

SENSIBILIZACION PROFESIONAL EN LA INDUSTRIA DE PREPARACION DE ALCALOIDES (*Papaver somniferum*)

Alday, E.* Moneo, I.**, Lucena, R.*, Zamorano, M.L.***
 Montilla, A.***; Cabezas, M.M.*; López, M.J.*

* Centro Nacional de Nuevas Tecnológicas. Madrid, INSHT.

** Centro Nacional de Investigación y Medicina Preventiva Carlos III

*** GTP de Toledo. INSHT.

INTRODUCCION

Los alcaloides o bases vegetales son compuestos heterocíclicos, químicamente muy distintos entre sí, los cuales suelen contener nitrógeno en su sistema de anillos, que aparecen en la naturaleza combinadas con ácidos formando sales.

Los procesos de obtención de alcaloides, en estado puro, pueden variar de unas instalaciones a otras; pero, siguiendo unas pautas básicas, consisten en: Maceración, seguida de acidificación y posteriores purificaciones.

En las instalaciones objeto de este estudio, la materia prima de la que parten es un granulado obtenido por prensado de la cápsula triturada de la amapola del opio (*papaver somniferum*). Este proceso se realiza en otras instalaciones. El granulado contiene del 5 al 10% de morfina; éste se descarga mediante una tolva basculante en una cadena sinfin, que va al almacén situado fuera de la fábrica.

La razón por la que se utiliza como materia prima el granulado y no el opio, es de seguridad, ya que debido a su menor concentración en alcaloides y los mayores requerimientos técnicos necesarios para su purificación, se dificulta enormemente la utilización fraudulenta de éste granulado.

La concentración de alcaloides y los restantes componentes (resinas fenólicas) en el granulado es muy variable, al estar influida por varios factores como son: el tipo de adormidera, la climatología del año, el tipo de suelo de la plantación, el grado de maduración de la amapola al ser recolectada, etc.

La extracción de los alcaloides a partir del granulado atraviesa 2 fases:

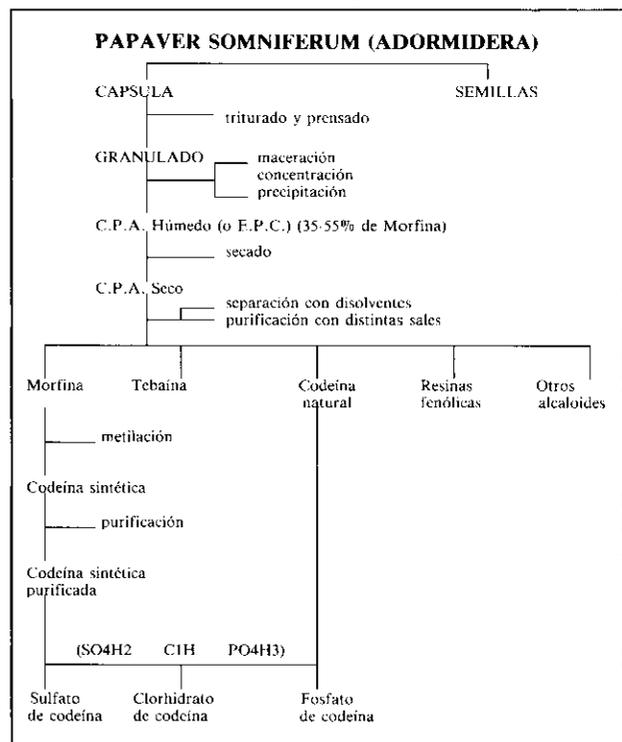
1ª FASE. De granulado a CPA.

El granulado con baja concentración de alcaloides, es sometido a un proceso de maceración, posterior concentración, precipitación y secado; obteniéndose un concentrado de paja de adormidera (C.P.A), también llamado «EXTRACTUM PAPAVER CRUDUM» (EPC). En este C.P.A. la concentración de alcaloides ha aumentado enormemente, destacando un 35 a 55% de Morfina y cantidades menores de Tebafina y Codeína y otros alcaloides (hasta 20 que se pueden obtener). Además existen otros componentes variados conocidos como resinas fenólicas.

2ª FASE. De CPA a Alcaloides (Morfina, Tebafina, Codeína Natural)

A partir del C.P.A. se procede a la separación con disolventes y purificación a través de sales de los distintos alcaloides. Aparte de la codeína obtenida directamente, y que llaman «codeína natural», también se obtiene codeína a partir de la morfina, mediante un proceso de metilación y purificación posterior. Tanto una como la otra se unen a sales dando lugar a sus formas farmacéuticas de fosfato, sulfato, clorhidrato, etc. (Cuadro 1.)

CUADRO 1



MATERIAL Y METODOS.

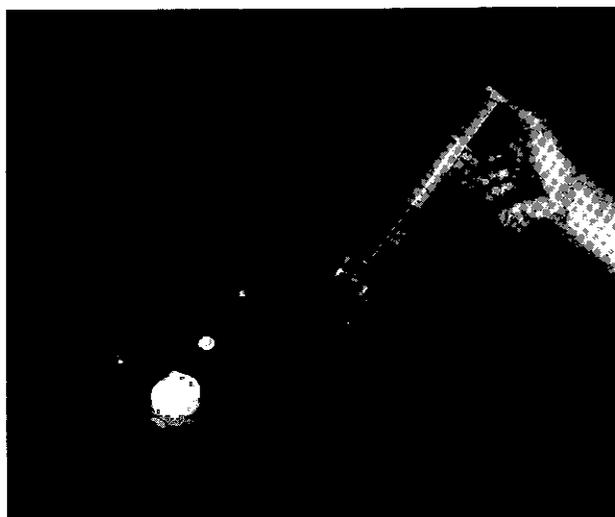
Se han estudiado 29 trabajadores de la Industria Farmacéutica de alcaloides, pertenecientes a un puesto de trabajo de una cadena de obtención de morfina, de los cuales siete presentaban clínica compatible con una sensibilización.



Aspecto de «sonajero» de la *Papaver somniferum*. (VOX)

A todos los trabajadores de la empresa se les aplicó un cuestionario estándar neumológico orientado a sus antecedentes familiares y personales de atopia,⁵ así como a su historia clínico-laboral, con el fin de detectar a todos aquellos que presumiblemente pudieran estar afectados.

Se prepararon extractos diagnósticos para polvo de la empresa, propio y de adormidera, así como granulado del mismo (CPA) por la técnica Peso/Volumen, manteniendo durante 24 horas 1 gr de los mismos con 10 ml de líquido de Coca modificado a PH 7,4 agitando la mezcla durante 2 minutos. A las 24 horas se realizó un filtrado simple con papel y, posteriormente, filtrando el líquido resultante con un filtro Millipore de 0,22 μm /poro y 0,25 mm de \varnothing .^{2,3,5}



Filtrado estéril del extracto de CPA + PBS (Ph=7,4)

Las pruebas cutáneas se realizaron por la técnica de Prick (Phacet Pharmacia para inhalantes comunes como screening) así como escarificación, que incluían Hongos de ambiente ABELLO (*Alternaria*, *Aspergillus*, *Mucor*, *Cladosporium*, *Fusarium* y *Penicillium*), *Dermatophagoides Pteronyssinus* y *Farinae*, Pólenes de árboles y gramíneas. Los productos intermedios traídos por los trabajadores no se probaron, dada la experiencia de nuestro anterior estudio en 1985.¹ Antígenos Solubles (Polvo Estándar y Propios de los pacientes), incluido el polvo de la hoja de adormidera, fueron preparados por nosotros mismos siguiendo la técnica referida.^{1,2,3,5}

En la propia empresa se extrajo sangre a todos los trabajadores en tubos de vacío heparinizados (vacutainer), codificándose independientemente por el laboratorio, según nomenclatura interna, lo que permite considerar el estudio como ciego simple.

Todas las muestras fueron analizadas en el día de recepción por Liberación de Histamina mediante método fluorimétrico automatizado con control de liberación por anti-IgE, que permite conocer la existencia de estudios no válidos.² Se ha medido la liberación de Histamina en dosis para el extracto acuoso de polvo de adormidera y, en ciertos casos, para un extracto acuoso conocido como CPA (granulado concentrado),² considerando positiva una liberación > 10%. Se midió la cifra de IgE total por EIA.^{2,4}

Se cuantificó la existencia de IgE específica para el extracto de adormidera acuoso o CPA por ELISA y por RAST sobre disco de nitrocelulosa.

Se determinó la presencia de anticuerpos precipitantes en difusión de agarosa y por ELISA contra el extracto acuoso.²

Se ha medido la presencia de IgG específica contra *Aspergillus fumigatus*, *Termopolispora vulgaris*, y *Micropolispora faeni*, por método ELISA.²

El screening se realizó con un espirómetro MS-22 (Poch-Millas), empleando para el seguimiento seriado del Peak-Flow un medidor tipo Assess, manteniendo el estudio una media de 15 días (que incluyeran 2 fines de semana) y realizando la medición 5 veces al día, comenzando media hora antes de entrar a su puesto de trabajo.³

La Exploración Funcional Respiratoria de los trabajadores seleccionados, realizada en la Unidad de Neumología y Alergia, se llevó a cabo con un Transferscrin 2/II. Se determinó la Capacidad Residual Funcional (CRF) y Resistencia a la Vía Aérea (RVA) espiratoria y total por Pletismografía Corporal utilizando un Body-Test Jaeger.

Para test tras broncodilatadores se empleó un inhalador de Salbutamol a la dosis de 200 mcg. repartidas en 3 emboladas basándose en los parámetros FEV₁ (volumen respiratorio máximo por segundo), RVA (Resistencia de la Vía Aérea) total, y MEF (Flujos Respiratorios Máximos de la curva Flujo-Volumen). En un principio utilizamos la técnica de seguimiento seriada del Peak-Flow, y en 4 de los trabajadores realizamos test de provocación inhalativo, en cabina cerrada,^{3,5,6,7} utilizando como control de concentración en cabina el método de pesada de materia particulada y posterior conteo, previa captación de aire de cabina con aspiradores MSA flux-Fix, utilizando filtros millipore de 37 mm \varnothing y 0,5 μm de poro, montados en cassettes portafiltros. La valoración de los resultados de los tests de Hiperreactividad se realizó según las normas recomendadas por SEPAR.

El estudio radiográfico consistió en una radiografía posteroanterior y lateral derecha de tórax, complementándose con radiografías de senos paranasales.

RESULTADOS

De los 29 operarios que han trabajado en ambiente de polvo de hoja de adormidera, siete presentan historia sospechosa de sensibilización profesional, 6 de ellos presentan asma bronquial y uno de los trabajadores presenta historia de catarros descendentes con hiperreactividad bronquial, pero no presentaba crisis de disnea. La media de edad de este grupo es de 32,8 años (entre 28 y 42 años) siendo 5 de ellos fumadores con una media de 18 cigarrillos diarios (oscilando entre 10 y 20 cigarrillos/día).

Seis de los pacientes presentaban ya una historia anterior a su exposición de catarros habituales descendentes de repetición, estando 2 de ellos en tratamiento hiposensibilizante. Así mismo, 3 de ellos estaban diagnosticados por nosotros de Asma Profesional por Polvo de Adormidera. Otros 3 presentaban cuadros de dermatosis en zonas descubiertas. El tiempo medio de trabajo en la empresa es de 10,33 (entre 9 meses y 15,5 años). El tiempo medio de aparición de sus síntomas es de 9 meses (1 mes y 1 año); cuatro tuvieron síntomas al año de trabajar en la empresa, uno a los 9 meses de trabajo, otro a los 5 meses y otro al mes.

Los datos analíticos nos muestran en 4 de ellos una eosinofilia media de 7,3 (entre 5 y 8); cinco presentaban una IgE total elevada con una media de 517 Ku/l. (>1000), siendo normal en los otros dos en el momento de la determinación.^{2,4}

Los resultados de los tests cutáneos han sido perfectamente concordantes, tanto desde el punto de vista laboral como desde el punto de vista de los pacientes atópicos. Seis presentaron positividad de sus pruebas cutáneas para el Polvo de Casa Estándar, Pólenes de árboles y gramíneas y Dermatophagoides, así como clara positividad para el extracto preparado de CPA. Esta misma prueba se practicó a 10 pacientes alérgicos al polvo de casa, siendo absolutamente negativa (ausencia de pseudópodos). No se utilizó la técnica intradérmica por las reacciones referidas en nuestro anterior estudio y la perfecta concordancia entre el Prick y las técnicas «in vitro».⁹



Prueba cutánea positiva con extracto CPA (1/10), en un trabajador polínico.

Existe una perfecta concordancia entre los resultados obtenidos por técnica de Liberación de Histamina, ELISA y RAST, con los extractos acuosos de adormidera. Estos ex-

tractos no parecen ser solubles en solventes orgánicos, pero se ha demostrado por liberación de Histamina la contaminación de estos antígenos a lo largo del proceso de extracción. Así mismo se ha comprobado que los extractos acuosos pierden potencia con el tiempo una vez en solución.

En cuanto a la Exploración Funcional Respiratoria, tres de ellos presentaban signos de obstrucción crónica al flujo leve, presentando el resto una exploración completamente normal. El Test de Broncodilatación tras inhalación de 200 mcg. de Salbutamol resultó positivo en los tres que presentaban signos de obstrucción, y negativos el resto (presentaban un FEV1 de 90% o superior).^{8,10}

Del seguimiento seriado del Peak-Flow, realizado en 2 de los trabajadores, no observamos modificación alguna en uno de ellos, por lo que continuamos manteniéndolo todo el mes, apareciendo a los 20 días una caída del 22% (gráfica) que incluso llegamos a considerar, por diversas circunstancias, como una reacción tardía, al ser por la tarde, hasta que la paciente recordó que había estado analizando una muestra de adormidera en el laboratorio, coincidente con la referida caída del PEF.

CUADRO 2
MODIFICACION DE FEV1 POST TEST

	FEV1/m1 BASAL	FEV1/m1 POST TEST	% CAIDA
1	4.380	1.310	33%
2	2.800	1.250	22%
3	2.450	1.300	19%
4	2.900	1.400	21%

Los 4 tests de provocación realizados presentan una caída media del FEV1 de un 23,75% (cuadro 2) así como un 44,75% de la Conductancia Específica (SGaw) (cuadro 3). A uno de ellos se le realizó posteriormente tras inhalación de CGDS mejorando significativamente la respuesta.^{6,7,8}

CUADRO 3
MODIFICACION DE SGaw POST TEST

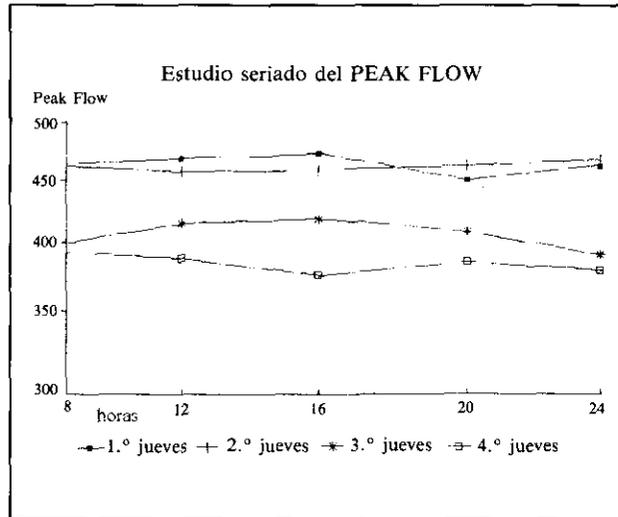
	SGaw BASAL	SGaw POST TEST	% CAIDA
1	0,25	0,071	35%
2	0,17	0,034	50
3	0,20	0,063	32%
4	0,40	0,064	62%

A tres de ellos no se les realizó por tener el estudio hecho anteriormente.

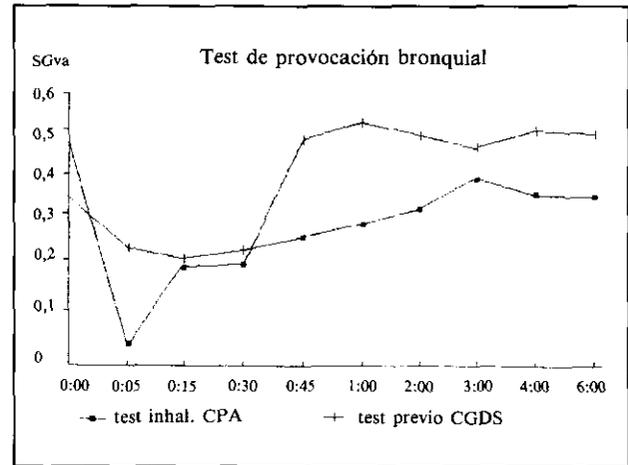
A los cuatro se les realizó un test con poliol-tanino (utilizado como control), siendo negativos.³

Los estudios radiológicos de tórax no aportan datos significativos, observando en los estudios de senos paranasales 3 pacientes con sinupatía maxilar uni y bilateral.

CUADRO 4
DISMINUCIÓN DEL 22% EN EL MOMENTO DE UN ANALISIS DE CPA EN 1 TRABAJADORA DEL LABORATORIO



CUADRO 5
INHIBICIÓN DE LA CURVA DE PROVOCACION TRAS INHALACION DE CGDS



DISCUSION

Los cuestionarios han resultado un arma muy importante en el screening laboral, ya que mediante su aplicación se detectó a los 7 pacientes que referían los síntomas ya descritos.

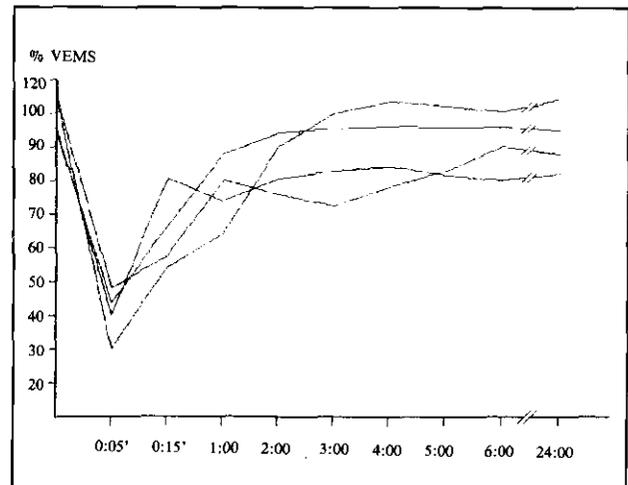
En nuestra primera publicación nos basamos para el diagnóstico en el resultado de los tests cutáneos y tests de provocación, al no disponer de técnicas inmunológicas específicas y no haber encontrado en la bibliografía referencias de este antígeno como causante de patología laboral.

Los pacientes descritos anteriormente referían que todos sus síntomas desaparecían en los fines de semana y períodos vacacionales, refiriendo uno de ellos marcada mejoría aunque no total desaparición de los mismos, persistiendo un coriza. Asimismo, a la vuelta a sus puestos de trabajo volvían a presentar los síntomas en la primera media hora de exposición, pudiéndose encuadrar dentro de la reacción tipo I inmediata o reagínica de Gell y Coombs, salvo dos que referían reacciones tardías así mismo. En todos los casos, la sintomatología se producía durante la jornada de trabajo. Pudimos localizar la causa en uno de ellos (la trabajadora del laboratorio) gracias a la técnica del seguimiento del Peak-Flow, ya que su caída coincidió con el análisis de una muestra de granulado de adormidera.

Seis de los pacientes presentaban, por la Historia Clínica, sospecha de sensibilización anterior, estando ya en tratamiento 2 de ellos. Basándonos en los resultados obtenidos del estudio de la IgE total, historia personal y familiar, así como por las pruebas cutáneas, observamos un 27,6% de atopía respecto al total de los trabajadores, y un 85,7% respecto a los trabajadores afectados.

El estudio de la hiperreactividad bronquial, en este caso el Test de Broncodilatación, ha sido importante, ya que se observó que el paciente que no refería asma clínica presentaba, sin embargo, una hiperreactividad bronquial significativa. No obstante, en nuestro estudio únicamente pudimos constatar una hiperreactividad bronquial inespecífica en 3 de los trabajadores, no siendo valorables los tests realizados a trabajadores con un FEV₁ superior al 90%^{8,10}

CUADRO 6
RESULTADOS DE LOS 4 TEST DE PROVOCACION



Los tests de provocación específicos fueron positivos en 4 de los trabajadores en los que se realizaron, no localizando las reacciones tardías (duales) referidas por 2 de los trabajadores.

Para el diagnóstico etiológico la prueba cutánea por técnica Prick y/o escarificación se ha mostrado absolutamente fiable e inocua, ya que no produce los efectos indeseables que nos produjo en 2 de los casos la prueba intradérmica en el estudio anterior; su repetición posterior no dejó lugar a dudas, teniendo en cuenta su absoluta negatividad en 10 controles realizados en pacientes diagnosticados de asma por polvo y ácaros.

Hay una concordancia perfecta entre la historia clínico-laboral, las pruebas cutáneas, tests de provocación específicos y los tests inmunológicos referidos, lo que demuestra la intervención de un mecanismo de hipersensibilidad tipo I, IgE mediado, en la aparición de esta enfermedad profesional. Se ha descartado la participación (sospechada en un principio) de polioles o taninos como sensibilizantes y/o irritantes ines-

pecíficos, por medio de tests de provocación y tests inmunológicos. Nos llama la atención el trabajo realizado por Shaikh¹¹ en el que describe la existencia de un posible mecanismo IgE con heroína que demostró en un paciente por test de provocación específico (caída del FEV₁ de un 34%), pero que no pudo demostrar este mecanismo «in vitro». Pensamos que la causa de la posible sensibilización a este producto semipurificado podría ser la materia prima, es decir, el polvo de adormidera. El cese de la exposición al polvo de adormidera, tanto los fines de semana como los períodos de ILT, apoyan asimismo el diagnóstico.

El haber reducido al máximo los niveles de CPA en ambiente y el cambio de puesto de trabajo hizo remitir los síntomas de los trabajadores.

CONCLUSIONES

Por todo lo expuesto anteriormente queda sobradamente demostrado que la inhalación de polvo de cápsula de adormidera, como antígeno laboral, puede producir cuadros de sensibilización profesional, pudiendo encuadrarlos dentro de la reacción tipo I de Gell y Coombs, IgE mediados.

El 27,6% de los trabajadores eran atópicos, por lo que insistimos en la importancia de incluir el estudio de la atopía en los reconocimientos médicos de empresa preocupacionales, como medida importante de prevención.

Los Tests de Hiperrreactividad Bronquial son de la máxima importancia para detectar pacientes de alto riesgo que, aunque no presenten un asma bronquial desde el punto de vista clínico y subjetivo, ya presentan una sensibilización y van a desarrollar un asma en un tiempo indeterminado pero presumiblemente corto. En el caso de screening de una empresa, los tests idóneos, si bien no los mejores por sus diferentes deficiencias, son los tests de broncodilatación combinados con el seguimiento seriado de la medida de Peak Flow, ya que realizar un test de metacolina en una empresa es prácticamente inviable.

Como screening de los trabajadores atópicos realizados en la misma empresa, la técnica Phacet (PHARMACIA) se ha mostrado sencilla, simple, eficaz y exenta de reacciones, lo que la hace idónea para ser realizada por Médicos del Trabajo.

La prueba cutánea por Escarificación con extractos de Adormidera (valorando únicamente los pseudópodos) se ha mostrado absolutamente fiable desde el punto de vista del diagnóstico etiológico y acompañándose de la positividad del Test de Liberación de Histamina puede eliminar la práctica de tests de provocación específicos, siempre complicados y cuyas reacciones con antígenos desconocidos pueden ser imprevisibles, si bien en este caso concreto no han creado reacciones violentas en ninguno de los trabajadores sometidos a los mismos, dada nuestra experiencia anterior.

La principal medida terapéutica ha sido la prevención higiénica del puesto de trabajo con el fin de impedir la inhalación del polvo de la hoja de adormidera, así como la separación de sus puestos de trabajo y, de forma preventiva para otras sensibilizaciones, el tratamiento hiposensibilizante.

BIBLIOGRAFIA

1. ALDAY, E; LUCENA, R; LOPEZ, M.J.: «Asma profesional en la Industria Farmacéutica (polvo de hoja de adormidera). *Salud y Trabajo* n° 48 (36-40). Marzo-Abril 1985. Madrid.
2. MONEO, I: *Sesión de Actualización: «Sensibilización a antígenos en el medio Laboral: Métodos diagnósticos y analíticos»*. XI Congreso Nacional de Medicina, Higiene y Seguridad en el Trabajo. Madrid, 1987.
3. ALDAY, E: *Seminario de Neumoconiosis por inhalación de polvos orgánicos*. Centro Nacional de Investigación y Asistencia Técnica (CIAT) de Madrid. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Madrid, 1983.
4. GUILLEN, J.L; ALDAY, E; ALONSO, F: «Determinación de valores de IgE total por el método E.L.I.S.A en una población sana». *Salud y Trabajo* 38-39, 1983.
5. ALDAY, E; GUILLEN, J.L: «Patología por inhalación de polvos orgánicos». *Curso precongreso del X Congreso Nacional de Medicina, Higiene y Seguridad en el Trabajo*. Granada, 1984.
6. PARKERS, R.W: «Occupational lung disorders». London Butterworths, 1982.
7. MIDDERLTON, E, Jr; REEDE, Ch. E; ELLIS, E.F: «Allergy: principles and practice». The C. V. Mosby Company. Saint Louis, 1978.
8. LAM, S; WONG, R; CHAUN-YEUNG, M: «Nonspecific bronchial reactivity in occupational asthma». *J. Allergy Clin. Immunol.* 63, 28. 1979.
9. ALDAY, E; MONEO, I; MAQUEDA, J; MUÑOZ, T; DE LOS ANTOS, J; BALLESTEROS, I: «Sensibilización por Enzimas de detergentes: Comparación entre técnicas «in vivo» e «in vitro», para su diagnóstico», II Congreso Nacional de Medicina del Trabajo. Gijón. Mayo, 1989.
10. CHANG-YEUNG, M: *Occupational Asthma*. *clin. Rev. Allergy* 4: 251-266. 1986.
11. SHAIKH, W.A: «Allergy to heroine». *Allergy*. 1990. 45.555-556