

20
2 ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Escuela Nacional de Estudios Profesionales
ZARAGOZA

**Estudio Citogenetico en
Trabajadores Expuestos
a Disolventes Organicos**

T E S I S

Que para obtener el Titulo de :

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P r e s e n t a n :

Marcos Vinicio Fuentes Alvarado

Juan Pedro Neria Villanueva



México, D. F.

1989

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

Introducción.	1
Hipótesis.	12
Objetivos.	13
Material y Métodos.	14
Resultados.	23
Discusión.	36
Conclusiones.	45
Resumen.	46
Bibliografía.	47

INTRODUCCION

I.- Antecedentes Históricos y Marco Legal.

El desarrollo de los pueblos ha llevado consigo el uso de sustancias de origen natural que se han empleado en medicina, curtido de pieles, elaboración de telas, fabricación de muebles, etc. Dentro de este grupo de sustancias, los disolventes orgánicos han sido utilizados en sociedades tan antiguas como la egipcia, griega o romana, muchas veces sin conocer sus propiedades tóxicas. Plinio el Viejo en su libro "De la Historia Natural" recopiló observaciones de las condiciones existentes en su tiempo y mencionó los efectos tóxicos de las emanaciones de la esencia de trementina o aguarras. (1)

Durante mucho tiempo no fueron considerados seriamente los conocimientos empíricos que tenían los trabajadores sobre el origen de sus males y la relación con el medio ambiente laboral. Esta correlación se hizo evidente en 1567 cuando Paracelso escribió un trabajo sobre las enfermedades ocupacionales en fundidores y mineros; posteriormente, Bernardino Ramazzini, también llamado padre de la medicina ocupacional, describió intoxicaciones profesionales en su libro "Las Enfermedades de los Obreros". Charles Turner Thackran publicó en 1837 un trabajo que despertó el interés entre médicos y abogados, quienes intentaron

crear leyes que protegieran a los trabajadores, entre los cuales se incluían niños expuestos a sustancias tóxicas, ya que en el mismo se sugería la eliminación de muchos agentes químicos que ocasionaban enfermedades y acortaban la vida. Todo lo anterior contribuyó al desarrollo de la medicina preventiva, con el objeto de mejorar las condiciones laborales que prevalecían durante la Revolución Industrial (1760-1830). (2)

En lo que se refiere a nuestro país, en 1906 los hermanos Flores Magón y Librado Rivera entre otros, señalaron la obligación que tienen los patrones de mantener en condiciones higiénicas y seguras los lugares de trabajo (fábricas, talleres y minas), y de indemnizar al trabajador en caso de algún accidente. (3)

En la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos. fracción XIV del apartado A del artículo 123 a la letra dice: "Los empresarios serán responsables de los accidentes del trabajo y de las enfermedades profesionales de los trabajadores, sufridas con motivo o en ejercicio de la profesión o trabajo que ejecuten; por lo tanto los patronos deberán pagar la indemnización correspondiente, según que haya traído como consecuencia la muerte o simplemente incapacidad temporal o permanente para trabajar, de acuerdo con lo que las leyes determinen. Esta responsabilidad subsistirá aún en el caso de que el patrono contrate el trabajo por un intermediario."; y la fracción XV dice: "El patrón estará obligado a observar, de acuerdo con la naturaleza de su negociación, los preceptos legales sobre higiene y seguridad en

las instalaciones de su establecimiento, y a adoptar las medidas adecuadas para prevenir accidentes en el uso de las máquinas, instrumentos y materiales de trabajo, así como a organizar de tal manera éste, que resulte la mayor garantía para la salud y la vida de los trabajadores, y del producto de la concepción, cuando se trate de mujeres embarazadas. Las leyes contendrán, al efecto, las sanciones procedentes en cada caso." (4).

Y las disposiciones de la Ley Federal del Trabajo sobre Seguridad e Higiene puestas en vigor el primero de mayo de 1978, artículo 132, fracción XVI: "Son obligaciones de los patrones instalar, de acuerdo con los principios de seguridad e higiene, las fábricas, talleres, oficinas, y demás lugares en que deban ejecutarse las labores, para prevenir riesgos de trabajo y perjuicios al trabajador, así como adoptar las medidas necesarias para evitar que los contaminantes excedan los máximos permitidos en los reglamentos e instructivos que expidan las autoridades competentes. Para estos efectos, deberán modificar, en su caso, las instalaciones en los términos que señalan las propias autoridades." (5). Esta ley en general establece las medidas necesarias para prevenir riesgos de accidentes y enfermedades de trabajo y lograr que éste se presente en condiciones que aseguren la salud de los trabajadores.

Actualmente en nuestro país rige el Reglamento General sobre Seguridad e Higiene en el Trabajo publicado por la Secretaría de Trabajo y Previsión. El que tiende fundamentalmente a prevenir

los riesgos de trabajo; promueve el mayor empleo de la medicina y de la ingeniería especializada en este campo; contempla no solo las medidas de seguridad e higiene en las grandes empresas, sino también lo hace en los pequeños centros de trabajo, en donde quienes laboran se encuentran igualmente expuestos a sufrir accidentes o a contraer enfermedades. Pero al mismo tiempo, aprovechando la experiencia acumulada en esta área, se convierte también en un instrumento legal que favorece el aumento de la productividad y, de ese modo, armoniza la protección debida a quienes viven de su fuerza de trabajo. (6)

II.-Los Solventes.

Los solventes son empleados en la industria, ya que poseen propiedades físicas y químicas que permiten dispersar o disolver sustancias de naturaleza orgánica que son insolubles en agua. (7)

Se utilizan principalmente para:

A) Disolver sustancias (grasas, resinas, pinturas, barnices, plásticos y materiales similares).

B) Aplicar recubrimientos.

C) Como materia prima en diversas áreas de producción.

De acuerdo a su estructura química los solventes de uso más común son: hidrocarburos alifáticos, cíclicos y halogenados, alcoholes y glicoles, cetonas y ésteres. Además es importante hacer mención que los solventes casi siempre son empleados en mezclas, como el tiner y la gasolina. (8)

III.-Absorción y Metabolismo.

Independientemente de la familia química a la que pertenezcan, los solventes orgánicos ejercen en mayor o menor grado acción tóxica sobre el Sistema Nervioso, fenómeno explicable si se consideran sus propiedades como disolventes de lípidos. Esto determina la vulnerabilidad del Sistema Nervioso ante estos agentes y su condición de órgano "blanco" cuando los solventes orgánicos penetran en el torrente sanguíneo. (9)

Las principales vías de entrada de los solventes al organismo son la respiratoria y la cutánea; y la ruta de absorción más importante de los solventes aromáticos es por la inhalación de vapores y asperciones. Una vez que penetraron a los pulmones y debido a su liposolubilidad son transportados en la sangre absorbidos por la membrana de las células rojas y lipoproteínas plasmáticas, teniendo una gran tendencia a acumularse en el tejido adiposo, de donde son eliminados a una velocidad muy baja. Parcialmente son eliminados sin sufrir modificaciones por los mismos pulmones en el aire exhalado, a velocidades que están

determinadas por su presión de vapor y concentración en sangre, que a su vez depende de la velocidad de excreción y metabolismo. Su biotransformación se lleva a cabo principalmente en el hígado, en donde los productos metabólicos de excreción son conjugados hidrosolubles de glicina y ácido glucurónico o como ésteres de sulfatos (10). La cuantificación de los metabolitos excretados, concretamente del ácido hipúrico y metilhipúrico, se ha empleado como indicador de la exposición a solventes. (11)

IV.-Los Solventes y la Salud.

Actualmente se sabe que la exposición a solventes orgánicos puede afectar los sistemas hematopoyético, nervioso y respiratorio; tanto en el hombre como en animales de laboratorio.

Sistema Hematopoyético.-La mayoría de los datos experimentales y los de más interés se han estudiado con el benceno. Se han observado como primeros síntomas la reducción en el número de células rojas y blancas de la sangre y deficiencias en el mecanismo de coagulación. La médula ósea presenta evidencia de mielotoxicidad que es hipoplásica, aunque en algunos casos ocurre una proliferación de células rojas más inmaduras y de precursores de leucocitos (12). Las exposiciones continuas con frecuencia resultan en pancitopenia crónica progresiva irreversible (13). En algunos casos se desarrolla una forma más aguda de pancitopenia y ocasionalmente ha sido reportada leucemia aguda o crónica. Se ha

descrito la asociación entre la exposición por períodos prolongados a altas concentraciones de benceno con diversos tipos de leucemias. (14)

En un estudio se reportaron 250 casos de leucemias con exposición crónica al benceno (15) y se sugiere que ésta solo ocurre en individuos susceptibles genéticamente o sólo cuando dicha exposición ocurre conjuntamente con otros productos químicos, físicos o agentes virales. Según Snyder la toxicidad del benceno está directamente relacionada con su velocidad de biotransformación (16) y considera que el metabolismo del hígado juega un papel más importante en el desarrollo de la hemotoxicidad que el de la médula ósea (17). El enlace covalente de los metabolitos del benceno a las proteínas celulares de la médula ósea, es mucho mayor que con las de otros tejidos (18) sugiriendo que la acumulación en la médula ósea de los metabolitos no enlazados generados en el hígado pueden ser la causa de la depresión hematopoyética.

No existe ninguna duda de que la leucemia en el hombre está asociada a la exposición repetida a concentraciones relativamente altas de benceno (19), pero hay discrepancias en lo que respecta a concentraciones bajas (menos de 50 ppm). Los estudios epidemiológicos reportados por Infante (20), Ott (21), Aksoy (22), Wolf (23), y Delzell y Monson (24) han sido interpretados por algunos observadores como sugerentes de que exposiciones a bajas concentraciones (en algunos casos menores a 10 ppm) pueden llevar

a un incremento en la incidencia de leucemias.

Sistema Nervioso.—Aún se desconoce el mecanismo por el cual los disolventes orgánicos producen alteraciones en el sistema nervioso, pero se ha sugerido que tal vez se deba a la interferencia que genera el disolvente en el metabolismo (25). En todo caso, es interesante señalar que los cambios ocurren en el Sistema Nervioso Central y Sistema Nervioso Periférico de manera simultánea. Igualmente puede afirmarse que determinados solventes actúan sobre áreas específicas del sistema nervioso.

El tolueno, por ejemplo, parece limitar su acción tóxica al cerebro y el cerebelo sin afectar el Sistema Nervioso Periférico (26). En relación a los xilenos la evidencia sugiere que no posee acción tóxica crónica sobre el sistema nervioso humano (27). Finalmente el benceno tiene efectos tóxicos sobre el cerebro, médula y los nervios espinales, aunque de menor importancia que el tolueno. Por su afinidad a los órganos ricos en lipoides y al tejido adiposo, tiende a depositarse en éste, de donde se libera muy lentamente lo que explica la persistencia de su acción.

Sistema Respiratorio.—A nivel de vías respiratorias el daño se generaliza por una bronquitis aguda irritativa-inflamatoria (bronquitis industrial), que se caracteriza por tos, irritación local de las fosas nasales y orofaringe, dolor torácico y muchas veces flema serosa. En la exploración clínica se observa alteración de los ruidos pulmonares (estertores) y aumento de la

trama pulmonar en el tórax de torax. De tal manera que existe una predisposición lógica del individuo a una bronquitis producida por bacterias, llegando en algunos casos a ser mixta (vírica y bacteriana). (1)

V.-Antecedentes Mutagénicos.

Existe una preocupación constante por las consecuencias que pueden tener los agentes físicos y químicos producto del desarrollo tecnológico sobre el hombre y los seres vivos. Son muy variadas las vías por las que los agentes pueden afectar a los organismos, pero la mayor parte de los contaminantes que dañan a las células lo hacen a través de cambios químicos que provocan al interactuar con las moléculas de mayor importancia biológica. (25)

El efecto que dichos agentes pueden tener sobre las moléculas del DNA portadoras de la información genética, es quizá más relevante por el papel biológico fundamental que éstas desempeñan. (28)

Los resultados de la interacción de los agentes genotóxicos con el DNA son muy variados; algunos son inmediatos y consisten en lesiones de muy diversa índole, como rupturas, modificación de las bases que lo constituyen, enlaces cruzados con otras moléculas, etc. Estas lesiones pueden producir cambios en la estructura de los cromosomas, y así mismo pueden conducir a que las células se

hagan malignas. (29)

Considerando que algunos solventes están asociados con leucemias y que en algunos casos estas se relacionan con el material hereditario, es que distintos grupos de investigadores se han dado a la tarea de determinar el potencial genotóxico de estas sustancias. Para lograr lo anterior se han apoyado en métodos citogenéticos utilizando diferentes sistemas biológicos.

Entre los parámetros que se consideran a nivel citogenético tenemos: aberraciones cromosómicas numéricas y estructurales, además del intercambio de cromátides hermanas.

Donner (30) expuso ratas a la inhalación de xileno (300 ppm) 6 horas diarias por 5 días a la semana en 18 semanas sin encontrar daño cromosómico en médula ósea.

Tampoco se ha reportado efecto mutagénico en los trabajos realizados con animales tratados con tolueno inhalado o inyectado (31), ni en cultivos de linfocitos humanos tratados in vitro con tolueno. (10)

Finalmente la mezcla de isómeros de xileno ha sido probada en bacterias, cultivos celulares de mamíferos y en animales intactos sin observarse evidencia de actividad mutagénica. (19)

Styles y Richardson (32) expusieron ratas macho de la cepa

Wistar a atmósferas que contenían benceno a 1, 10, 100 y 1000 ppm por 6 horas, observando un incremento significativo en el porcentaje de células con aberraciones cromosómicas.

Según los experimentos realizados en cultivos celulares, en el Hamster chino, Ishidate y Sofuni (33) y Palitti (34) observaron la capacidad del benceno para inducir aberraciones cromosómicas estructurales.

Aunque no existe evidencia de que el benceno produzca poliploidías en cultivos celulares (19), Danford (35) detectó una inducción significativa de aneuploidías en cultivos celulares de hígado de hamster.

Picciano (36) estudiando trabajadores expuestos a benceno observó un incremento en la frecuencia de aberraciones cromosómicas relacionado con la dosis de exposición.

HIPOTESIS

Considerando que:

1.-Existe una estrecha relación entre la exposición a disolventes y alteraciones biológicas.

2.-Se ha demostrado plenamente que la exposición a benceno está relacionada con la aparición de leucemias en seres humanos.

3.-Se conocen sustancias químicas que pueden provocar cáncer, y este puede estar asociado directamente a alteraciones cromosómicas.

4.-En nuestro país no se han realizado suficientes estudios sobre las propiedades genotóxicas de los solventes orgánicos de uso industrial.

Entonces es probable que:

La exposición de trabajadores a diversos disolventes orgánicos altere su material hereditario y esto se manifieste en un incremento en la frecuencia de aberraciones cromosómicas.

OBJETIVOS

Evaluar las propiedades genotóxicas de los disolventes empleados industrialmente para lo cual se realizará:

1.-El análisis cromosómico de trabajadores expuestos a disolventes orgánicos mediante el cultivo de linfocitos de sangre periférica.

2.-Los resultados obtenidos se compararán estadísticamente con los de un grupo testigo.

3.-Determinar qué tipo de relación hay entre las condiciones laborales y los resultados experimentales.

MATERIAL Y METODOS

I.-Generalidades.

El estudio citogenético que se realizó en esta tesis forma parte de un proyecto interdisciplinario en colaboración con el Departamento de Medicina del Trabajo del Instituto Mexicano del Seguro Social. Para fines de interpretación de los resultados, utilizamos algunos de los obtenidos en dicha institución y son los siguientes: la determinación de los ácidos hipúrico y metilhipúrico, biometría hemática, tele de tórax y una prueba psicológica.

El trabajo citogenético se realizó con 25 trabajadores que laboraban como pintores y que estaban expuestos a disolventes orgánicos en una fábrica constructora de carros metálicos para el transporte pesado. En esta empresa existen dos áreas de pintura, carro F y carro T, las cuales se dividen en zonas donde se realizan diferentes actividades relacionadas con el pintado y acabado de los carros, utilizando solventes para posteriormente aplicar varias capas de "primer" y esmaltes. (Figuras 1 y 2).

El estudio citogenético se efectuó en ocho trabajadores del área de carro F, nueve del área del carro T y ocho que laboraban en las dos áreas. A cada uno se les entrevistó con el objeto de obtener

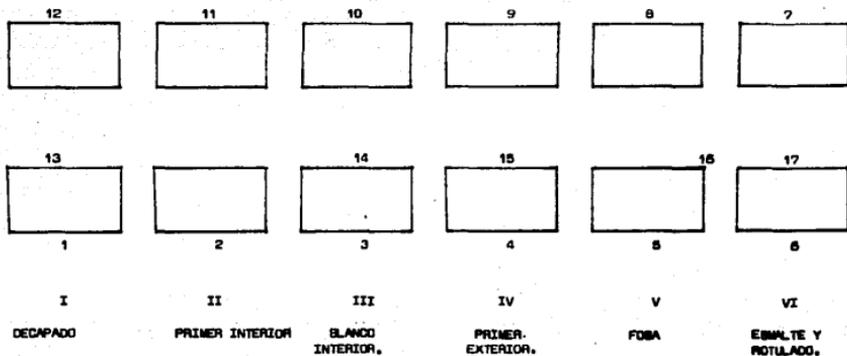


FIGURA 1. ORGANIZACION DEL AREA DE PINTURA DEL CARRO P. LOS PUNTOS DONDE SE REALIZO EL MUESTREO AMBIENTAL SE INDICA CON NUMEROS ARABIGOS.

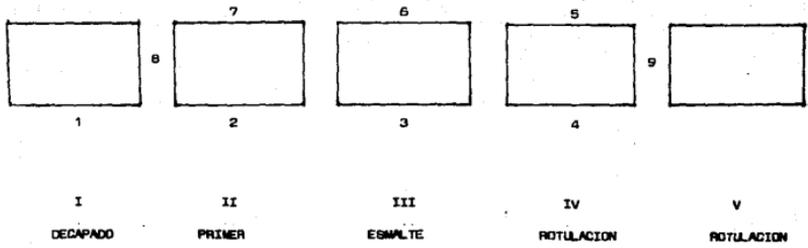


FIGURA 2. ORGANIZACION DEL AREA DE PINTURA DEL CARRO T. LOS PUNTOS DONDE SE REALIZO EL MUESTREO AMBIENTAL SE INDICAN CON NUMEROS ARABIGOS.

información sobre edad, antigüedad en el empleo y en el puesto, equipo de protección que empleaba, hábitos de tabaquismo y etilismo, empleo de fármacos y antecedentes de anomalías genéticas. La jornada de trabajo era de ocho horas, durante la cual el tiempo promedio de exposición es de 275 minutos durante cinco días a la semana.

El grupo testigo formado por 25 individuos del sexo masculino eran clínicamente sanos, sin antecedentes de exposición a disolventes, ni tratamiento con fármacos, por lo menos en los seis meses anteriores a este estudio. Ninguno fumaba o ingería bebidas alcohólicas y no tenían problemas relacionados con alteraciones hereditarias.

II.-Cultivo de linfocitos.

En primer lugar obtener, bajo condiciones estériles, dos mililitros de sangre venosa usando una jeringa heparinizada (0.2 ml. de 100 U.I./ml.).

El segundo paso se efectúa en la campana de flujo laminar. En un frasco se colocan cuatro mililitros de medio MacCoy 5a modificado, un mililitro de Suero Fetal de Ternera, 0.25 ml. de Fitohemaglutinina, 0.2 ml. de solución de antibióticos (Penicilina 0.5 U.I./ml., Estreptomocina 0.5 mg./ml.) y 0.5 ml. de sangre, mezclando las sustancias suavemente.

A continuación se incuba el frasco a 37 grados centígrados por 72 horas, a las 71 horas agregar al cultivo 0.25 ml. de Colchicina (0.02 mg./ml.) volviendo a incubarlo por una hora a la misma temperatura. El contenido de los frascos se centrifuga para colectar las células, estas se resuspenden en una solución de cloruro de potasio (0.075 M) a 37 grados centígrados, dejándolas por 25 minutos, después de centrifugar nuevamente, las células se fijan con una solución de metanol-ácido acético 3:1, repitiéndose dos veces más esta operación. . Acto seguido se preparan las laminillas para su análisis en portaobjetos previamente desengrasados y dejando caer sobre estos dos o tres gotas de la suspensión celular, al secar se procede a la tinción que se realiza con Giemsa al 3% sumergiéndolas durante 10 minutos para posteriormente deshidratarlas con xileno durante 30 minutos y montarlas en resina sintética.

Con el objetivo 10X se observa la preparación para seleccionar las metafases cuya apariencia sugiera una calidad suficiente, estas deben presentar cromosomas separados, cromátides bien definidas y el tamaño adecuado, con base en ésto se analizan las características morfológicas usando el objetivo 100X.

La revisión consiste en analizar 100 mitosis por individuo tanto problema como testigo, buscando las siguientes aberraciones cromosómicas: brechas, isobrechas, aberraciones cromatídicas, aberraciones isocromatídicas, intercambios cromatídicos,

cromosomas dicéntricos, fragmentaciones múltiples, aneuploidías con más de 46 cromosomas, poliploidías, endorreducciones y pulverizaciones.

El trabajo estadístico se efectuó determinando las medias y desviaciones estándar de los parámetros analizados y aplicando la prueba de "t" de Student con una $p=0.05$ para comparar la diferencia entre la población testigo y problema y saber si había significancia.

III.-Determinaciones ambientales de disolventes orgánicos.

En las áreas de pintura de los dos tipos de carro se eligieron puntos de muestreo tomando en cuenta los sitios donde pasan más tiempo los trabajadores, en los cuales se detectaron xileno (en sus tres isómeros) y tolueno, del benceno sólo se encontraron trazas, presentes en el ambiente.

Dentro del área perteneciente al carro F se escogieron 19 puntos de muestreo y para el carro T nueve (Figuras 1 y 2). La captación en estos sitios se efectuó mediante un aparato llamado "Dräger", cuya parte adsorbente es el carbón activado, al cual se fija la sustancia a investigar, que es identificada cualitativa y cuantitativamente, posteriormente, por medio de cromatografía de gases.

IV.-Determinaciones personales de disolventes orgánicos.

Para la realización de estas determinaciones se utilizó un monitor personal que también trabaja con carbón activado que absorbe los gases ambientales que después son identificados por medio de cromatografía de gases. Esta prueba se verificó en ocho trabajadores del carro F y nueve del carro T. El monitor se colocó a la altura del pecho para ejecutar esta medición.

V.-Biometría hemática.

Se hicieron 180 estudios en individuos expuestos, utilizando sangre periférica.

Dentro de este análisis se efectuaron recuentos de elementos formes tales como plaquetas y leucocitos utilizando diluyente para plaquetas y líquido de Turk respectivamente, y conteo posterior en la cámara de Neubauer y observación microscópica de una extensión sanguínea teñida con colorante de Wright.

VI.-Estudio psicológico.

El objeto de esta prueba es valorar el estado de concentración de la persona, a través de la evaluación de la atención y habilidades

perceptivas.

Se utilizó la prueba denominada "Cuadros de Letras", donde los cuadros se forman con columnas y filas de letras; el objeto era localizar en que fila o columna se repiten letras en cada cuadro. En este caso la población testigo estuvo formada por 182 individuos y la problema por 220.

VII.-Estudio de Rayos X de tórax.

Se tomaron placas radiográficas de tórax para analizarlas y descubrir posibles alteraciones de las vías respiratorias bajas y corazón. La población estudiada fue de 20 individuos.

VIII.-Determinación de los ácidos hipúrico y metilhipúrico.

Para esta determinación se trabajó con dos poblaciones, una testigo no expuesta a disolventes orgánicos compuesta por 107 individuos y el conjunto problema objeto de este trabajo integrado por 87 personas. Las muestras analizadas fueron de orina, procesadas con el método de Ogata y colaboradores (52) para estimación espectrofotométrica de las concentraciones. En el grupo expuesto a disolventes se tomaron muestras antes y después de la jornada de trabajo.

Con el fin de comparar resultados se incluyó a otro núcleo de trabajadores expuestos a disolventes orgánicos pero de otras fábricas compuesto de 27 individuos, también se tomaron muestras antes y después de la jornada de trabajo.

RESULTADOS

I.- Aspectos Generales.

La población testigo tuvo una edad promedio de 28.96 ± 2.03 años, clínicamente sanos, sin hábitos de estirismo y tabaquismo, ni antecedentes recientes de exposición a disolventes orgánicos o fármacos. La edad promedio de la población problema fue de 32.72 ± 3.33 años, con una antigüedad promedio de 5.17 ± 1.23 años en el área de pintura y exposición a disolventes orgánicos de 277.5 min/jornada de 8 horas, 5 días a la semana. Ocho trabajaban en el área de pintura del carro F, nueve en el área de pintura del carro T y ocho en el área de ambos carros, 56% eran fumadores y 68% ingerían bebidas alcohólicas, en seis individuos existe el antecedente de que sus conyuges presentaron abortos espontáneos. (Tabla 1).

El equipo de protección consistía fundamentalmente en overol, casco y mascarilla. Esta última sólo se empleaba cuando el trabajador se encontraba pintando.

Los disolventes orgánicos encontrados en el ambiente de las zonas de pintura de los carros F y T fueron xilenos y tolueno, solo se encontraron trazas de benceno. En las Tablas 2 y 3 se muestran las concentraciones de los distintos puntos de muestreo. Los

TABLA No. 1 DATOS GENERALES DE LA POBLACION DE TRABAJADORES EXPUESTOS A DISOLVENTES ORGANICOS.

Far= Fármacos. Ab= Abortos. Tab= Tabaquismo. Alc= Alcoholismo.
 T.Exp= Tiempo de exposición (años). T.Trab= Tiempo de trabajo.
 (años) F= Carro ferroviario. T= Carro tolva. ab= Antibióticos.
 an= Analgésicos. hp= Hipotensivos. 0= No fuma. 1= Ocasional. 2=
 De 1 a 8 cigarrillos al día. 3= De 9 a 20 cigarrillos al día. A=
 Abstinencia. B= Ocasional. C= 1 vez cada 15 días. D= 1 vez cada 8
 días.

No.	Edad	Far	No.Hijos	Ab	Tab	Alc	T.Exp	T.Trab
1F	46	an	3	1	2	C	5.0	8.80
2F	32	---	6	0	1	D	8.0	14.00
3F	53	---	6	2	2	C	8.0	8.25
4F	30	---	4	0	0	B	3.0	3.00
5F	52	---	6	1	3	A	9.0	9.00
6F	26	---	3	0	0	A	8.0	8.00
7F	26	---	2	0	2	B	7.0	9.25
8F	29	---	3	0	2	D	3.0	3.00
1T	32	---	4	0	1	B	5.0	9.50
2T	30	ab	0	0	1	B	4.0	13.50
3T	29	---	0	0	2	D	7.0	10.00
4T	26	---	4	1	3	A	8.0	9.00
5T	30	---	4	0	0	B	7.0	7.00
6T	28	an	3	0	0	B	0.2	0.25
7T	32	---	3	0	0	B	3.0	15.00
8T	26	ab	0	0	2	A	3.0	10.00
9T	20	---	0	0	0	A	0.1	0.12
1	30	---	1	0	2	A	4.0	4.00
2	34	ab	5	1	0	A	2.0	2.00
3	34	ab	4	0	0	D	10.0	10.00
4	34	ab	2	0	0	D	9.0	10.00
5	35	---	3	2	2	B	4.0	4.00
6	42	---	8	1	0	A	2.0	5.30
7	27	---	0	0	1	B	1.5	6.50
8	35	hp	4	0	0	B	8.5	10.00

TABLA No. 2 DETERMINACION DE DISOLVENTES ORGANICOS EN EL AREA DE PINTURA DE CARRO F.

Puntos de muestreo	Xileno (orto, meta, para)		Tolueno	
	mg/m	ppm	mg/m	ppm
1	57.70	13.241	4.215	1.118
2	197.47	45.470	14.530	3.850
3	95.47	21.980	13.730	3.640
4	153.32	35.300	32.148	8.530
5	130.10	29.960	24.500	6.500
6	44.81	10.319	11.320	3.003
7	13.66	3.145	15.330	4.067
8	81.19	18.697	18.460	4.890
9	-----	-----	-----	-----
10	78.64	18.110	24.131	6.400
11	63.53	14.630	14.180	3.760
12	41.21	9.460	-----	-----
13	238.42	54.900	15.970	4.230
14	2891.30	665.840	14.670	3.892
15	68.86	15.860	14.410	3.820
16	61.46	14.153	17.940	4.760
17	1123.07	258.630	148.030	39.280
18	-----	-----	-----	-----
19	-----	-----	-----	-----
X	333.76	76.850	25.570	6.780

Valores normales de los disolventes encontrados: Xileno 100 ppm y 435 mg/m ; Tolueno 200 ppm y 750 mg/m.

TABLA No. 3 DETERMINACION DE DISOLVENTES ORGANICOS EN EL AREA DE PINTURA DEL CARRO T.

Puntos de muestreo	Xileno (orto, meta, para)		Tolueno	
	mg/m	ppm	mg/m	ppm
1	243.82	57.07	-----	-----
2	141.92	32.68	2.805	0.744
3	108.55	24.990	5.913	1.569
4	233.58	53.790	11.235	2.980
5	154.87	35.665	18.080	4.797
6	170.43	39.248	10.392	2.757
7	83.89	19.319	2.863	0.759
8	130.59	30.073	13.432	3.564
9	160.25	36.904	11.172	2.964
X	159.10	36.630	8.43	2.230

Valores máximos permitidos de los disolventes hallados: Xileno 100 ppm y 435 mg/m ; Tolueno 200 ppm y 750 mg/m.

valores permitidos para los disolventes detectados son: Xileno 100 ppm y 435 mg/m; Tolueno 200 ppm y 750 mg/m (52), se observa que sólo en 2 puntos en el área del carro F están elevados los valores para el xileno.

Los niveles contaminantes a los que está expuesto cada trabajador, en particular durante una jornada de 8 horas se muestran en las Tablas 4 y 5. En este caso sólo se hicieron las determinaciones para 17 individuos. Y se establece que en el caso del xileno existen 3 casos en el área del carro F y 1 en la del carro T donde los valores están por arriba de lo permitido.

II.-Citogenética.

En la Tabla 6 se dan los resultados de los distintos tipos de alteraciones citogenéticas encontradas en la población testigo tales como brechas, isobrechas, aberraciones cromatídicas e isocromatídicas, cromosomas dicéntricos y poliploidías. De manera similar al anterior en la Tabla 7 se muestran las aberraciones encontradas en la población problema, en la que además de las mencionadas para los testigos se encontraron intercambios cromatídicos, fragmentaciones múltiples y endorreduplicaciones. En dos casos también se observaron pulverizaciones que no se incluyeron en la Tabla de aberraciones, porque en las laminillas de ambos trabajadores había pocas metafases analizables y su inclusión sin estar distribuidas en toda la población

TABLA No. 4 DETERMINACION DE LAS CONCENTRACIONES DE DISOLVENTES ORGANICOS EN TRABAJADORES DEL AREA DE PINTURA DEL CARRO F.

No.	Xileno (orto, meta, para)		Tolueno mg/m	ppm
	mg/m	ppm		
1F	179.62	41.36	44.44	11.792
2F	485.90	111.89	16.23	4.304
3F	48.23	11.10	-----	-----
4F	37.29	8.58	4.82	1.270
5F	1434.19	330.28	172.25	45.700
6F	1658.80	382.00	181.44	48.146
7F	254.33	58.56	20.80	5.519
8F	50.57	11.64	21.05	5.580
X	518.61	119.42	65.87	17.470

TABLA No. 5 DETERMINACION DE LAS CONCENTRACIONES DE DISOLVENTES ORGANICOS EN TRABAJADORES DEL AREA DEL CARRO T.

No.	Xileno (orto, meta, para)		Tolueno mg/m	ppm
	mg/m	ppm		
1T	202.59	45.654	-----	-----
2T	136.36	31.402	-----	-----
3T	88.57	20.290	4.89	1.29
4T	207.19	47.702	8.43	2.23
5T	211.58	48.720	16.47	4.37
6T	549.53	126.550	21.51	5.70
7T	375.58	86.492	-----	-----
8T	-----	-----	-----	-----
9T	408.63	94.103	6.13	1.62
X	272.50	62.59	11.48	3.04

TABLA No. 6 ABERRACIONES CROMOSOMICAS OBSERVADAS EN LA POBLACION TESTIGO.
SE ANALIZARON 100 MITOSIS POR INDIVIDUO.

B= Brecha. IB= Isobrecha. C= Aberración cromatídica. IC= Aberración isocromatídica. D= Dicéntrico. A+= Células aneuploides con más de 46 cromosomas. P= Poliploidías. TR= Total de rupturas (sin B, IB). CE= Número de células con alteraciones estructurales. E+N= Total de alteraciones estructurales más numéricas. TA= Total de células alteradas (estructurales más numéricas).

Nº	B	IB	C	IC	D	A+	P	TR	CE	E+N	TA
1	5	1	0	0	0	0	0	0	6	6	6
2	1	1	2	0	0	0	0	2	4	4	4
3	2	0	1	0	1	1	1	3	2	6	4
4	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
5	2	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2
6	2	0	1	0	0	1	0	1	3	4	4
7	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
8	1	0	1	1	0	0	0	3	3	3	3
9	1	1	1	2	0	0	0	5	5	5	5
10	1	1	0	0	0	1	0	0	2	3	3
11	1	0	0	0	0	1	0	0	1	2	2
12	2	0	0	0	0	1	0	0	2	3	3
13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
15	2	0	0	0	0	1	0	0	2	3	3
16	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1
17	1	0	0	0	1	0	0	2	2	2	2
18	1	0	0	0	0	1	0	0	1	2	2
19	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
20	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1
21	1	0	1	0	0	0	0	1	2	2	2
22	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1
23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25	1	0	0	0	0	1	0	0	1	2	2
25	26	5	9	3	2	10	1	19	43	56	54

TABLA No. 7 ABERRACIONES CROMOSOMICAS OBSERVADAS EN LA POBLACION DE TRABAJADORES EXPUESTOS A DISOLVENTES ORGANICOS. SE ANALIZARON 100 MITOSIS POR INDIVIDUO.

F= Carro ferroviario. T= Carro tolva. B= Brecha. IB= Isobrecha. C= Aberración cromatídica. IC= Aberración isocromatídica. IT= Intercambio cromatídico. D= Dicéntrico. Fm= Fragmentación múltiple. A+= Células aneuploides con más de 46 cromosomas. P+E= Poliploidías más endorreduplicaciones. TR= Total de rupturas (sin E, IB,F). CE= Número de células con alteraciones estructurales. E+N= Total de alteraciones estructurales más numéricas. TA= Total de células afectadas (estructurales más numéricas).

No	B	IB	C	IC	IT	D	Fm	A+	P+E	TR	CE	E+N	TA
1F	9	5	5	2	0	0	0	1	1	9	17	13	19
2F	9	2	0	7	2	0	0	1	0	20	17	21	18
3F	7	0	10	5	0	1	0	0	0	22	17	23	17
4F	5	1	2	5	0	2	0	0	0	16	13	15	13
5F	5	1	2	2	0	1	0	1	0	8	10	12	11
6F	3	2	4	3	0	1	0	0	0	12	12	13	12
7F	3	1	8	1	0	0	0	1	1	10	12	15	14
8F	4	3	3	1	1	1	0	2	1	10	10	16	13
1T	4	2	2	1	0	0	0	1	0	4	6	10	9
2T	9	1	6	5	0	3	0	1	0	22	13	25	24
3T	1	2	3	4	0	0	0	1	3	5	7	11	11
4T	1	0	2	2	0	0	0	0	4	2	2	7	6
5T	5	0	2	2	0	1	0	1	6	4	3	15	15
6T	1	1	3	4	0	0	0	0	0	5	6	6	5
7T	3	2	2	2	0	1	0	1	0	6	8	9	9
8T	4	0	3	7	1	0	0	0	0	12	11	11	11
9T	3	2	3	4	0	0	0	0	0	9	6	9	8
1	1	1	4	3	0	0	0	0	0	10	7	9	7
2	3	1	1	0	0	1	2	2	3	15	12	19	17
3	5	0	5	1	0	0	0	1	3	7	11	15	15
4	4	1	3	2	0	1	0	0	3	9	11	14	14
5	1	0	0	2	0	0	0	0	2	4	3	5	5
6	6	6	0	0	0	0	0	0	1	0	9	13	10
7	0	0	2	2	0	0	0	0	0	2	2	2	2
8	3	1	3	4	0	0	0	1	0	5	8	9	9
25	99	35	77	77	4	13	2	15	28	225	252	327	295

incrementaría la anomalía encontrada.

Los resultados del número de aberraciones cromosómicas totales encontradas en cada individuo, así como los niveles de contaminantes a los que están expuestos se indican en las Tablas 8 y 9. El análisis estadístico en que se comparan los resultados de los distintos parámetros de las dos poblaciones se observan en las Tablas 10 y 11.

Con estos datos podemos concluir que en la mayoría de las anomalías aparece significancia estadística, lo que indica que en la población problema sí se encuentran incrementadas las aberraciones de los cromosomas.

III.-Estudios de Laboratorio, Bioquímicos y de Gabinete.

Se cuantificaron el ácido hipúrico y el ácido metilhipúrico utilizándose para este caso 3 poblaciones: una testigo, la población expuesta a disolventes orgánicos objeto de este estudio (población problema o población 1) y una población integrada por trabajadores expuestos pero que laboraban en otra industria (población 2). Se realizaron mediciones antes y después de la jornada de trabajo, para cada uno de los 2 ácidos y de la suma de ambos. En la población problema sólo se determinó la suma de los ácidos.

TABLA No. 8 CUANTIFICACION DE LOS DISOLVENTES ORGANICOS Y DE LAS ABERRACIONES CROMOSOMICAS EN LA POBLACION EXPUESTA EN EL AREA DE PINTURA DEL CARRO F.

No	Xileno(orto,meta,para)		Tolueno		Aberraciones
	mg/m	ppm	mg/m	ppm	
1F	179.62	41.36	44.44	11.79	23
2F	485.90	111.89	10.23	4.30	21
3F	48.23	11.10	-----	-----	23
4F	37.29	8.58	4.82	1.27	15
5F	1434.19	334.28	172.25	45.70	12
6F	1658.80	382.00	181.44	48.14	13
7F	254.33	58.56	20.80	5.51	15
8F	50.57	11.64	21.05	5.58	16
X	518.61	119.42	65.86	17.47	17.2

TABLA No. 9 CUANTIFICACION DE LOS DISOLVENTES ORGANICOS Y DE LAS ABERRACIONES CROMOSOMICAS EN LA POBLACION EXPUESTA EN EL AREA DE PINTURA DEL CARRO T.

No	Xileno(orto,meta,para)		Tolueno		Aberraciones
	mg/m	ppm	mg/m	ppm	
1T	202.59	46.65	-----	-----	10
2T	136.36	31.40	-----	-----	25
3T	88.57	20.29	4.89	1.29	11
4T	207.14	47.70	8.43	2.23	7
5T	211.58	48.72	16.47	4.37	15
6T	549.53	126.55	21.51	5.70	6
7T	375.58	86.49	-----	-----	9
8T	-----	-----	-----	-----	11
9T	408.63	94.10	6.13	1.62	9
X	272.42	62.73	11.48	3.04	11.7

TABLA No. 10 ANALISIS ESTADISTICO EN LA POBLACION DE TRABAJADORES EXPUESTOS A DISOLVENTES ORGANICOS Y EN LA POBLACION TESTIGO. LOS RESULTADOS DE LAS ALTERACIONES CROMOSOMICAS INDICAN LA MEDIA \pm EL ERROR ESTANDAR.

TR= Trabajadores. TS= Testigos. GL= Grados de libertad. Tc= "T" calculada. Tt= "T" de tablas. SIG= Significancia con la "T" de Student, $p= 0.05$.

	TR	TS	GL	Tc	Tt	SIG
Personas	25	25				
Células	2500	2500				
Brecha	3.96 \pm 1.02	1.04 \pm 0.41	32.14	5.27	2.04	SI
Isobrecha	1.40 \pm 0.60	0.20 \pm 0.16	27.67	3.86	2.05	SI
Aberración cromatídica	3.08 \pm 0.93	0.36 \pm 0.22	26.96	5.65	2.05	SI
Aberración isocromatídica	2.16 \pm 0.80	0.12 \pm 0.17	20.37	4.96	2.08	SI
Intercambio cromatídico	0.16 \pm 0.18	0.00 \pm 0.00	24.00	1.70	2.06	NO
Dicéntrico	0.52 \pm 0.30	0.08 \pm 0.10	30.29	2.69	2.04	SI
Fragmentación múltiple	0.08 \pm 0.16	0.00 \pm 0.00	24.00	1.00	2.06	NO
Células aneuploides con más de 46 cromosomas	0.60 \pm 0.25	0.40 \pm 0.19	46.57	1.26	2.01	NO
Poliploidías más endorreducciones	1.12 \pm 0.74	0.04 \pm 0.08	24.60	2.88	2.06	SI
Total de rupturas	9.00 \pm 2.00	0.70 \pm 0.40	26.07	8.03	2.05	SI
Células con alteraciones estructurales	10.08 \pm 1.91	1.72 \pm 0.60	29.13	8.33	2.04	SI
Total de alteraciones estructurales más numéricas	13.08 \pm 2.29	2.24 \pm 0.67	28.43	9.10	2.04	SI
Total de células alteradas	11.80 \pm 1.96	2.12 \pm 0.62	29.59	9.47	2.04	SI

TABLA No. 11 RESUMEN DE LAS OBSERVACIONES CITOGENETICAS DE LAS POBLACIONES PROBLEMA Y TESTIGO

NP= Número de personas. NC= Número de células. A. Estruct.= Alteraciones estructurales. A. Num.= Alteraciones numéricas. C. Afec.= Células afectadas. R. Célula= Ruptura por célula.

	NP	NC	A. Estruct.	A. Núm.	C. Afec.	R. Célula
Problema	25	2500	11.36 ± 5.83	1.12 ± 1.64	11.20 ± 4.73	0.090 ± 0.05
Testigo	25	2500	1.80 ± 1.60	0.04 ± 0.20	1.76 ± 1.56	0.007 ± 0.01

TABLA No. 12 CUANTIFICACION DE LOS CONTENIDOS URINARIOS DEL ACIDO HIPURICO Y ACIDO METILHIPURICO

X= Media. ee= Error estandar. n= Número de individuos. Población 1= Trabajadores expuestos a disolventes orgánicos estudiada. Población 2= Trabajadores expuestos a disolventes orgánicos de otras industrias.

	Testigo	Poblacion 1		Poblacion 2			
	X ± ee mg/ml n= 107	X ± ee mg/ml n= 87	Antes de la jornada	Después de la jornada	Diferen cia	X ± ee mg/ml n= 27	
	Antes de la jornada	Antes de la jorna da	Después de la jornada	Diferen cia	Antes de la jornada	Después de la jornada	
Ac. Hi púrico	.1 ± 0.008				.4 ± 0.01	1.1 ± 0.03	0.608
Ac. Me tilhi- púrico					.3 ± 0.00	.7 ± 0.00	0.394
Ac. Hi púrico + Ac.- Metil- hipúri co		0.7 ± 0.1	1.3 ± 0.1	0.57	.7 ± 0.08	1.7 ± 0.2	1.07

Al comparar los valores de las sumas entre las poblaciones 1 y 2 se observa que los resultados son casi iguales antes de la jornada pero al final de ésta los resultados son más altos en la población 2. (Tabla 12).

Otro exámen que se efectuó a los trabajadores expuestos a disolventes orgánicos fue la biometría hemática donde se observó que el 45% eran normales, 13.8% presentaban plaquetopenia, 1.1% leucopenia, 18.3% leucocitosis, 14.4% neutrofilia de segmentados y 17.2% incremento de células en banda, como se muestra en la Tabla 13.

También se tomaron placas radiográficas de tórax, en la población estudiada, los resultados se muestran en la Tabla 14 donde se observa que el 90% presenta aumento de la trama broncovascular, 85% opacidades irregulares, sólo el 5 % fue normal.

Por otro lado, se realizó una prueba psicológica denominada "Cuadros de Letras", que sirve para determinar la concentración y atención. Esta revela que la población expuesta a disolventes orgánicos se ve afectada en la atención y habilidades perceptivas, pues estas disminuyeron.

TABLA No. 13 RESUMEN DE LAS BIOMETRIAS HEMATICAS EFECTUADAS A 180 DE LOS TRABAJADORES DEL AREA DE PINTURA.

Observaciones	No. de casos	%
Plaquetopenia	25	13.8
Leucopenia	2	1.1
Leucocitosis	33	18.0
Segmentados	26	14.4
Bandemia	31	17.2
Coaguladas	6	3.3
Normales	81	45.0

TABLA No. 14 RESULTADOS DE LAS RADIOGRAFIAS TORAXICAS DE TRABAJADORES DEL AREA DE PINTURA. SE ESTUDIARON 20 CASOS.

Patologia	No. de casos	%
Aumento de la trama broncovascular	18	90
Opacidades irregulares	17	85
Calcificaciones	2	10
Cardiomegalia	2	10
Normal	1	5

DISCUSION

Es un hecho conocido que existen algunas sustancias químicas que son capaces de alterar la información existente en los cromosomas por sus propiedades fisicoquímicas, alterando la estructura original de la doble cadena del DNA, produciendo cambios que pueden ser estructurales o numéricos y que son susceptibles de ser identificadas por métodos citogenéticos (37). Trataremos en seguida de explicar estas alteraciones estructurales y numéricas (25,29)

A) Brecha, se observa en una de las cromátides como una región no teñida de tamaño igual o menor del grosor de la cromátide. Se debe probablemente a la desespiralización del material genético después de la replicación.

B) Isobrecha, es una brecha que se presenta en ambas cromátides, la desespiralización ocurre antes de la replicación.

C) Ruptura cromatídica, se observa como una región de la cromátide separada del resto de la misma de tal forma que la separación es mayor al ancho de la cromátide, o bien se presenta como un fragmento independiente.

D) Ruptura isocromatídica, es una ruptura que se presenta en ambas cromátides hermanas y cuya descripción es similar a la ruptura cromatídica sólo que por duplicado.

E) Intercambio cromatídico, son rearrreglos que sufren los cromosomas al reunirse fragmentos de rupturas que no involucran a los centrómeros.

F) Cromosoma dicéntrico, es un cromosoma que presenta 2 centrómeros y puede originarse por rompimientos en 2 cromosomas y la posterior reunión de las regiones pericéntricas dando por resultado un cromosoma con 2 centrómeros y 2 fragmentos cromatídicos sin centrómero.

G) Fragmentación múltiple, se considera así cuando ocurren más de 10 rupturas del material genético en una metafase.

H) Aneuploidía, se refiere a un número anormal de cromosomas en una célula, originado por un exceso o disminución en el número normal de cromosomas.

I) Poliploidías, existe cuando el genoma completo de la célula está presente más de 2 veces dando juegos cromosómicos de $3n$, $4n$, $5n$ y mayores.

J) Endorreduplicación, se presenta cuando no hay separación de las cromátides hermanas después de la replicación quedando las 4

cromátides adheridas al centrómero, observándose el material genético íntegramente multiplicado por 2.

El efecto que producen las sustancias químicas sobre el material hereditario puede ser explicado a partir de sus propiedades. Se han clasificado 5 grupos en función de sus características fisicoquímicas; los cuales son (25):

I.-Análogos de Bases: Son sustancias cuya estructura química es muy cercana a la de las bases del DNA y se puede esperar que sean incorporados en el mismo sin destruir su capacidad para replicarse, siendo un ejemplo de estos el 5-bromouracilo.

II.-Sustancias cuya acción química altera las bases púricas y pirimídicas de los ácidos nucleicos: estos agentes químicos reaccionan directamente con las bases y hacen que cambien sus propiedades de apareamiento, un representante de estos agentes es el ácido nitroso, el cual actúa desaminando todas las bases nitrogenadas menos la timina.

III.-Agentes que eliminan directamente las bases: Se trata de agentes químicos que pueden reaccionar con las bases, cambiando sus propiedades de apareamiento, favoreciendo de esta manera una transición o una transversión; tenemos como ejemplo al metano sulfonato de etilo, que se combina con la guanina provocando la formación de etilguanina, la cual se aparea con timina favoreciendo la transición G-C a A-T. El complejo base-agente así

formado se hidroliza fácilmente originando la pérdida de la base. Para esto debemos recordar que la transición se define como el cambio de un par de bases púricas por otro par de bases púricas o de un par de bases pirimídicas por otro par de bases pirimídicas y que la transversión es el cambio de un par de bases púricas por un par de bases pirimídicas o viceversa.

IV.-Sustancias que en forma indirecta producen eliminaciones o inserciones de pares de bases: se ha experimentado con el grupo de las acridinas, específicamente con la proflavina y se observó que al insertarse a la cadena simple del DNA alarga la distancia entre dos bases vecinas. Si se intercala en el filamento plantilla ocasionará una inserción al ganarse un par de bases, o bien si lo hace en el filamento complementario provocara una eliminación al perderse un par de bases. Definiremos como eliminación a la pérdida de un par de bases y a la inserción como la introducción de un par de bases. También existe la inversión que se designa como el cambio en el orden de los pares de bases del DNA original.

V.-Sustancias que actúan sobre el huso acromático: estas estimulan una partición desigual de los cromosomas entre las células hijas, lo cual es conocido como no disyunción, que puede ocurrir en la meiosis o en la mitosis y es debida al transtorno en la formación y función del sistema de fibras del huso acromático. La sustancia química representativa que produce este tipo de alteración es la colchicina.

En este trabajo pudimos observar que los trabajadores expuestos en ese momento a la mezcla de diversos disolventes (de los cuales sólo se identificaron el tolueno y los isómeros del xileno), presentaban incremento en el número de aberraciones cromosómicas. Existen antecedentes de que toda la población de trabajadores estudiada ha estado expuesta a benceno en distintas épocas, durante el tiempo que lleva de trabajar en la empresa, ya que es conocido que el tiner y las pinturas pueden incluir en su composición a este disolvente. No obstante se desconocen el tiempo y las concentraciones de benceno a las que estuvo expuesta la población de pintores.

Para explicar la elevada frecuencia de alteraciones cromosómicas en los trabajadores sugerimos como idea principal la siguiente:

La población de trabajadores durante el proceso de producción está expuesta a muchos agentes químicos ya que en un paso utilizan solventes (tiner, 59, S186, S121, dioxida, xilol, etc.) los cuales por lo general contienen benceno, tolueno, metanol y acetona entre otros elementos, estos son usados en el decapado y para preparar y rebajar pinturas las cuales pueden ser esmálticas y epóxicas. Las pinturas se componen de resinas, solventes (principalmente benceno), pigmentos orgánicos o minerales y epóxidos comunmente.

La exposición a todos estos agentes químicos puede ser la responsable del incremento de aberraciones cromosómicas ya sea

solos o en unión de otros pues las investigaciones indican que su acción es individual o potenciada por la presencia de otras sustancias químicas. También es posible que el daño se deba a que los mecanismos de detoxificación se distraigan en eliminar a estos agentes y dejen actuar a otras sustancias que son las que causan directamente el daño.

De manera particular el daño cromosómico se puede deber al efecto del tolueno y los xilenos ya que en su ruta metabólica producen por oxidación ácido benzóico y ácido toluóico, respectivamente, los cuales son menos reactivos que los metabolitos del benceno para finalmente combinarse con glicina y ser eliminados como ácido hipúrico el tolueno y ácido metilhipúrico el xileno. Lo anterior puede provocar que los mecanismos de detoxificación del organismo se utilicen para eliminar estos disolventes y dejen actuar a otros compuestos a los que este expuesto el individuo estudiado.

El efecto del tolueno y los xilenos sobre sistemas biológicos experimentales ha sido objeto de muchos trabajos. La actividad del tolueno se ha investigado en *Bacillus subtilis* presentándose bloqueo en la iniciación de la síntesis de DNA (38), en ratas expuestas ya sea por inhalación (160 ± 42 mg/m³) (39) y (0.8 g/kg/día) (40) o por inyección (1 g/kg/día por 12 días) (41) existió aumento de aberraciones cromosómicas como brechas y rupturas. Se estima que 0.8 g/kg/día de tolueno induce la misma frecuencia de daño cromosómico en ratas que 0.2 g/kg/día de benceno (39). En cuanto a los xilenos, sólo en un trabajo con

Drosophila observaron una baja inducción de recesivos letales por los isómeros de xileno grado técnico (también esta presente en este tipo de reactivo el etilbenceno) (31).

No existe en la literatura reportes de trabajos hechos con mezclas de tolueno y xilenos.

También existe la posibilidad de que el incremento en las alteraciones cromosómicas se deba de manera indirecta al benceno ya que sus metabolitos tienen una alta actividad mutagénica. La vía metabólica inicia con la formación de un óxido del benceno, epóxido muy reactivo, el cual es transformado en fenol, catecol e hidroquinona para finalmente combinarse con glicina y eliminarse por vía urinaria.

El efecto dañino del benceno ha sido probado por varios investigadores, algunos trabajaron con ratas encontrando lesiones cromatídicas después de inyecciones subcutáneas de 2 ml/kg (42) y 1 g/kg/día (41) e incremento en el daño cromosómico (10), estudios con hamsters mostraron inducción de aberraciones estructurales cromosómicas en células expuestas (de pulmón a 1100 µg/ml y de ovario a 100 µg/ml) (34) (35) y aneuploidías en hígado (62.5 µg/ml) (36), en cultivos de linfocitos humanos a concentraciones de $2.2 \times 10^{-5}M$ a $2.2 \times 10^{-3}M$ (43) (44) y 9-88 µg/ml (45) se detectaron aberraciones cromosómicas y en personas expuestas existen reportes de alteraciones estructurales y numéricas. (46, 47, 48, 49, 50)

Por lo anterior es factible que las lesiones cromosómicas sean causadas por la potenciación del efecto del benceno debido a la presencia del tolueno y los xilenos, siendo así desviados los mecanismos de detoxificación.

Respecto a la combinación de benceno y tolueno existe un trabajo que indica que sus actividades clastogénicas son aditivas cuando se administran por inhalación a ratas. (51)

Nuestros hallazgos concuerdan con aquellos autores que indican la existencia de actividad nociva para el material genético causada por la exposición a solventes (20,21,22,23), pues se observa un incremento estadísticamente significativo del daño cromosómico con respecto a los controles.

Es importante hacer notar que el monitoreo ambiental es representativo de las condiciones de producción de ese momento ya que este es un proceso dinámico, por lo tanto no podemos asegurar que los niveles de los solventes siempre estén por debajo de los límites permitidos.

Aunque los individuos muestreados son aparentemente sanos, los estudios de gabinete indican que tienen alteraciones de varios tipos sobre todo de conducta, que se hizo patente al realizar las entrevistas.

De lo anterior se desprende la necesidad de realizar estudios que nos permitan conocer el contenido exacto de los solventes y pinturas utilizadas industrialmente, así como sus posibles propiedades mutagénicas, esto en la perspectiva de contribuir al conocimiento y terapia de la gran cantidad de alteraciones biológicas que provoca la exposición a los mismos.

Finalmente se puede decir que estas investigaciones podrían contribuir al establecimiento de medidas preventivas que eviten la exposición prolongada a los solventes en general. Sin embargo el que estas se elaboren no depende exclusivamente del conocimiento científico, sino que también de factores económicos y políticos sindicales.

CONCLUSIONES

1.-Aunque los trabajadores eran clínicamente sanos, los estudios de laboratorio y de gabinete demuestran que presentan alteraciones.

2.-La exposición a disolventes orgánicos incrementa la frecuencia de aberraciones cromosómicas, posiblemente a través de sus metabolitos o potenciando la acción de otras sustancias.

3.-Las condiciones ambientales estaban dentro de los límites normales, pero existe daño orgánico, por lo que deben ser mejoradas para evitar este riesgo.

4.-Se ve la necesidad de realizar investigaciones sobre los efectos genotóxicos de los solventes y que sean incrementadas y favorecidas con recursos económicos.

RESUMEN

En México el uso industrial de disolventes orgánicos provoca una gran cantidad de problemas de tipo social, económico y de salud. En relación a este último podemos decir que la inhalación prolongada afecta de manera general al individuo. En particular sobre el sistema nervioso, vías respiratorias y sistema hematopoyético.

Distintos investigadores han realizado estudios para determinar las propiedades genotóxicas de los disolventes orgánicos en diversos sistemas biológicos incluyendo al hombre.

Considerando que en nuestro país no hay trabajos que indiquen el daño citogenético que provocan los disolventes orgánicos. éste trabajo se realizó con 25 trabajadores expuestos a un ambiente laboral que contenía una mezcla de disolventes empleados en pinturas.

Los resultados experimentales muestran que la exposición a dichos disolventes incrementan la frecuencia de alteraciones cromosómicas tanto numéricas como estructurales en relación a un grupo testigo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Diccionario Breve de Medicina de Blakiston, Ediciones Científicas, La Prensa Médica Mexicana S. A., México, 1983.
- 2.- Hunter, D.: The Diseases of Occupations. The English Universities Press, L.T.D., London, 5a. Ed., 1969.
- 3.- Lecturas en Materia de Seguridad Social. Medicina del Trabajo I.M.S.S., México, 1982.
- 4.- Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, Ed. Porrúa S. A., México, 1989.
- 5.- Ley Federal del Trabajo (Reforma Procesal del Trabajo de 1980), Ed. Porrúa S. A., México, 1981.
- 6.- Reglamento General Sobre Seguridad e Higiene en el Trabajo, Instructivos, Ed. de la Secretaría del Trabajo y Previsión Social y del Instituto Mexicano del Seguro Social, México, 1984.
- 7.- Devore, G., Muñoz Mena, E.: Química Orgánica, Publicaciones Cultural S. A., México, 1988.
- 8.- Morrison, R. T., Boyd, R. N.: Química Orgánica, Fondo Educativo Interamericano S. A., México 1985.

9.- Legaspi, J. A., Pérez Toledo, M. A., Barberis, Y. B.: El Síndrome Orgánico Cerebral por Disolventes Orgánicos, I.M.S.S., México, 1984.

10.- Dean, B. J.: Genetic Toxicology of Benzene, Toluene, Xylenes and Phenols; Mutat. Res. 47 75-97, 1978.

11.- Hernández Felipe, I.: Evaluación de las Características Clínicas y Laborales de Trabajadores Expuestos a Disolventes Orgánicos, Tesis, E.N.C.B., I.P.N., México, 1987.

12.- Green, J. D., Snyder, C. A., LoBue, J., Goldstein, B. D., Albert, R. E.: Acute and chronic dose/response effect of benzene inhalation on the peripheral blood, bone marrow and spleen cells of CD-1 male mice; Toxicol. Appl. Pharmacol. 59 204-214, 1981.

13.- Goldstein, B. D., Snyder, C. A.: Benzene leukomogenesis; Environ. Sci. Res. 23 2778b1289, 1982.

14.- White, M. C., Infante, P. F., Walker, B.: Occupational exposure to benzene; A Review of Carcinogenic and Related Health Problems Following the U.S. Supreme Court Discussion; Am. J. Ind. Med., 1 233-243, 1980.

15.- Hartwich, G., Schwanitz, G.: Chromosome studies after chronic benzene exposure; (resumen en inglés) Dtsch. Med. Wschr., 97 45-49, 1972.

16.- Snyder, C. A., Erlichman, M. E., Laskin, S., Goldstein, B. D., Albert, R. E.: The pharmacokinetics of repetitive benzene exposures at 300 and 100 ppm and AKR mice and Sprague-Dawley rats; Toxicol. Appl. Pharmacol., 57 164-161, 1981.

17.- Snyder, R., Longacre, S. L., Witmer, C. M., Kocsis, J. J.: Biochemical toxicology of benzene; Rev. Biochem. Toxicol., 3 123-153, 1981.

18.- Longacre, S. L., Kocsis, J. J., Snyder, R.: Benzene metabolism and toxicity in CD/1, C57/B6 and DBA/2N mice, in: M.J. Coon, A.H. Conney, R.W. Estabrook, H.V. Gelboin, J.R. Gillette, P.J. O'Brien (Eds.), Microsomes, Drug, Oxidations and Carcinogenesis, Vol. II, Academic Press, New York, 897-902, 1980.

19.- Dean, B. J.: Recent findings on the genetic toxicology of benzene, toluene, xylenes and phenols; Mutat. Res., 154 153-181, 1985.

20.- Infante, P. F., Wagoner, J. K., Rinsky, R. A., Young, R. J.: Leukemia in benzene workers; Lancet, 2 76-78, 1977.

21.- Ott, M. G., Townsend, J. C., Fishbeck, W. A., Langner, R. A.: Mortality among individuals occupationally exposed to benzene; Arch. Environ. Health, 33 3-10, 1978.

- 22.- Aksoy, M.: Different types of malignancies due to occupational exposure to benzene; A review of recent observations in Turkey, *Environ. Res.*, 23 181-190, 1980.
- 23.- Wolf, P. H., Andjelkorich, D., Smith, A., Tyroler, H.: A case control study of leukemia in the U.S. rubber industry; *J. Occup. Med.*, 23 103-108, 1981.
- 24.- Delsell, E., Monson, R.: Mortality among rubber workers, III. Cause of specific mortality 1940-1978; *J. Occup. Med.*, 23 677-684, 1981.
- 25.- Goldstein, A., Aronow, L., Kalman, S. M.: *Farmacología*, Ed. Limusa, Mexico, 1979.
- 26.- Gerner-Smidt, P., Friedrich, U.: The mutagenic effect of benzene, toluene and xylene studied by the SCE technique; *Mutat. Res.*, 58 313-316, 1978.
- 27.- Lebowitz, H., Brusick, D., Matheson, D., Jagannath, D. R., Reed, M., Goode, S., Roy, G.: Commonly used fuels and solvents evaluated in a battery of short-term bioassays; *Environ. Mutagen.*, 1: 172-173, 1979.
- 28.- Garner, R. C.: Summary report on the performance of gene mutation assays in mammalian cells in culture in: J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M. Ishidate Jr., B.H. Margolin, B.E. Matter,

M.D. Shelby (Eds.): Evaluation of short-term test for carcinogens: Report of the International Program of Chemical Safety Collaborative Study on in vitro Assays; Elsevier, Amsterdam, 85-94, 1985.

29.- Vogel, F., Motulsky, A.G.: Human Genetics, problems and approaches; Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 1979.

30.- Donner, M., Maki-Paakkanen, J., Norppa, H., Sorsa, M., Vainio, H.: Genetic Toxicology of xylenes; Mutation. Res., 74 171-172, 1980.

31.- Gad-El-Karim, M. M., Harper, B. L., Legator, M. S.: Modifications in the myeloclastogenic effect of benzene in mice with toluene, phenobarbital, 3-methylcholanthrene, Aroclor 1254 and Skf-525A; Mutation. Res., 135 225-243, 1984.

32.- Styles, J. A., Richardson, C. R.: Cytogenetic effects of benzene: dosimetric studies on rats exposed to benzene vapour; Mutation. Res., 135 203-209, 1984.

33.- Ishidate Jr., M., Sofuni, T.: The in vitro chromosome aberration test using chinese hamster lung (CHL) fibroblast cells in culture, in: J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M. Ishidate Jr., B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby (Eds.): Evaluation of short-term test for carcinogens; Report of the International Program on Chemical Safety Collaborative Study on in vitro Assays,

Elsevier, Amsterdam, 427-432, 1985.

34.- Palitti, F., Fiore, M., De Silva, R., Tanzarella, C., Ricordi, R., Foster, R., Mosesso, P., Astolfi, S., Loprieno, N.: Chromosome aberration assays of 5 chemicals in chinese hamster cells in vitro in: J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M. Ishidate Jr., B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby (Eds.): Evaluation of short-term test of carcinogens; Report of the International Program on Chemical Safety Collaborative Study on in vitro Assays, Elsevier, Amsterdam, 443-450, 1985.

35.- Danford, N. D.: Test for chromosome aberrations and aneuploidy in the chinese hamster fibroblast cell line CH1-L, in: J. Ashby, F.J. de Serres, M. Draper, M. Ishidate Jr., B.H. Margolin, B.E. Matter, M.D. Shelby (Eds.): Evaluation of short-term test for carcinogens; Report of the International Program on Chemical Safety Collaborative Study on in vitro Assays, Elsevier, Amsterdam, 397-411, 1985.

36.- Picciano, D. J.: Monitoring industrial populations by cytogenetic procedures in: P.F. Infante, M.S. Legator (Eds.): Proceedings of a workshop on methodology for Assessing Reproductive Hazards in the Workplace; U.S. Government Printing Office, Washington, D.C., 293-306, 1980.

37.- Cabrera - Juárez, E.: Mutación y reparación del DNA; Rev. Lat-Amér. Microbiol. Parasitol., 11 219-236, 1969.

38.- Winston, S., Matsushita, T.: Permanent loss of chromosome initiation in toluene-treated *Bacillus subtilis* cells; *J. Bacteriol.*, 123 921-927, 1975.

39.- Dobrokhotov, V. B., Enikoev, M. I.: The mutagenic action of benzol and a mixture of these hydrocarbons in a chronic test; *Gig. Sanit.*, 41 32-34, 1976.

40.- Dobrokhotov, V. B.: The mutagenic effect of benzol and toluol under experimental conditions; *Gig. Sanit.*, 37 36-39, 1972.

41.- Lyapkalo, A. A.: Genetic activity of benzene and toluene; *Gig. Tr. Prof. Zabol*, 17 24-28, 1973.

42.- Philip, P., Jensen, M. K.: Benzene-induced chromosome abnormalities in rat bone marrow cells; *Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. A*, 78 489-490, 1970.

43.- Koizumi, A., Dobachi, Y., Tachibana, Y., Tsuda, K., Katsunuma, H.: Cytokinetic and cytogenetic changes in cultures human leucocytes and Hela cells induced by benzene; *Ind. Health (Japan)* 12 25-29, 1974.

44.- Morimoto, K.: Combined cytogenetic effects of benzene and radiation on cultured human lymphocytes; *Jap. J. Ind. Health*, 17 106-107, 1975.

45.- Howard, C. A., Shelton T., Richardson C. R.: Chromosomal analysis of human lymphocytes exposed in vitro to five chemicals in: J. Ashby, F. J. de Serres, M. Draper, M. Ishidate jr., B. H. Margolin, B. E. Matter, M. D. Shelby (Eds). Evaluation of short-term test for carcinogens: Report of the International Program on chemical safety collaborative study on vitro assays. Elsevier. Amsterdam pp 457-467, 1985.

46.- Follini, G., Colombi, R.: Il danno cromosomica midollare nell anemia aplasica benzolica; Med. Lav. 55 244-255, 1964.

47.- Sellyeim, M., Kelemen, E.: Chromosome study in a case of granulocytic-leukemia with "Pelgerisation" 7 years afterbenzene pancytopenia; Eur. J. Cancer 7 83-85, 1971.

48.- Forni, A. M., Cappellini, A., Pacifico, E., Vigliani, E. C.: Chromosome changes and their evolution in subjects with past exposure to benzene; Arch. Environ. Healt 23 385-391, 1971.

49.- Forni, A., Pacifico, E., Limonta, A.: Chromosome studies in workers exposed to benzene or toluene or both; Arch. Environ. Health. 22 373-378, 1971.

50.- Tough, I. M., Court Brown W. M.: Chromosome aberrations and exposure to ambient benzene; Lancet, i 684, 1965.

11.- Picciano, D. J.: Cytogenetic study of workers exposed to benzene; Environ. Res. 19 33-38, 1979.

2.- Ricchi, R.: La muerte obrera; Nueva Imagen, 1981.

13.- Pernas Buitron, N.: Comportamiento en la excreción urinaria de ácido hipúrico y metilhipúrico en individuos expuestos a hidrocarburos aromáticos; Tesis, E.N.E.P. Iztacala, U.N.A.M., 1986.