

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO PARA DETECTAR ALTERACIONES POR EXPOSICIÓN AL CLORURO DE VINILO (CV)

DE LA SOTA, MERCEDES E. *;
GARCÍA MORTEO, O. (+); MALDONADO COCCO, J.A. **

Premio al mejor trabajo científico de 1991, de la Sociedad Argentina de Medicina
del Trabajo de la provincia de Buenos Aires.

Introducción

El cloruro de vinilo (CV) es un monómero de conocida acción patógena para el ser humano y puede causar una enfermedad con algunas características similares a la esclerodermia o esclerosis sistémica progresiva (ESP).⁽¹⁾

La ESP es un desorden generalizado del tejido conectivo; se caracteriza por cambios inflamatorios, fibróticos y degenerativos, acompañados de lesiones vasculares particularmente en la piel y en ciertos órganos internos. Esta enfermedad debe diferenciarse de una variedad de condiciones asociadas con similares cambios cutáneos, entre las que se encuentra la enfermedad por exposición al cloruro de vinilo (CV), incluida en el subgrupo de las llamadas "esclerodermia-like", inducidas por sustancias químicas.⁽¹⁻²⁾

Con el desarrollo de la industria del plástico, fue descrita, en 1964, una enfermedad que se presentaba a algunos trabajadores durante la polimerización del CV, especialmente a los que limpiaban las autoclaves empleadas durante el proceso de producción del policloruro de vinilo (PCV).⁽³⁻⁷⁾

También se reportaron casos de obreros afectados que habían tenido contacto indirecto con el CV.⁽⁸⁾ A presión y temperatura ambiente, este es un gas incoloro, de olor dulzón, más pesado que el aire.⁽⁴⁾ Es tóxico en exposiciones prolongadas y en concentraciones elevadas^(3,9-10); en una concentración mayor de 500 ppm, da somnolencia.⁽⁵⁾ Con el aire, forma una mezcla explosiva entre 3,8 y 33% en volumen. Es usado en la industria del plástico y de resinas; también se lo emplea como refrigerante y solvente.⁽⁴⁾ En algunos aerosoles para el cabello, el propelente era 50% de CV, pero dada su toxicidad, se lo descartó para estos fines.⁽¹³⁾

La exposición al CV produce una afección caracterizada por presentar cambios escleróticos en la piel, fibrosis portal, disturbios circulatorios, fenómeno de Raynaud, trombocitopenia,acroosteolisis⁽¹⁻⁸⁾, y desmejoramiento de la función hepática y pulmonar. También puede causar angiosarcoma y fibrosis pulmonar.^(1,25,31)

Con motivo de la puesta en marcha de una planta de polimerización de CV, nos pareció interesante desarrollar un estudio epidemiológico pros-

* Especialista jerarquizada en Reumatología,
Holdich 274, (8000) Bahía Blanca

** Profesor asociado de Reumatología de la UBA.

pectivo, destinado a pesquisar signos tempranos clínicos y humorales de toxicidad en todo el personal de dicha planta, y evaluar la efectividad de las medidas de prevención.^(2-3,5-7)

En este trabajo, se comunican los resultados obtenidos después de un cuidadoso seguimiento y análisis, durante un período de cinco años.

Material y métodos

A todos los empleados de la planta se les efectuó un interrogatorio dirigido a investigar síntomas tempranos de los principales sistemas más comúnmente afectados por la exposición al CV: neurológico, digestivo, respiratorio, cutáneo, y endocrino. Se les realizó un examen clínico, pruebas de laboratorio, radiografías de tórax y de manos y examen funcional respiratorio. Se programó realizar un estudio de HLA a todo empleado que presentara algún signo temprano de toxicidad.

Se asignó un número a cada operario, independientemente de la función que cumplía, para dejar en el anonimato sus datos personales y la tarea realizada, durante todo el período de seguimiento. La lectura de los resultados (clínicos, de laboratorio, radiológicos y funcional respiratorio) no se conoció hasta su evaluación en conjunto, para sacar las conclusiones.

Se les realizó un examen de preingreso en 1986, y exámenes semestrales de seguimiento, durante un período de cinco años. El carácter prospectivo de este estudio se confirma por tratarse de una población que no había estado expuesta al CV con anterioridad. Así pues, el presente trabajo se inició simultáneamente con la puesta en marcha de la planta.

Se incluyeron 205 empleados, los que se agruparon según el área de trabajo y el riesgo de exposición:

Grupo **a** (alto riesgo): 106 personas (laboratorio-producción); contacto directo con el CV.

Grupo **b** (bajo riesgo): 54 personas (mecánica, electricidad, instrumentación); contacto indirecto con el CV.

Grupo **c** (control): 45 personas (empleados administrativos); sin contacto.

Sólo hubo en el grupo cuatro mujeres, que se desempeñan en el área de producción (grupo a) y una, en el área de administración (grupo c). El rango de edad fue de entre 21 y 61 años.

Entre la población estudiada, se excluyeron personas con síntomas orgánicos severos.

Resultados

Ninguna de las 205 personas estudiadas prospectivamente durante cinco años evidenció, desde el punto de vista clínico, síntomas y signos sugestivos de enfermedad por exposición al CV. Los análisis clínicos y radiológicos de manos resultaron negativos en la búsqueda de signos tempranos y tardíos de acroosteolisis, como el fenómeno de Raynaud y la banda lítica en falanges distales, respectivamente.

El promedio de edad fue de 34,4 años. No se evidenciaron enfermedades orgánicas severas como alcoholismo, hepatitis, cardiopatías, hipertensión, miopatías, úlceras gástrica o duodenal, trastornos psiquiátricos ni compromiso renal.

Los cambios de laboratorio en la población estudiada correspondieron al 72,64% en el grupo **a**, el 72,2% en el grupo **b**, y el 64,4% en el grupo **c**. En el primero, de los 106 obreros, 77 (el 72,64%) presentaron cambios mínimos e intermitentes de laboratorio especialmente de recuento de reticulocitos y plaquetas, colesterol, transaminasas (TGO y TGP), fosfatasa alcalina, factor antinuclear, proteinograma electroforético y complemento. Hubo un leve predominio de mayor porcentaje de estos cambios en el grupo **a** con respecto al grupo **b** y más marcado con respecto al grupo **c**.

La plaquetopenia (menor de 150.000 mm³), considerada una de las más tempranas alteraciones observables durante los primeros seis meses de contacto con el CV, se evidenció en un 14,2%, en el grupo **a**; 7,4% en el grupo **b** y 3,4% en el grupo **c**. La albúmina estuvo alterada en el primer grupo en un 19,48%; en el segundo, en un 7,4% y fue normal en el último. La fosfatasa alcalina sólo estuvo aumentada en el grupo **a** en el 3,89%. Se observó hipergammaglobulinemia en el grupo **a** en un 49,35%, y con una repetición en el 28,94%; en el grupo **b**, en un 27,7% y se repitió en el 20%; y en el grupo **c** en un 27,5% sin repetición en los sucesivos controles. Las transaminasas se mostraron elevadas en los grupos **a** y **b** (el 14,28% TGO, el 18,18% TGP y el 3,5% TGO; y el 11,1% TGP respectivamente); permanecieron ambas normales en el grupo **c**. En el grupo **a**, el complemento C4 presentó un aumento del 38,9% mayor que el observado en el grupo **b** (el 16,6%) y en el grupo **c** (el 23%). La alfafetoproteína sólo estuvo elevada en el grupo **a** en el 2,7% y permaneció normal en los otros dos grupos. El HLA no fue investigado hasta la fecha, porque ningún obrero presentó signos tempranos de toxicidad clínicamente manifiesta.

La radiografía de tórax fue normal y la prueba de función respiratoria también dentro de los límites normales, excepto seis del grupo **a**, tres del grupo **b** y uno del grupo **c**, en el que los valores de la prueba funcional respiratoria estaban por debajo del 75% de los valores normales. Estos obreros eran fumadores y con sobrepeso; sus espirometrías se mantuvieron sin modificación desde el preingreso, por lo que la leve incapacidad ventilatoria detectada no es atribuible a la tarea laboral desarrollada.

Comentarios

Los problemas asociados con la polimerización del CV han sido múltiples y variados. El rango de afección es muy amplio: desde pequeños cambios clínicos, como trastornos vasomotores, hasta graves enfermedades como el hepatoma⁽²⁻²⁹⁾ e, incluso, causa de muerte por asfixia en la limpieza de las autoclaves.⁽³²⁾

Con el perfeccionamiento técnico, estos trastornos han ido decreciendo.^(10,15) En 1964, se usaban autoclaves de pequeño tamaño. Al terminar cada reacción, se realizaba una limpieza manual consistente en quitar las costras de las paredes, las que contienen un alto porcentaje de monómero. Dentro de cada reactor quedaba este gas que se limpiaba con aire a presión, sin monitoreo interior. Actualmente el trabajo se cumple con autoclaves de mayor tamaño y cerradas. Se evita la limpieza manual con el uso de aditivos anticostras y, a su vez, se recupera el monómero con un sistema de vacío, que despoja el gas residual con un mecanismo de agua por medio de absorción y también en la cadena de secado por intermedio de coloides. Para detectar cualquier escape de monómero, se ha distribuido un sistema de "narices detectoras" en toda la planta, que captan hasta 5 ppm.⁽¹³⁾ El gas a 150-200 ppm tiene olor dulzón; a 500-600 ppm da somnolencia,^(5,7-9,13) y es altamente tóxico a más de 1000 ppm.^(3,4)

El tiempo de exposición al CV requerido para el comienzo de los síntomas es variable, de meses a años; incluso se han descrito casos después de 15 a 20 años de exposición.⁽²⁻⁵⁾ También hay reportes de afección de individuos que habían tenido sólo contacto indirecto con el CV.⁽³⁾ De todos modos, el tiempo de exposición y la concentración de CV en el medio laboral son los factores determinantes para el desarrollo de la enfermedad.

Aún no se conoce con certeza la patogénesis y por qué motivo sólo cierto grupo de obreros la padece. Factores ambientales, por un lado, y sus-

ceptibilidad genética, por el otro, han sido vinculados, pero no se han obtenido, hasta la fecha, evidencias concluyentes.^(17,18,32) En el presente trabajo, está dispuesto solicitar el HLA a todo obrero que presente alguna manifestación sospechosa de toxicidad.

Respecto a la clínica de las enfermedades "esclerodermia-like", que pueden desarrollarse tras el contacto con CV, debemos fijar la atención en las afecciones osteoarticulares, las pulmonares y las hepáticas.

La acroosteólisis es una banda lítica, transversa, en la diafisis de las falanges, mientras el penacho y la base están conservados en los primeros estadios. Pueden evolucionar hasta la lisis total, como también presentarse ocasionalmente en el fémur, radio, cúbito, articulación sacro-ílica y calcáneo.⁽⁹⁻¹¹⁾ La patogénesis se desconoce, pero se supone que se presenta ante una injuria mecánica y un compromiso vascular; su incidencia es de entre el 1,7 y el 3%.⁽⁹⁻²⁵⁾ Ninguno de los tres grupos mostró trastornos vasomotores ni fenómeno de Raynaud, como tampoco manifestaciones clínicas en los sistemas más frecuentemente afectados, los cuales fueron controlados.

Los trabajadores expuestos al CV presentan tos y estornudos y, en algunos casos, rales bronquiales, muy difíciles de distinguir de los que aparecen en las bronquitis de los fumadores.⁽³¹⁾ En la espirometría, la toxicidad se presenta con un patrón restrictivo, evidenciado por una disminución del volumen corriente, de la capacidad vital y demás parámetros. La reducción de éstos es un índice de incapacidad ventilatoria a la que puede llevar la exposición al CV. En casos de toxicidad no controlada, puede desarrollarse una fibrosis pulmonar, que lleva finalmente al enfermo a una insuficiencia respiratoria crónica.⁽¹²⁾ En ninguno de los tres grupos se encontraron síntomas o signos de compromiso enfisematoso o fibrosis pulmonar. No hubo cambios significativos en el examen funcional respiratorio ni tampoco en la radiografía de tórax.

Respecto al laboratorio, el grupo **a** (alto riesgo) fue el que mayores cambios evidenció, pero ninguno fue significativo ni persistente. Concordante con lo descrito en la bibliografía mundial,^(2,17) la plaquetopenia fue la primera en presentarse en los primeros seis meses en contacto con el CV;⁽²⁻³⁾ no obstante, no persistió alterada en ningún obrero durante el transcurso de estos cinco años de seguimiento. La fosfatasa alcalina y la alfa-fetoproteína sólo se elevaron en el grupo **a**, con iguales cambios

que la plaquetopenia, pero no persistieron en los controles sucesivos. El aumento de colesterol en el grupo c se atribuye a la mayor edad y a la vida más sedentaria de los integrantes de este grupo.

La bibliografía menciona a la fosfatasa alcalina como una de las pruebas de mayor sensibilidad⁽¹⁵⁾ y frecuentemente elevada.^(15-16,18-19, 27) Brasington describe el caso de un obrero con esclerosis sistémica asociada a cambios escleromatosos, expuesto durante más de 15 años a solventes orgánicos (hidrocarburos como el CV),⁽¹⁵⁾ que presentaba fosfatasa alcalina aumentada y FAN (+). El resto del informe de laboratorio, la espirometría y las radiografías de tórax y de manos fueron absolutamente normales.

Es necesario hacer hincapié en que la alfa-fetoproteína como la elevación de las transaminasas, de la fosfatasa alcalina^(5,15-19,29-30) y los disturbios en el metabolismo proteico, pueden ocurrir precediendo el comienzo de la lesión hepática.⁽⁵⁾ Ningún obrero chequeado hasta el momento presentó hepatomegalia; no obstante, los cambios referidos nos obligan a un seguimiento prospectivo, ya que coinciden con los descritos en la bibliografía mundial.

Conclusiones

- 1º) Hasta el quinto año de seguimiento prospectivo, ningún trabajador de la planta de CV ha presentado manifestaciones clínicas de toxicidad a dicho compuesto.
- 2º) Las anormalidades en el laboratorio fueron levemente más marcadas en el grupo de obreros con mayor contacto con el CV, con respecto a los otros dos grupos.
- 3º) Por su carácter intermitente, puede haber correspondido algún cuadro clínico intercurrente; no obstante, al ser un estudio prospectivo, nos permitirá aclarar, en años venideros, si su presencia fue inicio de alguna manifestación de toxicidad.
- 4º) Los cambios no fueron de importancia, ya que ningún obrero debió ser separado de su labor.
- 5º) Los resultados evidenciaron que las medidas de seguridad del obrero y del aire ambiental son rigurosas, y que previenen, hasta el momento, la presencia de la enfermedad.

Bibliografía

1- Veltman G, Lange CE et al. Clinical Manifestations and course of vinyl chloride disease. Am.

N.Y. Academy Sc. 1975; 246:6-16.

2- Rocco Vito K and Hurd Eric R. Scleroderma and scleroderma-like Disorders. Seminars Arthritis and Rheumatism. 1986; 16: 22-69.

3- I.A.R.C. Internal Technical Report Nro. 75/001. Report of a working group on epidemiological studies on vinyl chloride exposed people. Lyon, 1975; 8-9.

4- The ARR Bureau of explosives for additional assistance or information call. 1984; 835-950.

5- Lange CE, Jühre S et al. Further results in Polyvinyl-chloride Production workers. Am NY Academy Sc. 1975; 246:18-21.

6- Clifford Johnson. Clinical Management of Workers exposed to vinyl chloride and polyvinyl Chloride. Am NY Academy Sc. 1975; 246: 313-9.

7- Perkel G et al. Control and management. Surveillance of workers with history of exposure to vinyl chloride. Am NY Academy Sc. 1975; 246:311-2.

8- Suciú L, Prodan L et al. Clinical Manifestations in vinyl chloride poisoning. Am NY Academy Sc. 1975; 246:53-69.

9- Markowitz S, Mc Donald Ch. Occupational Acroosteolysis. Arch Delln. 1972; 106: 219-23.

10- Destouet J, Murphy WA. Acquired acroosteolysis and acronecrosis. A and Rheum. 1983; 26: 1151-4.

11- Gama C, Meira JBB. Occupational Acroosteolysis. J of Bone and joint Surg. 1978; 60: 86-90.

12- Hiroyuki Sakabe. J. Bone lesions among polyvinyl chloride production workers in Japan. Am NY Academy Sc. 1975; 246:78-9.

13- Gay Bruce W, Lonneman WA. Measurements of vinyl Chloride from aerosol sprays. Am NY Academy Sc. 1975; 246: 286-95.

14- Rowe VK. Experience in Industrial exposure Control. Am NY Academy Sc. 1975; 246: 306-10.

15- Garay ML, Greenberg RA, Tamburro CH. Use of Serum Bile Acids in the identification of vinyl chloride hepatotoxicity. Am J Med 1985; 78: 68-76.

16- Brasington R, Thorpe Swenson A. Systemic sclerosis associated with cutaneous exposure to solvent: case report and review of the literature. A and Rheum. 1991; 34: 631-3.

17- Black CM, Walker AE, Catoggio L, Welsh K et al. Genetic Susceptibility to Scleroderma-

- like syndrome induced by vinyl chloride. *Lancet*. 1983; 53-5.
- 18- Milford Ward A, Udnoon S, Watkins J, Walker A, Darke CS. Immunological mechanisms in the pathogenesis of vinyl chloride disease. *Br Med J*. 1976; 1: 936-8.
- 19- Lilis R, Anderson H, Nicholson W, Daum S, Fischbein A. Prevalence of disease among Vinyl Chloride and Polyvinyl Chloride workers. 1975; 246: 22-41.
- 20- Doll Richard. Discussion paper. Part. IV. Control and management. *Am NY Academy Sc*, 1975; 246:320-1.
- 21- Schweitzer G. Environmental Concerns Beyond the Workplace. *Am NY Academy Sc*. 1975; 246:296-302.
- 22- Benjamin L. Van Duuren. On the possible mechanism of carcinogenic action of vinyl chloride. *Am NY Academy Sc*. 1975; 246: 258-67.
- 23- Gedigk R, Müller and Bechtelsheiner H. Morphology of liver damage among polyvinyl chloride production workers. A report on 51 cases. *Am NY Academy Sc*. 1975; 246: 278-85.
- 24- Thomas L. Pathology of angiosarcoma of the liver among vinyl chloride. Polyvinyl chloride workers. *Am NY Academy Sc*. 1975; 246: 268-77.
- 25- Mancuso TF. Comments for opening of Discussion on "neoplastic effects". *Am NY Academy Sc*. 1975; 246:251-7.
- 26- Creech John Jr, Makk L. Liver disease Among polyvinyl chloride production workers. *Am NY Academy Sc*. 1975; 246:88-94.
- 27- Bradford Block J. Angiosarcoma of the liver following vinyl chloride exposure. *JAMA*, 1974; 229: 53-4
- 28- Berk P, Martin J, Waggoner J. Persistence of vinyl chloride induced liver injury after cessation of exposure. *Am NY Academy Sc*. 1975; 246:70-7.
- 29- Maltoni C, Lefimine G. Carcinogenicity Bioassays of vinyl chloride. Current results. *Am NY Academy Sc*. 1975; 246: 195-218.
- 30- Wyatt R, Kotchen J, Donald L. An epidemiologic study of blood screening tests and illness histories among chemical workers involved in the manufacture of polyvinyl chloride. *Am N.Y. Academy Sc*. 1975; 246: 80-7.
- 31- Miller A, Teirstein AS, Ming Chuang. Changes in Pulmonary function in workers exposed to vinyl chloride and polyvinyl chloride. *Am N.Y. Academy Sc*. 1975; 246:42-52.
- 32- Threshold Limit values for chemical substances in the work environment adopted by ACGIH with intended changes for 1990-1991.