



ECUADOR  
UNIVERSIDAD  
INTERNACIONAL  
**SEK**

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL SEK**

FACULTAD DE SEGURIDAD Y SALUD OCUPACIONAL

Trabajo de fin de carrera titulado:

“IDENTIFICACIÓN DE ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS POR EXPOSICIÓN A BENCENO, EN LOS DESPACHADORES DE DOS ESTACIONES DE SERVICIO DE GASOLINA EN QUITO, DURANTE EL PERÍODO ENERO – MAYO DE 2013.”

Realizado por:

DRA. LAURA MELISSA ORDÓÑEZ LEÓN

Directora del proyecto:

DRA. MSC. VIOLETA PAULINA REYES MARTÍNEZ

Como requisito previo para la obtención del título de:

MASTER EN SALUD Y SEGURIDAD OCUPACIONAL

Quito, 2 de diciembre de 2013

## **DECLARACION JURAMENTADA**

Yo, LAURA MELISSA ORDÓÑEZ LEÓN, con cédula de identidad # 1104049885, declaro bajo juramento que el trabajo aquí desarrollado es de mi autoría, que no ha sido previamente presentado para ningún grado o calificación profesional; y, que he consultado las referencias bibliográficas que se incluyen en este documento.

A través de la presente declaración, cedo mis derechos de propiedad intelectual correspondientes a este trabajo, a la UNIVERSIDAD INTERNACIONAL SEK, según lo establecido por la Ley de Propiedad Intelectual, por su reglamento y por la normativa institucional vigente.

Laura Melissa Ordóñez León

C.C.: 1104049885

## **DECLARATORIA**

El presente trabajo de investigación titulado:

“Identificación de alteraciones hematológicas por exposición a benceno, en los despachadores de dos estaciones de servicio de gasolina en Quito, durante el período enero – mayo de 2013.”

Realizado por:

**LAURA MELISSA ORDÓÑEZ LEÓN**

Como Requisito para la Obtención del Título de:

**MASTER EN SALUD Y SEGURIDAD OCUPACIONAL**

Ha Sido dirigido por la profesora

**MSC. VIOLETA PAULINA REYES MARTÍNEZ**

Quien considera que constituye un trabajo original de su autor

Msc. Violeta Paulina Reyes Martínez

**DIRECTORA**

## **LOS PROFESORES INFORMANTES**

Los Profesores Informantes:

**DR. MSC. LUIS  
GONZÁLEZ**

**DRA. MSC. CARLA  
CAÑADAS**

Después de revisar el trabajo presentado,

Lo han calificado como apto para su defensa oral ante el tribunal examinador

Dr. Msc. Luis González

Dra. Msc. Carla Cañadas

Quito, 2 de diciembre de 2013

## **DEDICATORIA**

Dedico el presente trabajo a Dios, por darme la fortaleza para cumplir con esta meta en mi formación profesional. A mi madre por su amor incondicional, a pesar de estar distantes eres la luz de mi camino. A mi esposo, te amo infinitamente, eres el pilar de mi vida.

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Dra. Violeta Paulina Reyes Martínez, directora de tesis, por su valiosa guía para realizar este trabajo. Pero ante todo por su comprensión y amistad, que me dieron ánimo para seguir adelante.

Al Laboratorio de la Subdirección de Prestaciones, Prevención y Riesgos del Trabajo – IESS, por su colaboración para realizar el análisis de fenoles urinarios.

A Biodilab, por su colaboración en el análisis hematológico de las muestras.

Al Ing. Germán Agama, por su apertura para permitirme tomar las muestras de los trabajadores de las gasolineras a su cargo.

## INDICE GENERAL

### CAPITULO I. INTRODUCCIÓN

1.1. El problema de investigación	
1.1.1. Planteamiento del Problema	Pag.1
1.1.2. Formulación del problema	Pag.2
1.1.3. Sistematización del problema	Pag.2
1.1.4. Objetivos generales	Pag.3
1.1.5. Objetivos específicos	Pag.3
1.1.6. Justificaciones	Pag.4
1.2. Marco Teórico	
1.2.1. Estado actual del conocimiento sobre el tema	Pag.6
1.2.1.1. El Benceno	Pag.6
1.2.1.2. Alteraciones de los hematíes y trastornos hemorrágicos	Pag.19
1.2.1.3. Origen y diferenciación de las células hematopoyéticas	Pag.29
1.2.2. Adopción de una perspectiva teórica	Pag.33
1.2.3. Marco conceptual	Pag.33
1.2.4. Hipótesis	Pag.34
1.2.5. Identificación y caracterización de variables	Pag.34

### CAPITULO II. MÉTODO

2.1. Nivel de estudio	Pag.35
2.2. Modalidad de investigación	Pag.35
2.3. Método	Pag.35
2.4. Población y muestra	Pag.36
2.5. Selección de los instrumentos de investigación	Pag.36
2.6. Validez y confiabilidad de los instrumentos	Pag.37
2.7. Operacionalización de las variables	Pag.38
2.8. Procesamiento y análisis de datos	Pag.39

### CAPITULO III. RESULTADOS

3.1. Levantamiento de datos	Pag.40
3.2. Presentación y análisis de resultados	Pag.42
3.3. Aplicación práctica	Pag.50

### CAPITULO IV. DISCUSIÓN

4.1. Conclusiones	Pag.54
4.2. Recomendaciones	Pag.56

### INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Figura 1. Antecedentes	Pag.43
Figura 2. Grupos celulares afectados	Pag.44
Tabla 1. Análisis de alteraciones hematológicas por exposición a benceno	Pag.45
Figura 3. Niveles de fenol urinario	Pag.45
Figura 4. Leucopenia y su relación con otras variables hematológicas	Pag.46
Figura 5. Relación de alteraciones hematológicas con distintas variables	Pag.47
Figura 6. Sintomatología	Pag.48
Figura 6. Relación de variable edad en función del tiempo de exposición a benceno	Pag.49
Anexo A. Formato de historia clínica laboral aplicado	Pag.51

## **Resumen**

Identificación de alteraciones hematológicas por exposición a benceno, en los despachadores de dos estaciones de servicio de gasolina en Quito, durante el período enero – mayo de 2013

Laura Melissa Ordóñez León,  
Doctora en Medicina. Diplomado en Gerencia en Salud y Desarrollo Local.

En este estudio se evaluó la correlación entre las alteraciones hematológicas (cuantificadas por medio de la biometría hemática) con la exposición crónica a benceno (medido a través de fenoles en orina) de los trabajadores con el cargo de despachadores de gasolina. Dado que los metabolitos finales del benceno, son los responsables del daño a la médula ósea, en donde se produce la hematopoyesis que da lugar a todos los grupos celulares. Se encontró una relación entre el tiempo de exposición y la afección celular; la más común leucopenia sumada a macrocitosis e hipocromía, sin superar el valor límite de eliminación de fenoles en orina. Con ello se propone a los médicos ocupacionales un estudio de casos y controles de los trabajadores afectados.

**Palabras Clave:** benceno, fenoles, leucopenia, macrocitosis, hipocromía.

## **Abstract**

Identify hematological disorders from exposure to benzene, two dispatchers in gasoline service stations in Quito, during the period January-May 2013

In this study we evaluated the correlation between hematologic abnormalities (quantified through blood count) with chronic exposure to benzene (measured by phenols in urine) of workers with dispatchers by gasoline. Since the final metabolites of benzene, are responsible for damage to the bone marrow where hematopoiesis occurs that gives rise to all cell groups. We found a relationship between time of exposure and the cell condition, the most common leukopenia macrocytosis and hypochromia plus, without exceeding the limit value removal of phenols in urine. This is proposed to study occupational medical case control of the affected workers.

**Keywords:** benzene, phenols, leukopenia, macrocytosis, hypochromia.



# **CAPÍTULO I.**

## **INTRODUCCIÓN**

### **1.1 El Problema de investigación**

#### **1.1.1 Planteamiento del problema**

##### **1.1.1.1. Diagnóstico problema.**

Los derivados de hidrocarburos que se distribuyen a las estaciones de gasolina consideradas en este estudio provienen de un proceso de dosificación que se lo realiza en la estación del Beaterio de Petro Amazonas, el mismo que consiste en la mezcla de nafta base con nafta de alto octano. Los trabajadores con el cargo de despachadores están expuestos durante su jornada laboral a los vapores de: gasolina súper, gasolina extra y diésel, que contienen una mezcla de varios elementos como hidrocarburos parafínicos, cicloparafínicos, olefínicos y aromáticos (dentro de este grupo se encuentra el benceno), colorantes, antioxidantes, inhibidores de corrosión, entre otros.

##### **1.1.1.2 Pronóstico.**

El benceno es considerado cancerígeno por la Agencia Internacional para la Investigación de Cáncer IARC, por lo que ante la exposición crónica podría causar alteraciones en la salud de

los despachadores.

### **1.1.1.3 Control de pronóstico.**

Debe realizarse una correlación entre los niveles de exposición ambiental con los biológicos, para definir un protocolo de evaluación médica que permita prevenir una enfermedad desencadenada por la exposición al benceno.

### **1.1.2 Formulación del problema**

El presente estudio pretende identificar las posibles alteraciones hematológicas producidas por exposición a Benceno, generada de la actividad de expendio de gasolina, en los despachadores de dos Estaciones de Servicio de Gasolina en Quito, durante el período enero – mayo de 2013.

### **1.1.3 Sistematización del problema**

- ¿Están expuestos los trabajadores con el cargo de despachador a benceno?
- ¿Cuánto tiempo han estado expuestos los trabajadores con el cargo de despachador al benceno?
- ¿Se han presentado alteraciones hematológicas por la exposición al benceno?

#### **1.1.4 Objetivo General**

Identificar las alteraciones hematológicas por exposición a Benceno en los despachadores de dos Estaciones de Servicio de Gasolina, en Quito, durante el período enero – mayo de 2013.

#### **1.1.5 Objetivos Específicos**

- Establecer el nivel de fenoles en orina de los trabajadores expuestos a Benceno, por la actividad de despacho de gasolina.
- Identificar el tipo de alteraciones hematológicas derivadas de la exposición a Benceno, en los despachadores de gasolina.
- Determinar si existe correlación entre los fenoles urinarios totales y las alteraciones hematológicas, en los despachadores de gasolina.
- Proponer un protocolo de vigilancia epidemiológica ocupacional para la exposición a Benceno.

### **1.1.6. Justificación**

La contaminación ambiental es un problema de índole mundial, que acarrea millonarias pérdidas, no solo en lo material, sino en lo humano; ya que cientos de personas sufren repercusiones generales en su estado de salud. Tal es el caso de la exposición a Benceno, un tema que se ha estado estudiando en varios países industrializados, determinando así niveles permisivos y no permisivos del mismo. En nuestro país se ve que el parque automotor crece a diario, y quienes sino los que se encuentran en relación directa con este compuesto químico están expuestos.

En los países industrializados, 1 de cada 2 a 3 individuos llegará a tener algún tipo de cáncer laboral a lo largo de su vida, estudios epidemiológicos recientes han mostrado incrementos significativos de leucemia en trabajadores con exposición previa al Benceno. Este es un hidrocarburo cíclico obtenido de la destilación del petróleo, casi el 2% de la gasolina sin plomo lo contiene.

Los niveles de exposición en un rango de tiempo que no es muy lejano, 4 meses aproximadamente, hace que en el organismo se pueda llegar a alterar componentes de la sangre, dando como un primer apareamiento la presencia de discrasias sanguíneas, para culminar posteriormente en problemas mucho más complejos, en relación con anemia aplásica y hasta leucemia. Entonces, ¿por qué no conocer un poco más sobre el nivel de afectación en nuestros habitantes?, para ello se decidió trabajar con una muestra pequeña de lo que considero población blanco, los despachadores de dos de las gasolineras más representativas de la ciudad de Quito.

Las Estaciones de Servicio de gasolina consideradas en este estudio, se encuentran ubicadas en la Ciudad de Quito sectores norte y sur, expenden gasolina súper, extra y diésel, de lunes a

domingo, las 24 horas del día. Su volumen de distribución en el 2011 corresponde a: 1,6 millones de barriles de gasolina súper, 3 millones de barriles de gasolina extra, y 4,8 millones de barriles de diésel.

Se ha identificado a los despachadores de gasolina, como cargos de mayor riesgo por la exposición laboral, con tres horarios al día, jornadas laborales de 8 horas al día, rotativos de forma semanal.

## **1.2. Marco Teórico**

### **1.2.1 Estado actual del conocimiento sobre el tema**

#### **1.2.1.1. Benceno**

Desde el siglo XIX se despertó el interés por comprender la toxicidad crónica que ejercen los compuestos aromáticos sobre la médula ósea debido a su poder leucemiogénico, y no obstante que desde entonces en grupos de trabajadores se ha insistido reiteradamente sobre la asociación de las manifestaciones citopénicas, dismielopoyéticas, displásicas o inmunotóxicas con la presencia de mezcla de benceno en atmósferas laborales.<sup>1</sup>

Según la IARC (International Agency for Research on Cancer), la exposición a benceno está clasificada en el Grupo 1, como “carcinogénica para los humanos”.<sup>2</sup>

En muchos países industrializados, la exposición a hidrocarburos aromáticos se ha catalogado como un problema de Salud Pública, por la gran utilización en la industria, las formas inapropiadas de manipulación y la disposición de estos productos, los cuales generan contaminación ambiental, laboral y efectos sobre la salud.<sup>3</sup>

Los trabajadores y público en general están expuestos al benceno como resultado de una variedad de actividades en las cuales éste se procesa, genera o usa. Los mayores contribuidores en la emisión de benceno en el aire incluyen<sup>4</sup>:

1) productores de gasolina, almacenaje, transporte, venta y combustión; 2) producción de otros químicos derivados del benceno; y 3) productos indirectos del benceno. La exposición crónica al benceno en humanos da como resultado leucopenia, trombocitopenia, anemia o combinaciones de éstos.<sup>5</sup> En etapas iniciales se ha visto discrasias sanguíneas, y por lo general estos efectos podrían ser reversibles. La exposición a altas dosis y por largo tiempo

puede llegar a generar pancitopenia, lo cual resultaría en aplasia de la médula ósea, siendo considerada como una fase irreversible de la enfermedad.<sup>6</sup>

La mayoría de los disolventes son hidrocarburos; pudiendo distinguirse en varios grupos. Aquellos que tienen uno o varios núcleos bencénicos se los denomina hidrocarburos aromáticos, destacándose entre ellos el benceno, tolueno, xileno (la mezcla de los tres constituye el benzol), naftaleno, etc.

El benceno ( $C_6H_6$ ), es un líquido incoloro, aromático, que hierve a  $80^\circ C$  y bastante volátil. Sus vapores son más densos que el aire (se acumulan en las partes bajas). Es un excelente disolvente de grasas, caucho, resinas, cereas, pegamentos coloreados y numerosas materias plásticas. Sus vapores son inflamables y forman mezclas explosivas con el aire a concentraciones relativamente bajas.<sup>12,13</sup>

Son muy numerosos los usos industriales del benceno: disolvente (industria del caucho, del calzado, limpieza de piezas metálicas, disolvente de pinturas, barnices, resinas, tintas, limpieza en seco, laboratorios), carburante (por su gran poder energético y antidetonante; en la actualidad, la reducción de la cantidad de plomo en las gasolinas va asociada, con frecuencia, a un aumento de la fracción aromática, que puede llegar hasta un 10-17% de benceno), industria de síntesis (obtención de fenol, ciclohexano, estireno), fabricación de mono, di y triclorobencenos, utilizados en la síntesis de diclorodifeniltricloroetano (DDT), colorantes, detergentes, productos de perfumería, etc. También está presente en el humo de los cigarrillos (aproximadamente una 47 ppm), lo que explicaría que se detecte benceno en el aire espirado de sujetos no expuestos profesionalmente a él.

Representa el prototipo de los hidrocarburos aromático, estando constituido por un solo anillo bencénico. Clásicamente se obtenía por destilación refinada del petróleo. El conocimiento de su mielotoxicidad ha restringido considerablemente su uso. En la industria se ha sustituido por

otros disolventes menos tóxicos, si bien el problema sigue existiendo en cierta medida, ya que estos disolventes suelen contener impurezas de benceno.

La absorción por vía respiratoria es la más importante debido a la volatilidad del benceno. Se favorece la inhalación cuando se realizan pulverizaciones de productos que lo contienen (p. ej., pintura con pistola). La vía digestiva, aunque es rara y solo se observa en casos de intoxicación accidental o suicida, permite una rápida absorción. La vía cutánea es una vía accesoria aunque no despreciable, sobre todo cuando el benceno entra en contacto con la piel<sup>14</sup>. Una vez en el organismo, el benceno se une a proteínas plasmáticas (lipoproteínas) y a los hematíes. Esta etapa sanguínea es breve y le sigue inmediatamente una fijación tisular en tejidos ricos en lípidos: hígado, bazo, suprarrenales, SNC y médula ósea. Esta fijación depende de las dosis absorbidas y de la duración de la intoxicación (aguda o crónica). En la aguda, la fijación en el SNC es elevada, mientras que en la crónica, un 30-40% se fija en el hígado. Una parte importante se fija en otros tejidos (especialmente en la médula ósea), explicando así la toxicidad sanguínea del benceno. Después de su absorción, este tóxico se elimina, en parte sin transformar, por la orina (< 1%) y por el aire espirado (10-50% según la actividad metabólica y la importancia del tejido adiposo). El resto se metaboliza, fundamentalmente en el hígado. El proceso predominante es una oxidación a fenoles por el sistema monooxigenasa (citocromo P-450). La vía metabólica del benceno es diferente de la de sus homólogos superiores (tolueno, xileno, etc.). La médula ósea posee capacidad para oxidar esta sustancia, de igual forma que en el hígado, lo que explicaría su mielotoxicidad.<sup>15,16,17</sup> Ciertas circunstancias, al menos teóricamente, pueden modificar el metabolismo hepático del benceno: alcoholismo crónico, asociación con otras enfermedades profesionales (intoxicaciones), ciertas carencias alimentarias (p. ej. carencia de productos azufrados) y deficiencias hepáticas.<sup>18,19,20</sup>



La intoxicación por benceno tiene importancia fundamentalmente en el ámbito industrial. Durante mucho tiempo fue considerada la primera causa de enfermedad profesional seguida del saturnismo.<sup>12,13</sup> Aunque puede haber intoxicaciones agudas (suicidio, confusión, ingesta accidental por niños), las más importantes son las intoxicaciones crónicas por el contacto prolongado con el tóxico.

Los efectos tóxicos se manifiestan sobre todo en el SNC y en la médula ósea. Lo más característico de la intoxicación por benceno es la afectación de los tejidos hematopoyéticos por los productos de su metabolismo. Los homólogos del benceno (tolueno, xileno, etc.) poseen vías metabólicas diferentes y no presentan toxicidad hematopoyética.<sup>1,20,22</sup>

El benceno posee un mecanismo de acción mixto, que podría concretarse en los siguientes puntos: generación de intermediarios reactivos (benceno-epóxido y derivados fenólicos), alteración de metabolitos esenciales (depleción de azufre que disminuye la actividad de los sistemas redox), alteración de la fluidez de las membranas (acción depresora del SNC) y alteración de actividades enzimáticas (peroxidasa, catalasa y fosfatasa alcalina). Actualmente se admite que la acción tóxica se debe, fundamentalmente, a la producción in situ (en médula ósea) de benceno-epóxido, intermediario reactivo muy inestable, y a los fenoles y polifenoles que son antimutágenos.<sup>21,23,25</sup>

La intoxicación aguda se produce, generalmente, por inhalación de vapores. Puede distinguirse un cuadro leve de euforia, cefalea, náuseas y ataxia. Algunos síntomas pueden persistir varias semanas después de cesar la exposición (insomnio, agitación, dolor de cabeza, náuseas y anorexia). En caso de exposición grave o prolongada aparece un cuadro grave con narcosis, convulsiones y muerte.<sup>2,17,24</sup>

La intoxicación crónica consiste en un ataque a la médula ósea que puede revestir aspectos muy variados, y se conoce como bencenismo. Un papel muy importante lo desempeñan los factores individuales porque no todos los obreros expuestos resultan afectados. El tiempo de

latencia entre la exposición y la aparición de los primeros síntomas puede ser muy prolongado (meses o años). Incluso los síntomas pueden aparecer años después de cesar el contacto con el benceno.

En la forma clásica, este tóxico produce una aplasia medular con reducción de la tasa de plaquetas, después de leucocitos polinucleares, y finalmente de los hematíes circulantes. Al principio, sólo el examen hematológico es anormal (pancitopenia que incluye trombocitopenia, neutropenia y anemia). Después sobrevienen los signos clínicos: la trombocitopenia origina manifestaciones hemorrágicas (púrpura, hemorragia de encías, epistaxis, hematemesis, equimosis, menorragia, hemorragia cerebral, etc.), la neutropenia favorece el desarrollo de infecciones (gingivitis, estomatitis, angina necrótica) y aparecen síntomas generales (cefaleas, vértigos, fatiga, anorexia, irritabilidad). A veces el benceno produce una reacción hiperplásica de la médula ósea, lo que originaría una leucemia.<sup>1,2</sup>

El bencenismo crónico es una enfermedad grave, con una mortalidad entre el 10 y el 50% en las anemias aplásicas. A pesar del tratamiento, la evolución suele ser mortal entre 6 y 18 meses. El mayor peligro está representado por las hemorragias cerebrales y las infecciones por gérmenes resistentes. La evolución de las formas leucémicas es siempre fatal.<sup>14,17</sup>

El benceno cruza la placenta humana. Hay una clara correlación entre la exposición a benceno y el apareamiento de aberraciones cromosómicas en la médula ósea y linfocitos periféricos de los individuos expuestos a altos niveles de benceno (> 100 ppm). Estas aberraciones pueden persistir años después de la exposición y luego de las manifestaciones de hematotoxicidad. Los resultados no son tan claros con niveles bajos (< 100 ppm).<sup>7</sup>

Los factores ambientales y la relación a otros agentes podrían interactuar con el benceno, tomando en cuenta otros estudios de baja exposición al mismo<sup>4</sup>. Y con ello incluso se ha visto que solo en los 4 primeros meses de exposición, la cuenta leucocitaria podría bajar hasta 1000

células/mm<sup>3</sup>. Muchos reportes de casos y series de casos han descrito la asociación de leucemia con exposición a benceno, mostrándose sola o en combinación con otros químicos.<sup>8</sup>

El benceno es un particular agente mielotóxico, al ser biotransformado en la médula por las mieloperoxidasas a fenol y a un epóxido, que lesiona las células hematopoyéticas produciendo anemia aplásica, iniciada por linfocitopenia.<sup>9</sup>

Se ha asociado la absorción de diferentes sustancias químicas y de radiaciones con el desarrollo de enfermedades tumorales como leucemia, linfomas, mieloma múltiple, etc. La leucemia es una enfermedad de la sangre en la cual aparece, tanto en ésta como en la médula, una infiltración de células tumorales<sup>7</sup>. Como consecuencia de la ocupación medular por las células tumorales se produce disminución en la sangre periférica de hematíes, plaquetas y leucocitos normales; generalmente, aunque no siempre, aumenta por radiaciones ionizantes, benceno, etc. El benceno se oxida en el hígado por CYP2E1 con formación de fenol que, seguidamente, se oxida a catecol y p-benzoquinona; en la médula hay menos CYP e intervienen las mieloperoxidasas. Las especies de oxígeno reactivo producidas reaccionan con ADN, ADN y ARN polimerasas, tubulina, topoisomerasas, histonas, etc., y por la gran velocidad de producción de células medulares se manifiesta fácilmente el daño.<sup>10</sup>

El benceno es un carcinógeno humano. Varios estudios epidemiológicos proveen evidencia suficiente de una relación causal entre la exposición al benceno y la leucemia. El benceno es un inductor conocido de anemia aplásica en humanos, con un periodo latente de más de 10 años.<sup>11</sup>

#### Agentes Carcinogénicos y sus Interacciones Celulares<sup>25</sup>

Son muchos los agentes que producen daños genéticos y que inducen la transformación neoplásica de las células. Pueden dividirse en los siguientes grupos: 1) carcinógenos químicos, 2) energía radiante y 3) microorganismos oncogénicos, principalmente virus<sup>25</sup>.

Tanto la energía radiante como algunos carcinógenos químicos son causas confirmadas de cáncer en el hombre y las pruebas que relacionan a determinados virus con cánceres humanos son cada día más claras.

### Carcinogénesis Química<sup>30</sup>

Aunque fue John Hill el primero en llamar la atención sobre la asociación entre un “consumo inmoderado de rapé y el desarrollo de pólipos”, debemos en gran medida a sir Percival Pott nuestra conciencia sobre la capacidad carcinógena potencial de los agentes químicos<sup>29-32</sup>. Pott relacionó astutamente la mayor incidencia de cáncer de la piel del escroto de los deshollinadores con la exposición crónica al hollín. Alguno años más tarde, y tomando como base esta observación, el Gremio danés de deshollinadores estableció que sus miembros debían bañarse a diario. ¡Desde entonces ninguna otra medida de salud pública ha controlado de forma tan satisfactoria una forma de cáncer! Durante los dos siglos siguientes, se han descrito miles de agentes químicos capaces de transformar a las células in vitro y de actuar como carcinógenos en los animales. Algunos de los más potentes (p. ej. hidrocarburos aromáticos policíclicos) proceden de los combustibles fósiles o son productos de combustiones incompletas. Otros son sustancias sintéticas creadas por la industria o durante el proceso de estudio de la carcinogénesis química; otros son componentes naturales de plantas y organismos microbianos<sup>28</sup>. En todo caso, lo más importante es que existe un gran número de ellos (entre los que, irónicamente, se encuentran algunos fármacos) que se han visto fuertemente implicados en la causalidad del cáncer humano<sup>26</sup>.

### *Fases de la Carcinogénesis Química*

Es un hecho de múltiples pasos. Este resulta más fácil de demostrar en los modelos experimentales de carcinogénesis química, en los que pueden distinguirse dos estadios en la inducción del cáncer: la iniciación y la promoción. Los experimentos clásicos que permitieron establecer la distinción entre estas fases se llevaron a cabo en la piel de ratones. De estos

experimentos se dedujeron los siguientes conceptos relativos a la secuencia iniciación-promoción<sup>32-34</sup>:

- La iniciación es consecuencia de la exposición de las células a una dosis suficiente de un agente carcinógeno (iniciador); una célula iniciada sufre una cierta alteración, que facilita el nacimiento de un tumor. Sin embargo, por sí sola, la iniciación no basta para que el tumor se forme.
- La iniciación produce lesiones permanentes en el DNA (mutaciones). Por tanto, es rápida, irreversible y tiene memoria. Estos hechos se ilustran en que los tumores se produjeron incluso cuando la aplicación del agente promotor se efectuó varios meses después de una aplicación única del iniciador.
- Los promotores pueden inducir tumores en las células iniciadas, pero no son tumorigénicos por sí solos. Además, cuando el agente promotor se aplica antes que el iniciador, no produce tumor. Esto indica que, al contrario de los que sucede con los efectos de los iniciadores, los cambios celulares resultantes de la aplicación de los promotores no afectan directamente al DNA y son reversibles. Los promotores al estimular la proliferación celular, hacen que las células sean susceptibles a sufrir nuevas mutaciones.
- El hecho de que los efectos de los promotores sean reversibles se confirma, cuando el tiempo transcurrido entre aplicaciones múltiple del promotor es lo bastante amplio, las células iniciadas no dan lugar a tumores.

Aunque los conceptos de iniciación y promoción derivan en gran medida de experimentos de provocación de cáncer cutáneo en el ratón, estos estadios también pueden identificarse en el desarrollo de cánceres de hígado, vejiga urinaria, mama, colon y aparato respiratorio.

*Iniciación de la Carcinogénesis*<sup>25</sup>

La estructura de las sustancias químicas que inician las carcinogénesis es extraordinariamente diversa y abarca tanto productos naturales como sintéticos. Pueden dividirse en dos categorías: 1) compuestos de acción directa, es decir que no necesita una transformación química para desarrollar su acción carcinógena, y 2) compuestos de acción indirecta o procarcinógenos, que necesitan una conversión metabólica in vivo para producir un carcinógeno definitivo capaz de transformar a las células. Todos los carcinógenos de acción directa y definitivos tienen una propiedad común: son electrófilos (con átomos deficientes en electrones) sumamente reactivos que pueden reaccionar con localizaciones celulares nucleófilas (ricas en electrones). Estas reacciones no son de carácter enzimático y dan lugar a la formación de compuestos covalentes (productos de adición) entre el carcinógeno químico y un nucleótido del DNA. Las reacciones electrófilas pueden producirse en varias localizaciones ricas en electrones de las células diana, entre ellas el DNA, el RNA y las proteínas, por lo que a veces se producen daños que son letales para la célula. Como es lógico, la interacción no es letal para las células iniciadas y, evidentemente, afecta fundamentalmente al DNA.

#### *Activación metabólica de los carcinógenos.*

Salvo por algunos agentes alquilantes y acilantes de acción directa que son intrínsecamente electrófilos, la mayoría de los carcinógenos requieren una activación metabólica para convertirse en carcinógenos definitivos. Existen otras vías metabólicas que pueden conducir a la inactivación (destoxificación) de un procarcinógeno o de sus derivados. Por tanto, la potencia carcinógena de una sustancia química depende, no sólo de la reactividad inherente de sus derivados electrófilos, sino también del equilibrio entre las reacciones de activación y de inactivación metabólicas.

El metabolismo de la mayoría de los carcinógenos conocidos se efectúa a través de monooxigenasas dependientes del citocromo P-450. Los genes que codifican estas enzimas

son muy polimorfos, y se ha demostrado que la actividad e inducibilidad de las enzimas varía de unas personas a otras. Como estas enzimas son esenciales para la activación de los procarcinógenos, son los polimorfismo de los genes que codifican a estas enzimas los que regulan, en parte, la susceptibilidad a la carcinogénesis. Algunos ejemplos bastan para ilustrar este importante concepto. El producto del gen P-450, CYP1A1, metaboliza a los hidrocarburos aromáticos policíclicos del tipo del benzopireno. En alrededor del 10% de la población de raza blanca, esa enzima adopta una forma sumamente inducible que se asocia a un riesgo mayor de cáncer de pulmón en los fumadores. Las personas que fuman poco pero que tienen un genotipo de CYP1A1 susceptible corren un riesgo siete veces mayor de desarrollar cáncer de pulmón que los fumadores sin ese genotipo permisivo. Otro ejemplo es la enzima glutatión-S-transferasa (GST), que interviene en la detoxificación de los hidrocarburos aromáticos policíclicos y que también es polimorfa: en alrededor del 50% de los blancos existe una delección completa de este locus y estos individuos corren mayores riesgos de desarrollar cáncer de pulmón y vejiga, pero sólo cuando se exponen al humo del tabaco. No todas las variaciones de la activación o detoxificación de los carcinógenos tienen una base genética. La edad, el sexo, y el estado de nutrición influyen también en la dosis interna de toxicantes y, por tanto, determinan la probabilidad de que los carcinógenos químicos actúen.

#### *Dianas moleculares de los carcinógenos químicos.*

Dado que la transformación maligna se debe a mutaciones que afectan a oncogenes, genes supresores del cáncer y genes que regulan la apoptosis, no debe sorprender que la inmensa mayoría de los productos químicos iniciadores sean mutágenos. Su potencial para producir mutaciones se ha estudiado fundamentalmente mediante la prueba de Ames, que mide la capacidad de un producto químico para inducir mutaciones en la bacteria *Salmonella typhimurium*. La inmensa mayoría (70-90%) de los carcinógenos químicos conocidos dan

resultados positivos con esta prueba y, a su vez, la mayoría (aunque no todos) de los productos químicos que son mutágenos in vitro son carcinógenos in vivo. Gracias a la elevada correlación entre mutagénesis y carcinogénesis se recurre a menudo a la prueba de Ames para estudiar la capacidad carcinógena de las sustancias químicas.

Parece haberse establecido bastante bien que la diana primaria de los carcinógenos químicos es el DNA y que no existe una alteración única que se asocie a la iniciación de la carcinogénesis química. No obstante, la interacción década carcinógeno químico con el DNA no es completamente aleatoria y cada clase de carcinógenos tiende a producir un patrón limitado de lesión del DNA. Por tanto, la presencia de ciertos tipos de lesión del DNA en los tumores humanos puede proporcionar indicios moleculares sobre su causa. El estudio de las mutaciones de los genes ras y p53 constituye un ejemplo de ello. Debe insistirse en que los cambios del DNA provocados por los carcinógenos no conllevan siempre la iniciación, ya que las enzimas celulares pueden reparar varias formas distintas de la alteración del DNA. Es probable que las agresiones de origen ambiental de DNA sean mucho más frecuentes que el cáncer, como demuestra el caso de la enfermedad hereditaria xeroderma pigmentosum, en la que existe un defecto en la reparación del DNA, y a un gran aumento de la vulnerabilidad a los cánceres cutáneos causados por la luz UV y algunos productos químicos.

Aunque los carcinógenos químicos pueden afectar a la práctica totalidad de los genes, las mutaciones de ras son especialmente frecuentes en varios de los tumores provocados por sustancias químicas en los ratones. El análisis molecular de los genes ras mutantes aislados en estas neoplasias revela que el cambio de la secuencia de nucleótidos es precisamente el previsible, según los lugares conocidos de reacción del carcinógeno con bases específicas del DNA. Por tanto, parece que cada carcinógeno produce una huella dactilar molecular que puede relacionar a cada producto químico con sus efectos mutágenos. El estudio de los carcinomas hepatocelulares proporciona un claro ejemplo de este fenómeno. En algunas zonas



de China y África, el carcinoma hepatocelular guarda relación con la ingestión del metabolito fúngico aflatoxina B1, mientras que en otras regiones del mundo este tipo de cáncer se asocia a la infección por el virus de la hepatitis B. En todos los casos, existe una mutación del gen p53. En las regiones en las que hay una gran exposición a la aflatoxina B1, el gen p53 del tumor muestra una transversión característica G:C T:A en el codón 249 (llamada mutación 249<sup>ser</sup> p53). Por el contrario, en los tumores hepáticos de las regiones en las que la contaminación de los alimentos por aflatoxina no es un factor de riesgo, la mutación 249<sup>ser</sup> p53 es rara y, en su lugar, se encuentran otras mutaciones del mismo gen. Estas observaciones y otras similares respaldan la idea de que las huellas dactilares moleculares del tumor pueden proporcionar indicios que permiten identificar a los agentes iniciadores.

#### *Célula iniciada.*

En las secciones anteriores, se insistió en que las alteraciones no reparadas del DNA constituyen un primer paso esencial en el proceso de la iniciación. Para que este cambio sea hereditario, es necesario que el molde de DNA dañado pueda ser replicado. Por tanto, para que se produzca la iniciación, las células alteradas por el carcinógeno debe sufrir al menos un ciclo de proliferación, de forma que el cambio del DNA pase a ser fijo o permanente. En el hígado, son muchas las sustancias químicas que son activadas y pasan a electrófilas reactivas, pero la mayoría no producen cáncer, salvo que las células hepáticas proliferen en las 72 a 96 horas siguientes a la formación de los complejos con el DNA. Es posible que, en los tejidos normalmente quiescentes, sea el propio carcinógeno el que proporcione el estímulo mitógeno, ya que muchas células mueren a causa de sus efectos tóxicos, lo que estimula la regeneración de las células supervivientes. Otra posibilidad es que sea la expresión simultánea a diversos agentes biológicos, como virus y parásitos, factores dietéticos o influencias hormonales, lo que proporcione el estímulo para la proliferación celular.

#### *Promoción de la Carcinogénesis*

Ya se mencionó que la capacidad carcinógena de algunas sustancias químicas aumenta cuando posteriormente se administra un promotor (p. ej., ésteres de forbol, hormonas, fenoles o fármacos) que, por sí mismo, no es tumorigénico. La secuencia iniciación-promoción de la carcinogénesis química plantea una cuestión importante: dado que los promotores no son mutágenos, ¿cómo contribuyen a la tumorigénesis? Aunque los efectos de los promotores tumorales son pleiotropos, la inducción de la proliferación celular es una condición sine qua non para la promoción del tumor. TPA, un éster de forbol y el mejor estudiado de los promotores tumorales, es un potente activador de la proteína cinasa C, una enzima que fosforiliza varios sustratos que intervienen en las vías de transducción de señales, entre ellas las activadas por los factores de crecimiento en algunas células. La capacidad de esta sustancia para activar la proteína cinasa C radica en su similitud estructural con la diaclicerina, el activador fisiológico de ésta. El ácido ocadoico, otro promotor tumoral, influye en la transducción de la señal por un mecanismo parecido, pero distinto. Es un potente inhibidor de las proteínas fosfatasas y evita la desfosforilación de los sustratos que favorecen la transducción de la señal en su forma fosforilada.

Para que se produzca la transformación neoplásica no basta un solo cambio genético. Por tanto, aunque la aplicación de un iniciador pueden inducir la activación de un oncogén como ras, que sufre una mutación, en el peor de los casos lo más que puede provocar es una lesión preneoplásica o hiperplásica. La aplicación posterior de los promotores provoca la proliferación y la expansión clonal de las células iniciadas (mutadas). La respuesta de las células iniciadas a los promotores difiere de las células normales, ya que experimentan una expansión selectiva. Estas células (especialmente tras la activación ras) tienen menos necesidades de factores de crecimiento y quizá respondan también menos a las señales inhibitorias del crecimiento presentes en el medio extracelular. Forzado a proliferar, el clon de células iniciadas sufre nuevas mutaciones, hasta que desarrolla el tumor maligno. Por tanto, el

proceso de promoción del tumor consta de varios pasos: proliferación de células preneoplásicas, conversión maligna y, por último, progresión del tumor.

El concepto de que una proliferación mantenida de las células aumenta el riesgo de mutagénesis y por tanto, de transformación neoplásica, se aplica también a la carcinogénesis humana. Por ejemplo, la hiperplasia patológica del endometrio y la mayor actividad regenerativa que acompaña a la lesión hepatocelular crónica se asocian al desarrollo de cáncer en dichos órganos.

### Exposiciones industriales

Durante siglos, los médicos han reconocido que las exposiciones en el lugar de trabajo contribuyen a la enfermedad humana. Los médicos de la Grecia Antigua, como Hipócrates, Plinio y Celso, describieron los síntomas respiratorios asociados al ejercicio de la minería, definiéndolos como *phthisis*. Durante los primeros años del siglo XX, Alice Hamilton, considerada como la madre de la Medicina Laboral en Estados Unidos, investigó numerosos casos de enfermedades laborales debidas a la exposición a plomo, fósforo, mercurio, benceno y disulfuro de carbono, y estableció la medicina laboral como una disciplina académica en Estados Unidos.

Se pueden afectar casi todos los órganos y sistemas, con cuadros de toxicidad aguda o de irritación, reacciones de hipersensibilidad, toxicidad crónica, fibrosis y cáncer. Los efectos crónicos de las exposiciones laborales son complejos; entre ellos se incluyen: alteraciones de tipo degenerativo en el sistema nervioso, disfunción del aparato reproductor, fibrosis pulmonar y cáncer. Los mecanismos responsables de estos efectos no han sido completamente aclarados.

#### **1.2.1.2. Alteraciones de los hematíes y trastornos hemorrágicos<sup>27</sup>**

La médula ósea, los ganglios linfáticos y el bazo participan en la hematopoyesis. Estos órganos y tejidos se han dividido clásicamente en tejido mieloide, que comprende a la médula

ósea y a las células que se forman en ella (p. ej., eritrocitos o hematíes, plaquetas, granulocitos y monocitos), y tejido linfoide, que comprende el timo, los ganglios linfáticos y el bazo. Pero de trata de una división artificial si se tienen en cuenta la fisiología y las enfermedades que afectan a las células hematopoyéticas. Por ejemplo, la médula ósea no es el lugar donde asienta la mayoría de las células linfoides maduras, pero allí se forman las células linfoides primitivas. Igualmente, las leucemias, que son procesos neoplásicos de los leucocitos, se originan en la médula ósea pero producen una invasión bastante intensa de los ganglios linfáticos y el bazo. Algunas alteraciones de los hematíes, como las anemias hemolíticas, se deben a la formación de autoanticuerpos, lo que equivale a un trastorno primario de los linfocitos. Por tanto, no se puede trazar una línea divisora clara entre las enfermedades que afectan a os tejidos mieloides y las que interesan a los tejidos linfoides.

#### Desarrollo Normal de las Células Sanguíneas<sup>27</sup>

Los racimos de células madre o células precursoras, llamados islotes sanguíneos, aparecen en el saco vitelino del embrión humano durante la tercera semana del desarrollo fetal. Los datos recientes sugieren que las células madre hematopoyéticas también pueden formarse en la aorta/gónada/mesonefros intraembrionario y que las células germinales pueden formar células madre hematopoyéticas. Hacia el tercer mes de la embriogénesis, algunas de esas células emigran al hígado, que se convierte entonces en el principal órgano de formación de la sangre hasta poco antes del nacimiento. Desde el cuarto mes de vida fetal, la hematopoyesis se realiza en la médula ósea. Al nacer, la médula ósea de todo el esqueleto ya está funcionando, y es prácticamente la única fuente de las células sanguíneas. En el lactante a término, la hematopoyesis hepática ha quedado reducida al mínimo, aunque quizá persista todavía en pequeños focos muy desperdigados, que dejan de funcionar poco después de nacer. Al llegar a la pubertad, la médula ósea de cualquier parte del esqueleto posee plena capacidad hematopoyética y eritropoyética. En general, a los 18 años de edad sólo existe médula roja en

las vértebras, costillas, esternón, cráneo, pelvis y epífisis proximales del húmero y del fémur, mientras que el resto de la médula se convierte en grasa, amarilla, y pierde su función hematopoyética. Por tanto, sólo la mitad del espacio medular del adulto goza de la actividad hematopoyética.

Dentro de esta secuencia normal conviene insistir en algunos puntos. Al nacer, la médula ósea es prácticamente el único sitio donde se forman todas las células sanguíneas y un lugar importante para la formación de los precursores de los linfocitos. Es frecuente que los lactantes prematuros tengan focos evidentes de hematopoyesis en el hígado, y raras veces, en el bazo, ganglios linfáticos, o en el timo. Sin embargo, en el lactante a término no es normal que persista una hematopoyesis extramedular importante. Cuando las demandas de células sanguíneas aumentan en el adulto, la médula grasa puede convertirse de nuevo en médula roja funcionante. Además, esto se acompaña de mayor actividad por parte de toda la médula. Gracias a este poder de adaptación, la médula puede aumentar la producción de hematíes (eritropoyesis) siete a ocho veces más de lo normal. Así, los precursores medulares no han sido destruidos por la irradiación de las metástasis de un cáncer, por ejemplo, y si existen o sustratos necesarios (p.ej., cantidades suficientes de hierro, proteínas y de las vitaminas adecuadas), las pérdidas de hematíes como las que pueden causar los procesos hemolíticos sólo producen anemia cuando los mecanismos compensadores de la médula ósea son rebasados. En esas circunstancias, puede reaparecer la hematopoyesis extramedular, primero en el hígado y después en el bazo y los ganglios linfáticos.

### Las células sanguíneas

La sangre es un tejido fluido compuesto por tres clases diferentes de células y un líquido (plasma) que lleva en disolución sales y proteínas con algunas grasas en suspensión.

Un adulto humano tiene aproximadamente 5 litros, lo que supone un 7% del peso corporal.

Las células (eritrocitos o hematíes, leucocitos y plaquetas) se originan en la médula de los

huesos a partir de una única línea celular (células hematopoyéticas). La médula ósea constituye aproximadamente el 4,5% del peso corporal del adulto humano (es decir, menos de 1,5kg en un individuo de 70kg, tamaño comparable al del hígado).

Las células hematopoyéticas, además de los requerimientos nutricionales normales de cualquier célula, precisan especial aporte de hierro, cobalamina (vitamina B12), y ácido fólico, a cuyas deficiencias son muy sensibles. La absorción de éste es impedida por la difenilhidantoína, metotrexate, aminopterina y anticonceptivos, y se produce anemia megaloblástica (con hematíes grandes, sin dividir) y leucopenia. Igual anemia producen el antibacteriano trimetoprim y el diurético trinterona, por inhibición de la dihidrofolato reductasa<sup>33</sup>.

El estudio de la actividad de la médula puede hacerse a partir de una extensión de sangre periférica, o sobre una pequeña muestra de médula extraída por aspiración con una aguja fina del esternón o de la cresta iliaca, o por biopsia. Los medicamentos quimioterápicos del cáncer pueden producir supresión de la actividad hematopoyética de la médula (mielosupresión), con afectación de las tres series (roja, blanca y plaquetas). Según el tiempo que las sustancias mielotóxicas requieren para la aparición de efectos y para la recuperación, se distinguen las de plazos cortos (alcaloides de vinca), medios (antraciclinas, agentes alquilantes y antimetabolitos) y largos (nitrosoureas, busulfan, mitomicina, etc.).

Algunos agentes tóxicos (por ejemplo, los compuestos alquilantes y las radiaciones) pueden matar las células madres medulares; cuando la proporción de éstas se reduce a menos de su 10%, aparece una deficiencia de todas las células sanguíneas, conocida como pancitopenia.

Ciertos tóxicos alteran la capacidad genética de las células madres, bien por afectación de genes que le impiden, en todo o en parte, desarrollar alguna de las líneas celulares derivadas, o bien afectando sólo algunos pasos en la maduración (por alteración de membranas, enzimas, etc.) de alguna de las líneas, que resultará deficitaria. Cuando se produce aplasia de las células

rojas (hematíes) se manifiesta la anemia propiamente dicha; si se lesionan las células blancas se tendrá leucopenia, agranulocitosis y linfocitopenia; y por citopenia o plaquetopenia. El benceno, muchos citostáticos, cloranfenicol, fenilbutazona, etc., producen anemia aplásica y agranulocitosis. Clorpromazina y sulfamidas pueden originar leucopenia.

La 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, hidroxiaurea, etc., interfieren la síntesis de ADN y transforman la maduración de los eritrocitos; al igual que la 5-fluoro-2-desoxiuridina y la 6-azouridina, que inhiben la síntesis de los pirimidín-nucleótidos, originan anemia megaloblástica.

Los agentes mielotóxicos, como la ciclofosfamida, que han de ser activados en el hígado, producen menos daño cuando se sufre insuficiencia hepática, pero en este caso se experimenta mayor lesión medular por estar disminuida la detoxificación hepática, igual ocurre en la insuficiencia renal con tóxicos (metotrexate, cisplatino, etc.) que se excretan por la orina, y que ven aumentada su vida media.

El benceno es un particular agente mielotóxico, al ser biotransformado en la médula por las mieloperoxidasas a fenol y aun epóxido, que lesiona las células hematopoyéticas produciendo anemia aplásica, iniciada por linfocitopenia.

En determinadas enfermedades e intoxicaciones renales ocurre una insuficiente producción de eritropoyetina, hormona estimulante de la eritropoyesis, con lo que se desarrolla anemia. Las radiaciones ionizantes destruyen los precursores de los granulocitos y originan también granulocitopenia. La fenilbutazona bloquea el tránsito de las células desde el mielocito al lugar de la maduración y almacenamiento de los granulocitos (leucocitos), cuya proporción periférica decrece. Otras sustancias químicas atacan las células durante su tránsito periférico; así, la fenilhidralazina lesiona los hematíes circulantes, originando severa anemia hemolítica.

Acciones tóxicas sobre los hematíes<sup>27</sup>

1. *Anemias por oxidantes.* Tanto los oxidantes débiles (nitrosos y aminas) como los fuertes (cromatos, cloratos, bromatos, etc.) producen hemólisis y metahemoglobina. Las formas de oxígeno altamente reactivas inician la peroxidación lipídica en la membrana de los hematíes, inactivan enzimas de estas células y desnaturalizan las moléculas de la hemoglobina. Como defensa frente a estos ataques los hematíes disponen de enzimas superóxido –dismutasas, de catalasas para descomponer el agua oxigenada, de glutatión-reductasa para recuperar glutatión reducido, así como glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PDH), que es la enzima de mayor importancia clínica defensora de los hematíes frente a los oxidantes. Individuos que por causa genética poseen deficiencia de tales enzimas están más expuestos a anemias hemolíticas, lo cual también acaece a individuos normales tras la absorción de dosis apropiadas (no siempre mucho más altas) de oxidantes débiles, como compuestos nitroso, aminas, amidas y compuestos de plomo que comienzan por transformar la hemoglobina, con  $Fe^{++}$ , en metahemoglobina, con  $Fe^{3+}$ . Es típica la formación previa de corpúsculos de Heinz, restos de hemoglobina oxidada. En el saturnismo aparece el punteado basófilo que es ARN ribosómico<sup>27,30-31</sup>.

2. *Anemias por procesos inmunitarios.* La fijación de anticuerpos sobre los hematíes produce lisis o aglutinación de éstos; los eritrocitos sensibilizados no eluden a los macrófagos que defienden los vasos sinusoides de hígado, bazo y médula ósea, y son destruidos. No siempre ésta sensibilización de hematíes es consecuencia de absorción de fármacos, ya que a veces se debe a enfermedades autoinmunitarias o a transfusiones de sangre con antígenos de superficie considerados extraños por el receptor. En el caso de los tóxicos se distinguen tres tipos de mecanismos.

- a. En algunos casos, la anemia hemolítica mediada por reacción inmunitaria se realiza a consecuencia de una unión del fármaco a la superficie del eritrocito,



conformación de anticuerpos, generalmente del tipo IgG. La penicilina G, cefalosporina, tetraciclina y carbromal causan anemia por este mecanismo.

- b. En otros es característicos que los tóxicos no se unen a la membrana del hematíe, sino que forman anticuerpos IgM que son los que activan el complemento y lo unen a la membrana del eritrocito, ya que ésta en sí no tiene afinidad por el anticuerpo. Siguen este mecanismo la quinina, quinidina, clorpropamida, antazolina, rifampicina, metotrexato, compuestos orgánicos con antimonio, etc.
- c. En otro tipo de mecanismos no se forman anticuerpos contra el tóxico sino contra uno de los antígenos de los glóbulos rojos, generalmente del complejo Rh; al parecer, fármacos con la L-Dopa actúan sobre los linfocitos T, inhibiéndole su función supresora, lo que aumenta la producción de anticuerpos IgG por los linfocitos B; la unión de los Rh de la membrana con los IgG produce la hemólisis.

3. *Anemias hemolíticas producidas por mecanismos no oxidativos ni inmunitarios.* Uno de los agentes de estas anemias es el gas arsina, que se une a los grupos sulfhidrilos de membrana y enzimas, produciendo hemólisis, anemia, ictericia y hemoglobinuria. El plomo, que inhibe varias enzimas que intervienen en la síntesis del hem y de la producción de hematíes, también inhibe la enzima primidín-5-nucleotidasa, y esto se ha asociado a la aparición de punteado basófilo. De forma similar parece actuar el cobre a grandes dosis.

Por otra parte, las toxinas de abejas, de arañas, y de diversas bacterias producen hemólisis, al igual que algunos venenos de serpientes que contienen una enzima fosfolipasa, que convierte lecitina en lisolecitina, potente hemolítico in vitro, aunque raro, in vivo.

4. *Anemia Aplásica.* Este término algo confuso se aplica a la pancitopenia caracterizada por: 1) anemia, 2) neutropenia, y 3) trombocitopenia. Estas alteraciones dependen del fallo o inhibición de las células madre pluripotenciales de la serie mieloide, y de la producción o liberación insuficiente de los elementos de las líneas celulares diferenciadas. En la etiología

de esta enfermedad, una de las varias causas adquiridas tiene que ver con la exposición a benceno. Algunos agentes producen una lesión medular previsible, relacionada con la dosis y, la mayoría de las veces, reversible cuando se interrumpe el contacto con el agente nocivo. La patogenia de la anemia aplásica no se conoce bien. En realidad, es poco probable que exista un solo mecanismo que explique todos los casos de aplasia medular. Se han invocado dos mecanismos importantes: una inhibición mediada inmunitariamente y una alteración intrínseca de las células madre.

Los estudios recientes apuntan a que, en un gran porcentaje de los casos, quizá hasta un 70%, la hipofunción medular se debe a la inhibición de la proliferación y diferenciación, mediada por las células T activadas, de las células madre de la médula ósea. En primer lugar, se sostiene que las células madre están antigenéticamente alteradas por haber estado expuestas a fármacos, agentes infecciosos y por otras agresiones ambientales no identificadas. Esto despierta seguidamente una reacción inmunitaria mediada por células T, durante el cual estas célula elaboran citocinas como el interferon gamma y el TNF- $\alpha$ . Se sabe que estas citocinas son potentes inhibidores de la función de las células madre. La realidad de estos hechos se apoya en la observación de que el tratamiento inmunosupresor con globulina antitimocito combinada con fármacos tales como la ciclosporina resulta beneficiosa en un 60 a 70% de los pacientes. La idea que la anemia aplásica se debe a una alteración fundamental de las células madre se basa en ciertos estudios que indican que en muchos pacientes con este proceso, las células de la sangre periférica son descendientes clonales de una sola célula madre. Ciertas clases de agresión medular producen supuestamente daños genéticos que dan lugar a la formación de las células madres dotadas de escasa capacidad proliferativa y de diferenciación. Si predomina una de esas células madre, el cuadro resultante es el de la anemia aplásica. La transformación ocasional de la anemia aplásica en una leucemia aguda otorga más credibilidad a esta hipótesis. Éstos dos mecanismos no se excluyen mutuamente. Es posible

que las células madre alteradas genéticamente no sólo tengan menor capacidad proliferativa, sino que además podrían estar alteradas antigénicamente, y desencadenar entonces la inhibición mediada por las células T. En la evolución clínica de esta anemia se ve que puede aparecer a cualquier edad y en ambos sexos. Suele tener un comienzo gradual pero a veces el proceso ataca súbitamente y con gran intensidad. Las primeras manifestaciones varían algo según la línea celular más afectada. La anemia puede causar debilidad progresiva, palidez y disnea. Las petequias y equimosis son el anuncio de la trombocitopenia. La granulocitopenia puede manifestarse solamente por las infecciones leves, frecuentes y persistentes, o por escalofríos de comienzo brusco, fiebre y postración. Normalmente, los hematíes son normocíticos y normocrómicos, aunque a veces hay ligera macrocitosis. No se observa reticulocitosis<sup>29</sup>.

#### *Acciones tóxicas sobre los leucocitos*

Los leucocitos o glóbulos blancos tienen múltiples funciones fisiológicas, tanto en la prevención de enfermedades, por su papel inmunitario, como en la lucha contra las infecciones, por su capacidad fagocitaria. Para esta multiplicidad de funciones existen diversas clases de leucocitos; unos, los granulocitos o polimorfonucleares (PMN), poseen granulaciones en su citoplasma, y según su afinidad por los colorantes se dividen en eosinófilos, basófilos y neutrófilos; otros, sin granulaciones, son los linfocitos y los monocitos.

Los monocitos se transforman en macrófagos en el sistema reticuloendotelial de los órganos como hígado bazo, médula ósea, etc. La acción de los tóxicos sobre los granulocitos puede manifestarse como disminución en el número, debido a defectos de producción o aumentos de destrucción, o bien a cambios en la producción de células circulantes.

Toxicidad sobre los neutrófilos<sup>28</sup>

Recordemos que las actividades de los leucocitos PMN pueden distinguirse la cascada de emigración y la de fagocitosis.

La primera se subdivide en procesos de marginación, adherencia, agregación, diapédesis y quimiotaxia; las secuencias de la fagocitosis incluyen reconocimiento, ataque, fagocitosis, fusión de gránulos, digestión y exocitosis. Cada uno de estos pasos puede ser afectado por las sustancias químicas: así, por ejemplo se ha visto que:

- La adrenalina, cortisona, endotoxinas, etc., causan un rápido aumento en el número de PMN, probablemente por desmarginación y evitación de la adherencia (granulocitosis transitoria).
- La colchicina inhibe la adherencia
- La histamina, el óxido de hierro y el dextrano, por el contrario, aumentan la marginación, con adhesión al endotelio de los vasos, originando una pseudoneutropenia.
- La quimiotaxia es inhibida in vitro por colchicina, vincristina, vinblastina, halotano, histamina, -adrenérgicos, cafeína, teofilina, algunas prostaglandinas, etc. En general, los antiinflamatorios inhiben la quimiotaxia, como la cortisona, cloroquina, quinina y fenilbutazona, aunque la aspirina no produce este efecto, pero sí los antibióticos, el etanol y la heparina. La vitamina C y los fármacos colinérgicos aumentan la quimiotaxia.
- La fagocitosis es inhibida por altas concentraciones de glucosa y galactosa, lo que pudiera explicar la gran susceptibilidad a las infecciones en la diabetes mellitus y en la galactosemia.

El carbonato de litio estimula la producción de leucocitos, por lo que se usa en la neutropenia causada por medicamentos antineoplásicos.

El etanol ejerce multitud de efectos inhibidores sobre los PMN, tanto en la producción como en la adherencia, quimiotaxia y fagocitosis. La neutropenia o reducción del número de neutrófilos puede deberse a idiosincrasia o a la absorción de sustancias de elevada toxicidad.

En la neutropenia por idiosincrasia cabe distinguir una que aparece a corto plazo (pocos días) de la absorción de sustancias que generalmente tienen un anillo aromático, como el cloranfenicol, fenilbutazona, ampicilina, nitrofurantoína, clorotiazida, etc.; son claras reacciones de hipersensibilidad: precisan absorción previa del tóxico, van acompañadas de eosinofilia y la recuperación es generalmente rápida. En la forma retardada hay relación con la dosis, y se requiere de 2 a 3 semanas para el desarrollo; se consideran sus agentes las fenotiazinas, cloranfenicol, paracetamol, butazolidina, sulfamidas y procainamida.

Los granulocitos también sufren lisis por anticuerpos inducidos por aminopirina, fenilbutazona, sulfamidas, etc. Algunos anticuerpos producidos por cloroquina, barbitúricos, fenotiazinas metildopa, etc., originan aglutinación de leucocitos.

### **1.2.1.3. Origen y diferenciación de las células hematopoyéticas<sup>27-28</sup>**

Existen pocas dudas de que los elementos formes de la sangre (hematíes, granulocitos, monocitos, plaquetas y linfocitos) se originan de una misma célula madre hematopoyética pluripotencial. De este precursor común proceden las células madre linfoides y las células madre medulares (con capacidad para diferenciarse en tres líneas celulares), encargadas de generar los linfocitos y las células mieloides, respectivamente.

La célula madre linfoide recientemente identificada genera a los precursores de las células T (células pro-T), de las células B (células pro-B), y posiblemente de las células citolíticas naturales (NK). No se expondrán aquí los detalles de la diferenciación linfoide, pero sí diremos que, frente a lo que ocurre en la diferenciación mieloide, no existen etapas morfológicas características que puedan ser reconocidas como tales. Por definición, hay que

apoyarse en el hallazgo de los antígenos específicos de la diferenciación usando anticuerpos monoclonales. A partir de la célula madre mieloide pluripotencial, se forman al menos tres clases de células madre comprometidas, capaces de diferenciarse en los elementos de las líneas eritroide/megacariocítica, eosinófila y granulocíticomacrofágica. Las células madre comprometidas se llaman unidades formadoras de colonias (CFU, colony-forming-units) porque producen in vitro colonias de una descendencia diferenciada. De las diversas células madre comprometidas derivan estadios intermedios y, por último, los precursores morfológicamente reconocibles de las líneas celulares diferenciadas, es decir, los proeritroblastos, mieloblastos, megacarioblastos, monoblastos y eosinoblastos. Éstos, a su vez, forman la descendencia madura. Como las células sanguíneas maduras tienen un ciclo vital limitado, es evidente que deben ser reemplazadas constantemente. Esto puede conseguirse si las células madre poseen capacidad no sólo para diferenciarse, sino también para renovarse a sí mismas. De ahí que la autorenovación sea una propiedad importante de las células madre. Las células madre pluripotenciales gozan de una capacidad de autorenovación máxima, pero normalmente la mayoría de ellas no se ha incorporado al ciclo celular. A medida que comprometen, la capacidad de autorenovación se reduce, pero cada vez hay más células madre que entran en el ciclo celular. Por ejemplo, las células madre mieloide precursoras de las tres líneas celulares están normalmente dentro del ciclo celular, pero hasta un 50% de las CFU-GM (precursoras de los granulocitos y macrófagos) están sintetizando DNA. Esto indica que normalmente el fondo común de las células diferenciadas se repone gracias sobre todo a la proliferación de las células madre comprometidas. Aunque los precursores reconocibles más precoces (p. ej., mieloblastos o proeritroblastos) se multiplican intensamente, no pueden autorreplicarse, es decir, que se diferencian y mueren. Por tanto, por definición, no son células madre.

La mayoría de las formas de hipofunción medular o de los procesos neoplásicos de la médula ósea (p. ej., anemias aplásicas, leucemias, policitemias) son trastornos de las células madre, por lo que han despertado mucho interés los mecanismos fisiológicos que regulan la proliferación y diferenciación de las células progenitoras. En estos procesos participan factores solubles además de las células del estroma de la médula ósea. Algunos factores del crecimiento hematopoyético, como el factor de células madre (llamado también ligando c-kit) y el ligando fkl3 (flt3-L), actúan sobre la mayoría de las células madre inmaduras. Otras, como el factor estimulador de las colonias granulocitos-macrófagos (GM-CSF), actúan sobre las CFU-GM. Como los genes de la mayoría de los factores del crecimiento han sido clonados, se pueden obtener grandes cantidades de proteínas recombinantes. Actualmente, se están utilizando algunos factores recombinantes para estimular la hematopoyesis. Entre ellos están la eritropoyetina, el GM-CSF, el G-CSF, y la trombopoyetina.

*Anatomía y morfología de la médula ósea normal*<sup>27</sup>.

La médula ósea no sólo constituye un reservorio de células madre, sino que constituye también un microambiente único donde tiene lugar la proliferación y diferenciación ordenada de las células precursoras. Además, la médula regula la liberación de las células totalmente diferenciadas y su paso a la circulación. Con el microscopio electrónico, la cavidad medular tiene el aspecto de una inmensa red de sinusoides de paredes finas tapizados por una sola capa de células endoteliales. Existe membrana basal y las células de la adventicia, pero forman una capa discontinua por fuera del endotelio. En medio de la malla de sinusoides están los racimos de células hematopoyéticas y de células grasas. Las células sanguíneas diferenciadas pasan al interior de los sinusoides cruzando por entre las células endoteliales. Que este proceso esté delicadamente regulado lo atestigua el hecho de que, cuando se produce una hematopoyesis extramedular, por ejemplo en el bazo, en la sangre periférica aparezcan todas las formas de las

células sanguíneas anormales y primitivas que no pasan a la sangre durante la hematopoyesis medular normal.

Los linfocitos y monocitos no sólo circulan con la sangre y la linfa, sino que se reúnen en masas organizadas bien diferenciadas para formar el llamado sistema linforreticular. Pertenecen a este sistema los ganglios linfáticos, el timo, el bazo, las amígdalas, las adenoides y las placas de Peyer.<sup>28</sup> También existen grupos de células linfoides menos diferenciadas en la médula ósea, pulmones, tubo digestivo y otros tejidos. Los ganglios linfáticos, son las estructuras más diseminadas y más accesibles, y por tanto se biopsian y estudian cuando se pretende diagnosticar un proceso linforreticular. Los trastornos de los linfocitos pueden clasificarse en dos grandes grupos: proliferativos y leucopénicos, caracterizados estos últimos por un déficit de leucocitos. Las proliferaciones de los leucocitos pueden ser reactivas o neoplásicas. Como su principal papel es la defensa del huésped, la proliferación reactiva a un proceso primario subyacente, microbiano muchas veces, es un fenómeno bastante frecuente. Los procesos neoplásicos, aunque menos frecuentes, son mucho más importantes.

El número de leucocitos circulantes puede disminuir mucho en la serie de procesos. Las cifras bajas de leucocitos (leucopenia), suelen deberse a un descenso de los neutrófilos (neutropenia, granulocitopenia). La linfopenia es menos frecuente y, junto a las enfermedades por inmunodeficiencia congénita, es el trastorno más frecuentemente observado en determinadas situaciones, como en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), después de un tratamiento con glucocorticoides o grandes citotóxicos, en los procesos autoinmunitarios, la malnutrición y ciertas infecciones virales agudas.



### **1.2.2 Adopción de una perspectiva teórica**

Conociendo y entendiendo la necesidad de evaluación de diferentes componentes que se mezclan en el ambiente, y que a la final están relacionados en varios aspectos del trabajo cotidiano de muchos trabajadores expuestos, llama la atención uno de ellos, el benceno, siendo un elemento que causa alteraciones de tipo leucemiogénico, dando lugar a importantes aberraciones cromosómicas que incluso pueden llegar a afectar a los seres humanos ya desde la vida embriogénica. Es así que conociendo la problemática actual y sistémica que da este derivado aromático en la salud la teoría de que en verdad da lugar a problemas hematológicos es evidente, relacionándolo siempre con el factor exposición, dependiente del tiempo y uso del mismo.

### **1.2.3. Marco Conceptual**

**Exposición Ocupacional.-** “Patrón cuantitativo de higiene para un nivel que se considera inocuo, expresado como la concentración para un tiempo determinado” (WHO, 1977).

**Benceno.-** Es el producto químicamente puro, responsable de la mielotoxicidad.

**Índice biológico de Exposición (IBE).-** Son valores referenciales que se usan para evaluar la exposición a riesgos potenciales para la salud en el campo de higiene ocupacional. Los IBE representan niveles determinantes que tienen mayor probabilidad de ser observados, en muestras colectadas de un trabajador saludable, que ha sido expuesto a sustancias químicas en la misma extensión a la que estaría un trabajador sometido a una exposición CAP.

**Leucopenia.-** Disminución del número de leucocitos totales. Según el tipo de leucocitos disminuidos, se habla de: neutropenia-linfopenia-eositopenia-monocitopenia.

**Macrocitosis.-** Aumento del tamaño de los glóbulos rojos, debido al incremento del volumen corpuscular medio.

**Volumen Corpuscular Medio (VCM).**- Volumen promedio de los hematíes, expresado en fentolitros (micrómetros cúbicos)

**Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media (CHCM).**- Medida de la concentración de hemoglobina, en un volumen determinado de glóbulos rojos.

**Hipocromía.**- Disminución de la concentración de hemoglobina corpuscular media.

#### **1.2.4 Hipótesis.**

¿Existirá algún tipo de alteración hematológica en los despachadores de gasolinera de las dos Estaciones de Servicio de la Ciudad de Quito, expuestos a Benceno?

#### **1.2.5 Identificación y caracterización de variables**

Variable dependiente: Alteraciones hematológicas

Variable Independiente: Exposición a benceno

## **CAPÍTULO II.**

### **MÉTODO**

#### **2.1 Nivel de estudio.**

\* Descriptiva. Se medirá fenoles en orina, comparando con los resultados de hemograma + recuento plaquetario de cada trabajador con el cargo de despachador, que cumpla con los criterios de inclusión.

#### **2.2 Modalidad de investigación**

\* De campo. Se recolectará las muestras biológicas de los despachadores al finalizar su jornada laboral, aplicando una entrevista en la que se recabará datos de historia clínica + revisión física.

\* Proyecto de Desarrollo. Se elaborará un protocolo de vigilancia médica para los despachadores expuestos a benceno.

#### **2.3 Método**

\* Método Inductivo-Deductivo. Basados en los resultados que se obtengan de los fenoles en orina; y, las plaquetas – glóbulos blancos – glóbulos rojos en sangre, con los datos clínicos. Se

realizará una evaluación epidemiológica que correlacione la exposición al benceno con el cargo de despachador.

## **2.4 Población y Muestra**

El universo del estudio está dado por la población de despachadores de las dos estaciones de Servicio de Gasolinera de la Ciudad de Quito, que corresponde a 75 trabajadores, por lo que se tomará como muestra a la totalidad de los trabajadores.

## **2.5 Selección instrumentos de investigación**

\* Observación: Directa de los despachadores de gasolina, para conocer características generales de la población y su actividad laboral.

\*Entrevista: Se realizará una adecuada historia clínica ocupacional a cada uno de los despachadores de gasolina, para determinar factores de exposición ambiental y estilo de vida.

### **Criterios de inclusión:**

1. Empleados a tiempo completo de las estaciones de servicio de gasolina, más de dos años de trabajo.
2. Cargo laboral: despachador de gasolina.
3. No padecer enfermedades hematológicas o cáncer derivado de la sangre.
4. No tener un familiar en primer grado con un cáncer derivado de la sangre.

\*Análisis cuantitativo: A través de la determinación de fenoles totales en orina, muestreo al término de la jornada laboral y la determinación de series celulares en Biometría Hemática + recuento plaquetario.

- Método utilizado:

Fenoles urinarios totales: Espectrofotometría visible

Biometría Hemática + recuento plaquetario: Citograma de flujo.

- **Fundamento:**

La determinación de fenol en la orina se utiliza para evaluar la exposición de trabajadores a benceno o a otros solventes que contengan benceno aun como impurezas.

Aproximadamente el 30% del benceno absorbido es eliminado como fenol. El fenol sulfatado es destilado de la orina y determinado colorimétricamente mediante para nitro anilina.

La sangre que circula por nuestro organismo está compuesta por un 22% de elementos sólidos y un 78% de agua. La cantidad total de sangre o volemia es un 8% del peso corporal. Los componentes de la sangre incluyen:

1. Plasma: es la parte líquida de la sangre en la que están suspendidas las células sanguíneas
2. Glóbulos rojos: (eritrocitos)
3. Glóbulos blancos (leucocitos) incluyendo: Linfocitos-Monocitos-Granulocitos, y éstos últimos a su vez incluyen:- Eosinófilos- Basófilos- Neutrófilos
4. Plaquetas (trombocitos)

El conteo y medición de estos componentes celulares se realiza a través de un Contador Hematológica, mediante el procesamiento de una muestra de sangre periférica.

- **Equipo:**
  - Espectrofotómetro visible
  - Contador hematológico

## **2.6 Validez y confiabilidad de los Instrumentos**

\* Se verificará que el Laboratorio que procesará las muestras de sangre y orina, esté autorizado para realizar estos procedimientos y cumpla con estándares de calidad, que

garanticen la fiabilidad de los resultados.

\* Se validará el formato de entrevista con los establecidos por el Art. 78 del Reglamento a la Ley Orgánica de Salud, que establece el uso obligatorio de la Historia Clínica Única.

## **2.7 Operalización de las variables**

### Variable dependiente: Alteraciones hematológicas

-Definición conceptual. Trastornos estructurales y bioquímicos de los elementos formes de la sangre y sus precursores.

-Definición operacional: Se obtendrá a través de una muestra de sangre periférica por venopunción.

-Nivel de medición: Se pueden hacer un conteo de los elementos formes de la sangre a través de la biometría hemática + recuento plaquetario.

-Indicadores:

Glóbulos Rojos      Rango:  $3.90 - 5.60 \times 10^6 / \text{mm}^3$

Glóbulos Blancos      Rango:  $4.50 - 11.30 \times 10^6 / \text{mm}^3$

Neutrófilos%      Rango: 50 – 65 %

Linfocitos%      Rango: 20 – 45 %

Basófilos%      Rango: 0.0 – 1 %

Plaquetas      Rango:  $150 - 450 \times 10^6 / \text{mm}^3$

Volumen Plaquetario Medio      Rango: 8.0 - 14

### Variable Independiente: Exposición a benceno

-Definición conceptual. El Benceno es un solvente aromático, que penetra en el organismo principalmente por inhalación, aunque la absorción cutánea es también posible. Después de su

absorción, el benceno es eliminado inalterado en la orina (menos del 1%) y en el aire expirado (10 a 50% según la actividad física y la importancia del tejido adiposo); el resto es biotransformado. La mayor parte del benceno absorbido es metabolizado, básicamente en el hígado y la médula ósea, por oxidación a fenol, quinol y catecol, que se excretan en la orina en forma de sulfatos y glucuronatos. Como otros metabolitos, se citan el ácido S-fenilmercaptúrico y los ácidos mucónicos.

-Definición operacional: Dada la limitada vida media biológica del benceno (12 horas), se obtendrá una muestra de orina, al final de la jornada.

-Nivel de medición: se medirán los niveles de fenoles en orina

-Indicadores:

Fenoles totales en orina hasta 50 mg/L

## **2.8 Procesamiento y Análisis de Datos.**

Los datos serán procesados en Microsoft Excel y analizados en Epi Info 7.

## **CAPÍTULO III.**

### **RESULTADOS**

#### **3.1. Levantamiento de datos / información**

Se llevó a cabo un estudio descriptivo, transversal analítico, obteniendo el total de la muestra para su realización que fueron 75 personas, del cargo de despachadores de gasolina de dos estaciones de servicio en Quito. Las mismas tienen un periodo de rotación de 8 horas, divididos en tres grupos que trabajan en jornadas rotativas durante las 24 horas del día, 5 días a la semana.

Se incluyeron en el mismo a los empleados a tiempo completo, con más de dos años de trabajo en el cargo de despachador de gasolina, sin que tengan un familiar en primer grado con alguna patología de índole hematológico.

Para la determinación de nuestro grupo de trabajo se tomó el total de lista de los trabajadores, y a los mismos según un esquema ordenado de trabajo se los fue entrevistando mediante el uso de una historia clínica, que atañe los detalles de su cargo ocupacional, y



enfocando los hallazgos clínicos de referencia más llamativos durante la evaluación. Además se condicionaron otros datos de utilidad como el tiempo de trabajo en el mismo cargo, el tiempo de exposición diaria, y entre ellos recalando algunos hábitos como el fumar, consumo de alcohol o medicamentos.

Con todo ello el grupo de trabajo fue establecido y conformado, con ello se propuso un horario de toma de muestras para la obtención de dos muestras biológicas; un examen de sangre, procesándose una biometría Hemática, y un examen orina, procesándose los fenoles urinarios.

Previo consentimiento informado, de la vena radial o cubital se extrajeron 5 mL de sangre de cada trabajador, muestras que se conservaron en tubos con 5 g de ácido etilendiaminotetracético (EDTA). Las mediciones cuantitativas y los índices eritrocitarios, leucocitarios, y cuenta de plaquetas se llevaron a cabo en el Laboratorio de Análisis BIODILAB de la Ciudad de Quito según el manual de procedimientos de dicha institución. Se determinó hipocromía (CMHC 32 g Hb/dL), macrocitosis (VCM 96 fL), leucopenia (5.000 leucocitos/mm<sup>3</sup>), linfocitopenia (< 1.500 linfocitos/mm<sup>3</sup>) y plaquetopenia (<150.000 plaquetas). Por otro lado las muestras de orina fueron recogidas al final de su jornada de trabajo, colectando las mismas en un frasco de orina, y de inmediato llevadas al Laboratorio de Riesgos del Trabajo (IESS) de la Ciudad de Quito, sometiéndose al protocolo de manejo para su procesamiento, con muestra limítrofe para fenoles en orina de hasta 50mg/l.

### **3.2. Presentación y análisis de resultados**

Se generó una base de datos en el programa Microsoft Excel 2007, y también en Epi Info 7 (7.1.2.0. TM, CDC) llevándose a cabo un análisis descriptivo utilizando medidas de tendencia central y de dispersión (media y desviación estándar) para las variables numéricas, y categóricas con tablas de frecuencia e histogramas.

De igual modo se efectuó un análisis neto para evaluar la asociación entre las alteraciones hematológicas más comunes (macrocitosis, hipocromía, leucopenia, linfocitopenia, y trombocitopenia) o la presencia de al menos, una de ellas, con la dosis potencial acumulada de exposición benceno, independientemente del resultado obtenido según el tiempo en el que han estado expuestos, pero sin sobrepasar el límite permitido en los criterios de inclusión, con cálculo de la razón de momios (OR) e intervalos de confianza al 95% (IC95%).

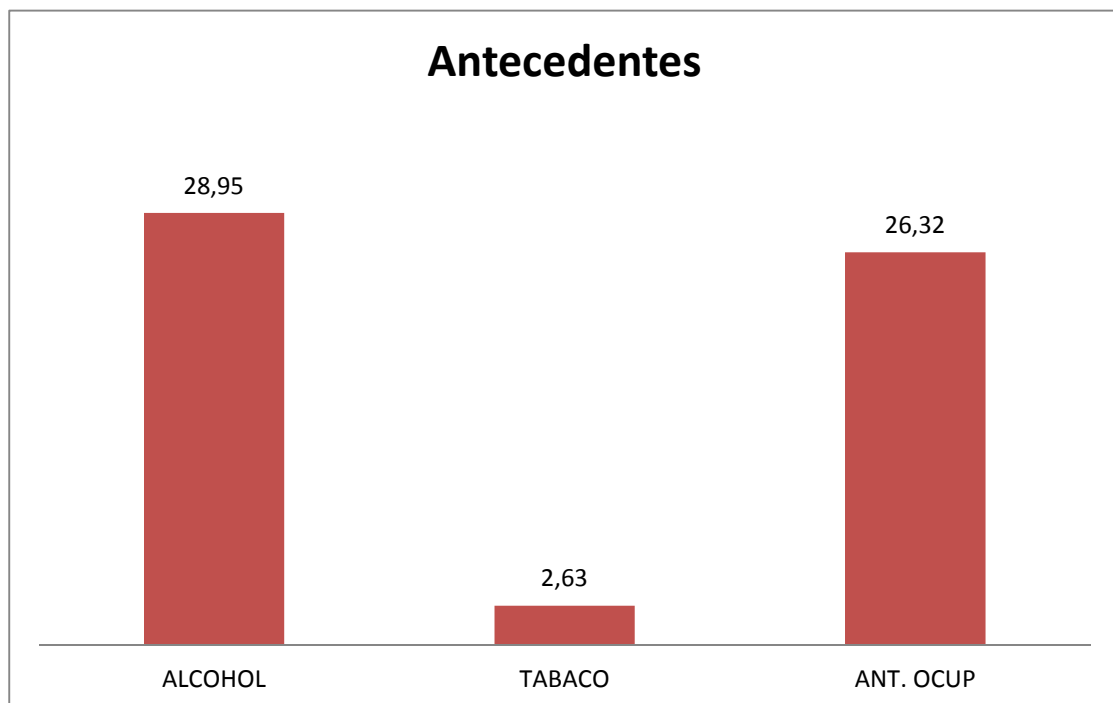
Adicionalmente, se evaluó la asociación entre cada una de las variables de respuesta propuestas con cada una de las variables que se controlaron: edad del trabajador, antigüedad en el puesto de trabajo, antecedente de tabaquismo y consumo de alcohol. A este nivel también se utilizó pruebas de significancia estadística; en ese sentido, se utilizó la prueba T de Student para evaluar si existen diferencias entre los valores de variables numéricas cuando se compararon por una categórica (con o sin alteración hematológica) y test exacto de Fisher en el caso de la evaluación de la asociación entre dos variables categóricas.

Finalmente, se constituyó un modelo con regresión logística binaria no condicional, con cálculo de OR, para cada una de las alteraciones hematológicas propuestas, con inclusión de las respectivas interacciones de estas variables con la dosis potencial acumulada de exposición a benceno.

### **Análisis de Resultados**

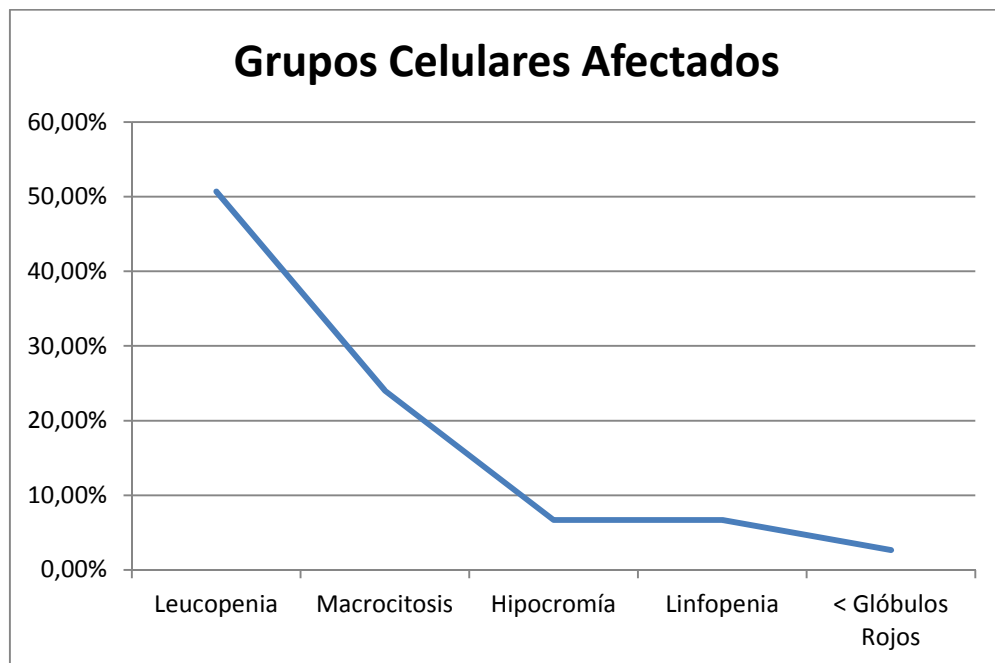
La edad media de las personas que trabajan como despachadores de gasolina fue de 41,7 años (Rango de 32, DE = 7.06), mínimo de edad en 27 años, y máximo hasta 59 años. Con una media de permanencia o antigüedad en el cargo de 11,56 años (Rango de 24, DE= 5.76), mínimo de tiempo de permanencia 2 años y máximo hasta 26 años.

En donde el 28,95% de ellos consume alcohol, 2,63% fuman y 26,32% han tenido trabajos similares como despachadores de gasolina (Figura 1).



**Figura 1. Antecedentes**  
**Fuente: La Autora**

De entre todos los valores hematológicos que se lograron obtener, los que en su mayoría destacan y forman parte del complejo patológico investigado son los que tienen relación con el descenso de leucocitos, linfocitos, con hipocromía y macrocitosis en relación a la afectación de glóbulos rojos. El total visto de leucopenia fue de un 50,67%, que corresponde a un total de 38 personas afectas, el de linfopenia fue de un 6,67%, que corresponde a un total de 5 personas afectas, el de disminución de glóbulos rojos fue de un 2,67% que corresponde a 2 personas afectas, el de hipocromía fue de un 6,67%, que corresponde a 5 personas afectas, y el de macrocitosis fue de un 24% correspondiente a 18 personas (Figura 2) y (Tabla 1).

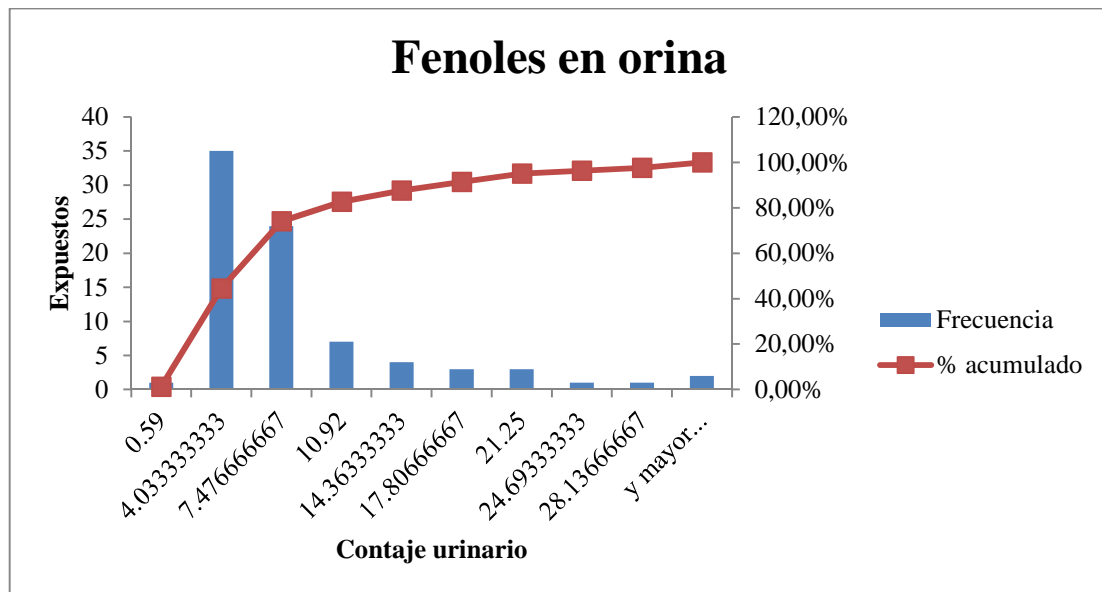


**Figura 2. Grupos Celulares Afectados**  
Fuente: La Autora

<i>Porcentaje Exposición</i>	<i>Total Pacientes</i>	<i>Total Casos Afectados</i>	<i>OR</i>	<i>IC</i>	<i>Valor de P</i>
50,67	75	38	1	29-47	< 0,05
6,67	75	5	7,6	2-11	< 0,05
2,67	75	2	19	0-7	< 0,05
6,67	75	5	7,6	2-11	< 0,05
24	75	18	2,1	11-26	=0,05

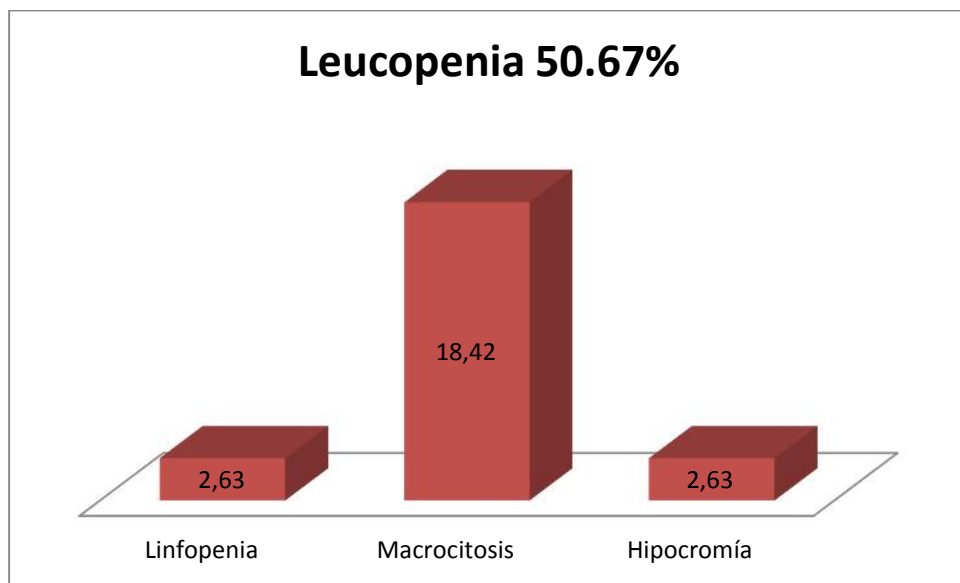
**Tabla 1. Análisis de alteraciones hematológicas por exposición a benceno**  
Fuente: La Autora

El promedio de fenol en orina corregido con creatinina, que presentaron los trabajadores con el cargo de despachadores de gasolina fue 6.55 mg/g creat (Rango = 30.9, mínimo 0.59 máximo 31.58 mg/g-creat). (Figura 3)



**Figura 3. Niveles de fenol urinario**  
Fuente: La Autora

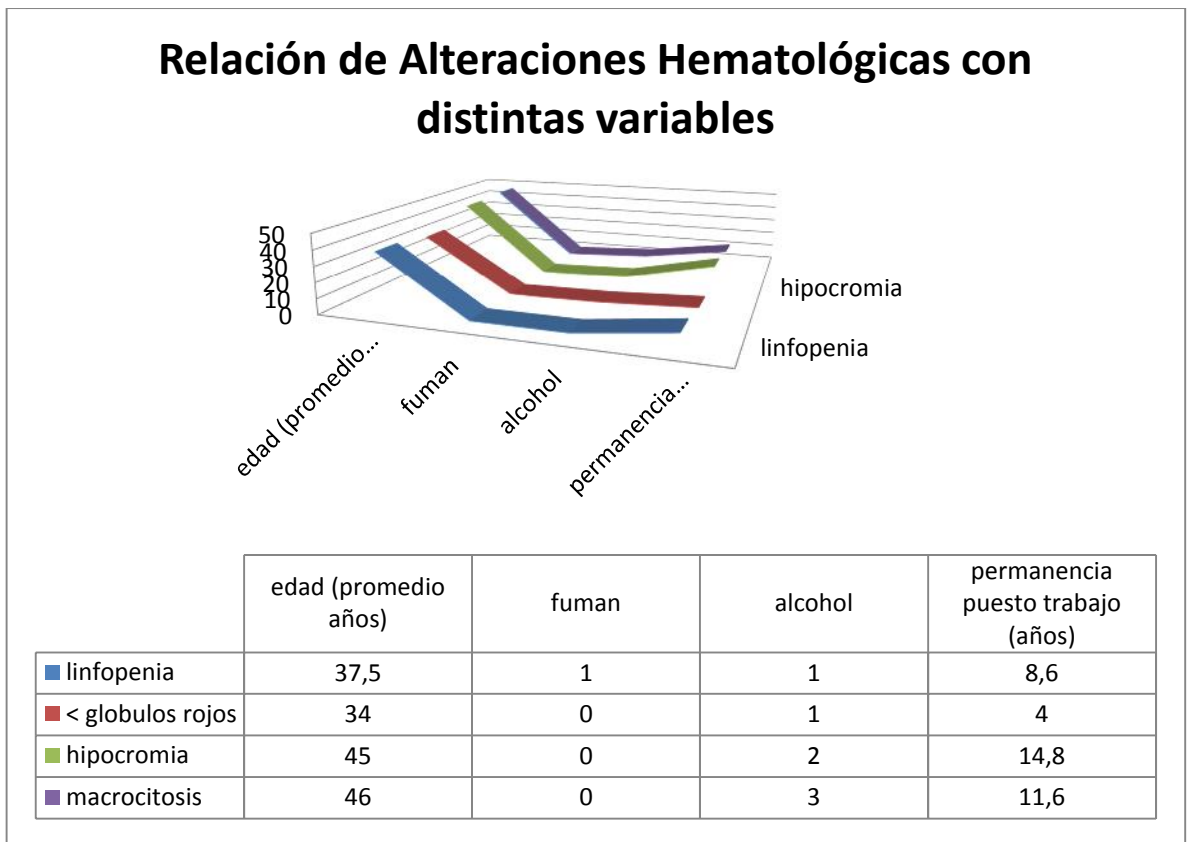
Un análisis importante fue hecho solo en el grupo de pacientes con afectación leucocitaria, identificando el porcentaje de afectación en otras líneas celulares; como son los glóbulos rojos (problemas en cuanto a su estructura y concentración de hemoglobina), y linfopenia. Aquí se vio que 2,63% de los afectados tenían linfopenia e hipocromía, y un 18,42% tenían macrocitosis (Figura 4); con edad promedio de afectación a los 43,5 años, de estos 1 consumía tabaco, y 11 tomaban alcohol, con un tiempo promedio de exposición de 11,3 años.



**Figura 4. Leucopenia y su relación con otras variables hematológicas**  
**Fuente: La Autora**

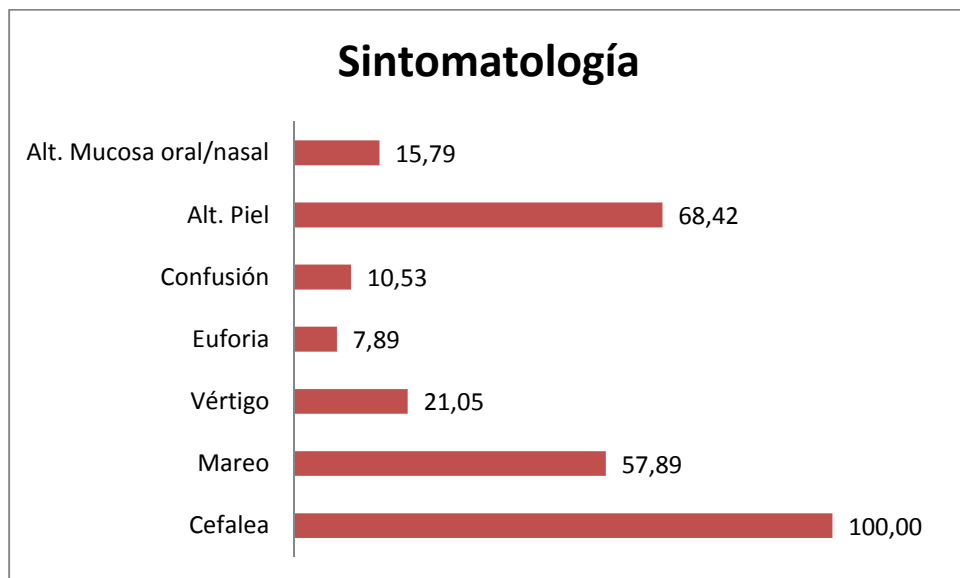
De los pacientes con linfopenia, el promedio de edad para la afectación fue de 37,5 años, con 1 caso para los que toman alcohol y otro para los que fuman, con permanencia en el puesto de

trabajo hasta por 8,6 años. Para los que tenían baja en los glóbulos rojos la edad promedio fue de 34 años, en relación con una persona que tomaba alcohol, y permanencia en el trabajo por 4 años. Los que presentaron hipocromía, la edad promedio de apareamiento fue de 45 años, con 2 personas que tomaban alcohol, y un tiempo de permanencia en el trabajo de 14,8 años. Y al final si se habla de macrocitosis, el 44,4% tenían leucopenia, siendo 8 personas las afectas, 1 tenía disminución de glóbulos rojos, y 1 padecía además hipocromía. Con un promedio de edad de 46 años, y antecedentes de toma de alcohol en 3 personas, y un tiempo promedio de trabajo de 11,6 años (Figura 5).



**Figura 5. Relación de alteraciones hematológicas con distintas variables**  
Fuente: La Autora

Otros datos anexos interesantes fueron los que se relacionaban con la clínica evidente, ya que al utilizar una historia clínica ocupacional, para enfocar los hallazgos más sobresalientes se observó un alto porcentaje de afectados que presentaba cefalea, alteraciones en la piel y mareo. Y otros, aunque en menor cuantía, presentaron alteraciones en la mucosa oral o nasal, euforia, vértigo y confusión (Figura 6).

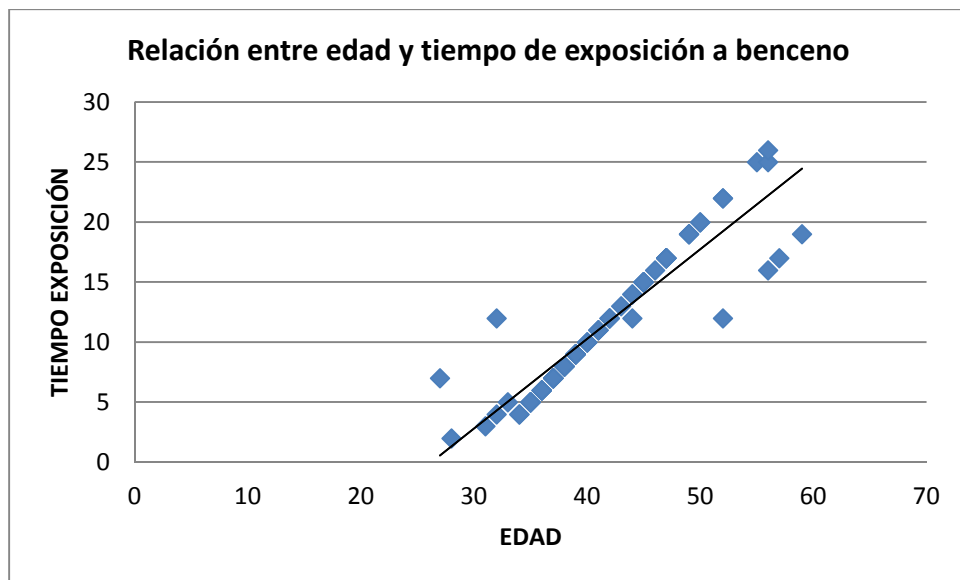


**Figura 6. Sintomatología**  
**Fuente: La Autora**

Al comparar leucopenia sola en relación con exposición a benceno el coeficiente de correlación múltiple es de 0,86, y el de determinación es 0,74, al constatar las variables numéricas. Con un valor de p exacto igual a 0,04 ( $< 0,05$ ), el OR es 1 con un IC 95% de 29-



47. Mientras que para la relación de la exposición a benceno en función del tiempo y con la edad los valores de  $p$  son  $< 0,05$ . Con un coeficiente de correlación de 0,82 y el de determinación en 0,71. Si comparamos el factor edad en función del tiempo de exposición el valor de correlación es de 0,91, mientras que el de determinación estaría ubicado en 0,84, para un valor de  $p < 0,05$  (Figura 7).



**Figura 7. Relación de variable edad en función del tiempo de exposición a benceno**  
**Fuente: La Autora**

### **3.3. Aplicación práctica**

La relación de la exposición a benceno en los trabajadores del cargo de despachadores de gasolina es interesante. Las múltiples variables que pueden analizarse en este caso tienen relación notoria con el tiempo de exposición, y quizás también con la edad a la que están expuestos. Ya que los componentes de la fisiología normal del ser humano tienen un constante cambio, que influye en la afectación celular que se pueda dar, pudiendo ser ésta a nivel hematológico como se ha llegado a determinar en esta investigación.

La afectación hemática más común vista en este trabajo fue la leucopenia, sumada a cambios en los glóbulos rojos, específicamente relacionados con su volumen corpuscular medio (VCM) y concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM); a la vez traducidos como macrocitosis e hipocromia respectivamente. El nivel de plaquetas visto en todos los casos no tuvo mayor afectación, ya que al compararlos estos se mantuvieron en límites de la normalidad. La significancia estadística se centra en el poder señalar que fue uno de los resultados más alarmantes, debido a que un poco más de la mitad de los estudiados presentó esta consecuencia de una larga exposición a benceno. Aquellos que tenían una corta estadía en las labores de despachador de gasolina, que en sí fueron pocos, tuvieron nula afectación en las líneas celulares vistas. En cambio la mayoría que sobrepasaron los 3 años de trabajo en esta actividad dieron pie para que se iniciara con algunas discrasias sanguíneas. He ahí la necesidad de incluir como punto de búsqueda el tiempo de exposición en este trabajo, o en otros cargos similares.

La linfopenia fue un dato anexo a la visualización de una alteración celular sanguínea más, que si bien es cierto no genera mucha representatividad porcentual, pero tiene relación con el nivel y tiempo de exposición bencénica.

Cero de relación con afectación plaquetaria, y poca relación con la disminución de glóbulos rojos, lo que sí es destacado es la afectación de la característica morfofuncional de ésta célula, ya que el volumen de macrocitos es medianamente alto, tal vez influenciado en parte, por algunos casos que tenían relación con ingesta de alcohol. La hipocromía fue otra alteración celular observada, y en sí ambos elementos propuestos no se deberían considerar como datos despreciables por el enorme valor que representan a la hora de analizar los datos de la biometría hemática solicitada, dando la pauta para utilizar este elemento como un instrumento de laboratorio esencial, que podría servir de medida inicial a la hora de decidir un cambio de puesto o periodo de descanso laboral en dicha actividad.

La variante de los cambios hematológicos marca la pauta para que se pueda pensar en la rotación de puesto a los trabajadores expuestos, más aun si ya se ha confirmado un antecedente previo de exposición. Los marcadores iniciales de análisis podrían enfocar la actividad de todo despachador y el nivel de afectación actual en el que se encuentra delimitaría el campo de acción del médico ocupacional para indicar quien es apto o no para continuar con tales laborales, ya que la variable tiempo, a distinto nivel, forma una puerta limitante entre el saber que uno de los empleadores debe llegar hasta cierto punto, y atravesar la misma genera per se un riesgo al que el único afectado resultaría ser el trabajador.

Hay notorios signos de intoxicación aguda, tanto es así, que la totalidad de los dispensadores de gasolina tienen cefalea en cada turno rotacional, además de la afectación en piel que tienen

y los cambios en mucosas, oral y nasal, que generan cambios incluso en su estado de ánimo y participación durante las labores diarias. Los mismos tienen relación incluso desde el primer día de trabajo, en los que tenían poco tiempo de haber ingresado y en el resto se había constituido una molestia condicionada que en algunos casos fue hasta permisible por la mayoría. La afectación del sistema nervioso central es otro elemento que si bien es cierto no fue el tema central de este estudio, debería tratar de enfocarse en un subsiguiente análisis. Manifestaciones como el mareo subjetivo y vértigo están presentes a la hora de finalización de su jornada diaria, y en muchos casos la automedicación con analgésicos tipo AINE genera otro problema que podría acarrear problemas gastrointestinales, sobre todo si el consumo de los mismos es exagerado y no controlado.

No es un estudio que se centre en la cantidad mayor o menor de fenoles en orina, para catalogar a una persona como expuesta más o menos a benceno. Más bien la coparticipación de este elemento en el análisis se centra en la sola identificación de un elemento de degradación que indica la presencia de este hidrocarburo aromático dentro del cuerpo humano, en el que su permanencia a diario lleva consigo varios tipos de afectación orgánica como se ha podido develar. Convendría entonces definir en un próximo análisis, quizás de casos y controles, quienes si están expuestos con una mayor o menor cuantía de este elemento y que consecuencias trae consigo en la afectación del estado de salud de la persona despachadora de gasolina versus otra que no lo sea.

Finalmente, la presencia de uno de los metabolitos de degradación del benceno (fenoles en orina) se ha visto que está presente en los despachadores de gasolina, indicando que en efecto están expuestos al riesgo; que trae a la par el análisis de una posible afectación hematológica que tiene relación con el tiempo de exposición, viendo que a partir de los 3 años de

permanencia en el cargo ya existen variantes de exposición crónica, desconocidas para el afectado, pero que podrían resultar de análisis para el médico con un elemento de uso clínico común, como lo es la biometría hemática. Varias líneas celulares del torrente sanguíneo pueden estar afectadas, las más representativas lo constituyen los leucocitos y los linfocitos, la primera en mayor cuantía que la segunda, pero no por ello despreciable; al igual que la alteración morfofuncional de los glóbulos rojos, hallando tanto hipocromía como macrocitosis; sin que se vea a pesar de la variable tiempo, una marcada disminución en el conteo globular. El consumo de alcohol y tal vez de tabaco pueden influenciar en parte a la presencia de estos hallazgos, pero no es inútil dejar de observar los cambios que ello podría generar en la funcionalidad de esta célula. La edad a la que uno se encuentra, sobre todo si realiza esta labor, forma un elemento de cuidado a la hora de escoger un determinado personal para realizar este trabajo, mientras más edad se tiene en función del tiempo de exposición los cambios celulares tenderían a ser más marcados que en un joven, todo ello en relación con la senescencia que atraviesa el hombre. Nuevos cuestionamientos han surgido tras el análisis de esta investigación que seguramente deben ser tomados en cuenta a la hora de aprobar otro estudio frente a si el mayor o menor grado de exposición a benceno es necesario para generar pocos o significativos cambios en la fisiología celular hematológica, por ejemplo. O si vale la pena pensar en que otros metabolitos del benceno o tal vez este por si solo sea igual o más perjudicial a nivel del sistema nervioso central.

## **CAPÍTULO IV.**

### **DISCUSIÓN**

#### **3.4. Conclusiones**

**3.4.1.** Toda la población de despachadores de gasolina presenta valores positivos de fenoles en orina, sin superar al Índice Biológico de Exposición (BEI) adoptado por la American Conference of Governmental Industrial Hygienist de Estados Unidos (ACGIH, 2008), (hasta 50 mg/g-creat), considerando este valor todos los trabajadores poseen niveles aceptables de fenol urinario. Lo que se correlaciona con la exposición ambiental de las gasolineras en estudio; considerada baja, según un registro de monitoreo ambiental cualitativo realizada en 2013.

**3.4.2.** Se observa alteraciones hematológicas en más de la mitad de los estudiados, la principal es la leucopenia, seguida por la alteración morfofuncional de los glóbulos rojos, en relación a presencia de hipocromía y macrocitosis, que de

acuerdo a la modificación fisiopatológica podrían terminar en patologías complejas de índole tumoral.

**3.4.3.** La línea celular que usualmente se reporta afectada en la literatura son las plaquetas, en este estudio no se encontró alteración alguna.

**3.4.4.** Hay ciertamente una exposición crónica a benceno, relacionado con el tiempo de exposición al mismo y la edad de los trabajadores.

**3.4.5.** Existe un pequeño porcentaje de fumadores en los que el humo de tabaco es un contribuyente primario a los propios niveles de benceno, incrementando la exposición personal. Se descartó la existencia de otra fuente de contaminación adicional en el trabajo.

**3.4.6.** En todos los trabajadores se han presentado signos y síntomas de exposición aguda, en relación con afectación del sistema nervioso central.

**3.4.7.** La biometría hemática constituye uno de los métodos de laboratorio, más económico y menos invasivo, para realizar el seguimiento de una posible enfermedad laboral, en relación con exposición a benceno.

**3.4.8.** La ACGIH 2000 (American Conference of Industrial Hygienists) recomienda el Ácido TT mucónico como el IBE (Índice Biológico de Exposición) específico para Benceno, considerando un límite de 0.5 mg/g de creatinina. Este presenta como limitación su elevado costo, por lo que en este estudio se realizó la cuantificación de fenoles urinarios, que demuestra de igual forma la representatividad de uno de los derivados de este hidrocarburo aromático.

### **3.5. Recomendaciones**

- 3.5.1.** El protocolo médico para exposición a benceno debe enmarcarse en la determinación de los metabolitos de este hidrocarburo en las muestras biológicas, más la biometría hemática para el seguimiento paulatino de las alteraciones hematológicas puntuales.
- 3.5.2.** Se recomienda validar la exposición biológica del total de los trabajadores a benceno, determinando el ácido TT mucónico; estos datos podrían servir de base para correlacionar los resultados entre el estudio de fenoles en orina con el solicitado.
- 3.5.3.** En base a los resultados de los exámenes obtenidos, el médico ocupacional debería plantear la reubicación de los trabajadores afectados.
- 3.5.4.** El consumo de cigarrillo es un elemento probable de modificación en la exposición a benceno, por lo que se debe implementar campañas de concientización para dejar este hábito perjudicial.
- 3.5.5.** Debe implementarse un único formato de Historia Clínica Laboral, que permita recabar datos importantes como la exposición en antecedentes ocupacionales previos o extralaborales, que permitan visualizar la exposición real de una persona. Y comparar estadísticamente los diagnósticos clínicos, con resultados de laboratorio.
- 3.5.6.** Los despachadores de gasolina usan ropa de trabajo especial, pero no poseen protección respiratoria, ni de manos. Por lo que se sugiere deberían dotar de mascarillas con filtro más guantes que disminuyan su exposición.
- 3.5.7.** Si se desea clarificar la relación de tiempo de exposición a benceno en mayor o menor afectación en el resto de líneas celulares hemáticas podría plantearse la posibilidad de desarrollar un estudio de casos y controles.



**3.5.8.** Siendo la defensa celular del organismo, en patrones de agudos, los leucocitos, debería plantearse una revisión en la que se correlacione la leucopenia con el apareamiento de enfermedades infecciosas no controladas.

## **BIBLIOGRAFIA**

- <sup>1</sup> Repetto Jiménez M. y Repetto Kuhn G. (2009). *Toxicología Fundamental*, En su: Mecanismos de toxicidad. pp. 317-321. 4ª. Edición. Díaz de Santos
- <sup>2</sup> Haro-García L. “et al” (2012). Alteraciones hematológicas en trabajadores expuestos ocupacionalmente a mezcla de benceno-tolueno-xileno (BTX) en una fábrica de pinturas. *Revista Peruana Médica Experta en Salud Pública*. 29(2), 181-187
- <sup>3</sup> WHO (April 1999). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Some Industrial Chemicals and Dyestuffs. *WHO-IARC*. 29: 93
- <sup>4</sup> Gil Hernández F. (2012). Toxicología industrial (II). Toxicidad de los disolventes, En A. Pla Martínez (Editor), *Tratado de Medicina del Trabajo*. pp: 759-760. 2ª. Edición. España: Elsevier-Masson
- <sup>5</sup> Popovic D. (June 2011). Assessment of Environmental Exposure to Benzene: Traditional and New Biomarkers of Internal Dose. In LOVREGLIO, Piero “et al” (Eds.). *Air Quality - Models and Applications*. pp. 322-340. 1ª Edition. USA. Intechopen
- <sup>6</sup> WHO (1999). IARC Agents Classified by the IARC Monographs, *WHO-IARC*, 1–106
- <sup>7</sup> Mager Stellman, J. (1998). *Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo*. Vols I, II y III. Madrid: Centro de Publicaciones del Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales
- <sup>8</sup> Rosenberg J, Cone JE, Katz EA. (1999). Solventes. En La Dou J (Editor). *Medicina Laboral y Ambiental*. pp. 535-570. México D.F.: El Manual Moderno
- <sup>9</sup> Sekeres Mikkael A. (2010). The Epidemiology of Myelodysplastic Syndromes, *Hematology Oncology Clinics of North America*, 24: 287–294
- <sup>10</sup> Gisbert Calabuig JA, Verdú Pascual FA. (1998). Disolventes. En Gisbert Calabuig JA (Editor). *Medicina Legal y Toxicología*. pp. 747-757. 5ª Edición. Barcelona: Masson
- <sup>11</sup> Lauwerys RR. (1994). Disolventes. En Lauwerys RR (Editor). *Toxicología Industrial e Intoxicaciones Profesionales*. pp. 541-546. Madrid: Masson
- <sup>12</sup> Synder R, Witz G, Goldstein BD. (1993). The toxicology of benzene. *Environ Health Perspect*. 100: 293-306
- <sup>13</sup> Nakajima T. (1997). Cytochrome P450 isoforms and the metabolism of volatile hydrocarbons of low relative molecular mass, *J Occup Health*. 39:83-91
- <sup>14</sup> Ellenhorn MJ, Barceloux DG. (1988). *Medical Toxicology. Diagnosis and Treatment of Human Posisoning*. New York: Elseiver

- <sup>15</sup> Martí Mercadal JA, Desoille H. (1993). *Medicina del Trabajo*. Barcelona: Masson
- <sup>16</sup> Ross D. (1996). Metabolic basis of benzene toxicity. *Eur J Haematol*. 60: 111-118
- <sup>17</sup> Nogué S, Munné O, Nicolás JM, et al. (2003). *Intoxicaciones aguda. Protocolos de tratamiento*. Barcelona: Morales i Torres editores
- <sup>18</sup> OIT. (1971). *Convenio n.º 136 sobre el benceno*. Ginebra: OIT
- <sup>19</sup> Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). (2010). *Límites de exposición profesional para agentes químicos en España*
- <sup>20</sup> De Bruin A. (1976). *Biochemical toxicology of environmental agents*. Amsterdam: Elsevier
- <sup>21</sup> Flores J, Mediavilla A, Armijo JA. (2003). *Farmacología humana*. 4ª Edición. Barcelona: Masson
- <sup>22</sup> Kolmodin B. (1974). *Drugs Interactions*. New York: Raven Press
- <sup>23</sup> Hogson E, Guthrie FE. (1980). *Introduction to biochemical toxicology*. Oxford: Blackwell Sc Pub
- <sup>24</sup> Gilbert SF. (2006). *Developmental Biology*. 8ª Ed. Sunderland, MA, EE.UU, Sinauer Ass. Inc.
- <sup>25</sup> IUPAC. (2000). Biological monitoring for exposure to volatile compounds (VOCs). *Pure Appl. Chem*. 72, 3, 385-436
- <sup>26</sup> Cotran, Kumar, Collins (2002). *Robbins Patología Estructural y Funcional*, En su: Capítulo 8 Neoplasias. pp: 325-329. 6ª Edición. Colombia: McGraw-Hill Interamericana
- <sup>27</sup> Cotran, Kumar, Collins (2002). *Robbins Patología Estructural y Funcional*, En su: Capítulo 14 Alteraciones de los Hematíes y Trastornos Hemorrágicos. pp: 631-634, 661-662. 6ª Edición. Colombia: McGraw-Hill Interamericana
- <sup>28</sup> Cotran, Kumar, Collins (2002). *Robbins Patología Estructural y Funcional*, En su: Capítulo 15 Leucocitos, ganglios linfáticos, bazo y timo. pp: 676-678. 6ª Edición. Colombia: McGraw-Hill Interamericana
- <sup>29</sup> Smith JA. (1996). Bone disorders in sickle cell disease. *Hematology Oncology Clinics of North America*. 10: 1345
- <sup>30</sup> Jandl JH. et al (1961). Red cell filtration and the pathogenesis of certain hemolytic anemias. *Blood*. 18: 33
- <sup>31</sup> Dala DC. (1998). Immune and idiopathic neutropenia. *Current Opinion Hematology*. 5: 33
- <sup>32</sup> Sherr CJ. (1996). Cancer cell cycle. *Science*. 274: 1672

<sup>33</sup> Tannock IF. (1992). Cell proliferation. In Tannock IF, Hill RP (eds): The Basic Science of Oncology, pp. 154. 2nd Ed. New York. McGraw-Hill

<sup>34</sup> Shu S. et al. (1997). Tumor immunology. *JAMA*. 278: 1972

**IDENTIFICACIÓN DE ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS POR EXPOSICIÓN A BENCENO,  
EN LOS DESPACHADORES DE DOS ESTACIONES DE SERVICIO DE GASOLINA EN QUITO,  
DURANTE EL PERÍODO ENERO – MAYO DE 2013**

**ANEXO A**

**Formato de Historia Clínica Ocupacional aplicado**

<b>ANAMNESIS</b>							
Apellidos:				Nombres:			
Edad:		Sexo:		Raza:		Estado Civil	
Grupo Sanguíneo			Factor Rh				
Instrucción				Cargo			
Dirección:							
Teléfono:				Celular:			
		Si	No	Cuál?			
Ha sido diagnosticado de alguna enfermedad derivada de:	Linfocitos						
	Leucocitos						
	Glóbulos rojos						
	Plaquetas						
Le han diagnosticado alguna otra enfermedad?							
Toma algún medicamento?							
Desde hace cuánto tiempo?							
<b>HABITOS Y ESTILO DE VIDA</b>							
	SI	NO	Antecedente	Frecuencia	Cantidad		
Actividad Física			N/A		N/A		
Dieta							
Alcohol							

**IDENTIFICACIÓN DE ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS POR EXPOSICIÓN A BENCENO,  
EN LOS DESPACHADORES DE DOS ESTACIONES DE SERVICIO DE GASOLINA EN QUITO,  
DURANTE EL PERÍODO ENERO – MAYO DE 2013**

Tabaco					
Drogas					
Ingiere alguno de los siguientes medicamentos?					
AINES					
Colchicina					
Anticoagulantes					
<b>ANTECEDENTES FAMILIARES</b>					
		SI	NO	Grado de consanguinidad	
Algún tipo de cáncer?					
Cáncer derivado de la sangre?					
<b>ANTECEDENTES OCUPACIONALES</b>					
		SI	NO	Descripción	
Ha trabajado en otro sitio en que estuvo en contacto directo con gasolina?					
Ha trabajado en otro sitio en que estuvo en contacto directo con thinner?					
Ha trabajado en otro sitio en que estuvo en contacto directo con cemento de contacto?					
Le realizaron una valoración médica y exámenes para determinar la exposición a gasolina?					
Alguna vez presento un resultado médico anormal?					
Le diagnosticaron alguna enfermedad durante este tiempo de trabajo?					
Cuánto tiempo trabajó en contacto con gasolina?					
<b>ACTIVIDAD EXTRALABORAL</b>					
		SI	NO	Descripción	
Trabaja en otro sitio en el que se encuentre en contacto directo con gasolina?					

**IDENTIFICACIÓN DE ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS POR EXPOSICIÓN A BENCENO,  
EN LOS DESPACHADORES DE DOS ESTACIONES DE SERVICIO DE GASOLINA EN QUITO,  
DURANTE EL PERÍODO ENERO – MAYO DE 2013**

Trabaja en otro sitio en el que se encuentre en contacto directo con thinner?			
Trabaja en otro sitio en el que se encuentre en contacto directo con cemento de contacto?			
Le han realizado exámenes para determinar la exposición a gasolina?			
Ha presentado algún resultado médico anormal?			
Le han diagnosticado alguna enfermedad durante este tiempo de trabajo?			
Desde hace cuánto tiempo trabaja en este sitio?			
Cuánto tiempo al día trabaja en contacto con gasolina?			
<b>INFORMACIÓN DEL CARGO ACTUAL</b>			
En qué fecha ingresó a trabajar en esta empresa?			
Desde hace cuánto tiempo trabaja en este cargo?			
Cuánto tiempo al día trabaja en contacto con gasolina?			
Ha presentado alguna alteración en su salud?			
Durante o posterior a su jornada laboral, ha presentado?			
	Cefalea		
	Mareo		
	Vértigo		
	Euforia		
	Confusión		
	Irritación de la piel		
	Irritación de las mucosas		
<b>SIGNOS VITALES Y ANTROPOMETRÍA</b>			
TEMPERATURA			
PRESIÓN ARTERIAL			
FRECUENCIA CARDIACA			
FRECUENCIA			

**IDENTIFICACIÓN DE ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS POR EXPOSICIÓN A BENCENO,  
EN LOS DESPACHADORES DE DOS ESTACIONES DE SERVICIO DE GASOLINA EN QUITO,  
DURANTE EL PERÍODO ENERO – MAYO DE 2013**

RESPIRATORIA			
PESO			
TALLA			
IMC			
PERÍMETRO ABDOMINAL			
<b>EXAMEN FÍSICO</b>			
	<b>Con Patología</b>	<b>Sin Patología</b>	<b>Describe</b>
Piel y faneras			
Cabeza			
Ojos			
Oídos			
Nariz			
Boca			
Orofaringe			
Cuello			
Axilas			
Mamas			
Tórax			
Abdomen			
Columna Vertebral			
Ingle-periné			
Miembros Superiores			
Miembros inferiores			
Órganos de los sentidos			