

Función hepática de trabajadores ocupacionalmente expuestos a solventes orgánicos mixtos en una Industria Petroquímica.

Janice Fernández-D'Pool¹ y Alan Oroño-Osorio².

¹Instituto de Medicina del Trabajo e Higiene Industrial, Facultad de Medicina, La Universidad del Zulia y ²Gerencia Médica de Pequiven. Maracaibo, Venezuela.

Palabras clave: Solventes orgánicos mixtos, función hepática, hepatotoxicidad.

Resumen. Con el objeto de determinar si las alteraciones de la función hepática en los trabajadores ocupacionalmente expuestos a solventes orgánicos mixtos en una Industria Petroquímica eran debidas a la exposición o a factores de confusión, se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en una muestra no aleatoria de 77 trabajadores, operadores y supervisores de las Plantas de Olefinas I y II de una planta petroquímica de Venezuela en Maracaibo, Venezuela con edad promedio de 29 ± 7 años y un año mínimo de exposición, comparados con 91 trabajadores de las áreas administrativas y panelistas de las mismas Plantas, con edad promedio de 36 ± 8 años, y con características antropométricas similares pero no expuestos. Se excluyeron los trabajadores con antecedentes de enfermedades hepáticas, transfusiones sanguíneas y diabetes mellitus. Se realizó una historia ocupacional y examen físico, y se tomó una muestra de sangre para determinar las actividades de aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotransferasa (ALT), gamma-glutamilttransferasa (GGT), fosfatasa alcalina (FA), la concentración de ácidos biliares totales en suero (ABT), el antígeno de superficie de la hepatitis B en suero (HBs Ag) y los anticuerpos para el virus de la hepatitis A en suero: Anti-HAV-IgG y Anti-HAV-IgM, y una muestra de orina para la determinación de fenoles urinarios, analizados por metodología estándar establecida. Se determinaron las concentraciones de benceno, etilbenceno, tolueno y xilenos en el aire, mediante cromatografía de gas. Las actividades séricas de las enzimas hepáticas, la concentración de los ABT y los fenoles urinarios no fueron influenciadas por la exposición. El incremento de la actividad de la GGT estuvo asociada con la obesidad y el consumo de alcohol. Los anticuerpos para el antígeno de superficie de la

hepatitis A-IgM resultaron normales en ambos grupos y los anticuerpos para el antígeno de la hepatitis A-IgG presentó una prevalencia del 6% en el grupo expuesto y 9% en el no expuesto, no existiendo asociación con las anormalidades hepáticas. Las concentraciones de los solventes mixtos en el aire se encontraron por debajo de las concentraciones ambientales permisibles, excepto una muestra de benceno (1,14 partes por millón) la cual sobrepasó el límite. La concentración total máxima permisible del solvente orgánico mixto, resultado de la suma de las fracciones de cada solvente orgánico, se encontró dentro de límites permisibles. Se concluye que factores no ocupacionales como obesidad y consumo de alcohol alteran la GGT.

Liver function in workers occupationally exposed to a mixture of organic solvents in a petrochemical plant.

Invest Clín 2001; 42(2): 87-106

Key words: Mixture of organic solvents, liver function, hepatotoxicity.

Abstract. A descriptive and cross sectional study was conducted to determine whether hepatic function changes in workers occupationally exposed to a mixture of organic solvents, were due to the exposure or confusing factors. A non random sample of 77 workers, operators and supervisors of the Olefin Plant I and II of a petrochemical industry in Maracaibo, Venezuela, was used. Their mean age was 29 ± 7 years, and had at least one year of exposure to the solvents. This sample was compared with a group of employees of the administrative offices or control panel workers, with a mean age of 36 ± 8 year and with similar anthropometric characteristics. Workers with a known history of liver disease, blood transfusions and diabetes mellitus were excluded of the study. In addition to a complete occupational disease medical history and a physical examination, serum samples were obtained to determine the activity of the aspartato aminotransferase (AST), alanin aminotransferase (ALT), gamma glutamiltransferase (GGT), alkaline phosphatase (AF), the concentration of the total bile acids (BAS), the surface antigen of hepatitis B(HbsAg) and the hepatitis A virus antibodies: AntiHAV-IgG and the AntiHAV-IgM. An urine sample was taken and analyzed by standard methodology to determine urinary phenols. The air concentrations of benzene, ethylbenzene, toluene and xylene were analyzed by gas chromatography. The serum activities of the liver enzymes, the concentration of bile acids and urinary phenols were not influenced by the exposure to the solvents. The increase of the activity of GGT was associated with obesity and alcohol consumption. The antibodies of the surface antigen of hepatitis A-IgM were normal in both groups and the antibodies for the antigen of hepatitis A-IgG presented a prevalence of 6% in the exposed group and 9% in the non exposed not being associated with liver abnor-

malities. The individual air concentrations of the solvents were below the environmentally permissible concentrations, except one sample of benzene (1,14 ppm) that was over the allowed limit. The total maximum concentration of the mixture of organic solvents, resulting of the sum of fractions of each organic solvent, was within the allowed limits. In conclusion, obesity and alcohol consumption, and not the occupational factors, seem to be responsible for the alteration in GGT in workers of these Olefin Plants.

Recibido: 18-09-2000. Aceptado: 03-05-2001.

INTRODUCCIÓN

Un solvente es toda sustancia (usualmente líquida) que es capaz de disolverse en otra sustancia, dando origen a una solución uniformemente dispersada. Los solventes pueden ser clasificados como: acuosos a base de agua u orgánicos, a base de hidrocarburos. Según su estructura química básica se clasifican en alifáticos, alicíclicos y aromáticos (1,2) y según su grupo funcional en: halogenados, alcoholes, cetonas, glicoles, ésteres, éteres, ácidos carboxílicos, aminas y amidas. Estos grupos funcionales tienden a determinar sus propiedades toxicológicas, tales como la toxicidad hepática de los hidrocarburos clorinados y las irritantes de los aldehídos (1).

Aunque es posible que todos los solventes orgánicos puedan causar daño hepatocelular en dosis suficientes y en un tiempo suficiente, algunos solventes, especialmente aquellos en cuya estructura química poseen grupos halógenos o nitros son particularmente hepatotóxicos. Otros, como los hidrocarburos alifáticos (cicloparafinas, éteres) ésteres, aldehídos y acetonas) son pobremente hepatotóxicos. Los hidrocar-

buros aromáticos (benceno, tolueno y xilenos) parecen ser débilmente hepatotóxicos evidenciado a través de pocos reportes de posible toxicidad hepática en los trabajadores expuestos (2-7).

Los solventes orgánicos son usados en varias industrias, tales como manufactureras de pinturas, industria del calzado, industria de productos químicos, y en la industria petrolera en general. La hepatotoxicidad de algunos de estos solventes, por ejemplo, del tetracloruro de carbono, cloroformo, trinitrotolueno, tetracloroetano, tricloroetileno y 1,1,1tricloroetano, nitropropano y el bromobenceno están claramente reconocidos en la literatura médica. Se han descrito daños morfológicos como la necrosis y esteatosis producidas por el tetracloruro de carbono, cloroformo, trinitrotolueno, tetracloroetano, tricloroetileno y nitropropano, y cirrosis por trinitrotolueno, tetracloroetano y tetracloruro de carbono (5, 7-10).

El mecanismo de la hepatotoxicidad por los solventes orgánicos es debido al papel que cumple el hígado en el metabolismo de los xenobióticos y su vulnerabilidad a los agentes químicos. Estos químicos,

una vez dentro del organismo, se distribuyen fácilmente, ya que son compuestos liposolubles, que atraviesan las membranas celulares y son absorbidos por los túbulos renales por su condición de liposolubles y no hidrosolubles.

La función del hígado es transformar los xenobióticos de su condición de liposolubilidad en un elemento hidrosoluble para así poder ser excretado por el riñón (1,2). Esta función se realiza a través de dos fases: Fase I, caracterizada por procesos de oxidación y reducción, y una Fase II de reacciones de conjugación con glucurónido, sulfato, glutatión, acetil aminoácidos, o grupos metilos.

Estos procesos de oxido-reducción dependen de un sistema enzimático celular (oxidasa de función mixta), el cual está localizado en el retículo endoplásmico liso presente en el hígado, intestino, pulmón, riñón y piel, aunque su mayor actividad metabólica se cumple en el hígado. La enzima responsable de ese proceso es la Citocromo- P450 II E1, que tiene la propiedad de generar radicales de oxígeno, los cuales constituyen intermediarios electrofílicos que reaccionan con enzimas, y reguladores o proteínas estructurales que conducen a la muerte celular, así como metabolitos reactivos, los cuales pueden unirse covalentemente al glutatión intracelular y a macromoléculas intracelulares lo cual ejerce la acción tóxica, e involucra un sinergismo entre depleción de glutatión intracelular, metabolitos reactivos y radicales de oxígeno.

Todo este proceso conduce a la hepatotoxicidad alterando la función hepática (6,11-15).

A través de estudios epidemiológicos se ha evidenciado que los solventes hidrocarbonados no halogenados comúnmente utilizados, compuestos alifáticos y compuestos aromáticos, tienen escasos efectos hepáticos cuantificables (16). Por otra parte, el incremento del consumo de alcohol, tabaco y medicamentos, agrega confusión sobre el efecto hepatotóxico de los solventes.

El mecanismo de interacción del solvente, alcohol, tabaco y medicamento no está suficientemente claro y puede haber confusión en la interpretación de los resultados en los estudios epidemiológicos que involucren tal interacción. Además, existen otros factores de confusión como la obesidad y la hepatitis viral, de alta prevalencia en el Estado Zulia, Venezuela. Para resolver parcialmente este problema se han realizado estudios que distinguen simultáneamente varias categorías de riesgo potenciales para obtener una referencia categórica que pueda limitar los posibles factores confusores (1-5).

Por lo anteriormente expresado, se planteó como objetivo evaluar la función hepática en trabajadores ocupacionalmente expuestos a solventes orgánicos mixtos (benceno, etilbenceno, tolueno y xileno) en una industria petroquímica para determinar si las alteraciones de la actividad hepática eran debidas a la exposición o a factores de confusión, como la edad, la antigüedad en el puesto de trabajo, obesidad, consu-

mo de alcohol, tabaco y medicamentos hepatotóxicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de corte transversal en 168 trabajadores de una empresa petroquímica del Estado Zulia (Venezuela). Se tomó una muestra no aleatoria de 77 trabajadores (61%), del sexo masculino, con edades comprendidas entre los 20 y 55 años, y edad promedio de 29 ± 7 años, en los puestos de trabajo previamente identificados como de mayor riesgo, por monitoreo ambiental en una jornada laboral completa, expuestos a solventes orgánicos mixtos por un año o más en las Plantas de Olefinas I y II y que realizan actividades como: supervisor de turno y supervisores auxiliares de almacén, operadores de compresores, operadores de refrigeración y fraccionamiento, operadores de hornos y calderas, operadores de efluentes, almacén y servicios.

El grupo no expuesto o control estuvo integrado por 91 trabajadores, de edad promedio de 36 ± 8 años, de las áreas administrativas y panelistas de las mismas Plantas, con características antropométricas similares pero no expuestos a solventes orgánicos mixtos.

En ambos grupos se excluyeron los trabajadores con antecedentes de enfermedades hepáticas, transfusiones sanguíneas y diabetes mellitus.

Evaluación médica

A todos los trabajadores se les realizó una historia ocupacional, que

incluyó sus antecedentes ocupacionales, antigüedad en el puesto de trabajo, antecedentes personales, consumo de alcohol, tabaco y medicamentos hepatotóxicos las últimas dos semanas previas al estudio; además se practicó un examen físico.

Previo a la toma de la muestra de sangre se instruyó a los trabajadores de no ingerir alcohol ni cometer transgresiones dietéticas la noche anterior a la realización de la prueba. Entre las 7:00 a.m. y las 9:00 a.m., se obtuvo de los trabajadores, 10 ml de sangre de la vena cubital; las muestras sin anticoagulante se dejaron en reposo a temperatura ambiente por treinta minutos a una hora, luego fueron centrifugadas para obtener el suero y realizar las pruebas de función hepática: actividades de la aspartato aminotransferasa (AST), la alanino aminotransferasa (ALT), la gamma-glutamilttransferasa (GGT), la fosfatasa alcalina (FA) y la concentración de los ácidos biliares totales (ABT); determinación del antígeno de superficie de la hepatitis B (HbsAg), y determinación de anticuerpos para el virus de la hepatitis A en suero Anti-HAV-IgG y Anti-HAV-IgM.

El método analítico para la medida de enzimas hepáticas fue el recomendado por Ciba-Corning Diagnostic, Corp. Oberling, Ohio, USA y el método cuantitativo enzimático del Laboratorio Sigma Diagnostics (USA) para los ácidos biliares totales. Las pruebas de detección del antígeno de superficie para la hepatitis B (HbsAg) en suero humano

(Auszyme Monoclonal) de Laboratorios Abbot y para la determinación de anticuerpos para la hepatitis A (Anti-HAV) en suero humano, por los métodos de Inmunoensayos enzimáticos cualitativos de la División Diagnóstica de los Laboratorios Abbot. Se utilizó un Espectrofotómetro, automático, Marca CIBA-CORNING, Modelo Express Plus. Se consideraron como anormales las enzimas hepáticas cuando éstas presentaron valores de: AST 48U/L, ALT 49U/L, GGT 53U/L, FA 115U/L y anomalía de los ABT cuando estos fueron 56 micromoles/L.

Monitoreo biológico

Para el monitoreo biológico de la exposición a benceno se realizaron 91 pruebas de fenoles en orina en los trabajadores de operaciones de la planta de Olefinas I y II: 72 en operadores y supervisores (Grupo expuesto) y 19 en panelistas (Grupo no expuesto).

Las muestras de fenoles urinarios se analizaron por el método de microdifusión de Miltown Feldstein (17) y leídas por espectrofotometría en luz visible.

Monitoreo ambiental

Se realizó un muestreo de los solventes en los seis puestos de trabajo con mayor riesgo en la Planta de Olefinas I y cinco de la Planta de Olefinas II, identificados por monitoreos previos, de manera que fueran lo más homogéneos y representativos de la exposición. Se tomaron tres muestras por cada puesto de

trabajo, colectadas de acuerdo a las recomendaciones de la NIOSH (18, 19). Cada una representó una exposición continua de ocho horas de jornada laboral.

Se determinaron las concentraciones de benceno, etilbenceno, tolueno y xileno en el aire, las cuales fueron expresadas en partes por millón (ppm). Se tomaron tres muestras personales de la zona respiratoria por cada puesto de trabajo, y su determinación se realizó por un proceso de toma de muestra con monitores de difusión pasiva 3500 Organic Vapor Monitor, 3M, durante ocho horas de jornada laboral, expresando cuantitativamente la exposición a través de la concentración media ponderada en el tiempo para ocho horas de jornada laboral (CTWA) (18, 19).

El análisis de las muestras del aire se realizó en el laboratorio de Higiene Industrial, a través del método analítico recomendado por la NIOSH mediante cromatografía de gas (17). Se utilizó un Cromatógrafo de gases, Marca APPLIED Automático, Modelo Opticrom Adbned.

Para medir la exposición total del solvente orgánico mixto, se eligió el efecto aditivo para sustancias mixtas por tener efecto toxicológico similar, y se define como la suma de las fracciones de los Valores Límites umbrales (TLV's) de cada solvente, se dividen las concentraciones de los solventes encontrados en el ambiente entre las concentraciones ambientales permitidas de cada solvente. El resultado no debe exceder la unidad, de acuerdo a la recomen-

dación emanada por la Asociación Gubernamental Americana de Higienistas Industriales (A.C.G.I.H.) (20).

Para el análisis estadístico se utilizó el método no paramétrico análisis de varianza de H-Kruskal-Wallis para comparar los grupos, debido a que la distribución de la actividad de las enzimas hepáticas no fue Gaussiana. La prevalencia de las anormalidades de las enzimas hepáticas entre los diferentes grupos fueron analizadas por el test Mantel-Haenszel. El test no paramétrico de correlación de rango de Spearman fue usado para controlar los factores no ocupacionales y evaluar la correlación de la edad, obesidad, consumo de alcohol, consumo de medicamentos hepatotóxicos y consumo de tabaco con las enzimas hepáticas.

RESULTADOS

La prevalencia de las alteraciones de la AST, ALT, GGT y la FA en el grupo no expuesto y expuesto fue de 3% y 5%, 17% y 18%, 28% y 27% y 3% y 5% respectivamente, con una prevalencia total del 4%, 18%, 28%, y del 4%.

Al estratificar la exposición a solventes orgánicos mixtos en tres grupos etarios, no se encontraron diferencias entre ellos. El nivel de la GGT en los no expuestos y expuestos en el grupo etario de 30 a 39 años estuvo por encima de lo normal, siendo mucho mayor en los expuestos. Sin embargo las diferencias no fueron significativas.

Al compararse las actividades de las enzimas hepáticas de los dos grupos, se encontraron todos los parámetros enzimáticos dentro de límites normales, no observándose diferencias estadísticas entre ellas. Al evaluar la antigüedad de los trabajadores en las Plantas Olefinas se observó un aumento de los valores de la GGT en los trabajadores con más de diez años de antigüedad, aunque estadísticamente no fue significativo (Tabla I).

En la Tabla II se presentan los parámetros hepáticos y exposición a solventes orgánicos mixtos según la obesidad y consumo de cigarrillos y medicamentos. Se encontraron valores normales de todas las enzimas, pero con un incremento de sus actividades en los obesos tanto del grupo expuesto como del no expuesto a solventes orgánicos mixtos ($p < 0,05$). Al relacionar la actividad enzimática con el hábito tabáquico en los trabajadores de los dos grupos, se encontró que los valores de la AST disminuyeron en los obesos no fumadores y la ALT aumentó en los obesos no fumadores, la FA fue normal, pero la actividad de la GGT resultó elevada en los no expuestos y no fumadores ($p < 0,05$). Al relacionar el consumo de medicamentos y la exposición, se evidenció un incremento de la actividad de la GGT en los no expuestos que consumen medicamentos ($p < 0,05$) y en los expuestos que no consumen medicamentos ($p < 0,05$).

Por otra parte, a medida que incrementa el consumo de alcohol aumenta la actividad de la GGT ($p < 0,05$) (Tabla III).

TABLA I
ACTIVIDAD DE ENZIMAS HEPÁTICAS Y EXPOSICIÓN A SOLVENTES ORGÁNICOS MIXTOS SEGÚN LA EDAD
Y ANTIGÜEDAD DE LOS TRABAJADORES EN LAS PLANTAS DE OLEFINAS

Edad(Años)	Exposición	n	AST	ALT	GGT	FA
			U/L			
20-29	NO	19	20 ± 1,38 ^a	24 ± 3,21	33 ± 5,74	78 ± 5,05
	SI	47	27 ± 6,19 0,437 ^b	30 ± 4,13 1,469	32 ± 4,13 0,042	80 ± 4,13 0,034
30 - 39	NO	39	28 ± 3,67	44 ± 8,03	59 ± 8,03	80 ± 4,59
	SI	22	29 ± 5,05 0,033	45 ± 7,11 3,343	76 ± 11,24 1,287	77 ± 5,28 0,069
40 - 45	NO	33	24 ± 1,61	33 ± 3,67	48 ± 7,80	84 ± 3,90
	SI	6	20 ± 1,38 1,012	28 ± 2,75 0,790	47 ± 7,11 0,061	76 ± 3,44 1,076
Total	NO	91	25 ± 2,75	36 ± 5,96	49 ± 7,80	81 ± 4,36
	SI	77	27 ± 6,65 0,275	34 ± 5,28 0,090	46 ± 8,26 10,614	79 ± 4,36 0,859
Antigüedad de Expuestos	<10 AÑOS	64	26 ± 5,28	33 ± 4,59	44 ± 7,80	79 ± 4,59
	> 10 AÑOS	13	29 ± 6,65 0,000	41 ± 8,26 1,353	60 ± 10,78 2,961	78 ± 4,13 0,042

n= Tamaño de la muestra.

a= Valor Promedio ± Error Estándar.

b= Prueba de Mantel - Hanszel.

TABLA II
ACTIVIDAD DE ENZIMAS HEPÁTICAS Y EXPOSICIÓN A SOLVENTES ORGÁNICOS MIXTOS SEGÚN LA OBESIDAD, CONSUMO DE CIGARROS Y MEDICAMENTOS

Exposición	Obesidad	n	AST	ALT	GGT	FA
			U/L			
NO	NO	54	23 ± 2,75 ^a	31 ± 5,51	42 ± 6,88	81 ± 4,59
	SI	37	28 ± 2,52	43 ± 6,42	60 ± 8,26	80 ± 4,13
SI			8,534*	8,611*	10,556*	0,071
	NO	48	24 ± 5,74	28 ± 3,44	36 ± 4,82	76 ± 3,90
	SI	29	30 ± 5,28	45 ± 6,88	64 ± 11,01	83 ± 5,05
			5,446*	10,771*	6,913*	3,584*
Hábito Tabáquico^b						
NO	NO	72	26 ± 2,98	28 ± 2,75	57 ± 8,95	80 ± 3,90
	SI	19	22 ± 1,38	38 ± 6,65	47 ± 7,34	82 ± 5,74
SI			8,534*	8,611*	10,556*	0,273
	NO	59	29 ± 6,19	37 ± 5,74	48 ± 8,49	80 ± 4,59
	SI	18	20 ± 1,38	26 ± 3,21	40 ± 7,47	74 ± 3,90
			3,818	6,673*	0,549	0,268
Consumo de Medicamentos						
NO	NO	63	23 ± 1,84	33 ± 4,36	43 ± 7,11	83 ± 4,13
	SI	28	28 ± 4,13	43 ± 8,72	63 ± 8,26	76 ± 4,82
SI			0,250	0,143	7,647	2,547
	NO	47	29 ± 6,65	37 ± 6,19	54 ± 9,86	80 ± 4,82
	SI	30	23 ± 3,21	29 ± 2,98	34 ± 4,13	77 ± 3,90
			3,356	1,432	4,152*	0,307

Obesidad = Índice de Masa Corporal 30 Kg/m. n= Tamaño de la muestra según Prueba de Mantel -Haenszel. b = Hábito tabáquico (1 paquete al día).

a = Valor Promedio ± Error Estándar *P<0,05

TABLA III
ACTIVIDAD DE ENZIMAS HEPÁTICAS Y CONSUMO DE ALCOHOL EN TRABAJADORES
DE UNA PLANTA PETROQUÍMICA

Consumo de Alcohol	n	AST	ALT	GGT	FA
		U/L			
No consumen	12	$25 \pm 2,29^a$	$29 \pm 4,36$	$37 \pm 4,36$	$84 \pm 3,67$
< 20 g/día	122	$25 \pm 4,36$	$35 \pm 5,51$	$44 \pm 6,88$	$79 \pm 4,13$
20 - 30 g/día	10	$23 \pm 1,84$	$35 \pm 5,05$	$52 \pm 7,11$	$82 \pm 3,67$
> 30 g/día	24	$29 \pm 5,05$	$39 \pm 7,57$	$72 \pm 12,16$	$79 \pm 6,65$
		1,571	0,556	7,823*	0,804

n = Tamaño de la muestra.

a = Valor Promedio \pm Error Estándar.

*P < 0,05 según la Prueba de Mantel-Haenszel.

TABLA IV
ACTIVIDAD DE ENZIMAS HEPÁTICAS, CONSUMO DE ALCOHOL Y EXPOSICIÓN
A SOLVENTES ORGÁNICOS MIXTOS

Exposición a Solventes Orgánicos	Consumo de Alcohol	n	U/L			
			AST	ALT	GGT	FA
NO	No consumen	8	24 ± 3,19	25 ± 7,80	39 ± 6,73	79 ± 5,31
	<20 g/día	71	25 ± 1,54	38 ± 3,32	47 ± 3,68	81 ± 2,13
	20 - 30 g/día	6	22 ± 3,33	31 ± 3,06	52 ± 11,88	84 ± 8,60
	> 30 g/día	6	28 ± 4,16	35 ± 9,83	94 ± 24,18	77 ± 15,16
		91	1,211	3,998	5,535*	0,274
SI	No consumen	4	28 ± 6,00	37 ± 1,50	32 ± 12,50	93 ± 8,00
	< 20 g/día	51	26 ± 3,64	31 ± 2,38	40 ± 4,06	77 ± 2,38
	20 - 30 g/día	4	25 ± 5,00	42 ± 16,50	52 ± 21,50	79 ± 2,00
	> 30 g/día	18	29 ± 5,89	40 ± 8,49	65 ± 12,02	81 ± 6,36
		77	1,658	2,373	4,883*	2,928

n= Tamaño de la muestra. a= Valor Promedio ± Error estándar. *P < 0,05 según la Prueba de Mantel - Haenszel.

La Tabla IV muestra que los valores de la GGT fueron mayores tanto en los no expuestos como en los expuestos que consumen más de 30 g/día de alcohol, siendo mucho más elevada en los no expuestos, evidenciándose diferencias significativas.

Por otra parte, al estratificar los resultados de los grupos de acuerdo a la alteración de las enzimas, se observó que el consumo de alcohol fue mayor en los trabajadores que presentaron alteraciones de la GGT independientemente de la obesidad y la exposición a solventes orgánicos mixtos ($p < 0,05$) (Tabla V).

Al correlacionar la edad con las enzimas hepáticas, se observó una correlación positiva y significativa ($p < 0,05$) para las enzimas ALT y GGT. Al correlacionar el consumo de alcohol y la antigüedad de los trabajadores en los puestos de trabajo se encuentra una correlación positiva y significativa para la GGT ($p < 0,05$). El hábito tabáquico con la ALT dio una correlación negativa significativa ($p < 0,05$) (Tabla VI).

Los ácidos biliares totales en suero resultaron dentro del rango normal en ambos grupos. Las determinaciones de anticuerpos para el antígeno de la superficie de la hepatitis B y para el antígeno de la hepatitis A-IgM resultaron normales. Sin embargo, la presencia de anticuerpos para el antígeno de la hepatitis A-IgG resultó en una prevalencia de 9% en el grupo no expuesto y 6% en el grupo expuesto a solventes orgánicos mixtos, no existiendo asociación con las anormalidades de las enzimas hepáticas.

La determinación de fenoles en la orina de los trabajadores expuestos reveló que en 15 (21%) la prueba estaba alterada, mientras que en el grupo control la alteración estuvo presente en 1(15%), no existiendo asociación entre las alteraciones y la exposición a benceno.

En el monitoreo ambiental de los solventes se encontró que la concentración de benceno en una de las muestras (1,41 partes por millón ppm) sobrepasaba la concentración ambiental máxima permisible de 1 ppm de acuerdo a la Norma Venezolana COVENIN 2253-90 (Tabla VII).

Las concentraciones promedio de benceno, tolueno, xilenos, y etilbenceno, determinadas por monitoreo por puesto de trabajo en las Plantas de Olefinas I y II, no sobrepasaron las concentraciones ambientales máximas permisibles de 1ppm de acuerdo a la Norma COVENIN 2253-90 (Tabla VIII).

La concentración total máxima permisible del solvente orgánico mixto, resultado de la suma de fracciones de cada solvente orgánico, se encontró dentro de los límites permisibles, la cual no debe exceder de 1 ppm la suma de las fracciones de los Valores Límites Umbrales que cada solvente representa (Tabla IX).

DISCUSIÓN

Al relacionar la actividad de las enzimas hepáticas con la exposición se observa que los valores de éstas se encuentran dentro de los límites normales. No se encontró asociación entre las alteraciones de las enzimas

TABLA V
CONSUMO DE ALCOHOL Y ALTERACIONES DE LAS ENZIMAS HEPÁTICAS RELACIONADAS CON LA OBESIDAD Y LA EXPOSICIÓN A SOLVENTES ORGÁNICOS MIXTOS

Obesidad	Alteraciones de las Enzimas Hepáticas	n	Consumo de Alcohol (g/día)						
			No Expuestos	Prueba H	n	Expuestos	Prueba H		
NO	AST	NO	54	10 ± 1,63 ^a		47	17 ± 2,62	0,221	
		SI	0			1	10 ± 0,00		
	ALT	NO	48	13 ± 0,72	2,776	44	16 ± 2,11	0,615	
		SI	6	10 ± 5,32		4	32 ± 20,50		
	GGT	NO	44	8 ± 1,35	6,737*	41	15 ± 2,18	0,433	
		SI	10	21 ± 5,69		7	28 ± 12,12		
	FA	NO	52	10 ± 1,66	2,875	47	17 ± 2,62	0,256	
		SI	2	20 ± 0,56		1	6 ± 0,00		
	SI	AST	NO	34	17 ± 6,68	1,120	26	19 ± 4,91	1,576
			SI	3	3 ± 1,73		3	40 ± 20,80	
ALT		NO	27	9 ± 1,54	0,007	19	21 ± 6,43	0,089	
		SI	10	35 ± 22,46		10	22 ± 7,59		
GGT		NO	21	12 ± 3,49	0,792	15	10 ± 4,39	8,007*	
		SI	16	21 ± 8,75		14	34 ± 8,02		
FA		NO	36	10 ± 2,33	2,849	26	19 ± 4,91	2,843	
		SI	1	225 ± 0,00		3	43 ± 18,49		

n= Tamaño de la muestra. a= Valor promedio ± Error Estándar. *P< 0,05 según el Análisis de Varianza de H-Kruskal-Wallis.

TABLA VI
ASOCIACIÓN ENTRE OBESIDAD, CONSUMO DE ALCOHOL, HÁBITO TABÁQUICO,
CONSUMO DE MEDICAMENTOS, ANTIGÜEDAD Y EXPOSICIÓN A SOLVENTES ORGÁNICOS MIXTOS
EN EL PUESTO DE TRABAJO, CON LAS ENZIMAS HEPÁTICAS

Variables Dependientes	Variables Independientes						
	Edad	Obesidad	Consumo Alcohol	Hábito Tabáquico	Consumo Medicamentos	Antigüedad	Exposición Solv. Org.
AST	0,118 ^a (0,1513) _b	0,2906 (0,0002)*	0,0193 (0,8028)	-0,1515 (0,0502)	0,0720 (0,3522)	0,0422 (0,5858)	-0,0406 (0,6000)
ALT	0,1781 (0,0214) *	0,3432 (0,000)*	0,0180 (0,8156)	-0,1896 (0,0143)*	-0,0520 (0,5013)	0,1427 (0,0653)	-0,0232 (0,7647)
GGT	0,2807 (0,0003) *	0,3304 (0,000)*	0,2089 (0,0069)	0,0110 (0,8874)	0,0289 (0,7086)	0,1553 (0,0447)*	-0,0983 (0,2039)
FA	0,0737 (0,3410)	0,0850 (0,2722)	0,0493 (0,5239)	-0,0117 (0,8798)	-0,1216 (0,1160)	0,0134 (0,8625)	-0,0717 (0,3541)

a= Coeficiente de Correlación de Spearman. b = Pro | rs | = 0. n=168. Significativo p < 0,05.

TABLA VII
CONCENTRACIÓN DE SOLVENTES ORGÁNICOS (ppm) Y RANGO,
EN EL AMBIENTE DE TRABAJO

Riesgos Químicos	CAMP*	Planta Olefinas I	Planta Olefinas II
Benceno	1	0,01 - 0,19	0,01 - 1,41
Tolueno	50	0,01 - 0,072	0,01 - 0,33
Xilenos	100	0,01 - 0,02	0,01 - 0,05
Etilbenceno	100	0,01 - 0,03	0,01 - 0,04

* Concentración Ambiental Máxima Permissible, en partes por millón (ppm), Norma COVENIN 2253 - 90.

hepáticas y la exposición; observándose una mayor actividad enzimática de la ALT, GGT y FA en el grupo no expuesto (Tabla I), lo que sugiere que factores no ocupacionales están involucrados en estas alteraciones enzimáticas.

Cuando la actividad enzimática se relacionó con la antigüedad de los trabajadores en las Plantas de Olefinas se observó que los valores de la GGT estaban elevados en los sujetos de más de diez años de antigüedad (Tabla I), teniendo este grupo una edad promedio de 40 ± 2 años, el 54% eran obesos, el 61% consumían medicamentos y el 31% consumían más de 30 g/día de alcohol, factores no ocupacionales que estarían incidiendo en forma aditiva en esta alteración (Tabla III).

Las actividades séricas de las enzimas hepáticas y las concentraciones séricas de los ácidos biliares totales y los fenoles urinarios no están siendo influenciadas por factores ocupacionales. Algunos autores argumentan que la determinación de las concentraciones séricas de los ácidos biliares totales es más espe-

cífica para medir la influencia de los solventes orgánicos mixtos sobre el hígado, que los exámenes convencionales para medir función hepática tales como: AST, ALT, GGT y FA, los cuales son más sensibles (14), sin embargo, los resultados de este estudio demuestran lo contrario. Esto puede obedecer a que los niveles de los solventes orgánicos mixtos estudiados en el ambiente no se encontraban tan altos como para producir alteraciones de este parámetro hepático, siendo factores no ocupacionales los que estarían involucrados en estas alteraciones enzimáticas, como son la influencia del alcohol sobre la GGT (Tablas III y IV), la obesidad (Tabla V), la edad y la antigüedad en el cargo (Tabla VI).

Así las alteraciones de las enzimas hepáticas AST, ALT y GGT están influenciadas por factores de riesgo no ocupacionales, como la obesidad (Tabla II); en el caso de la GGT, está influenciada por el consumo de alcohol, independientemente de la obesidad y la exposición a solventes orgánicos mixtos, (Tabla II, V y VI). Estos resultados coinciden con otros

TABLA VIII
CONCENTRACIÓN AMBIENTAL (ppm) DE LOS SOLVENTES ORGÁNICOS MIXTOS POR PUESTO
DE TRABAJO EN LAS PLANTAS DE OLEFINAS I Y II

Puesto	Benceno		Tolueno		Xilenos		Etilbenceno	
	I	II	I	II	I	II	I	II
Supervisor de Turno	0,046 ^a	0,022	0,010	0,010	0,010	0,015	0,010	0,013
Operador de Hornos y Calderas	0,032	0,094	0,022	0,012	0,015	0,013	0,010	0,015
Operadores de Compresores	0,025	0,060	0,013	0,010	0,010	0,010	0,011	0,010
Operadores de Refrigeración	0,025	0,074	0,016	0,022	0,010	0,010	0,010	0,012
Operador de Efluentes y Servicios	0,028	0,296	0,012	0,061	0,010	0,013	0,010	0,016
Operador de Almacen	0,055	-	0,010	-	0,010	-	0,010	-

a= Valor Promedio.

TABLA IX
CONCENTRACIÓN TOTAL MÁXIMA PERMISIBLE (ppm) DEL SOLVENTE ORGÁNICO MIXTO
POR PUESTO DE TRABAJO EN LAS PLANTAS DE OLEFINAS I Y II

Puesto	Planta de Olefinas I	Planta de Olefinas II
Supervisor de Turno	0,047	0,233
Operador de Hornos y Calderas	0,033	0,095
Operador de Compresores	0,025	0,060
Operador de Refrigeración	0,026	0,075
Operador de Efluente y Servicios	0,029	0,297
Operador de Almacen	0,055	-

La Concentración Ambiental Total Máxima Permissible para los solventes orgánicos mixtos no debe excederse de 1 ppm (suma de las Fracciones de los Valores Límites Umbrales que cada solvente representa).

estudios que han establecido que la obesidad, el consumo de alcohol y ciertos medicamentos producen esteatosis hepática, presentándose estas alteraciones enzimáticas en forma subclínica (3-5, 14) La actividad de la GGT ha sido reconocida como una prueba sensible para detectar colestásis y daño hepatocelular, siendo susceptible a ciertas drogas y al alcohol (4,14).

Otros estudios han reportado que la exposición a bajas concentraciones de solventes orgánicos mixtos por períodos prolongados puede ocasionar esteatosis hepática. Algunos estudios han revelado, después de realizar modelo multivariado para controlar factores no ocupacionales, que la actividad de la GGT está asociada con la severidad de la exposición a solventes orgánicos mixtos (17). Sin embargo, los resultados del presente trabajo revelaron un incremento en la actividad de la GGT relacionada con el consumo de alcohol, independiente de la obesidad (Tabla II), no estando asociada con la exposición a solventes orgánicos mixtos.

Al relacionar la actividad de las enzimas hepáticas con el hábito tabáquico, se encontraron valores enzimáticos normales excepto para la GGT, cuya actividad estuvo elevada en el grupo no expuesto y que no consumía tabaco ($p < 0,05$) indicando que la alteración de la enzima se debe a otros factores, como la edad (valor promedio 36 ± 23 años), la obesidad (37% de los trabajadores) y el consumo de alcohol (87% de los trabajadores con un consumo promedio de 9 ± 12 g/día).

Con respecto al consumo de medicamentos hepatotóxicos en los dos grupos, la actividad de las enzimas hepáticas resultaron normales excepto la GGT la cual se encontró elevada en el grupo no expuesto que consumió medicamentos ($p < 0,05$) mientras que en el grupo expuesto, el valor elevado se observó en los que no consumieron medicamentos ($p < 0,05$). Esto revela nuevamente que otros factores están involucrados en tal alteración en éste último grupo, tales como la obesidad (40% de los trabajadores) y el consumo de alcohol (96% de los trabajadores con un consumo promedio de 23 ± 23 g/día).

Algunas investigaciones han reportado efectos hepatotóxicos por exposición a solventes orgánicos mixtos(6). Cordes y col. demostraron dos casos de hepatitis tóxica después de alta exposición al cloruro de metileno y solventes orgánicos mixtos (6). Chew y col. (21) reportaron en un estudio de 180 trabajadores de dos industrias manufactureras de pinturas, aumento de la actividad de la enzima GGT asociada con la severidad de la exposición a solventes orgánicos mixtos (xileno y tolueno) después de controlar los niveles de consumo de alcohol y otros factores de confusión.

Franco y col. (22) encontraron elevaciones significativas de los ácidos biliares al comparar un grupo expuesto con uno no expuesto a solventes orgánicos mixtos. Ediling y Tayesson (6) hallaron valores elevados de ácidos biliares totales en trabajadores expuestos a estireno y

Sánchez y Fernández-D'Pool (23) concluyeron en un efecto sinérgico hepatotóxico con el alcohol en los trabajadores expuestos a tolueno.

Al correlacionar las variables independientes: edad, obesidad, consumo de alcohol, tabaco y medicamentos, antigüedad en el puesto de trabajadores con variables dependientes, enzimas hepáticas, se comprueba la influencia de la obesidad sobre la AST, ALT y GGT ($p < 0,05$) y el consumo de alcohol sobre la GGT ($p < 0,05$), así como la edad sobre la ALT y GGT ($p < 0,05$) y la antigüedad en el puesto de trabajo sobre la GGT ($p < 0,05$) (Tabla VI).

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 realizado por Sánchez y Fernández-D'Pool (23), quienes sugirieron que había que diferenciar los cambios bioquímicos hepáticos producidos por exposición ocupacional al de origen no ocupacional.

Desde 1988 se ha planteado la controversia, aún no resuelta, acerca de la hepatotoxicidad causada por exposición a solventes orgánicos en sitios de trabajo, analizando los valores de las enzimas séricas. Así trabajadores de imprentas expuestos al tolueno, tuvieron elevación de transaminasas séricas, y/o fosfatasa alcalina al igual que trabajadores de la industria petroquímica (24) sugiriendo que, en este último caso, la exposición ocupacional a los deriva-

dos de petróleo podría inducir la actividad de las enzimas microsomales hepáticas (25).

En este estudio las concentraciones de los solventes benceno, etilbenceno, tolueno y xilenos en el aire de los diferentes puestos de trabajo, así como la concentración total de los solventes orgánicos mixtos, estuvieron por debajo de la concentración ambiental permisible en lugares de trabajo según la Comisión Venezolana de Normas Industriales (26) como se muestra en las Tablas VII, VIII y IX, por lo que no pueden señalarse como responsables de las alteraciones enzimáticas encontradas.

Se concluyó que factores no ocupacionales, tales como obesidad y consumo de alcohol alteran la GGT, por lo que se recomienda la implantación de programas de educación sanitaria con prevención dietética en los trabajadores para disminuir el consumo de grasas y carbohidratos, así como disminuir el consumo de alcohol, con el fin de evitar su efecto nocivo sobre la función hepática.

AGRADECIMIENTO

Este estudio fue posible gracias a la colaboración de la Gerencia, el Departamento Médico y el Departamento de Higiene Industrial de Pequiven.

Un especial agradecimiento a Lic. Lorena Deganutti. Por el procesamiento de las muestras para la determinación de la función hepática.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CASARETT and DOULL'S. Toxicology. Fourth Edition, Pergamon Press, Inc.1991; p. 334-349, 681-715.
2. LADOU J.: Occupational Medicine. Appleton & Lange. Norwalk, Connecticut, San Mateo, California. 1990; p. 359-386.
3. HODGSON M., VAN THIEL D H., GOODMAN-KLEIN A.: Obesity and Hepatotoxins as Risk Factors for Fatty Liver Disease. *Br J Indust Med* 1991; 48: 690-695.
4. SATO A., ENDOH K., JOHANSON G.: Effects of Consumption of Ethanol on The Biological Monitoring of Exposure to Organic Solvent Vapours: a Simulation Study with Trichloroethylene. *Br J Indust Med* 1991; 48:548-556.
5. BURNS C., BOSWELL J., OLSEN G.: Liver Enzyme Activity and Body Mass Index. *J Occup Environm Med* 1996, 38: 1248-1252.
6. ROM W.: Environmental and Occupational Medicine. 2nd ed. Little, Brown and Company. Boston/Toronto/London, 1992; p 843-859.
7. ZENZ C.: Occupational Medicine. Third Edition Mosby Year Book, Inc. St. Luis, Missouri. 1994; p. 1316.
8. HARRISON R.: Medical Surveillance for Workplace Hepatotoxins. *Occupational Medicine: State of the Art Reviews* 1990; 5:515-527.
9. HASCHEK W., ROOUSSEAUX A.: Handbook of Toxicologic Pathology. Academic Press, Inc. San Diego, California. 1990; p.1080.
10. YARDLEY J., ANDERSON D.: The Toxicity of Benzene and Its Metabolism and Molecular Pathology in Human Risk Assessment. *Br J Indust Med*.1991; 48:437-44.
11. TOMENSON J., BARON C., O'SULLIVAN J., EDWARDS J., STOWARD M., WALKER R., FEARNLEY D.: Hepatic Function in Workers Occupationally Exposed to Tetrachloride. *Occup Environm Med* 1995, 52: 508-514.
12. SATO A., NAKJIMA T.: Pharmacokinetics of Solvents Vapors in Relation to Their Toxicity. *Scand J. Work Environ Health*. 1987;13:81-93.
13. SATO A., ENDOH K. Y JOHANSON G.: A Simulation Study of Physiological Factors Affecting Pharmacokinetic Behaviour of Organic Solvent Vapours. *Br J Indust Med* 1991; 48: 342-347.
14. TAMBURRO C. H., LISS G M.: Test for Hepatotoxicity: Usefulness in Screening Workers. *J Occup Med*. 1986; 28:1034-1043.
15. WALLEN M.: Toxicokinetics of Toluene in Occupational exposed volunteers. *Scand J. Work Environ Health*. 1986; 12: 588-593.
16. BAKER E. L. A.: Review of recent research on health effects of human occupational expo-

- sure to organic solvents. *J Occup Med* 1994; 36:1079-1092.
17. NIOSH Occupational Exposure Sampling Strategy Manual. 1977:33-65.
 18. NIOSH Manual of Analytical Methods, and DE. Method P&Cam 327 U.S. Department of Health and Human Service, Publ. (NIOSH). 1980:80-125.
 19. ROMERO C.: Higiene Industrial II. Convenio Corporación Lagoven - ULA. Postgrado Especialización en Ingeniería de Protección Integral. 1995.
 20. American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) Threshold Limits Values for Chemical Substances and Physical Agents (TLV's). Cincinnati: ACGIH; 1999; p. 81-83.
 21. CHEW J.D., NANG J.D., JANG J-P., CHEN Y.Y.: Exposure to Mixtures of Solvents Among Paint Workers and Biochemical Alteration of Liver Function. *Br J Indust Med*. 1991; 48:696-701.
 22. FRANCO G., SANTAGOSTINO G., LORENA M., INBRIANI M.: Conjugated serum acid concentrations in workers exposed to phenol and toluene in the petrochemical industry. *J Occup Med* 1989; 46:141-142.
 23. SÁNCHEZ E., FERNÁNDEZ-D'POOL J.: Funcionalismo Hepático en Trabajadores Expuestos a Tolueno en una Planta Procesadora de Hidrocarburos. *Invest Clín* 1996; 37: 225-270.
 24. LUNDBERG Y., NISE G., HENDERBERG G., HOGBERG M.Y., TERBERE O.: Liver Function Test and Urinary Albumin in House Painters Previous Heavy Exposure to Organic Solvents. *Occup Environm Med*. 1994; 51: 347-353.
 25. PARADOWSKI M., ROCZEK E., THACZ B., DWORNIAK D.: Increase in antipurine clearance in workers exposed to phenol and toluene in the petrochemical industry. *J Occup Med*. 1989; 2:229-237.
 26. Norma Venezolana COVENIN N° 2253-90. Concentraciones ambientales permisibles en lugares de trabajo. Caracas, 1990.