



ASMA OCUPACIONAL POR *PAPAVER* *SOMNIFERUM* (ADORMIDERA)

Dra. Vanessa Rodríguez

Dr. Javier Subiza

Dra. Fernanda Bravo*

Dra. Maria José Narganes

CENTRO DE ASMA Y ALERGIA SUBIZA

*ASEPEYO



INTRODUCCIÓN

- El **CPA** (Concentrado de Paja de Adormidera) es un granulado de adormidera que ha sido previamente tratado con un disolvente y sosa, del cual se extraen alcaloides (morfina, codeína y tebaína).



INTRODUCCIÓN

- Presentamos 3 pacientes que trabajan en la misma industria farmacéutica manipulando polvo de CPA (con mascarilla de papel) para la producción de alcaloides y que han desarrollado sintomatología asmática en su puesto de trabajo.

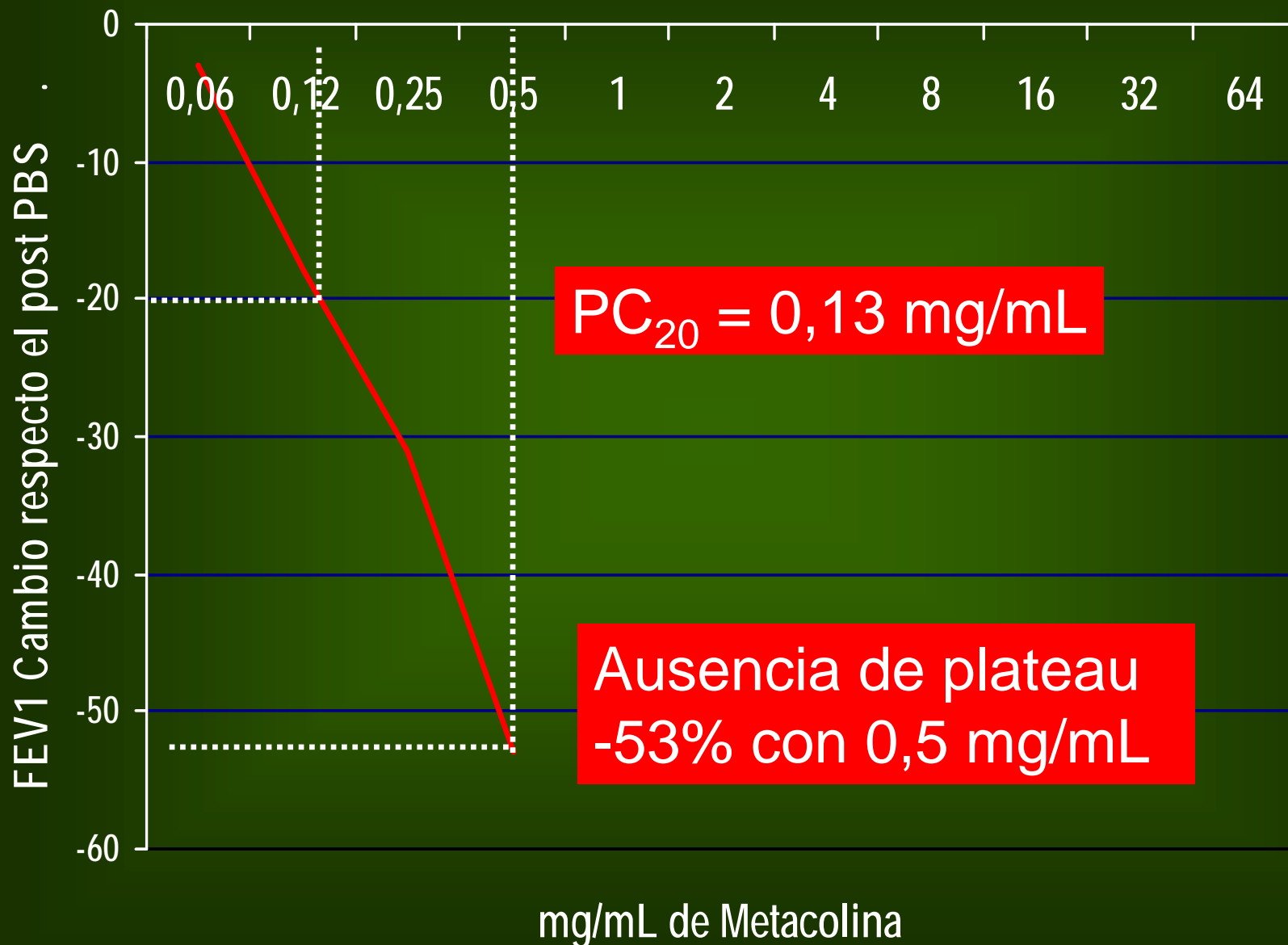
HISTORIA CLÍNICA

	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3
SEXO / EDAD	VARÓN / 33	VARÓN / 41	VARÓN / 36
AP	GN en TTO		Ex fumador 8m
TRABAJANDO	4 años	14 años	7 años
INICIO SÍNTOMAS	5 meses	10 años	1 año
CLÍNICA	<ul style="list-style-type: none"> - Angioedema (palpebral y labial) -Pápulas en zonas expuestas -Bloqueo nasal - Tos / Disnea 	<ul style="list-style-type: none"> - Rinitis - Disnea sibilante 	<ul style="list-style-type: none"> - Prurito generalizado (sin habones) - Estornudos - Hiperemia conjuntival - Tos / Disnea sibilante
MEJORÍA SIN TRABAJAR	A los 15-30 días	A los 6 días	A los 3 días

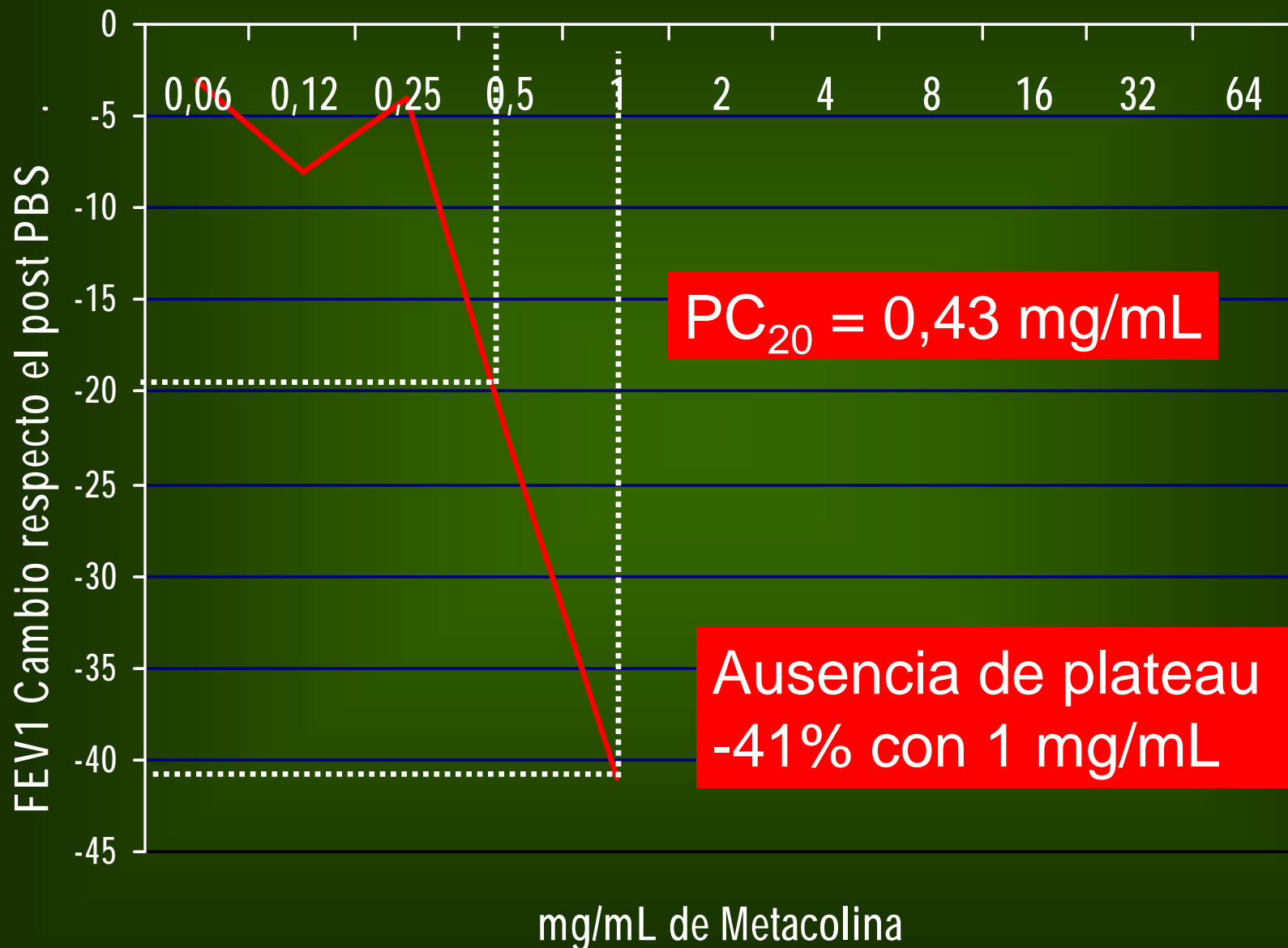
EXPLORACIÓN / PRUEBAS COMPL.

	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3
EXPLORACIÓN - Rino / fibroscopia - A. pulmonar - A. cardíaca	- Mucosa pálida - Sibilancias - Normal	- Normal - Normal - Normal	- Normal - Normal - Normal
PRICK TEST NEUMOALERGENOS	Gramíneas y <i>Cupressus</i>	Negativa	Negativa
ESPIROMETRÍA BASAL	Normal	Normal	Normal
RINOMANOMETRÍA	Normal	Normal	Normal
Rx TÓRAX / SENOS	Normal	Normal	Normal
ANALÍTICA ELEMENTAL	Normal	Normal	Normal

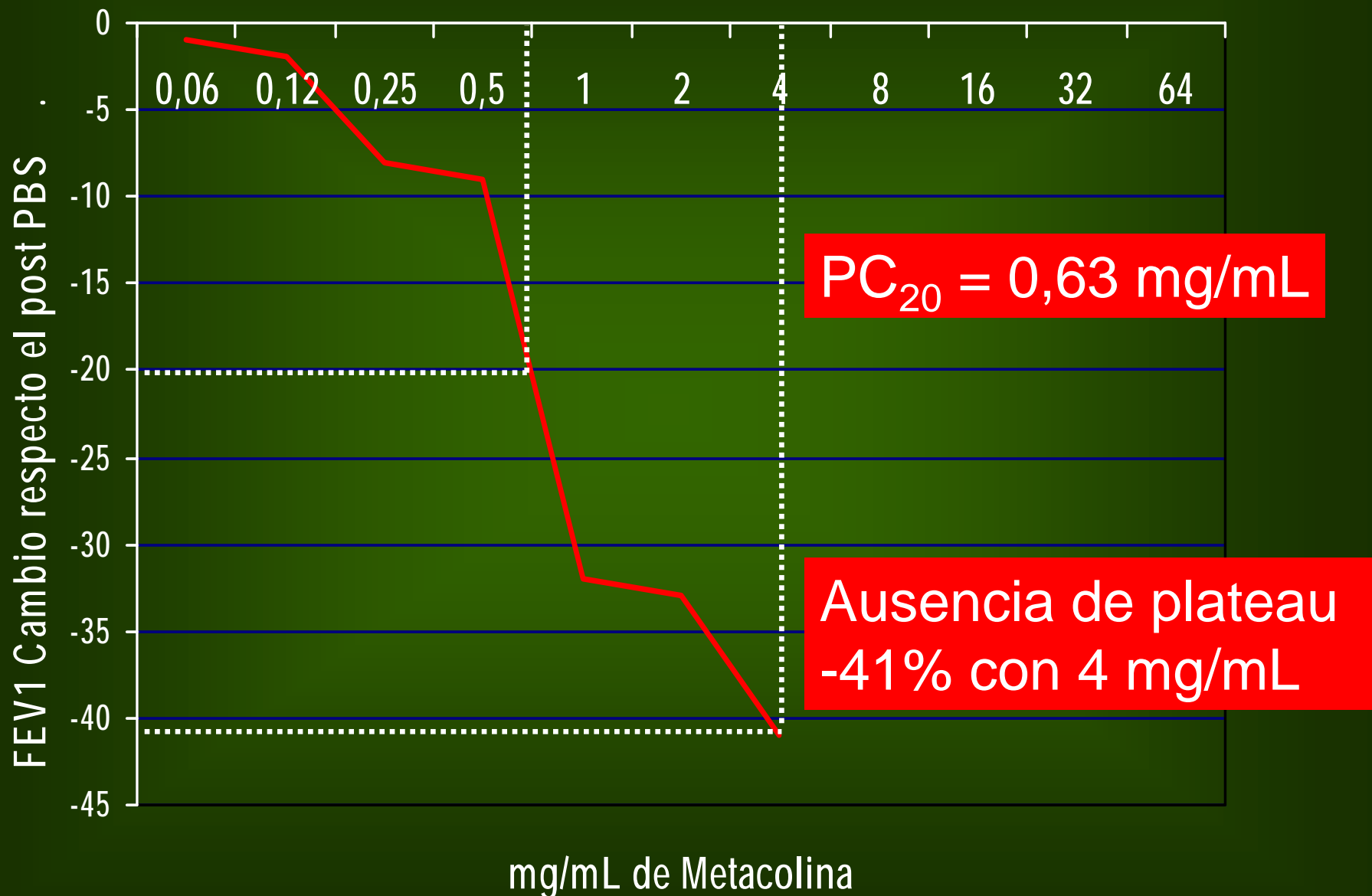
Provocación bronquial inespecífica (metacolina). Paciente 1



Provocación bronquial inespecífica (metacolina). Paciente 2



Provocación bronquial inespecífica (metacolina). Paciente 3

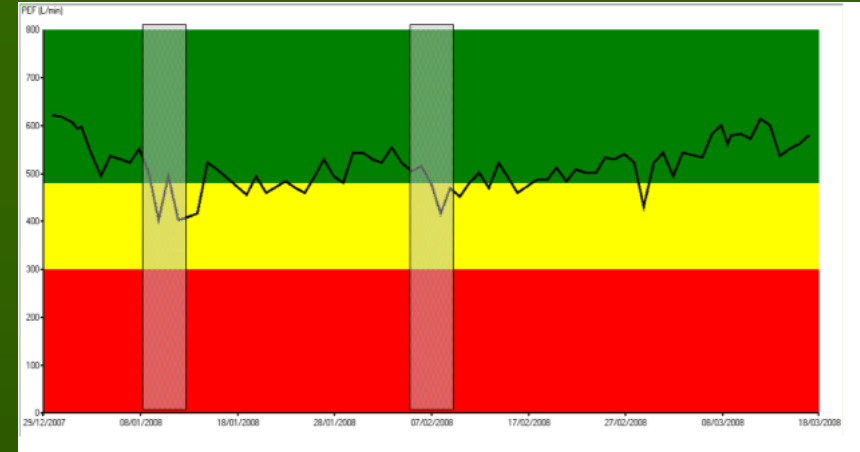


SEGUIMIENTO CON PEAK FLOW

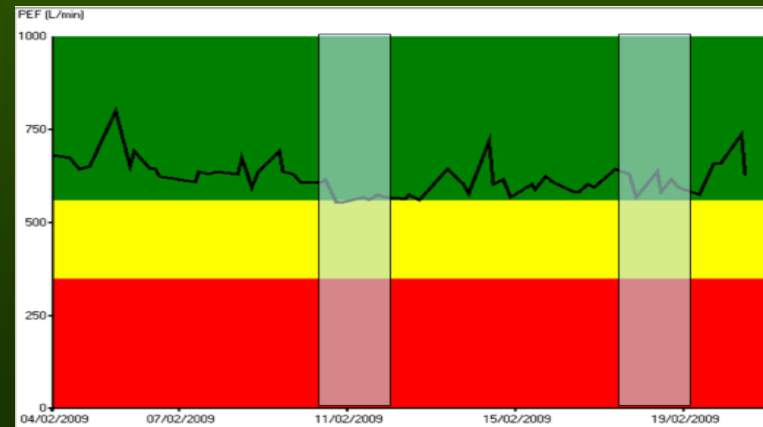
PACIENTE 1



PACIENTE 2

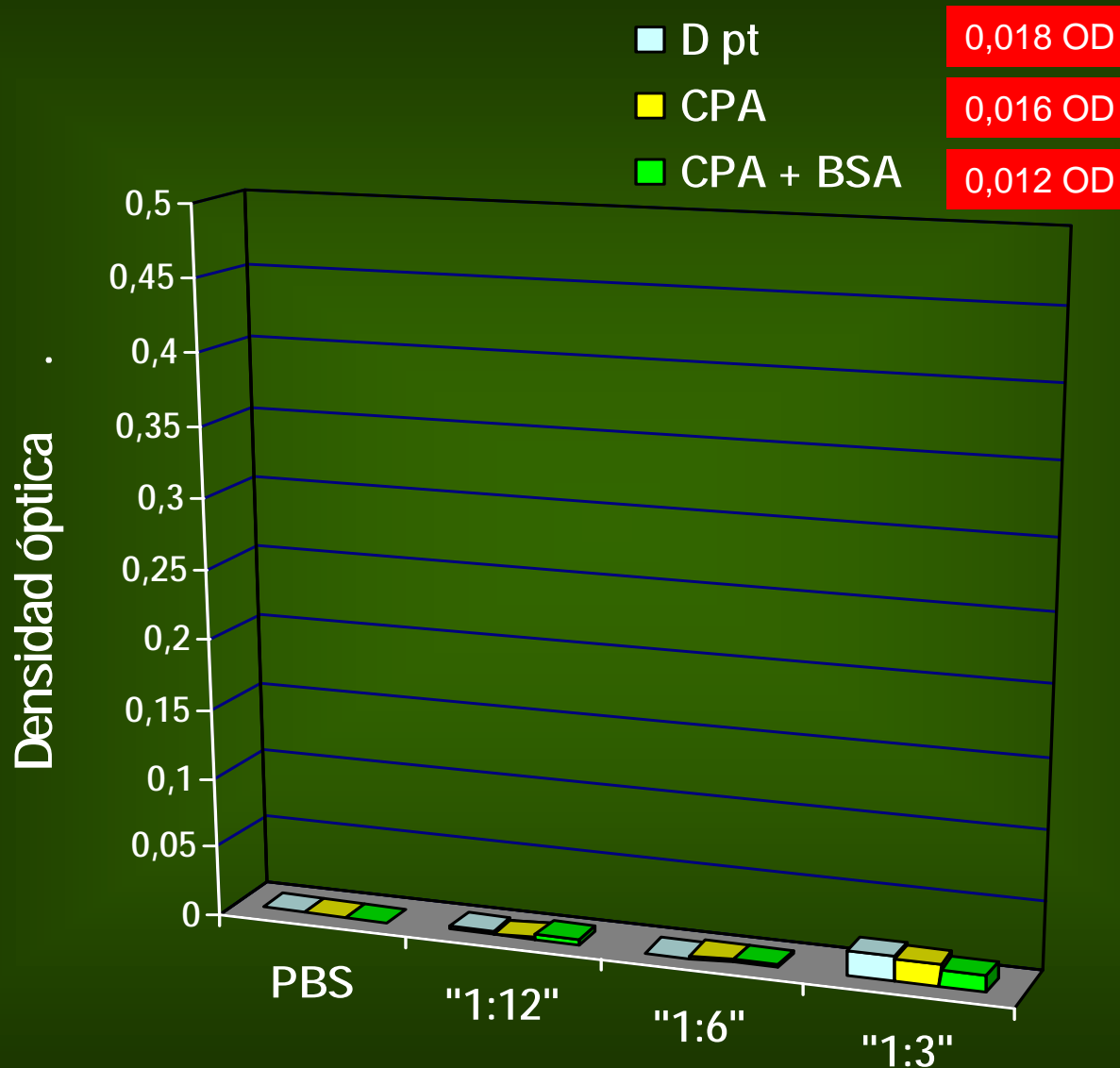
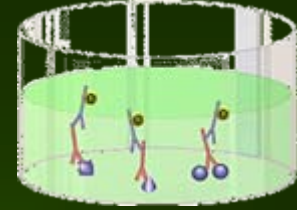


PACIENTE 3



En los 3 pacientes se observa un patrón de asma ocupacional, con empeoramiento en el puesto de trabajo, y mejoría fuera del mismo.

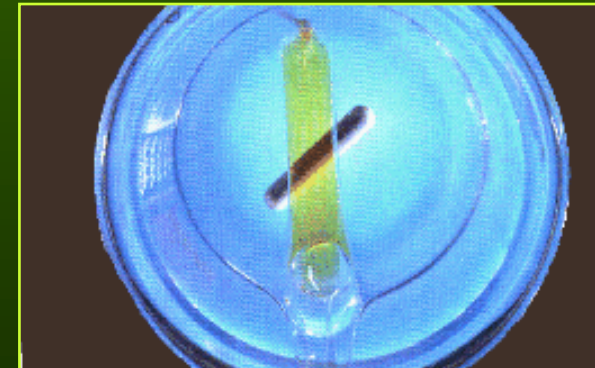
ELISA directo con suero del paciente



BSA = albúmina sérica bovina (pensando en hapteno)

PREPARACIÓN DEL EXTRACTO DE CPA (DIALIZADO Y NO DIALIZADO)

1. Polvo de CPA x 400
2. Desengrasado con acetona
3. Extracción en PBS (10 mM fosfato, 0.15 M ClNa, pH 7.4) 24 horas a 4°C (1:10 p/v)
4. Suspensión filtrada en papel (Whatman Ltd) y centrifugada
5. **Dializada y no dializada frente a PBS**
6. Esterilizada mediante filtración a través de una membrana de 0,22 μm (Millipore)
7. Concentración final de proteínas: 51 $\mu\text{g/ml}$ (Bradford)
8. Solución alicuotada y congelada a -20 °C



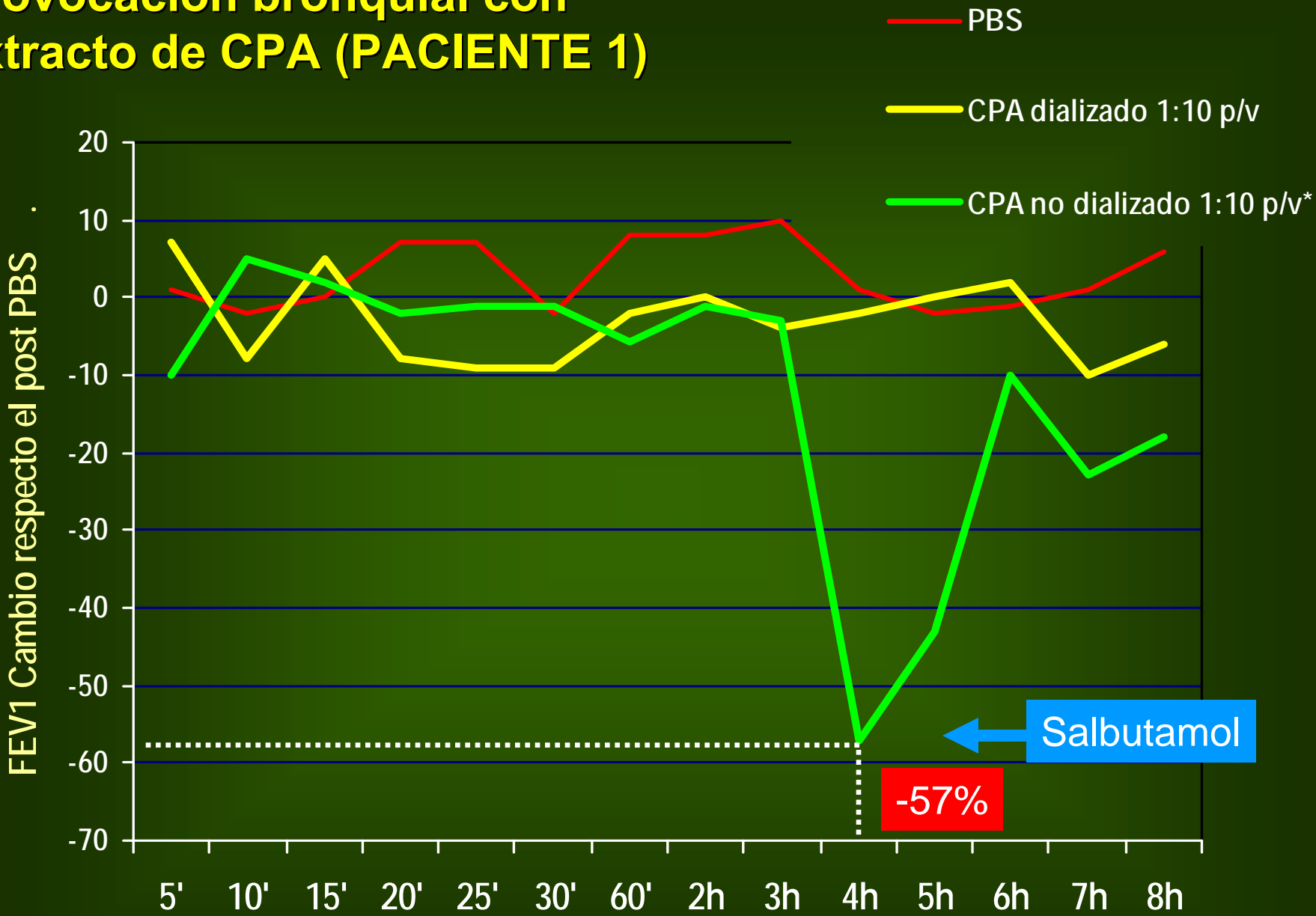
PRICK TEST CON CPA

- Prick test con **CPA dializado** (sin componentes de PM <8 KDa) en los 3 pacientes fue **negativo**
- Prick test con **CPA no dializado** (con componentes de PM <8 KDa) en los 3 pacientes fue **positivo**, pero también en 5 controles no expuestos lo que apunta a un mecanismo inespecífico, invalidando el resultado).

- Pruebas cutáneas (lectura inmediata del diámetro mayor en mm)			
Alergeno	Método	Habón	Resultado
CPA No Dializada 10%	prick	4	2+ ??
CPA Dializada 10%	prick	1	-
Histamina	prick	5	
Gicerosalino	prick	0	

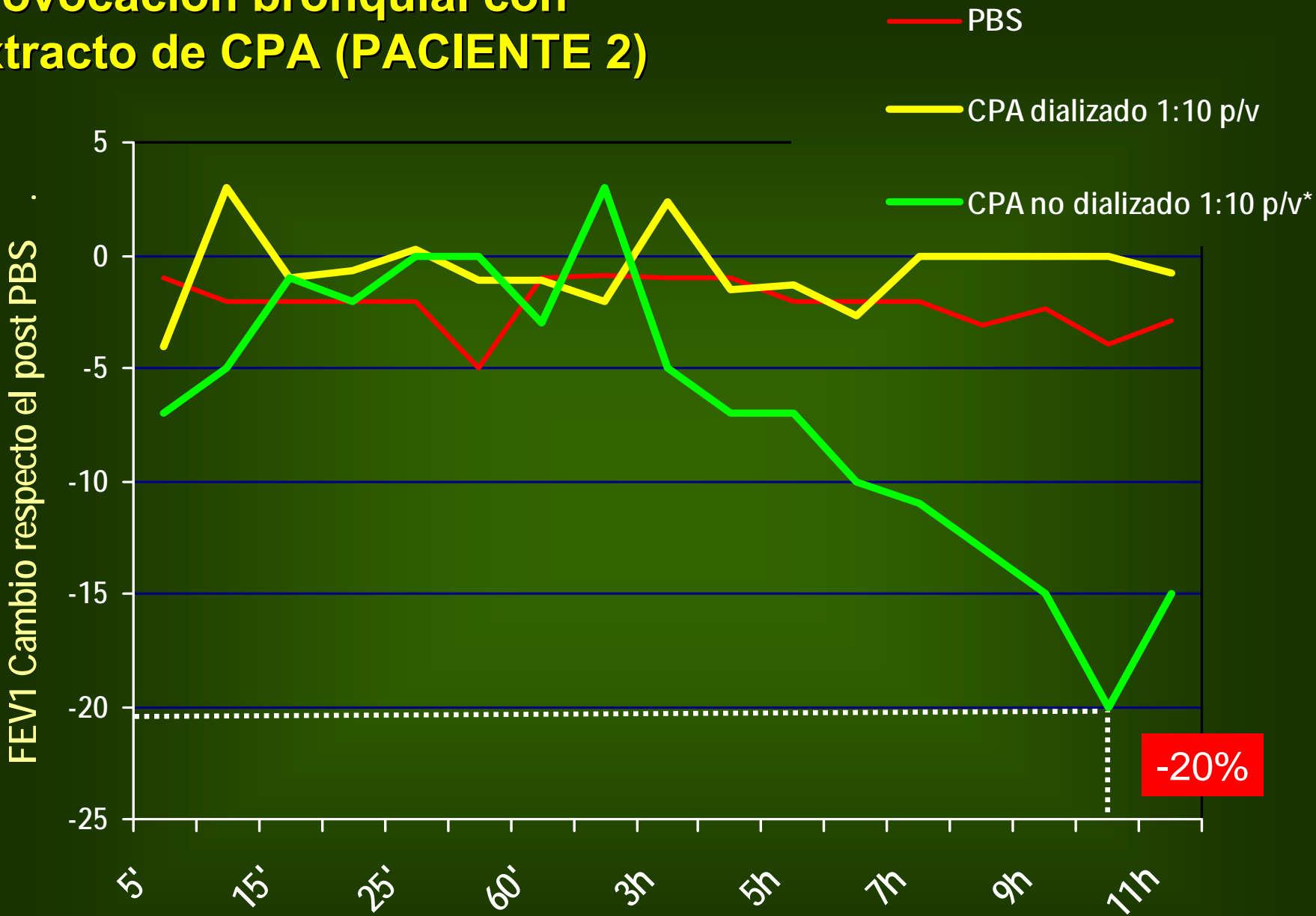
4+ positividad muy alta; 3+ alta; 2+ moderada; 1+ dudosa; - negativo
CPA 10% no dializada en **5 controles no expuestos, también positiva**

Provocación bronquial con extracto de CPA (PACIENTE 1)



Provocación bronquial específica **POSITIVA** (respuesta tardía)

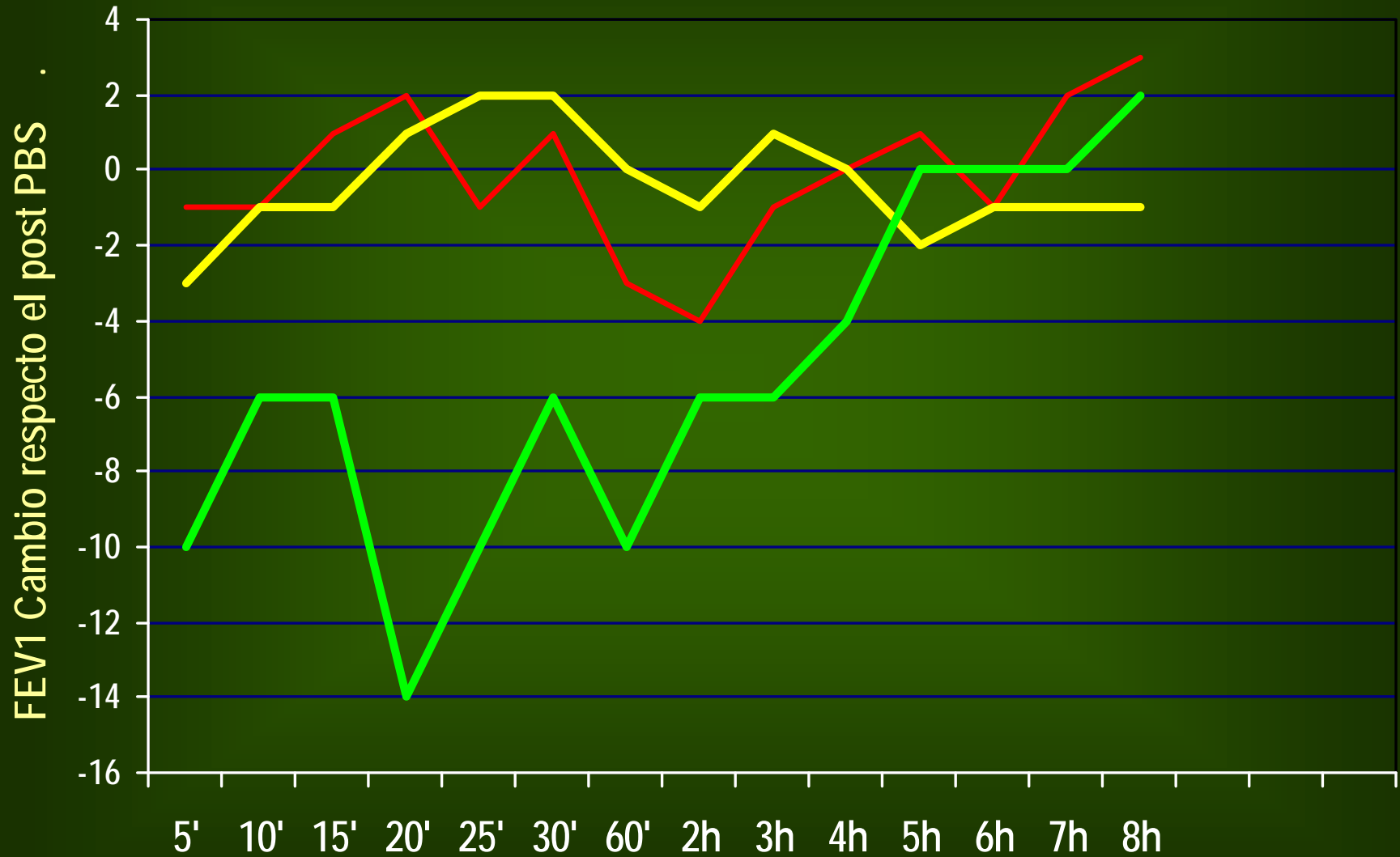
Provocación bronquial con extracto de CPA (PACIENTE 2)



Provocación bronquial específica **POSITIVA** (respuesta tardía)

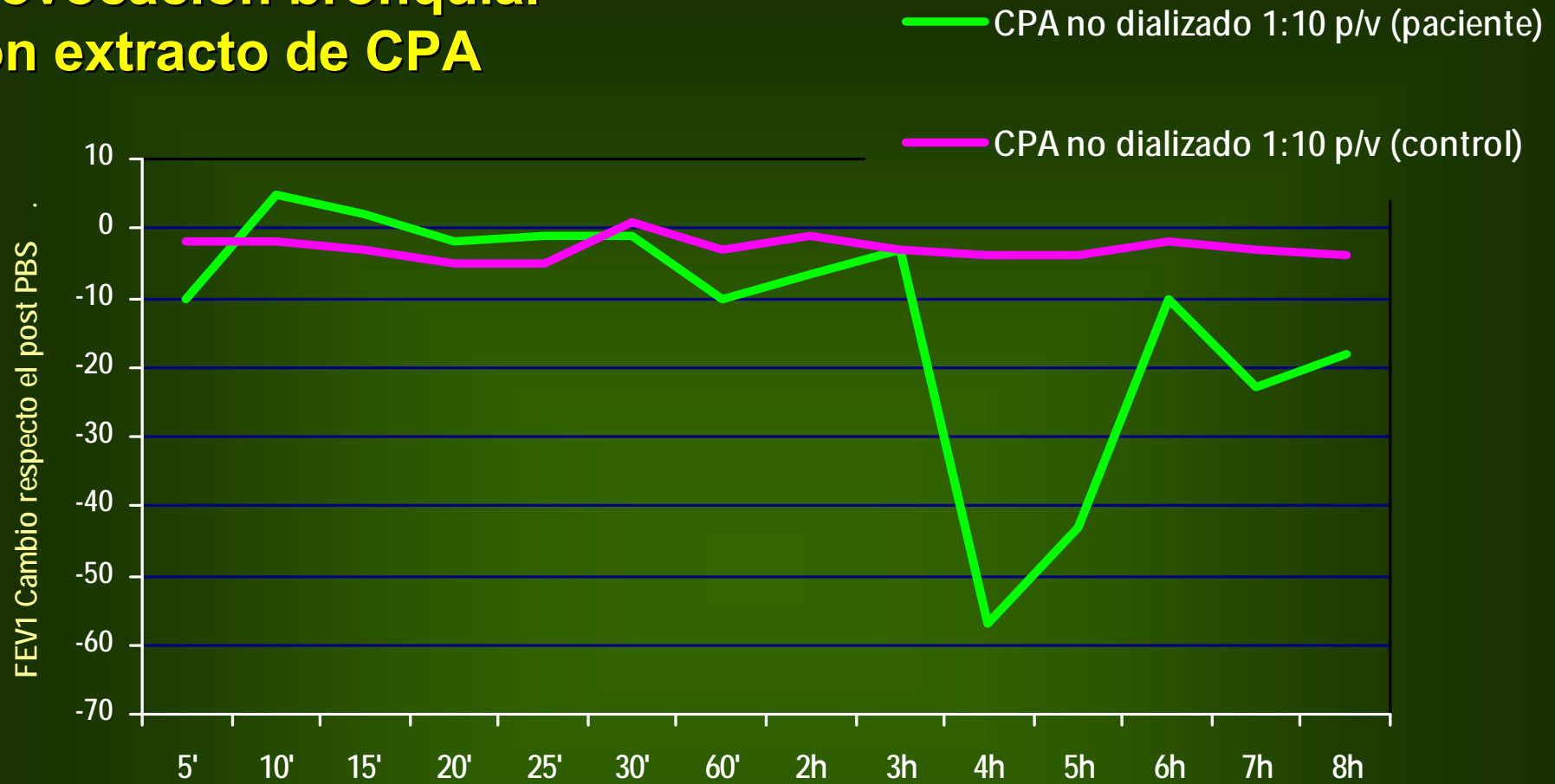
Provocación bronquial con extracto de CPA (PACIENTE 3)

- PBS
- CPA dializado 1:10 p/v
- CPA no dializado 1:10 p/v*



Provocación bronquial específica **NEGATIVA**

Provocación bronquial con extracto de CPA

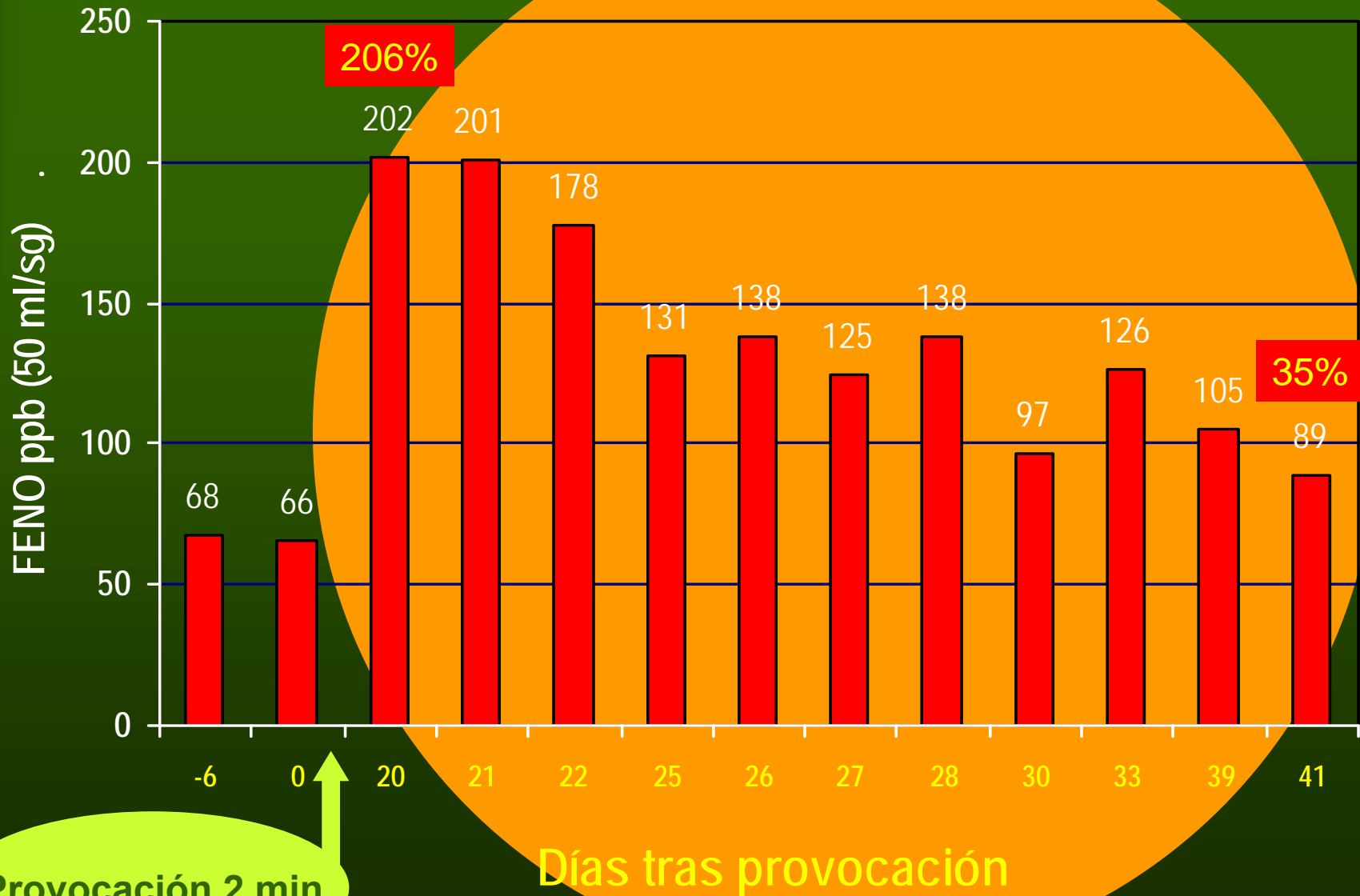


La provocación con extracto de CPA no dializado realizado en un asmático no expuesto a la adormidera y con un PC20 de metacolina de 0,40 mg/ml fue completamente negativa, lo que apoya la especificidad de la reacción obtenida en los trabajadores.

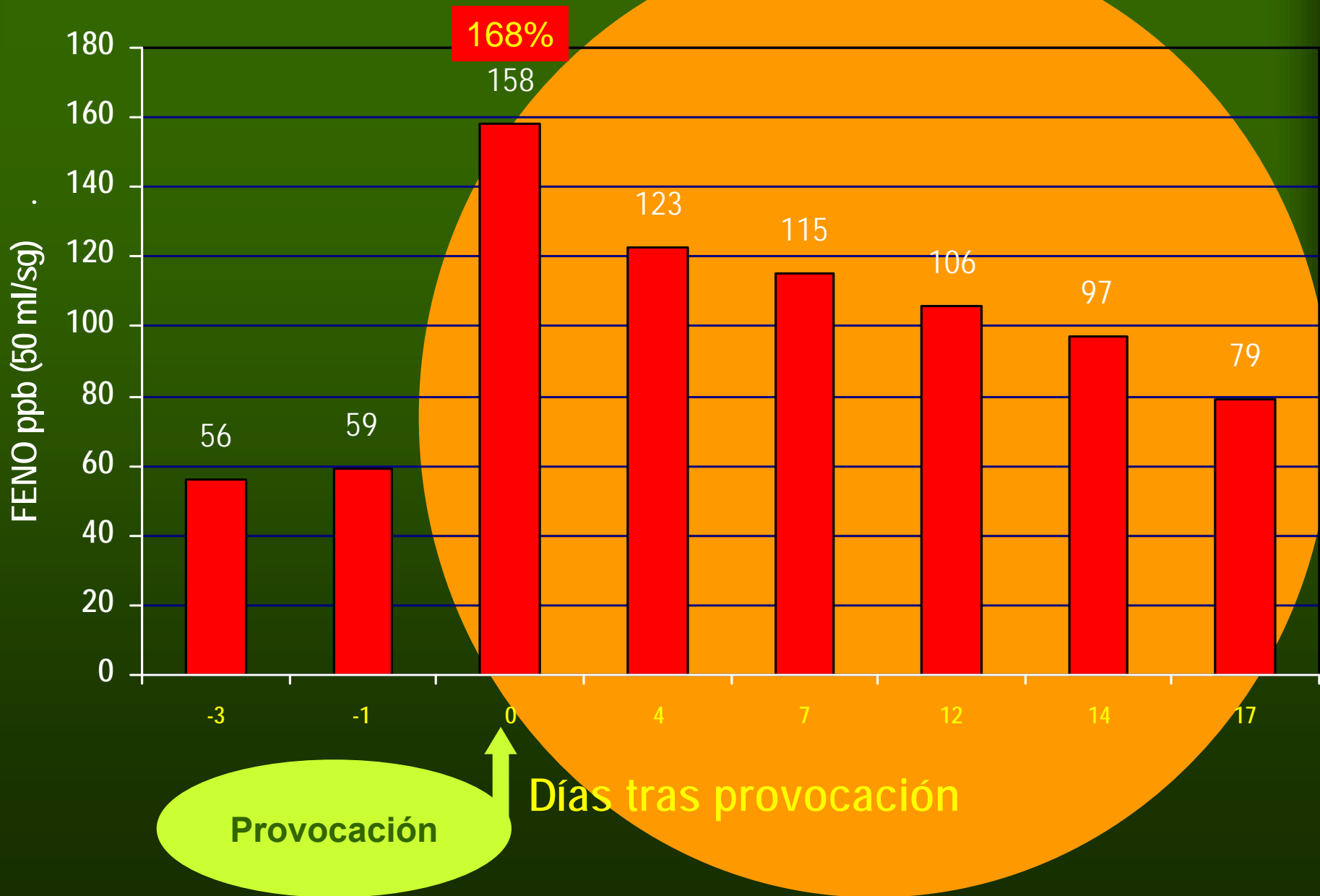
PROVOCACIÓN BRONQUIAL ESPECÍFICA (PBE)

- En los 3 pacientes, la provocación bronquial específica con **CPA dializado** (sin componentes de PM <8 KDa) fue **negativa**
- En los 2 de los 3 pacientes, la provocación bronquial específica con **CPA no dializado** (con componentes de PM <8 KDa) fue **positiva**
- Se realizó provocación bronquial específica con **CPA no dializado** (con componentes de PM <8 KDa), en un paciente control, que resultó **negativa**

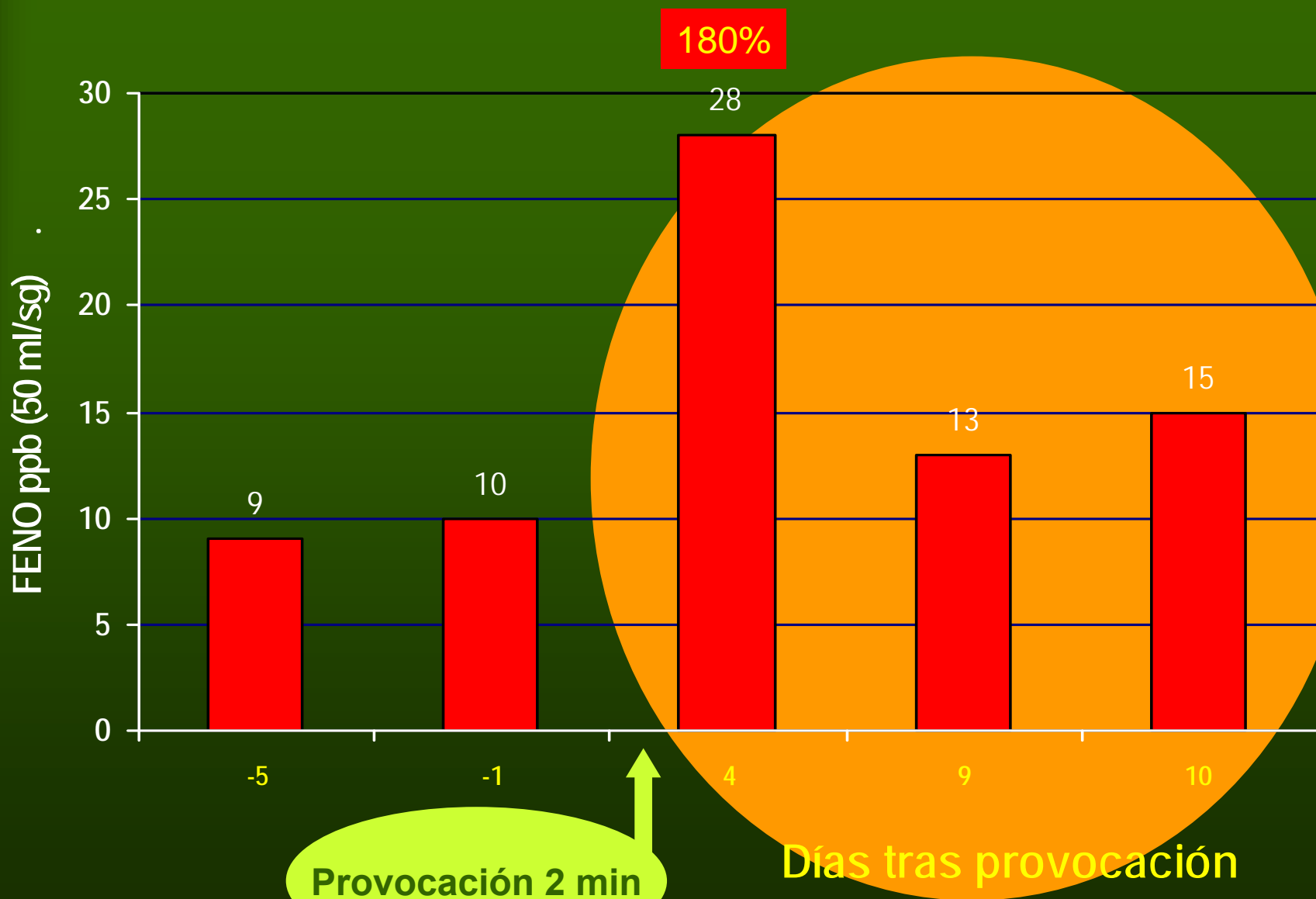
FENO ANTES Y DESPUÉS DE LA PBE (P.1)



FENO ANTES Y DESPUÉS DE LA PBE (P.2)



FENO ANTES Y DESPUÉS DE LA PBE (P.3)



- En el paciente 3 se observa **FENO en rango asmático** tras los días de trabajo con recuperación espontánea a valores normales durante las bajas
- Del mismo modo, en el seguimiento con peak flow se observa un ligero **descenso del PEF** en los períodos laborales

**ADORMIDERA
REVISIÓN
DE LA
LITERATURA**

Papaver somniferum



- Adormidera o “planta del opio”
- Familia papaveráceas
- Tallo 1-1,5 metros altura
- Flores grandes (4 pétalos)
- Cápsula gruesa y redondeada (fruto), contiene miles de semillas pequeñas y negras
- Látex seco de adormidera = opio
- 24 alcaloides
- Morfina, codeína y tebaína

Papaver somniferum



- Adormidera o “planta del opio”
- Familia papaveráceas
- Tallo 1-1,5 metros altura
- Flores grandes (4 pétalos)
- Cápsula gruesa y redondeada (fruto), contiene miles de semillas pequeñas y negras
- Látex seco de adormidera = opio
- 24 alcaloides
- Morfina, codeína y tebaína



Papaver somniferum



- Adormidera o “planta del opio”
- Familia papaveráceas
- Tallo 1-1,5 metros altura
- Flores grandes (4 pétalos)
- Cápsula gruesa y redondeada (fruto), contiene miles de semillas pequeñas y negras
- Látex seco de adormidera = opio
- 24 alcaloides
- Morfina, codeína y tebaína

Papaver somniferum



- Adormidera o “planta del opio”
- Familia papaveráceas
- Tallo 1-1,5 metros altura
- Flores grandes (4 pétalos)
- Cápsula gruesa y redondeada (fruto), contiene miles de semillas pequeñas y negras
- Látex seco de adormidera = opio
- 24 alcaloides
- Morfina, codeína y tebaína



Referencias

Wagner G, Ring J.

Anaphylaktische reaktionen durch nuß- und mohnallergie.

Notfallmedizin 1981;7:694-698

- Describieron el primer caso de **anafilaxia** por ingesta de torta de amapola (poppy seed cake)
- El diagnóstico se confirmó por **prueba cutánea y RAST**
- Encontraron también pruebas cutáneas positivas a múltiples frutos secos, lo que probablemente representaba la existencia de reactividad cruzada entre frutos secos y **semilla de amapola**

Occupational asthma caused by *Papaver somniferum*

I. Moneo*, E. Alday**, C. Ramos** and G. Curiel*

* Servicio de Biopatología. Centro de Investigación Clínica. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

** Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Madrid.

- Estudiaron a 28 trabajadores de una **industria productora de alcaloides**, de los que **seis presentaban asma ocupacional**
- Con el estudio SDS-PAGE *immunoblotting* demostraron la existencia de una banda principal de **67 kDa** que fijaba IgE

PATOLOGÍA
RESPIRATORIA
OCUPACIONAL
POR ADORMIDERA

Dra. M. Hernández Quiles
Curso 98/99



- Presentan el caso de **3 trabajadores de una industria farmacéutica de alcaloides**, con patología respiratoria ocupacional, en los que demostraron la implicación de un mecanismo IgE mediado.
- En uno de los pacientes se detectó IgE frente a diferentes proteínas, con peso molecular en el rango de **10-60 kDa**. En otro paciente se detectó una débil banda de aproximadamente **15 kDa**

Gonzalo Requés F, Pelta Fernández R, Senent Sánchez C, Colás Sanz C.
Asma tardío inducido por opiáceos inhalados.
Rev Esp Alergol Inmunol Clin 1987:2;437-440

- Presentan **una paciente** con **crisis asmáticas** de instauración tardía en relación con la **inhalación de heroína** (diacetil-morfina), fenómeno que no sucedía cuando se inyectaba la droga por vía intravenosa
- Demuestran la relación causa-efecto mediante **provocación bronquial** específica
- No pueden demostrar la existencia de un mecanismo IgE mediado
- Concluyen que la reacción podría ser debida a la acción de los mediadores que participan en la fase tardía de la reacción mediada por IgE (aunque no pueden demostrarlo), o bien, que podría ser debida a un factor personal de predisposición farmacológica

CONCLUSIONES

- El *Papaver somniferum* es capaz de producir asma ocupacional
- El agente o agentes responsables son micro-moléculas con un PM inferior a 8 KDa