

1

Director del capítulo
Bernard D. Goldstein

Sumario

Sistema hematopoyético y linfático <i>Bernard D. Goldstein</i>	1.2
Leucemia, linfomas malignos y mieloma múltiple <i>Timo Partanen, Paolo Boffetta, Elisabete Weiderpass</i>	1.3
Agentes o condiciones de trabajo que afectan a la sangre <i>Bernard D. Goldstein</i>	1.6

● SISTEMA HEMATOPOYETICO Y LINFATICO

Bernard D. Goldstein

El sistema linfohematopoyético está constituido por la sangre, la médula ósea, el bazo, el timo, los vasos y los ganglios linfáticos. En conjunto, la sangre y la médula ósea forman el sistema hematopoyético. La médula ósea es el lugar en el que se producen las células para reponer constantemente los elementos celulares de la sangre (eritrocitos, neutrófilos y plaquetas). Esta producción está controlada estrechamente por un grupo de factores del crecimiento. Los neutrófilos y las plaquetas se consumen a medida que realizan sus funciones fisiológicas, mientras que los eritrocitos acaban por envejecer y tienen una supervivencia superior a su período de utilidad. Para cumplir adecuadamente sus funciones, los elementos celulares de la sangre deben circular en las cantidades apropiadas y mantener su integridad estructural y fisiológica. Los eritrocitos contienen hemoglobina, que les permite captar oxígeno y suministrarlo a los tejidos para mantener el metabolismo celular. Normalmente, los eritrocitos sobreviven en la circulación unos 120 días cumpliendo estas funciones. Los neutrófilos aparecen en la sangre cuando se dirigen a los tejidos para participar en la respuesta inflamatoria a los microbios y otros agentes. Las plaquetas circulantes desempeñan un papel esencial en la hemostasia.

La médula ósea tiene una capacidad de producción asombrosa. Cada día, la médula sustituye 3.000 millones de eritrocitos por cada kilogramo de peso corporal. Los neutrófilos tienen una vida media en la circulación de sólo 6 horas, y cada día deben producirse 1.600 millones de neutrófilos por kg de peso corporal. La población plaquetaria debe renovarse completamente cada 9,9 días. Debido a esta necesidad de producir grandes cantidades de células funcionales, la médula ósea es muy sensible a cualquier agresión infecciosa, química, metabólica o ambiental que altere la síntesis del ADN o interrumpa la formación de la maquinaria subcelular vital de los eritrocitos, los leucocitos o las plaquetas. Además, como las células hemáticas derivan de la médula ósea, la sangre periférica constituye un indicador sensible y muy exacto de la actividad medular. Es muy fácil obtener sangre para su análisis mediante venopunción, y el estudio de la sangre puede proporcionar indicios precoces de la existencia de enfermedades de etiología ambiental.

Puede considerarse al sistema hematológico como un conducto para las sustancias que penetran en el organismo y como un sistema en el que puede influir negativamente la exposición laboral a agentes potencialmente nocivos. Las muestras de sangre pueden servir como control biológico de la exposición y ofrecer un medio de valorar los efectos de la exposición laboral sobre el sistema linfohematopoyético y otros órganos del cuerpo.

Tabla 1.1 • Agentes seleccionados relacionados con la metahemoglobinemia de etiología ambiental y profesional.

• Agua de pozo contaminada por nitratos	• Clorato potásico
• Gases nitrosos (en soldadura y silos)	• Nitrobenzenos
• Tintes de anilina	• Fenilendiamina
• Alimentos ricos en nitratos o nitritos	• Toluenodiamina
• Bolitas matapolillas (que contienen naftaleno)	

Los agentes ambientales pueden interferir en el sistema hematopoyético de varias formas: inhibición de la síntesis de la hemoglobina, inhibición de la producción o la función celulares, leucemogénesis y aumento de la destrucción de los eritrocitos.

Las anomalías del número o la función de las células sanguíneas causadas directamente por riesgos profesionales pueden dividirse en aquéllas en las que el problema hematológico es el efecto más importante, como la anemia aplásica inducida por el benceno, y aquellas otras en las que se observa un efecto hematológico directo pero de menor importancia que los efectos sobre otros sistemas u órganos, como la anemia inducida por el plomo. En ocasiones, las alteraciones hematológicas son un efecto secundario de un riesgo laboral. Por ejemplo, la policitemia secundaria puede deberse a una neumopatía de origen laboral. En la Tabla 1.1 se enumeran los riesgos sobre los que existe una certeza razonable de que tienen un efecto *directo* en el sistema hematológico.

Ejemplos de riesgos laborales que afectan fundamentalmente al sistema hematológico

Benceno

A finales del siglo pasado se determinó que el benceno era un tóxico laboral que producía anemia aplásica (Goldstein 1988). Existen pruebas concluyentes de que el responsable de esta toxicidad hematológica no es el propio benceno, sino uno o varios de sus metabolitos, aunque todavía no se han identificado claramente esos metabolitos y sus objetivos subcelulares (Snyder, Witz y Goldstein 1993).

El reconocimiento de que el metabolismo del benceno tiene un protagonismo en su toxicidad, así como estudios recientes sobre los procesos metabólicos que intervienen en el metabolismo de compuestos como el benceno, presupone la probabilidad de que existan diferencias en la sensibilidad humana al benceno, basadas en diferencias en los índices metabólicos condicionadas por factores ambientales o genéticos. Existen algunas pruebas de una cierta tendencia familiar a la anemia aplásica inducida por el benceno, aunque no se ha podido demostrar con claridad. Parece que el citocromo P-450(2E1) desempeña un papel importante en la formación de metabolitos hematotóxicos del benceno, y estudios recientes realizados en China sugieren que existe un mayor riesgo en los trabajadores que presentan una mayor actividad de este citocromo. Asimismo, se ha sugerido que la talasemia menor, y presumiblemente otros trastornos en los que aumenta el recambio medular, pueden predisponer al individuo a la anemia aplásica inducida por el benceno (Yin y cols. 1996). Aunque existen indicios de algunas diferencias en la sensibilidad al benceno, la impresión general que se desprende de la literatura es que, a diferencia de lo que ocurre con otros agentes, como el cloranfenicol, para el que la sensibilidad varía considerablemente, hasta el punto de observarse reacciones idiosincrásicas que producen anemia aplásica con niveles de exposición relativamente insignificantes, la respuesta a la exposición al benceno es prácticamente universal, y se traduce en toxicidad medular y, finalmente, anemia aplásica en función de la dosis.

Por consiguiente, el efecto del benceno sobre la médula ósea es análogo al producido por los alquilantes quimioterapéuticos utilizados para tratar la enfermedad de Hodgkin y otras neoplasias (Tucker y cols. 1988). A medida que aumenta la dosis disminuyen progresivamente *todos* los elementos formes de la sangre, lo que a veces se manifiesta inicialmente con anemia, leucopenia o trombocitopenia. Conviene señalar que sería muy raro observar trombocitopenia en una persona que no presentase además unos niveles normales bajos de los demás elementos formes de la sangre. Además, es probable que esa citopenia

aislada no fuera muy intensa. En otras palabras, un recuento leucocitario aislado de 2.000 por μl (cuando el intervalo normal es de 5.000-10.000) indicaría claramente que la leucopenia no se debía al benceno (Goldstein 1988).

La médula ósea tiene una gran capacidad de reserva. Incluso después de una hipoplasia importante como consecuencia de la quimioterapia, el recuento sanguíneo suele recuperar con el tiempo los valores normales. No obstante, las personas sometidas a esos tratamientos no pueden responder produciendo tantos leucocitos cuando su médula ósea se enfrenta a algún desafío, como una endotoxina, como los individuos que nunca han recibido esos fármacos. Cabe deducir razonablemente que, a determinadas dosis, un agente como el benceno puede destruir las células precursoras medulares y, por consiguiente, alterar la capacidad de reserva de la médula sin causar daños suficientes para reducir los recuentos sanguíneos por debajo de los valores normales. Dado que las pruebas médicas habituales pueden no descubrir alteraciones en trabajadores que pueden haber sufrido esa exposición, la protección debe centrarse en la prevención y basarse en principios básicos de higiene industrial. Aunque se ignora el grado de toxicidad medular asociado a la exposición al benceno en los lugares de trabajo, no parece que una sola exposición aguda pueda producir anemia aplásica. Esta observación podría reflejar el hecho de que las células precursoras medulares sólo corren riesgos durante determinadas fases de su ciclo celular, quizá durante su división, y no todas esas células se encontrarán en esa fase durante una exposición aguda aislada. La rapidez de aparición de la citopenia depende en parte de la vida del tipo celular en la circulación. La interrupción completa de la producción medular provocaría primero leucopenia, ya que los leucocitos, y en particular los granulocitos, persisten en la circulación menos de un día. A continuación disminuirían las plaquetas, que tienen una supervivencia de unos diez días. Por último, disminuirían los eritrocitos, que sobreviven un total de 120 días.

El benceno no sólo destruye las células progenitoras pluripotenciales, responsables de la producción de eritrocitos, plaquetas y granulocitos; también se ha observado que reducen rápidamente los linfocitos circulantes tanto en animales de laboratorio como en las personas. Esto sugiere que el benceno puede tener un efecto perjudicial sobre el sistema inmunitario de los trabajadores expuestos, un efecto que no se ha podido demostrar todavía (Rothman y cols. 1996).

Se ha relacionado la exposición al benceno con la anemia aplásica, que a menudo es un trastorno mortal. La muerte suele deberse a alguna infección, ya que la reducción de los leucocitos (leucopenia), compromete el sistema defensivo del organismo, o a una hemorragia secundaria debido a la disminución de las plaquetas necesarias para la coagulación normal. Una persona expuesta al benceno en el trabajo que desarrolla una anemia aplásica grave debe considerarse como una señal de alarma de posibles efectos similares en sus compañeros. Estudios basados en el descubrimiento de un individuo centinela han permitido a menudo identificar grupos de trabajadores con signos evidentes de hematotoxicidad por benceno. En la mayor parte de los casos, los individuos que no sucumban con relativa rapidez a la anemia aplásica se recuperarán generalmente tras la supresión de la exposición al benceno. En un estudio de seguimiento de un grupo de trabajadores que habían presentado una importante pancitopenia (disminución de todos los tipos de células hemáticas) inducida por el benceno sólo se encontraron pequeñas anomalías hematológicas residuales diez años después (Hernberg y cols. 1966). Sin embargo, algunos trabajadores de estos grupos, con una pancitopenia inicial relativamente intensa, desarrollaron primero una anemia aplásica, atravesaron después por una fase preleucémica mielodisplásica y, finalmente,

desarrollaron una leucemia mielógena aguda (Laskin y Goldstein 1977). No debe sorprender esta progresión de la enfermedad, ya que parece que los individuos con anemia aplásica de cualquier etiología tienen un riesgo de desarrollar leucemia mielógena aguda mayor de lo normal (De Planque y cols. 1988).

Otras causas de anemia aplásica

Se ha relacionado la anemia aplásica con otros agentes presentes en el lugar de trabajo, de los que el más notable es la radiación. Los efectos de la radiación sobre las células progenitoras medulares han sido aprovechados en el tratamiento de la leucemia. Asimismo, diversos alquilantes quimioterapéuticos producen aplasia y representan un riesgo para los trabajadores encargados de fabricar o administrar estos compuestos. Parece que la radiación, el benceno y los agentes alquilantes tienen un umbral por debajo del cual no producen anemia aplásica.

La protección de los trabajadores encargados de la producción plantea mayores problemas cuando el agente tiene un mecanismo de acción idiosincrásico y puede producir aplasia en cantidades mínimas, como el cloranfenicol. Se ha asociado el trinitrotolueno, que se absorbe fácilmente por la piel, con la aparición de anemia aplásica en trabajadores de fábricas de munición. También se han asociado otros productos químicos con la anemia aplásica, pero a menudo es difícil establecer una relación causal. Un buen ejemplo es el del plaguicida lindano (hexacloruro de gamma-benceno). Se han publicado algunos casos, generalmente tras una exposición a niveles relativamente elevados, en los que se ha asociado al lindano con aplasia. Este hallazgo no se produce ni mucho menos en todas las personas, y no existen informes de toxicidad medular inducida por lindano en animales de laboratorio tratados con dosis elevadas de este producto. También se ha asociado la hipoplasia de médula ósea con la exposición a éteres de etilenglicol, a diversos plaguicidas y al arsénico (Flemming y Timmeny 1993).

LEUCEMIA, LINFOMAS MALIGNOS Y MIELOMA MULTIPLE

**Timo Partanen, Paolo Boffetta,
Elisabete Weiderpass**

Leucemias

Las leucemias constituyen el 3 % de las neoplasias en todo el mundo (Linet 1985). Son un grupo de neoplasias malignas de las células precursoras hemáticas que se clasifican en función del tipo celular de origen, el grado de diferenciación celular y el comportamiento clínico y epidemiológico. Los cuatro tipos más corrientes son la leucemia linfocítica aguda (LLA), la leucemia linfocítica crónica (LLC), la leucemia mielocítica aguda (LMA) y la leucemia mielocítica crónica (LMC). La LLA tiene un desarrollo rápido, es la forma más frecuente de leucemia infantil y se origina en los corpúsculos leucocitarios de los ganglios linfáticos. La LLC deriva de los linfocitos medulares, se desarrolla muy lentamente y es más frecuente en personas mayores. La LMA es la forma común de leucemia aguda en adultos. Existen tipos poco frecuentes de leucemia aguda: monocítica, basófila, eosinófila, de plasmocitos, de eritrocitos y de células pilosas. Estas formas menos frecuentes de leucemia aguda se agrupan a veces bajo la denominación de *leucemia no linfocítica aguda* (LNLA), debido en parte a la creencia de que derivan de una célula progenitora común. La mayoría de los casos de LMC se caracterizan por una anomalía cromosómica específica, el cromosoma Filadelfia. La

LMC suele evolucionar con el tiempo a LMA tras una transformación leucémica. También puede producir una transformación a LMA en la policitemia vera y la trombocitopenia esencial, trastornos neoplásicos con niveles elevados de eritrocitos o plaquetas, así como mielofibrosis y displasia mieloide. Por tal motivo, estos trastornos se han clasificado como enfermedades mieloproliferativas relacionadas.

El cuadro clínico varía dependiendo del tipo de leucemia. La mayoría de los pacientes experimentan fatiga y malestar general. Las anomalías del recuento hematológico y las células atípicas indican la presencia de una leucemia y obligan a efectuar un estudio de médula ósea. Los signos típicos de la leucemia aguda son la anemia, la trombocitopenia, la neutropenia, el recuento leucocitario elevado y el número elevado de blastocitos.

Incidencia: La incidencia global anual ajustada según la edad oscila entre el 2 y el 12 por 100.000 en los varones y entre el 1 y el 11 por 100.000 en las mujeres en diferentes poblaciones. Las cifras son elevadas en las poblaciones de Norteamérica, Europa occidental e Israel, y bajas en las poblaciones de Asia y África. La incidencia varía en función de la edad y el tipo de leucemia. Aumenta notablemente con la edad, y también se observa un pico en los niños de dos a cuatro años de edad. Los diferentes subgrupos de leucemia presentan diferentes patrones de edades. La LLC es unas dos veces más frecuente en hombres que en mujeres. La incidencia y la mortalidad de las leucemias adultas se han mantenido relativamente estables durante los últimos decenios.

Factores de riesgo: Se ha sugerido que existen factores familiares en el desarrollo de la leucemia, pero las pruebas no son concluyentes. Parece que determinadas condiciones inmunológicas, algunas de ellas hereditarias, predisponen a la leucemia. El síndrome de Down es un factor predictivo de la leucemia aguda. Se han identificado dos retrovirus oncogénicos (virus I de la leucemia de células T humana, virus II T-linfotropo humano) relacionados con el desarrollo de leucemias. Se cree que estos virus son cancerígenos de etapas tempranas y, como tales, causas insuficientes de leucemia (Keating, Estey y Kantarjian 1993).

La exposición a las radiaciones ionizantes y al benceno es causa ambiental y profesional de leucemia demostrada. No obstante, no se ha asociado la incidencia de LLC con la exposición a las radiaciones. En varios países se considera que las leucemias inducidas por radiaciones y por el benceno son enfermedades profesionales.

De manera mucho menos concluyente se ha comunicado una mayor incidencia de leucemia en los siguientes grupos de trabajadores: conductores; electricistas; instaladores de teléfonos e ingenieros electrónicos; granjeros; empleados de molinos de harina; jardineros; mecánicos; soldadores y metalúrgicos; trabajadores textiles; trabajadores de papeleras, y trabajadores de la industria del petróleo y la distribución de derivados petrolíferos. Se ha establecido una relación firme entre determinados agentes del medio ambiente de trabajo y un aumento del riesgo de leucemia: butadieno, campos electromagnéticos, escapes de motores, óxido de etileno, insecticidas y herbicidas, líquidos de máquinas, disolventes orgánicos, derivados del petróleo (incluida la gasolina), el estireno y virus sin identificar. Se ha señalado que la exposición paterna y materna a estos agentes antes de la concepción aumenta el riesgo de leucemia en los descendientes, pero las pruebas disponibles no bastan para establecer la causalidad de esa exposición.

Tratamiento y prevención: Es posible prevenir hasta el 75 % de los casos de leucemia en varones (Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer 1990). La supresión de la exposición a las radiaciones y al benceno reduce el riesgo de leucemia, pero no se ha podido calcular la reducción potencial a nivel mundial. El tratamiento de las leucemias incluye la

quimioterapia (con uno o varios fármacos), los trasplantes de médula ósea y el interferón. En la LLA y la LMA el trasplante medular permite una supervivencia sin enfermedad del 25-60 %. El pronóstico es sombrío en pacientes en los que no se consigue la remisión o que recidivan. De los que recidivan, alrededor del 30 % consiguen una segunda remisión. La causa fundamental de que no se produzca la remisión es la muerte por infección y hemorragia. La supervivencia de los pacientes con leucemia aguda no tratada es del 10 % en el año siguiente al diagnóstico. La media de supervivencia de los pacientes con LLC antes del inicio del tratamiento es de 6 años. La supervivencia depende del estadio de la enfermedad en el momento de establecer el diagnóstico.

Las leucemias pueden aparecer tras el tratamiento médico de otras neoplasias malignas (como la enfermedad de Hodgkin, los linfomas, los mielomas y los carcinomas de ovario y de mama) con radiaciones y determinados agentes quimioterapéuticos. La mayoría de estos casos secundarios de leucemia son leucemias no linfocíticas agudas o síndromes mielodisplásicos (un proceso preleucémico). En las leucemias secundarias a un tratamiento y las asociadas a la exposición a radiaciones y benceno parecen ser más frecuentes las anomalías cromosómicas. Estas leucemias agudas suelen ser también más resistentes al tratamiento. Se ha publicado que en los pacientes con LMA con profesiones consideradas con alto riesgo de exposición a leucemógenos es más frecuente la activación del oncogén ras (Taylor y cols. 1992).

Linfomas malignos y mieloma múltiple

Los linfomas malignos son un grupo heterogéneo de neoplasias que afectan fundamentalmente a los tejidos y órganos linfoides. Los linfomas malignos se dividen en dos tipos celulares principales: la enfermedad de Hodgkin (EH) (Clasificación Internacional de Enfermedades, CIE-9 201) y linfomas no Hodgkin (LNH) (CIE-9 200, 202). El mieloma múltiple (MM) (CIE-9 203) es una neoplasia maligna de células plasmáticas de la médula ósea responsable de menos del 1 % de las neoplasias malignas (Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer 1993). En 1985, los linfomas malignos y el mieloma múltiple ocupaban el séptimo lugar entre todas las neoplasias a nivel mundial. Representaban el 4,2 % de los nuevos casos de cáncer, lo que equivalía a 316.000 nuevos casos (Parkin, Pisani y Ferlay 1993).

La mortalidad y la incidencia de los linfomas malignos no siguen un patrón constante entre las diferentes categorías socioeconómicas en todo el mundo. La EH infantil suele ser más frecuente en los países menos desarrollados, y alcanza niveles relativamente elevados en los adultos jóvenes de regiones más desarrolladas. En algunos países parece que los LNH afectan más a los grupos socioeconómicos más elevados, mientras que en otros países no se observa un gradiente tan claro.

La exposición profesional puede aumentar el riesgo de linfomas malignos, pero la evidencia epidemiológica no son concluyentes todavía. El amianto, el benceno, las radiaciones ionizantes, los disolventes de hidrocarburos clorados, el serrín y los productos químicos usados en la fabricación del cuero y los neumáticos son ejemplos de agentes con mayor riesgo de producir linfomas malignos sin especificar. Los LNH son más frecuentes entre los granjeros. Más adelante incluimos otros posibles agentes profesionales relacionados con la EH, los LNH y el MM.

Enfermedad de Hodgkin

La enfermedad de Hodgkin es un linfoma maligno caracterizado por la presencia de células gigantes multinucleadas (de Reed-Sternberg). Afecta a los ganglios linfáticos del mediastino y el cuello en cerca del 90 % de los casos, pero puede aparecer en

otros puntos. Los subtipos histológicos de la EH difieren en su comportamiento clínico y epidemiológico. El sistema de clasificación de Rye incluye cuatro subtipos: de predominio linfocítico, de esclerosis nodular, de celularidad mixta y de depleción linfocítica. El diagnóstico de la EH se basa en la biopsia, y el tratamiento consiste en la radioterapia sola o combinada con quimioterapia.

El pronóstico de los pacientes con EH depende del estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Entre el 85 y el 100 % de los pacientes sin afectación mediastínica masiva sobreviven unos 8 años desde el comienzo del tratamiento sin recidivas. Cuando existe afectación masiva del mediastino, aproximadamente un 50 % de los casos sufren una recidiva. La radioterapia y la quimioterapia pueden producir diversos efectos secundarios, como la leucemia mielocítica aguda secundaria antes comentada.

La incidencia de la EH no ha experimentado variaciones importantes con el tiempo, con algunas excepciones, como la de las poblaciones de los países nórdicos, en los que han disminuido las tasas (Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer 1993).

Los datos disponibles demuestran que en la década de 1980 las poblaciones de Costa Rica, Dinamarca y Finlandia tenían medianas de incidencia anual de EH de 2,5 casos por cada 100.000 varones y de 1,5 casos por cada 100.000 mujeres (normalizadas para la población mundial); estas cifras daban un cociente entre sexos de 1,7. Las tasas más altas en varones se registraban en las poblaciones de Italia, Estados Unidos, Suiza e Irlanda, mientras que en las mujeres se daban en Estados Unidos y Cuba. En Japón y China se han comunicado tasas de incidencia bajas (Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer 1992).

Se ha sospechado que la intervención de las infecciones víricas podría intervenir en la etiología de la EH. Se ha comprobado que la mononucleosis infecciosa, inducida por el virus de Epstein-Barr (un herpesvirus), va acompañada de un aumento del riesgo de EH. En una misma familia pueden coincidir varios casos de la enfermedad de Hodgkin, y también se han observado otras coincidencias temporoespaciales, pero las pruebas de que existen factores etiológicos comunes detrás de tales casos son poco consistentes.

No se ha establecido en qué medida los factores profesionales pueden aumentar el riesgo de EH. Existen tres agentes sospechosos fundamentales: los disolventes orgánicos, los herbicidas fenoxi, y el polvo de madera, pero las pruebas epidemiológicas son limitadas y controvertidas.

Linfoma no Hodgkin

Aproximadamente un 98 % de los LNH son linfomas linfocíticos. Se utilizan habitualmente al menos cuatro clasificaciones diferentes de los linfomas linfocíticos (Longo y cols. 1993). Además, existe una neoplasia maligna, el linfoma de Burkitt, que es endémica en determinadas zonas de África tropical y Nueva Guinea.

La quimioterapia y/o la radioterapia permiten curar un 30-50 % de los LNH. También pueden ser necesarios trasplantes de médula ósea.

Incidencia: Durante el decenio de 1980 se han notificado incidencias anuales elevadas de LNH (superiores al 12 por 100.000, normalizadas para una población mundial estándar) en la población blanca norteamericana, especialmente de San Francisco y Nueva York, así como en algunos cantones suizos, en Canadá, en Trieste (Italia) y en Porto Alegre (Brasil, en hombres). La incidencia de LNH suele ser mayor en los hombres que en las mujeres, generalmente en un 50-100 %. Sin embargo, en Cuba y la población blanca de Bermudas la incidencia es algo mayor en las mujeres (Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer 1992).

La incidencia y la mortalidad de los LNH han aumentado en algunos países de todo el mundo (Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer 1993). En 1988 la incidencia anual media en los varones blancos norteamericanos aumentó en un 152 %. Parte de este aumento se debe a cambios en los medios de diagnóstico disponibles y otra parte a un aumento de los trastornos inmunosupresores inducidos por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH, asociado con el SIDA), por otros virus y por la quimioterapia inmunosupresora. Estos factores no explican la totalidad del aumento, y una parte considerable del incremento residual puede explicarse por los hábitos dietéticos, la exposición ambiental a productos como los tintes para el cabello y, posiblemente, por tendencias familiares, así como por algunos otros factores raros (Hartge y Devesa 1992).

Se ha sospechado la participación en el desarrollo de LNH de factores laborales determinantes. Actualmente se calcula que un 10 % de los LNH diagnosticados en Estados Unidos guardan relación con exposiciones profesionales (Hartge y Devesa 1992), pero ese porcentaje varía con el período de tiempo y la zona. No se conocen bien las causas profesionales. Se ha asociado un exceso de riesgo de LNH con el trabajo en centrales eléctricas, granjas, manipulación de cereales, metalurgia, refinerías de petróleo y ebanistería, y también con la industria química. Entre las exposiciones profesionales asociadas a un aumento del riesgo de LNH destacan el óxido de etileno, los clorofenoles, los fertilizantes, los herbicidas, los insecticidas, los tintes para el cabello, los disolventes orgánicos y las radiaciones ionizantes. Se han comunicado varios hallazgos positivos en relación con la exposición a herbicidas con ácido fenoxiacético (Morrison y cols. 1992). Algunos de los herbicidas implicados estaban contaminados con 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*para*-dioxina (TCDD). Sin embargo, las pruebas epidemiológicas de etiologías profesionales de los LNH son todavía limitadas.

Mieloma múltiple

El mieloma múltiple (MM) afecta fundamentalmente al hueso (especialmente al cráneo), la médula ósea y el riñón. Representa una proliferación maligna de células derivadas de los linfocitos B que sintetizan y secretan inmunoglobulinas. El diagnóstico se basa en la radiología, en una prueba para la proteinuria de Bence-Jones específica del MM, en la determinación de la presencia de células plasmáticas anormales en la médula ósea y en la inmunolectroforesis. El tratamiento del MM se basa en los trasplantes de médula ósea, la radioterapia, la quimioterapia convencional o la poliquimioterapia y la inmunoterapia. Los pacientes tratados sobreviven 28-43 meses por término medio (Ludwig y Kuhrer 1994).

La incidencia del MM aumenta de forma acentuada con la edad. En la población negra norteamericana, en la Martinica y entre los maoríes de Nueva Zelanda se ha observado una elevada tasa de incidencia anual normalizada por edades (5-10 por 100.000 en hombres y 4-6 por 100.000 en mujeres). Numerosas poblaciones chinas, indias, japonesas y filipinas tienen tasas bajas (menos de 10 por 100.000 personas-año en hombres y menos de 0,3 por 100.000 personas-año en mujeres) (Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer 1992). La incidencia del mieloma múltiple ha ido aumentando en Europa, Asia, Oceanía y en las poblaciones blanca y negra de Estados Unidos desde la década de 1960, pero el incremento ha tendido a estabilizarse en varios países europeos (Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer 1993).

En todo el mundo se observa de modo casi uniforme una incidencia mayor de MM en los varones. Este exceso suele ser del orden del 30-80 %.

Se han publicado agrupamientos de casos familiares y de otros tipos de MM, pero las pruebas sobre la causa de esos

agrupamientos no son concluyentes. La mayor incidencia en los negros norteamericanos que en la población blanca indica una posible diferencia en la sensibilidad del huésped entre esos grupos de población, que podría ser de tipo genético. En ocasiones se han asociado trastornos inmunológicos crónicos con un mayor riesgo de MM. Los datos sobre la distribución del MM por clases sociales son limitados y poco fiables, y no permiten extraer conclusiones sobre posibles gradientes.

Factores profesionales: Las pruebas epidemiológicas de un riesgo elevado de MM en los trabajadores expuestos a la gasolina y de refinerías sugiere un papel etiológico del benceno (Infante 1993). Se ha observado repetidas veces un exceso de mielomas múltiples en granjeros y trabajadores de granjas. Los plaguicidas representan un posible grupo de agentes causales. Sin embargo, las pruebas de carcinogenicidad de los herbicidas de ácido fenoxiacético son insuficientes (Morrison y cols. 1992). A veces, los herbicidas de ácido fenoxiacético contienen dioxinas como impurezas. Se ha observado un exceso significativo de MM en mujeres que residían en una zona contaminada con 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*para*-dioxina tras un accidente producido en una fábrica cercana a Seveso, en Italia (Bertazzi y cols. 1993). Los resultados de Seveso se basaban en dos casos que se produjeron durante 10 años de seguimiento, y es necesario seguir investigando para confirmar esta asociación. Otra posible explicación del mayor riesgo de los granjeros y los empleados de granjas es la exposición a determinados virus (Priester y Mason 1974).

Otras profesiones y factores profesionales que se han asociado con un mayor riesgo de MM son los pintores, los conductores de camiones, el amianto, los escapes de motores, los tintes para el cabello, las radiaciones, el estireno, el cloruro de vinilo y el polvo de madera. Las pruebas de esta causalidad son poco concluyentes.

● AGENTES O CONDICIONES DE TRABAJO QUE AFECTAN A LA SANGRE

Bernard D. Goldstein

Eritrocitos circulantes

Interferencia en el suministro de oxígeno hemoglobínico por alteraciones del grupo heme

La principal función de los eritrocitos es suministrar oxígeno a los tejidos y eliminar el anhídrido carbónico. La fijación del oxígeno en el pulmón y su liberación en los tejidos en función de las necesidades dependen de una serie de reacciones fisicoquímicas cuidadosamente equilibradas. El resultado es una compleja curva de disociación que en el individuo sano sirve para saturar al máximo el eritrocito con oxígeno en condiciones atmosféricas normales, y para liberar ese oxígeno a los tejidos dependiendo del nivel de oxígeno, del pH y de otros indicadores de la actividad metabólica. El aporte de oxígeno depende también de la velocidad de flujo de los eritrocitos oxigenados, que está en función de la viscosidad y de la integridad vascular. Dentro de los límites normales del hematócrito (volumen de eritrocitos condensados), el equilibrio es tal que cualquier descenso del recuento sanguíneo se compensa con una disminución de la viscosidad, que mejora el flujo. Si el aporte de oxígeno disminuye, no suele producir síntomas hasta que el hematócrito disminuye al 30 % o menos; por el contrario, si el hematócrito aumenta por encima de los valores normales, como ocurre en la policitemia, puede disminuir el aporte de oxígeno debido a los efectos del aumento de la viscosidad sobre el flujo sanguíneo. La excepción es la ferropenia, que produce síntomas de debilidad y lasitud, debido fundamen-

talmente a la falta de hierro, más que a la anemia asociada (Beutler, Larsh y Gurney 1960).

El monóxido de carbono es un gas ubicuo que puede tener efectos graves, posiblemente letales, sobre la capacidad de transporte de oxígeno de la hemoglobina. Del monóxido de carbono se habla más detalladamente en la sección de sustancias químicas de esta *Enciclopedia*.

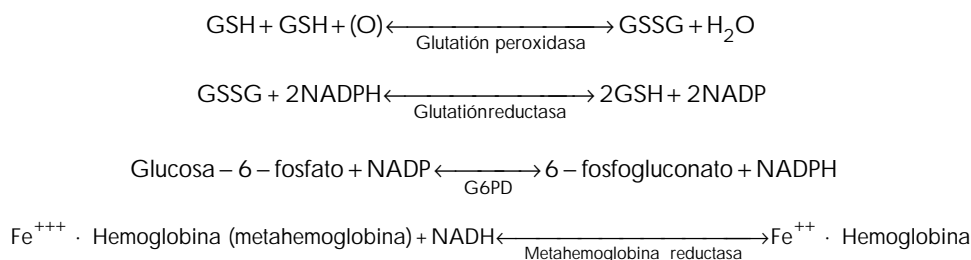
Compuestos productores de metahemoglobina. La metahemoglobina es otra forma de la hemoglobina que no puede suministrar oxígeno a los tejidos. En la hemoglobina, el átomo de hierro situado en el centro del grupo heme de la molécula debe encontrarse en la forma ferrosa reducida para poder participar en el transporte del oxígeno. Una parte del hierro de la hemoglobina es oxidada continuamente a su forma férrica. Así, aproximadamente el 0,5 % de la hemoglobina total de la sangre es metahemoglobina, que es la forma química oxidada de la hemoglobina que no puede transportar oxígeno. La metahemoglobina reductasa, una enzima que depende del NADH, reduce el hierro férrico y vuelve a formar hemoglobina ferrosa.

Algunas sustancias químicas presentes en los lugares de trabajo pueden inducir niveles de metahemoglobina clínicamente significativos; por ejemplo, en las industrias en las que se usan tintes de anilina. Otros productos químicos que han sido encontrados frecuente, como causa de metahemoglobinemia en el lugar de trabajo son los nitrobenzenos, otros nitratos y nitritos orgánicos e inorgánicos, las hidracinas y diversas quinonas (Kiese 1974). Algunos de estos productos se incluyen en la Tabla 1.1, y serán analizados con mayor detalle en la sección sobre sustancias químicas de esta *Enciclopedia*. Los síntomas habituales de la metahemoglobinemia son cianosis, confusión y otros signos de hipoxia. Las personas que sufren una exposición crónica a esas sustancias pueden tener los labios azules cuando los niveles de hemoglobina alcanzan o superan el 10 %, aproximadamente. Pueden no presentar ningún otro efecto manifiesto. La sangre con metahemoglobinemia tiene un color chocolate característico. El tratamiento consiste en evitar la exposición. Pueden aparecer síntomas importantes, sobre todo cuando la metahemoglobinemia alcanza niveles superiores al 40 %. El tratamiento con azul de metileno o ácido ascórbico puede acelerar la disminución del nivel de metahemoglobina. Los individuos con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa pueden experimentar una aceleración de la hemólisis al ser tratados con azul de metileno (véase más adelante el comentario sobre la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa).

Existen trastornos hereditarios que dan lugar a una metahemoglobinemia persistente, ya sea debida a una forma heterocigótica relacionada con hemoglobina anormal o a una forma homocigótica relacionada con una deficiencia de metahemoglobina reductasa eritrocitaria dependiente del NADH. Los individuos heterocigotos para esta deficiencia enzimática no podrán reducir los niveles elevados de metahemoglobina inducidos por la exposición a determinadas sustancias químicas con la misma rapidez que los individuos con niveles enzimáticos normales.

Además de oxidar el hierro hemoglobínico, muchos de los productos causantes de metahemoglobinemia o sus metabolitos son agentes oxidantes relativamente inespecíficos, y a niveles elevados pueden causar una anemia hemolítica con cuerpos de Heinz. Este proceso se caracteriza por una desnaturalización oxidativa de la hemoglobina, que da lugar a la formación de inclusiones puntiformes unidas a la membrana de los eritrocitos, denominadas cuerpos de Heinz, que pueden identificarse con tinciones especiales. También se producen daños oxidativos en la membrana de los eritrocitos. Aunque este proceso puede provocar una hemólisis importante, los compuestos incluidos en la Tabla 1.1 producen sus efectos adversos fundamentalmente a través de la formación de metahemoglobina, que puede poner

Figura 1.1 • Enzimas eritrocíticas de la defensa oxidativa y reacciones relacionadas.



en peligro la vida del individuo, y no mediante hemólisis, que suele ser un proceso limitado.

En esencia, intervienen dos formas de defensa eritrocitaria: 1) la metahemoglobina reductasa dependiente de NADH necesaria para reducir la metahemoglobina a hemoglobina normal y 2) el proceso dependiente de NADPH a través del shunt del monofosfato de hexosa (MPH), que conduce al mantenimiento del genera glutatión reducido como medio de defensa contra sustancias oxidadas capaces de producir anemia hemolítica con cuerpos de Heinz (Figura 1.1). La hemólisis con cuerpos de Heinz puede exacerbarse con el tratamiento con azul de metileno en los pacientes con metahemoglobinemia, ya que requiere NADPH para poder reducir la metahemoglobina. La hemólisis será también un elemento más destacado del cuadro clínico en las personas con: 1) deficiencias de una de las enzimas de la vía defensiva oxidativa del NADPH, o 2) una hemoglobina inestable hereditaria. A excepción de la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), que se describe más adelante en este mismo capítulo, éstos son trastornos relativamente infrecuentes.

Otra forma de alteración de la hemoglobina producida por agentes oxidantes es una especie desnaturalizada conocida como sulfahemoglobina. Este producto irreversible puede encontrarse en la sangre de individuos con una metahemoglobinemia importante producida por productos oxidantes. También se denomina sulfahemoglobina, y con mayor propiedad, a un producto específico formado durante la intoxicación por sulfuro de hidrógeno.

Agentes hemolíticos: En los lugares de trabajo pueden encontrarse diversos agentes hemolíticos. La toxicidad más grave de muchos de ellos es la metahemoglobinemia. Otros agentes hemolíticos son el naftaleno y sus derivados. Además, algunos metales, como el cobre, y organometales, como el estaño tributilo, reducen la supervivencia de los eritrocitos, al menos en modelos animales. También puede producirse una ligera hemólisis durante el esfuerzo físico traumático (hemoglobinuria de la marcha); recientemente se ha observado un aumento del número de leucocitos con el ejercicio prolongado (leucocitosis de los corredores). El metal más importante que altera la formación y la supervivencia de los eritrocitos en los trabajadores es el plomo, que describimos detalladamente en la sección de sustancias químicas de esta *Enciclopedia*.

Arsenamina: Un eritrocito normal sobrevive en la circulación durante 120 días. Si se reduce esta supervivencia, puede aparecer anemia si no se compensa con un aumento de la producción medular de eritrocitos. Existen fundamentalmente dos tipos de hemólisis: 1) hemólisis intravascular, en la que se produce una liberación inmediata de hemoglobina a la circulación, y 2) hemólisis extravascular, en la que los eritrocitos son destruidos en el bazo o el hígado.

Una de las hemolisinas intravasculares más potentes es la arsenamina (AsH_3). La inhalación de cantidades relativamente pequeñas de este agente provoca hinchazón y explosión final de

los eritrocitos en la circulación. Puede resultar difícil establecer la relación causal entre la exposición profesional a la arsenamina y un episodio de hemólisis aguda (Fowler y Wiessberg 1974). Esto se debe en parte a que a menudo se produce una demora entre la exposición y el comienzo de los síntomas, pero especialmente a que a menudo no es evidente la fuente de la exposición. La arsenamina se fabrica y utiliza comercialmente, a menudo en la industria electrónica. Sin embargo, la mayor parte de los informes publicados de episodios hemolíticos agudos se refieren a la liberación inesperada de arsenamina como subproducto no deseado de un proceso industrial: por ejemplo, si se añade ácido a un recipiente fabricado de metal contaminado con arsénico. Cualquier proceso que induzca la reducción química del arsénico, como la acidificación, puede liberar arsenamina. Dado que el arsénico puede ser un contaminante de muchos metales y materiales orgánicos, como el carbón, la exposición al arsénico es a menudo inesperada. Parece que la estibina, o hidruro de antimonio, produce un efecto hemolítico similar al de la arsenamina.

La muerte puede producirse directamente como consecuencia de una pérdida completa de eritrocitos. (Se ha publicado un caso con un hematócrito de cero.) Sin embargo, a niveles de arsenamina inferiores a los que producen una hemólisis completa una preocupación importante: es la insuficiencia renal aguda debida a la liberación masiva de hemoglobina a la circulación. A niveles mucho más elevados, la arsenamina puede producir edema pulmonar agudo y, posiblemente, efectos renales directos. El episodio agudo puede acompañarse de hipotensión. Suele existir un plazo mínimo de algunas horas entre la inhalación de arsenamina y la aparición de los síntomas. Además del enrojecimiento de la orina debido a la hemoglobinuria, el paciente suele quejarse de dolor abdominal y náuseas, síntomas que aparecen al mismo tiempo que la hemólisis intravascular aguda por diferentes causas (Neilsen 1969).

El tratamiento va dirigido a mantener la perfusión renal, e incluye la transfusión de sangre normal. Dado que los eritrocitos circulantes afectados por la arsenamina parecen en alguna medida condenados a la hemólisis intravascular, parece que el tratamiento óptimo sería una exanguinotransfusión que sustituyese los eritrocitos expuestos a la arsenamina por células no expuestas. Al igual que en una hemorragia muy intensa y peligrosa, es importante que las células de sustitución tengan unos niveles adecuados de ácido 2,3-difosfoglicérico (DPG) para que puedan suministrar oxígeno a los tejidos.

Otros trastornos hematológicos

Leucocitos

Existen algunos fármacos, como la propiltiurea (PTU), que alteran la producción o la supervivencia de los leucocitos polimorfonucleares circulantes de manera relativamente selectiva. Por el contrario, toxinas medulares inespecíficas afectan también

a los precursores de los eritrocitos y las plaquetas. Hay que considerar en riesgo a los trabajadores que intervienen en la preparación o la administración de tales fármacos. Se ha publicado un informe de granulocitopenia completa en un trabajador intoxicado con dinitrofenol. Cada vez se presta mayor atención a las alteraciones del número y la función de los linfocitos, y particularmente de la distribución en subtipos, ya que podrían ser un mecanismo sutil de los efectos producidos por diferentes productos químicos en los lugares de trabajo o en entornos normales, en especial los hidrocarburos clorados, las dioxinas y compuestos relacionados. Es necesario confirmar las repercusiones sanitarias de tales cambios.

Coagulación

Al igual que en el caso de la leucopenia, existen muchos fármacos que reducen selectivamente la producción o la supervivencia de las plaquetas circulantes, lo que podría plantear problemas en los trabajadores que intervienen en la preparación o la administración de tales productos. Por lo demás, sólo se han publicado algunos informes aislados de trombocitopenia en trabajadores. Un estudio sugiere que el diisocianato de tolueno (DIT) puede provocar púrpura trombocitopénica. Generalmente no se observan anomalías de los diferentes factores de coagulación de la sangre como consecuencia del trabajo. Las personas con anomalías preexistentes de la coagulación, como la hemofilia, suelen tener problemas para encontrar trabajo. Sin embargo, aunque es razonable una exclusión sopesada cuidadosamente de algunos trabajos muy concretos, esas personas suelen ser capaces de desempeñar muchos otros trabajos normalmente.

Exploración selectiva y vigilancia hematológicas en el lugar de trabajo

Marcadores de sensibilidad

Debido en parte a la facilidad de obtención de muestras, se sabe más de las variaciones hereditarias de los componentes de la sangre humana que de las que se producen en cualquier otro órgano. Estudios exhaustivos impulsados por el descubrimiento de anemias familiares han permitido conocer las consecuencias funcionales y estructurales de algunas alteraciones genéticas. Son importantes para la salud en el trabajo las variaciones hereditarias que pueden originar una mayor sensibilidad a los peligros en el lugar de trabajo. Para la exploración selectiva de los trabajadores se han considerado o se utilizan varias de esas variaciones cuantificables. El rápido avance de nuestros conocimientos sobre la genética humana nos permite asegurar que cada vez conoceremos mejor las bases hereditarias de las variaciones en la respuesta humana, y podremos predecir mejor el grado de sensibilidad individual mediante pruebas de laboratorio.

Antes de analizar la utilidad potencial de los marcadores de sensibilidad disponibles en la actualidad, hay que subrayar las principales consideraciones éticas relativas al uso de esas pruebas en los trabajadores. Se ha cuestionado si esas pruebas favorecen la exclusión de los trabajadores de un centro en lugar de mejorar las condiciones de los centros de trabajo en beneficio de los trabajadores. Como mínimo, antes de empezar a usar un indicador de sensibilidad en un centro de trabajo, todas las partes interesadas deben tener claros los objetivos de las pruebas y las consecuencias de sus resultados.

Los dos marcadores de sensibilidad hematológica cuya exploración selectiva más se ha practicado son el rasgo de la drepanocitosis y la deficiencia de G6PD. El primero tiene a lo sumo un valor marginal en contadas situaciones, y el segundo carece de valor en la mayoría de las situaciones en las que se ha preconizado (Goldstein, Amoroso y Witz 1985).

La drepanocitosis, o anemia de células falciformes, en la que existe una homocigosidad para la hemoglobina S (HbS), es un trastorno bastante corriente entre los individuos de origen africano. Es una enfermedad relativamente grave que con frecuencia (aunque no siempre) impide el acceso a un puesto de trabajo. El gen HbS puede heredarse junto con otros genes, como el HbC, que pueden limitar la gravedad de sus efectos. El defecto básico en los individuos con drepanocitosis es la polimerización de la HbS, que ocasiona microinfartos. Los microinfartos pueden producirse en episodios, conocidos como crisis drepanocíticas, que pueden ser desencadenados por factores externos, especialmente los que producen hipoxia y, en menor medida, deshidratación. Teniendo en cuenta la variación razonablemente amplia en la evolución clínica y el bienestar de los afectados por esta enfermedad, la evaluación laboral debe centrarse en cada caso concreto. No son adecuados los trabajos en los que pueden producirse exposiciones hipóxicas, como los que obligan a volar a menudo, o los trabajos que pueden inducir una deshidratación significativa.

Mucho más frecuente que la drepanocitosis es el rasgo drepanocítico, una alteración heterocigota en la que se hereda un gen para la HbS y otro para la HbA. Se ha señalado que los individuos que presentan este patrón genético sufren crisis drepanocíticas en condiciones de hipoxia extrema. Se ha considerado a veces la posibilidad de excluir a los individuos con este rasgo de los lugares de trabajo en los que la hipoxia es un riesgo frecuente, que probablemente se limitan a los trabajos en aviones o submarinos militares, y quizá en aviones comerciales. Sin embargo, hay que señalar que los individuos con rasgo drepanocítico responden muy bien en casi todas las demás circunstancias. Por ejemplo, los deportistas con rasgo drepanocítico no sufrieron efectos adversos al competir a la altitud de México (2.200 m) durante los Juegos Olímpicos de 1968. Por consiguiente, con las contadas excepciones mencionadas previamente, no existen razones para considerar la exclusión o la modificación de las pautas laborales para las personas con el rasgo drepanocítico.

Otra variante genética frecuente de un componente eritrocitario es la forma A⁻ de deficiencia de G6PD. Se hereda con el cromosoma X como un gen recesivo ligado al sexo y se encuentra aproximadamente en uno de cada siete varones negros y una de cada 50 mujeres negras en Estados Unidos. En África, este gen es especialmente prevalente en zonas de mucho paludismo. Al igual que el rasgo drepanocítico, la deficiencia de G6PD representa una ventaja que protege contra el paludismo. En condiciones normales, los individuos con esta forma de deficiencia de G6PD tienen unos recuentos y unos índices eritrocitarios dentro de los límites normales. Sin embargo, debido a la incapacidad para regenerar el glutatión reducido, sus eritrocitos son propensos a la hemólisis tras la ingestión de fármacos oxidantes y en determinados estados patológicos. Esta sensibilidad a los agentes oxidantes ha llevado a efectuar controles selectivos en los lugares de trabajo en la idea equivocada de que los individuos con la frecuente variante A⁻ de deficiencia de G6PD corren un gran riesgo en caso de inhalar gases oxidantes. De hecho, se necesitaría una exposición muy por encima de los niveles a los que esos gases provocan un edema mortal para que los eritrocitos de los individuos con esta deficiencia sufrieran una oxidación que pudiese causarles problemas (Goldstein, Amoroso y Witz 1985). La deficiencia de G6PD aumenta las probabilidades de una hemólisis de cuerpos de Heinz manifiesta en las personas expuestas a colorantes de anilina y otros agentes causantes de metahemoglobina (Tabla 1.1), pero en tales casos el principal problema clínico sigue siendo la metahemoglobinemia, muy peligrosa para la vida de los pacientes. Aunque el conocimiento de la deficiencia de G6PD puede ser de utilidad en estos

casos, sobre todo para orientar el tratamiento, no debe usarse esta información para excluir a los trabajadores de los lugares de trabajo.

Existen muchas otras formas de deficiencia familiar de G6PD, todas ellas mucho menos frecuentes que la variante A⁻ (Beutler 1990). Algunas de esas variantes, en especial en individuos de la cuenca mediterránea y de Asia central, presentan unos niveles de actividad de la G6PD mucho menores en sus eritrocitos. Por consiguiente, los individuos afectados pueden verse gravemente comprometidos por una anemia hemolítica continua. También se ha informado de deficiencias de otras enzimas que participan en la defensa contra los agentes oxidantes, así como de hemoglobinas inestables que sensibilizará a los eritrocitos al estrés oxidativo del mismo modo que en la deficiencia de G6PD.

Vigilancia

La vigilancia difiere considerablemente de las pruebas clínicas tanto para la valoración de los pacientes enfermos como para la exploración selectiva periódica de los individuos presumiblemente sanos. El objetivo de todo programa de vigilancia correctamente diseñado es prevenir la enfermedad manifiesta descubriendo cambios sutiles precoces mediante las pruebas de laboratorio pertinentes. Por consiguiente, un resultado ligeramente anormal debe desencadenar automáticamente una respuesta (o al menos una revisión) por parte de los médicos.

En la revisión inicial de los datos de vigilancia hematológica de trabajadores potencialmente expuestos a una hematotoxina como el benceno, existen fundamentalmente dos enfoques que son especialmente útiles para descartar falsos positivos. El primero es el grado de diferencia con los valores normales. A medida que el recuento se va alejando de los límites normales, disminuye rápidamente la posibilidad de que sólo represente una anomalía estadística. En segundo lugar, hay que aprovechar todos los datos de ese individuo, incluidos los valores normales, teniendo presente el amplio espectro de efectos que puede producir el benceno. Por ejemplo, es mucho más probable que el benceno haya producido un efecto si un descenso leve del recuento plaquetario va acompañado de un recuento bajo-normal de leucocitos, un recuento bajo-normal de eritrocitos y un volumen corpuscular medio (VCM) eritrocitario alto-normal. Por el contrario, puede descartarse la importancia de ese mismo recuento plaquetario como relacionado con una posible hematotoxicidad por el benceno si los demás recuentos tienen unos valores opuestos dentro del espectro normal. Estas dos mismas

consideraciones son válidas para juzgar si el individuo debe abandonar el trabajo mientras se esperan los resultados de otras pruebas y si las pruebas adicionales sólo deben consistir en una repetición del hemograma completo.

Si existe alguna duda acerca de la causa de la disminución del recuento, debe repetirse el hemograma. Si la disminución se debe a la variabilidad de las técnicas de laboratorio o alguna variabilidad biológica individual a corto plazo, es poco probable que el recuento sanguíneo vuelva a dar valores bajos. La comparación con los recuentos previos a la contratación y otros recuentos disponibles debe ayudar a distinguir a los individuos con una tendencia intrínseca a situarse en la zona baja de la distribución. La identificación de un trabajador con un efecto debido a una toxina hematológica debe considerarse una señal de alerta sanitaria, que debe poner en marcha una meticulosa investigación de las condiciones de trabajo y de los demás trabajadores (Goldstein 1988).

Los amplios márgenes de los valores analíticos normales de los recuentos sanguíneos representa un desafío aún mayor, ya que puede producirse un efecto considerable sin que los recuentos se desvíen de los límites normales. Por ejemplo, puede ocurrir que un trabajador expuesto al benceno o a radiaciones ionizantes sufra un descenso del 40-50 % del hematócrito, un descenso del recuento leucocitario de 10.000 a 5.000 células por milímetro cúbico y un descenso del recuento plaquetario de 350.000 a 150.000 por milímetro cúbico (es decir, un descenso del número de plaquetas superior al 50 %); sin embargo, estos valores se mantienen dentro de los "límites normales" de los recuentos hemáticos. Por consiguiente, un programa de vigilancia que se base únicamente en recuentos sanguíneos "anormales" puede pasar por alto efectos importantes. Por lo tanto, hay que prestar especial atención a los recuentos sanguíneos que disminuyen a lo largo del tiempo manteniéndose dentro de los límites normales.

Otro problema complicado que plantea la vigilancia en los lugares de trabajo es la detección de un ligero descenso del recuento sanguíneo medio de toda una población expuesta: por ejemplo, un descenso de 7.500 a 7.000 leucocitos por milímetro cúbico debido a una exposición generalizada al benceno o las radiaciones ionizantes. La detección y correcta valoración de una observación de ese tipo requiere una atención muy meticulosa para la normalización de las pruebas de laboratorio, la disponibilidad de un grupo de control adecuado y un análisis estadístico detenido.

Referencias

- Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC). 1990. *Cancer: Causes, Occurrence and Control*. IARC Scientific Publications, no. 100. Lyon: IARC.
- . 1992. *Cancer Incidence in Five Continents*. Vol. VI. IARC Scientific Publications, no. 120. Lyon: IARC.
- . 1993. *Trends in Cancer Incidence and Mortality*. IARC Scientific Publications, no. 121. Lyon: IARC.
- Bertazzi, A, AC Pesatori, D Consonni, A Tironi, MT Landi, C Zocchetti. 1993. Cancer incidence in a population accidentally exposed to 2,3,7,8-tetra-chlorodibenzo-para-dioxin, Seveso, Italia. *Epidemiology* 4(5): 398-406.
- Beutler, E, SE Larsh, CW Gurney. 1960. Iron therapy in chronically fatigued nonanemic women: a double-blind study. *Ann Intern Med* 52:378.
- Beutler, E. 1990. Genetics of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Sem Hematol* 27:137.
- De Planque, MM, HC Kluijn-Nelemans, HJ Van Krieken, MP Kluijn, A Brand, GC Beverstock, R Willemze, JJ van Rood. 1988. Evolution of acquired severe aplastic anaemia to myelodysplasia and subsequent leukaemia in adults. *Brit J Haematol* 70:55-62.
- Flemming, LE, W Timmeny. 1993. Aplastic anemia and pesticides. *J Med* 35(1):1106-1116.
- Fowler, BA, JB Wiessberg. 1974. Arsine poisoning. *New Engl J Med* 291:1171-1174.
- Goldstein, BD, MA Amoruso, G Witz. 1985. Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency does not pose an increased risk for Black Americans exposed to oxidant gases in the workplace or general environment. *Toxicol Ind Health* 1:75-80.
- Goldstein, BD. 1988. Benzene toxicity. *Occup Med: State Art Rev* 3(3):541-554.
- Hartge, P, SS Devesa. 1992. Quantification of the impact of known risk factors on time trends in non-Hodgkin's lymphoma incidence. *Cancer Res* 52:5566S-5569S.
- Hernberg, S et al. 1966. Prognostic aspects of benzene poisoning. *Brit J Ind Med* 23:204.
- Infante, P. 1993. State of the science on the carcinogenicity of gasoline with particular reference to cohort mortality study results. *Environ Health Persp* 101 Suppl. 6:105-109.
- Keating, MJ, E Estey, H Kantarjian. 1993. Acute leukaemia. En *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, dirigido por VTJ DeVita, S Hellman y SA Rosenberg. Filadelfia: JB Lippincott.
- Kiese, M. 1974. *Methemoglobinemia: A Comprehensive Treatise*. Cleveland: CRC Press.
- Laskin, sincerely, BD Goldstein. 1977. Benzene toxicity, a clinical evaluation. *J Toxicol Environ Health* Suppl. 2.

- Linnet, MS. 1985. *The Leukemias, Epidemiologic Aspects*. Nueva York: Oxford Univ. Press.
- Longo, DL, VTJ DeVita, ES Jaffe, P Mauch, WJ Urba. 1993. Lymphocytic lymphomas. En *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, dirigido por VTJ DeVita, S Hellman y SA Rosenberg. Filadelfia: JB Lippincott.
- Ludwig, H, I Kuhrer. 1994. The treatment of multiple myeloma. *Wien klin Wochenschr* 106:448-454.
- Morrison, HI, K Wilkins, R Semenciw, Y Mao, Y Wigle. 1992. Herbicides and cancer. *J Natl Cancer Inst* 84:1866-1874.
- Neilsen, B. 1969. Arsine poisoning in a metal refinery plant: fourteen simultaneous cases. *Acta Med Scand Suppl.* 496.
- Parkin, DM, P Pisani, J Ferlay. 1993. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 54:594-606.
- Priester, WA, TJ Mason. 1974. Human cancer mortality in relation to poultry population, by county, in 10 southeastern states. *J Natl Cancer Inst* 53:4549.
- Rothman, N, G-L Li, M Dosemeci, WE Bechtold, GE Marti, Y-Z Wang, M Linet, L Xi, W Lu, MT Smith, N Titenko-Holland, L-P Zhang, W Blot, S-N Yin, RB Hayes. 1996. Hematotoxicity among Chinese workers heavily exposed to benzene. *Am J Ind Med* 29:236-246.
- Snyder, R, G Witz, BD Goldstein. 1993. The toxicology of benzene. *Environ Health Persp* 100:293-306.
- Taylor, JA, DP Sandler, CD Bloomfield, DL Shore, ED Ball, A Neubauer, OR McIntyre, E Liu. 1992. [r]as Oncogene activation and occupational exposures in acute myeloid leukemia. *J Natl Cancer Inst* 84:1626-1632.
- Tucker, MA, CN Coleman, RS Cox, A Varghese, SA Rosenberg. 1988. Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease. *New Engl J Med* 318:76-81.
- Yin, S-N, RB Hayes, MS Linet, G-L Li, M Dosemeci, LB Travis, C-Y Li, Z-N Zhang, D-G Li, W-H Chow, S Wacholder, Y-Z Wang, Z-L Jiang, T-R Dai, W-Y Zhang, X-J Chao, P-Z Ye, Q-R Kou, X-C Zhang, X-F Lin, J-F Meng, C-Y Ding, J-S Zho, W-J Blot. 1996. A cohort study of cancer among benzene-exposed workers in China: Overall results. *Am J Ind Med* 29:227-235.
- Deisseroth, AB, M Andreeff, R Champlin, MJ Keating, H Kantarjian, IF Khouri, M Talpaz. 1993. Chronic leukaemias. En *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, dirigido por VTJ DeVita, S Hellman y SA Rosenberg. Filadelfia: JB Lippincott.
- DeVita, VJ, S Hellman, ES Jaffe. 1993. Hodgkin's disease. En *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, dirigido por VTJ DeVita, S Hellman y SA Rosenberg. Filadelfia: JB Lippincott.
- Higginson, J, CS Muir, B Munoz. 1992. *Human Cancer: Epidemiology and Environmental Causes*. Cambridge Monographs on Cancer Research. Cambridge: Cambridge Univ. Press.
- Saez, RA, RB Slease, GB Selby, C Puckett, RB Epstein, RA Mandaras, DL Confer. 1994. Autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin lymphoma. *J Oklahoma State Med Assoc* 87:358-363.
- Siemiatycki, J, M Gerin, R Dewar, L Nadon, R Lakhani, D Begin, L Richardson. 1991. Associations between occupational circumstances and cancer. En *Risk Factors for Cancer in the Workplace*, dirigido por J Siemiatycki. Boca Raton: CRC Press.

Otras lecturas recomendadas

Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC). 1994. *Occupational Cancer in*