

11225
2ej.
4



Universidad Nacional Autónoma de México

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES**

**METAHEMOGLOBINEMIA
ADQUIRIDA**

T E S I S

**PARA OBTENER EL DIPLOMA UNIVERSITARIO
EN LA ESPECIALIDAD DE:**

MEDICINA DEL TRABAJO

QUE PRESENTA:

EDUARDO MONREAL MONTALVO

MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA ES CRONICA**

1980



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

1.- INTRODUCCION	1
2.- JUSTIFICACION	4
3.- HIPOTESIS DE TRABAJO	5
4.- GENERALIDADES	6
5.- MATERIAL Y METODO	13
6.- RESULTADOS	16
7.- DISCUSION	19
8.- CONCLUSIONES	22
9.- RECOMENDACIONES	23
10.- BIBLIOGRAFIA .	

INTRODUCCION

A la industria química se le ha considerado como el factor primordial en el desarrollo de la civilización moderna (1). Sin embargo, los beneficios aportados por este desarrollo van inevitablemente acompañados de una serie de problemas, uno de los de mayor importancia es la patología originada por la exposición aguda o crónica del trabajador a los agentes producidos por las condiciones anormales bajo las que labora en la industria donde presta sus servicios (2).

Cálculos recientes han demostrado que la producción mundial de compuestos químicos nuevos es alrededor de 100,000-anualmente, sumándose a la industria, cualquiera que sea su actividad de 8 a 10,000 de estos nuevos productos químicos (3), manejados cotidianamente en condiciones precarias. Su uso se ha extendido, además a un gran número de aplicaciones para la vida diaria, en el hogar, la agricultura, la conservación de alimentos, etc. Cada uno de estos productos químicos representa un riesgo potencial de intoxicación, pues bajo determinadas circunstancias, pueden ser lesivas a quienes se exponen a ellos, originándose una patología poco conocida por el médico-en general, lo que aunado a la escasez de servicios especializados para el estudio y tratamiento de las intoxicaciones, motiva que se diagnostiquen un número de casos que no corresponden a la realidad del problema (4).

El tipo y la frecuencia de estas intoxicaciones atendidas en el Servicio de Toxicología Industrial de la Jefatura de Medicina del Trabajo del Instituto Mexicano del Seguro Social, durante el quinquenio 1971-1975 se muestra en el cuadro 1. Del total de casos, el 88% correspondió a la intoxicación causada por compuestos inorgánicos de plomo o saturnismo, el 12% restante, a intoxicaciones

diversas, particularmente las originadas por disolventes orgánicos, los insecticidas orgánico-fosforados, los agentes metahemoglobinizantes y otros más.

Como puede observarse, en nuestro medio la intoxicación laboral más frecuente es la originada por los compuestos inorgánicos de plomo o saturnismo, sin embargo, el segundo grupo de agentes tóxicos origina cuadros patológicos no menos importantes como lo es la metahemoglobinemia. Uno de los agentes metahemoglobinizantes de mayor importancia por su amplio manejo industrial es la anilina ($C_6H_5NH_2$) (Fig. 1).

FIGURA 1. ESTRUCTURA QUIMICA DE LA ANILINA
($C_6H_5NH_2$)



La anilina ha sido, y es aún, el principal producto utilizado en la fabricación de colorantes sintéticos, lo que popularmente ha llevado a usar el término "tintes de anilina", como término genérico para denominar a los tintes sintéticos, incluso para aquellos que no se derivan exactamente de la anilina. También se utiliza en la fabricación de sustancias aceleradoras y antioxidantes del hule, tintas agentes limpiadores para óptica y muchos otros productos químicos y farmacéuticos.

CUADRO I

Cuadro I Tipo y Frecuencia de Intoxicaciones de Trabajo, durante el quinquenio 1971 - 1975.

SATURNISMO	88%
DISOLVENTES ORGANICOS, INSECTICIDAS ORGANICO- FOSFORADOS, AGENTES METAHEMOGLOBINIZANTES Y OTROS.....	12%

Fuente: (Servicio de Análisis Estadística, Jefatura de Medicina del Trabajo; I. M. S. S.).

El riesgo de la exposición industrial a la anilina, estriba en la facilidad con que puede penetrar al organismo, bien sea por inhalación de vapores y polvos o por absorción percutánea de la forma líquida. A causa de su escasa volatilidad, las concentraciones peligrosas de vapores pueden fácilmente elevarse en las condiciones industriales. La anilina es un producto liposoluble por lo que puede ser absorbida rápidamente a través de la piel intacta, particularmente cuando se presenta en forma líquida, pero también, aunque en menor grado, cuando se trata de vapores. El riesgo varía con la temperatura, grado de sudoración, solubilidad en agua y lípidos, lesiones cutáneas y utilización de disolventes. Se ha demostrado experimentalmente que los vapores de anilina pueden introducirse en el organismo por vía percutánea o respiratoria, en aproximadamente, igual cantidad. Sin embargo, la cifra de absorción percutánea, de líquidos es alrededor de 1000 veces mayor que la de vapor. La causa más frecuente de intoxicación industrial es la contaminación cutánea accidental (5).

La Asociación Americana de Higienistas Industriales, ha determinado la concentración máxima permisible (TLV), para la exposición a diversas substancias tanto en forma de polvos, vapores, humos etc., a las cuales un individuo promedio normal, puede exponerse durante 8 horas diarias por cinco días a la semana sin que esto le produzca malestar o enfermedad, en el caso de la anilina el TLV es de 19 mg/m³.

Los efectos biológicos de muchos derivados de la anilina son similares a los de ella misma, pero debido a que sus sales son hidrosolubles y no liposolubles como el compuesto original, su absorción es en mucho menor proporción (6).

El término "anilismo" se utiliza para denominar el síndrome de intoxicación aguda por anilina, sus homólogos y muchos de sus derivados (5).

JUSTIFICACION

El presente trabajo se originó al ser recibido en el Servicio de Toxicología Industrial de la Jefatura de Medicina del Trabajo del Instituto Mexicano del Seguro Social el mes de junio de 1978, un caso de metahemoglobinemia tóxica por contacto con anilina en un trabajador de la industria farmacéutica.

Inicialmente el caso fué diagnosticado como -- metahemoglobinemia sin llegar a determinar su origen, por lo que el tratamiento instituido fué únicamente sintomático el diagnóstico etiológico y el tratamiento específico se establecieron (cinco días después del inicio de la sintomatología), en el Servicio de Toxicología antes citado, lográndose una rápida remisión de la sintomatología y disminución de la metahemoglobinemia de 13.4% a valores normales.

" A posteriori " se puede suponer, en base a la sintomatología que los valores iniciales de metahemoglobina fueron cercanos al 50%, ya que los encontrados por nosotros fueron cinco días después del inicio del padecimiento. Por otra parte se supo que otros trabajadores de la empresa se encontraban también expuestos al mismo agente.

La severidad del caso de metahemoglobinemia adquirida por contacto con anilina descrito, la escasa difusión de los conocimientos acerca de esta intoxicación y el hecho de que existieran otros trabajadores expuestos al agente, motivó el interés de realizar un trabajo de investigación médico-técnico de tipo prospectivo en este grupo de trabajadores, a fin de determinar en ellos la presencia de -- metahemoglobinemia y correlacionar los valores encontrados con algunas variables como son: la concentración del agente en el medio ambiente de trabajo, el tiempo y las características de la exposición, el proceso de trabajo, el equipo de protección personal utilizado y las -- alteraciones orgánicas.

HIPOTESIS DE TRABAJO

Ante el hecho de haber recibido en el Servicio de Toxicología de la Jefatura de Medicina del Trabajo del Instituto Mexicano del Seguro Social, un caso de metahemoglobinemia tóxica por contacto con anilina en el medio ambiente de trabajo y tomando en cuenta que existen otros trabajadores expuestos al agente en el medio laboral, suponemos que; y esta es nuestra hipótesis de trabajo:

Existe en la empresa donde el trabajador presta sus servicios, un proceso de producción en el que se maneja anilina.

Las concentraciones ambientales de este agente metahemoglobinizante en el medio de trabajo, sobrepasan los valores-umbral límite (TLV), para la exposición laboral a dicho agente.

El tiempo y las características de la exposición a la anilina favorecen el efecto metahemoglobinizante de ésta.

El proceso de trabajo, en el que se maneja la anilina favorece el contacto de los trabajadores con el compuesto.

El equipo de protección personal utilizado por los trabajadores, no controla la exposición al agente.

Existen en la empresa otros trabajadores con metahemoglobinemia secundaria a la absorción de anilina.

GENERALIDADES

Se conoce con el término de metahemoglobinemia, al aumento de la concentración de metahemoglobina dentro de los eritrocitos circulantes, por encima del valor normal de aproximadamente 1 a 2%. Como el aumento anormal de este pigmento es intracelular, metahemoglobinemia quizá sea un término equivocado, pero metahemoglobinocitemia y metahemoglobina, son nombres demasiado complicados, por lo que el primer término es ya de uso común para designar el aumento de metahemoglobina circulante (7).

La metahemoglobina (Mhb, ferri hemoglobina, hemiglobina, protoporfirina férrica con IX globina), es un pigmento -- intraeritrocitario, derivado de la hemoglobina normal (Hb, ferrohemoglobina, ferroprotoporfirina), cuando el hierro del grupo hemo de la molécula de globina es oxidado pasando de la forma ferrosa (Fe^{++} reducida), a la forma férrica (Fe^{+++} oxidada). A causa de la carga positiva adicional, la sexta posición de coordinación del hierro ya no queda disponible para fijar oxígeno molecular en forma reversible.

El medio intracelular de la hemoglobina es tal, que fisiológicamente existe cierto grado de oxidación del hierro hemo; sin embargo, en los eritrocitos normales, la estructura intrínseca de la globina protege al hierro de la oxidación, los procesos metabólicos también normalmente protegen la hemoglobina contra la oxidación o la desnaturalización irreversible por dos sistemas enzimáticos reductores (uno de los cuales es el que generalmente predomina), y reducen la metahemoglobina a la hemoglobina. Así los niveles de metahemoglobina en el eritrocito normal son menores al 1 o 2% (8).

Un aumento de la concentración de metahemoglobina por encima de los valores normales puede presentarse en forma congénita o adquirida.

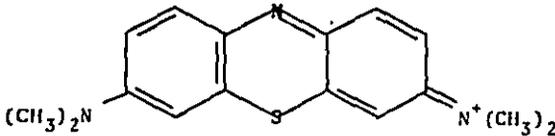
Bajo la forma congénita, la metahemoglobinemia se presenta en dos modalidades que son:

Por alteraciones estructurales de la molécula de globina que la hacen más susceptibles a la oxidación o poco adecuada para la reducción, o ambos procesos (9). Las alteraciones son las siguientes:

Se substituye la histidina por tirosina a nivel de la zona de fijación del hem en las cadenas alfa de la hemoglobina M. -- Kwate y M. Boston y en las cadenas beta de la hemoglobina M Hyde -- Park y M. Saskatoon. El ácido glutámico substituyo a la valina en la cadena beta de la hemoglobina M Milwaukee I: una vuelta de la hélice se separa del hierro hem, pero sigue adelante de él. Estas modificaciones de la estructura primaria de la hemoglobina aumentan la tendencia del hierro hem a oxidarse y estabilizar la forma de metahemoglobina, de manera que el mecanismo normal de reducción de la metahemoglobina resulta ineficaz. Como sólo está afectado un par de cadenas -- (las alfa o las beta) de una hemoglobina M, en estado oxidado, la concentración de metahemoglobina no excede de 25 a 30% (10).

Por incompetencia del sistema enzimático reductor de la hemoglobina. La reducción de la metahemoglobina en los eritrocitos del hombre, depende principalmente de un sistema de reductasa, metahemoglobina diaforasa (diaforasa I), que emplea como coenzima el dinucleótido reducido de nicotinamida adenina (NADH). Este sistema utiliza el NADH, generado por la deshidrogenasa del 3, fosfato de gliceraldehído de I a vía Embden-Meyerhof de la glucólisis, para reducir la metahemoglobina. Existe un segundo sistema de reductasa de la metahemoglobina, metahemoglobina reductasa (diaforasa II), que utiliza como coenzima el fosfato de dinucleótido reducido de nicotinamida-adenina (NADPH), que requiere de un portador artificial de el electrones como el azul de metileno para resultar eficaz (Fig. 2). Existe una vía de reducción no enzimática por ácido ascórbico o glutatión reducido (GSH), que tiene poca importancia (10).

FIGURA 2. ESTRUCTURA QUIMICA DEL AZUL DE METILENO



Se ha demostrado " in vitro " que la metahemoglobinemia no siempre depende de una hemoglobina anormal. En la mayoría de los casos se ha atribuido este trastorno a una menor actividad del sistema de reductasa de NADH metahemoglobina, una metahemoglobinemia intensa, hasta de 40 a 50%, resulta de la acumulación de metahemoglobina formada espontáneamente en ausencia del mecanismo normal de reducción (10).

La metahemoglobinemia adquirida o tóxica, puede ocurrir a consecuencia de exposición a uno de muchos agentes químicos en condiciones que permitan su entrada al organismo, algunos de estos compuestos tienen una acción directa; mientras que otros son capaces de convertir la hemoglobina en metahemoglobina únicamente después que se ha alterado su estructura durante su biotransformación en el organismo. Las sustancias que son agentes oxidantes fuertes, aceleran el porcentaje de autooxidación de la hemoglobina, con lo que las enzimas reductoras son entonces insuficientes.

Existen otros compuestos que pueden interferir en el funcionamiento adecuado de las enzimas reductoras de la metahemoglobina, que restituyen la metahemoglobina formada a hemoglobina. En otros casos, no se conoce del todo la razón de una forma-

ción de metahemoglobina en exceso.

La presencia de metahemoglobina circulante en la sangre tiene dos efectos adversos, cuya gravedad es proporcional a su concentración, la velocidad con que se forma y el tiempo que dure su acción:

En el primer caso la hemoglobina que ha sido oxigenada y convertida en metahemoglobina no puede transportar oxígeno para ayudar a responder a los requisitos del organismo, un estado muy similar al de la anemia; y en el otro, la hemoglobina restante portadora de oxígeno (oxihemoglobina), fija más firmemente su oxígeno, ya que la presencia de metahemoglobina deriva la curva de disociación de la oxihemoglobina hacia la izquierda, por consiguiente, los tejidos del organismo obtienen este oxígeno con mayor dificultad -- (II).

La metahemoglobinemia tóxica, especialmente si se desarrolla con rapidez, producirá síntomas de anoxia. La cianosis de la mucosa bucal aparece con concentraciones de 10 a 15%, -- las concentraciones de 15 a 30% producirán cianosis de la piel y otras membranas mucosas del cuerpo, conjuntivas, labios, lechos ungueales, lóbulos de las orejas y alas de la nariz. Los síntomas subjetivos aparecen cuando el nivel de metahemoglobina sobrepasa al 30% apareciendo progresivamente cefalea, fatiga, disnea, taquicardia; la letargia y el estupor aparecen con concentraciones de metahemoglobina entre 60 y 70%, la concentración mortal probablemente sea mayor al 70% (12, 13), Cuadro 2.

La sangre que contiene más del 10% de metahemoglobina se observa anormalmente de color rojo oscuro, incluso parda (achocolatada) y no recupera su color normal, rojo fuerte, después de agitarla vigorosamente en el aire. Cuando se sospecha que existe aumento de la concentración de la metahemoglobina, su presencia puede confirmarse con examen espectroscópico de la muestra, ya que cantidades excesivas de metahemoglobina producen máximas de absorción a 502 y 632 nanómetros (14).

CUADRO 2

**Cuadro 2 . Metahemoglobinemia, Correlación entre el % de Mhb y -
Manifestaciones Clínicas.**

Metahemoglobina (%)	Síntomas
0 - 2	Valores Normales
2 - 10	No hay síntomas
10 - 15	Cianosis mucosa bucal
15 - 30	Cianosis conjuntival, lechos ungueales y a las de la nariz
30 - 60	Cefalea, fatiga, disnea y taquicardia
60 - 70	Letargia y estupor
70 o más	Muerte

Las exposiciones intensas y/o continuadas a agentes metahemoglobinizantes pueden producir diversos grados de hemólisis e indicios de regeneración, manifestados por la aparición de células punteadas e inmaduras. En la metahemoglobinemia pueden también aparecer cuerpos de Heinz, que son unos cuerpos con inclusiones celulares cuya constitución y patogénesis aún no está completamente aclarada, si bien se cree que son productos de degeneración de la hemoglobina.

El diagnóstico de la metahemoglobinemia adquirida o tóxica, se basa en los siguientes puntos principales:

Antecedentes de exposición a un agente metahemoglobinizante, en condiciones que permitan su introducción en el organismo lo que da lugar a concentraciones críticas en él a partir de las cuales, se origina el aumento de la concentración de metahemoglobina circulante.

Cuadro clínico de la metahemoglobinemia, cuya correcta interpretación se basa en el conocimiento de la historia natural de esta intoxicación.

Identificación de metahemoglobina circulante en la sangre, por arriba de los valores normales.

Otros exámenes de laboratorio y gabinete inespecíficos (aparición de células punteadas inmaduras, aparición de cuerpos de Heinz), de utilidad para evaluar el daño general causado por el tóxico (13).

Debe considerarse a la metahemoglobinemia para el diagnóstico diferencial de la cianosis. Se necesitan 5g de hemoglobina desoxigenada por 100 ml de sangre para producir cianosis visible, pero se produce un cambio de color similar con 1.5 o 2.0g% de metahemoglobina. La metahemoglobina, contrariamente a otras causas importantes de cianosis, no produce fallas cardíacas o alteraciones pulmonares, excepto cuando su concentración sérica es muy alta. La cianosis sin síntomas puede proporcionar por consiguiente, una clave importante para descubrir la presencia de metahemoglobi-

nemia. La administración de oxígeno no mejora la cianosis en la metahemoglobinemia, lo que no sucede con otros tipos de cianosis, en las cuales sí mejora.

Se ha informado de un gran número de productos químicos y fármacos que producen metahemoglobinemia, algunos de estos compuestos actúan como oxidantes directos por lo que son efectivos tanto "in vitro" como "in vivo", mientras que otros actúan como agentes metahemoglobinizantes de manera indirecta (a través de sus metabolitos), al ser alterada su estructura química durante su transformación en el organismo, por lo que solo son efectivos "in vivo" (15), Cuadro 3.

La anilina ($C_6H_5NH_2$), en estado puro es un líquido oleoso, claro, casi incoloro y con olor característico, tornándose de color marrón oscuro con el tiempo, también se le encuentra en estado sólido y como vapores.

En el organismo la anilina se biotransforma y sus metabolitos, en particular la fenilhidroxilamina, al actuar sobre la reductasa de la metahemoglobina, son directamente responsables de que ésta no se reduzca a hemoglobina (15, 16).

Ante la metahemoglobinemia tóxica y cualquier otro tipo de intoxicación, el primer paso del tratamiento será alejar al paciente de la fuente de exposición y eliminar cualquier situación que mantenga el contacto entre el agente y el paciente. Puesto que un buen número de los casos resulta de la contaminación de la piel o la ropa, por alguno de los agentes metahemoglobinizantes, produciéndose absorción percutánea, se procederá a quitar la ropa y a lavarse. Incluso cuando la intoxicación se produce por inhalación, es probable que también estén contaminadas las ropas, por lo que habrá que eliminarlas. Inmediatamente habrá que proceder a lavar, cuidadosamente con jabón y agua, toda la superficie del cuerpo, incluso el pelo y las uñas (17).

Los casos leves no necesitarán tratamiento médico. Una vez retirado el producto perjudicial los sistemas enzimáticos reductores en los glóbulos rojos, normalizan en 24 a 72 horas, concentraciones de metahemoglobina de 20 a 30%. En los casos en que la concentración de metahemoglobina es tal que lleva a síntomas de ---

CUADRO 3

Cuadro 3 Metahemoglobinemia Adquirida. Principales Agentes Causales.

Oxidantes Directos

(Efectivo " in vivo " o " in vitro ");

Nitritos

Nitratos

Cloratos

Quinonas

Azul de metileno a grandes dosis

Oxidantes Indirectos

(Efectivos " in vivo ");

Anilina

Acetanilida

Acetofenetidina

Nitrotolueno

Sulfonamidas

Otros.

hipoxia significativa (más del 30%), o cuando la recuperación sea lenta, será necesario instalar tratamiento médico. El tratamiento de elección es el azul de metileno (Fig. 2), administrado por vía intravenosa en solución acuosa al 1% a dosis de 1 a 2 mg/kg de peso corporal lentamente durante varios minutos, pudiendo repetir la misma dosis a intervalos de una hora, mientras sea necesario (18). Dosis superiores de azul de metileno, por ejemplo administrada por vía intravenosa durante 10 minutos, pueden causar mareos, cefalea, náuseas, dolor torácico y abdominal, confusión mental y paradójicamente metahemoglobinemia por oxidación directa, estos síntomas pueden persistir durante muchas horas. Con las dosis recomendadas, no ocurrirá ninguno de los efectos indeseables del tratamiento (19).

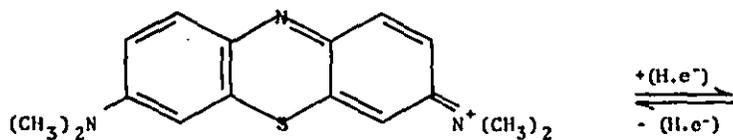
Después de su administración, el azul de metileno actúa como un transportador artificial de electrones, intermedio entre el NADPH y la metahemoglobina, sufriendo una reducción cíclica hasta la formación de una substancia incolora denominada leucoazul de metileno (Fig. 3).

La reacción directa entre NADPH y la metahemoglobina es catalizada por la reductasa de la metahemoglobina (diarasa II), y esta reacción es acelerada por intervención del azul de metileno, la secuencia del transporte de electrones se ilustra en la Fig. 4. En ausencia de metahemoglobinemia la administración de azul de metileno convertirá una pequeña porción de hemoglobina en metahemoglobina (20, 21).

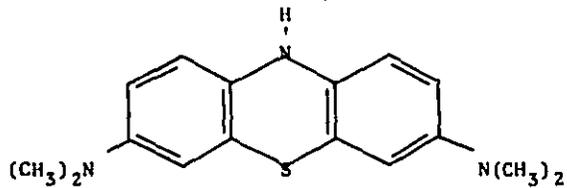
Los casos graves y prolongados pueden exigir en raras ocasiones tratamiento con riñón artificial para retirar el producto tóxico; en estos casos el tratamiento con oxígeno hiperbárico, si se dispone de él, procurará oxígeno suficiente para que se disuelva en el plasma sanguíneo y se puedan superar los efectos de la falta de oxígeno en los tejidos (22).

Es importante señalar que el tratamiento recomendado a menudo con ácido ascórbico, prácticamente es inútil, ya que su acción reductora es extremadamente baja.

FIGURA 3
TRANSFORMACION DEL AZUL DE METILENO A
LEUCO AZUL DE METILENO



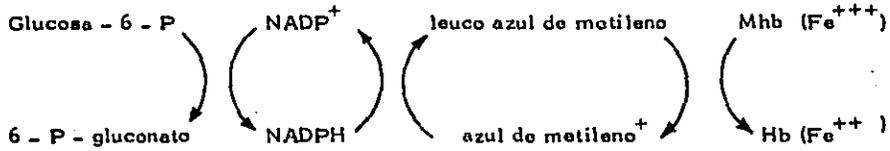
AZUL DE METILENO



LEUCO AZUL DE METILENO

FIGURA 4.

SECUENCIA DEL TRANSPORTE DE ELECTRONES POR EL AZUL DE METILENO.



MATERIAL Y METODOS

Visita Preliminar

Se realizó una visita preliminar a la empresa para obtener la información inicial acerca de las condiciones de trabajo, mediante un cuestionario en el que se incluyeron los siguientes datos: actividad industrial, número total de trabajadores y su distribución por áreas, horario de trabajo, rotación por áreas, materias primas empleadas, procesos de producción, equipo de protección proporcionado y medidas de higiene aplicadas en los procesos de trabajo, al mismo tiempo se visitaron las áreas de producción, donde se maneja la anilina para el reconocimiento sensorial de este agente.

Visita de evaluación

Se realizó una segunda visita a la empresa con el fin de practicar la evaluación de la concentración ambiental de la anilina para lo cual se empleó una bomba gravimétrica marca M.S.A., modelo G, calibrada por el sistema de burbuja a un flujo de absorción de aire de 2 litros por minuto, a la que se une por medio de una manguera, un filtro millipore AAWG 037, con diámetro de 37mm y abertura de paso de 0.8 micras para la captación de polvo, el filtro se coloca en un portafiltro cuyo interior tiene un soporte para evitar la ruptura del papel, estos portafiltros son pesados antes de ser usados.

El portafiltro se colocó a la altura de la zona respiratoria del trabajador, la bomba se fijó a su cinturón, al accionar el mecanismo de la bomba se indicó al trabajador que efectuase su actividad específica. Se muestreó de esta manera por espacio de 60 -

minutos, al término de los cuales se selló el filtro y se llevó para su procesamiento analítico por diferencia de pesada al laboratorio de -- Higiene Industrial de la Jefatura de Medicina del Trabajo del Instituto Mexicano del Seguro Social, en este análisis la diferencia del peso -- inicial del filtro y el peso registrado después de captar la muestra se divide entre el volumen del aire muestreado, el resultado obtenido -- cuyas unidades son miligramos por metro cúbico corresponden a la -- concentración ambiental de polvo, la fórmula es la siguiente:

$$C = \frac{A - P}{V} \quad ; \quad \text{donde:}$$

C = Concentración

A P = Diferencia de peso

V = Volumen de aire muestreado

Estudio Clínico

A los trabajadores expuestos se les aplicó un -- cuestionario en el que se investigaron datos concernientes a: sexo, -- edad, antigüedad en la empresa, puestos ocupados y tiempo, puesto -- en el que se expone a la anilina y antigüedad, actividad que realiza en ese puesto, tiempo y características de la exposición, equipo de protección personal proporcionado y forma de uso. Se investigaron también antecedentes hereditarios y personales enfatizando aquel los relacionados con metahemoglobinemia, se interrogó la existencia de -- sintomatología relacionada con esta enfermedad y se realizó una exploración física general buscando sus signos.

Estudio de laboratorio clínico

Fuó tomada a cada trabajador una muestra de sangre fresca total por punción venosa en un tubo vacutainer con 2 mg

de oxalato de potasio como anticoagulante, la muestra se llevó al Laboratorio Clínico del Departamento de Estudios Médico Técnicos de la Jefatura de Medicina del Trabajo del IMSS, para determinar la concentración de metahemoglobina empleandose el método de Evelyn Mallory (14).

RESULTADOS

Visita Preliminar

La empresa estudiada se dedica a la elaboración de compuestos químicos empleados como materia prima en la producción de fármacos y jabones de tocador. Del total de trabajadoras fueron siete los expuestos al contacto con anilina, pertenecientes al área de pulverizado y pesado del compuesto, debido a que se trata de una empresa pequeña, solo tiene un turno de trabajo, cuyo horario es de las 8:00 a las 16:00 hrs., sin existir rotación del personal por otras áreas.

La anilina es empleada en la obtención de un compuesto denominado triclorocarbnilida (TCC), éste, debido a sus propiedades desodorantes se utiliza en la elaboración de jabones de tocador. El tipo de anilina es una sal clorada la 3, 4 dicloroanilina.

A continuación, se describe el proceso de elaboración del TCC: la 3, 4 dicloroanilina se recibe en piedra en tambos de 50 kgs. de peso, que se pulveriza manualmente mediante una batidora el polvo obtenido, es pesado y depositado en tambos a los que se agrega tolueno; por parte, se disuelve también en tolueno para cloro fanilisocianato, ambos compuestos son vertidos en un reactor al que se agrega nuevamente tolueno; hecha la mezcla se pasa a un filtro prensa, el lodo obtenido es centrifugado para eliminar al máximo el solvente, posteriormente se lava con agua al mismo tiempo que se sigue centrifugando, se somete a secado en un horno de vapor y por último se pasa a un molino para ser finalmente envasado.

El equipo de protección personal proporcionado - - consta de: uniforme de trabajo confeccionado en tela de algodón, casco de fibra de vidrio, mascarilla de hule marca " Willson " con filtro de cal sodada, mandil y guantes de hule y zapatos de seguridad.

No existen medidas de higiene aplicadas a los procesos de trabajo.

Reconocimiento Sensorial

Durante el recorrido efectuado en las áreas de -- producción y en la observación del proceso de elaboración del TCC -- se encontró que: las operaciones se realizan a cielo abierto, la exposición a la substancia fué unicamente en los puestos de pulverizador y posador de 3, 4 dicloroanilina, ya que estos procesos son realizados -- en forma manual, produciendo una gran polución, observando también, que el trabajador no hace uso adecuado de la mascarilla en tanto que el resto del equipo de protección personal se emplea regularmente.

Una vez depositado el polvo de la sal de anilina en -- el tanque de mezclado, la adición de tolueno se hace a través de un sistema cerrado con lo que se evita la exposición a la inhalación de vapores de anilina, a partir de este paso, el resto del proceso es completamente cerrado hasta la obtención del TCC, producto ya atóxico.

Visita de Evaluación

El muestreo se realizó en el área de pulverizado y -- pesado de 3, 4 dicloroanilina, operaciones que se realizan en sitios -- contiguos. La diferencia entre el peso inicial del filtro y el registrado después de captada la muestra fué de 1.5 mg, el volumen de aire -- muestreado fué de 0.12 m3, la concentración de polvos de 3, 4 dicloroanilina a la que se encuentran expuestos los trabajadores es de -- 12.5 mg/m3.

Estudio Clínico

Los resultados del cuestionario aplicado a los trabajadores se muestran en los cuadros 4 y 5. Las edades variaron de 25 a 55 años, con media aritmética de 41.28 años, la antigüedad en la empresa varió de 1 a 14 años con media de 9.14 años. Los puestos con exposición a la sal de anilina fueron los de pulverizador y pesador del producto, la antigüedad en estos puestos, varió de dos semanas a un año con media de 5.5 meses, las horas/día de exposición variaron de 2 a 7, con media de 3.42 horas; por las características del proceso de producción el tipo de exposición principal es la inhalación de polvos de 3, 4 dicloroanilina y en menor proporción el contacto directo a través de las ropas contaminadas con el producto, el equipo de protección fué el mismo para los siete trabajadores y consta de: casco de fibra de vidrio, ropa de trabajo, mandil y guantes de hule, zapatos de seguridad y como protección respiratoria mascarilla de hule marca "Wilson" con filtro de cal sodada, la que es usada esporádicamente - - - - - aduciendo todos que les es molesta y les dificulta la respiración durante el trabajo, el resto del equipo de protección personal se emplea durante toda la jornada de trabajo.

En el interrogatorio no fueron encontrados antecedentes hereditarios o personales relacionados con metahemoglobinemia. Los síntomas y signos referidos o encontrados se muestran en el cuadro 6, la cianosis de la mucosa oral se encontró en todos los trabajadores, afectando otras mucosas en tres de ellos, los síntomas subjetivos fueron manifestados por 4 trabajadores, siendo la cefalea el común, a la que se agregó en uno de ellos fatiga y disnea.

Estudio de Laboratorio Clínico

Las concentraciones del pigmento en sangre variaron de 1.39 a 4.18%, el testigo control fué de 0.40% (Cuadro 7).

C U A D R O 4

Cuadro 4 . Metahemoglobinemia Adquirida. Resultados del Estudio Clínico

Paciente	Edad (años)	Antigüedad en la empresa (años)	Puesto de trabajo
1	55	10	Pulverizador anilina
2	57	13	Pesador de anilina
3	35	14	Pulverizador anilina
4	30	11	Pesador de anilina
5	47	14	Pulverizador anilina
6	25	1	Pesador de anilina
7	40	1	Pulverizador anilina

C U A D R O 5

Cuadro 5 Metahemoglobinemia Adquirida. Resultados del Estudio Clínico.

Paciente	Antigüedad en el Puesto (meses)	Horas/día Exposición	Tipo de Exposición (vía entrada)
1	12	2	Inhalatoria
2	1.5	2	Inhalatoria
3	12	2	Inhalatoria
4	1	7	Inhalatoria
5	4	3	Inhalatoria
6	0.5	4	Inhalatoria
7	5	4	Inhalatoria

C U A D R O 6

Cuadro 6 Metahemoglobinemia Adquirida. Resultados del Estudio Clínico

Manifestaciones Clínicas	Pacientes						
	1	2	3	4	5	6	7
Cianosis de Mucosa Oral	X	X	X	X	X	X	X
Cianosis de Conjuntiva, labios, lechos ungueales y alas de nariz	X	X		X			X
Cefalea	X	X		X			X
Fatiga	X						
Disnea	X						
Taquicardia							
Letargia							
Estupor							

C U A D R O 7

Cuadro 7 Metahemoglobinemia Adquirida. Resultados del Laboratorio Clínico.

Paciente	Porciento de Metahemoglobina	Porcentaje del Testigo
1	3.15	0.40
2	2.21	0.40
3	2.15	0.40
4	4.18	0.40
5	1.39	0.40
6	1.51	0.40
7	2.15	0.40

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

DISCUSION

Visita Preliminar

Se estudió una empresa pequeña dedicada a la elaboración de compuestos químicos en la cual, se tienen escasos conocimientos acerca de la potencialidad tóxica de los elementos que se manejan, esto se hace evidente al encontrar que no existen sistemas de higiene para el control de los agentes originados en el proceso de trabajo, tampoco se controla la exposición de los trabajadores mediante la rotación del personal por las diversas áreas de trabajo.

El compuesto metahemoglobinizante manejado por los siete trabajadores estudiados fué una sal clorada de anilina, la 3, 4 dicloroanilina, mismo que por sus características físico químicas, tiene un menor poder tóxico que el compuesto original.

Por las características del proceso de trabajo y el tipo de exposición al agente metahemoglobinizante, su vía de entrada al organismo es la respiratoria y la percutánea, la primera de mayor importancia debido a la contaminación del ambiente de trabajo por polvos de 3, 4 dicloroanilina, aun cuando en el proceso de producción existe disolución de la sal de anilina en disolventes orgánicos, la inhalación de vapores, el contacto directo de éstos y de líquidos de anilina con la piel no se presenta debido a que la mezcla es cerrada y automática, con esto se eliminan dos de las vías de mayor facilidad de penetración al organismo.

El equipo de protección personal proporcionado es el mismo para todos los puestos de trabajo, no está por lo tanto, adecuado al control de los agentes producidos por cada activi-

dad en particular, por otra parte, no existe conciencia de los trabajadores acerca del correcto empleo del equipo de protección, principalmente del respiratorio, el uso de guantes y de camisas de manga larga, reduce el contacto directo del agente con la piel.

•

Visita de evaluación

La concentración de polvos de 3, 4 dicloroanilina en el medio ambiente de trabajo de 12.5 mg/m³, es menor al valor umbral límite considerado para la exposición al compuesto anilina que es de 19 mg/m³, este hecho es explicable debido a que el proceso en el que se desprende el polvo se realiza a cielo abierto, con lo que la concentración se ve grandemente disminuida, debido a la contigüidad que guardan las áreas de pulverizado y pesado del compuesto, se considera que la concentración ambiental de polvos a la que se encuentran expuestos los trabajadores es la misma.

Estudio Clínico

Algunos de los datos incluidos en la primera parte del cuestionario aplicado a los trabajadores, corrobora con datos obtenidos en la visita preliminar, como el equipo de protección personal proporcionado, el uso inadecuado del mismo, principalmente de las mascarillas y el tipo y características de la exposición.

Los siete trabajadores fueron del sexo masculino con promedio de edad de 41.28 años, etapa altamente productiva de la vida, todos ellos pertenecientes al área de pulverizado y pesado de anilina, únicos puestos en los que se encontró exposición al compuesto; el promedio de horas/día de exposición fué de 3.42 horas, sin que es ningún caso de rebasaran 8 horas diarias, si se considera que la concentración ambiental determinada fué de 12.5 mg/m³ por 3.42 horas diarias, se encuentra que todos los trabajadores están expuestos a concentraciones menores a las consideradas como TLV para la anilina, es necesario recordar que la absorción de las sales de anilina es menor que la del compuesto original.

Las manifestaciones clínicas de metahemoglobinemia aparecieron en el grupo estudiado a concentraciones de metahemoglobina menores a las reportadas en la literatura, la cianosis de la mucosa oral que según otros estudios, aparece a concentraciones del 10 al 15%, se encontró en todos los trabajadores estudiados, - en los que la concentración mayor fué de 4.18%; la cianosis de otras mucosas que aparecen a concentraciones de metahemoglobina de 15 a 30% se presentó en tres pacientes, lo que corresponde al 42.71%, síntomas que aparecen a concentraciones de 30 a 60% de metahemoglobina, se presentaron en 4 pacientes, lo que corresponde al 57.14% de los trabajadores, por lo tanto, no se comprobó la correlación de la sintomatología con las determinaciones de metahemoglobina realizada en otros trabajos.

CONCLUSIONES

El compuesto metahemoglobinizante empleado en el proceso de trabajo, no fué la anilina en su estado puro como se supuso, sino una sal clorada, la 3, 4 dicloroanilina cuyas propiedades tóxicas son menores a las del compuesto original, aunque es capaz de producir metahemoglobinemia no grave.

La concentración ambiental de la sal de anilina se encontró por abajo de los niveles máximos permisibles, determinados para la exposición a la anilina en estado puro.

El proceso de trabajo, en el pulverizado de pigmentos de sales de anilina, favorece el contacto de los trabajadores.

El tiempo y las características de la exposición, favorecen el efecto metahemoglobinizante del agente, pero en una proporción tal, que no representa un estado grave.

El equipo de protección personal no controla la exposición al agente.

El 100% de los trabajadores estudiados, presentaron manifestaciones clínicas de metahemoglobinemia, a pesar de que la exposición se encuentra por abajo del TLV., siendo importante recordar que estos fueron determinados para individuos con características distintas a las nuestras.

No se comprobó la correlación entre el porcentaje de metahemoglobina y las manifestaciones clínicas descritas en la literatura, ya que en el grupo estudiado aparecieron síntomas a concentraciones menores, lo que pudiera deberse a una mayor susceptibilidad racial.

El 100% de los trabajadores tuvieron determinaciones de metahemoglobina por arriba del valor testigo, sin embargo, este incremento no representó en ningún caso un estado grave.

RECOMENDACIONES

Considerando que únicamente en el proceso de pulverizado y pesado de anilinas se produce la exposición, las recomendaciones para el control deberán de centrarse a este proceso.

Como alternativa de control en la fuente, - viable y de fácil aplicación, se recomienda la automatización de la pulverización, mediante el uso de un molino de aspas, con esto, no solo se disminuiría la exposición directa, sino que acortaría el tiempo empleado en este proceso, como complemento, se podría estudiar la posibilidad de convertir este proceso que es seco, en húmedo con la adición de agua, así el desprendimiento de polvos sería grandemente disminuido, de no ser factible esta última modificación en el proceso, como alternativa coadyuvante para el control en el ambiente, sería la instalación de un sistema de ventilación local exhaustiva, con lo que serían captadas las partículas de polvo desprendidas. Las recomendaciones aplicables al hombre son: primero el entrenamiento adecuado del personal, proporcionándole la información y conocimientos necesarios acerca del adecuado manejo de las substancias y su potencialidad nociva, - formulándose programas de supervisión para mantener en ejercicio las normas adecuadas de trabajo, una técnica de control muy sencilla y fácil aplicación es el manejo de los tiempos de exposición del personal, - mediante su rotación en el proceso.

Como medidas higiénico-médicas, se recomienda el aseo personal al final de la jornada y el lavado de ropas, para evitar el contacto del agente con la piel en forma directa o a través de ropas contaminadas. Como medidas de tipo médico propiamente, se recomiendan determinaciones periódicas de metahemoglobina en sangre, que darán, la pauta para decidir a que trabajadores será necesario someter a tratamiento específico o simplemente retirar de la fuente -

de exposición.

Por último, según los resultados obtenidos, se vé la necesidad de iniciar los estudios para determinar los valores umbral límite para la exposición a la anilina y otros agentes a los que puedan exponerse individuos con nuestras características, sin que sufran daño alguno.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Cuthbert, J. W.: Industrial Toxicology. En Modern trends in -- toxicology. Boyland, E. y Goulding, R. (Eds). Londres, - - Butterworths, pag. 86, 1974.
- 2.- Escobar, R.: Los valores umbrales límite. Condiciones de Trabajo. 2 (1): 49, 1977.
- 3.- Mayers, M.R.: Exposure to Chemicals. En: Occupational Health. Baltimore, The Williams & Wilking Co, 10, 1969 .
- 4.- Montoya, C.M.A.: Enfermedades Profesionales más frecuentes en Toxicología. Simposio sobre Enfermedades de Trabajo. Gaceta Médica de México: 114, 8, 377-79, 1978 .
- 5.- Oficina Internacional del Trabajo. Enciclopedia de Medicina. - Higiene y Seguridad en el Trabajo. Madrid, España. Instituto - Nacional de Prevención : pag. 155, 1974.
- 6.- Kiese, M: The biochemical production of ferrihemoglobin forming derivates from aeromatic amines and mechanism of ferrihemoglobin formation. Pharmacol. Rev. 18., 1091-1161, 1966.
- 7.- Jaffe, E.R. Methemoglobinemia y sulfahemoglobinemia. En -- Tratado Med Interna por Benson, B.P y Mc Dermott, W. México, Interamericana, pag. 1778, 1972.
- 8.- Herrison, M. R.: Toxic Methaemoglobinaemia. Anaesthesia. 32: 270-272, 1977.
- 9.- Degruchy, G.C.: Haematology in Medical Practice. En: Blackwell Scientific Publications. Oxford, pags. 730-731, 1970.
- 10.- Jaffe, E.R. Op. Cit. pags. 1778-1779.
- 11.- Oficina Internacional del Trabajo. Op. Cit. pags. 940-41.

- 12.- Jaffe, E.R. Metabolic processes involved in the formation and - reduction of methemoglobin in human erythrocytes. En Bishop, - C y Surgenor, M. (Eds): the reed blood cell. New York, Academic Press, pags. 379-422, 1964.
- 13.- Montoya, C, Monreal, M., y Pallares, A.: Methemoglobinemia adquirida. Trabajo aceptado para su publicación. Revista Médica, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, 1979.
- 14.- Evelyn, R.A., y Mall, H. T.: Microdetermination of oxy-hemoglobin and sulfahemoglobin in a single sample of blood. J. Biol Chem. - 126: 655-652, 1938.
- 15.- Kiese, M. Op. Cit. pags. 1091-1161.
- 16.- Von Oettingen, H. F.: The aromatic amino and nitro compounds, their toxicity and potential danger. U.S. Public Health Bull. - - pag 271, 1941.
- 17.- Oficina Internacional del Trabajo. Op. Cit. Pag 156.
- 18.- Huennekens, F. M., Caffroy, R. W., Basford, R.E., y Gabrio B. W.: Erythrocytes metabolism. IV. Isolation and properties of-methemoglobin reductase. J. Biol. Chem. 227: 261, 1957.
- 19.- Goluboff, N. y Wheaton, R.: Methylene blue induced cyanosis and acute hemolytic anemia complicating the treatment of methemoglobinemia. J. Pediat. 58: 86. 1961.
- 20.- Bodansky, O.: Methemoglobinemia and methemoglobin producing compounds. Pharmacol. Rev. 3: 144-196, 1951.
- 21.- Bodansky, O.: Mechanism of action of methylene blue intreatment of methemoglobinemia, J. Am. Med. Assoc. 142: 923, 1950 .
- 22.- Goldstein, G. M. y Doull, J.: Treatment of nitrite-induced - - methemoglobinemia with hyperbaric oxigen. Proc. Soc. Exp. - Biol. Med. 138, 137-139, 1971.

- 23.- Goldfrank, L. R. y Kirstein, R.: Toxicologic Emergencies. Appleton-Century-Crofts. New York, pag. 44, 1978.
- 24.- Faivre, M. Armand, J. Evreux, J. Duvernevil, G. y Colin, Cl.: Méthémoglobinémie toxique par des dérivés de l'aniline et - - paratoluidine. Lyon: pags. 575-577, 1971.