

11225-
cei
3

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES**

CURSO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA DEL TRABAJO



**ASMA DE TRABAJO POR ENZIMAS
PROTEOLITICAS DEL BACILLUS SUBTILIS**

TESIS DE POST-GRADO

DRA. MA. ESPERANZA LOPEZ VAZQUEZ

Director de Tesis: **Dra. Is. Con** Marcha **Alfonso** Vargas

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

I N D I C E

INTRODUCCION1
ANTECEDENTES3
GENERALIDADES5
T E M A I	
ENZIMAS PROTEOLITICAS DEL BACILLUS SUBTILIS10
T E M A II	
LOS DETERGENTES BIOLOGICOS14
T E M A III	
ASMA DE TRABAJO POR ENZIMAS PROTEOLITICAS DEL BACILLUS SUBTILIS18
T E M A IV	
JUSTIFICACION28
T E M A V	
MATERIAL Y METODOS29
T E M A VI	
RESULTADOS32
T E M A VII	
CONCLUSIONES63
BIBLIOGRAFIA68

I N T R O D U C I O N .

El aire del medio ambiente se caracteriza por contener en suspensión un gran número de partículas de naturaleza inorgánica y orgánica. La inhalación de partículas orgánicas producen padecimientos cuyo mecanismo fisiopatológico depende fundamentalmente de reacciones de hipersensibilidad a los mismos.

Estas alteraciones se han incluido dentro del capítulo de la patología denominada "Enfermedades por hipersensibilidad broncopulmonar".

Hasta la fecha la lista de los padecimientos que se conocen y los factores etiológicos identificados es grande. Estas partículas orgánicas que actúan como alérgenos se pueden agrupar en dos grandes grupos; los alérgenos conocidos, los cuales se encuentran ampliamente diseminados en la naturaleza y constituidos fundamentalmente por polvos vegetales o animales como: los pólenes, hongos, plumas, pelos de animales, etc. Y los alérgenos "raros", los cuales exclusivamente se encuentran en el medio ambiente laboral, porque se manejan en unas cuantas industrias, como por ejemplo: los isocianatos que se emplean en la fabricación de poliuretano, adhesivos, plásticos rígidos y flexibles; las gomas de acacia, tragacanto, que se utilizan en las imprentas de color, los polvos de madera de cedro del oeste del Canadá afectan a los carpinteros, las sales complejas de aluminio en la manufactura del ácido cloropláttico y el hexacloruro de piperazina hexahidratada empleados en los laboratorios; y las enzimas proteolíticas del Bacilo subtilis de las cuales las más importantes son: la alcalasa y la maxatasa que se usan como componentes en la mezcla de los detergentes biológicos, etc. Estos últimos motivo del tema de la tesis, los cuales producen el Asma Ocupacional en los trabajadores que manipulan los cuñetes que contie

nen los concentrados de enzimas, durante la dilución de las mismas en otros materiales y durante el envasado de los productos finales en las industrias que fabrican los detergentes biológicos. Estas enzimas se utilizan también en la industria cervecera, del pan, del pescado, de la seda y del cuero.

Las enzimas proteolíticas del *Bacillus subtilis* se introdujeron en los denominados detergentes biológicos en Estados Unidos de Norteamérica en el año de 1967, pero desde 1963 se utilizaban en Holanda, se empezaron a usar en México en 1969.

Al poco tiempo de utilizar las enzimas proteolíticas del *Bacillus subtilis*, se reportaron alteraciones observadas en los trabajadores expuestos a estas enzimas, motivo por el cual se iniciaron investigaciones enfocadas a conocer con mayor profundidad estos cuadros patológicos y comprobar si la etiología de estas alteraciones eran causadas por las enzimas. Comprobada la relación de causa-efecto se procedió a establecer normas estrictas, así como recomendaciones para su control en el medio de trabajo y para los individuos expuestos, con la finalidad de conseguir el abatimiento del problema.

ANTECEDENTES .

Las empresas en México dedicadas a la fabricación de detergentes para lavado de ropa, a partir de 1969 modificaron el proceso de producción al enriquecer algunas de las mezclas de los detergentes con enzimas proteolíticas del *Bacillus subtilis*.

Como consecuencia de lo anterior, a partir de la fecha en que se introdujo el empleo de enzimas en el referido procedimiento de formulación, empezó a existir la posibilidad de exposición de los trabajadores al compuesto enzimático.

En mayo de 1974, algunos trabajadores de la compañía Colgate Palmolive, S.A. manifestaron que por el hecho de manejar detergentes conteniendo "bacterias vivas" habían sido dañados dentro de su trabajo".

Por lo que los médicos encargados de Medicina del Trabajo de las clínicas del Distrito Federal, así como los especialistas del entonces llamado Departamento de Estudios Técnicos de la Jefatura de Medicina del Trabajo, iniciaron las actividades necesarias para establecer los diagnósticos precisos de estos casos.

Mientras ésto se realizaba, el Comité Ejecutivo del Sindicato Único de Trabajadores de la Compañía Colgate Palmolive, S.A. promovió para que se hiciera un estudio "biológico y bacteriológico" en un servicio privado para determinar " las consecuencias producidas por las bacterias vivas en el organismo de los trabajadores".

En julio del mismo año, los dirigentes sindicales enviaron un comunicado al H. Consejo Técnico del I.M.S.S., donde se daban resultados y conclusiones del aludido estudio, y solicitaban el estudio de las consecuencias en el organismo de los trabajadores por el uso de "bacterias vivas" en la elaboración de detergentes.

Los resultados del estudio "biológico y bacteriológico" por un

servicio privado, niega la existencia de bacterias vivas en los detergentes y establece la necesidad de que los especialistas de la Jefatura de Medicina del Trabajo desarrollen una investigación para determinar las causas que originan el problema.

Los hallazgos médicos en los trabajadores estudiados y los antecedentes internacionales reportados con respecto al riesgo en cuestión dieron lugar, a que el Departamento de Estudios Técnicos planeara un programa para el reconocimiento, evaluación y control del riesgo. Por lo que se procedió a realizar los estudios convenientes comprendiendo estudio de ingeniería, en el cual se hicieron los reconocimientos cualitativos y cuantitativos, estudio médico, el cual incluyó además del estudio integral del sujeto, pruebas de provocación (inhalación de la enzima). Llegando a la conclusión de que los casos de Rinitis y/o Asma Bronquial eran debidos a la inhalación de enzimas proteolíticas del *Bacillus subtilis*.

Finalmente se procedió a efectuar la calificación de profesionalidad del padecimiento en todos los casos encontrados y a evaluar la incapacidad parcial permanente que presentaban.

GENERALIDADES.

La adición de enzimas proteolíticas a los productos de limpieza para la ropa, se hizo con el propósito de remover las manchas de material protéico en estas ropas.

Estas enzimas fueron primeramente agregadas a productos de premojado en Alemania en 1913,^{47, 56} pero fue hasta 1963 que en Holanda estos detergentes "biológicos" tuvieron un significativo uso comercial.^{23,47, 44}

En los trabajadores expuestos a grandes concentraciones de enzimas en los procesos de mezclado, empezaron a observar problemas de la piel y después de algunos meses más de exposición, varios de estos trabajadores desarrollaron síntomas respiratorios alérgicos.¹⁵
16, 17, 18, 31, 38, 49, 52, 53

El primer reporte médico publicado fue el de Flindt en 1968, el cual describe la enfermedad respiratoria en trabajadores de una fábrica de detergentes en Inglaterra. Pepys y colaboradores publicaron los resultados de las pruebas inmunológicas y los cambios de sensibilización a la inhalación de las preparaciones enzimáticas del *Bacillus subtilis*. 1, 4, 5, 15, 16, 24, 33.

En los individuos atópicos, basta con la exposición a los polvos de las enzimas a concentraciones baja y por tiempos menores de seis meses para que se produzca la sensibilización, en tanto que en los sujetos no atópicos se requiere la exposición a grandes concentraciones, el contacto prolongado con el polvo de las enzimas o ~~as-~~bas cosas para que aparezca la sensibilización.^{1, 22, 24, 37, 39,}
49, 45.

Se entiende por atopia la predisposición genética a adquirir sensibilidad y a responder con alteraciones en el organismo ante el ingreso de partículas que componen el medio ambiente habitual. Es—

tas partículas, cuando son inhaladas por los individuos no atópicos de la población, sólo se inducen respuestas de tipo fisiológico como es su eliminación.²²

La respuesta anómala ante estas partículas, tanto en el individuo atópico como en el no atópico origina una serie de alteraciones incluidas en la patología de "enfermedades por hipersensibilidad broncopulmonar".²²

Es necesario hacer aclaraciones con respecto a las características de comportamiento del asma en los sujetos atópicos y en los no atópicos, así como las diferencias que existen entre el asma común con el asma de trabajo.

En cuanto al principio, el asma común es inmediata, se presenta en minutos a media hora después de la exposición; en el asma de trabajo, es tardío, cuatro, seis o más horas después, a menudo nocturna. En cuanto a la duración, el asma común persiste de una y media a dos horas; la de trabajo de veinticuatro a treinta y seis horas. En cuanto a la frecuencia, la común es a la exposición de la vida diaria, y es el atópico el que se ve afectado; en la de trabajo se produce por la exposición aumentada en intensidad y frecuencia en circunstancias especiales y se ve afectado también el sujeto no atópico. En cuanto al tipo de reacción de Gell y Coombs, la común es del tipo I, mediada por anticuerpos del tipo IgE y la de trabajo es de tipo III, de complejo inmune; en cuanto a la edad del sujeto en que se presenta la común es más frecuente en el niño o en el joven; la de trabajo se presenta en el adulto o en el viejo.⁴

Reacciones de Gell y Coombs.

Tipo I o de hipersensibilidad inmediata. Se presenta en el sujeto entre 30 a 20 minutos después de la inhalación de la partícula orgánica que lo ha sensibilizado. El mecanismo se inicia con la fagocitosis de la partícula por un macrófago, el cual envía "el mensaje a

un linfocito y se forma la inmunoglobulina E (IgE) que se fija en una célula o en un basófilo y se produce la sensibilización del sujeto. Cuando estas células vuelven a ponerse en contacto con el antígeno que dió origen a la reagina se liberan los mediadores químicos y se produce la respuesta inmediata, dando el cuadro clínico del asma. 22, 50

La definición aceptada de asma por The Ciba Foundation Guest Symposium (1959); " el asma debe ser considerada en términos de un trastorno de la función, como una enfermedad caracterizada por diseña variable, producida por estrechamiento generalizado de las vías respiratorias periféricas y cuya severidad varía en períodos cortos de manera espontánea o como resultado del tratamiento". 8, 22

Tipo III o de hipersensibilidad tardía. Es la respuesta inmunológica que se presenta cuatro a seis horas después de haberse puesto en contacto el organismo con la partícula orgánica que lo ha sensibilizado. El mecanismo de esta respuesta es la formación de complejos de antígeno y anticuerpo cuyo equilibrio puede dar dos condiciones extremas, exceso de antígeno o exceso de anticuerpo, cualquiera de ellos puede dar origen a la formación de complejos insolubles que se depositan en la pared de los vasos y provocan respuesta inflamatoria. En los casos con exceso de antígeno se producen entidades patológicas similares a la enfermedad del suero y en el caso de exceso de anticuerpos, las llamadas vasculitis pulmonares de tipo Arthus 22.

A la inhalación de las partículas orgánicas, los pulmones se ven involucrados en un número diferente de tipos de reacciones inmunológicas.

Revisaremos brevemente los cuatro mecanismos inmunológicos en respuesta al daño celular.

El tipo I o reacción inmediata es responsable del asma, anafilaxia y de la rinitis alérgica, el asma y la rinitis están dadas por

la inhalación de partículas orgánicas. El anticuerpo responsable de la reacción es una reagina o anticuerpo de célula fija, de la clase de IgE. El anticuerpo puede estar fijado en varias células de diferentes tejidos pero está definitivamente fijo en la célula cebada y en los basófilos circulantes. Cuando el antígeno se combina con el anticuerpo en la superficie de la célula cebada, la célula se vé alterada de alguna manera que deja liberar un número de mediadores químicos. Estos mediadores son la histamina, una sustancia de reacción lenta de la anfilaxia, la serotonina, la bradiquinina y probablemente otras quininas las cuales todavía no se han identificado. Estos mediadores tienen un efecto específico sobre el órgano blanco. Si el órgano blanco es el pulmón, puede ocurrir broncoespasmo. Se identifica el anticuerpo de esta reacción al realizar pruebas epicutáneas o bien la inyección intradérmica del material antigénico y observando la respuesta que consiste en la formación de una roncha o bien por eritema. 7, 39, 47, 50

El tipo II o reacción citotóxica es una reacción de autoinmunidad, los anticuerpos circulantes causan una directa destrucción de las células. El anticuerpo puede ser directamente específico contra la célula o contra una combinación de la célula y un material secundario, como una droga.⁷

El tipo III o reacciones de complejo tóxico es responsable de el mayor número de enfermedades resultantes de la inhalación de partículas orgánicas. Estas reacción antígeno-anticuerpo puede producir un respuesta inflamatoria causante de las manifestaciones clínicas. El prototipo clásico es la nefritis lúpica. La reacción antígeno-anticuerpo de alguna manera activa el complemento, reaccionando en forma de cascada con depósito de varios componentes del complemento en la lesión. La activación del cuarto, quinto, y sexto componentes del complemento está asociado con la leucotaxia y una severa respuesta inflamatoria, y se adiciona un depósito de fibrina y un desarre-

glo de los mecanismos de la coagulación.⁷ 47,50

El tipo IV o celular, esta reacción es conocida en forma de la respuesta tuberculina. Esta mediado por un linfocito inmunológico y no se ha visto que esten involucrados los anticuerpos.⁷

I.- ENZIMAS PROTEOLITICAS DEL BACILUS SUBTILIS.

Las enzimas proteolíticas derivadas del *Bacillus subtilis* son conocidas por ser irritantes primarios de la piel y del tracto respiratorio y han causado alergia en este último con reacción de broncoespasmo. 15, 31, 38, 49, 52, 53, 54

Flindt, Pepys y colaboradores y Wüthrich Ott, fueron los primeros en describir las reacciones patológicas del aparato respiratorio como resultado de la exposición con las enzimas proteolíticas del *B. subtilis* en las industrias de los detergentes. Posteriormente las lesiones dérmicas causadas por el contacto con estas enzimas han sido descritas y estudiadas por diferentes autores.

Las enzimas subtilisininas, son producidas por la fermentación de organismos no patógenos que habitan en el suelo, de la especie *Bacillus subtilis*¹⁷ y constituyen un grupo de enzimas proteolíticas proteinasas alcalinas. Se han aislado de este grupo tres enzimas puras: la Subtilisina A o la Subtilisina Carlsber, la subtilisina B o la Novo y la Subtilisina BPN', las dos últimas parecen ser idénticas. 21, 23, 29, 47, 56

Las enzimas por sus propiedades proteolíticas tienen muchas aplicaciones: como son: en la preparación de alimentos, forma parte de los ingredientes de la salsa de soya, se utiliza en la maduración de los quesos, como ablandadores de la carne, para producir pan y vino, son usadas en la industria de la curtiduría, en la obtención de la levadura, en la industria cervecera, mezcladas con enzimas amilíticas se utilizan para la limpieza en seco y con aplicaciones medicinales como auxiliares de la digestión. 17, 36, 37

Existen miles de tipos de enzimas en la naturaleza y cientos de ellas han sido estudiadas, entre las más conocidas está la proteasa y la amilasa.

Las enzimas son proteínas químicas naturales que pueden dar reacciones químicas al contacto con la materia orgánica.⁵⁶

Las subtilisininas son proteínas con peso molecular de 27 000 a 28 000¹⁷, se encuentran en la forma de polvo de color blanco, con olor característico, descrito como semejante a la levadura o a la avena, son hidrosolubles.^{4, 17}

Las temperaturas óptimas para la actividad de las enzimas es de 90° a 150° F, son más activas a un pH de 6.0 a 9.5, a temperaturas por arriba de éstas, de las mencionadas y los extremos de las cifras del pH, la actividad de las enzimas se ve inhibida.¹⁷

Las enzimas producen una bio-catálisis, que consiste en partir la cadena de la proteína en partes más pequeñas, lo que produce peptonas solubles. Es así como actúan al romper las moléculas grandes de las manchas de proteínas y carbohidratos en las telas (manchas de sangre, de hierba, de chocolate, etc.), el material fragmentado puede ser removido por la acción de los detergentes.^{17, 18}

La razón de la actividad catalítica de las enzimas y de la acción específica biocatalítica está dada por la configuración estructural. En algunos casos, ciertos agentes no proteicos llamados co-efactores están presentes antes de que la enzima se active. A diferencia de algunos catalíticos inorgánicos, las enzimas sólo promueven unas pocas reacciones específicas.⁵⁶

Todas las enzimas son proteínas complejas que contienen 20 aminoácidos diferentes, se ha determinado la secuencia de los aminoácidos.⁴²

La subtilisina Carlsberg consta de una sola cadena simple de 274 aminoácidos y la subtilisina BPN' su cadena tiene 84 aminoácidos diferentes y un residuo.⁴² Dentro de las subtilisininas hay distintas repeticiones en la secuencia, esto sugiere que la proteína puede haberse desprendido de una cadena péptida corta y la unión de otras va alargando la cadena. Las subtilisininas difieren de otras

proteinasas por su estructura, pero se parecen a las enzimas animales porque comparten varias propiedades, como es que son inhibidas por el isopropil-fluorofosfato.⁴²

Las propiedades enzimáticas de las subtilisinas son iguales pero difieren en relación a su estructura debido a que existen más de 80 posiciones diferentes de sus aminoácidos, en la secuencia de su cadena.^{13, 18, 29, 42}

Se ha observado que las subtilisinas y las proteinasas de origen pancreático evolucionan de un precursor común en relación a su estructura química.⁴²

El conocimiento de la secuencia completa de la tripsina y la quimiotripsina y en forma parcial de la quimiotripsina B, indica que todas las enzimas evolucionan de un precursor común.⁴²

Debido a la diferencia estructural de las enzimas proteolíticas del *Bacillus subtilis*, no muestran reacciones serológicas cruzadas, por lo que debe ser considerada las interpretaciones de las reacciones alérgicas.¹¹

Los surfactantes aniónicos y no-aniónicos son compatibles con las enzimas, pero no así los surfactantes catiónicos. Los agentes blanqueadores clorados como el hipoclorito de sodio son incompatibles, debido a que interfieren con la actividad de la enzima, en ciertos detergentes alcalinos como los boratos, silicatos, fosfatos y polifosfatos se debe de tratar de mantener el pH inferior a 10 para proteger la actividad de la enzima.^{40, 56} Bajo condiciones de humedad relativa alta se hidroliza lentamente y pierde su actividad.¹⁷

Las unidades que son usadas para medir la actividad y el tipo de acción de las enzimas incluyen la Unidad de la Hemoglobina, (H.U.) que indica la habilidad para hacer soluble la hemoglobina, la Unidad de solubilidad de la Caseína (C.S.U.) se refiere a la habilidad de disolver la caseína.⁵⁶

Se ha reportado el uso de la NN-dimetilcassina para la determinación de las enzimas proteolíticas que pudieran quedar en las ropas lavadas con estos detergentes "biológicos" y en las muestras tomadas del ambiente contaminado por estas enzimas.^{13, 29}

La concentración máxima permitida para la enzima proteolítica del *Bacillus subtilis* con 100% de pureza en su forma cristalina es de 3 ug/m^3 de acuerdo con la Conferencia Americana de Higienista-Industrial del Gobierno de Estados Unidos, 1972, para 8 hrs de exposición diaria en semana de 40 hrs.⁴⁹

II.- LOS DETERGENTES BIOLÓGICOS .

El término general "detergente" proviene del latín Detergere que significa "quitar fregando", se aplica a todos los compuestos sintéticos para el lavado de ropas, originalmente se aplicó solamente a los jabones hechos de sebo natural y aceite.⁴⁰

Estos compuestos sintéticos tienen la ventaja de poder hacer espuma en aguas que contienen sales de calcio y magnesio, lo que no pueden hacer los jabones ordinarios.²⁵

La fabricación de los detergentes caseros se ha venido mejorando continuamente, una de las mejoras fue la agregación de pequeñas cantidades de enzimas derivadas del Bacillus subtilis a la fórmula de los detergentes en polvo, con resultados satisfactorios en la eficacia para desmanchar las ropas.

La idea de usar las enzimas en los productos de lavado se patentó en 1913 por Alemania, incluyendo el uso de los extractos del páncreas con la finalidad de remover las manchas en las telas.⁵⁶

Los avances de la tecnología biomédica en la producción de microorganismos y sus productos ha favorecido el incremento en las aplicaciones industriales de los metabolitos y particularmente de las enzimas proteolíticas.¹⁶ Las proteinasas alcalinas son las que más se usan en los detergentes "biológicos" y han creado problemas de salud en los trabajadores cuando se agregaron estas enzimas a la fórmula de los detergentes.

En algunos países exigen que los detergentes sean "biológicamente" degradables porque de otra manera la espuma y los fosfatos contaminan el agua en los ríos.²⁵

La LD 50 de los detergentes enzimáticos en ratas es de 5 gr/Kg de peso, este valor es igual para los detergentes sin enzimas.⁵⁶

Las enzimas son relativamente infectivas para la limpieza de

la ropa en general, cuando son usadas solas, pero cuando se combinan con los surfactantes compatibles o con los detergentes aumenta el poder de remover las manchas, sobre todo el de tipo proteico.

La fabricación del compuesto de detergente se reduce a una simple formulación en la que las materias primas son balanceadas y mezcladas en un procedimiento esencialmente físico.

Fundamentalmente el procedimiento de fabricación del detergente consiste en mezclar los ingredientes en base húmeda (60% de sólidos) y por efecto de evaporación instantánea, la mezcla se seca para posteriormente acondicionarla físicamente y envasarla.

La fórmula básica de los detergentes biológicos es similar a la de los detergentes no "biológicos" que se habían usado anteriormente.

Los materiales básicos que se emplean en la formulación de un detergente "biológico" son:

COMPONENTE	PORCENTAJE APROXIMADO
Dodecil Benceno	19 a 25%
Sulfatos	0 a 25%
Blanqueadores ópticos	0.15%
Silicatos de sodio	3.5 a 7.5 %
Sulfato de sodio	hasta 45%
Sulfito de sodio	hasta 6%
Colorantes	hasta 2%
Perfumes	0.1 a 0.2%
Enzimas	hasta 0.5%
Carboxi metil celulosa	hasta 0.25%
Toluen sulfato de sodio	Hasta 0.5%

Nota: los componentes y los porcentajes de éstos, los proporcionó la empresa Colgate Palmolive S.A.

La descripción del proceso que a continuación se hace mención

se refiere al que se realiza en la empresa Colgate Palmolive S.A.

El procedimiento de formulación propiamente dicho consiste fundamentalmente en mezclar en base húmeda los ingredientes antes indicados en las cantidades adecuadas en un tanque en el que se homogenizan para que una vez conseguido ésto, sean enviados a un secador directo, en el que a la vez de eliminar la humedad se pulverizan.

El producto seco es almacenado en tolvas de donde se alimenta a equipos de dosificación automática en los que se les adicionan los ingredientes menores entre los que se encuentran las enzimas proteolíticas. Las enzimas que se adicionan en la operación de dosificación aludida, se encuentran diluidas con tripolifosfato de sodio a una concentración de 120 000 Us delf.

El material mezclado, es tamizado y transportado por medio de carros-tolva, a las máquinas de dosificación, que alimentan las máquinas llenadoras automáticas en donde el producto se envasa en bolsas de polietileno.

Por su parte, las enzimas proteolíticas que se adicionan por las máquinas de dosificación automática previamente reciben un tratamiento de dilución.

El proceso descrito en líneas anteriores y los componentes son similares a los reportados en la literatura.^{24, 30} La preparación de los detergentes líquidos es relativamente simple, la materia prima se mezcla en los tanques con disolventes orgánicos (alcoholes), germicidas (hexaclorofeno) y colorantes. Otros agentes de limpieza doméstica son similares en la fórmula básica.⁴⁰

La alcalasa es un fino polvo que contiene aproximadamente 60% de sulfato de sodio, 5% de clorhidrato de sodio y 35% de material orgánico del cual 5 a 10% es enzima, esto se mezcla con agua y se rocía al trifosfato de sodio, el resultado es un "complejo" que contiene 4% w/w de alcalasa, se almacena y posteriormente se mez--

cla con los detergentes, el producto final contiene cerca del 5% del "complejo".³⁶

Los preparados comerciales enzimáticos para la manufactura de los detergentes suministran las siguientes concentraciones: de 5 a 15% de subtilisin, ^{36, 47} un pequeño número de esporas viables, ³⁸ se han encontrado al producto final, no más de 50 esporas/gr. cantidad que es baja en comparación a las encontradas en alimentos en polvo, amilasa, proteínas no enzimáticas y sales inorgánicas. El producto final puede contener entre 0.1% a 1% de material enzimático, esto depende de la marca y tipo de los detergentes.⁴⁷

La exposición ocurre en los trabajadores que manejan los tambores o sacos de las enzimas durante la preparación y empaque de los polvos y durante su industrialización y raramente en el consumidor.^{19, 25, 37, 49, 54, 56, 57}

Cuando se utiliza el detergente biológico y se diluye en el agua los niveles de la actividad enzimática es de una parte por millón o menos.⁵⁷

Puede permanecer una cantidad muy pequeña de enzimas en las ropas después de haber sido lavadas, enjuagadas y secadas.⁵⁷

III.- ASMA DE TRABAJO POR ENZIMAS PROTEOLITICAS
DEL BACILUS SUBTILIS.

Según la experiencia expresada en la literatura mundial es definitivo que la inhalación de preparaciones enzimáticas del *Bacillus subtilis* (Alcalasa y Mazatasa) en polvo usadas en las fábricas de detergentes, han causado enfermedad pulmonar alérgica, Asma y ésta deber ser catalogada como Asma de Trabajo, pues el cuadro clínico responde a la definición de asma (The Ciba Foundation Guest Symposium 1959) y ocurre solamente en trabajadores de la industria de detergentes. Se observa que esta asma está mediada por respuestas de tipo I y tipo III de Gell y Coombs.

CUADRO CLINICO.

Es notorio que los cuadros de asma producidos por la inhalación de estas enzimas, como se ha informado en la literatura, aparece uno o dos años después de iniciarse el uso de las subtilisinas.^{15, 23} El broncoespasmo puede ser de presentación inmediata, a la media hora; tardía a las seis horas o más, o bien presentarse durante la noche después de la exposición^{21, 34, 37} e incluso hay combinaciones de estas variantes en un mismo enfermo.²³ Al principio son síntomas de vías respiratorias superiores como prurito y obstrucción nasal, rinorrea acuosa abundante, estornudos, irritación de faringe, prurito ocular y epifora. Posteriormente se presentan los síntomas de vías respiratorias inferiores, tos por accesos con esputo mucoso escaso, sensación de opresión retroesternal, crisis de disnea paroxística, estertores silbantes. Los síntomas en ojos son menos comunes. Estos episodios pueden ser transitorios o bien persisten por un tiempo prolongado (1 a 2 semanas).

Durante el episodio se observa la mucosa nasal enrojecida e

inflamada y el exámen de los pulmones revelan estertores roncantes y silbantes. Las reacciones asmáticas inmediatas o de tipo tardío se ha comprobado la relación de la exposición a las enzimas con el desarrollo de estas reacciones.

La aplicación tópica de la enzima no produce sensibilización celular por lo que la reacción o lesiones dérmicas son debido a efecto irritativo.⁵³ Comprobado por las reacciones irritativas que mostraron los trabajadores en la piel, especialmente en la piel de las muñecas, cuello, manos y frente sobre todo cuando la piel estaba húmeda, también se vió irritación alrededor de las uñas, cuando las manos estuvieron en contacto a altas concentraciones de enzimas, algunos desarrollaron ulceraciones bajo las uñas, que desaparecieron con la protección de las manos.

Se reportó un caso de que un trabajador desarrollo un rash en el cuerpo, un mes después de haber iniciado la exposición a las enzimas.

En todos los trabajadores los síntomas desaparecen al cesar la exposición, durante los días de descanso o durante el período vacacional, observaciones de algunos autores.²³

ANATOMIA PATOLOGICA.

Se debe considerar que las subtilisinas son enzimas proteolíticas potentes y que la proteólisis directa de la mucosa del aparato respiratorio puede ocurrir, sin embargo los voluntarios no expuestos anteriormente a estas enzimas, no experimentaron molestias ni anomalías objetivas seguida de la inhalación de enzimas a una concentración de la solución de 1 mg/ml y de 10mg/ml.

Las crisis de disnea paroxística no se ha comprobado que produzcan lesiones pulmonares permanentes en el ser humano y sólo en el animal expuesto a la enzima en el laboratorio se ha descrito patología pulmonar.⁴⁹

Se ha podido producir en animales de experimentación daño agudo en los pulmones, con sangrado intra-alveolar con la primera exposición a concentraciones elevadas de enzimas, esto está dado probablemente por la actividad proteolítica de la enzima en la mucosa húmeda del tracto respiratorio.²⁰

A una sola exposición de enzimas proteolíticas por inhalación en aerosol o por instilación intratraqueal a marmotas provocó una hemorragia masiva pulmonar dentro de la primera semana.

De los 46 animales expuestos, 8 murieron por esta hemorragia, el resto mostró una recuperación desigual, pero no se vió una enfermedad pulmonar residual a las 6 semanas después de la exposición. Las lesiones que se observaron en bronquios fueron, hemorragia en su luz sin daño del epitelio y en los alveolos hemorragia en sus paredes y en la luz, estos cambios se observaron dentro de las primeras 48 hrs., después hubo infiltración de leucocitos polimorfonucleares y macrófagos.²⁰

Los estudios realizados en cobayos tratados previamente con inyecciones intradérmicas de preparaciones con enzimas mostraron como resultado de la exposición a través de la inhalación de las enzimas hemorragia masiva pulmonar y edema durante los primeros o cuatro días después de la exposición y estuvo ausente a los 16 días posteriores a la exposición.⁵⁴

PRUEBAS CUTANEAS.

Se realizan bajo la orientación clínica con objeto de seleccionar él o los posibles alérgenos desencadenantes, y para ratificar o descubrir los sujetos atópicos. Después de la inyección epidérmica del antígeno preparado se observa la respuesta inmediata o tardía, que consiste en la formación de una zona de eritema y pápula de dimensiones variables.²²

La heterogenicidad de las preparaciones de enzimas proteolíticas del *Bacillus subtilis* se debe considerar en la interpretación de reacciones cutáneas alérgicas, debido a que no hay reacciones cruzadas entre la subtilisina A y la subtilisina B.¹¹

El síndrome asmático se asocia con pruebas positivas dérmicas (intradérmicas y "pinchazo") a los extractos de las enzimas. Las pruebas cutáneas positivas de tipo inmediato indican anticuerpos reagínicos y cuando la respuesta es tardía está mediada por anticuerpos de la clase de precipitinas, esta reacción es dos veces más frecuente en los sujetos no atópicos. La reacción dérmica mediada por la reagina que correspondería a la hipersensibilidad tipo I, estuvo presente en los trabajadores expuestos, pero no en los sujetos de control y la reacción inmediata mostró ser dos veces más común entre los trabajadores atópicos.^{37, 38, 45}

No se ha observado una correlación significativa entre la reacción cutánea inmediata para las enzimas y el asma de tipo inmediata o tardía,³⁷ pero hay una gran asociación significativa entre los individuos con síntomas y la reacción cutánea positiva para las enzimas proteolíticas.

La alta frecuencia de la reacción cutánea a las enzimas entre los trabajadores expuestos en contra con las reacciones raras de los trabajadores no expuestos, indican una sensibilización relacionada a la exposición industrial.³⁰

Las reacciones cutáneas, con el método de "piquete", con respuesta inmediata y a las 5 hrs. para las enzimas no son significativamente más frecuentes en los sujetos sintomáticos que en los asintomáticos.³³

Las reacciones dérmicas inmediatas para las enzimas del *Bacillus subtilis* se han demostrado en una proporción de trabajadores con síntomas y son menos frecuentes en trabajadores asintomáticos y en sujetos de control. Se ha podido transferir la sensibilidad

dérmica a primates y a humanos.^{10, 53}

Los individuos que tuvieron la prueba cutánea "pinchazo" negativa se les observó una preponderancia a desarrollar síntomas de tipo irritativo en la piel y en los que esta prueba cutánea fue positiva tuvieron una preponderancia a tener síntomas del aparato respiratorio.²⁴

RESPUESTA DEL ATOPICO A LA EXPOSICION DE LAS SUTILISINAS.

Las personas con síntomas alérgicos anteriores al contacto ocupacional con las enzimas, corren mayor riesgo de desarrollar síntomas provocados por las enzimas, que las personas sin este antecedente de alergia.^{21, 22} La relación entre la estigma alérgica y los síntomas provocados por las enzimas fué más pronunciado en el aparato respiratorio que en la piel.

No hay una diferencia significativa en la frecuencia de los síntomas provocados por las enzimas en la piel entre los sujetos atópicos y no atópicos.³⁷

Un grado de atopia muy alto produce una reacción de positividad intensa en las pruebas de provocación inhalatoria y probablemente pasajera, en tanto que un grado bajo de atopia produce una reacción pequeña, pero con seguridad más prolongada.²¹

El sujeto atópico se sensibiliza fácilmente a los alérgenos comunes en una exposición ordinaria.^{22, 23}

DETERMINACION DE INMUNOGLOBULINAS.

Cuando el anticuerpo IgE se eleva al doble o al triple de lo normal señala la participación alérgica en el proceso como respuesta de tipo inmediato.^{22, 36}

El sujeto atópico al sensibilizarse se producen anticuerpos de la clase reáginicos y la reacción alérgica es de tipo I, pero

también el atópico puede desarrollar precipitinas y tener una reacción dual alérgica del tipo III y/o la reacción de tipo I. En sujetos no atópicos expuestos a las enzimas forma anticuerpos de la clase de las precipitinas y la reacción alérgica es de tipo III.

Se han demostrado anticuerpos específicos IgG circulantes contra las enzimas proteolíticas.¹⁰

Las precipitinas séricas han llamado la atención ya que se sabe el papel que juegan en la patogénesis de las lesiones inflamatorias de los alveolos y bronquios originadas por los polvos orgánicos, sin embargo, su importancia en la enfermedad causada por las subtilisinias no está bien claro.¹⁶

En sus reportes Franz, demuestra precipitinas tanto en los trabajadores con pruebas dérmicas negativas como positivas y en individuos que no tenían el antecedente de exposición a las enzimas.

Las precipitinas no específicas pueden estar presentes en los trabajadores expuestos sintomáticos o asintomáticos (How y Cambridge 1971).³⁷

Los anticuerpos precipitinas, contra las enzimas se demostró en el suero de varios trabajadores, pero esta proporción no fue muy alta en comparación con los sujetos normales del grupo control
23

No se demostraron precipitinas en los sueros de 19 personas expuestas a la subtilisina B.¹⁶

En otro estudio las pruebas serológicas demostraron la presencia del anticuerpo IgG para la proteasa, con títulos altos en trabajadores con reacciones dérmicas positivas y con síntomas respiratorios causados por la exposición de las enzimas.

De 45 sueros analizados, en cinco se encontraron anticuerpos IgG contra la subtilisina A de un preparado comercial de enzimas "alcalasa".²³

En el estudio de Berson, de 22 trabajadores expuestos a la en

zima, en 19 se demostraron anticuerpos circulantes para los componentes de la enzima Carlsber y Novo, no se demostró este anticuerpo en los sujetos de control.⁴

Una mínima parte de esta sensibilización está mediada por anticuerpos reagénicos como se demuestra por la transferencia pasiva y por la respuesta inmediata observada en las pruebas de provocación inhalatorias.

Belin encontró anticuerpos específicos IgE en sus pacientes y Berson anticuerpos IgG. El hecho de que las reacciones de precipitación fueran producidas por la combinación de las enzimas con las macroglobulinas alfa y de antitripsinas alfa en el suero de los sujetos, obscurecieron por un tiempo la presencia de anticuerpos específicos inmunológicos, excepto el IgE.³⁹

La prueba de "radioalergosorbent" cuantificó el anticuerpo IgE cuyos niveles estuvieron más altos en los trabajadores con pruebas dérmicas de "pinchazo" positivas en comparación con los consumidores.³⁹ El grado de exposición sugiere que estimula la producción de anticuerpos IgE.

La presencia de anticuerpos específicos, menos el IgE se han reportado por Person y Col. (1971) en las inmunoglobulinas IgG e IgA contra las enzimas subtilisinas. En ningún consumidor se ha encontrado estos anticuerpos.

Los anticuerpos contra los antígenos heterogenéticos de las bacterias Gram positivas como el *Stafilococcus aureus* y del *Bacillus* han sido reportados en suero humano normal, algunos son de reacción amplia y otros específicos, Chorpennig y Dodd 1966.

La deficiencia de la alfa 1 antitripsina representa una condición, la cual es asociada con un incremento de riesgo de enfermedad relacionada a las enzimas.³⁰

Las reacciones positivas a las pruebas inmunológicas conven--

cionales en los trabajadores expuestos a las subtilisinan indican que las enzimas tienen una limitada capacidad antigénica en el hombre.⁵³

Se ha observado que la exposición a la enzima eleva los niveles de histamina y es la causante de los efectos tóxicos de la enzima, ésta se encuentra más elevada en los pulmones de los cobayos expuestos a las enzimas.^{53, 54, 55}

PRUEBAS DE FUNCION PULMONAR.

El espasmo de las vías aéreas durante las crisis asmáticas originan alteraciones funcionales respiratorias, principalmente la mecánica respiratoria, con disminución de la distensibilidad pulmonar dinámica, de la capacidad vital y de la velocidad del flujo espiratorio medio, en muchos casos se puede observar aumento de la resistencia en las vías centrales.²²

Las pruebas de función pulmonar demuestran la obstrucción generalizada de las vías respiratorias y ocasionalmente otras alteraciones, el intercambio gaseoso demuestra ventilación irregular atribuible al broncoespasmo que puede a su vez producir hipoxemia leve, que desaparece al corregirse la distribución del volumen ventilatorio. Al parecer estas alteraciones son reversibles y vuelven a la normalidad cuando la exposición se elimina o se reduce.^{21, 22}

Newhouse y col. han observado la presencia de signos de obstrucción de las vías aéreas durante el turno de trabajo entre los individuos sensibilizados a las enzimas, pero en exámenes repetidos, no se encontró persistencia de las alteraciones de la capacidad ventilatoria.

Se ha demostrado obstrucción bronquial con una proporción significativamente alta en el grupo de trabajadores sensibilizados y éstos también tuvieron caída de la velocidad del flujo espiratorio

forzado durante el turno de trabajo en comparación con los trabajadores no sensibilizados o sin síntomas.

Los sujetos que tienen pruebas dérmicas positivas muestran disminución en la velocidad del flujo del aire espirado en comparación con aquellos con respuesta negativa.⁴⁵

Se ha reportado mejoría de las alteraciones de la función pulmonar cuando cesa la exposición, ya sea por control de los polvos enzimáticos o por cambio del personal a otro puesto exento de la exposición.⁴⁶

Greenberg en su estudio encontró en la revisión de trabajadores por medio de las pruebas funcionales respiratorias, que uno mejoraron regresando a las cifras normales, pero otros evolucionaron en forma insatisfactoria, empeorando en relación a un estudio previo realizado 6 meses antes.²⁴

PRUEBAS DE PROVOCACION INHALATORIA.

Se ha desarrollado una prueba de provocación inhalatoria, en la que se expone en un medio confinado al enfermo que refiere crisis de asma al polvo de la enzima, para demostrar que ésta es la causante del broncoespasmo. La respuesta a la inhalación de las subtilisinias puede ser inmediata, tardía o hasta nocturna.^{10, 21, 38}

Se realizan cuando el cuadro clínico sugiere el posible alérgeno y después de realizadas las pruebas cutáneas, éstas pruebas se deben realizar en un hospital y bajo estricto control médico y disponiendo de un equipo de emergencia, incluyendo un resucitador.

ESTUDIOS RADIOGRAFICOS.

La radiografía simple de tórax fué normal en los individuos expuestos.

EXAMENES DE LABORATORIO.

La biometría hemática cuando reporta cifras mayores del 10 o 15 por ciento de eosinófilos hacen sospechar un fondo alérgico en el padecimiento.²¹

Ha sido considerada la posibilidad de participación de quinina plásmática en la reacción inflamatoria del aparato respiratorio. La formación de la quinina por la alcalasa activa la calicreína, que podría ser la causante del enrojecimiento de la cara durante "el broncoespasmo, la liberación de esta sustancia vasoactiva puede ocurrir independientemente de la reacción antígeno-anticuerpo."²⁶

Las enzimas del *Bacillus subtilis* pueden tener un efecto inflamatorio directo en el tejido, apoyado por la observación de que la subtilopectida A libera quinina del plasma humano.⁴⁸

Se ha reportado que el *Bacillus subtilis* se desarrolla en la paja de la región montañosa de Nueva Guinea, y sus enzimas tienen su poder proteolítico, por lo que se puede convertir en una fuente más de contaminación.⁴⁸

IV .- JUSTIFICACION.

Después de haber revisado los reportes que se han publicado con respecto al Asma Bronquial producida por las enzimas proteolíticas del *Bacillus subtilis* en los trabajadores expuestos a éstas enzimas, se vió la importancia de realizar una investigación que nos proporcionara la información acerca de la frecuencia de casos que se han estudiado hasta ahora en la Jefatura de Medicina del Trabajo, otro punto de importancia es el ver la evolución que ha seguido el asma, tanto en los individuos atópicos como en los no atópicos y compararla con el pronóstico y evolución que se ha reportado en la literatura médica, la cual informa que quitando el factor etiológico, ya sea por el mejoramiento del control de los polvos de los detergentes que contienen estas enzimas con medidas de Higiene Industrial o bien evitando la exposición a las enzimas por medio de un cambio de puesto, el problema es resuelto.

V.- MATERIAL Y METODO.

En la Jefatura de Medicina del Trabajo se reciben los pacientes enviados de las clínicas del Valle de México, para que se ratifique o rectifique el diagnóstico de Asma Bronquial por enzimas proteolíticas del Bacillus subtilis, para que se complete el estudio o bien para que se les estudio y se llegue al diagnóstico y manejo de los mismos.

Se procedió a la revisión de los expedientes del archivo de la consulta externa del Servicio de Neumología de la Jefatura de Medicina del Trabajo, para reunir los casos con este diagnóstico. Se localizaron veintinueve casos con el diagnóstico de Asma Bronquial por enzimas proteolíticas del Bacillus subtilis.

Posteriormente se realizó una entrevista para la obtención de datos en relación a los antecedentes alérgicos tanto familiares como personales, hábito tabáquico, condiciones de exposición a las enzimas proteolíticas y si ésta aun persiste, sobre la evolución clínica del asma, se realizó la exploración física completa al final de la entrevista. A continuación se transcribe el cuestionario en que se baso el interrogatorio.

Cuestionario

Nombre: _____ No. de afiliación _____
 Empresa: _____ Fecha de ingreso: _____
 Edad: _____ Sexo: _____ Antecedentes alérgicos familiares _____
 Antecedentes alérgicos personales _____ Patología previa en aparato respiratorio _____
 Tabaquismo _____ tiempo _____ frecuencia _____
 Area de trabajo _____ Puestos anteriores _____
 Exposición en estos puestos: _____ Exposición a las enzimas _____
 continua _____ discontinua _____ por cuanto tiempo _____

Area de trabajo actual _____, puesto actual _____ Exposición en éste _____ duración de la jornada _____

CUADRO CLINICO

Periodo de latencia _____ ¿ la crisis se presenta en la hora de trabajo? _____ o en el hogar _____ ¿ la instalación es? brusca _____ gradual _____ insidiosa _____. Sintomatología de tipo irritativo del aparato respiratorio _____ Tos: tosidas aisladas _____ por accesos _____ seca _____ cianozante _____ emetizante _____ Espujo: mucoso _____ mucohialino _____ mucopurulento _____ hemoptoico _____. Disnea de esfuerzo: pequeños _____ medianos _____ grandes _____ paroxística _____. Opresión retroesternal _____ Dolor en cara anterior de torax _____ en la cara posterior _____. Estertores roncantes _____ silbantes _____. Fiebre _____ adinamia _____ astenia _____ ataque al estado general _____. Sintomatología en la piel _____ cara, _____ manos _____ brazos _____ uñas _____. Duración del cuadro asmático _____ la remisión fué espontánea _____ o con tratamiento _____. frecuencia de las crisis al inicio de la enfermedad _____ y en la actualidad _____.

EXPLORACION FISICA

Po. _____ FR _____ TA _____ Forma del torax _____ movimientos respiratorios _____ transmisión de la voz _____ ruidos respiratorios _____ estertores silbantes _____ crepitantes _____ otros datos _____

LABORATORIO

Biometría hemática: Hb _____ Hto _____ CMGH _____ leucocitos _____ eosinófilos _____.

Mantoux _____ Inmunoglobulinas IGE _____ Pruebas dérmicas _____ a que alergenos _____ Prueba de provocación inhalatoria _____.

RADIOGRAFIAS

Placa de torax: normal _____ aumento de la trama vascular _____ engro-

samiento septal difuso ____ otras opacidades _____ abombamiento del arco pulmonar ____ Signos de distensión: herniaciones torax en tonel ____ hemidiafragmas abatidos ____ aumento del tamaño de los espacios intercostales ____ . Otros _____ .

RESULTADO DE LAS PRUEBAS DE FUNCION RESPIRATORIA:

C.V., V.F. Max.E., V.F. Med. E., Pa de O₂, Pa de CO₂.

También se les realizó biometría hemática completa, estudio radiográfico de torax en PA, oblicua derecha anterior con esofagograma y oblicua izquierda anterior.

A los pacientes a quienes no se les habían realizado las pruebas dérmicas, con la finalidad de descubrir el factor atopia, se enviaron al Hospital General del Centro Médico Nacional o al Centro Médico la Raza del IMSS. para que se les realizaran, así como la determinación de la reagina IGE. Las pruebas de función pulmonar se realizaron en el Departamento de Fisiología Cardiopulmonar del Hospital de Cardiología y Neumología del C.M.N.

VI .- R E S U L T A D O S .

El número de casos con el diagnóstico de Asma Bronquial por enzimas proteolíticas que se encontró fue de veintiuno. De los cuales quince pertenecen a la empresa Colgate Palmolive y seis a Procter y Gamble de México S.A.'

La edad promedio de los pacientes fue de 45.8 años. Se encontró que el hábito tabáquico existía o era positivo en el 80.95% de estos pacientes. Solamente en un trabajador se encontró el antecedente positivo de alergia entre sus familiares. El promedio de años que tenían estos trabajadores en contacto con detergentes fue de 19.6 años, solo un trabajador dejó de trabajar en su empresa desde 1977, el resto continúa laborando en la misma empresa.

Permanecen expuestos a la subtilisinás seis trabajadores, el resto dejó de exponerse después de que se hizo el diagnóstico, debido a que se les cambió a un puesto en donde no existe esta exposición, a los seis trabajadores que siguen aún exponiéndose, se intentó cambiarlos pero no aceptaron porque perdían su escalafón dentro de la empresa.

El promedio de tiempo en que se presentó la enfermedad después de la exposición fué de 3.5 años y se vió que varío de uno a seis años.

A los 14 trabajadores se les realizaron las pruebas dérmicas utilizando la batería estandar de los alérgenos comunes, de los cuales resultaron positivos a estos alérgenos once casos y negativos tres, como se puede observar en el cuadro I.'

En cuatro casos se realizaron pruebas dérmicas utilizando la enzima, obteniéndose dos respuestas positivas y dos negativas como se ve en el cuadro II.'

CUADRO I

CASO	LATENCIA (años)	ATOPIA	PRUEBA DERMICA	PRUEBA DE PROVOCACION INHALATORIA
1	5	(-)	(-)	(-)
2	5	(+)	(+)	no se hizo
3	1	(-)	(-)	(+)
4	5	(+)	(+)	(+)
5	4	(-)	no se hizo	no se hizo
6	4	(-)	no se hizo	(+)
7	5	(+)	(+)	no inmediata
8	1	(-)	no se hizo	(-)
9	2	(+)	(+)	(+)
10	1	(+)	(+)	(+)
11	2	(-)	(-)	no se hizo
12	1	(+)	no se hizo	no se hizo
13	4	(+)	(+)	(+)
14	5	(-)	no se hizo	no se hizo
15	6	(+)	no se hizo	(+)
16	2	(+)	(+)	(+)
17	4	(+)	(+)	(+)
18	2	(+)	(+)	(+)
19	1	(+)	(+)	no se hizo
20	4	(+)	(+)	(+)

CUADRO II

Prueba dérmica con la enzima proteolítica del *Bacillus subtilis*

CASO	RESULTADO
1	Negativo
2	Negativo*
10	Positivo a una dilución 1: 1000
12	Positivo a una dilución 1: 1000000

* La respuesta que presento se consideró de tipo irritativo.

Resultaron seatópicos trece trabajadores y no atópicos siete para concluir si un paciente es no atópico o bien atópico, se tomaron como base los antecedentes familiares y personales, las cifras de la reagina IGE, el resultado de las pruebas dérmicas y el porcentaje de eosinófilos. El caso número seis fue considerado como atópico negativo en base a los antecedentes personales y familiares y al porcentaje de eosinófilos, que no está elevado significativamente. El caso siete se consideró atópico en base al resultado positivo de las pruebas dérmicas a pesar de tener cifras normales de anticuerpos IGE. El caso 8 considerado no atópico basado en antecedentes familiares y personales. El caso 14 fue no atópico en base a antecedentes personales y familiares.

En catorce trabajadores se efectuaron pruebas de provocación inhalatoria, de los cuales once fueron francamente positiva, dos negativas (el caso 2 y 8) y uno que se reportó como no respuesta inmediata (caso número siete), como se puede ver en el cuadro I.

La sintomatología se presentó más frecuentemente durante el horario de trabajo y se refirió que se iniciaba al inicio de la jornada de trabajo o bien a la mitad de haberse iniciado, pero tam

CUADRO III

CASO	DISNEA PAROXISTICA	DISNEA GRANDES ESFUERZOS	DISNEA MEDIANOS ESFUERZOS
1	+	-	-
2	+	+	-
3	+	+	-
4	+	-	-
5	+	+	-
6	+	+	-
7	+	-	-
8	+	-	-
9	+	+	-
10	+	-	-
11	+	-	-
12	+	+	+
13	+	-	-
14	+	+	-
15	+	-	-
16	+	+	+
17	+	-	-
18	+	-	-
19	+	+	+
20	+	-	-
20	20	9	3

CUADRO III

CIANOSIS	OPRESION RETROESTERNAL	ESTERTORRS	
		SILBANTES	RONCANTES
-	+	+	+
-	-	+	-
-	+	+	-
+	-	+	-
+	+	+	+
+	-	+	+
-	-	+	-
-	+	+	-
-	-	+	-
-	+	+	-
-	+	+	-
+	-	+	+
-	+	+	-
-	-	+	-
-	-	+	-
-	-	+	-
-	-	+	-
-	-	+	-
-	-	+	-
-	-	+	-
-	-	+	-
-	+	+	+
4	8	20	5

bién se encontró que se llegó a presentar en su domicilio, aún en la hora de estar durmiendo.

En diecisiete trabajadores hubo el antecedente de que presentaron sintomatología en conjuntivas oculares, faringe y en vía respiratoria alta de tipo irritativo, como ardor en conjuntivas oculares, epífora, y obstrucción nasal en báscula, rinorrea, ardor o sensación de sequedad en la garganta, estornudos en salva, a la exposición de los polvos de detergentes "biológicos", representando un 89.47% de los 20 casos estudiados. El caso 21 sólo se pudo lograr obtener datos sobre el diagnóstico y la ficha de identificación.

La tos estuvo presente en dieciocho casos la cual fue por tosidas aisladas, por accesos y en dos casos fue de tipo emetizante. La expectoración se reportó en estos casos, siendo de aspecto mucohialino el más frecuente, seguido por el mucoso, mucopurulento y en cuatro casos se refirió de tipo hemoptóico.

La disnea paroxística así como los estertores silbantes auscibles a distancia se encontraron en todos los casos durante la crisis asmática, en nueve casos se refiere disnea de grandes esfuerzos tres de medianos esfuerzos, cuatro casos con cianosis durante la crisis; la opresión retrosternal estuvo presente en ocho casos, los estertores roncantes en cinco casos, solamente un paciente refirió fiebre de 39 grados, caso número 13, durante una crisis asmática, como se puede ver el cuadro III.

Se encontró sintomatología o signología dérmica en sólo tres casos (2, 3, y 8). En el caso dos estuvo localizada a manos y en el cuerpo, el caso tres en manos y en los brazos, el caso ocho en las manos, estos dos últimos sujetos son no atópicos, como se puede observar en el cuadro I.

La evolución que siguieron estos sujetos por datos del interrogatorio, se encontró que siete de los trabajadores refirieron mejo

ría (3,4,8,9,16,18, y 19), dos empeoramiento (10 y 12) de la enfermedad, uno con evolución estacionaria (1) y en diez no se logró precisar este dato, como se puede ver en el cuadro IV.

CUADRO IV

CASO	EVOLUCION DEL ASMA BRONQUIAL	
	AL INICIO	ACTUALMENTE
1	Esporádicas	Esporádicas
2	sin precisión	sin precisión
3	°/ 15 días	asintomático
4	3 al año	asintomático
5	sin precisión	sin precisión
6	sin precisión	sin precisión
7	2 al mes	sin precisión
8	sin precisión	asintomático
9	uno por semana	una por año.
10	una °/ 2 meses	4 por mes
11	sin precisión	sin precisión
12	tres al año	de 1 a 3 por semana
13	una por semana	sin precisión
14	sin precisión	dos por mes
15	sin precisión	sin precisión
16	sin precisión	asintomático
17	sin precisión	sin precisión
18	7 en 5 años	asintomático desde hace 2 años
19	sin precisión	mejoría en los últimos 3 años.
20	sin precisión	sin precisión

De la exploración física se encontró que los casos 3 y 4 tuvieron cifras de tensión arterial elevada, como se puede observar en el cuadro V, el cual comprende los datos de la exploración física; la frecuencia cardiaca con cifras dentro de la normalidad en los 20 casos, la frecuencia respiratoria normal en 18 casos, se encontró alta en el caso 6 y 7. En cuanto a la forma del tórax, solamente en dos casos se observó tórax tendiente a la forma de tonel, casos 6 y 9. Los movimientos, como los ruidos respiratorios estuvieron disminuidos en los casos 1,6,9,y 18. A la auscultación del tórax en el caso 3 se escucharon estertores silbantes, en el caso 9 estertores bronquiales, en el caso 12 estertores silbante y roncantes y con aumento de la espiración, y en el caso 18 estertores subcrepitantes. En el caso 2 se observó descamación de la piel en la región escapular derecha, en el caso 18 mucosa nasal hiperémica e hipertrofia de cornetes, en el resto se encontró faringe hiperémica y/o congestiva.

En el estudio radiográfico en 17 casos o sea el 85% se reportó aumento de la trama vascular a excepción de los casos 5,19 y 20 que no la presentaron y se reportó engrosamiento septal difuso. En once casos existe rectificación del arco de la pulmonar que representa un 55 % en los casos 4,5,6,7,8,10,11,12,15,16 y 18. Datos de aterosclerosis como, aorta desenrollada y opaca, ateroma en botón aórtico, abombamiento del botón aórtico, se encontró en diez casos representando un 50% de los 20 casos, y éstos fueron: 1,4,5,6,8,9, 10,12,16 y 20. El engrosamiento septal difuso se reportó en los casos 3,5,7,9,10,13,16,19 y 20 representando un 45% de los 20 casos. En los casos 5,10,13,14, 18 y 20 se encontró tórax en forma de campana representando un 30%. En el caso 4 se observó dilatación del ventrículo derecho, hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo. En el caso 9 atelectasias laminares en lóbulos inferiores y ateroma en botón aórtico. En el caso 10 cardiomegalia grado I y dig

CUADRO V

CASO	SIGNOS VITALES			FORMA DEL TORAX	MOVIMIENTOS RESPIRATORIOS
	TA	FC	FR		
1	N	N	N	N	D
2	-	N	N	N	N
3	A	N	N	N	N
4	A	N	N	N	N
5	N	N	N	N	N
6	N	N	A	Tonel	D
7	-	N	A	N	N
8	-	N	N	N	N
9	-	N	N	Tonel	D
10	N	N	N	N	N
11	N	N	N	N	N
12	-	N	N	N	N
13	-	N	N	N	N
14	N	N	N	N	N
15	-	N	N	N	N
16	N	N	N	N	N
17	N	N	N	N	N
18	N	N	N	N	N
19	N	N	N	N	N
20	N	N	N	N	N

N = Normal

TA = Tensión arterial

A = Aumentada

FC = Frecuencia cardiaca

D = Disminuidos

FR = Frecuencia respiratoria

- = No se efectuó

CUADRO V

ESTERTORES	O T R O S
Negativo	Negativo
Negativo	Descamación en piel región escapular derecha
Silbantes	Negativo
Negativo	Negativo
Negativo	Negativo
Negativo	Faringe hiperémica y congestiva
Negativo	Faringe hiperémica
Negativo	Faringe hiperémica
Bronquiales	Negativo
Negativo	Negativo
Negativo	Negativo
Silb. Roncant.	Espiración aumentada
Negativo	Faringe hiperémica
Negativo	Faringe hiperémica
Negativo	Faringe hiperémica
Negativo	Negativo
Negativo	Faringe hiperémica
Subcrepitantes	Mucosa nasal hiperémica hipertrofia cornetes
Negativo	Negativo
Negativo	Negativo

tensión pulmonar, en el caso 12 hipertrofia del ventrículo izquierdo, en el caso 13 cisura interlobar derecha y adenopatía para hilar, en el caso 19 atelectasia en lóbulo inferior izquierdo. Estos datos se pueden observar en el cuadro VI.

Los valores que se obtuvieron de la biometría hemática que se realizaron en estos trabajadores fueron: tanto los valores de la hemoglobina como del hematocrito fueron normales a excepción de los casos 6 y 17 en que fueron inferiores a las cifras normales consideradas, 15 a 20 gr% de Hb y el hematocrito de 45 a 60 ml%, la C.M.H.G. se reportó por abajo de las cifras normales (32 a 36%) en los casos 1,5,6,10,13,17,18, y 19 representando un 40% de los casos. Hubo ligera leucocitosis en los casos 1,16, y 19 o se una 15%; la cuenta de los leucocitos estuvo ligeramente disminuida en el caso 2, comparandola con las cifras normales de 5 000 a 10 000 el porcentaje normal de los eosinófilos es de 1 a 4, por lo que en los casos 3,4,6,9,12,13,14,15,16,17,19, y 20 estuvieron elevadas representando un 60% de los 20 casos. Estos datos se observan en el cuadro VII.

Se encontraron cifras de glicemia elevada en los casos 1,6,7, 10,14 y 18, los valores normales son de 60 a 100 mg; los valores de la urea como de la creatinina se reportaron normales en todos los casos a excepción del valor de creatinina de 1.35 en el caso número uno, cuando los valores que se toman como normal: urea de 16 a 35 mg, creatinina de 0.75 a 1.2 mg. El Mantoux fue positivo en 10 casos representando un 50% y negativo en 4 casos, o sea en un 20%, en los restantes este estudio no se realizó, estos datos se pueden ver en el cuadro VIII.

Se hicieron determinaciones de la reagina IgE en 5 casos o sea en un 25%, los valores normales son de 69 a 361 Us/ml. De los 5 casos en 4 se obtuvieron valores normales y en uno valores mayo-

CUADRO VI

CASO	AUMENTO TRAMA VASCULAR	RECTIFICACION ARGO PULMONAR	ABOMBAMIENTO BOTON AORTICO	AORTA OPACA
1	+	-	+	+
2	+	-	-	-
3	+	-	-	-
4	+	+	+	+
5	-	+	-	+
6	+	+	-	+
7	+	+	-	-
8	+	+	+	-
9	+	-	+	+
10	+	+	-	+
11	+	+	-	-
12	+	+	-	+
13	+	-	-	-
14	+	-	-	-
15	+	+	-	-
16	+	+	-	+
17	+	-	-	-
18	+	+	-	-
19	-	-	-	-
20	-	-	+	-

+ = Presente

- = No presente

CUADRO VI

ENGROSAMIENTO SEPTAL DIFUSO	O T R O S
-	-
-	-
+	-
-	Dilatación V.D. hipertrofia V.I.
+	Tórax en campana
-	-
+	-
-	-
+	Atelectasias laminares en lóbulos inferiores
+	Cardiomegalia I distensión pulmonar F. campana
-	-
-	Hipertrofia de ventrículo izquierdo
+	F. campana Cisura interlobar derecha adenopatia para hilar
-	Tórax en campana
-	-
+	-
-	-
-	Tórax en campana
+	Atelectasia en lóbulo inferior izquierdo
+	Tórax en campana

V.D. = Ventrículo derecho

V.I. = Ventrículo izquierdo

F. = Forma

CUADRO VII

CASO	Hb gr%	Hto. %	CMHG. %	LEUCOCITOS mmc	EOSINOFILOS %
1	N	N	D	A	N
2	N	N	N	D	N
3	N	N	N	N	A
4	N	N	N	N	A
5	N	N	D	N	N
6	D	N	D	N	A
7	N	N	N	N	N
8	N	N	N	N	-
9	N	N	N	N	A
10	N	N	D	N	N
11	N	N	N	N	N
12	N	N	N	N	A
13	N	N	D	N	A
14	N	N	N	N	A
15	N	N	N	N	A
16	N	N	N	A	A
17	D	N	D	N	A
18	N	N	D	N	N
19	N	N	D	A	A
20	N	N	N	N	A

N = Normal

- = No se efectuó

A = Aumentado

D = Disminuido

CUADRO VIII

CASO	GLUCOSA mg.	UREA mg.	CREATININA mg.	MANTOUX
1	A	N	A	+
2	N	N	N	+
3	N	N	N	+
4	N	N	N	+
5	N	N	N	-
6	A	N	N	Negativo
7	A	N	N	+
8	-	-	N	-
9	N	N	N	-
10	A	N	N	+
11	N	N	N	+
12	N	N	N	+
13	N	N	N	-
14	A	N	N	-
15	N	N	N	-
16	N	N	N	Negativo
17	N	N	N	Negativo
18	A	N	N	Negativo
19	N	N	N	+
20	N	N	N	+

N = Normal

+ = Positivo

A = Aumentada

- = No se efectuó

res, como se puede ver en el cuadro IX.

CUADRO IX

CASO	IgE Us/ml	ATOPIA
1	menos de 400	(-)
5	89	(-)
7	115	(+)
11	normal	(-)
17	1 200 y 2 300	(+)

Se efectuaron en todos los sujetos pruebas de función respiratoria por lo menos en una ocasión. En los casos 5,7,8,18 y 21 no se lograron realizar las pruebas de función respiratoria de control, por diversas causas, por lo que sólo se cuenta con los resultados de la prueba que se realizó cuando se vió por primera vez.

Por otro lado se tiene que cinco de los casos se les hizo el diagnóstico en fecha reciente y por lo tanto las pruebas tenían poco tiempo de haberlas efectuado, por lo que no se pudo tener un estudio comparativo, en los casos 2, 11, 13, 15, y 19.'

El criterio que se toma para la valoración de estas pruebas de función respiratoria, en cuanto a la evolución que han seguido estos trabajadores como sería de mejoría, sin cambio o bien el de empeoramiento, es el resultado de la Velocidad del Flujo Medio Respiratorio por ser éste parámetro el que se relaciona con las alteraciones que pueden estar ocurriendo en las vías aéreas periféricas. Para poder decir si hubo algún cambio en la evolución que han seguido los trabajadores, se toma una diferencia de un 15% entre

el resultado del primer estudio con el último.

Valores normales de las pruebas de función respiratoria que se realizan en el Hospital de Cardiología y Neumología en su Departamento de Fisiología Pulmonar:

Abr.'	Significado	Valores normales
CV	Capacidad Vital	100% en adultos
VF Max. E.	Vel. flujo máximo espiratorio	100% en adultos
VF Med.' E.	Vel.' flujo medio espiratorio	100% en adultos
EM/AC	Espacio muerto/aire corriente	de 28 a 35 %
Pa O ₂	Presión arterial de oxígeno	64 mm Hg o más respirando aire ambiente
Pa CO ₂	Presión arterial de dióxido de carbono	28 a 33 mm Hg.

A continuación se transcriben los resultados de las pruebas de función respiratoria de los 20 casos que cuentan con ellos.

CASO # 1

	BRONCODILATADOR				BRONCODILATADOR			
	S I N		C O N		S I N		C O N	
G.V.'	3000	104%	-	-	2100	75%	2300	82%
VF Max E	6.15	117%	-	-	7.0	135%	6.3	121%
VF Med E	4.5	132%	-	-	3.0	88%	3.8	112%
	R(AA)	B(AA)			R(AA)	B(AA)		
Pa O ₂	64	63			60	59		
Pa CO ₂	27	26.5			33.5	36		
EM/AC	33	35			50	28		

1 9 7 5

1 9 7 8

En el caso 1 tenemos que la prueba de provocación inhalatoria, el resultado es el de una respuesta inmediata negativa, que existe un empeoramiento de la evolución, una diferencia de 44% de la cifra de la VF Med. E. de 1975 con la de 1978, responde con el broncodilatador.

PRUEBA DE PROVOCACION INHALATORIA

CASO # 1

	1 9 7 6	
	BASAL	120 Minutos
G. V.	135 %	118 %
VF Max.E.	165 %	129%
VF Med. E. ¹	89 %	85 %
Pa O ₂	58	50
Pa CO ₂	31.5	28.5

PRUEBA DE FUNCION RESPIRATORIA

CASO # 2 1978

	S I N		C O N	
	BRONCODILATADOR		BRONCODILATADOR	
C. V.	4600	122 %	4800	127%
V.F. Max. E	10.5	152 %	11.4	167 %
V.F. Med. E	4.0	87 %	5.1	113 %
	R(A A)	E(A A)		
Pa O ₂	73	84		
Pa CO ₂	29.5	24		
EM/AG	40	34		

Se observa alteraciones de las vías periféricas con buena respuesta al broncodilatador, con distribución irregular del aire inspirado.

PRUEBA DE FUNCION RESPIRATORIA

CASO # 3

	1 9 7 4		1 9 7 7		1 9 7 8	
	S I N BRONCODILATADOR	S I N BRONCODILATADOR	S I N BRONCODILATADOR	S I N BRONCODILATADOR	S I N BRONCODILATADOR	S I N BRONCODILATADOR
G. V.	4463	112 %	4200	110%	4500	136 %
V.F. Max. E.	-	-	8.0	114 %	9.1	149 %
V. F. Med.E.	4.78	99 %	5.4	117 %	5.5	137 %
	R(A A)	E(A A)	R(A A)	E(A A)	R(A A)	E(A A)
Pa O ₂	65	76	72	71	74	80
Pa CO ₂	28	24	33	30	27	19
EM/AC	35	19	31	31	21	25

Comparando los 3 resultados, se observa una mejoría franca de un 38% en relación con los valores de la primera con la última.

CASO # 4

	1 9 7 4				1 9 7 8			
	BRONCODILATADOR		BRONCODILATADOR		BRONCODILATADOR		BRONCODILATADOR	
	S I N	C O N	S I N	C O N	S I N	C O N	S I N	C O N
C. V.	4624	91 %	4899	96 %	4350	87%	4500	99 %
V.F.' Max. E	-	-	-	-	9.0	92%	10.0	110%
V.F. Med.' E	1.87	30 %	3.93	64%	2.6	45%	3.8	58%
Pa O ₂	68	65			63	61		
Pa CO ₂	27	29			31	37.5		
EM/AC	30	31			36	26		

Existe una mejoría de los resultados de la VP Med. E de un 15%, pero los valores están por abajo de lo normal, responde poco al broncodilatador.

CASO # 5

	1 9 7 7			
	S I N		C O N	
	BRONCODILATADOR	BRONCODILATADOR	BRONCODILATADOR	BRONCODILATADOR
C. V.	5000	110 %	4800	114 %
V.F.Max. E.'	12.3	160 %	12.5	164 %
V.F.Med. E.	4.0	80 %	4.2	84 %
Pa O ₂	68	71		
Pa CO ₂	29.5	29.5		
EM/AC	24	34		

Franca obstrucción de las vías aéreas periféricas que responden mal al broncodilatador.

CASO # 6

	1 9 7 7				1 9 7 9			
	BRONCODILATADOR				BRONCODILATADOR			
	S I N		C O N		S I N		C O N	
G.V.	3800	103 %	3750	102 %	4500	124 %	4200	116 %
VF Max E	9.5	144 %	-	-	10.9	168 %	10.7	165 %
VF Med E	3.4	77 %	3.5	79 %	2.4	56 %	3.5	81 %
Pa O ₂	64	62			63	60		
Pa CO ₂	30.5	28.5			35	36		
EM/AG	31	14			27	39		

PRUEBA DE PROVOGACION INHALATORIA

CASO # 6

	1 9 7 4	
	BASAL	120 minutos
C. V.	93 %	91 %
V. F. Max. E.	94 %	112 %
V. F. Med. E.	76 %	52 %
Pa O ₂	59.5	64
Pa CO ₂	30	28

Con respuesta inmediata a la prueba de provocación inhalatoria con un empeoramiento de un 21% y con franca respuesta al broncodilatador.

CASO # 7

1 9 7 4

	S I N		C O N	
	BRONCODILATADOR		BRONCODILATADOR	
C. V.	4611	109 %	4540	107 %
V. P. Max. E.	-	-	-	-
V. P. Med. E.	4.07	80 %	4.31	85 %
Pa O ₂	63	68		
Pa CO ₂	30	31		
EM/AC	40	37		

Con valores de V.P. Med. E. abajo de lo normal, que no responden al broncodilatador, con hipoxemia mínima debido a la distribución irregular del aire inspirado.

CASO # 8

1 9 7 4

	S I N		C O N	
	BRONCODILATADOR		BRONCODILATADOR	
C.V.	4774	116 %	-	-
V.P. Max. E.	5.4	100 %	-	-
V.P. Med. E.	5.3	106 %	-	-
Pa O ₂	65	64		
Pa CO ₂	34	36		
EM/AC	37	27		

Se observan valores que se apartan poco de los valores normales.

CASO # 9

	1 9 7 4				1 9 7 9			
	BRONCODILATADOR S I N		C O N		BRONCODILATADOR S I N		C O N	
C.V.	3053	73 %	3451	86 %	4000	125 %	4200	131 %
V.F. Max E	-	-	-	-	8.2	139 %	9.5	161 %
VF. Med E	2.83	58%	2.38	49 %	1.4	36 %	2.1	54 %
Pa O ₂	62	60			60	61		
Pa CO ₂	30	27			33.5	33.5		
EM/AC	38	32			27	28		

PRUEBA DE PROVOCACION INHALATORIA

CASO # 9

	1 9 7 4		1 9 7 4	
	BASAL		10 minutos	
C. V.	4100	119%	2250	65 %
V.F. Max E	5.4	87%	2.8	47 %
V.F. Med E	4.0	96 %	1.2	30 %

Existe empeoramiento de un 22 %, con moderada respuesta al broncodilatador, pero con cifras de V.F. Med. E. abajo de lo normal. Con respuesta positiva intensa inmediata a la prueba de provocación.

CASO # 10

PRUEBA DE PROVOCACION INHALATORIA

	1 9 7 4				1 9 7 9			
	BASAL		10 min.		30 min.		S I N BRONCODILATADOR	
C. V.	4400	124%	4300	121%	-	-	3100	94 %
V.F. Max. E	4.9	77%	3.8	25%	4.2	65%	6.3	103 %
V.F. Med. E	3.5	82%	2.0	46%	2.8	65%	3.9	95 %
Pa O ₂	-	-	-	-	-	-	65.5	55
Pa CO ₂	-	-	-	-	-	-	27.5	33.5
EM/AC	-	-	-	-	-	-	23	28

Con respuesta positiva inmediata perdurable a los 30 min. con tendencia a la mejoría de un 13% pero que no ha alcanzado las cifras normales.

CASO # 11

1 9 7 9

	S I N BRONCODILATADOR		C O N BRONCODILATADOR	
	V.C.¹	4000	108 %	5000
V.F.¹ Max. E.¹	10.3	153 %	10.9	163 %
V.F. Med. E.	2.8	63 %	4.2	95 %
Pa O ₂	75	75		
Pa CO ₂	24	23		
EM/AC	36	26		

Con alteraciones de las vías aéreas periféricas que responden al broncodilatador.

CASO # 12

	1 9 7 7				1 9 7 9			
	BRONCODILATADOR		C O N		BRONCODILATADOR		C O N	
	S I N				S I N			
C.V.	4100	104%	4900	123%	5200	123%	4400	104%
V.F.Max E	7.0	97%	9.5	132%	11.7	154%	9.6	126%
V.F.Med E	3.0	63%	2.9	61%	4.2	84%	4.6	92%
Pa O ₂	55	62			61	71		
Pa CO ₂	34	34			33.5	31.5		
EM/AC	18	23			29	26		

1 9 8 0

	S I N		C O N	
	BRONCODILATADOR		BRONCODILATADOR	
C.V.	4150	92 %	4300	95 %
V. F. Max. E.	9.8	107 %	11.3	123 %
V. F. Med. E.	4.0	76 %	3.3	65 %
Pa O ₂	52	62		
Pa CO ₂	32.5	31		
EM/AD	33	23		

Con aparente mejoría en 1979 de un 21% pero en el estudio de 1980 existe una desmejoría de un 8%.

CASO # 13

1 9 7 8

S I N
BRONCODILATADOR

C. V.	4250	93 %
V.F. Max E.	9.12	100 %
V.F. Med E.	3.4	62 %
Pa O ₂	59	58
Pa CO ₂	25.5	28
EM/AC	43	32

Alteraciones de vías aéreas periféricas, con distribución irregular del aire inspirado que produce hipoxemia.

CASO # 14

1 9 7 5.

BRONCODILATADOR

S I N C O N

1 9 7 9

BRONCODILATADOR

S I N C O N

C. V.	4220	93 %	4620	102%	3400	85 %	3700	93 %
V.F.Max.E	5.5	67 %	9.5	115%	8.9	82 %	10.8	147%
V.F.Med.E	3.1	57 %	3.5	65%	2.8	58 %	2.7	56%
Pa O ₂	62	61			65	59		
Pa CO ₂	32	33			31.5	32		
EM/AC	40	23			21	26		

Con una evolución crónica, practicamente sin cambio, que responde poco al broncodilatador.

CASO # 15

1 9 7 9

	S I N		C O N	
	BRONCODILATADOR		BRONCODILATADOR	
C. V.	3300	85 %	4800	125 %
V.F.Max. E.	10.30	150 %	11.5	157 %
V.F.Med. E.	5.6	119 %	4.0	80 %
Pa O ₂	65	74		
Pa CO ₂	30	27		
EM/AC	27	18		

Con mínima alteración de las vías aéreas periféricas, sin alteración del intercambio gaseoso.

CASO # 16

1 9 7 4

1 9 7 7

	BRONCODILATADOR				BRONCODILATADOR			
	S I N		C O N		S I N		C O N	
C. V.	4774	118 %	4745	118 %	3800	110 %	4200	121 %
V.F.Max.E	-	-	-	-	5.2	84 %	7.0	113 %
V.F.Med.E	1.6	34 %	2.0	42 %	2.4	58 %	2.5	61 %
Pa O ₂	56	63			71	68		
Pa CO ₂	33	34			27.5	26		
EM/AC	45	26			27	25		

CASO # 16

1 9 7 9

	S I N BRONCODILATADOR		C O N BRONCODILATADOR	
C. V.	3450	107 %	3450	107 %
V. F. Max. E.	4.6	78 %	4.6	78 %
V. F. Med. E.	2.20	56 %	2.20	56 %
Pa O ₂	63	62		
Pa CO ₂	34	36		
EM/AC	27	32		

Con una mejoría del 22% de la comparación del primer estudio de 1974 con el de 1979, pero como se puede observar éste es un padecimiento crónico con valores por abajo de lo normal.

CASO # 17

PRUEBA DE PROVOCACION INHALATORIA

	1 9 7 4				1 9 7 9	
	B A S A L		20 min.		S I N BRONCODILATADOR	
C. V.	4257	101 %	4200	102 %	4750	134 %
V. F. Max. E	-	-	-	-	11.2	156 %
V. F. Med. E	5.4	108 %	1.9	39 %	5.1	102 %
Pa O ₂		72	67		56	55
Pa CO ₂		26	30		38	38
EM/AC		35	23		25	28

Con respuesta inmediata intensa a la prueba de provocación. 1=

nhalatoria, con valores de V.F. Med. E. dentro de la normalidad que no han sufrido cambios significativos.

CASO # 18

1 9 7 4

	S I N		C O N	
	BRONCODILATADOR		BRONCODILATADOR	
G.' V.	3468	80 %	3223	72 %
V.' F.' Max. E.	-	-	-	-
V.F. Med. E.	2.3	44 %	-	-
Pa O ₂	64	63		
Pa CO ₂	31	28		
EM/AG	28	24		

PRUEBA DE PROVOCACION INHALATORIA

CASO # 18

A los 20 min.

Resistencia aérea específica:

3.2 78% 24.5 597%

V. F.' Med. E.

6.0 124 % 1.7 35 %

Capacidad Vital

3300 83 %

Respuesta inmediata intensa a la prueba de provocación inhalatoria, con V.F. Med. E. dentro de la normalidad.

CASO # 19

1 9 8 0

	S I N		C O N	
	BRONCODILATADOR		BRONCODILATADOR	
C. V.	3900	84 %	4500	97 %
V.F. Max. E.'	8.5	84 %	8.20	99 %
V.F. Med. E.	2.6	47 %	3.0	55 %
Pa CO ₂	24	29.5		
Pa O ₂	76	69		
EM/AC	27	27		

Con alteraciones de vías centrales y periféricas, no responden al broncodilatador.

CASO # 20

	1 9 7 4				1 9 7 6			
	BRONCODILATADOR		BRONCODILATADOR		BRONCODILATADOR		BRONCODILATADOR	
	S I N	C O N	S I N	C O N	S I N	C O N	S I N	C O N
G. V.	3850	91%	3850	91%	4100	104%	3500	89%
V.F. Max.E.	-	-	-	-	9.1	128%	7.8	110%
V.F. Med.E.	2.8	55%	3.4	67%	3.3	70%	4.3	91%
Pa O ₂	60,	61			62	61		
Pa CO ₂	42	39			31.5	30		
EM/AC	-	-			33	30		

CASO # 20

1 9 7 9

	S I N BRONCODILATADOR		C O N BRONCODILATADOR	
C. V.	3700	100 %	4400	119 %
V. F. Max. E.	8.3	122 %	8.3	122 %
V. F. Med. E.	3.1	67 %	3.2	71 %
Pa O ₂	57	59		
Pa CO ₂	36.5	37		
EM/AC	33	30		

Hubo mejoría en las cifras de 1976 de un 15%, pero comparando los resultados de 1974 con los de 1979 sólo existe una mejoría de un 12%. Persisten las alteraciones de las vías aéreas periféricas.

VII .- C O N C L U S I O N E S .

Los 21 casos de Asma Bronquial por enzimas proteolíticas del *Bacillus subtilis* no llega a representar un porcentaje considerable entre los casos que se han estudiado con patología pulmonar de tipo profesional, ya que tan sólo en 1977 se vieron 505 casos y en 1978, 979; y los 21 casos representan la revisión de un período de 1974 a febrero de 1980.

La fuente de contaminación responsable de ésta enfermedad en los casos estudiados, fueron dos empresas que se dedican a la elaboración de productos de limpieza de uso doméstico y una de sus actividades básicas es la producción de detergentes "biológicos" para el lavado de ropa. Se observó lo mismo en lo reportado por la literatura ~~de~~ que las empresas dedicadas a la fabricación de los detergentes "biológicos" fueron la fuente de contaminación.

Es importante considerar que existen otras empresas que utilizan estas enzimas proteolíticas, como se ha mencionado en capítulo anterior, y que no se han reportado casos de Asma Bronquial en estas empresas, pero es dudoso de creer que no exista esta exposición en los trabajadores de estas industrias y que unas de las razones por las cuales no se hagan evidentes serían: el desconocimiento que el médico tiene sobre esta nueva causa de Asma Bronquial, o bien que el paciente no la reclama como profesional.

En todos los casos a la edad en que se presentó este padecimiento fué en la edad adulta, época en que se presenta el asma de origen de Trabajo.

De los casos estudiados se observó que el 65% fueron sujetos atópicos lo que viene a agregarse a lo observado y a lo reportado, de que el sujeto atópico es más susceptible a la inhalación de estos polvos, lo mismo se puede decir en relación al período de la-

tencia, así como las características del cuadro clínico en relación al horario de presentación de las crisis asmáticas, de los signos y síntomas que presentaron estos trabajadores.

Existe una correlación de un 66.66% en la evolución subjetiva que refirieron los trabajadores con los resultados de las pruebas de función respiratoria.

Los datos de la exploración física del tórax no guarda una estrecha relación con la evolución referida por los sujetos y con los resultados de las pruebas de función respiratoria.

Las alteraciones que se observan en el estudio radiográfico sugestivo de Bronquitis, estarían dadas en parte por el tabaquismo en 15 casos y a la exposición a diversos agentes irritativos que existen en su medio de trabajo, los datos de distensión pulmonar producidos por el Asma Bronquial y los factores agravantes arriba mencionados.

En los 4 casos en que se reporta engrosamiento septal difuso, los resultados de las pruebas de función respiratoria reportan que han tenido una mejoría en la evolución de la enfermedad, por lo que estas imágenes radiográficas corresponderían a una fibrosis pulmonar mínima que no ha alterado en forma importante a la mecánica respiratoria, también se ha observado que en los casos incipientes no hay una correlación del estudio radiográfico y los resultados de las pruebas de función respiratoria.

Se considera eosinofilia por arriba de un 10%, pero en nuestro país estamos obligados a descartar en primer lugar parasitosis intestinal como causa de la eosinofilia y posteriormente atribuirla al Asma Bronquial. Los valores bajos de la CMHG son debidos a una anemia hipocrómica.

Solamente en 4 trabajadores no atópicos se pudo tener 2 evaluaciones de función pulmonar realizadas en tiempo diferente para poder valorar la evolución que ha tenido el Asma Bronquial por las

subtilisinas, obteniéndose que en dos de éstos, existió un empeoramiento, en uno mejoría, y en el otro no hubo cambios. Uno de los pacientes que ha evolucionado mal se sigue exponiendo a las enzimas lo que puede explicar esta evolución y la explicación del empeoramiento que ha tenido el otro trabajador así como del que ha evolucionado sin cambio a pesar de que no se siguen exponiendo a las subtilisinas, es que a estos trabajadores no se les retiró de la exposición en forma inmediata a la presentación del Asma y siguieron exponiéndose por lo menos por 4 años más antes de ser retirados de la exposición. De los sujetos atópicos, en 5 se tuvieron resultados comparativos de las pruebas de función respiratoria, de los cuales en 4 existió mejoría, en uno empeoramiento y en el otro no hubo cambio. El que ha evolucionado estacionariamente se sigue exponiendo a las enzimas, el sujeto atópico a pesar de que se sigue exponiendo su evolución es mala, debido a que por ser atópico existen otros alérgenos que estarían contribuyendo a su agravamiento. La explicación a la evolución satisfactoria de los 4 sujetos atópicos sería a que no se siguen exponiendo y que han recibido tratamiento hiposensibilizante.

En todos los casos tanto en los sujetos atópicos como en los no atópicos con evolución hacia la mejoría han dejado de exponerse a los polvos de las enzimas proteolíticas, los que han seguido exponiéndose su evolución ha sido al empeoramiento (Caso 1) o sin cambio (Caso 17), lo cual ha seguido el mismo comportamiento de la evolución reportada, en que si se deja de exponer a las subtilisinas la evolución es a la mejoría.

Se encontró que en 4 casos que evolucionaron a la mejoría y uno sin cambio, sus valores de la V.F. Med. R. están por abajo de lo normal, y en 2 casos, uno con mejoría y otro con evolución estacionaria, los valores de la V. F. Med. E. están dentro de la normalidad

No se reporta en la literatura médica en forma determinante daño residual en los trabajadores con este padecimiento pero nosotros sí lo hemos observado y creemos que las secuelas son debido a que en nuestro país no se hace el diagnóstico oportuno, ni se retira de la exposición inmediatamente a los trabajadores sino hasta después de varios años con sintomatología, cosa que no ocurre en otros países del mundo.

Para evitar que se sigan produciendo nuevos cuadros de Asma Bronquial o bien que los ya afectados se agraven, surge la necesidad de regular la exposición industrial por medio de la combinación de actividades médicas y de ingeniería.

Las alternativas de control en el aspecto de ingeniería que se recomiendan son:

Cambio de las características físicas del agente a través de la sustitución del material que contiene polvo fino por el de tipo encapsulado o microesfera. (Prill) ¹⁷

Mecanización de las operaciones de tal manera a reducir al máximo el número de personal expuesto.

Aplicación de ventilación mecánica extractiva local en las soluciones de continuidad, para capturar efectivamente el material en polvo que en ollas se desprende.

Mantenimiento preventivo constante para evitar contaminación ambiental por deterioro de los equipos.¹

Eliminación inmediata del compuesto depositado en los pisos y demás planos inclinados de las áreas de trabajo, para evitar resuspensiones por corrientes de aire.

Encerramiento de las operaciones en donde se maneja el material en polvo tal como en bandas, elevadores, tolvas etc. con aplicación de ventilación mecánica extractiva.

Programas de evaluación periódica de las concentraciones de polvo total y contenido enzimático en las atmósferas de trabajo pa

ra identificar las fuentes de contaminación y establecer su control.

Desde el punto de vista médico:

Todos los individuos que van a trabajar en un lugar donde existe exposición a enzimas se debe hacer examen médico de ingreso, que incluya estudio clínico completo en el que se de especial énfasis a los antecedentes de atopia familiar y personal, ya que los sujetos atópicos se sensibilizan en un tiempo muy breve, por lo que no deben ser admitidos en trabajos donde exista exposición a alérgenos potentes.

El estudio médico debe comprender exámenes de laboratorio y gabinete, como es el radiográfico de tórax, y el de pruebas cutáneas para determinar hipersensibilidad a algún alérgeno y especialmente a las enzimas proteolíticas del *Bacillus subtilis*.

Los trabajadores expuestos son controlados médicamente a través de estudios periódicos basados en datos clínicos sugestivos de hipersensibilidad y por los resultados de las placas radiográficas de tórax de cada año.

Cuando se detecte hipersensibilidad a cualquier individuo, transferirlo inmediatamente del área de exposición a zonas donde no exista el manejo de enzimas proteolíticas para evitar la aparición de alteraciones permanentes.

B I B L I O G R A F I A

- 1 Anónimo: Organic dust and allergic lung diseases. Lancet 1:1195, 1969.
- 2 Barel, A. O., y Glazer, A. N.: Comparative studies of the enzymatic properties of Novo and Carlsberg subtilisins. J. Biol. Chem. 243:1344, 1968.
- 3 Berlin, L., Falsen, E., Hoborn, J., y André, J.: Enzyme sensitization in consumers of enzyme containing washing powder. Lancet 2:1153, 1970.
- 4 Berson, S.A., Yalow, R.F., Saito T. y Selikoff I. J. :Antibodies to "alcalase" after industrial exposure. New Eng. J. Med. 284: 688, 1971.
- 5 Bernstein I. L.: Preliminary investigations of sensitization phenomena in populations not exposed to high concentrations of enzyme dust. J. Allerg. 47:97, 1971.
- 6 Bolam, R.M., Hepworth R. y Bowerman L.T.: In-use evaluation of safety to skin of enzyme containing washing products. Brit Med. J. 1:499, 1971.
- 7 Clinical Conference in pulmonary disease.: Detergent worker lung a hypersensitive pulmonary disease? Chest: 61:174-7 Feb 72.
- 8 Ciba Foundation Guest Symposium: Terminology, definitions and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. Thorax 14: 286, 1959.
- 9 Cochran W.: Severe dermatitis and "biological" detergents. Brit Med. J. 1:362, 1970.
- 10 Dijkman J. H., Borghans J. G. A., Savelberg P.J. y Arkenbout P. M.: Allergic bronchial reactions to inhalation of enzymes of Bacillus subtilis. Amer. Rev. Resp. Dis. 107:387, 1973.
- 11 Dolovich J., Debanne M.T. y Monte-Wicher V.: Antigenic composition

- ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA
- of *B. subtilis* enzyme preparation. *J. Allerg.* 47:170, 1971.
- 12 Ducksbury C.F.J y Dave V.K.: Contact dermatitis from detergent helps following the use of enzyme detergents. *Brit. Med. J.* 1:537, 1970.
 - 13 Dunn B. y Brotherton R.: The use of NN-dimethylcasein in the determination of proteolytic enzymes in washing products an air borne dust samples. *Analyst* 96:159, 1971.
 - 14 Fallerony A. B. y Schawartz D.P.: Immediate hypersensitivity to enzyme detergents. *Lancet* 1:548, 1971.
 - 15 Flindt M.L.H.: Pulmonary disease due to inhalation of derivatives of *Bacillus subtilis* containing proteolytic enzyme. *Lancet* 1:1177, 1969.
 - 16 Franz T., McMurray K.D., Brooks S. y Bernstein I.L.; Clinical, immunologic, and physiologic observations in factory workers exposed to *B. subtilis* enzyme dust. *J. Allerg.* 47:170, 1971.
 - 17 Fulwiler R.D.: Detergent enzymes. An industrial hygiene challenge. *Amer. Industr. Hyg. Ass. J* 32:73, 1971.
 - 18 Fulwiller R.D., Abbott J.C. y Darcy F.J.: Evaluation of detergent enzymes in air. *Amer. Industry Hyg. Ass J.* 33:231, 1972.
 - 19 Gandevia B. y Mitchll C.: The dangers of proteolytic enzymes to workers. *Med. J. Aust.* 1:1032, 1971.
 - 20 Goldring I.P., Ratner IM. y Greenburg L.: Pulmonary hemorrhage in hamsters after exposure to proteolytic enzymes of *Bacillus subtilis*. *Science* 170:73, 1970.
 - 21 González A. Z., García E. P., González E.Q., Méndez M.V., Maldonado L. T.: Asma ocupacional por inhalación de enzimas proteolíticas. *Rev. Med. IMSS.* 14:131, 1975.
 - 22 González A.Z., García E.P., González E.Q., Valencia H.Q., Maldonado L.T., Méndez M.V., y Stanislawski E.C.: Enfermedades broncopulmonares producidas por inhalación de polvos orgánicos. *Rev Med. IMSS.* Vol. 15:4, 302-15, 1976.

- 23 Gøthe C.J., Nilzén A.: Szamosi A, Werner M. y Wide L.: Medical problems in the detergent industry caused by proteolytic enzymes from *Bacillus subtilis*. *Acta Allerg.* 27:63, 1972.
- 24 Greenberg M., Milne J.F. y Watt A.: Survey of workers exposed to dusts containing derivatives of *Bacillus subtilis*. *Brit Med. J.* 1:629, 1970.
- 25 Gruchow N.: Detergents: side effects of the washday miracles. *Science* 167:151, 1970.
- 26 Henningsen S.J. y Zachariae H.: Kinin formation an inactivation by alcalase, a proteolytic enzyme. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 132:459, 1969.
- 27 How M.J. y Cambridge G.W.: Prick-tests and serological tes in the diagnosis of allergic reativity to enzymes used in washing products. *Brit. J. Industr. Med.* 28:303, 1971
- 28 Jensen N.E.: Severe dermatitis an "biological" detergensts. *Brit Med. J.* 1:299, 1970.
- 29 Lin Y., Means G.E. y Feeney R.E. : The action of proteolytic enzymes on *N,N*-dimethyl proteins. *J. Biol. Chem.* 244,4:789, 1969
- 30 Little D.C. y Dolovich J.: Respiratory disease in industry due to *B. subtilis* enzyme preparations. *C.M.A. J.* May 5 Vol. 108: 1120, 1973.
- 31 Lowell F.C.: Antigenic dust an respiratory disease. *New Eng. J. Med.* 281:1012, Oct. 1969.
- 32 McMurray K.D. Jr: Dermatologic and pulmonary responses in the manufacturing of detergent enzyme products. *J. Occup. Med.* 12: 416. 1970.
- 33 Mitchell C.A. y Gandevia B.: Respiratory symptoms and skin reactivity in workers exposed to proteolytic enzymes in the detergent industry. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 104: 1-12, 1971.
- 34 Nava C.: Manifestazioni asmatiche da enzimi proteolitici usati come detersivi. *Med. Lavoro* 61:515, 1970.

- 35 Mitchell C.A. y Gandevia B.: Acute bronchiolitis following provocative inhalation of "alcalase"- A proteolytic enzyme used in the detergent industry. *Med. J. Aus.* 26:1363, June 1971.
- 36 Newhouse M.L, Tagg B., Pocock S.J. y McEwan A.C.: An epidemiological study of workers producing enzyme washing powder. *Lancet* 4:689-93, April 1970.
- 37 Parkes W.R.: Occupational asthma. Miscellaneous disorders. En: Occupational lung disorders. Cap. 12 Butterworth an Co. Publishers Ltd. London 1974.
- 38 Pepys J., Hargreave F.E., Longdotton J.L. y Faux J.: Allergic reactions of the lungs to enzymes of *Bacillus subtilis*. *Lancet* 14:1181 June 1969.
- 39 Pepys J., Wells I.D., D'Souza M.F. y Greenberg M.: Clinical and immunological responses to enzymes of *Bacillus subtilis* in factory workers and consumers. *Clin. Allerg.* 3:143-160 1973.
- 40 Schafer R.: Detergents. *Encyclopaedia of occupational health and safety.* Vol. 1 (A-K). International Labour Office, 1971.
- 41 Slavin R.G. y Lewis C.R.: Enzyme asthma: An occupational disease of laundry detergent workers. *J. Allerg.* 47:, 1971.
- 42 Smith E.L., De Lange R.J., Evans W.H., Landon M. y Markland P. S.: The complete sequence; comparison with subtilisin BPN'; evolutionary relationships. *J. Biol. Chem.* Vol. 243, 9:2184, May. 1968.
- 43 Smith E.L., Markland P.S., Kasper G.B., Delange R.J., Landon M. y Evans W. H.: The complete amino acid sequence of two types of subtilisin, BPN' an Carlsberg. *J. Biol. Chem* 241: 5974, 1966.
- 44 Taub M.D. y Samuel J.: Detergent enzymes as a cause of asthma. *Eye, ear, nose an Throat monthly.* 53:11:478, Nov. 1974.
- 45 Watt A., Morley R., Greenber M y Fox A.J.: Follow-up of a group of workers exposed to dusts containing derivatives of *Bacillus subtilis*. *Clin. Allerg.* 3:133-141, 1973.

- 46 Weill H., Waggenpack G., DeRouen T. y Ziskind M.: Respiratory reactions to *B. Subtilis* enzymes in detergents. *J. Occup. Med.* 15:3:267, March 1973.
- 47 Weill M.D., Waddell L. y Ziskin M.: A study of workers exposed to detergent enzymes. *JAMA.* Vol. 217:4:425-33, July 26 1971.
- 48 Wesley F.G., Woolcock J.: Do airborne *Bacillus subtilis* enzymes from sources other than biodetergents cause respiratory disease? *Lancet*, 30:730, Sept. 1978.
- 49 Witmeur. O., Wolf-Jürgensen P., Hoegh-Thomsen J., Rasmussen O.G. Wide L y Zachariae H.: Medical experience in enzyme production. *Acta Allerg.* 28:250-59, 1973.
- 50 Wüthrich B y Ott F.: Berufsasthma durch proteasen in der waschmittelindustrie. *Schweiz. Med. Wschr.* 100,Nr 45:1908, 1970.
- 51 Wüthrich B., Schwarz K y Richenberger-de Beer H.: Zur pathogenese von hautschäden durch biologisch aktive, proteasenhaltige waschmittel. *Dermat.* 142:265, 1971.
- 52 Zachariae H., Thomsen K. y Rasmussen O.G.: Occupational enzyme dermatitis. *Acta dermatovener.* 53:145, 1973.
- Articulos proporcionados por la N.I.O.S.H. (National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio.)
- 53 Scheel D. Lester, Donald E. Richards, Vernon B.P. y Tolos W.P.: Toxicologic studies on proteolytic enzymes in animals and man. N.I.O.S.H. 45202.
- 54 Richards D.E., Scheel L.D. y Groth D. H.: An evaluation of the inhalation toxicity of one commercial proteolytic enzyme preparation. N.I.O.S.H. 52202.
- 55 Tolos W.P., Richards D.E. Scheel L.D.: The relationship of tissue histamine release to challenge by a proteolytic enzyme in the Guinea pig. N.I.O.S.H.
- 56 U.S. Department of Health Education and Welfare: Enzyme-detergent combinations. *Bulletin.* July-August 1969.

57 Anónimo: Enzyme laundry product and consumer health. H.I.O.S.H.