerte relación entre alta concentración de tolueno e inhibición de la síntesis proteica en hepatocitos de rata (26), lo cual contrasta con este reporte; la Tabla I muestra que al contrario, tanto las proteínas como las fraccionadas, aumentaron no significativamente en los pacientes expuestos al tolueno. De hecho, 9 (27%) de los trabajadores expues-

tos tuvieron valores de albúmina sérica por encima de lo normal, ello es contradictorio con la ausencia de reporte sobre el aumento patológico de esta fracción proteica (3) y es conocido en la práctica clínica el hecho de que aunque se observen hipo o hiperproteinemias siempre hay disminución de las albúminas, y generalmente también se disminuyen las globulinas; para este hecho no se tiene explicación con este tipo de estudio. Por otra parte, 18 (54%) de los sujetos no-expuestos tuvieron valores de albúmina inferior a lo normal, de ellos 14 (77%) ingieren alcohol con frecuencia, lo cual permite inferir que éste pudiera ser el agente causal de la alteración observada.

La acción sinérgica entre solventes como el tolueno y el alcohol tiene amplia documentación en la literatura. El alcohol es considerado como un factor de confusión, ya que no se puede descartar en la etiología de los cambios hepáticos detectados en el estudio. Hay que diferenciar los cambios bioquímicos hepáticos producidos por exposición ocupacional al de origen no ocupacional.

Para una enfermedad o cambios químicos o enzimáticos (prevalencia muy baja) y de duración corta se necesita observar una población grande durante un periodo largo, para detectar suficientes casos. Cuantificar longitudinalmente en el tiempo la exposición a tolueno parece indispensable para darle un marco referencial a los resultados obtenidos.

Desde 1988 se ha planteado la controversia, aún no resuelta, acerca de hepatotoxicidad causada por exposición a solventes orgánicos en sitios de trabajo, estudiado por los valores de las enzimas séricas, empezando con trabajadores de imprenta expuestos al tolueno que tuvieron elevación persistente de transaminasas séricas y/o fosfatasa alcalina (10), seguido con demostración de estos mismos hallazgos en trabajadores de la industria petroquímica sugiriendo que dicha exposición ocupacional a los derivados del petróleo podría inducir la actividad de las enzimas microsomales hepáticas (21).

El presente estudio sugiere que tales cambios no suceden, al menos en el tipo de paciente estudiado: las T.G.O., T.G.P. y F.A. (Tabla II) no sufrieron cambios significativos en general, aunque hubo ligeros aumentos no significativos; al distribuirse por grupos etarios se observó un discreto aumento no significativo de T.G.O. y T.G.P. en 9 (27%) trabajadores no-expuestos y en 8 (24%) expuestos, lo cual pudo deberse al efecto sinérgico del alcohol que están acostumbrados a ingerir, ya que el tiempo de exposición al tolueno tampoco parece haber influido en los parámetros estudiados (Tabla III).

Adicionalmente, la probable influencia que pudieran tener los hábitos alcohólicos y tabáquico sobre la función hepática en ambos grupos, no parece haber influenciado grupalmente, aunque pudiera haber efectos individuales a juzgar por las

grandes variaciones observadas en ambos grupos, de forma separada (Tablas IV y V).

El Comité Americano de Higienistas Industriales Gubernamentales ha establecido que el ácido hipúrico urinario puede ser utilizado para medir la exposición al tolueno, únicamente si los niveles ambientales son mayores de 50 ppm. y sugiere un valor normal para el humano de 2,5 g/g creat (1). Sin embargo, también existe controversia en relación a la validez de la cuantificación de esta sustancia para el monitoreo biológico de la exposición al tolueno, puesto que el AH es un metabolito endógeno normal con un amplio rango de excreción intraindividual (2,5); la ingestión de alimentos ricos en ácido benzoico hace aumentar la excreción de AH urinario desde 3 hasta 10 veces (28) y también existe la dificultad de utilizar el AH para monitorear la exposición al tolueno cuando sus niveles ambientales son bajos.

Se describe que la exposición al tolueno a 100 ppm. puede producir niveles de AH urinario cerca de 5 g/g creat (20); todo ello dificulta precisar si el AH encontrado se deriva del tolueno ambiental o de la ingesta alimentaria. Los resultados obtenidos confirman estos hechos: la Tabla I señala que los valores controles están dentro del rango normal y que los expuestos tuvieron una elevación no significativa, estando ambos dentro de los valores reportados como normales de 0,7 g/g creat. (31), de 1,5 g/g creat. y como valor máximo permisivo de 2,5 g/g creat.

(13). De la misma manera, no se encontró relación significativa entre las concentraciones ambientales de tolueno y los niveles urinarios de AH, tal como se ha reportado (2, 5).

Los resultados tomados en conjunto, permiten sugerir que en nuestro medio y en el tipo de población estudiada, no existe relación entre la exposición ambiental a tolueno y hepatotoxicidad clínica y bioquímica, debido probablemente a que los niveles ambientales de tolueno en estos sitios de trabajo están por debajo de la concentración ambiental permisible. También se sugiere que puede haber un sinergismo entre la exposición a tolueno y la ingestión de alcohol, haciendo más susceptible a la población.

#### AGRADECIMIENTO

Este estudio fue posible gracias a la colaboración de la Gerencia, el Departamento Médico y el Departamento de Higiene Industrial de Lagoon S.A. y particularmente a la Lic. Chiquinquirá Romero de Sánchez por la colaboración en la determinación del ácido hipúrico.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- AMERICAN COMMITTEE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS: Documentation of the Threshold Limit Values and the Biological Exposures Indices. ACGIH, Cincinnati, Ohio, 1986.
- 2- ANDERSON R., CARLSSON A., BYFALT-NORDQUIST M., SO-

- LLENBERG J.: Urinary excretion of hippuric acid and o-creosol after laboratory exposure of humans to toluene. *Int Arch Occup Environ Health* 55:101-108, 1983.
- 3- BALCELLS A.: La clínica y el laboratorio (Interpretación de Análisis y Pruebas Funcionales). Duodécima Edición. Editorial Marín, S.A. España, 1981.
- 4- BOEWER C., ENDERLEIN G., WOLLGAST U., NAWKAS S., PALOWSKI H., BIBBER R.: Epidemiological study on the hepatotoxicity of occupational toluene exposure. Berlin. *Int Arch Occup Environ Health* 60 (3): 181-186, 1988.
- 5- CAMPBELL L., MARSH D.M., WILSON K.K.: Towards a biological monitoring strategy for toluene. *Ann Occup H y G* 31(2):1987.
- 6- CARLSSON A.: Exposure to toluene: uptake, distribution and elimination man. scand. *J. Work Environ Health* 8:43-55, 1982.
- 7- DE ROSA E., BRUGNONE F., BARTOLUCCI G.B., PERBELLINI L., BELLOMO M.L., GORI G.P., SIGON M., CHIESURA-CORONA P.: The validity of urinary metabolites as indicators of low exposures to toluene. *Int Arch Occup Environ Health* 56:135-145, 1985.
- 8- DOSSING M., RANEK L.: Isolated liver damage in chemical workers. *Br J Ind Med* 41(1): 142-144, 1984.
- 9- ESPINO-HERNANDEZ M.M.: Patología Laboral Ocasionada por uso de Colas y Pegamentos. *Excerta* 79-85, 1988.
- 10- FRANCO G., SANTAGOSTINO G., LORENA M., INBRIANI M.: Conjugated serum bile acid concentrations in workers exposed to toluene. *Br J Ind Med* 46:141-142, 1989.
- 11- GUZELIAN P., MILIS S., FALLON H..J.: Liver structure and function in print workers exposed to toluene. *J Occup Med* 30 (10): 791-796, 1988.
- 12- JHONSON B.: Advances in neurobehavioral toxicology: Applications in environmental and occupational health. Lewis Publishers, 1990.
- 13- LAUWERYS R.R.: Industrial Chemical Exposure: guidelines for Biological Monitoring. Biomedical Publications. Davis. California. 57-65, 1983.
- 14- MARTINEZ M.: Hepatitis tóxica ocupacional. *Salud de los Trabajadores*. 1:56-58, 1993.
- 15- NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH. Manual of Analytical Methods. Second Edition. Vol. 3. Cincinnati. Ohio, April, 1977.
- 16- NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH. Manual of analytical Methods. Third Edition. Vol. 1. 1984.
- 17- Norma Venezolana COVENIN No. 2253-90. Concentraciones ambientales permisibles en lu-

- gares de trabajo. Caracas, 1990.
- 18- NOSKO M., KIJHAILOVA A.: Changes in the liver functions of workers exposed to petroleum products. *Probl Khig* 14:97-103, 1989.
- 19- O'BRIAN E.T.: Hepatorenal damage from toluene in a glue-sniffer. *Br J Ind Med* 2:29-30, 1977.
- 20- PAGNOTTO L.D., LIEBERMAN L.M.: Urinary hippuric acid excretion as an index of toluene exposure. *Am Ind. Hyg Ass J.* 28:129-134, 1967.
- 21- PARADOWSKI M., ROCZEK E., THACZ B., DWORNIK D.: Increase in antipyrine clearance in workers exposed to phenol and toluene in the petrochemical industry. *J Occup Med* 2(3):229-237, 1989.
- 22- PEY D.: Despietage precoce de l'impagnation par quelques solvant industriels d' utilisation courante. *Arch Mal Prof* 33:584, 1972.
- 23- Registro de Enfermedades Ocupacionales Diagnosticadas en Medicina del Trabajo en el I.V.S.S. Venezuela, 1977-1990.
- 24- S. QUER-BROSSA. Toxicología Industrial. Salvat Editores, España, 1993.
- 25- SALVAT EDITORES, S.A.: Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas, Duodécima Edición, 1990.
- 26- SMITH-KIELLAND A., RIPEL A., GADEHOLDT G.: Effects of toluene on protein synthesis and the interaction with ethanol in hepatocytes isolated from fed and fasted rats, *Oslo Pharmacol Toxicol* 64(1): 83-87, 1989.
- 27- STATGRAPHICS. User's Guide. Statistical Graphics System (Statistical Graphics Corporation, Inc.) U.S.A., 1986.
- 28- SZANKOWSKY D., BORKAMP A., LEHNERT S.: Excretion of hippuric acid depending on circadian rhythm and nutritional effects. *Int Arch Occup Environ Health.* 45:141-152, 1990.
- 29- TAMBURRO C.H., LISS S.: Test for Hepatotoxicity: Usefulness in Screening Workers. *J Occup Med* 28(106):1034-1044, Oct. 1986.
- 30- Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agent and Biological Exposure Indices. American Committee of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati, Ohio, 1986.
- 31- TOMOKUNI K., OGATA M.: Direct Colorimetric Determination of Hippuric Acid in Urine. *Clin Chem* 18: 349-351, 1972.
- 32- YIN S., LI G., HU Y., ZHANG X., JIM C., INQUE O., SEJI K., KASAHARA M., IKEDA M.: Symptoms and signs of workers exposed to benzene, toluene or the combination. *Ind Health* 25(3):113-130, 1987.