

## Daño hepático en trabajadores expuestos a hidrocarburos

**Carlos Alberto Pérez<sup>a,f</sup>, José Daniel Bosia<sup>b,f</sup>, María Sandra Cantore<sup>c</sup>, Alejandro Chiera<sup>d</sup>, Daniel Ricardo Cocozaella<sup>e,f</sup>, Raúl Eduardo Adrover<sup>e,f</sup>, Silvia Borzi<sup>e</sup> y José Oscar Curciarello<sup>e,f</sup>**

<sup>a</sup>Clinica Médica. Hospital Horacio Cestino de Ensenada. Buenos Aires. Argentina.

<sup>b</sup>Servicio de Gastroenterología. Hospital Mario Larrain-Berisso. Buenos Aires. Argentina.

<sup>c</sup>Diagnóstico por Imágenes. Hospital Horacio Cestino de Ensenada. Buenos Aires. Argentina.

<sup>d</sup>Instituto de Hemoterapia de la Provincia de Buenos Aires. Buenos Aires. Argentina.

<sup>e</sup>Unidad de Hepatología. Hospital Rodolfo Rossi. Buenos Aires. Argentina.

<sup>f</sup>Docente de la Cátedra de Medicina Interna D. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de La Plata. Buenos Aires. Argentina.

### RESUMEN

**FUNDAMENTO Y OBJETIVOS:** Investigar la presencia de hipertransaminasemia, como expresión bioquímica de daño hepático, y correlacionarla con la exposición a hidrocarburos (benceno, tolueno y xileno BTX) en trabajadores de una empresa petroquímica.

**PACIENTES Y MÉTODO:** Se revisaron las historias clínicas de 167 empleados, 95 expuestos (GE) y 72 no expuestos (GNE), y se evaluaron los siguientes parámetros: edad, sexo, antigüedad laboral, índice de masa corporal y pruebas bioquímicas. Se excluyó a los que presentaban hepatopatía previa, diabetes mellitus o ingesta de alcohol > 50 g/día. En los que se halló hipertransaminasemia se realizaron las siguientes pruebas: proteinograma, protrombina, anti-HBc, HBsAg, anti-VHC y ecografía hepática. Tres operarios comprendidos en el GE fueron excluidos, 2 por presentar marcadores séricos de virus de hepatitis B y otro por haber decidido no participar en el estudio; en definitiva, el GE quedó constituido por 92 trabajadores. Se midieron los contaminantes ambientales.

**RESULTADOS:** Veintisiete individuos del GE (29,4%) y uno del GNE (1,4%) presentaron hipertransaminasemia ( $p = 0,001$ ). El resto de las pruebas bioquímicas, hemograma y de los otros parámetros analizados no mostraron diferencias entre ambos grupos. Iguales parámetros se evaluaron entre GE1 (ALAT normal) y GE2 (elevada) sin hallarse diferencias. En la ecografía se halló compatibilidad con hígado graso en 14 (51,9%) de los 27 pacientes del GE2.

Un individuo (1,4%) del GNE presentó alanino-aminotransferasa elevada y ecografía compatible con hígado graso. Los valores de compuestos orgánicos volátiles ambientales resultaron inferiores a las 5 ppm exigidas durante los 9 meses que duró el estudio (benceno 1,5 ppm, tolueno 10 ppm, y xileno 18,5 ppm). La *odds ratio* para desarrollar hipertransaminasemia en el GE fue de 27,7 ( $p = 0,002$ ).

**CONCLUSIONES:** La exposición laboral a hidrocarburos volátiles puede ocasionar daño hepático. El hígado, según nuestros hallazgos, aparece como más vulnerable a los hidrocarburos volátiles que la médula ósea. Estas conclusiones deberían servir para modificar las normas de tolerabilidad ambiental vigentes en las refinerías de Argentina.

### LIVER DAMAGE IN WORKERS EXPOSED TO HYDROCARBONS

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The aim of this study was to investigate the occurrence of hypertransaminasemia (hTAMSemia) as an indicator of liver damage and to establish the association of this hepatotoxicity with exposure to aromatic hydrocarbons (benzene, toluene, and xylene [BTX]) among workers in a petrochemical company.

**PATIENTS AND METHOD:** The medical records of 167 industrial employees, 95 with hydrocarbon exposure (EHCs) and 72 without exposure (NEHCs) were reviewed. Age, sex, number of years employed, body mass index, and biochemical and hematological parameters were evaluated. Employees with previous liver disease, diabetes mellitus, or alcohol intake (> 50 g/day) were excluded. In employees with hTAMSemia, we performed a proteinogram and hepatic ultrasonography and tested blood samples for prothrombin and hepatitis B and C markers. Within this subgroup, 3 workers were excluded (due to serum markers of hepatitis B virus in 2 and refusal to participate in 1), leaving a total of 92 in the EHC group. Finally, the working environment was screened for volatile contaminants.

**RESULTS:** Twenty-seven employees from the EHC group (29.4%) and 1 from the NEHC group (1.4%) had hTAMSemia ( $p = 0.001$ ). The remaining biochemical tests and parameters measured showed no significant differences between the two groups. Comparison between the EHC subgroup of 27 workers showing hTAMSemia and the remainder of the EHC group with normal values (65 workers) revealed no differences in the other parameters measured. Of the 27 workers of the former subgroup, 14 (51.9%) showed ultrasonographic images compatible with a fatty liver.

Correspondencia: Dr. C. Alberto Pérez.  
C/ 4 Bis, 298. 1900 La Plata. Buenos Aires. Argentina.  
Correo electrónico: capvilor@ole.com

Recibido el 9-11-2005; aceptado para su publicación el 30-1-2006.

**One worker (1.4%) in the NEHC group showed hTAMSemia and ultrasonography compatible with fatty liver. The environmental levels of BTX during the 9 months of the study remained below the maximum values permitted by law in Argentina (benzene, 1.5 ppm., toluene 10 ppm and xylene 18.5 ppm). The odds ratio of developing hTAMSemia in the EHC group was 27.7 ( $p = 0.002$ ).**

**CONCLUSIONS: Occupational exposure to aromatic hydrocarbons may cause liver damage. The liver is more vulnerable to these hydrocarbons than bone marrow. These conclusions would argue for a modification of the environmental regulations currently in force within the petroleum refineries in Argentina.**

## INTRODUCCIÓN

Ciertos productos químicos presentes en el ámbito laboral se han considerado tóxicos para el ser humano y para el hígado en particular<sup>1</sup> desde hace varias décadas.

Los hidrocarburos que poseen en su estructura grupos halógenos o nitros son particularmente hepatotóxicos. En cambio, los hidrocarburos aromáticos liposolubles, benceno, tolueno y xileno (BTX), que contaminan habitualmente el ámbito de las refinerías de petróleo, son considerados de baja hepatotoxicidad<sup>2-4</sup>. El hígado, mediante mecanismos de oxidorreducción y conjugación con glucurónido, sulfato, glutatión, acetil aminoácidos o grupos metilo, transforma los hidrocarburos liposolubles en sustancias hidrosolubles capaces de ser excretadas por el riñón.

El proceso reducción de óxido mediado por el citocromo P450 II E 1, presente en el retículo endoplásmico de los hepatocitos<sup>2</sup>, genera radicales electrofílicos que reaccionan con enzimas y proteínas estructurales, conduciendo a la necrosis celular. El citocromo P450 II E 1 también produce metabolitos reactivos que se ligan mediante uniones covalentes al glutatión y a macromoléculas intracelulares produciendo daño hepático<sup>5,6</sup>. Estas alteraciones pueden producir desde una disfunción hepática subclínica hasta una necrosis hepática masiva<sup>7,8</sup>. El grado de daño hepático depende de la dosis, la duración de la exposición y la susceptibilidad individual<sup>9-11</sup>.

Se han realizado varios estudios sobre la afección hepática en personas expuestas a hidrocarburos<sup>2,7,12-14</sup>, pero en el Index Medicus no hallamos publicaciones sobre el tema en Argentina. El objetivo del estudio fue investigar la presencia de hipertransaminasemia, como expresión bioquímica de daño hepático, y su correlación con la exposición laboral a BTX.

## PACIENTES Y MÉTODO

En una refinería de petróleo de la Ciudad de Ensenada (Argentina) trabajan 672 personas, 269 que desarrollan sus tareas en las plantas donde se refina el petróleo resultan directamente expuestas a solventes orgánicos mixtos (BTX) presentes en el ambiente, grupo expuesto (GE), y 403 que no están expuestas a BTX ambiental debido a que desarrollan sus tareas fuera de dichas plantas, grupo no expuesto (GNE). Todos los operarios, tanto los que trabajan dentro de la planta refinadora (GE) como los que desarrollan sus tareas en ambientes no contaminados (GNE), cumplen jornadas de 8 h en turnos rotatorios. La empresa petroquímica, en cumplimiento con las leyes laborales vigentes, realiza periódicamente un

control médico clínico a cada uno de sus empleados. Los resultados de dichos controles se encuentran archivados en el departamento médico de la empresa en las historias clínicas correspondientes a cada operario. Cumpliendo con el diseño del estudio previamente aprobado por los comités de docencia e investigación de los hospitales participantes, se revisaron las 273 historias clínicas (HC) correspondientes a los operarios que cumplimentaron el examen médico laboral obligatorio entre marzo y noviembre de 2002. Fueron excluidos 106 operarios en cuyas HC constaban antecedentes de enfermedad hepática, diabetes mellitus o ingesta crónica de alcohol superior a 50 g/día, para evitar valorar casos de hipertransaminasemia no ocupacional. Por tanto, se incluyó en el estudio a 167 trabajadores, 95 del GE y 72 del GNE. En la totalidad de la muestra se analizaron y compararon los siguientes parámetros: edad, sexo, antigüedad laboral, índice de masa corporal (IMC), hemograma, velocidad de sedimentación globular (VSG), glucemia (VN, 70-100 mg/dl), urea (5-18 mg/dl), alanino-aminotransferasa (ALAT), colesterol (VN, 170-200 mg%) y triglicéridos (VN 120-150 mg%).

Los trabajadores del GE fueron agrupados, según los valores de ALAT, en GE1 (ALAT normal) y GE2 (ALAT elevada). Se consideró como punto de corte para establecer el diagnóstico de hipertransaminasemia la elevación de ALAT por encima del valor normal (40 U/l) de acuerdo con los criterios del NHANES III<sup>15</sup>.

Los trabajadores con ALAT elevada fueron entrevistados para informarles, invitarlos a participar del estudio y obtener su consentimiento de inclusión pertinente. A cada uno de ellos se le realizó una HC diseñada específicamente para este estudio, una ecografía hepática y una nueva extracción de sangre. En la muestra obtenida se repitió la determinación de ALAT y se realizó una electroforesis proteica, tiempo y concentración de protrombina, y se investigó la presencia de antígeno de superficie del VHB (HBsAg), de anticuerpos contra el antígeno core del VHB (anti-HBc), y de anticuerpos contra proteínas estructurales y no estructurales del VHC (anti-VHC-IgG), con equipos comerciales disponibles (ELISA Abbott).

Se midieron los contaminantes químicos orgánicos, BTX, en aire del ambiente laboral utilizando un Equipo Drager Multipack de lectura directa, bomba de aspiración SKC con tubos de carbón activado (técnica de muestreo y análisis NIOSH 1500). Estas determinaciones se realizaron de acuerdo con la Ley de Higiene y Seguridad en el Trabajo<sup>16</sup>.

## Análisis estadístico

Para comparar las medias de las variables continuas de los dos grupos se utilizó el test de la t para muestras independientes. La proporción de pacientes con hipertransaminasemia de cada grupo se comparó con el test de Fisher. Se calculó el riesgo ajustado por edad, colesterolemia, trigliceridemia, IMC y antigüedad laboral, utilizando modelos de regresión logística. El riesgo se expresó como odds ratio (OR). Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

El hemograma, la VSG, la glucemia y la urea en sangre resultaron normales en los operarios de ambos grupos (GNE y GE) y no hubo diferencias en la edad, antigüedad laboral, IMC, colesterolemia y triglyceridemia, entre GNE y GE (tabla I). Fueron excluidos del estudio 3 trabajadores con hipertransaminasemia del GE, 2 por presentar reactividad sérica para marcadores de HBV y 1 porque se autoexcluyó. El GE quedó constituido por 92 operarios.

## Determinaciones en el grupo expuesto ( $n = 92$ )

Se halló ALAT elevada en 27 pacientes (29,4%) de los 92 (tabla I y fig. 1). La medida fue de  $293 \pm 18$  U/l y los valores extremos de 43 y 597 U/l. La OR para desarrollar hipertransaminasemia ajustada por la edad, colesterolemia, antigüedad laboral, IMC y triglyceridemia fue de 27,7 ( $p = 0,002$ ) (con un intervalo de confianza del 95%). La concentración y tiempo de protrombina y la electroforesis proteica fueron normales en todos. No se hallaron

TABLA I. Características de la muestra

	GNE (n = 72)	GE (n = 92)	p
Edad (años)	45,21 ± 7,4	43,11 ± 8,6	0,09
Antigüedad laboral (años)	16,49 ± 7,7	17,57 ± 7,5	0,34
IMC	27,26 ± 4,4	27,48 ± 4,0	0,74
Colesterol, mg%	216,50 ± 44,8	228,18 ± 31,4	0,06
Triglicéridos, mg%	159,46 ± 95,4	179,75 ± 90,6	0,16
Eritrocitos por ml	4.920.000 ± 278.817	4.910.000 ± 285.683	0,79
Leucocitos por ml	7.058 ± 933	6.854 ± 941	0,16
Hemoglobina, g/dl	14,8 ± 0,7	14,6 ± 0,8	0,26
Pacientes con ALAT elevada (%)	1,4	29,4	0,0001

Las cifras expresan valores de media ± desviación estándar.

ALAT: alanino-aminotransferasa; GE: grupo expuesto; GNE: grupo no expuesto; IMC: índice de masa corporal.

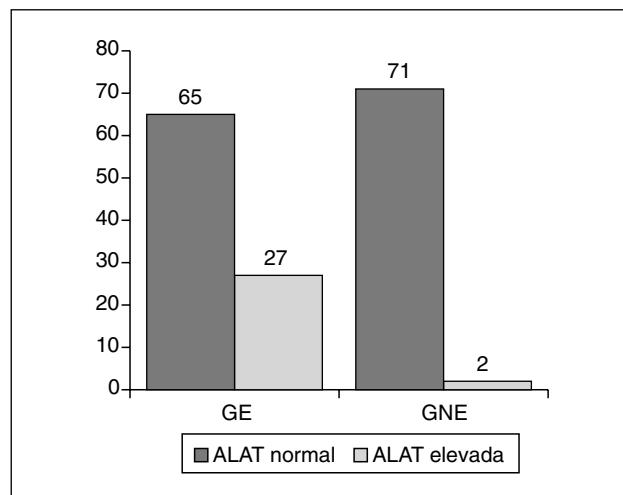


Fig. 1. Distribución absoluta de los trabajadores de ambos grupos según la reactividad de las alanino-aminotransferasas (ALAT).

diferencias en las media de edad, antigüedad laboral, colesterolemia, trigliceridemia e IMC entre GE1 (ALAT normal) y GE2 (ALAT elevada) (tabla II). El anti-VHC y los marcadores de VHB fueron negativos en los 27 operarios (100%) del GE2.

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

### Determinaciones en el grupo no expuesto (n = 72)

Se halló ALAT elevada en 1 de 72 operarios (1,4%). A su vez, en ese operario resultaron normales el tiempo y la concentración de protrombina, la electroforesis proteica y la serología para VHB y VHC fue negativa. Por el contrario, tenía un IMC superior a 30 y en su ecografía se halló aumento de la ecorrespuesta compatible con hígado graso.

### Medición de los contaminantes químicos

Los valores medios hallados en el aire del ambiente laboral fueron para el benceno de 1,5 ppm, para el tolueno de 10 ppm y para el xileno de 18,5 ppm, todos por debajo de la concentración máxima permisible ponderada en el tiempo (CMP): 5 ppm para el benceno y 100 ppm para el tolueno y xileno de acuerdo con la ley vigente en Argentina en el período de realización del estudio.

### DISCUSIÓN

En este estudio se demuestra que los trabajadores de una refinería de petróleo expuestos a BTX tenían la ALAT elevada en una proporción significativamente mayor que los no expuestos (el 29,4 frente al 1,4%), sin que se identificara ninguna otra alteración que justificara esta diferencia. En estos trabajadores se habían excluido otras causas de enfermedad hepática, como la infección crónica por los virus B y C, el uso de fármacos y el consumo excesivo de alcohol, por lo que es razonable considerar que el daño hepático detectado por el aumento de las transaminasas debería ser atribuido a la exposición a los hidro-

TABLA II. Grupo expuesto. Comparación de diferentes variables según los valores de ALAT

	GE1 (ALAT normal), n = 65	GE2 (ALAT elevada), n = 27	p
Edad (años)	44,1 ± 8,6	40,5 ± 7,9	0,07
Antigüedad laboral (años)	17,9 ± 7,4	16,7 ± 7,7	0,48
IMC	27,3 ± 3,9	27,9 ± 4,2	0,50
Colesterol, mg%	230,8 ± 27,9	222,7 ± 40,7	0,28
Triglicéridos, mg%	179,0 ± 95,9	178,9 ± 77,1	0,93

Las cifras expresan valores de media ± desviación estándar.

GE1: grupo expuesto con alanino-aminotransferasa (ALAT) normal; GE2: grupo expuesto con ALAT elevada; IMC: índice de masa corporal.

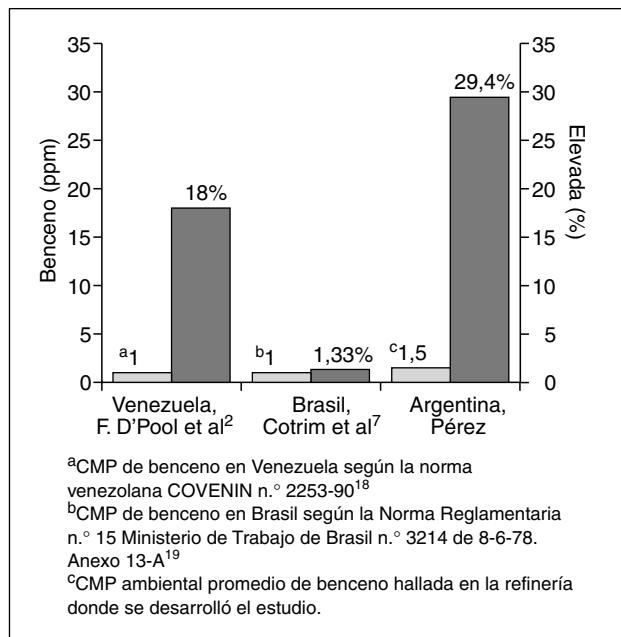


Fig. 2. Porcentaje de pacientes con ALAT elevada en relación con la concentración ambiental de benceno. Comparación de 3 estudios. CMP: concentración máxima permitida.

carburos volátiles, BTX. Además, se demostró en este estudio que las personas expuestas a hidrocarburos volátiles tienen un riesgo de presentar hipertransaminasemia 27,7 veces superior al de las no expuestas.

La existencia de daño hepático por hidrocarburos aromáticos ya había sido descrita anteriormente<sup>2,7,12-14</sup>, incluso en estudios efectuados en industrias en que la concentración ambiental para estos hidrocarburos era más baja que la hallada por nosotros. En nuestro estudio la concentración de benceno fue de 1,5 ppm, mientras que en otros estudios (Fernández D'Pool y Cotrim) fue de 1 ppm. Esto puede explicar la mayor frecuencia de signos de daño hepático hallada en este estudio (29,4%) respecto a las halladas por Fernández D'Pool y Cotrim, del 18,0 y el 1,3%, respectivamente (fig. 2).

Debido a que en nuestro estudio no se realizó biopsia, no se puede establecer el tipo de lesión hepática presente en estos pacientes; no obstante, las alteraciones compatibles con esteatosis halladas en más de la mitad de los operarios del grupo expuesto a BTX con aminotransferasas elevadas estudiados con ecografías, una vez excluido al consumo de alcohol y otras causas de esteatosis como la diabetes, hace suponer que los hidrocarburos producirían enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), tal como se ha descrito recientemente, incluso, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)<sup>7,12</sup> con todas sus implicancias; posible progresión a la cirrosis y desarrollo de hepatocarcinoma.

La presencia de daño hepático en sólo el 29,4% de los operarios expuestos a BTX podría atribuirse a diferencias en la susceptibilidad individual, ya que todos los trabajadores de este grupo estaban expuestos a la misma concentración ambiental de BTX y no hemos hallado diferencias en el tiempo de exposición (antigüedad laboral), pero la

alta tasa de afectados sugiere una toxicidad intrínseca de los hidrocarburos con diferentes grados de exposición entre los que tienen las transminasas altas y normales. La hipertransaminasemia en ausencia de alteraciones hematológicas en los operarios del grupo expuesto de nuestro estudio presenta al hígado como un órgano más vulnerable a la acción de los hidrocarburos volátiles que la médula ósea. Se desprende de nuestras observaciones que habría que tener en cuenta esta mayor susceptibilidad del hígado para ajustar los límites de tolerabilidad de los hidrocarburos volátiles en los ambientes laborales de las refinerías de petróleo. Es de esperar que la concentración de benceno de 0,5 ppm establecida como CMP por una reciente modificación de la normativa<sup>17</sup> en Argentina erradique el daño hepático por BTX en los operarios de las refinerías de petróleo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Key MM. Occupational diseases: a guide to their recognition. US Department Of Health, Education, and Welfare, 1977.
- Fernández-D'Pool J, Orono-Osorio A. Liver function of workers occupationally exposed to mixed organic solvents in a petrochemical industry. Invest Clin. 2001;42:87-106.
- Sato A, Endoh K, Johason 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;48:548-56.
- Burns C, Boswell J, Olsen G. Liver enzyme activity and body mass index. J Occup Environ Med. 1996;38:1248-52.
- Tomenson J, Baron C, O'Sullivan J, et al. Hepatic function in workers occupationally exposed to tetrachloride. Occup Environ Med. 1995;52:508-14.
- Baker E. Review of recent research of health effects of human occupational exposure to organic solvents. J Occup Med. 1994; 36:1079-92.
- Cotrim H, Andrade Z, Parana R, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a toxic liver disease in industrial workers. Liver. 1999;19: 299-304.
- Tamburro C. Chemical hepatitis. Pathogenesis, detection and management. Med Clin North Am. 1979;63:545-66.
- Popper H, Gebber M, Shaffner F, et al. Environmental hepatic injury in man. En: Popper H, Shaffner F, editors. Progress in liver disease. New York: Grune & Stratton; 1979. p. 605-38.
- Zimmerman JH. Hepatotoxicity. Dis Mon. 1993;39:673-788.
- Farrell GC. Liver disease due to environmental toxins in liver disease. En: Farrell GC, editor. Drug-induced liver disease. Edinburgh, London: Churchill Livingstone; 1994. p. 511-5.
- Cotrim H, De Freitas L, Freitas C, et al. Clinical and histopathological features of NASH in workers exposed to chemicals with or without associated metabolic conditions. Liver Int. 2004;24:1-5.
- Michailova A, Kuneva T, Popov T. A comparative assessment of liver function in workers in the petroleum industry. Int Arch Occup Environ Health. 1998;71 Suppl:46-9.
- Sánchez E, Fernández-D'Pool J. Liver function in patients exposed to a toluene in a hydrocarbon processing plant. Invest Clin. 1996;37:255-70.
- National Center for Health Statistics. Reference Manuals and Reports: Manual for Medical Technicians and Laboratory Procedures Used for NHANES III (CD-ROM).. Hyattsville: Centers for Disease Control and Prevention; 1996.
- Ley N.º 19587 de higiene y seguridad en el trabajo, Dto. Reg. 351/79, Anexo III, Capítulo 9. Resolución N.º 444/91-MTSS. «Valores de concentración máxima permisibles para contaminantes químicos».
- Ley N.º 19587 de higiene y seguridad en el trabajo. Modificación del Decreto N.º 351/79-MTSS. Anexo IV. Resolución 295/2003-MTSS. «Introducción a las sustancias químicas»
- Norma Venezolana COVENIN N.º 2253-90. Concentraciones ambientales permisibles en lugares de trabajo. Caracas, 1990.
- Norma Reglamentaria n.º 15 Ministerio de Trabajo de Brasil n.º 3214 del 8-6-78. Anexo 13-A benceno del 20-12-1995.