

80:11

HEPATOPATÍAS
TÓXICAS
LABORALES

SOCIALIZACION DOCUMENTOS



MINISTERIO
DE TRABAJO
E INMIGRACIÓN



INSTITUTO NACIONAL
DE SEGURIDAD E HIGIENE
EN EL TRABAJO

HEPATOPATÍAS TÓXICAS LABORALES

Autores:

Joan Josep Fuertes Arboix

Gabriel Martí Amengual

Pere Sanz Gallén

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA DEL TRABAJO

Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona

80:11

Septiembre 2011

I.S.B.N.: 978-84-7425-798-4

Depósito Legal: B-28285-2011

N.I.P.O.: 792-11-049-X

Edita: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el trabajo
Torrelaguna, 73 - 28027 MADRID

Imprime: Centro Nacional de Condiciones de Trabajo - BARCELONA

F.D. 2917



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
2. PATOGENIA.....	7
3. FACTORES DE RIESGO EXTRALABORALES.....	11
4. SÍNDROMES CLÍNICO-PATOLÓGICOS	13
4.1. HEPATITIS AGUDAS	13
4.2. HEPATITIS AGUDA COLESTÁSICA.....	15
4.3. HEPATITIS CRÓNICAS.....	15
5. PRINCIPALES HEPATOTÓXICOS LABORALES.....	17
5.1. HIDROCARBUROS ALIFÁTICOS CLORADOS	17
5.2. HIDROCARBUROS ALIFÁTICOS BROMADOS	23
5.3. HIDROCARBUROS ALIFÁTICOS FLUORADOS.....	24
5.4. HIDROCARBUROS ALIFÁTICOS NITROGENADOS.....	25
5.5. HIDROCARBUROS AROMÁTICOS.....	26
5.6. HIDROCARBUROS CÍCLICOS HALOGENADOS.....	27
5.7. AMIDAS Y AMINAS	30
5.8. MEZCLAS DE DISOLVENTES	32
5.9. CLORURO DE VINILO	33
5.10. METALES	35
5.11. DIFENILOS (BIFENILOS; FENILBENCENOS).....	37
5.12. OTROS	38
5.13. TÓXICOS AGRÍCOLAS	39
5.14. TÓXICOS EN EL ÁMBITO HOSPITALARIO	40
6. VALORACIÓN, VIGILANCIA DE LA SALUD Y APTITUDES ...	43
6.1. VALORACIÓN	43
6.2. VIGILANCIA DE LA SALUD	46
6.3. APTITUDES.....	49
BIBLIOGRAFÍA.....	53



1. INTRODUCCIÓN

En el ámbito laboral, existe una gran cantidad de agentes químicos capaces de provocar daño hepático. En este **documento técnico** intentaremos determinar cuáles son las sustancias más comúnmente implicadas, qué tipo de lesiones son las más habituales, qué mecanismos fisiopatológicos se hallan involucrados en su origen, cuáles son las medidas de vigilancia de la salud a aplicar sobre los trabajadores y qué factores son los más importantes a tener en cuenta a la hora de conocer los riesgos, vigilar la salud de los trabajadores posiblemente expuestos y determinar la aptitud de un trabajador que se halla en un puesto de trabajo en el que exista riesgo de exposición a sustancias químicas capaces de producir daño sobre el hígado.

Aunque las lesiones hepáticas producidas por xenobióticos (sustancias con actividad biológica de origen externo), provenientes del ámbito laboral o profesional, representan una proporción baja con relación al conjunto de las enfermedades hepáticas, constituyen una fuente no despreciable de casuística que en algunas ocasiones pasa desapercibida. Sin embargo, se trata de cuadros que interesa mucho tipificar, ya que poseen unas características diferenciales que los hacen especialmente interesantes:

- a) En muchos casos se trata de cuadros graves, con una mortalidad no despreciable.



- b) La supresión del tóxico suele seguirse, aunque no siempre, de la regresión de la lesión, mientras que el mantenimiento de la exposición la empeora.
- c) En algunos cuadros, se trata de reacciones impredecibles, en las que no se pueden descartar factores más allá de la toxicidad intrínseca del xenobiótico.

En su relación con estos xenobióticos, el hepatocito es el responsable, entre otras funciones, de la transformación de sustancias liposolubles en hidrosolubles para que sean eliminadas por vía renal. Esta acción, primordial para la detoxificación de estos xenobióticos, se realiza mediante dos grupos bien diferenciados de reacciones:

- Por un lado, las reacciones conocidas como de fase de biotransformación o fase I (oxidación microsomal), mediadas por la acción de un sistema enzimático tipo monoaminoxidasa, dependiente de citocromo P450, citocromo NADPH c reductasa y fosfatidilcolina.
- Por el otro, las reacciones de conjugación o de fase II, mediante las que los xenobióticos que ya poseen grupos polares, por su naturaleza química o porque han pasado por reacciones de fase I, se combinan con grupos hidrosolubles, fundamentalmente ácido glucurónico (glutación) o sulfato.



2. PATOGENIA

A nivel del lobulillo hepático los xenobióticos pueden tener dos patrones de comportamiento en cuanto a su acción tóxica directa sobre el hepatocito (Brugera, 2004; Chaze, 2004; Merchan *et al.*, 2008):

1. Pueden lesionarlo directamente a su llegada, lo que se traduce en un patrón lesional periportal (tal es el caso del fósforo).
2. Pueden convertirse en tóxicas una vez han actuado sobre ellas los enzimas oxidativos microsomales, dentro del conjunto de las reacciones de fase I. Este último fenómeno es bastante más frecuente y comporta un patrón lesional que afecta a la región centrolobulillar, es decir, al espacio alrededor de la vena central del lobulillo (como en el caso del tetracloruro de carbono).

Estos dos mecanismos de acción se refieren a aquellas sustancias que afectan directamente al hepatocito. Sus efectos son dosis-dependientes, predecibles, tienen poco tiempo de latencia (días), son reproducibles en el animal de laboratorio y se pueden poner en evidencia después de un cribaje toxicológico adecuado.

La toxicidad directa no es, sin embargo, el único mecanismo por el que pueden provocarse daños tóxicos al hígado.

Existe la posibilidad de que situaciones idiopáticas, en las que existe una mayor capacidad de producir metabolitos reactivos (inducción enzimática) o una menor capacidad de neutralizarlos (déficit en la conjugación), determinen la aparición de efectos impredecibles, independientes de la dosis, no reproducibles en animales, con latencia



más larga (meses) y cuya apariencia es la de un incremento sustancial de la toxicidad de un xenobiótico, que en otro individuo no provocaría toxicidad hepática o la provocaría en mucho menor grado.

El polimorfismo genético de los enzimas del sistema P_{450} (que daría lugar a lo que se conoce como idiosincrasia metabólica, responsable en algunos individuos de la excesiva formación de metabolitos reactivos durante la fase I) o la inducción enzimática por medicamentos o alcohol pueden encontrarse en la base de algunos de los cuadros de toxicidad industrial por xenobióticos que se describen en la literatura. Además, el alcohol, el ayuno o la malnutrición inducen un déficit latente de glutatión. Esta situación de déficit latente puede poner al hepatocito en un compromiso, cuando, por la exposición al xenobiótico y el consecuente aumento de los metabolitos reactivos originados por el aumento de la actividad biotransformadora, se incrementa sustancialmente el consumo de glutatión.

Sea como fuere, la lesión del hepatocito se puede provocar, bien por la unión covalente del metabolito reactivo con determinadas proteínas o lípidos (peroxidación lipídica) intracelulares (lo que provocaría un incremento del estrés oxidativo sobre la célula hepática y, como consecuencia final, la muerte celular), bien porque el metabolito en cuestión actúe como hapteno (antígeno incompleto) e induzca una respuesta inmune adaptativa. En este último caso, sería el predominio de factores proinflamatorios, en vez de antiinflamatorios, lo que condicionaría en última instancia la formación de una respuesta inmune completa que atacaría definitivamente al hepatocito. Es importante destacar que la presencia de factores proinflamatorios puede venir dada por la presencia de un daño hepático subyacente, una inflamación o una infección vírica desapercibida coexistente (los mecanismos autoinmunes del daño hepático se observan más frecuentemente en los pacientes con coinfección del VHC, VHB, y VIH).

La colestasis aparece en aquellos casos en los que se produce un daño en la vía biliar intrahepática. La fisiopatología de este fenómeno no se comprende todavía en su totalidad. Se han descrito al menos dos tipos de colestasis, que difieren tanto en su patrón de comportamiento clínico como en la histología asociada:

1. Las que se producen de forma parecida a las que pueden causar la fenotiacina, la clorpromazina y el halotano, con inflamación



periportal. En estos casos, es clara la presencia de mecanismos inmunes, pueden ser reacciones muy violentas que se incrementan a partir de la primera exposición. Pueden y, de hecho, mayoritariamente así lo hacen, cursar con hepatitis (elevación de transaminasas).

2. Las que pueden cursar como las que provocan los esteroides o el embarazo, que se han relacionado con alteraciones de las proteínas transportadoras del polo biliar. A diferencia de las anteriores, apenas sí existe lesión inflamatoria periportal o hepatocelular.



3. FACTORES DE RIESGO EXTRALABORALES

Independientemente de la sustancia tóxica y del efecto concreto que produzca tras la exposición al mismo, existen una serie de factores de riesgo que dependen del individuo y pueden condicionar la respuesta a esa exposición. Los más importantes son:

- **Edad:** las hepatitis tóxicas son más frecuentes por encima de los 60 años, aunque algunos autores afirman que esta mayor susceptibilidad aparece a partir de los 40 años (halotano).
- **Sexo:** las mujeres son más susceptibles que los hombres. Esta mayor susceptibilidad se aprecia en las hepatitis agudas, hepatitis aguda con fallo hepático fulminante y hepatitis crónica. El halotano sería uno de los paradigmas de esta mayor susceptibilidad.
- **Estado nutricional:** la obesidad y, concretamente, la presencia de un hígado graso no alcohólico en obesos se ha asociado a un incremento del riesgo para reacciones hepatotóxicas. Nuevamente el halotano sería un ejemplo de esta situación. Por el contrario, los déficits nutricionales o el ayuno se asocian a una mayor toxicidad del bromobenceno y a un incremento del estrés oxidativo sobre el hepatocito.
- **Susceptibilidades hepáticas subyacentes:** de origen extralaboral, que pueden superponerse o favorecer el desarrollo



de afecciones hepáticas por xenobióticos. Estos factores son fundamentalmente la presencia de afecciones víricas, el uso de medicamentos con potencial hepatotóxico o un consumo de alcohol en cantidades excesivas.

En nuestro país, estudios recientes demuestran que el 23% de los hombres y el 12% de las mujeres se encuentran incluidos dentro del grupo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) define como bebedores de riesgo (hombre que consume más de 40 gramos de alcohol puro por día o mujer que consume más de 20 gramos de alcohol puro por día). El alcohol puede agravar, e incluso inducir, el daño hepático provocado por la posible exposición a xenobióticos. Constituyen un buen ejemplo de esta situación algunos casos de intoxicaciones por tetracloruro de carbono, donde se ha podido observar que una severidad mayor del cuadro se correspondía con un consumo concomitante de cantidades de alcohol por encima de los valores anteriormente citados.

- **Genética:** como se ha indicado, la existencia de polimorfismos en genes que codifican enzimas que intervienen en las fases I y II puede predisponer para el desarrollo de hepatotoxicidad (*Citocromos P₄₅₀*: 2E1, 2D6, C2 y C19; de la fase II: *N-acetiltransferasa 2*; *glutación sintetasa*; *glutación-S-transferasas M1* y *T1*; *tiopurina-S-metil-transferasa*). Al parecer, los antígenos de histocompatibilidad HLA A11 y HLA DR6 se han visto implicados en una mayor incidencia de reacciones hepatotóxicas hacia algunos medicamentos.



4. SÍNDROMES CLÍNICO-PATOLÓGICOS

4.1. HEPATITIS AGUDAS

La hepatitis aguda es el trastorno hepático donde el fenómeno histopatológico fundamental es la necrosis del hepatocito. Clínicamente se puede presentar en forma de astenia, dolor abdominal, ictericia, prurito, heces decoloradas y orinas oscuras. No puede distinguirse de las hepatitis agudas de origen vírico. Se caracteriza por una elevación importante de las transaminasas (alcanzando hasta 100 veces el valor de referencia normal) y de la bilirrubina directa (hasta 10 veces el valor de referencia). También se producen elevaciones de fosfatasa alcalina y de la gamma glutamil-transferasa, aunque merece la pena destacar que las elevaciones de estos enzimas en caso de hepatitis aguda no son tan importantes como en el caso de las colestasis. Es de especial relevancia clínica el seguimiento de la tasa de protrombina, ya que, si baja del 50%, debe vigilarse atentamente al paciente por si aparecen manifestaciones de fallo hepático. En algunos casos, puede llegar a ser necesario el trasplante hepático. La presencia de dermatitis, fiebre y eosinofilia debe hacernos pensar en la implicación de mecanismos inmunológicos, que pueden desembocar en un síndrome de Stevens-Johnson. Una vez establecidas las medidas terapéuticas adecuadas, la resolución del cuadro suele ser “ad integrum”.



El desarrollo del cuadro, de forma típica, incluye una fase inicial, con síntomas de dolor abdominal y fatiga, generalmente anictérica, que evoluciona a un cuadro biológico con elevación de transaminasas al cabo de unas 48 horas después de la exposición (que suele ser debida a ingestión accidental o suicida, o a una inhalación). Los signos precoces de gravedad son pocos: caída de los factores de coagulación u otros daños en diferentes órganos (afectación del SNC en el caso de disolventes, daño renal en el caso del tetracloruro de carbono o el dibromoetano).

El desarrollo suele depender de la dosis total. Los cuadros con hepatitis fulminante y riesgo de muerte, dentro de un cuadro de insuficiencia hepatocelular en el que se asocien encefalopatía y trastornos de la coagulación, son raros (2 nitropropano; 1,2-bromoetano) y generalmente se deben a ingestiones masivas (Ribas, 1995; Chaze, 2004). Se ha relacionado hepatitis aguda tóxica con las sustancias que se relacionan en la tabla I.

Tabla I. Principales tóxicos a los que se les relaciona con la hepatitis aguda tóxica

<i>Tetracloruro de carbono</i>	<i>Hidracina</i>
<i>1,2 dicloropropano</i>	<i>Nitrosaminas</i>
<i>1,2 dicloroetano y 1,2 dibromoetano</i>	<i>Plomo</i>
<i>Bromobenceno y clorobenceno</i>	<i>Arsénico</i>
<i>2-nitropropano</i>	<i>Fósforo (blanco, fosfuro de Zn)</i>
<i>Dimetilformamida</i>	<i>Compuestos orgánicos de Estaño</i>
<i>Piridina.</i> (Raro, sólo hepatotóxica por vía oral. Exposición laboral infrecuente)	

Podría provocarla también el **1,3 dicloropropeno** pero no se han aportado casos en humanos, aunque se ha demostrado que su contacto disminuye rápidamente la cantidad de glutatión disponible en el plasma. Otras sustancias implicadas con menos frecuencia son: *fenol, peróxido de metiletilcetona, dinitrofenol y dinitro-ortocresol.*



4.2. HEPATITIS AGUDA COLESTÁSICA

Además de las características descritas en el apartado anterior, encontraremos también la presencia de signos y síntomas compatibles con obstrucción de la vía biliar intrahepática: hiperbilirrubinemia conjugada (lo que provoca prurito) e incremento de las fosfatasas alcalinas (FAL). Se encuentra una relación ALT/FAL inferior a 2. Se describe un mayor aumento de las fosfatasas alcalinas (FAL) en estos casos, en relación con aquellos en los que existe colestasis extrahepática, pero no se puede hacer distinción entre ambos fenómenos únicamente mediante esta enzima. El principal diagnóstico diferencial en estos casos es frente al tumor hepático.

Fisiopatológicamente, además del daño propio al hepatocito, existe un daño a nivel de los conductos biliares interlobulillares, en el espacio porta. Generalmente, este daño se debe al desarrollo de trastornos inflamatorios y tiene su origen en fenómenos inmunológicos.

Se han asociado a este tipo de cuadros las sustancias presentadas en la tabla II.

Tabla II. Tóxicos que pueden causar una hepatitis aguda colestásica

DDM (4,4' Diaminodifenolmetano

MDA (metilendianilina)

Tetracloroetano

Los casos por exposición a MDA o DDM se han seguido de una recuperación hasta la normalización, a largo plazo (síndrome de Epping).

4.3. HEPATITIS CRÓNICAS

Son hepatitis crónicas cuando la inflamación y la necrosis hepática persisten durante más de seis meses. Actualmente se clasifican las hepatitis crónicas en función de su grado de actividad y de la presencia



o no de fibrosis. Así, tenemos que lo que se conoce clásicamente como “hepatitis crónica persistente” sería una hepatitis crónica con un grado de actividad mínimo o leve y sin ninguna o escasa fibrosis; lo que se conoce como “hepatitis crónica lobulillar”, sería una hepatitis crónica con un grado de actividad leve o moderada y con fibrosis leve; y lo que se conoce como “hepatitis crónica activa” podría presentar cualquier característica de actividad, desde leve a grave y presentarse con cualquier estadio de fibrosis, desde leve a grave, pero presentaría un curso irremisiblemente progresivo hasta desembocar en una cirrosis.

Cuando este tipo de hepatitis se encuentra relacionado con sustancias tóxicas laborales, generalmente aparece en aquellos trabajadores que se exponen crónicamente a productos que les han sensibilizado previamente y provocado, inicialmente, un daño hepático que ha pasado inadvertido, pero en el que el componente inmunológico juega un papel primordial. Aun así, se ha relacionado primariamente el desarrollo de una hepatitis crónica con la exposición a ***Arsénico y al Cloruro de vinilo monómero.***

La evolución a cirrosis, con hipertensión portal y varices esofágicas, no es inhabitual.

Estas hepatitis crónicas, cuando se presentan, son del todo indistinguibles de las hepatitis crónicas de origen vírico y, en algunas ocasiones, pueden confundirse con hepatitis de origen autoinmune, ya que pueden cursar con niveles altos de anticuerpos antinucleares y antimúsculo liso.



5. PRINCIPALES HEPATOTÓXICOS LABORALES

A continuación se describen los tóxicos que están implicados con más frecuencia en el ámbito laboral (Ribas, 1995, Sanz *et al.*, 1995, Lauwerys, 1999; Sanz Gallén & Nogué Xarau, 2001; Chaze, 2004):

5.1. HIDROCARBUROS ALIFÁTICOS CLORADOS

Diclorometano (cloruro de metileno)

Disolvente que se utiliza para numerosas aplicaciones industriales, se encuentra fundamentalmente como sustituto de los CFC como propelente de diversos aerosoles y para la síntesis de espuma de poliuretano.

Se han observado citólisis hepáticas después de intoxicaciones agudas, algunas de las cuales fueron mortales, aunque no exclusivamente con relación al daño hepático, ya que esta sustancia es capaz de provocar, por sí sola, afectación del SNC, edema pulmonar, daño cardíaco y renal. No se han descrito casos de toxicidad hepática crónica por el diclorometano (Manno *et al.*, 1992; Doutrelot-Philippou *et al.*, 1993; Soden, 1993; Fechner *et al.*, 2001) .



Tricloroetano (cloroformo)

Es un líquido volátil utilizado como disolvente y en medicina fue usado como anestésico.

Puede ocasionar necrosis centrolobulillar y/o esteatosis (no existe siempre necrosis hepatocelular). Estas afectaciones hepáticas se ocasionan por la producción de fosgeno (COCl_2) debido a la acción de los enzimas citocromo P₄₅₀ dependientes, induce peroxidación lipídica e induce la necrosis. La esteatosis parece relacionada con fallos en la secreción de los triglicéridos del hepatocito (Torpe & Spence, 1997; Lin *et al.*, 2005).

Tetracloruro de carbono

Es un líquido incoloro y volátil, utilizado como intermediario de síntesis en la producción de hidrocarburos fluorados. También se había utilizado como fumigante, agente antifuego (extintores) y disolvente.

La acción de las monoxigenasas citocromo P₄₅₀ dependientes sobre el tetracloruro produce radicales libres que se unen de forma covalente a estructuras intracelulares e inician la peroxidación lipídica de los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas celulares, lo que provoca la citólisis. A nivel terapéutico conviene destacar que el glutatión juega un papel importante en la protección celular. El aporte, durante el tratamiento, de N-acetil-cisteína (precursor de glutatión que atraviesa las membranas celulares) parece tener un efecto beneficioso. Lo más habitual es la presencia de formas leves en forma de hepatitis citolítica discreta. Se elevan las transaminasas a partir de las 6 horas de la exposición y el pico se produce entre las 12 y las 24 horas. La biopsia hepática suele mostrar necrosis centrolobulillar y esteatosis (Bourguignon-Ricofi *et al.*, 1987; Doutrelot-Philippou *et al.*, 1993; Tomenson *et al.*, 1995). Suele curar alrededor de las tres semanas. Puede aparecer un cuadro de insuficiencia hepatocelular severa con coagulación intravascular diseminada. La toxicidad del tetracloruro de carbono se potencia en bebedores de alcohol habituales, trabajadores que consuman valproato de sodio o fenobarbital (*anticonvulsivantes*).

En una publicación sobre intoxicaciones agudas por disolventes clorados, nosotros describimos un caso de necrosis hepática mortal



en un trabajador de una imprenta que utilizó tetracloruro de carbono como disolvente para corregir unos errores de impresión (Nogué *et al.*, 1989).

La toxicidad por 1,1,2- tricloroetano es muy parecida a la del tetracloruro de carbono; esta sustancia ya no se utiliza en procesos industriales.

1,2 Dicloroetano (cloruro de etileno)

La intoxicación aguda después de inhalación de vapores de dicloroetano es muy excepcional en la literatura médica. Se describe un caso en el que, durante el curso de la misma se produjo hepatomegalia y citólisis hepática, que se correspondió histológicamente con una necrosis centrolobulillar extensa (Nouchi *et al.*, 1984).

1,1,1 Tricloroetano (metilcloroformo)

Es un líquido volátil, utilizado como disolvente de piezas metálicas y acabados textiles, en tintes y en pinturas.

En caso de intoxicación aguda el daño se produce por depresión del sistema nervioso central. El daño hepático se enmarca dentro de una afectación multivisceral. En caso de intoxicación crónica las observaciones demuestran alteraciones parecidas a las cirrosis o esteatosis (Hodgson *et al.*, 1989; Cohen & Franck, 1994).

En el caso de esta sustancia se piensa que la intoxicación es debida a un mecanismo inmunoalérgico que se evidencia por la aparición de un “rash” urticariforme con un infiltrado de eosinófilos en la biopsia hepática.

Para sostener la afirmación de la presencia de mecanismos inmunológicos, se describirán dos casos individuales. En 1994 apareció un caso de cirrosis en un varón de 26 años con una exposición prolongada (2 años) e importante a 1,1,1 tricloroetano. El cese de la exposición mejoró el estado del hígado, pero no devolvió las transaminasas a los valores normales hasta después de 14 meses del fin de la exposición. En 2003 se describió un caso de hepatitis crónica activa posiblemente inducida por 1,1,1 tricloroetano en una mujer de 42 años. La biopsia hepática mostró un infiltrado inflamatorio linfo-histiocítico



moderado, sin cirrosis ni esteatosis. Después de la reexposición al 1,1,1 tricloroetano, una segunda biopsia hepática puso en evidencia una fibrosis. Se retiró la exposición y una tercera biopsia resultó con histología normal. Se estableció un origen laboral del daño hepático por la ausencia de cualquier otra causa y por la evolución paralela de la exposición con el daño hepático.

1,1,2,2 Tetracloroetano (tetracloruro de acetileno)

Su uso está actualmente muy reducido por su enorme toxicidad, fundamentalmente hepática. Se usa todavía como compuesto intermedio dentro de la fabricación del tricloroetileno o del tetracloroetileno, aunque ya no se utiliza como disolvente. Se le relaciona con una disminución de la actividad citocromo P₄₅₀ oxidasa y de la actividad NADPH reductasa dependiente de la dosis absorbida (Paolini *et al.*, 1992). Provoca hepatitis agudas con colestasis, algunas de las cuales han sido mortales y otras han evolucionado hacia cirrosis.

1,2 Dicloropropano (dicloruro de propileno)

Es un disolvente clorado utilizado, entre otros para el decapaje de pinturas y barnices, para el desengrasado de metales, extracción de aceites, de grasas, de ceras, etc. (Pozzi *et al.*, 1985; Thorel *et al.*, 1987; Fiaccadori *et al.*, 2003).

Las intoxicaciones agudas por esta sustancia son raras y sobre todo se observan después de ingestiones accidentales o con finalidad suicida.

El cuadro más habitual es el de una hepatitis tóxica aguda con citólisis severa e insuficiencia hepatocelular. Posteriormente suele evolucionar hacia una fibrosis extensa que provoca hipertensión portal. Se ha descrito un caso en un varón de 46 años al que le cayó encima, en tórax y abdomen, un bote de pintura que contenía un 40% de dicloropropano y un 38% de tolueno. El trabajador mantuvo su ropa impregnada puesta durante cinco horas antes de cambiarla. El trabajo se realizaba al aire libre y no se produjo ningún síntoma de irritación respiratoria. Durante los cuatro días posteriores a la exposición apareció cansancio, náuseas, ictericia y oliguria. Siguió



un cuadro de fallo multiorgánico con necrosis hepatocelular aguda, de evolución favorable después del inicio del tratamiento. Volvió a la normalidad hepática y renal al cabo de dos semanas. Este caso es un ejemplo de cómo el genotipo determina la aparición de un cuadro clínico determinado, ya que este paciente presentaba las mutaciones GSTM1 y GSTT1 en los genes que codifican las enzimas glutatión-S-transferasas. Los individuos que presentan estas mutaciones tienen una capacidad reducida de conjugación del glutatión, lo que conlleva un aumento de los metabolitos tóxicos.

1,3-dicloro-2-propanol (diclorhidrina)

Disolvente utilizado en numerosos procesos industriales, como la síntesis del glicerol. Es un disolvente para resinas que se encuentra como ligante para pinturas al agua (Haratake *et al.*, 1993; Shiozaki *et al.*, 1994; Chaze, 2004).

Se ha descrito el caso de dos trabajadores que murieron al cabo de cuatro y once días, respectivamente, de haber desarrollado una hepatitis mixta fulminante, después de una operación de limpieza de una cuba de dicloropropanol. Ambos casos mostraron una elevación muy importante de las transaminasas (AST alrededor de 1500 UI/L, ALT alrededor de 700 UI/L) y de la LDH (alrededor de 3300 UI/L), sin signos de colestasis. Uno de ellos presentó ictericia marcada. La necropsia demostró, en uno de los casos, signos de colestasis y necrosis centrolobulillar sin signos de fibrosis. En el caso que presentó ictericia, se apreció una intensa citólisis y necrosis sin signos de fibrosis.

Se atribuyó el origen del cuadro al 1,3-dicloro-2-propanol por un estudio posterior en ratas, ya que originalmente aparecieron dudas debido a que se detectó también la presencia de 2,3 dicloro-1-propanol en el cuerpo de los fallecidos, no habiendo experimentado ningún efecto biológico las ratas expuestas a éste. En el mismo periodo se describieron dos casos más en Japón, uno de ellos mortal al cabo de 10 días, con necrosis hepática masiva, y que presentó inicialmente alteraciones analíticas parecidas a los anteriores. El segundo caso presentó una evolución favorable, probablemente debido a una menor exposición, con solamente un ligero aumento de las transaminasas.



Tricloroetileno

Es un disolvente utilizado para la limpieza de piezas metálicas, aunque se encuentra dentro de la composición de algunos quitamanchas industriales y domésticos. Se utiliza también para la extracción de grasas y, dentro de la industria textil, para limpieza del algodón y la lana. Interviene en la fabricación de adhesivos, lubricantes, pinturas, barnices y pesticidas. También se utiliza en la fabricación de productos farmacéuticos y de retardadores químicos de combustión. Asimismo se emplea como refrigerante (Conso *et al.*, 1982; Pontucharoensri *et al.*, 2004). En los escasos casos de daño hepático debido a esta sustancia, siempre se han hallado elementos sugestivos de una respuesta hiperinmune asociada. La dermatitis, la colestasis y la presencia de lesiones inflamatorias a distancia (uveítis) suelen ser características habituales, como habitual es el agravamiento del cuadro que sigue a la reexposición (Kamjima *et al.*, 2008).

Las muertes producidas por tricloroetileno se deben fundamentalmente al daño cardíaco y a la depresión del sistema nervioso central. La toxicidad hepática de esta sustancia es un tema de controversia. Parece ser que los daños hepáticos observados se deben más a efectos inmunoalérgicos que a la propia toxicidad de la sustancia en sí. De hecho, existen trabajos donde se han relatado fallecimientos por fenómenos alérgicos de gran magnitud (síndrome de Stevens-Johnson), antes incluso del desarrollo de hepatitis en trabajadores expuestos a concentraciones muy elevadas de tricloroetileno. Cuando la hepatitis aparece, lo hace dentro del contexto de un proceso alérgico con importante afectación cutánea y/o mucosa.

Percloroetileno (tetracloroetileno)

Disolvente para la limpieza en seco y desengrasado de piezas metálicas. A veces se usa para el finalizado de textiles, extracción de aceites y grasas, intermediario en la síntesis de hidrocarburos fluorados y disolvente de pinturas y barnices. La vía metabólica del percloroetileno empieza por su oxidación por las oxidasas citocromo P₄₅₀ dependientes y su conjugación posterior con el glutatión. Su metabolismo, como el del tricloroetileno, genera ácidos



tricloroacético y dicloroacético. En el caso del percloroetileno, la oxidación es más lenta. El polimorfismo genético del sistema oxidativo dependiente del citocromo P₄₅₀ afecta a la degradación del percloroetileno, de ahí la variabilidad de las consecuencias sobre la salud humana.

Aparentemente, el percloroetileno no provoca daño hepático. Hay estudios que demuestran una elevación de la gama-GT, incluso en ausencia de sintomatología hepática o de alteraciones en las transaminasas. Existen otros que contradicen este hallazgo. Finalmente, existe un estudio que correlaciona la presencia de alteraciones en la ecografía hepática (compatibles con una esteatosis), con discretas elevaciones de las transaminasas (Brodkin *et al.*, 1995; Lashand & Parker, 2001; Brautbar & Williams, 2002).

5.2. HIDROCARBUROS ALIFÁTICOS BROMADOS

1,2 dibromoetano (bromuro de etileno, dibromuro de etileno)

Se utiliza como disolvente para la fabricación de colorantes y productos farmacéuticos. También se utiliza como estabilizante de fluidos antidetonantes. Su uso como pesticida está prohibido dentro de la Unión Europea. Los efectos hepáticos son debidos a la oxidación mediada por oxidasas dependientes de citocromo P₄₅₀ por lo que produce la formación de 2-bromoacetaldehído, que es el principal citotóxico. Las sustancias producidas por este metabolismo oxidativo conducen a la formación de enlaces covalentes con las proteínas, una disminución del glutatión y una peroxidación lipídica.

Se han descrito muy pocos casos (Letz *et al.*, 1984; Guérault *et al.*, 1989). En 1984 dos obreros presentaron un aumento moderado de las transaminasas, en uno de los casos, y una citólisis de mayor entidad con hepatomegalia y necrosis centrolobulillar, en el otro. Ambos casos fueron mortales y se presentaron después de la limpieza de cubas que contenían pesticidas. Otro caso de intoxicación aguda en el lugar de trabajo fue descrito cuando un hombre de 57 años falleció como consecuencia de un fracaso multiorgánico, al ingerir accidentalmente un producto que contenía un 30% de dibromoetano y 70% de perclo-



roetileno. Además de la insuficiencia renal aguda, acidosis metabólica y los problemas digestivos, se constató una hepatomegalia dolorosa con citólisis extensa e insuficiencia hepatocelular. La histología hepática evidenció una necrosis masiva de predominio centrolobulillar. Se describen además casos de ingestión de dibromoetano sobre todo en países donde aún se utiliza como pesticida, casi siempre con finalidades suicidas y resultados fatales, cuyas biopsias hepáticas no difieren en absoluto de lo expuesto anteriormente (Chaze, 2004).

5.3. HIDROCARBUROS ALIFÁTICOS FLUORADOS

Hidroclorofluorocarbonos

Los compuestos de este grupo que presentan especial interés son el 1,1-dicloro-2,2,2-trifluoroetano y el 1-cloro-1,1,1,1-tetrafluoroetano, que han sustituido al triclorofluorometano, al diclorofluorometano y al diclorotetrafluoroetano. Son sustancias que se utilizan fundamentalmente en aplicaciones de acondicionamiento de aire (refrigerantes, instalaciones frigoríficas, climatización, etc.) y también como espumas, agentes de expansión de materias plásticas, disolventes y propulsores de gas de diversos aerosoles (medicamentos, cosméticos y productos de limpieza).

Sus efectos hepatotóxicos son debidos a su metabolización, tanto el diclorotrifluoroetano como el clorotetrafluoroetano siguen la misma vía metabólica a través de oxidasas citocromo P₄₅₀ 2E1, con oxidación y formación de intermediarios activos trifluoroacetilados que reaccionan con el agua para formar ácido trifluoroacético y modificar las proteínas hepáticas que, de este modo, se convierten en antigénicas. Esta vía es la misma que sigue el gas anestésico halotano (2-bromo-2-cloro-1,1,1-trifluoroetano). La presencia de autoanticuerpos contra P58 y P₄₅₀ 2E1 en el suero de los trabajadores expuestos a diclorotrifluoroetano y clorotetrafluoroetano sugiere un mecanismo inmunológico en la génesis de esta hepatotoxicidad. Es posible, además, que los agregados proteicos que se forman con el ácido trifluoroacético posean una actividad tóxica por sí mismos (Hoet *et al.*, 1997; Testud *et al.*, 2000).



Se ha descrito un caso de hepatitis mixta de predominio citolítico en un conductor belga de 49 años expuesto accidentalmente durante un mes a una mezcla de clorotetrafluoroetano y diclorotrifluoroetano, debido a una fuga en el sistema de aire acondicionado de su cabina. El estudio de la biopsia hepática demostró una necrosis hepatocelular periportal. Se estableció una relación con el trabajo al objetivarse una mejoría al cesar la exposición y un empeoramiento al iniciarse de nuevo la misma.

Se han descrito casos de hepatitis aguda en trabajadores expuestos a diclorotrifluoroetano en una fábrica donde lo utilizaban como refrigerante. Después de una exposición de tres a cinco semanas, cuatro de los 14 trabajadores presentaron una hepatitis aguda mixta de predominio citolítico. Cinco de los trabajadores que se expusieron de una manera más irregular sólo presentaron un aumento moderado y aislado de transaminasas. Hay que destacar que los análisis referentes a los virus hepáticos comunes y los antecedentes de consumo de alcohol fueron negativos. A todos los trabajadores se les normalizó el perfil hepático al cabo de un mes y medio.

5.4. HIDROCARBUROS ALIFÁTICOS NITROGENADOS

2-nitropropano (dimetilnitrometano, nitroisopropano)

Se usa como disolvente para colas, pinturas, tintas, resinas y ceras. También se utiliza como disolvente de extracción y como intermediario de síntesis. Sirve como decapante, estabilizante de disolventes halogenados, de aditivo en la gasolina y de intermediario químico para la síntesis de insecticidas y colorantes. Se han aportado intoxicaciones agudas accidentales, en dos trabajadores, por inhalación de dosis altas en espacios confinados. Uno de ellos falleció por hepatitis fulminante aunque el otro simplemente desarrolló una citólisis que posteriormente evolucionó favorablemente (Harrinson *et al.*, 1987). No hay argumentos a favor de una toxicidad hepática por exposición crónica.



5.5. HIDROCARBUROS AROMÁTICOS

Tolueno

Es un disolvente de pinturas, barnices y colas. Se utiliza además como materia prima en síntesis orgánica. Es un constituyente de carburantes y de disolventes derivados del petróleo (Boewer *et al.*, 1988; Guzelian *et al.*, 1988).

Se responsabilizó al tolueno inicialmente de daños hepatorrenales después de intoxicaciones agudas en toxicómanos pero, al parecer, estos cuadros fueron debidos a la intoxicación concomitante con otros disolventes. La hepatotoxicidad del tolueno parece poco probable. Existen estudios donde se demuestra daño hepático por tolueno, pero una revisión exhaustiva de los mismos puede demostrar con claridad que ese daño se debe al etanol o a trazas de otros disolventes. Hay que tener en cuenta que la exposición al tolueno generalmente se asocia a otros disolventes, normalmente en pintores.

Xilenos (dimetilbenceno isómeros orto-, meta-, para-, mezcla de isómeros)

Es un disolvente que contiene porcentaje variables de isómeros. El m-xileno (1,3 dimetilbenceno) es siempre el constituyente principal. Se utiliza como disolvente de pinturas, barnices, colas y tintas de impresión (Uchida *et al.*, 1993).

La toxicidad hepática atribuible al xileno parece ligada a la inhalación simultánea de otros disolventes. El grupo de trabajadores con más riesgo de exposición es el de pintores, pero hay que recordar que se exponen al xileno dentro de mezclas de muchos otros disolventes.

Estireno (vinilbenceno, etenilbenceno, feniletileno)

Se usa para la producción de materias plásticas, caucho sintético, poliestireno, resinas de poliéster y resinas de intercambio iónico. Se utiliza también para reforzar la fibra de vidrio y en la fabricación de materiales aislantes y revestimientos de protección (Axelson *et al.*, 1978; Lorimer *et al.*, 1978).



Estudios relativamente recientes (2001), en trabajadores expuestos a concentraciones de estireno iguales o inferiores a 50 ppm (VLA preconizado por la NIOSH), demostraron una correlación lineal entre el aumento de la bilirrubina libre ($p < 0,05$) y del cociente bilirrubina libre/bilirrubina total ($p < 0,01$) en función de la exposición a estireno (que se midió por niveles ambientales y concentración de estireno en sangre). El mismo estudio demostró correlación lineal entre la tasa de transaminasas y la exposición al estireno, además de una elevación de las fosfatasas alcalinas para las tasas de estireno ambiental superiores a 25 ppm. Hay que tener en cuenta que, a pesar de estos aumentos, el valor estudiado en cada caso (bilirrubina, cociente de bilirrubina y fosfatasas alcalinas) se mantuvo siempre dentro de los límites de la normalidad. Hay autores que discuten la validez de estos resultados, bien por las variaciones individuales de los niveles de bilirrubina, bien por la dificultad de su medida, bien por una interacción posible con la acetona. Los autores concluyen que estos resultados traducen la existencia de una disfunción hepática con disminución del aclaramiento hepático de bilirrubina conjugada y una colestasis, en los sujetos expuestos al estireno (Brodkin *et al.*, 2001).

5.6. HIDROCARBUROS CÍCLICOS HALOGENADOS

Monoclorobenceno (clorobenceno, cloruro de fenilo)

Se utiliza normalmente como disolvente o como intermediario de síntesis.

En los estudios realizados en animales se pueden comprobar cómo ocasionan una necrosis hepática severa. No se han descrito intoxicaciones por exposición accidental pero sí dos casos de intoxicación voluntaria con finalidad autolítica. En el primer caso se trató de una ingesta de una mezcla compuesta de un 50% de monoclorobenceno y un 50 % de alcohol etílico; en el segundo caso la mezcla fue de un 20% de monoclorobenceno y un 20% de xileno. En ambos casos se produjo una citólisis severa con insuficiencia hepatocelular que evolucionó favorablemente después de un tratamiento adecuado. La



biopsia hepática realizada mostró necrosis centrolobulillar (Babany *et al.*, 1991; Chaze, 2004).

Diclorobencenos

El ortodichlorobenceno es un disolvente utilizado en algunas colas. Aunque experimentalmente induce toxicidad hepática, son excepcionales las observaciones de hepatitis en humanos.

El paradichlorobenceno se utiliza ampliamente en medio doméstico como insecticida. Se han descrito casos raros de citólisis hepática, convulsiones y problemas de excitabilidad cardíaca, en niños pequeños y con absorciones accidentales (Lauwerys, 1999).

Bromobenceno

No se han observado daños en el hombre. Este hidrocarburo aromático se transforma por los enzimas microsomales en un agente alquilante que podría producir una necrosis centrolobulillar al fijarse a determinadas proteínas hepáticas (Lauwerys, 1999).

Policlorobifenilos (PCB)

Desde el año 1987, después de medidas muy restrictivas en cuanto a su utilización y debido a su capacidad de acumulación en las cadenas alimentarias, su uso sólo se tolera dentro de sistemas cerrados que permiten su recuperación. Anteriormente se utilizaban como fluidos hidráulicos, lubricantes y aditivos de materias plásticas o aceites de corte.

Se describen intoxicaciones alimentarias por consumo de alimentos contaminados por PCB, pero una parte de los síntomas observados parece que se debieron a la exposición concomitante de policlorodibenzofuranos (PCDF). Se han descrito también exposiciones agudas después de la explosión de transformadores eléctricos. Las exposiciones crónicas se han observado principalmente en trabajadores que construían o reparaban estos transformadores.

No existen resultados que demuestren fehacientemente la toxicidad hepática de los PCB. Parece ser que éstos son capaces de inducir la



síntesis de la gamma-GT. Existe un estudio que demuestra un incremento de las tasas de enfermedad crónica del hígado y de cirrosis en personas expuestas a contaminación alimentaria. Los autores ponen de manifiesto que los PCDF asociados a los PCB podrían ser una causa de este incremento (James *et al.*, 1993).

Policlorobenzodioxinas (dioxinas)

Son una familia compleja de sustancias que se producen en diferentes procesos industriales y están presentes en forma de impurezas dentro de las preparaciones comerciales y de los desechos industriales, como por ejemplo en los humos de las incineradoras. La dioxina más estudiada es la 2,3,7,8-tetraclorodibenzodioxina (Calvert *et al.*, 1992; Michalek *et al.*, 2001).

La exposición aguda accidental (Seveso, Italia, 1976) se relacionó con elevación transitoria de las transaminasas y hepatomegalia en el 8% de la población adulta de la zona que sufrió mayor exposición. Una exposición aguda lo suficientemente importante podría aumentar ligeramente la incidencia de las enfermedades crónicas del hígado.

Por lo que se refiere a la exposición crónica, diversos estudios han demostrado que existe mayor probabilidad de tener elevada la gama-GT y la ALT en el caso de personas expuestas.

Cloronaftalenos

Actualmente su uso ha disminuido considerablemente en virtud de sus efectos nocivos para la salud y el medio ambiente.

El efecto más claro de la exposición a cloronaftaleno es el desarrollo de un cloracné. Por lo que se refiere al daño hepático, los estudios sobre exposición son antiguos y retrospectivos y, por tanto, es difícil extraer conclusiones precisas, aunque parece ser que factores como el sexo masculino o el consumo de alcohol incrementan el riesgo de desarrollar daño hepático crónico, siendo la cirrosis una de las causas de mortalidad que se encuentra aumentada en estos casos (Popp *et al.*, 1997). Probablemente la exposición simultánea a otros disolventes clorados tenga un papel importante en el desarrollo de la toxicidad por cloronaftaleno.



5.7. AMIDAS Y AMINAS

4,4'-metilendianilina (4,4' – diamino difenil metano; p,p' – diamino difenil metano; MDA, DDM, DADP, DADPM).

Se utilizan en la producción de diferentes polímeros: espuma de neopreno, lycra, espuma de poliuretano y resinas epoxi. Estos diferentes polímeros se encuentran en fábricas de material médico y también de aislantes, de ropa ignífuga, de revestimientos del suelo y de componentes de aviones. También es un agente intermediario en la síntesis de colorantes y un agente antioxidante (Kopelman, 1966; McGill & Motto, 1974; Bestian, 1984; Chaze, 2004).

Se las ha relacionado como las causantes del Síndrome de Epping, que consistió en la aparición de dolor abdominal e ictericia acompañada de hepatomegalia, al cabo de unas horas de haber ingerido pan fabricado con harina contaminada por metilendianilina. Estos hechos sucedieron en la ciudad inglesa de Epping, de ahí el nombre de este síndrome. Se detectó un aumento de las transaminasas y de las fosfatasas alcalinas. La biopsia hepática reveló signos de colestasis, colangitis y lesiones hepatocitarias con inflamación periportal. Todos los pacientes se curaron al cabo de tres meses como máximo.

El modo de la absorción más habitual de la metilendianilina, por lo que se refiere a los cuadros de intoxicación laboral, es el percutáneo debido a su elevada liposolubilidad. Generalmente provoca cuadro de hepatitis mixta autolimitada que puede reaparecer si se produce una nueva exposición.

En casos de ingestión voluntaria de MDA, observada en jóvenes que creyeron que estaban ingiriendo MDMA, aparecieron cuadros de dolor abdominal intenso con aparición secundaria de ictericia que requirieron hospitalización. El perfil hepático reveló una colestasis que progresó durante siete días hasta el punto de presentar unas fosfatasas alcalinas alrededor de 800 UI/L y unas gama-GT alrededor de 380 UI/L. Entre el 5º y 7º día apareció fiebre importante. Se encontró una concentración de MDA en orina alrededor de 130 mg/L (siendo el valor del indicador biológico de exposición urinaria recomendado en trabajadores al final de la jornada de trabajo de 50 µg/L). Todos ellos presentaron los mismos síntomas y la misma evolución clínica.



Su estado clínico mejoró al cabo de algunos días y el pronóstico a largo plazo parece favorable.

Dimetilformamida (DMF; N,N'-dimetilformamida)

Es un disolvente muy extendido en la industria peletera. Se utiliza también en la industria textil en la fabricación de fibras sintéticas y acrílicas. Es un disolvente de resinas. También se usa en la industria farmacéutica, investigación, fabricación de fitosanitarios y de algunos productos veterinarios.

La exposición se produce a través de tres vías: digestiva, respiratoria y cutánea. Puede ocasionar una hepatitis, principalmente en forma de necrosis centrolobulillar que sigue de una fase de esteatosis. Las formas más graves se aprecian después de suicidios por ingestión o inyección del derivado llamado T-61 en veterinarios o su entorno. La intoxicación por DMF se caracteriza, incluso a bajas concentraciones, por: dolor abdominal, cefaleas, efectos antabús, náuseas y anorexia (Reddlich *et al.*, 1988; Fiorito *et al.*, 1997; Lauwerys, 1999; Wrbitzky, 1999). La toxicidad hepática de la DMF se debe a metabolitos electrófilos y producción de radicales libres. Los metabolitos consumen el glutatión de manera excesiva. Los radicales libres atacan a grupos proteicos celulares e inactivan el citocromo P₄₅₀. La administración de N-acetilcisteína es eficaz para su tratamiento.

N,N-dimetilacetamida (DMAC; acetato de dimetilamida; acetyl-dimetilamina; DMA)

Disolvente de resinas y de materias plásticas. Se encuentra también en la industrial textil, como intermediario en la producción de insecticidas y fibras sintéticas.

Su efecto más aparente sobre el cuerpo humano es la aparición de un cuadro confusional agudo, con agitación y alucinaciones, así como quemaduras cutáneas. Secundariamente puede aparecer una hepatitis citolítica pura con coagulopatía y rabiomiolisis. El aumento de las transaminasas puede producirse de forma diferida al cabo de 4 a 6 días después de la exposición inicial. En función de la forma



de exposición y de la cantidad absorbida, pueden aparecer, además, conjuntivitis, celulitis o esofagitis (Baum & Suruda, 1997).

Hidracina

La hidracina es una diamina, cuyo uso habitual es el de combustible de cohetes y aviones, aunque tiene otras aplicaciones en la industria farmacéutica y en calderería. Hay poca experiencia en casos de exposición a hidracina en humanos. Test de laboratorio, llevados a cabo en hepatocitos de rata, parecen indicar que la hidracina induce estrés oxidativo al hepatocito, debido a la producción de intermediarios peróxidos, provocando una rápida depleción del glutatión.

Tanto la exposición aguda como la crónica son capaces de producir daños graves hepáticos (Sotaniemi *et al.*, 1971; Kao *et al.*, 2007; Nogué *et al.*, 2008).

Es extremadamente tóxica por vía inhalada, ya que se absorbe con extrema facilidad, y produce toxicidad hepática al cabo de tan sólo unas horas después de la exposición. El pico de transaminasas se produce alrededor del sexto día y la resolución del cuadro, “ad integrum”, se produce alrededor del mes.

5.8. MEZCLAS DE DISOLVENTES

Los disolventes que se usan de forma habitual en la industria son generalmente mezclas de varias sustancias. En el sector de la pintura industrial es donde se hallan las mezclas más complejas y diversificadas. En estos casos es difícil atribuir la toxicidad hepática a una sola sustancia. De hecho, lo prudente es considerar que los efectos nocivos de cada una de las sustancias presentes en una mezcla de disolventes, son aditivos (Dossing, 1982; Franco *et al.*, 1986; Chen *et al.*, 1991; Upfal, 1992; Mason *et al.*, 1994; Tomei *et al.*, 1999).

Existen trabajos que demuestran, de forma bastante consistente, una elevación de las fosfatasa alcalinas en trabajadores expuestos de forma crónica, o bien en exposiciones importantes durante cortos periodos de tiempo. Asimismo, se demuestra en otro grupo de trabajos,



que tanto la eliminación urinaria de ácidos biliares como la concentración plasmática de los mismos, se halla elevada en trabajadores expuestos a mezclas de disolventes.

La alteración, estadísticamente significativa, de las concentraciones de transaminasas, gama-GT y bilirrubina, se produce en algunos trabajadores expuestos. Esta alteración no es atribuible a otros factores diferentes a la exposición a mezclas de disolventes. Aparentemente, estos resultados inducen a pensar que el efecto hepático de estas mezclas sería compatible con cierto grado de citotoxicidad y esteatosis.

Es muy importante destacar que el consumo de alcohol deber ser cuidadosamente investigado en el caso de trabajadores probablemente expuestos a mezclas de disolventes. El consumo de alcohol constituye un factor de confusión, que puede impedir determinar qué grado de afectación hepática se debe realmente a los disolventes.

5.9. CLORURO DE VINILO

Se utiliza como monómero en la síntesis de plásticos (cloruro de polivinilo y otros copolímeros) y como precursor de síntesis orgánica.

Es importante por su conocido papel como carcinógeno. Induce la formación del tumor denominado como angiosarcoma hepático, así como de otros tumores hepáticos (Berk, 1976; Doll, 1988; Gelin *et al.*, 1989; Piratsu *et al.*, 1990; Werner&Lelbach, 1996; Kielhorn *et al.*, 2000; Maroni *et al.*, 2003; Gennaro *et al.*, 2008). El cloruro de vinilo actúa como un carcinógeno genotóxico. Después de su activación metabólica en óxido de cloroetileno y cloroacetaldehído por acción del citocromo P₄₅₀ 2E1 ejerce efectos tóxicos sobre el ADN, fundamentalmente por sustitución de pares de bases. El gen supresor de tumores p53 es el comúnmente afectado por mutaciones cuando se habla de tumores hepáticos, entre los que se incluye el angiosarcoma.

Los signos hepáticos son poco específicos, puede aparecer una hepatoesplenomegalia. Al cabo de varios años de evolución puede aparecer una fibrosis hepática que conlleva a una hipertensión portal en el estadio final.



Existen, sin embargo, signos extrahepáticos muy característicos de la exposición a cloruro de vinilo. El más habitual es el síndrome de Raynaud y otros síndromes angioneuróticos, caracterizados fundamentalmente por parestesias y daño vascular. Puede aparecer, tardíamente, una osteolisis en las falanges de las manos y, más raramente, un síndrome esclerodermiforme con inmunocomplejos circulantes.

Las alteraciones biológicas son inespecíficas (posible incremento de transaminasas, gama-GT, o colestasis) y generalmente tardías. La ecografía hepática puede ser un buen método para el despistaje de las lesiones secundarias a la exposición al cloruro de vinilo. Esta técnica necesita de un ecografista experto. De forma general, si las exposiciones son menores o iguales a 50 ppm, las ecografías suelen ser normales; sin embargo, para las exposiciones de 200 ppm o más, puede constatarse una fibrosis periportal indistinguible de la que presentan los portadores de angiosarcoma.

Por lo que se refiere a la exposición crónica, se ha demostrado que la exposición al cloruro de vinilo provoca, además de angiosarcoma, otros tipos de tumores hepáticos, fundamentalmente hepatocarcinomas. Se considera que la exposición crónica al cloruro de vinilo multiplica por 5 el riesgo de desarrollar un cáncer de hígado. Sin embargo, el riesgo mayor es el de desarrollar un angiosarcoma con un riesgo multiplicado por 45. Se han descrito, además del angiosarcoma, hepatocarcinomas, hepatocolangiomas y proliferaciones sarcomatosas de células endoteliales hepáticas.

El tiempo de latencia en la exposición al cloruro de vinilo monómero y el desarrollo de un angiosarcoma es muy largo. Este hecho justifica el desarrollo de vigilancia de la salud incluso de aquellos trabajadores jubilados que se hayan expuesto a esta sustancia.

Por lo que se refiere a la vigilancia de la salud de estos trabajadores, debe incluir la determinación de un perfil hepático que incluya transaminasas, gama-GT y fosfatasas alcalinas. Podría tener valor en la vigilancia de la salud de estos trabajadores la realización de ecografías en busca de anomalías como aspecto hiperecogénico difuso de los espacios periportales, aumento en el diámetro de la vena porta (anormal por encima de 15 mm) y una lesión focal hiperecogénica.



5.10. METALES

Arsénico y sus compuestos

Nos referimos a los compuestos trivalentes y pentavalentes del arsénico ya que el arsénico orgánico prácticamente se puede considerar como no tóxico. Actualmente se usa como pesticida, en la industria de colorantes, en aleaciones con otros metales y, asimismo, en la fabricación de semiconductores. Los trabajadores más expuestos son aquellos que se ocupan de la extracción y tratamiento de minerales de otros metales de los que el arsénico se encuentra como impureza. También es importante la exposición en algunos trabajos de la industria del vidrio, taxidermia, curtidos y peletería.

En las intoxicaciones agudas, la lesión hepática es fundamentalmente citolítica, normalmente moderada y dentro de un cuadro de afectación multivisceral con problemas digestivos severos, insuficiencia renal y encefalopatías. Se trata de un fenómeno de toxicidad directa sobre las células hepáticas. Los pacientes que sobreviven suelen padecer una dermatitis exfoliativa o una polineuritis sensitiva y motora dolorosa.

La intoxicación crónica profesional por arsénico se observa sólo excepcionalmente. Actualmente la mayor parte de los datos conciernen a exposiciones de origen ambiental, por consumo de agua contaminada con derivados de arsénico. Pueden aparecer lesiones hasta 20 o 30 años después de la intoxicación con afectación cutáneo-mucosa, neurológica, hematológica, cardiovascular y posibilidad de manifestación de cánceres cutáneos y pulmonares. Se han descrito también fenómenos de hipertensión portal en caso de pacientes tratados con licor de Fowler y consumidores de aguas contaminadas con derivados arsenicales. La fibrosis periportal es la lesión predominante en el hígado cuando se habla de exposiciones crónicas al arsénico fundamentales (Calmus & Poupon, 1982; Labadie *et al.*, 1990; Sanz Gallén & Nogué Xarau, 2001).

Plomo

El plomo es de un color azul-grisáceo, se obtiene principalmente a partir de la galena donde se encuentra en forma de sulfuro de plomo. El



punto de fusión es a 327°C y el punto de ebullición es 1525°C. A partir de 500°C la emisión de vapores de plomo empieza a ser importante.

En la actualidad, la intoxicación por plomo es un riesgo que, además de afectar a la población laboralmente expuesta, también puede implicar a la población general, debido esencialmente a la contaminación ambiental, procedente de la circulación rodada a través del plomo de la gasolina y de las emisiones de los diferentes procesos industriales donde se utilizan compuestos de plomo. Asimismo hay que tener presente los brotes agudos que ocurren por contaminación alimentaria o accidental. En la tabla III se exponen las profesiones con mayor riesgo de toxicidad por plomo.

El plomo origina lesiones en las mitocondrias, bloqueando la fosforilación oxidativa y el ciclo de Krebs. Puede provocar también alteraciones vasculares hepáticas. Se ha descrito algún caso de hepatitis

Tabla III. Principales actividades industriales con riesgo de intoxicación por plomo

ACTIVIDADES DE ELEVADO DE RIESGO	ACTIVIDADES DE RIESGO MODERADO
<ul style="list-style-type: none">• Fusión primaria del mineral (minería y fundición).• Fusión secundaria o recuperación de chatarra.• Fabricación y demolición de baterías.• Fabricación de plásticos (estereato de plomo).• Pulido y refinado de metales.• Desguace de buques.• Fabricación y uso de pinturas.• Fabricación/utilización de barnices y esmaltes para cerámicas.• Reparación de radiadores de automóvil.• Fabricación de cables.	<ul style="list-style-type: none">• Fabricación y decoración de vidrio y cristales.• Fabricación de armas y balines de plomo. Instructores de tiro en locales mal ventilados.• Talleres de reparación de automóviles.• Joyeros.• Empalmadores de hilos metálicos.• Soldadura de circuitos en la industria electrónica.• Impresores, tipógrafos, linotipistas.• Fontaneros y soldadores.• Empleados de aparcamientos, conductores, taxistas y policía urbana.



aguda citolítica en exposiciones alrededor de un mes a limaduras de plomo y vapores de fundición en ambientes poco ventilados. En estos casos las transaminasas se elevan hasta 6 veces sobre el valor normal en el caso de la AST y 14 veces en el caso de la ALT (D'Alteroche *et al.*, 1995; Mudipalli, 2007).

Nosotros describimos un caso de afectación hepática por plomo en una esmaltadora de joyería que tenía la costumbre de afilar los pinceles con la boca (Sanz P *et al.*, 1987)

Cobre - Berilio

La exposición a estos metales genera un cuadro clínico parecido a la sarcoidosis con presencia de granulomas que pueden tener una localización hepática (Pimentel *et al.*, 1975; Newmann LS, 1998).

Compuestos orgánicos de estaño

Los compuestos orgánicos de estaño como el cloruro de trimetil estaño son liposolubles que pueden ocasionar daño hepático (Saary *et al.*, 2002).

Torio

El torio es altamente radioactivo con una vida media física de $1,39 \times 10^{10}$ años, desintegrándose el 90% en partículas alfa, el 9% en beta y el 1% en gamma. La vida media biológica es de unos 400 años. Las afectaciones clínicas del dióxido de torio son principalmente sus efectos cancerígenos. El cáncer hepatobiliar es el más frecuente (Khan A, 1985; Kojuro *et al.*, 1985).

5.11. DIFENILOS (BIFENILOS; FENILBENCENOS)

Se utiliza como conservante y antifúngico, así como de precursor en síntesis orgánica para la fabricación de derivados clorados, nitrosos y aminados. Se utilizan en la preparación de fluidos intercambiadores de calor.



Se han descrito intoxicaciones graves en trabajadores expuestos durante la producción de papel impregnado con esta sustancia, alguno de ellos mortal. En general la exposición de esta sustancia eleva la ALT, gama-GT y las fosfatasas alcalinas. En algún caso se han encontrado signos de infiltrado inflamatorio con eosinófilos, lo que hablaría a favor de la posibilidad de desarrollar fenómenos de tipo inmunoalérgico (Carella & Bettolo, 1994).

5.12. OTROS

5-nitro-o-toluidina (2-amino-4-nitrotolueno; 4-nitro-2-amino-tolueno; 6-metil-3-nitroanilina; 2-metil-5-nitroanilina; 5-nitro-2-metilanilina; p-nitro-o-toluidina)

Se utiliza como colorante rojo. Se han descrito casos de daño hepático con aumento de transaminasas, que a nivel de biopsia hepática se tradujo en necrosis focal y dos casos de colestasis (Shimizu *et al.*, 2002). Aparentemente el riesgo de daño hepático es dosis-dependiente.

Hidroquinona (1,4-bencenodiol; p-dihidroxibenceno)

Se emplea en los reveladores de fotografía en blanco y negro. Como inhibidor de la polimerización para monómeros acrílicos y vinílicos y como antioxidante de grasas y pinturas. Se utiliza también como intermediario de la síntesis orgánica para la preparación de productos farmacéuticos y de antioxidantes de uso industrial o alimentario.

Se ha descrito un caso de posible hepatotoxicidad de la hidroquinona en un técnico de radiología. La biopsia fue compatible con el diagnóstico de hepatitis tóxica con predominio de células inflamatorias y algunos hepatocitos necrosados (Nowak *et al.*, 1995).

Tetrahidrofurano (THF)

El tetrahidrofurano es un disolvente para resinas y plástico. Se han



descrito únicamente dos casos de toxicidad hepática con citólisis moderada y de evolución favorable (Garnier *et al.*, 1989).

Nitrosaminas

Son sustancias hepatotóxicas que pueden producir tumores hepáticos y renales. Se describen exposiciones en humanos de forma excepcional (Straif *et al.*, 1999). Existe un trabajo que concluye que hay un exceso de mortalidad por cirrosis no alcohólica en un grupo de trabajadoras expuestas a nitrosaminas (Chaze, 2004).

Trinitrotolueno

Hay un caso descrito de hepatitis tóxica. Es posible que el hígado sea el primer órgano lesionado en caso de exposición masiva (Lauwerys, 1999; Chaze, 2004).

5.13. TÓXICOS AGRÍCOLAS

Paraquat

Se emplea como herbicida (Garnier *et al.*, 2003). Su toxicidad es fundamentalmente respiratoria. La intoxicación aguda se debe en la mayor parte de los casos a una ingestión voluntaria o accidental, frecuentemente mortal (hasta un 70% de los casos, fundamentalmente debida a la afectación respiratoria). Los daños iniciales son fundamentalmente digestivos, renales y sobre todo respiratorios. El daño hepático suele ser moderado con discretas elevaciones de transaminasas y no tiene relación con el usualmente fatal desenlace de las intoxicaciones agudas. Se han descrito en algunos casos hepatitis tóxicas, probablemente mediadas por mecanismos inmunoalérgicos, en casos de exposiciones cutáneas continuadas. También se han descrito colestasis prolongadas después de intoxicación aguda por vía cutánea, por la capacidad del paraquat para lesionar el epitelio de los conductos biliares interlobulillares (Bataller *et al.*, 2000).



Dicloropropeno

Cabe destacar que su estructura química es semejante a la del cloruro de vinilo monómero. En caso de intoxicación aguda por ingestión, se observa una hepatitis dentro de un cuadro de fracaso multiorgánico que generalmente acaba con la vida del paciente. En caso de intoxicación profesional con exposición crónica, se constata una inducción enzimática del hígado aunque aparentemente no provoca ningún daño hepático a las dosis habitualmente utilizadas. El daño que se observa a dosis muy altas se debe probablemente a la formación de metabolitos reactivos en cantidades que sobrepasan la capacidad de conjugación del hígado (Broker *et al.*, 1991; Verplanke *et al.*, 2000).

Hexaclorociclohexano (lindano)

Insecticida organoclorado. La exposición al Lindano provoca un aumento de las gama-GT y de las fosfatasas alcalinas en función de las concentraciones séricas del insecticida (Nigam *et al.*, 1993; Chaze, 2004). Se le relaciona con una posible acción sobre el sistema biliar, parecida a la que se pudo observar en su día en trabajadores expuestos al DDT (dicloro-difenil-tricloroetano).

5.14. TÓXICOS EN EL ÁMBITO HOSPITALARIO

Halotano

Es un gas anestésico (Inman & Musttin, 1974; Farrel *et al.*, 1985; Neuberger, 1998; Otedo, 2004). Su efecto hepatotóxico se le relaciona por la presencia de anticuerpos circulantes contra el citocromo P₄₅₀ 2E1 y una proteína del retículo endoplásmico, la ERp58, que están implicados en la base del trastorno hepático indicado por halotano. El mecanismo fisiopatológico más probable consiste en que la formación de ácido trifluoroacético, cuando el citocromo P₄₅₀ 2E1 actúa sobre el halotano, modificaría estructuralmente determinadas proteínas del hígado, volviéndolas antigénicas. Este ácido se uniría a estas



proteínas e induciría, por la modificación estructural que provocaría su acetilación, la formación de anticuerpos que, en última instancia, serían los responsables de las hepatitis graves.

Se han descrito dos tipos de daño hepático en relación con el halotano: el primero, una hepatitis citolítica severa de evolución fulminante; y el segundo, una elevación de las transaminasas de evolución rápidamente favorable. La primera sucede más a menudo en mujeres obesas, en la edad media de la vida que se han expuesto varias veces al halotano. Se puede apreciar hepatitis fulminante en uno de cada 10.000 enfermos después de la primera exposición, y en siete de cada 10.000 en pacientes con exposiciones repetidas. La biopsia muestra una necrosis centrolobulillar masiva. En ocasiones, la evolución es muy desfavorable y puede precisarse un trasplante hepático. Pueden acompañarse de alteraciones extra-hepáticas que refuerzan la hipótesis de un mecanismo inmunológico en el desarrollo de daño hepático por halotano (fiebre, artralgias, eosinofilia, presencia de anticuerpos circulantes).



6. VALORACIÓN, VIGILANCIA DE LA SALUD Y APTITUDES

6.1. VALORACIÓN

Como norma general, deberemos sospechar una etiología laboral de una hepatopatía ante los siguientes supuestos:

1. Intoxicación aguda, con ocasión de un accidente o incidente técnico, bien a raíz de la introducción de un nuevo procedimiento industrial, bien a la introducción de nuevas sustancias, bien con relación a tareas de mantenimiento.
2. Dentro de un contexto laboral plausible, una vez se han descartado otras causas extralaborales, capaces de provocar hepatopatías:
 - En trabajadores que presenten un daño hepático agudo.
 - En trabajadores con anomalías asintomáticas de los enzimas hepáticos.
 - En trabajadores en los que se halla un cuadro de cirrosis o de hipertensión portal.
 - En trabajadores con exploración y analítica sugestivas de tumor hepático.

El concepto “contexto laboral plausible” se refiere únicamente a la mera existencia del riesgo de exposición a una sustancia potencialmente



hepatotóxica. Los niveles de exposición medidos en el ambiente son, desde luego, datos importantes a tener en cuenta, pero no son suficientes, es decir, no podemos asegurar que un daño hepático no se ha producido en el trabajo sólo porque los niveles de exposición tengan un valor que esté por debajo del VLA para una determinada sustancia. Esto es así porque, como ya hemos visto, la toxicidad directa dosis-dependiente no es el único mecanismo por el que el xenobiótico puede ocasionar daño hepático. Pueden darse circunstancias personales que condicionen la presencia de un daño hepático, aun en el caso de exposiciones por debajo de los valores límites admisibles.

Las principales herramientas de valoración de las que dispondremos son:

1. Nuestro conocimiento de las circunstancias de salud laboral del trabajador expuesto.
 - a. Historia laboral, con especial hincapié en las exposiciones a sustancias tóxicas previas al puesto de trabajo actual.
 - b. Antecedentes de obesidad, malnutrición, consumo de alcohol, tóxicos o medicamentos o de hepatitis víricas, antiguas o presentes.
2. Nuestro conocimiento del tóxico y de los mecanismos por los que es capaz de lesionar al hígado.
3. Nuestro conocimiento sobre las circunstancias en las que se ha producido la exposición (ver Tabla IV).
4. Nuestro conocimiento de los hechos que acontecieron inmediatamente después de la exposición.
 - ¿Se realizó ventilación adecuada del puesto?
 - ¿Se cambió el trabajador de ropa inmediatamente?
5. Nuestra capacidad en la interpretación de los resultados biológicos.

Por lo que se refiere a este último punto, vamos a proceder a una revisión de los parámetros de los que consta un perfil hepático y evaluaremos la interpretación de los resultados. Cabe decir que normalmente tendremos suficiente con la determinación de un perfil hepático general (transaminasas, FAL y GGT)

1. Transaminasas AST/ALT: es importante destacar que en el caso de las elevaciones por cualquier causa alcohólica el cociente AST/ALT será superior a 2.



Tabla IV. Estudio de las diferentes causas en que se ha producido la exposición a una sustancia hepatotóxica laboral (Chaze, 2004).

- Vía de entrada del tóxico
- Permanencia del tóxico en la piel o en el ambiente del lugar de trabajo
- ¿Se ha fumado o comido en el puesto de trabajo?
- ¿Se dispone de protección colectiva en ese puesto?
- ¿Se han utilizado adecuadamente los equipos de protección individual?
- ¿Se realizan horas extras que puedan aumentar el tiempo de exposición?

2. También es interesante valorar el cociente ALT/FAL, que en caso de hepatitis con colestasis será superior a 2. El nivel de elevación no es fiable como indicador del grado de necrosis.
3. FAL: es un marcador precoz de colestasis (de todo tipo); los incrementos mayores se hallan en las de origen intrahepático.
4. GGT: es un marcador precoz, pero muy inespecífico, de daño hepático. Si las elevaciones de la GGT no son muy marcadas, puede estar indicando únicamente inducción enzimática. Tiene valor como indicador de alcoholismo. Sus mayores aumentos se producen en la hepatitis alcohólica.

Podemos tener unos criterios orientativos para conocer el tipo de hepatitis. Viene expresado en la tabla V, donde los números representan el factor multiplicador sobre el valor normal que pueden

Tabla V. Factor multiplicador respecto a los valores normales de las diferentes transaminasas según la causa de la hepatitis aguda y crónica.

Hepatitis aguda	AST	ALT	γ -GT	FAL
De origen vírico	< 20	< 20	10	4
De origen tóxico	< 20	< 20	10	4
De origen alcohólico	5	3	30	3
Hep. Aguda colestásica	< 20	< 20	10	15
Hepatitis crónica				
Activa	10	10	2	4
Persistente	5	5	2	3



alcanzar los valores de transaminasas (AST y ALT), gamma glutamil transferasa (γ -GT) y fosfatasa alcalina (FAL) dependiendo del origen de la afectación hepatocelular.

6.2. VIGILANCIA DE LA SALUD

La vigilancia de la salud de los trabajadores tiene como finalidades la identificación de problemas de salud y la evaluación de las intervenciones preventivas llevadas a cabo por las empresas. Consiste, además, en el control sistemático y continuo de los episodios relacionados con la salud en la población activa con el fin de prevenir y controlar los riesgos profesionales, así como las enfermedades y lesiones asociadas a ellos.

La actual legislación española, cuyo exponente máximo en esta área es la Ley de Prevención de Riesgos Laborales (LPRL), establece que la Vigilancia de la salud de los trabajadores debe tener una serie de características entre las que se encuentra la voluntariedad de los reconocimientos médicos. Si bien es cierto que en esta voluntariedad existen excepciones bien definidas por la propia Ley.

Actualmente el Ministerio de Sanidad y Consumo establece protocolos específicos de Vigilancia de la salud de los trabajadores que están expuestos a determinadas sustancias. En la tabla VI se describen los protocolos de Vigilancia de la Salud que ha publicado el Ministerio de Sanidad y Consumo respecto a sustancias tóxicas.

Tabla VI. Protocolos de Vigilancia de la salud publicados por el Ministerio de Sanidad y Consumo

ANESTÉSICOS INHALATORIOS
CLORURO DE VINILO MONÓMERO
PLAGUICIDAS
PLOMO
CITOSTÁTICOS
ÓXIDO DE ETILENO



También el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya ha elaborado unas guías de buenas praxis para la exposición laboral al: **cadmio, cromo, mercurio y plomo**.

Por lo que se refiere a los **reconocimientos previos a la incorporación a un lugar de trabajo**, en caso de trabajadores que vayan a incorporarse a puestos de trabajo susceptibles de exposición ambiental a algunas de las sustancias estudiadas, debe decirse que, aunque la LPRL no habla de ellos, sí lo hace la Ley General de la Seguridad Social (LGSS), al exigir al empresario, en caso de la declaración de una enfermedad profesional, la fecha de realización del mismo. En estos casos es de gran importancia, no sólo para evitar sanciones en caso de que aparezca una enfermedad profesional, sino incluso para detectar hepatopatías subyacentes que puedan condicionar la idoneidad de un candidato, la realización de un completo reconocimiento, que debe recoger datos importantes, como exposiciones previas a tóxicos (trabajos anteriores), consumo de alcohol o medicamentos, hepatopatías previas y la realización de un perfil hepático completo, incluyendo, en todos los casos, los marcadores de aquellos virus capaces de producir una hepatopatía crónica.

Se propone el siguiente esquema general de reconocimientos médicos:

- **Reconocimiento previo a la incorporación:** con la finalidad fundamental de detectar la presencia de un daño hepático subyacente que condicione una idoneidad o incluso una aptitud del candidato. La realización de una historia laboral y clínica completa donde se recojan posibles exposiciones anteriores o hábitos que puedan condicionar una mayor toxicidad hepática en caso de exposición (medicamentos, alcohol), es imprescindible. Desde el punto de vista biológico debería incluir lo descrito en la tabla VII.

Tabla VII. Marcadores biológicos que se deben determinar en un trabajador que va a estar expuesto a sustancias hepatotóxicas

AST / ALT	Fosfatasa alcalina
Gama-GT	Serología VHB / VHC / VIH



- **Reconocimientos periódicos:** su realización tienen las siguientes finalidades:
 - Establecimiento la eficacia de las medidas preventivas llevadas a cabo por las empresas.
 - Detección precoz de daño derivado de las exposiciones a sustancias químicas.
 - Realización de estudios que puedan poner en evidencia fallos en la protección frente a las exposiciones o que permitan detectar necesidades específicas de protección.
 - Evaluación el resultado de las medidas de protección llevadas a cabo.

Debería incluir: AST / ALT, Gama-GT, Fosfatasa alcalina y proponer serologías en caso de aparición de anomalías.

- Reconocimientos en situaciones especiales:
 - Después de accidentes o de vertidos, con posible exposición inadvertida o no protegida.
 - Después de incapacidades laborales por contingencia común, por causas médicas compatibles, de duración superior a un mes.
 - Cuando se haya sustituido un producto químico por otro, incluso cuando aparentemente sea menos tóxico, como fase final de un proceso que ha de estar precedido necesariamente de las fases de información y formación sobre sus características y manejo.

Debería incluir los parámetros expresados en la tabla VIII.

Tabla VIII. Parámetros analíticos que se deberían incluir en casos especiales de exposición a sustancias hepatotóxicas.

AST /ALT
Gama-GT
FAL
Bilirrubina
Determinación de ácidos biliares (ácido quenodesoxicólico)*

* Se recomienda que se realice en aquellos casos en que lo aconseje el médico especialista en gastroenterología o hepatología.



6.3. APTITUDES

Por lo anteriormente expuesto, existen diversas situaciones ante las que el médico del trabajo debe tomar una decisión referente a la aptitud del trabajador:

Trabajadores que presentan daño hepático preexistente y deban incorporarse a un lugar de trabajo con posible exposición a sustancias hepatotóxicas.

Es recomendable no asignar puestos de trabajo en los que haya una posibilidad de exposición a hepatotóxicos a personas con hepatopatía subyacente. El problema se presenta cuando la empresa no posee una evaluación de riesgos de suficiente calidad o no dispone de puestos de trabajo lo suficientemente diversificados.

Las no aptitudes o aptitudes con limitaciones se manejan mucho mejor cuando se sabe cuáles son los puestos de trabajo posiblemente afectados por una exposición y, sobre todo, si existen puestos de trabajo sin riesgo a exposición donde reubicar a los trabajadores afectados. Los mayores problemas se producirán principalmente en pequeñas empresas o empresas artesanales.

En estos casos especialmente se insistirá en la necesidad de someterse a los reconocimientos laborales. Debemos recordar que la LPRL permite que, bajo determinadas circunstancias, los reconocimientos de empresa puedan ser obligatorios.

No puede defenderse la adscripción de un trabajador con un daño hepático subyacente a un puesto de trabajo con riesgo de exposición a una sustancia potencialmente hepatotóxica. No obstante, se debe destacar el importante papel que deben tener en la disminución del riesgo de exposición las medidas de seguridad, la información y la formación de los trabajadores:

- Las medidas de protección colectivas deben ser absolutamente prioritarias.
- Las medidas de protección individual deben considerarse estrictamente obligatorias (guantes, máscaras adaptadas, ropa específica de trabajo).
- Si se sustituye una sustancia por otra, siempre debe hacerse por



otra de menor toxicidad; debe evaluarse meticulosamente su toxicidad antes de su implantación, así como debe informarse y formar a los trabajadores que van a estar sujetos al riesgo de exposición.

- La formación sobre las sustancias debe contener necesariamente información sobre la naturaleza de la sustancia, modo de empleo, protección necesaria y conducta a seguir en caso de exposición accidental

Trabajadores que presentan daño hepático asociado a una sustancia química presente en su lugar de trabajo.

Ante todo, deberá demostrarse que el daño hepático en cuestión proviene de la exposición laboral. Si la relación causa-efecto puede establecerse sin dudas y la exposición no puede ser suprimida, el trabajador debe ser considerado no apto para el puesto de trabajo. La inexistencia de un puesto de trabajo alternativo conducirá a una incapacidad permanente total para el puesto de trabajo. Esta afirmación es especialmente importante cuando el daño está mediado por mecanismos inmunoalérgicos, como por ejemplo en el caso de los hidroclorofluorocarbonos, halotano o algunos disolventes clorados, ya que una reexposición podría tener efectos muy graves sobre el hígado.

Trabajadores con alteraciones asintomáticas de las transaminasas.

En este caso, y dado que una elevación de las transaminasas, aunque sea asintomática, obedece a una citólisis, debe proponerse al trabajador un seguimiento de su analítica, al cabo de una o dos semanas, recomendándole una incapacidad transitoria (separarlo de la exposición a sustancias hepatotóxicas).

Trabajadores con elevación aislada de la gama-GT.

Las gama-GT se eleva ante casi cualquier agente que afecte al hígado. No es habitual su elevación exclusiva, en caso de exposición a un hepatotóxico. Se eleva, incluso, en ausencia de daño hepático, por algunos medicamentos o en presencia de esteatosis no alcohólica.



Nuevamente aquí la historia es fundamental, en primer lugar, para descartar obesidad, alcoholismo o la toma de los medicamentos que la inducen: fenobarbital o fenitoína. Si existe una elevación de gamma-GT con un cociente AST/ALT > 1, hay que sospechar alcoholismo.



BIBLIOGRAFÍA

BABANY G, BERNUAU J, CAILLEUX A. Severe monochlorobenzene induced liver cell necrosis. *Gastroenterology* 1991 ; 101 : 1734-1736.

BASTIAN PG. Occupational hepatitis caused by methylenedianiline. *Med J Aust* 1984 ; 141 : 533-535.

BATALLER R, BRAGULATE, NOGUÉS, GORBIGNON, BRUGUERAM, RODÉS J. Prolonged cholestatic after acute paraquat poisoning through skin absorption. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1340-1343.

BAUM SL, SURUDA AJ. Toxic hepatitis from dimethylacetamide. *Int J Occup Environ Health* 1997; 3: 1-4.

BERK P. Vinylchloride associated liver disease. *Ann Intern Med* 1976 ; 84 : 717-731.

BOURGUIGNON-RICOLFI C, GARNIER R, EFTHYMIU ML, FOURNIER E Intoxication aiguë par le tétrachlorure de carbone. Nouvelles propositions thérapeutiques. *Arch Mal Prof* 1987 ; 48 : 131-143

BOEWER C, ENDERLEIN G, WOLLGAST U, NAWKA S, PALOWSKI H, BLEIBER R. Epidemiological study on the hepatotoxicity of occupational toluene exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1988 ; 60 : 181-186.

BRAUTBAR N, WILLIAMS J. Industrial solvents and liver toxicity: risk assessment, risk factors and mechanisms. *Int J Hyg Environ Health* 2002; 205: 479-491.



BRODKIN CA, DANIELL W, CHECKOWAY H, et al. Hepatic ultrasonic changes in workers exposed to perchloroethylene. *Occup Environ Med* 1995; 52: 679-685.

BRODKIN CA, MOON J-D, CAMP J, et al. Serum hepatic biochemical activity in two populations of workers exposed to styrene. *Occup Environ Med* 2001; 58:95-102.

BROWER EJ, EVELO CTA, VERPLANKE AJW, VAN WELIE RTH, DE WOLFF FA. Biological effect monitoring of occupational exposure to 1-3 dichloropropene : effects on liver and renal function and on glutathione conjugation. *Br J Ind Med* 1991 ; 48 : 167-172

BRUGUERA, M. *Toxicidad hepática*. *Medicine*. 2004; 9(7): 435-442.

CALMUS Y, POUPON R. Revue générale : foie et arsenic. *Gastroenterol Clin Biol* 1982 ; 6 : 933-941.

CALVERT GM, HORNUNG RW, SWEENEY MH, FINGERHUT MA, HALPERIN WE. Hepatic and gastrointestinal effects in an occupational cohort exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-para-dioxin. *JAMA* 1992; 267: 2209-2214.

CARELLA G, BETTOLO PM. Reversible hepatotoxic effects of diphenyl: report of a case and a review of the literature. *J Occup Med* 1994; 36: 575-576.

CHAZE, E. *Hépatopathies toxiques d'origine professionnelle*. Université de Picardie Jules Verne Faculté de Médecine d'Amiens, 2004. 158 p. Thèse pour le doctorat en Médecine

CHEN JD, WANG JD, JANG JP, CHEN YY. Exposure to mixture of solvents among paint workers and biochemical alterations of liver function. *Br J Ind Med* 1991 ; 48 : 696-701.

COHEN C, FRANKA. Liver disease following occupational exposure to 1,1,1-trichloroethane: a case report. *Am J Ind Med* 1994; 26: 237-241.

CONSO F, SOUQUIÈRE JP, BISMUTH C, EFTHYMIOU ML, FOURNIER F, VALENCE B. Hépatonéphrite et hépatites toxiques par inhalation de trichloréthylène frauduleux. *Gastroenterol Clin Biol* 1982 ; 6 : 539-541.

D'ALTEROCHE L, PICOUL, DORVAL ED, FIMBEL B, REABE JJ, METMANN EH. Hépatite aigüe par expositions au plomb. *Gastroenterol Clin Biol* 1995; 19: 962-963.

DOLL R. Effets of exposure to vinyl chloride. *Scand J Work Environ Health* 1988; 14: 61-78.

DOSSING M. Changes in hepatic microsomal enzyme function in workers exposed



to mixtures of chemicals. *Clin Pharmacol Ther* 1982 ; 32 : 340-346.

DOUTRELLOT-PHILIPPON C, HAGUENOER JM, PAPRON JP. Affections hépatiques professionnelles dues à des agents chimiques. *Gastroenterol Clin Biol* 1993 ; 17 : 66-78.

FARREL G, PRENDERGAST D, MURRAY M. Halothane hepatitis : detection of a constitutional susceptibility factor. *N Engl J Med* 1985 ; 313 : 1310-1314.

FECHNER G, ORTMANN C, DUCHESNE A, KOHLER H. Fatal intoxication due to excessive dichloromethane inhalation. *Forensic Sci Int* 2001; 122: 69-72.

FIACCADORI E, MAGGIORE U, ROTELLI C et al. Acute renal and hepatic failure due to accidental percutaneous absorption of 1,2-dichloropropane contained in a commercial paint fixative. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 219-220.

FIORITO A, LARESE F, MOLINARIS, ZANIN T. Liver function alterations in synthetic leather workers exposed to dimethylformamide. *Am J Ind Med* 1997; 32: 255-260.

FRANCO G, FONTE R, CANDURA F. Hepatotoxicity of organic solvents. *Br J Ind Med* 1986 ; 43 : 139-140.

GARNIER R, BAZIRE A, CHATAIGNER D. Effect sur la santé de l'utilisation professionnelle du quinquart. *Arch Mal Prof* 2003 ; 64 : 310-324.

GARNIER R, CHATAIGNER D, PÉREZ-TRIGALOU B, EFTHYMIU ML. Tetrahydrofuran poisoning after occupational exposure. *Br J Ind Med* 1989 ; 46 : 677-678.

GELIN M, VAN DE STADT J, RICKAERT F et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver following contact with vinyl chloride - Recurrence after orthotopic liver transplantation. *J Hepatol* 1989 ; 8 : 99-106.

GENNARO V, CEPPIM, CROSIGNANI P, MONTANARO F. Reanalysis of updated mortality among vinyl and polyvinyl chloride workers: Confirmation of historical evidence and new findings. *BMC Public Health* 2008; 8: 21.

GUÉRAULT E, GARNIER R, GUZY N et al. Intoxication aiguë mortelle par le 1,2-dibromoéthane sur le lieu de travail. *Arch Mal Prof* 1989 ; 50 : 477-480.

GUZELIAN P, MILLS S, FALLON HJ Liver structure and function in print workers exposed to toluene. *J Occup Med* 1988 ; 30 : 791-796.

HARATAKE J, FURUTA A, IWASA T, WAKASUGI C, IMAZU K. Submassive hepatic necrosis induced by dichloropropanol. *Liver* 1993; 13: 123-139.



HARRISON RJ, LETZ G, PASTERNAK G, BLANC P Fulminant hepatic failure after occupational exposure to 2-nitropropane. *Ann Intern Med* 1987 ; 107 : 466-468.

HODGSON MJ, HEYLAE, VANTHIEL DH. Liver disease associated with exposure to 1,1,1-trichloroethane. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1793-1798.

HOET P, GRAF ML, BOURDI M, et al. Epidemic of liver disease caused by hydrochlorofluorocarbons used as ozone-sparing substitutes of chlorofluorocarbons. *Lancet* 1997; 350: 556-559.

INMAN W, MUSTTIN W. Jaundice after repeated exposure to halothane : an analysis of reports to the Committee on safety of medicines. *Br Med J* 1974 ; 1 (5896) : 5-10.

JAMES RC, BUSCH H, TAMBURRO CH, ROBERTS SM, SCHELL JD, HARBISON RD. Polychlorinated by phenyl exposure and human disease. *J Occup Med* 1993; 35: 136-148.

KAMJIMA M, WANG H, HUANG H et al. Trichoroethylene causes generalizad hypersensitivity skin disorders complicated by hepatitis. *J Occup Health* 2008; 50: 328-338.

KAO YH; CHONG CH; NG WT, LIM D. *Hydrazine inhalation hepatotoxicity. Occup Med (London)* 2007;57:535-537

KHANA. Thorotrast associated liver cancer. *Am J Gastroenterol* 1985 ; 80 : 699-703.

KIELHORN J, MELBER C, WAHNSCHAFFE U, AITIO A, MANGELSDORF L. Vinyl chloride: Still a cause of concern. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 579-588.

KOJURO M, NAKASHIMA T, ITO Y. Thorium dioxide related angiosarcoma of the liver. *Arch Pathol Lab Med* 1985 ; 409 : 853-857

KOPPELMAN H, ROBERTSON MH, SANDERS PG. The Epping jaundice. *Br Med J* 1966 ; 1 : 514-516.

LABADIE H, STOESSEL P, CALLARD P, BEAUGRAND M. Hepatic venoocclusive disease and perisinusoidal fibrosis secondary to arsenic poisoning. *Gastroenterology* 1990; 99: 1140-1143.

LASH LH, PARKER JC. Hepatic and renal toxicities associated with perchloroethylene. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 177-208.

LAUWERYS R. Toxicologie industrielle et Intoxications Professionnelles. 4^e Edition. Editorial Masson, Paris, 1999.



LETZ GA, POND SM, OSTERLOH JD, WADE RL, BECKER CE. Two fatalities after acute occupational exposure to ethylene dibromide. *JAMA* 1984; 252:2428-2431

LIN CH, DU CL, CHAN CC, WANG JD. Saved by a material safety data sheet. *Occup Med* 2005; 55: 635-637.

LORIMER WV, LILIS R, FISCHBEIN A et al. Health status of styrene-polystyrene polymerization workers. *Scand J Work Environ Health* 1978; 4 Suppl 2: 220-226.

MANNO M, RUGGE M, COCCEO V. Double fatal inhalation of dichlorometane. *Hum Exp Toxicol* 1992; 11: 540-545.

MARONIM, MOCCIF, VISENTIN S, PRETIG, FANNETTIAC. Periportal fibrosis and other liver ultrasonography findings in vinyl chloride workers. *Occup Environ Med* 2003; 60: 60-65.

MASON HJ, WHEELER JP, PURBAJS, WRIGHT MD, WRIGHT A. Hepatic effects of chronic exposure to mixed solvents. *Clin Chem* 1994; 40: 1464-1466.

MICHALEK JE, KETCHUM NS, LONGNECKER MP. Serum dioxine and hepatic abnormalities in Veterans of operation Ranch Hand. *Ann Epidemiol* 2001; 11: 304-311.

MUDIPALLI A. Lead hepatotoxicity & potential health effects. *Indian J Med Res* 2007; 126: 518-527.

McGILL DB, MOTTO JD. An industrial outbreak of toxic hepatitis due to methylene dianiline. *N Engl J Med* 1974 ; 291 : 278-282

MERCHÁN R, SANTOS E; PASTOR IJ, FUERTES A. *Factores de riesgo y mecanismos de toxicidad hepática*. *Medicine*. 2008;10(10):611-8.

NEUBERGER J. Halothane hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 631-633.

NEWMANN LS. Metals that cause sarcoidosis. *Sem Respir Infect* 1998; 13: 212-220.

NIGAM SK, KARNIK AB, CHATTOPADHYAY P, LAKKAD BC, VENKAIK K, KASHYAP SK. Clinical and biochemical investigations to involve early diagnosis in workers involved in the manufacture of hexachlorocyclohexane. *Int Arch Occup Environ Health* 1993; 65: S 193-196.

NOGUÉ S, SANZ P, MUNNÉ P, REIG R. Intoxicación aguda por disolventes clorados. *Rev Clin Esp* 1989; 185: 170-171.

NOGUÉ XARAU S, SANZ GALLÉN P, RIBAS DEIX O, ROVIRA PRAT E. Intoxicación aguda por hidrato de hidracina. *Med Segur Trab* 2008; 44: 87-89.



NOUCHI T, MIURA H, KANAYAMA M, MIZZUGUCHI O, TALCANO T. Fatal intoxication by 1,2-dichloroethane. A case report. *Int Arch Occup Environ Health* 1984; 54: 111-113.

NOWAK AK, SHILKEN KB, JELFREY GP. Darkroom hepatitis after exposure to hydroquinone. *Lancet* 1995; 345: 1187.

OTEDOAE. Halotane induced hepatitis: Case report. *East Afr Med J* 2004; 81: 538-539.

PANTUCHAROENSRI, S, BOONTEE P, LIKHITSAN P, PADUNGTOD C, PRASARTSANSOUI S. *Generalized Eruption Accompanied by Hepatitis in Two Thai Metal Cleaners Exposed to Trichloroethylene*. *Industrial Health*. 2004, 42, 385-388.

PAOLINI M, SAPIGNI E, MESIRCA R et al. On the hepatotoxicity of 1,1,2,2-tetrachloroethane. *Toxicology* 1992; 73: 101-115.

PIMENTEL JC, MENEZES AP. Liver granulomas containing copper in vineyard sprayer's lung. A new etiology of hepatic granulomas. *Am Rev Respir dis* 1975; 111: 189-195.

PIRATSU R, COMBA P, REGGIANI A, FOA V, MASINA A, MALTONI C Mortality from liver disease among italian vinyl chloride monomer polyvinyl chloride manufacturers. *Am J Ind Med* 1990 ; 17 : 155-161.

POPP W, NORPOTH K, VAHRENHOLZ C, HAMM S, BALFANZ E, THEISEN J. Polychlorinated naphthalene exposures and liver function changes. *Am J Ind Med* 1997; 32: 413-416.

POZZI C, MARAI P, PONTI R et al. Toxicity in man due to stain removers containing 1,2-dichloropropane. *Br J Ind Med* 1985; 42: 770-772.

REDLICH CA, BECKETT WS, SPARER J, BARWICK K et al. Liver disease associated with occupational exposure to the solvent dimethylformamide. *Ann Intern Med* 1988 ; 108 : 680-686

RIBAS O. Alteraciones bucodentarias y hepatopatías de origen profesional. En: Sanz-Gallén P, Izquierdo J, Prat Marín A. *Manual de Salud Laboral*. Springer-Verlag, Barcelona, 1995: 265-272.

SAARY MJ, HOUSE RA. Presentable exposure to trimethyl tin chloride: a case report. *Occup Med (Oxford)* 2002; 52: 227-230.

SANZ P, NOGUÉ S, CORBELLA J. Alteración hematológica en una intoxicación crónica por plomo. *An Med Intern* 1987; 4: 475-476.



SANZ-GALLÉN P, IZQUIERDO J, PRAT MARÍN A. Manual de Salud Laboral. Springer-Verlag, Barcelona, 1995.

SANZ GALLÉN P, NOGUÉ XARAU S. Atlas de Toxicología Clínica y Laboral. Edicions UPC, Barcelona, 2001.

SHIMIZU H, KUMADA T, NAKUNO S et al. Liver dysfunction among workers handling 5 nitro-o-toluidine. Gut 2002; 50: 266-270.

SHIOZAKI T, MIZOBATA Y, SUGIMOTO H, YOSHIOKA T, SUGIMOTO T. Fulminant hepatitis following exposure to dichlorohydrin-report of two cases. Hum Exp Toxicol 1994; 13: 267-270.

SODEU KJ. An evaluation of chronic methylene chloride exposure. J Occup Med 1993; 35: 282-286.

SOTANIEMI E, HIRVONEN J, ISOMAKI H. Hydrazine toxicity in humans. Ann Clin Res 1971; 3: 30-33.

STRAIF K, WEILAND S, WERNER B, WIENKE A, KEIL U. Elevated mortality from nonalcohol-related chronic liver disease among female rubber workers; is it associated with exposure to nitrosamines?. Am J Ind Med 1999; 35: 264-271.

TESTUD F, MARTIN JC, DESCOTES J, CONSO F. Intoxications liées à la substitution des hydrocarbures halogénés. Revue de la littérature. Arch Mal Prof 2000; 61 : 278-281

THOREL JM, BERCOFF E, MANCHON ND et al. Hépatite toxique au 1-2 dichloropropane. A propos d'un cas avec hypertension portale. Gastroenterol Clin Biol 1987; 11 : 189A.

THORPE CM, SPENCE AA. Clinical evidence for delayed chloroform poisoning. B J Anaesth 1997; 35: 35-40.

TOMEI F, GIUNTOLI P, BIAGI M, BACCOLO TP, TOMAO E, ROSSATI MV. Liver damage among shoe repairers. Am J Ind Med 1999; 36: 541-547.

TOMENSON JA, BARON CE, O'SULLIVAN JJ et al. Hepatic function in workers occupationally exposed to carbon tetrachloride. Occup Environ Med 1995; 52: 508-514.

UCHIDA Y, NATATSUKA H, UKAI H et al. Symptoms and signs in workers exposed predominantly to xylenes. Int Arch Occup Environ Health 1993; 64: 597-605.

UPFAL M. Liver enzymes among microelectronics equipment maintenance technicians. J Occup Med 1992; 34: 384-390.



VERPLANKE AJ, BLOEMEN LJ, BROUWER EJ et al. Occupational exposure to cis-1,3-dichloropropene: biological effect monitoring of kidney and liver function. *Occup Environ Med* 2000; 57: 745-751.

WERNER K, LELBACH MD. A 25-year-follow-up study of heavily exposed vinyl chloride workers in Germany. *Am J Ind Med* 1996; 29: 446-458.

WRBIZKY R. Liver function in workers exposed to N,N-dimethylformamide during the production of synthetic textiles. *Int Arch Occup Environ Health* 1999; 72: 19-25