

Lesiones genéticas y citológicas inducidas por la exposición a químicos en centros de trabajo

Cytogenotoxic changes in human buccal epithelial cells and their association with selected occupational exposures to chemical products

Aníbal Domínguez Odio¹, Evelyn Ivette Rojas Vázquez², Lázaro Ibrahín Romero García³, José Carlos Rodríguez Tito⁴ e Irela Pérez Andres⁵

Resumen

Se realizó una investigación con el objetivo de describir las lesiones citogenotóxicas en células bucoepiteliales humanas, asociadas a la exposición de químicos laborales (medicamentos antineoplásicos, polvo de cebada, dióxido de carbono, amoníaco, nafta, mezclas complejas de tolueno, metanol, xileno y cloroetileno y vapores de soldadura) e identificar la relación existente entre frecuencia de aparición de trastornos citotóxicos con edad, antigüedad en el puesto y hábitos tóxicos. Para lograrlo se realizó un estudio descriptivo y transversal, conformado por 31 controles y 88 trabajadores expuestos; a los cuales se le indagó sobre edad, antigüedad, tiempo y tipo de exposición, uso de protección respiratoria y toxicomanías. A las células de la mucosa bucal, se le estimó frecuencia de lesiones genotóxicas (micronúcleos) y citotóxicas (binucleación, picnosis, cromatina condensada y cariólisis). Correlacionado este último indicador con edad, antigüedad y toxicomanías a través del Coeficiente de Pearson. Los resultados indican que el 70.45% (n= 62) de los trabajadores no usan protección respiratoria y que el 82.95% (n= 73) están expuestos directamente a químicos laborales. Los antineoplásicos promovieron significativamente lesiones citogenotóxicas, mientras que el polvo de cebada y la nafta provocaron alto efecto citotóxico. No existió relación significativa entre citotoxicidad y edad ($r=0.10$), antigüedad ($r=0.14$), tabaquismo ($r=0.02$), y alcoholismo ($r=0.11$). Se concluye que los mayores niveles de afectaciones citogenotóxicas correspondieron a la exposición a medicamentos antineoplásicos. La citotoxicidad observada no está correlacionada con la edad, ni con la antigüedad en el puesto de trabajo, ni con presencia de hábitos tóxicos.

Palabras clave: Genotoxicidad, citotoxicidad, actividad química, células bucoepiteliales.

Abstract

The objective of this study was to describe cytogenotoxic changes in human buccal epithelial cells and their association with selected occupational exposures to chemical products (antineoplastic agents, grain dust, carbon dioxide, ammonia, naphtha, and complex mixtures of toluene, methanol, xylene, chloroethylene and welding fumes), taking into account age, job seniority and personal habits. A cross-sectional descriptive study, consisting of 31 controls and 88 exposed workers, was conducted. Information on age, seniority, type and duration of exposure, use of personal protective equipment and personal habits was obtained. Buccal mucosal cells were examined for frequency of genotoxic (micronuclei) and cytotoxic (binucleation, pycnosis, condensed chromatin and karyolysis) abnormalities. Associations between these abnormalities and age, seniority and personal habits were analyzed with Pearson correlation coefficients. Results indicated that 70.45% (n=62) of workers did not use respiratory protection and 82.95% (n=73) were occupationally exposed to chemicals. Antineoplastic agents were significantly associated with cytogenotoxic changes; no relationship was found with grain dust or naphtha. No associations were found between cytotoxicity and age ($r=0.10$), seniority ($r=0.14$), smoking ($r=0.02$) or alcohol use ($r=0.11$). We conclude that frequency of cytogenotoxic abnormalities was associated with exposure to antineoplastic drugs. Cytotoxicity is not correlated with age, job seniority or personal lifestyle habits.

Key words: genotoxicity, cytotoxicity, chemical labor, buccal epithelial cells.

¹ Jefe del Laboratorio de Genética Toxicológica, Centro de Toxicología y Biomedicina. Santiago de Cuba. Cuba. E-mail: anibalodio@yahoo.com

² Licenciada en Farmacia. Especialista en Consultoría Fármaco-Toxicológica. Centro de Toxicología y Biomedicina.

³ Profesor asociado, Departamento de Sociología, Universidad de Oriente. Especialista de Primer Grado en Bioestadística. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico y Docente "Saturnino Lora". Cuba. ⁴ Licenciado en Química. Centro de Toxicología y Biomedicina. ⁵ Técnico en Procesos Biológicos. Laboratorio de Genética Toxicológica. Centro de Toxicología y Biomedicina.

Introducción

En el mundo existe la tendencia generalizada de realizar exámenes citológicos exfoliativos regulares con el fin de identificar, transformaciones celulares en estadios preneoplásicos y/o neoplasias en etapas tempranas (Santana, 2002), pues son muchos los factores exógenos capaces de promover el desarrollo de lesiones premalignas (Pastor, *et al.* 2002).

En este contexto el ensayo de micronúcleos en células bucoepiteliales ofrece la oportunidad de revelar pérdidas cromosómicas (micronúcleos) y alteraciones de la dinámica de recambio celular epitelial, (Burgaz, *et al.* 2002) asociadas a exposiciones ambientales, accidentales y laborales de productos químicos. Aún cuando se desconoce en muchos casos la magnitud, duración, distribución de las exposiciones y límite tolerable del químico investigado. Los micronúcleos en particular, son excelentes indicadores de daño, pues se conoce no solo que están constituidos por fragmentos acéntricos de cromosomas o por cromosomas enteros, que se retardan durante la división mitótica y aparecen en el citoplasma de las células hijas, como pequeños núcleos adicionales cercanos al núcleo principal, sino que son generados por compuestos inductores, de rupturas de doble cadena de ADN o inductoras de pérdidas de cromosomas enteros (Martino, *et al.* 2003).

La utilización del ensayo de células exfoliadas bucoepiteliales posibilita además, combinar los micronúcleos con las atípías celulares, permitiendo en consecuencia valorar en su justa medida la importancia de los distintos factores endógenos en la modulación de la respuesta celular frente a la acción de un compuesto, dando una visión en movimiento del epitelio (Domínguez, *et al.* 2002). Por tal motivo la técnica es un importante instrumento en el seguimiento de

poblaciones humanas expuestas a agentes exógenos promotores de daños genéticos (Majer, *et al.* 2001).

Teniendo en cuenta que muchos químicos laborales, pueden afectar en menor o mayor grado el ciclo celular, lo que a la postre puede inducir procesos carcinogénicos, y que existe poca evidencia relacionada con la toxicidad de estas sustancias sobre el material hereditario y la susceptibilidad genómica de las poblaciones expuestas. Resulta entonces necesario describir las lesiones citogenotóxicas en células bucoepiteliales humanas, asociadas a la exposición de químicos laborales e identificar la relación existente entre frecuencia de aparición de trastornos citotóxicos con la edad, antigüedad en el puesto de trabajo y hábitos tóxicos. Siendo estos precisamente los objetivos básicos de esta investigación.

Material y Métodos

Características generales de la investigación

Se diseñó un estudio descriptivo y transversal, conformado por 88 trabajadores activos, pertenecientes a un centro médico asistencial y a seis industrias, todos ubicados en la provincia de Santiago de Cuba, los cuales fueron codificados a conveniencia, según las sustancias presentes en el puesto de trabajo (Tabla nº 1) y 31 sujetos en el grupo control.

Se realizó una selección cuidadosa de los trabajadores participantes en el grupo expuesto, y para ello se tuvo en cuenta de forma general los siguientes criterios de inclusión:

- Estar expuesto durante su jornada laboral a riesgos químicos.
- Tener como mínimo 3 años de antigüedad en el

Tabla nº 1
Individuos sujetos a estudio según el tipo de exposición

Grupos	Tipo de Exposición	Edad años	Antigüedad	n
Ci	Medicamentos citostáticos	39.2 ± 1.2	3.0 ± 1.4	11
Gr	Polvo de cebada	51.1 ± 9.6	20.4 ± 9.7	10
Co	Dióxido de carbono	52.2 ± 7.0	19.0 ± 9.6	20
Am	Amoníaco	35.7 ± 5.7	14.3 ± 8.1	15
Rn	Nafta	38.7 ± 8.0	10.3 ± 7.5	10
Mc	Tolueno, Metanol, Xileno y Cloroetileno	40.0 ± 8.1	8.8 ± 6.1	11
So	Vapores de soldadura (hierro, zinc, níquel y cromo)	40.7 ± 8.7	17.8 ± 9.7	11
Ctrol	Control	36.2 ± 5.9	10.5 ± 4.5	31

DE = desviación estándar de la media, n= número de individuos por grupos.

puesto de trabajo actual.

- Estar dispuesto a participar en el estudio.

Se consideró además, como criterios de exclusión los siguientes aspectos:

- Padecer o haber padecido de infecciones virales o bacterianas en las últimas cuatro semanas.
- Haber recibido radiaciones de cara y cuello en los últimos 6 meses antes del estudio.
- Poseer un diagnóstico presuntivo o confirmativo de enfermedades degenerativas o cáncer.
- Haber respondido incorrectamente el cuestionario.

Para la recolección de los datos se realizaron entrevistas directas con los trabajadores, a quienes se les aplicó un cuestionario elaborado ex profeso. A través del cual se indagó por aspectos personales y ocupacionales como: edad, antigüedad en el puesto de trabajo actual, tiempo de exposición, tipo de exposición (directa e indirecta) a las sustancias químicas presentes en el puesto de trabajo y uso de protección respiratoria. También se les interrogó acerca de las toxicomanías: prácticas de tabaquismo, alcoholismo y farmacodependencias, en cualesquiera de sus manifestaciones e intensidad, durante y fuera de la jornada laboral.

Para conformar el grupo control se invitó a individuos donantes especiales de sangre residentes en la ciudad de Santiago de Cuba. De los sujetos elegibles y potencialmente dispuestos a participar en el estudio, se incluyeron los que cumplían estrictamente los siguientes criterios:

- No estar expuesto durante su jornada laboral a riesgos químicos.
- No practicar el tabaquismo y el alcoholismo.
- No haber padecido de infecciones virales o bacterianas en las últimas cuatro semanas.
- No haber recibido radiaciones de cara y cuello en los últimos 6 meses antes del estudio.
- No poseer un diagnóstico presuntivo o confirmativo de enfermedades degenerativas o cáncer.
- Haber respondido correctamente el cuestionario.

La obtención y manipulación de las células bucoepiteliales se realizó cumpliendo todos los procedimientos normados de trabajo estipulados y las normas éticas establecidas por la Declaración de Helsinki y la Declaración de los Derechos Humanos para casos de

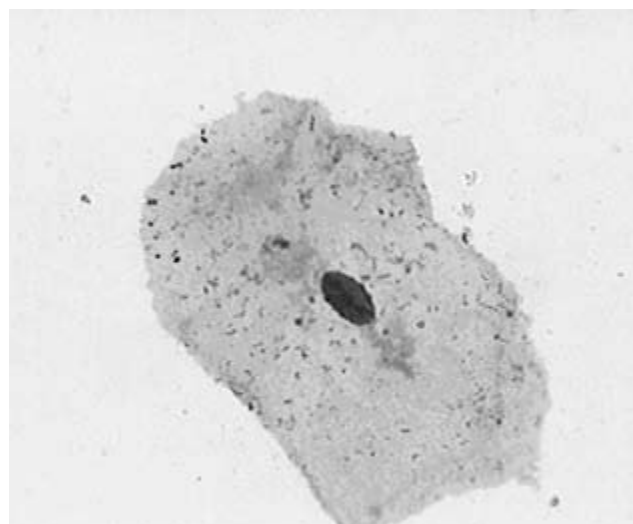
investigaciones biomédicas en humanos, garantizando siempre la presencia de beneficencia, autonomía y justicia durante la práctica del procedimiento diagnóstico.

Ensayo de micronúcleos en células exfoliadas de la mucosa bucal humana

Luego de un enjuague vigoroso de la cavidad bucal, se realizó el raspado en la parte interna de las mejillas, con aplicadores de madera. Las células exfoliadas (Foto n° 1) se depositaron en tubos de ensayos que contenían de 3 mL de solución salina (0.9 %). Posteriormente se centrifugó y se retiró el sobrenadante, para finalmente añadir 3 mL de solución fijadora por 20 minutos. Transcurrido ese tiempo se efectuó el goteo del material en suspensión en láminas secas, previamente embebidas en etanol al 96 %, se dejó secar al aire y se tiñó con Giemsa 5%. Luego se procedió a la identificación de micronúcleos (MN) y atipias nucleares, la cual incluyó la binucleación (Bn), la picnosis (Pc), la cromatina condensada (Cc) y la cariólisis (Cl). El análisis microscópico se realizó por un mismo investigador, que desconocía el grupo a que pertenecían las muestras. Se observó un mínimo de 1000 células consecutivas por individuo, cuando la frecuencia de micronúcleos fue menor de 3/1000 se evaluó un máximo de 3000 células para disminuir la probabilidad de que el no encontrar micronúcleos, se debiera a un evento del azar. Las células exfoliadas de la mucosa bucal procedentes de los trabajadores expuestos, fueron obtenidas, al final de la última jornada semanal de trabajo.

Foto n° 1

Célula bucoepitelial exfoliada aparentemente normal. Coloración Giemsa 5 %.



Procesamiento Estadístico

Para resumir los valores correspondientes a edad y antigüedad en puesto de trabajo, ambos expresados en años, se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión (media $\pm$ desviación estándar). Para el análisis de las restantes variables en estudio se compararon las frecuencias de aparición de los eventos genotóxicos y citotóxicos, en la población expuesta y la no expuesta entre sí, por medio de la prueba no paramétrica de Wilcoxon-Mann-Whitney (Prueba de Suma de Rangos), para $p < 0.05$. Fue realizado además, un análisis de correlación (Coeficiente de Pearson) para identificar la existencia de una relación lineal significativa entre citotoxicidad (variable dependiente) y edad, antigüedad en el puesto de trabajo, tabaquismo y consumo de alcohol (variables independientes).

Resultados

Los trabajadores expuestos a químicos sujetos a estudio en su conjunto (88 individuos), tenían en común un régimen de trabajo de 8 horas/ día (190.6 horas/mes), y un tiempo promedio de exposición diaria de 6.5 horas/ jornada. En el momento de la encuesta, la mayoría de los trabajadores permanecían expuestos directamente (82.95% $n = 73$) a las sustancias químicas antes mencionadas (Tabla nº 1), excepto los trabajadores manipuladores de amoníaco (17.05% $n = 15$). En lo referente al uso de protección respiratoria el 70.45% ($n = 62$) representado por los trabajadores expuestos a polvo de cebada; dióxido de carbono; nafta, tolueno, metanol, xileno y cloroetileno refirió no usar estos medios durante la jornada laboral; mientras que el restante 29.55% ($n = 26$) aceptó su uso diario.

Los resultados que involucran al personal que manipula medicamentos citostáticos en el servicio de quimioterapia asistencial sujeto a estudio (Tabla nº 2), evidenció un importante incremento de lesiones geno-

tóxicas (micronúcleos) y citotóxicas (atipias nucleares) en las células exfoliadas del personal expuesto con respecto a los no expuestos (Tabla nº 3), sobresaliendo dentro de esta última por sus altos incrementos, la cromatina condensada y la cariólisis. Un hecho destacable de los valores obtenidos, es que estos incrementos no están asociados al consumo de alcohol y al hábito de fumar. Es interesante señalar además, que en el grupo expuesto bastó con mil células contadas para encontrar una frecuencia superior de micronúcleos por encima de los niveles basales, no así en los no expuestos, donde fue necesario contar un total de tres mil células consecutivas por trabajador. Referente a los resultados de las frecuencias absolutas de micronúcleos y atipias nucleares en los trabajadores ocupacionalmente expuestos a los restantes productos químicos industriales investigados, podemos alegar que las lesiones observadas fueron predominantemente citotóxicas (Tabla nº 3).

Por otra parte los datos obtenidos, referentes a la exposición ocupacional de polvo de cebada (Gr); dióxido de carbono (Co); amoníaco (Am); nafta (Rn); mezclas complejas de tolueno, metanol, xileno y cloroetileno (Mc) y vapores de soldadura (So) evidencian que en este tipo de células y en las condiciones laborales de exposición anteriormente descritas, las sustancias químicas a las cuales los trabajadores están expuestos durante la jornada laboral, parecen no inducir significativamente efectos genotóxicos. Aunque es importante señalar que existió un ligero incremento de su frecuencia de aparición con respecto al grupo no expuesto.

Desde el punto de vista citotóxico en los trabajadores expuestos a polvo de cebada, se identificó incrementos estadísticamente significativos ($p < 0.05$) en el valor absoluto de aparición de binucleación, cromatina condensada y cariólisis, a diferencia de lo ocurrido en los obreros expuestos a dióxido de carbono donde solo se detectó, alteraciones significativas en la frecuencia de aparición de cromatina condensada. Por su parte en los expuestos a amoníaco la presencia de

Tabla nº 2

Medicamentos antineoplásicos utilizados en el servicio médico asistencial de quimioterapia sujeto a estudio.

Agentes alquilantes	Antimetabolitos	Productos naturales	Agentes diversos	Hormonas y Antagonistas
Busulfán	Metotrexato	Actinomicina D	Cisplatino	Tamoxifeno
Ciclofosfamida	5- Fluorouracilo	L Asparinasas	Hidroxiuréea	
Cloranbucil	Mercaptopurina	Bleomicina	Procarbazina	
Melfalan	Tioguanina	Citarabacina	Corboplastino	
		Vincristina		
		Vinplastina		

Tabla n° 3
Frecuencia del daño genético y celular identificados según grupo de trabajo.

Grupos	Daño genético y celular/ 1000 células*									
	MN	Ctrol	Bn	Ctrol	Pc	Ctrol	Cc	Ctrol	Cl	Ctrol
Ci	7.36 a	4.50 b	8.09 a	4.66 b	5.09 ns	4.16	7.09 a	1.50 b	9.18 a	1.83 b
Gr	7.14 ns	5.60	9.20a	4.57b	5.86 ns	7.40	8.14a	4.20b	7.93a	4.50b
Co	5.40 ns	4.50	5.20 ns	4.75	5.50 ns	4.60	6.50a	3.80b	5.63 ns	4.50
Am	8.19 ns	5.10	10.00a	5.13b	7.70 ns	6.56	8.31a	4.30b	7.63 ns	6.00
Rn	14.40 ns	10.65	18.70a	9.00b	16.20a	10.12b	13.06a	6.20b	12.09 ns	9.50
Mc	10.20 ns	7.73	12.90a	6.20b	10.2 ns	7.73	9.36 ns	6.60	10.09a	5.00b
So	8.60 ns	8.45	13.20a	6.38b	8.59 ns	8.30	9.55 ns	6.20	10.09a	5.00b

Letras diferentes difieren significativamente entre sí ($p < 0.05$), * Daño genético y atipias nucleares expresados en suma de rangos.
Nota: El significado de las abreviaturas de los grupos se encuentra en la Tabla n° 1.

binucleación y cromatina condensada, fue significativa en comparación con otras atipias nucleares y con respecto al control. En el caso específico de los expuestos a nafta la binucleación, la picnosis y la cromatina condensada fueron los daños que identificaron diferencias significativas. Por último en los trabajadores expuestos a mezclas de tolueno, metanol, xileno y cloroetileno y los expuestos a vapores de soldadura existió similitud en cuanto al significativo predominio de la binucleación y cariólisis.

En lo referente a la práctica de toxicomanías, sólo el tabaquismo y el alcoholismo fueron las únicas dependencias reconocidas por los trabajadores investigados, con un 28.57% ($n = 22$) y 36.36% ($n = 28$), respectivamente. Las bebidas aceptadas como ingeridas comúnmente fueron la cerveza (67.85%, $n = 19$), con una concentración promedio de alcohol etílico de 4.5 mg/ 100 mL y el ron (32.15, $n = 9$), con un rango de concentración de alcohol etílico de 34- 38 mg/ 100 mL, nunca la combinación de ambas y sólo en ocasiones sociales.

Adicionalmente cuando se trató de establecer correlación de forma general entre la presencia de citotoxicidad y la edad, así como con la antigüedad en el puesto de trabajo, el tabaquismo y el consumo de alcohol, los Coeficientes de Pearson calculados no fueron significativos ($r = 0.14$), ($r = 0.10$), ($r = 0.02$) y ($r = 0.11$), en ninguno de los casos.

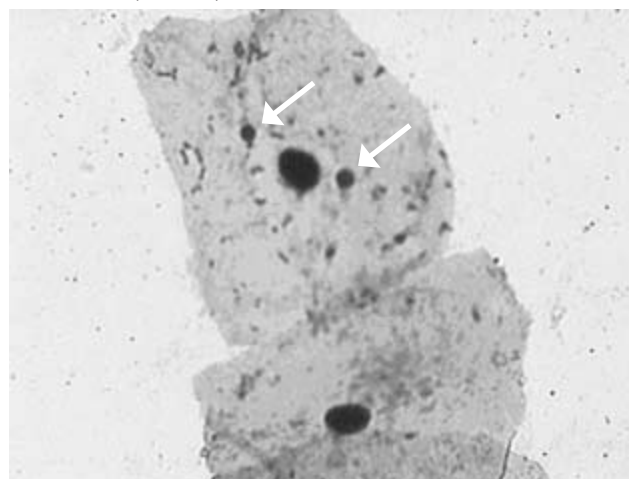
Discusión

La identificación de incrementos significativos de micronúcleos en células bucoepiteliales (Foto n° 2) procedentes de trabajadores expuestos a medicamentos citostáticos, con respecto al grupo control demuestra la existencia de daño genético asociado a su manipulación.

Este hecho esta en correspondencia con la habilidad que posee la Bleomicina, para inducir rupturas de cadenas y fragmentación molecular del ADN y a la Vinplastina, por su poder de destrucción de los microtúbulos celulares, provocando que los cromosomas se dispersen por todo el citoplasma (Goodman & Gilman, 1996). En consecuencia la exposición a estos medicamentos bajo condiciones poco seguras, brinda la posibilidad de que ocurran pérdidas del material genético, siendo esto precisamente uno de los factores que favorecen la inestabilidad genómica en una célula (Pilger *et al.* 2000).

Los altos incrementos en la frecuencia de cariólisis y cromatina condensada identificados en las células exfoliadas bucoepiteliales, se deben posiblemente a profundas perturbaciones del ambiente celular, específicamente referido a la integridad y estabilidad del genoma, inducidos por la exposición a estos tipos de medicamentos. Esta agresión alcanza tal nivel que

Foto n° 2
Célula bucoepitelial con presencia de micronúcleos (flechas). Coloración Giemsa 5 %.



parece activar el programa de muerte celular, el cual está asociado a una serie de características morfológicas (atipias nucleares) que es en esencia la base que sustenta nuestra afirmación, y que está directamente relacionada con la activación de una cascada de proteasas denominadas caspazas (Wang, *et al.* 2002). También se asocia, generalmente, con la activación de una nucleasa, que degrada al ADN en fragmentos de tamaño nucleosomal imposible de reparar, de manera que la célula se fragmenta y muere (Domínguez, *et al.* 2002).

Los citostáticos que actualmente se utilizan de forma rutinaria en el servicio (Tabla nº 2) pueden actuar a lo largo del ciclo celular y provocar, en consecuencia, una gran variedad de efectos sobre el material genético de las células expuestas. Los agentes alquilantes, por ejemplo, son capaces de interactuar con distintos puntos activos de la molécula de ADN, produciendo cambios estructurales con la introducción de grupos alquílicos. Otras de estas drogas como los antimetabolitos y los antibióticos antitumorales, afectan la integridad y la estabilidad del genoma, a tal punto que provocan la muerte celular (Goodman & Gilman, 1996). Sea cual sea el medicamento, los genes que están implicados en el control de la proliferación celular, diferenciación y muerte celular programada (Patiño, *et al.* 2001) pudieron ser blanco de sus ataques; provocando de cualquier forma alteraciones de la información genética, que de persistir o acumularse secuencialmente en la célula somática dañada, puede conducir al aumento de la frecuencia de atipias nucleares, a su potencial de crecimiento y a su malignidad (Hidalgo, 2001).

Dada esta identificación, nuestros resultados sugieren la ocurrencia de profundas perturbaciones del ciclo celular en la mucosa bucal, compatibles con procesos apoptóticos (Wang, *et al.* 2002).

La ausencia de efectos genotóxicos significativos en los grupos expuestos a polvo de cebada (Gr); dióxido de carbono (Co); amoníaco (Am); nafta (Rn); mezclas complejas de tolueno, metanol, xileno y cloroetileno (Mc) y vapores de soldadura (So), se debe interpretar con cautela y a la luz del contexto específico. Pues estos resultados apuntan más, en principio, a la existencia de condiciones de exposición variables que a una relativa atoxicidad de las sustancias monitorizadas. Lo anterior está fundamentado en el hecho de que la mayoría de la literatura consultada considera que la exposición ocupacional tanto a amoníaco (Yadav & Kaushik, 1997), como a productos utilizados en la industria de la goma (Vermeulen, 2001), solventes orgánicos (Coble, *et al.* 2003), y a metales (Alexandrov, *et al.* 2005; M'Bemba *et al.* 2005) son potencialmente dañinos al ADN.

Las lesiones citotóxicas presentes en los trabajadores expuestos a polvo de cebada, nos permite inferir que las micotoxinas pueden ser las posibles responsables (Hoogenboom, *et al.* 2001). La sospecha descansa sobre la base de que los hongos toxigénicos, en condiciones de alta humedad y temperatura, colonizan con frecuencia los granos de cebada almacenados (Mabbett, 2004). Sobre este aspecto y acorde con la literatura, la ocratoxina A por su habilidad para interferir en los procesos energéticos celulares, provocando un deterioro mitocondrial severo, y los tricotecenos por ser un inhibidor potente de la síntesis protéica y polinucleotídica, en células de división activa, como es el caso de la mucosa gastrointestinal (Díaz, 1996) son las posibles responsables del efecto citotóxico encontrado. No obstante a estos argumentos, no podemos establecer una conclusión sobre cuál o cuáles de las micotoxinas, pueden estar influenciando sobre las células bucoepiteliales; lo que sí podemos afirmar es que las lesiones citológicas identificadas, sostienen la hipótesis de la ocurrencia de eventos que comprometen el buen funcionamiento celular y epitelial.

Las alteraciones citológicas igualmente significativas en los trabajadores expuestos a dióxido de carbono y amoníaco están en correspondencia con lo conocido acerca de la capacidad del amoníaco de inducir daños génicos (Hughes, *et al.* 2002), y del dióxido de carbono para provocar hipoxia celular; originando a su vez una disminución en la síntesis de energía, alteraciones metabólicas y funcionales, que llevan al desarrollo de ciclos viciosos y a la muerte celular (INCHEM-IPCS, 1998).

Sin embargo, la explicación de los incrementos significativos en la frecuencia de binucleación, picnosis y cromatina condensada en el caso de los trabajadores expuestos a nafta y de binucleación y cromatina condensada en los expuestos a tolueno, metanol, xileno y cloroetileno, es más problemática. Eso se debe a que los solventes habitualmente forman mezclas complejas muy variables en las áreas de trabajo, y complican el proceso de exposición y diagnóstico. Todo ello trae como consecuencia, que no existan suficientes evidencias epidemiológicas sobre la responsabilidad de cada uno de ellos, o sus combinaciones, en las perturbaciones celulares encontradas o en la inducción de cáncer (Pitarque, *et al.* 1999).

En el caso concreto de los metales (hierro, zinc y cromo), la investigación corroboró el efecto citotóxico in vitro referido en la literatura (Vargas, *et al.* 2001). Este fenómeno está asociado a la elevada capacidad que poseen estos compuestos iónicos para inactivar

proteínas involucradas en la replicación, transcripción y reparación del ADN, además de tener reconocida la habilidad para inducir la formación de especies reactivas de oxígeno, provocando finalmente daños oxidativos no reparables al ADN y apoptosis (Alexandrov, *et al.* 2005; M'Bemba, *et al.* 2005).

La ausencia de correlación entre la citotoxicidad y la edad está en la misma línea que los obtenidos por otros autores en células bucoepiteliales (Marcos *et al.* 1998). Igualmente, no se pudo demostrar que la antigüedad en el puesto de trabajo, el hábito de fumar y de ingerir bebidas alcohólicas representan un elemento importante, en el desarrollo de lesiones citológicas y genéticas en las células bucoepiteliales de los trabajadores expuestos. La poca significación estadística de estas variables como factor causal, puede estar asociada en primer lugar al éxito de toda la maquinaria reparadora intracelular, logrando enmendar los daños que han sido originados por la exposición a sustancias presentes en el puesto de trabajo. En el caso específico del alcohol y el tabaquismo es posible que los valores de consumo medios no fueron tan altos como se esperaba, teniendo en cuenta la existencia de condiciones socio-económicas favorables para su práctica, y a la intermitencia del consumo.

Aún así el hábito de fumar sigue siendo un factor de relevancia, tal y como lo evidencian muchas investigaciones biomédicas (Johnson, *et al.* 2001; Llewellyn, *et al.* 2004). Este interés obedece a que el tabaquismo es considerado como un factor de riesgo de cáncer en humanos, pues es conocido que el humo procedente de las hojas de tabaco contiene importantes carcinógenos, entre los que se destacan los hidrocarburos aromáticos policíclicos, nitrosaminas y fenoles. En este contexto es conveniente señalar que la toxicidad de estos compuestos va a depender no sólo de la interacción con otros componentes presentes en el humo de la combustión del cigarro, de la susceptibilidad individual del consumidor, del metabolismo, de las inhalaciones y de la conducta del fumador, sino de las variaciones cuantitativas de sus componentes, asociado a tipos de filtro, factores de producción y usos de fertilizantes (Marín, *et al.* 2004).

Si bien es cierto que ninguno de los individuos involucrados en el estudio mostró síntomas de dependencia alcohólica; razón que explica el porque de la ausencia de un efecto citopatológico relevante, es importante dejar claro que este hábito tóxico alcanza niveles preocupantes en Cuba y en muchos países, tanto por sus efectos, como por el gran número de consumidores aunque sea incidentalmente en sus vidas, siendo en consecuencia una de las principales causas de toxicomanías (Agudo, *et al.* 1998; Domínguez *et al.* 2002) y factor de riesgo en muchas enfermedades (Llewellyn, *et al.* 2001; Hernández, *et al.* 2002).

Estos resultados en su conjunto resultan interesantes no sólo por abordar el tema de la exposición a productos químicos desde el punto de vista genotóxico y citotóxico, sino porque muestra evidencia sobre los efectos que pueden inducen algunos químicos sobre la integridad genómica, y sobre la cinética de remplazamiento celular en epitelios estratificados, por lo que advierte la necesidad de reforzar las acciones dirigidas a promover medidas preventivas y a alentar estudios citogenéticos de seguimiento y de mayor profundidad.

Conclusiones

1. La exposición laboral a medicamentos antineoplásicos induce significativamente afectaciones citogenotóxicas.
2. La exposición laboral a polvo de cebada, dióxido de carbono, amoníaco, nafta, mezclas complejas de tolueno, metanol, xileno y cloroetileno y vapores de soldadura induce lesiones predominantemente citotóxicas de carácter irreversibles, compatibles con procesos apoptóticos.
3. La citotoxicidad observada no está correlacionada con la edad, ni con la antigüedad en el puesto de trabajo, ni con presencia de hábitos tóxicos.

Referencias Bibliográficas

- Agudo, J.; *et al.* (1998). En C. Cabrera, J. Torrecilla (Ed.), *Manual de Drogodependencias*. (Capítulo 3, pp.169-202). Madrid: Editorial Cauce.
- Alexandrov, P.; *et al.* (2005). Synergistic effects of iron and aluminum on stress-related gene expression in primary human neural cells. *Journal Alzheimers*, 2, 117-27.
- Burgaz, S.; *et al.* (2002) Assessment of genotoxic damage in nurses occupationally exposed to antineoplastics by the analysis of chromosomal aberrations. *Human Experimental Toxicology*, 21(3), 129-35.
- INCHEM-IPCS [CD ROM]. Washington, DC: Canadian Centre for Occupational Health and Safety, United Nations Environment Programme. International Labour Organization/World Health Organization; 1998.
- Coble, J.; *et al.* (2003). Sugarcane farming, occupational solvent exposures, and the risk of oral cancer in Puerto Rico. *Occupation Environmental Medicine*, 45(8), 869-74.
- Díaz, G. (1996). Micotoxinas y micotoxicosis en salud humana y animal. *Veterinaria al día*, 2(1), 28-34.
- Domínguez, A.; *et al.* (2002). Diagnóstico de micronúcleos en células bucales en biomonitorización carcinogénica de toxicómanos. *Revista Cubana de Farmacología*, 36(2), 196-198.
- Goodman, S. & Gilman, A. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. (1996). Mexico: Interamericana McGraw-Hill.
- Hernández, P. & Ornelas, B. (2002). Ingesta aguda de alcohol, ¿factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones agudas de la diabetes?. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 40(4), 293-299.
- Hidalgo, A. *Actualización y Avances en Investigación*. Unidad de Medicina Experimental. [edición electrónica]. 2001 [citado 22 Jun 2005]; 200:[aprox. 5 p]. Disponible en: <http://www.hospitalitaliano.org.ar/español/docencia/nexo/19-2/>.
- Hoogenboom, L.; *et al.* (2001). Genotoxicity testing of extracts from aflatoxin-contaminated peanut meal, following chemical decontamination. *Food Additions Contamination*, 18(4), 329-41.
- Hughes, R.; *et al.* (2002). Effect of vegetables, tea, and soy on endogenous N-nitrosation, fecal ammonia, and fecal water genotoxicity during a high red meat diet in humans. *Nutrition and Cancer*, 42(1), 70-7.
- Johnson, K.; *et al.* (2001). Lifetime residential and workplace exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in never-smoking women, Canada 1994-97. *Institute Journal Cancer*, 93(6), 902-6.
- Llewellyn, C.; *et al.* (2001). Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people a comprehensive literature review. *Oral Oncology*, 37(5), 401-18.
- Llewellyn, C.; *et al.* (2004). An analysis of risk factors for oral cancer in young people: a case-control study. *Oral Oncology*, 40(3), 304-13.
- Mabbett, T. (2004). Manejo de las Micotoxinas en las aves. *Industria Avícola*, 51(4), 22-28.
- Majer, B.; *et al.* (2001) Use of the micronucleus assay with exfoliated epithelial cells as a biomarker for monitoring individuals at elevated risk of genetic damage and in chemoprevention trials. *Mutation Research*, 489(2-3), 147-72.
- Marcos, R.; *et al.* (1998). Evaluación del riesgo asociado a la exposición terapéutica al I 131. En E. De la Peña, I. Burguete, & A. Guadaño (Ed.), *Evaluación mutagénica y genotóxica*. (pp.195-239). Madrid: Editorial Sociedad Española de Mutagénesis Ambiental.
- Marín, R.; *et al.* (2004). Efectos tóxicos del tabaco. *Revista Española de Toxicología*, 21 (2-3), 64-71.
- Martino, R.; *et al.* (2003). Occupational genotoxicity risk evaluation through the comet assay and the micronucleus test. *Genetic Molecular Research*, 2(4), 410-17.

- M'Bemba, M.; *et al.* (2005) Nickel compound-induced DNA single-strand breaks in chromosomal and nuclear chromatin in human blood lymphocytes in vitro: role of oxidative stress and intracellular calcium. *Mutation Research*, 586(2), 124-37.
- Patiño, A.; *et al.* Alteraciones Genéticas inducidas por los tratamientos antitumorales en pacientes pediátricos con cáncer: Carcinogénesis Química [edición electrónica]. 2001 [citado 20 Jun 2005]; 155: [aprox. 8 p]. Disponible en: <http://www.cfnanavarra.es/salud/anales/textos>.
- Pilger, A.; *et al.* (2000). Long-term monitoring of sister chromatid exchanges and micronucleus frequencies in pharmacy personnel occupationally exposed to cytostatic drugs. *Institute Occupational Environmental Health*, 73 (7), 442-448.
- Pitarque, M.; *et al.* (1999). Evaluation of DNA damage by the Comet assay in shoe workers exposed to toluene and other organic solvents. *Mutation Research*, 441 (1), 115-27.
- Santana, J. (2002). Diagnóstico y prevención del cáncer bucal en Cuba. La Habana: Editorial Científico Técnica.
- Vargas, V.; *et al.* (2001). Genotoxicity assessment in aquatic environments under the influence of heavy metals and organic contaminants. *Mutation Research*, 490(2), 141-58.
- Vermeulen, R.; *et al.* (2001). Mutagenic exposure in the rubber manufacturing industry: an industry wide survey. *Mutation Research*, 490(1), 27-34.
- Wang, X.; *et al.* (2002). Apoptosis of osteoclast-like cells induced by alendronate is related to Fas gene expression. *Chine Journal Research*, 3(2), 26-32.
- Yadav, J. & Kaushik, V. (1997). Genotoxic effect of ammonia exposure on workers in a fertilizer factory. *Indian Journal Experimental Biology*, 35(5), 487-92.
- Pastor, S.; *et al.* (2002). Occupational exposure to pesticides and cytogenetic damage: results of a Hungarian population study using the micronucleus assay in lymphocytes and buccal cells. *Environmental Molecular Mutagenic*, 40(2), 101-9.

Fecha de recepción: 23 de enero de 2006.
Fecha de aceptación: 05 de marzo de 2006.