

# **ASMA OCUPACIONAL**

# **ASMA OCUPACIONAL**

*Santiago Quirce Gancedo*

© Santiago Quirce Gancedo

© de la edición:

**mra ediciones**

Burdeos, 22, 1º 3ª - 08029 Barcelona

CON EL PATROCINIO DEL COMITÉ DE ASMA DE LA SOCIEDAD  
ESPAÑOLA DE ALERGOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA



COMPOSICIÓN DEL COMITÉ DE ASMA DE LA SEAIC

*Coordinadores:* Miguel Hinojosa Macías. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.  
José María Olaguibel Rivera. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.  
*Secretario:* Carlos Senent Sánchez. Hospital Virgen del Valle. Toledo.  
*Vocales:* María José Álvarez Puebla. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.  
Antonio Parra Arrondo. Hospital Juan Canalejo. La Coruña.  
Rosa Blanco González. Hospital Ntra. Sra. de Sonsoles. Avila.  
José María Vega Chicote. Hospital Regional. Málaga.  
Santiago Quirce Gancedo. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.  
Belén de la Hoz Caballer. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.  
Mar San Miguel Moncin. Clínica Dexeus. Barcelona.  
Carlos Colás Sanz. Hospital Clínico. Zaragoza.  
Valentina Gutiérrez Vall de Cabres. Hospital Dr. Peset. Valencia.

Esta obra ha sido posible gracias a la colaboración de



ISBN: 85-88865-75-9

Depósito legal: B-41.231-2002

No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, ni su tratamiento informático, ni la transmisión de ninguna forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro u otros métodos, sin el permiso previo o por escrito de los titulares del Copyright.

## *Definición y clasificación*

El asma relacionada con el medio laboral se divide en dos grandes grupos:

- 1) asma ocupacional propiamente, causada por agentes específicos que se encuentran en el trabajo,
- 2) asma preexistente exacerbada por la exposición laboral.

### *Asma ocupacional*

El asma ocupacional (AO) se define como una enfermedad caracterizada por la existencia de limitación variable al flujo aéreo o hiperreactividad bronquial, debida a causas y condiciones atribuibles a un determinado medio laboral y no a estímulos que se encuentran fuera del trabajo <sup>(1)</sup>. Se distin-

güen dos grandes tipos de AO en función del mecanismo presuntamente implicado:

- **Inmunológica:** tiene un periodo de latencia, y engloba a todos los casos en los que existe un mecanismo inmunológico documentado o probable, que puede estar mediado por anticuerpos IgE o no. Incluye a la mayor parte de los agentes de alto peso molecular (>1000 Da) y algunos de bajo peso molecular (<1000 Da).
- **No inmunológica:** generalmente no existe un periodo de latencia, está representado por el síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias (RAD5) o, de forma más amplia, por el asma inducida por agentes irritantes.

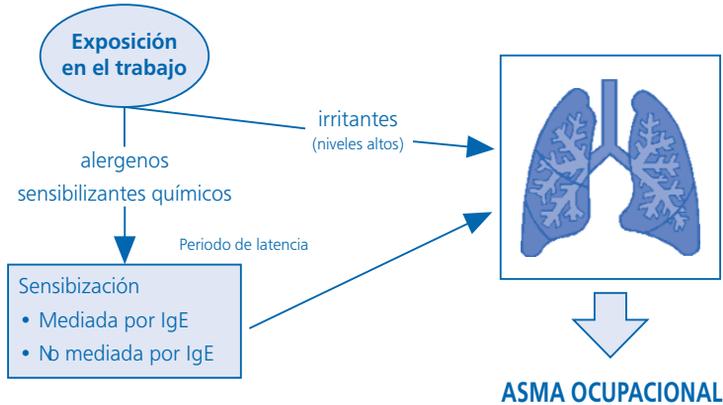


Figura 1. Tipos de AO en función de las características y de la intensidad de la exposición a los agentes presentes en el medio laboral (alérgenos, sensibilizantes químicos, irritantes) y del mecanismo implicado.

## *Asma exacerbada en el trabajo*

Se define como el asma preexistente que empeora en el lugar de trabajo por la exposición a agentes irritantes en concentraciones no tóxicas o por estímulos físicos. No es infrecuente que se produzca un empeoramiento pasajero del asma preexistente por exposición laboral a irritantes. Una de las características del asma en general es la hiperreactividad bronquial frente a diversos estímulos de carácter irritante, como la exposición a humos, polvos, gases, y agentes físicos como el aire frío o seco y el ejercicio. Cuando estos estímulos se producen en el lugar de trabajo, el paciente asmático sufrirá un empeoramiento de sus síntomas de asma, aunque generalmente con carácter transitorio y reversible. Este empeoramiento es más probable que se produzca en casos de asma grave o mal controlada. La exacerbación del asma preexistente en el trabajo debida a estímulos inespecíficos es posiblemente el principal diagnóstico diferencial del AO y la principal causa de errores diagnósticos.

## *Prevalencia*

En la actualidad, el AO constituye la enfermedad respiratoria de causa profesional más frecuente en la mayoría de los países industrializados. Se ha descrito que el AO representa el 26% de todas las enfermedades respiratorias ocupacionales en British Columbia (Canadá) <sup>(2)</sup> y el 52% en el Reino Unido <sup>(3)</sup>. El asma de origen laboral tiene una gran importancia por sus implicaciones clínicas, socio-económicas y médico-legales, por lo que el diagnóstico precoz es fundamental. Los datos disponibles indican que alrededor del 15% de todos los casos de asma tienen un origen laboral <sup>(4)</sup>. En un reciente estudio europeo realizado en la población general se ha encontrado que del 0,2 al 0,5% de los adultos jóvenes presentan asma relacionada con su trabajo <sup>(5)</sup>. Un estudio realizado en EE.UU. muestra que en aproximadamente uno de cada 10 pacientes con asma tratados en atención primaria existe una probable asociación entre la exposición laboral y el asma <sup>(6)</sup>.

Tres estudios recientes han analizado la prevalencia del AO con enfoques diferentes (5-7). Kogevinas y cols. (5) realizaron un estudio en población general que comprendía más de 15.000 adultos de 20 a 44 años, seleccionados aleatoriamente en determinadas áreas de Australia, Nueva Zelanda, EE.UU. y Europa. Se utilizó un cuestionario para valorar la presencia de síntomas respiratorios, consumo de medicación antiasmática, tipo de trabajo, y prueba de inhalación bronquial de metacolina, que se realizó en más de 9.000 personas. El riesgo de asma atribuible al trabajo fue del 6,9% si el asma se definía únicamente mediante el cuestionario, y del 9,9% cuando se definía por la combinación del cuestionario y los resultados del test de metacolina. Las profesiones con un mayor riesgo de asma (incluyendo metacolina positiva) eran los granjeros (odds ratio 2,6), pintores y personal de limpieza. Cuando el diagnóstico se basaba únicamente en los síntomas de asma y el consumo de medicación, las profesiones de mayor riesgo eran los pintores a pistola, personal de limpieza, trabajadores del metal, amas de casa y granjeros. También se encontró un riesgo de asma elevado en personas con exposición a concentraciones altas de vapores, gases, polvo y humos (odds ratio 1,19 a 1,58). El riesgo significativamente elevado de los trabajadores de limpieza para sufrir asma (odds ratio 1,97) es un aspecto poco conocido y estudiado.

Toren y cols. (7) realizaron un estudio de casos-controles en Suecia en 321 adultos con asma de reciente comienzo, diagnosticados entre 1983 y 1986, y en 1500 controles seleccionados de forma aleatoria. Aproximadamente un 11% de los

casos de asma se atribuyeron a las exposiciones ocupacionales. El mayor riesgo se debía a la exposición al polvo y harina de cereales. Es reseñable que existía un riesgo significativamente elevado debido a la exposición a agentes que no son considerados sensibilizantes, tales como humos de soldadura, fibras minerales, polvo de papel y textil, así como solventes. No obstante, muchos de estos trabajadores también estaban expuestos a otros agentes, y las causas específicas del riesgo aumentado de asma no pudieron definirse. Entre las mujeres, las trabajadoras de la limpieza tenían sólo un pequeño aumento, no significativo, en el odds ratio (1,1), pero en este estudio sólo se incluyeron 16 limpiadoras con asma, mientras que en el anterior había más de 400 <sup>(5)</sup>. Estos dos estudios de prevalencia de AO se basan únicamente en los datos que se obtienen de los cuestionarios, profesiones y posibles exposiciones, pero no se investiga específicamente las exposiciones reales a los agentes sensibilizantes por vía respiratoria. Por tanto, la importancia real y relativa de los agentes ocupacionales descritos no pudo demostrarse. No obstante, estos estudios permiten identificar ciertas exposiciones que hasta ahora no habían sido consideradas con factores de riesgo para el desarrollo de asma, tales como los productos de limpieza, agentes irritantes, polvos textiles, etc.

El riesgo atribuible a la exposición laboral en el desarrollo de asma en estos estudios, del 10% y 11% <sup>(5,7)</sup>, respectivamente, es muy similar al riesgo encontrado por Blanc y cols. <sup>(6)</sup>. En un estudio realizado en pacientes asmáticos tratados en atención primaria, estos autores encontraron que el 10% de

los pacientes tenían profesiones con un mayor riesgo para el desarrollo de AO <sup>(6)</sup>. Estos estudios ponen de manifiesto la importante contribución del medio laboral en la aparición del asma del adulto.

## *Etiopatogenia*

El AO no es una entidad clínica homogénea. La aparición de esta enfermedad depende de la procedencia, concentración y tipo de exposición ambiental, de las condiciones de trabajo, factores de higiene industrial, así como de la respuesta individual de cada persona expuesta. Puede ocurrir, por tanto, que a concentraciones altas, un determinado agente cause una respuesta de broncoconstricción debido a su acción irritante, y en condiciones de exposición subirritante pueda producir una respuesta de tipo inmunológico. Se ha señalado que los mecanismos potenciales que pueden causar broncoespasmo son la inflamación aguda, acción farmacológica, broncoconstricción refleja y sensibilización inmunológica <sup>(8)</sup>, pero con fines prácticos estos mecanismos pueden dividirse en inmunológico y no inmunológico. Existen más de 575.000 productos empleados en la industria que son potencialmente nocivos para el tracto respiratorio. Alrededor de

300 de estas sustancias proteicas naturales o agentes químicos de bajo peso molecular han sido incriminados como agentes etiológicos de asma ocupacional (9-13).

El principal isotipo de anticuerpos implicado en el AO es la IgE, especialmente en el AO causada por agentes de alto peso molecular. No obstante, no debe olvidarse el papel regulador global de los linfocitos T, así como la posible participación directa de estas células en el AO causada por ciertos agentes (isocianatos, cedro rojo, metales). El AO puede dividirse en tres grande categorías según el mecanismo etiopatogénico presuntamente implicado (1,9-11), tal como se muestra en la tabla 1.

### *Mecanismo mediado por IgE*

La mayoría de las sustancias de alto peso molecular que causan AO son proteínas o glicoproteínas de procedencia animal o vegetal que actúan a través de un mecanismo mediado por IgE. Estas proteínas se comportan como antígenos completos que estimulan la síntesis de IgE. No obstante, algunas sustancias químicas de bajo peso molecular (ej. anhídridos ácidos, sales de platino) pueden actuar como haptenos y combinarse con proteínas transportadoras, formando un complejo hapteno-proteína que también estimulará la síntesis de IgE. Cuando estas sustancias son inhaladas, se unen a la IgE específica que se encuentra en la superficie de los mastocitos y basófilos, desencadenando una secuencia de acon-

*Tabla 1.*  
Tipos de AO según el mecanismo  
implicado y principales características <sup>(9)</sup>

	AO inmunológica		AO no inmunológica
CARACTERÍSTICAS	Mediada por IgE	No mediada por IgE	Asma por irritantes
<b>Clínica</b> Intervalo entre el inicio de la exposición y los síntomas (latencia)  Patrón típico en la provocación bronquial	Largo  Inmediata, dual	Más corto  Tardía, dual, atípica	Rápido (horas), a veces exposiciones repetidas  No se realiza
<b>Epidemiología</b> Prevalencia en población expuesta  Factores predisponentes	<5%  Atopia, tabaquismo	>5%  Indeterminado	Desconocido  ¿Atopia?
<b>Histopatología</b> Descamación epitelial Fibrosis subepitelial M. basal engrosada Eosinófilos Linfocitos	++ ++ ++ +++ ++	++ ++ ++ +++ ++	+++ +++ ++ +/- +/-

tecimientos celulares que conducirán a la liberación de mediadores preformados o sintetizados de *novo* y al reclutamiento y activación de células proinflamatorias. En última instancia este proceso producirá una reacción inflamatoria en las vías respiratorias que es característica del asma.

### *Mecanismo no mediado por IgE*

La mayoría de las sustancias químicas de bajo peso molecular causantes de AO actúan a través de un mecanismo no mediado por IgE, pero probablemente inmunológico. Es posible que en estos casos intervenga la hipersensibilidad de tipo celular o tardía <sup>(14)</sup>. Los linfocitos CD4+, además de intervenir como células colaboradoras en la producción de anticuerpos IgE por los linfocitos B, posiblemente también actúan como células proinflamatorias que segregan interleucina (IL)-5. La IL-5 tiene una gran actividad en la estimulación y activación de los eosinófilos, y es la principal citocina que actúa en el reclutamiento y activación de los eosinófilos durante las respuestas asmáticas tardías <sup>(15)</sup>. Se ha observado un aumento de los linfocitos T activados (que expresan el receptor para la IL-2), eosinófilos activados y mastocitos en las biopsias bronquiales de pacientes con AO inducido por sustancias de bajo peso molecular <sup>(16, 17)</sup>.

En la tabla 2 se muestran algunos de los más importantes agentes causantes de AO. Un listado más exhaustivo de las principales sustancias causantes de AO puede obtenerse en varias publicaciones <sup>(11-13)</sup>.

*Tabla 2.*  
Principales sustancias causantes de AO  
inmunológica y profesiones afectadas

AGENTE	PROFESIÓN O ACTIVIDAD INDUSTRIAL
<b>Sustancias de alto peso molecular</b>	
Epitelios y orina de animales	Veterinarios, manipuladores de animales
Proteínas de marisco, huevo, leche	Manipuladores de alimentos
Ácaros de depósito	Granjeros, ganaderos
Deyecciones, plumas y ácaros de aves	Granjas avícolas
Cigarras, insectos	Investigadores
Mosquitos, quironómidos	Manipuladores alimentos para peces
Larvas y polillas de gusanos de seda	Trabajadores de la seda
Harina de cereales	Panaderos, manipuladores de grano
Harina o polvo de soja	Granjeros, panaderos, ganaderos
Polvo de grano (cereal, hongos, insectos)	Estibadores portuarios, granjeros
Polvo de café, té	Procesadores de alimentos
Enzimas ( -amilasa, celulasa, papaína, pepsina, bromelina)	Panaderos, industria farmacéutica
Enzimas de <i>Bacillus subtilis</i>	Industria de detergentes
Polvo de ispaghula (psyllium)	Manufactura de laxantes, enfermeras
Serrín de madera (samba, ramín)	Trabajadores aserraderos, carpinteros
Látex	Personal sanitario, manufactura goma
Gomas vegetales (guar, arábiga)	Industria alimentaria y farmacéutica

*Tabla 2.*  
(continuación)

AGENTE	PROFESIÓN O ACTIVIDAD INDUSTRIAL
<b>Sustancias de bajo peso molecular</b>	
Isocianatos	Pintura a pistola, manufactura del plástico, poliuretano, aislantes
Anhídridos ácidos	Industria del plástico, resinas epoxy
Sales de platino, vanadio	Trabajadores de refinería
Sales de níquel	Trabajadores de chapado, niquelado
Sales de cobalto	Pulidores de diamantes
Sales de cromo	Soldadores, curtidores, construcción
Persulfatos	Peluquería, cosmética
Fármacos (antibióticos, piperazina, cimetidina, metildopa)	Industria farmacéutica
Desinfectantes (glutaraldehído, cloramina T)	Personal sanitario
Parafenilendiamina	Industria cosmética, tintes
Tintes reactivos	Industria textil
Formaldehído, etilendiamina	Industria de la goma, plásticos, resinas
Acrilatos	Dentistas, uso de pegamentos

## *Mecanismo irritativo o tóxico*

Las sustancias capaces de causar asma debido a su acción irritante son vapores, gases, aerosoles de líquidos o polvos que tienen un efecto tóxico directo en las vías respiratorias. La penetración y toxicidad de estas sustancias va a depender de su solubilidad y del tamaño de las partículas <sup>(18)</sup>. El mecanismo responsable del asma causada por sustancias irritantes no es bien conocido, aunque se ha postulado que una exposición masiva a concentraciones altas de irritantes podría producir un daño masivo del epitelio bronquial con la consiguiente descamación del mismo. La pérdida del epitelio dejaría al descubierto las terminaciones nerviosas aferentes, produciéndose la activación de las vías no-adrenérgicas, no-colinérgicas a través de reflejos axónicos, causando inflamación bronquial de tipo neurogénico y la liberación de mediadores proinflamatorios por mecanismos no inmunológicos <sup>(19)</sup>.

Los agentes etiológicos implicados en el asma inducida por irritantes son muy variados y su número va aumentando con la descripción de nuevos casos, pero los más frecuentemente citados son el dióxido de azufre, cloro, amoníaco y diversos ácidos y humos <sup>(19,20)</sup>.

## *Nuevos agentes etiológicos*

Continuamente se describen nuevas causas de AO y nuevas fuente de exposición a agentes con capacidad sensibilizan-

te ya conocida. En la tabla 3, que no pretende ser exhaustiva, se muestran algunas de estas nuevas causas o nuevas fuentes de exposición a agentes ocupacionales que se han descrito en los últimos 5 años. En la mayoría de los casos se trata de alérgenos de alto peso molecular, que inducen la aparición de asma a través de un mecanismo inmunológico mediado por IgE. En otros casos se trata de agentes de bajo peso molecular, que aunque también pueden actuar por un mecanismo mediado por IgE <sup>(21)</sup>, generalmente lo hacen por un mecanismo supuestamente sensibilizante pero aún desconocido.

*Tabla 3.*  
Nuevos agentes o nuevas fuentes  
de exposición causantes de AO

AGENTE	REFERENCIA
<b>Sustancias de alto peso molecular</b>	
Azafrán en recolectores	Feo y cols. <sup>(27)</sup>
<i>Tetranychus urticae</i> en trabajadores de invernaderos	Delgado y cols. <sup>(28)</sup>
Pipas de girasol en panadero	Vandenplas y cols. <sup>(29)</sup>
<i>Anisakis simplex</i> en pescadería	Armentia y cols. <sup>(30)</sup>
Xylanasa en panadería	Baur y cols. <sup>(31)</sup>
Polvo de colza en piensos	Suh y cols. <sup>(32)</sup>
Espárrago en un horticultor	López-Rubio y cols. <sup>(33)</sup>
Inhibidores de $\alpha$ -amilasa de cereales en carpinteros	López-Rico y cols. <sup>(34)</sup>

*Tabla 3.*  
(continuación)

AGENTE	REFERENCIA
Carmín en procesador de especias	Acero y cols. <sup>(35)</sup>
Celulosa en trabajador textil	Kim y cols. <sup>(36)</sup>
Miel en cereales para desayuno	Johnson y cols. <sup>(37)</sup>
Tulipanes y lirios en florista	Piirila y cols. <sup>(38)</sup>
Ácaro rojo de los cítricos en agricultores	Kim y cols. <sup>(39)</sup>
Esparto contaminado con <i>A. fumigatus</i> en escayolista	Baz y cols. <sup>(40)</sup>
Jazmín de Madagascar en trabajadores de invernadero	Van der Zee y cols. <sup>(41)</sup>
Mosca de los champiñones en cultivadores	Cimarra y cols. <sup>(42)</sup>
Huevo en edificios históricos	Armentia y cols. <sup>(43)</sup>
Diversas flores de invernadero	Monsó <i>et al</i> <sup>(44)</sup>
Glucoamilasa en panadería	Quirce y cols. <sup>(45)</sup>
<b>Sustancias de bajo peso molecular</b>	
Cromo en trabajadores del cromado y la construcción	Sastre y cols. <sup>(21)</sup> Leroyer y cols. <sup>(46)</sup>
Diacrilato en operario	Weytjens <i>et al.</i> <sup>(47)</sup>
Pegamento de cianoacrilato en industria auxiliar del automóvil	Quirce y cols. <sup>(48)</sup>
Glutaraldehído en medio sanitario	Quirce y cols. <sup>(49)</sup>
Cefadroxilo en industria farmacéutica	Sastre y cols. <sup>(50)</sup>
Amina en fábrica de detergentes	Casas y cols. <sup>(51)</sup>

Estos datos ponen de manifiesto la necesidad de buscar siempre la causa del asma, y en especial del AO. La detección de nuevos agentes de bajo peso molecular como causa del AO resulta especialmente difícil, lo que puede ser debido a una baja prevalencia de sensibilización a los mismos o, lo que es más probable, a la dificultad inherente para identificar la sensibilización a estos agentes, dada la ausencia de marcadores específicos de respuesta, con la excepción de la provocación bronquial específica.

En los últimos años empieza a ser posible no sólo identificar las posibles fuentes alérgicas que causan el asma, sino las propias moléculas de los alérgenos que inducen la enfermedad (22, 23), tal como se demuestra mediante provocación bronquial específica (24,25). La sensibilización a estos alérgenos individuales puede variar en función de las características y condiciones de la exposición, tal como ocurre por ejemplo con la sensibilización a los componentes alérgicos de la soja en panaderos con AO o en pacientes afectados por los brotes de asma epidémica por soja (26).

## *Histopatología*

Independientemente de la causa y del mecanismo etiopatogénico implicado, las alteraciones histopatológicas que se observan en el AO son básicamente iguales a las del asma en general, apreciándose inflamación bronquial, generalmente eosinofílica, aunque no siempre. Las biopsias bronquiales de los pacientes con AO causada por sustancias de alto o de bajo peso molecular muestran denudación del epitelio bronquial, engrosamiento de la membrana basal, fibrosis subepitelial, edema, hipertrofia del músculo liso, infiltración de la mucosa por células inflamatorias (fundamentalmente eosinófilos), así como obstrucción de la luz bronquial por moco <sup>(52,53)</sup>, alteraciones que también se observan en los pacientes con asma de origen no laboral.

## *Manifestaciones clínicas*

El cuadro clínico de presentación del AO depende del tipo de agente y del mecanismo patogénico implicado. El AO de mecanismo inmunológico se caracteriza porque existe un periodo de latencia entre el comienzo de la exposición y la aparición de los síntomas, durante el cual el paciente está asintomático. Además, sólo una parte de los trabajadores expuestos presentan asma y la reexposición a concentraciones bajas del agente causal es capaz de desencadenar los síntomas de asma.

Una historia de mejoría de los síntomas de asma durante los fines de semana y especialmente durante las vacaciones o bajas laborales sugiere, aunque no confirma, el diagnóstico de AO <sup>(9)</sup>. A menudo, los pacientes también presentan síntomas de rinitis, que generalmente precede al asma, así como prurito ocular y lagrimeo.

## *Asma por irritantes o RADS*

El síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias o RADS fue inicialmente descrito, en 1985, por Brooks y colaboradores <sup>(54)</sup> en 10 pacientes que desarrollaron síntomas de asma tras una única exposición a altas concentraciones de diferentes gases, humos o vapores con propiedades irritantes. En todos los casos la exposición a concentraciones tóxicas de estos agentes se produjo de forma accidental o en condiciones de escasa ventilación, generalmente en el medio laboral o como consecuencia de accidentes. La duración de la exposición osciló desde pocos minutos hasta 12 horas. El intervalo desde la exposición al agente irritante hasta el comienzo de los primeros síntomas de broncoespasmo varió de escasos minutos a un máximo de 12 horas. Una de las características más importantes fue la persistencia de los síntomas de tipo asmático una vez finalizada la exposición y el tratamiento del episodio agudo. En todos los individuos se detectó hiperreactividad bronquial inespecífica mediante una prueba de provocación bronquial con metacolina. Ninguno de los pacientes tenía antecedentes de enfermedad respiratoria antes de la exposición accidental a estas sustancias. Los criterios diagnósticos del RADS, tal como se describieron inicialmente, se presentan en la tabla 4 <sup>(54)</sup>.

Tarlo y Broder <sup>(55)</sup> señalaron que la exposición a concentraciones tóxicas de sustancias irritantes podía ocurrir de forma repetida, y no en una sola ocasión, antes de que aparecieran los síntomas asmáticos. Recientemente, Brooks y cola-

*Tabla 4.*  
Criterios diagnósticos del RADS

1. Ausencia de enfermedad respiratoria previa.
2. Comienzo de los síntomas tras una exposición única accidental.
3. El agente causante es un gas, humo o vapor en altas concentraciones con propiedades irritantes.
4. Los síntomas comienzan en las siguientes 24 horas tras la exposición y persisten un mínimo de tres meses.
5. Síntomas de broncoespasmo: tos, disnea y sibilancias.
6. Posible obstrucción bronquial en las pruebas de función pulmonar.
7. Prueba de provocación bronquial con metacolina positiva.
8. Se han descartado otras enfermedades pulmonares.

boradores <sup>(56)</sup> han identificado dos tipos de presentación clínica del asma por irritantes: por un lado, el asma de comienzo súbito, análogo al RADS, y un segundo tipo de comienzo no tan súbito. En este último tipo, la exposición a la sustancia irritante implicada no era masiva, tenía una duración mayor de 24 horas, y el comienzo de los síntomas de asma se producía de forma más lenta y progresiva. El mecanismo implicado en este tipo de asma causada por exposi-

ción reiterada a concentraciones moderadas-altas de irritantes podría ser distinto y se ha señalado que la atopia o el antecedente de asma previa podrían contribuir de un modo significativo a la aparición de asma por irritantes de comienzo no tan repentino <sup>(56)</sup>.

## *Historia natural*

El AO es un modelo muy interesante para el estudio de la historia natural del asma por varias razones: ocurre fundamentalmente en adultos, a menudo es causado por un único e identificable agente, se puede medir la exposición ambiental, y además es posible controlar la exposición al abandonar el trabajo y efectuar un seguimiento clínico-funcional e inmunológico.

En la fig. 2 (*ver página siguiente*) se muestran los aspectos de mayor importancia en la historia natural del AO <sup>(57)</sup>. Existen varios factores que pueden afectar la respuesta individual a la exposición a sustancias laborales, favoreciendo el desarrollo de AO.

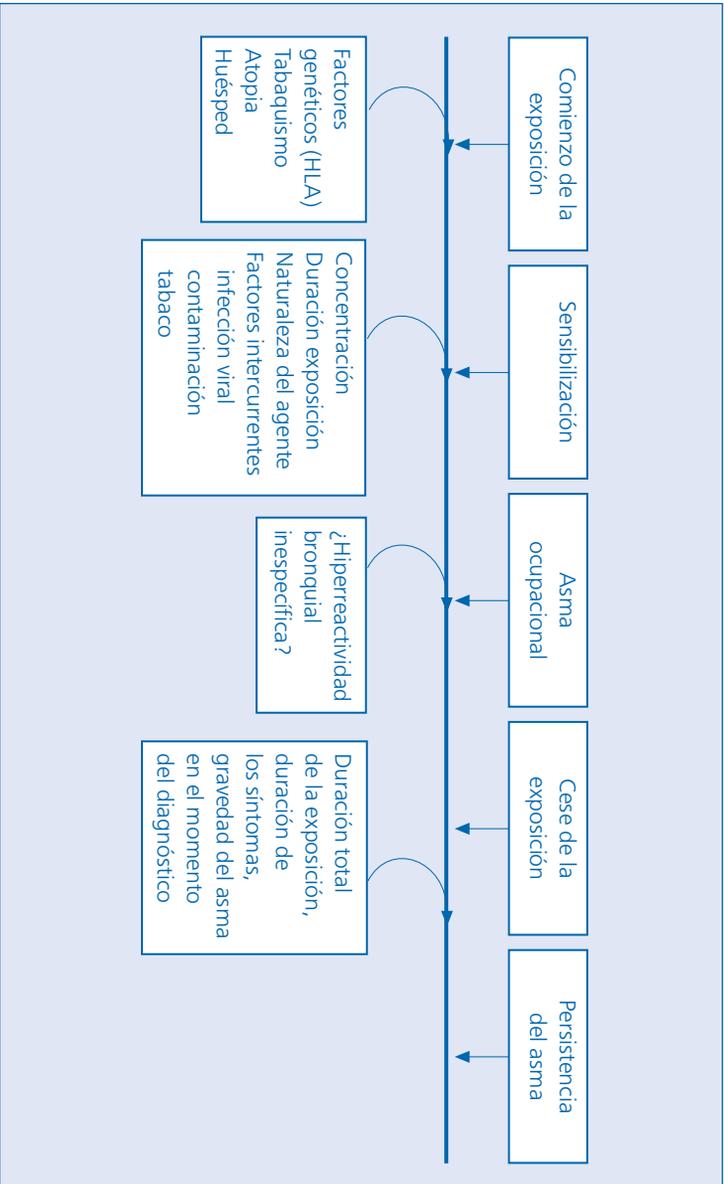


Figura 2. Elementos más destacados en la historia natural del asma ocupacional.

## *Exposición*

Las propiedades físico-químicas de las sustancias que son inhaladas, la concentración y la duración de la exposición, así como las condiciones en que se produce esta exposición son factores relevantes en la inducción de sensibilización respiratoria. La intensidad de la exposición necesaria para desencadenar crisis asmáticas en un individuo ya sensibilizado es probablemente mucho menor que la que se requiere para provocar la sensibilización inicial <sup>(58)</sup>. Varios estudios han demostrado la existencia de una clara relación entre el grado de exposición a una sustancia potencialmente sensibilizante y la aparición de sensibilización y síntomas de asma <sup>(58)</sup>.

## *Atopia*

La atopia parece ser un factor predisponente para la sensibilización a sustancias de alto peso molecular, como ocurre por ejemplo para los alérgenos derivados de animales de laboratorio <sup>(59)</sup> o harina de cereales <sup>(60)</sup>. Por el contrario, la atopia no es un factor predisponente para el desarrollo de asma causada por sustancias de bajo peso molecular, como por ejemplo los isocianatos o el ácido plicátrico del cedro rojo.

## *Hábito tabáquico*

Los fumadores tienen un mayor riesgo de desarrollar sensibilización y asma frente a sustancias que causan sensibiliza-

ción mediada por anticuerpos IgE. Parece ser que el efecto irritante del humo del tabaco sobre la mucosa bronquial favorece la penetración de los alérgenos, facilitando el acceso de los mismos a las células inmunocompetentes de la submucosa. Así, se ha encontrado que existe una asociación entre el hábito tabáquico y el desarrollo de AO causado por diversos agentes, tanto de alto como de bajo peso molecular, que actúan por un mecanismo dependiente de IgE (61).

### *Predisposición genética*

Probablemente la sensibilización frente a los alérgenos presentes en el medio laboral está condicionada, al menos en parte, por ciertos factores genéticos, determinados y restringidos por el fenotipo HLA. Recientemente se han descrito asociaciones entre determinados fenotipos HLA y sensibilización a ciertos alérgenos laborales (10, 62).

## *Diagnóstico*

El asma es una enfermedad con alta prevalencia, que afecta al 5% de la población, y en la mayoría de los casos no tiene un origen laboral. Incluso el asma que afecta a trabajadores expuestos a sustancias potencialmente causantes de AO no tiene por qué deberse necesariamente a la sensibilización a dichas sustancias, aunque lógicamente deba sospecharse e investigarse la existencia de una posible relación con el medio laboral.

El diagnóstico de AO requiere, en primer lugar, demostrar la existencia de asma bronquial y, en segundo lugar, confirmar la relación del asma con el medio laboral. Esto implica que se cumplan los siguientes requisitos <sup>(63)</sup>:

- 1) una historia clínica compatible
- 2) obstrucción reversible al flujo aéreo

- 3) si no se detectara obstrucción bronquial, es necesario demostrar la presencia de hiperreactividad bronquial inespecífica.
- 4) establecer la relación del asma con el ambiente laboral mediante métodos objetivos.
- 5) idealmente identificar al agente etiológico.

Se ha propuesto un algoritmo para el diagnóstico del AO que se muestra en la Figura 3 <sup>(9)</sup>, así como diversas normativas al respecto <sup>(63-65)</sup>.

También es necesario tener en cuenta otros posibles diagnósticos diferenciales (bronquitis, diversas enfermedades pulmonares, disfunción de las cuerdas vocales, rinitis con goteo postnasal, hiperventilación, enfermedad cardiaca, etc.). Además, recientemente se ha descrito una nueva entidad nosológica, la bronquitis eosinofílica, que presenta ciertas similitudes con el AO, y que también pueden ser desencadenada por agentes ocupacionales, por lo que es necesario realizar un correcto diagnóstico diferencial. La bronquitis eosinofílica es una entidad que se presenta como tos persistente aislada, generalmente no productiva <sup>(66)</sup>. Se caracteriza porque se detecta eosinofilia en el esputo, en el BAL y generalmente en sangre periférica, y además existe un aumento del reflejo de la tos a capsaicina. Pero, a diferencia del asma, no existe obstrucción variable al flujo aéreo, variabilidad diaria en los registros del pico de flujo espiratorio (PEF), ni hiperreactividad bronquial inespecífica a agentes farmacológicos. La tos, la eosinofilia en el esputo y la sensibilidad a la capsaicina mejoran con corticosteroides

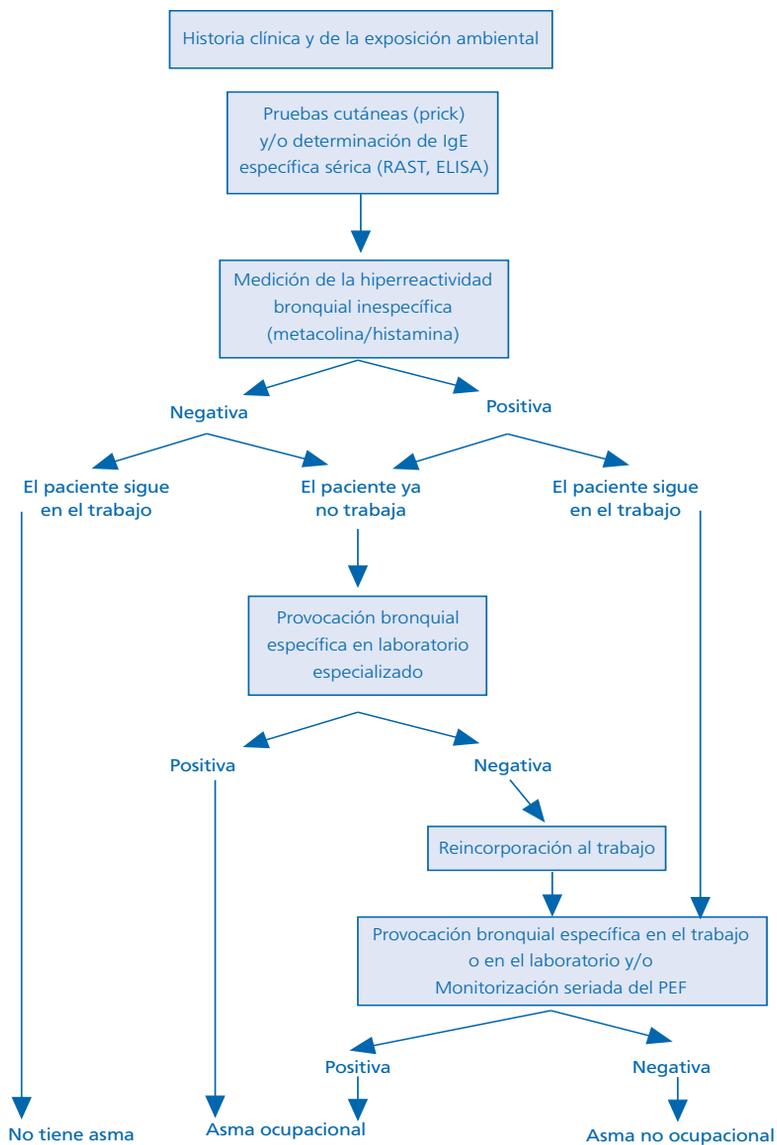


Figura 3

inhalados. Recientemente hemos descrito el caso de una enfermera de 31 años, atópica y no fumadora, que había estado expuesta a los guantes de látex durante 15 años y que desarrolló una bronquitis eosinofílica por sensibilización al látex (67).

## *Historia clínica*

La historia clínica es esencial para el diagnóstico del AO y debe ser lo más detallada y exhaustiva posible. Los síntomas típicos incluyen crisis recortadas de disnea, sibilancias y tos, que característicamente aparecen o empeoran en el trabajo y mejoran fuera del mismo. No obstante, como en otras formas de asma, el síntoma principal puede ser una tos persistente, lo que dificulta el diagnóstico, especialmente en pacientes fumadores. Por otro lado, los síntomas pueden desencadenarse una vez concluida la jornada laboral, lo que es debido a la aparición de respuestas asmáticas tardías, que son relativamente frecuentes con los agentes ocupacionales, especialmente los de bajo peso molecular.

Uno de los principales inconvenientes del uso de cuestionarios es que los pacientes pueden negar o infravalorar los síntomas, o bien exagerar los mismos, en función de factores laborales o de las características de la compensación económica a recibir. Aunque existen cuestionarios validados para su uso en el asma (68), es un método diagnóstico insatisfactorio. Debido a su bajo valor predictivo positivo, la historia

clínica es más útil para descartar el diagnóstico de AO que para confirmarlo.

Las preguntas imprescindibles que debe incluir un cuestionario sobre asma ocupacional son <sup>(69)</sup>:

1. ¿Cuánto tiempo lleva trabajando en su puesto de trabajo actual?
2. Zonas de la fábrica o empresa en las que ha trabajado y zona en la que trabaja actualmente
3. Tiempo que ha trabajado en cada zona
4. Otros empleos previos (fechas de incorporación y baja)
5. ¿Ha presentado alguno de estos síntomas?
  - Picor de ojos
  - Lagrimo
  - Obstrucción nasal (“taponamiento”)
  - Picor nasal
  - Estornudos
  - Secreción acuosa
  - Dificultad respiratoria (“fatiga”)
  - Opresión torácica
  - Ruidos en el pecho (“pitos”)
  - Accesos de tos
  - Picor en la piel
  - Erupciones o enrojecimiento de la piel
6. ¿Desde hace cuánto que tiene estas molestias?
7. ¿Cuándo presenta las molestias? ¿Cuándo tienen mayor intensidad?

- En la fábrica
  - En qué zona de la fábrica
  - En casa por la tarde
  - Por la noche
9. Relaciona sus molestias con alguna actividad concreta o con la manipulación de algún producto en su lugar de trabajo. ¿Con cuáles?
10. ¿Cómo se encuentra en vacaciones? ¿Y durante los fines de semana?

## *Exposición laboral*

También deben analizarse cuidadosamente las características de la exposición ocupacional y ambiental a agentes potencialmente causantes de AO. La valoración debe incluir una anamnesis detallada de los diferentes puestos de trabajo y tareas, así como de los procesos de producción en los que haya estado involucrado el trabajador. Debe investigarse la frecuencia e intensidad de las exposiciones laborales. En muchos casos pueden obtenerse los datos de las fichas de seguridad de los productos presentes en el medio laboral, informes de higiene industrial, así como los datos de los registros médicos de los trabajadores expuestos. También puede ser muy útil realizar una visita de inspección al lugar de trabajo, para analizar y comprender mejor los procesos de producción y las posibles exposiciones laborales. En la tabla 5 se señalan algunos aspectos relevantes en la evaluación de la exposición ambiental.

*Tabla 5.*  
Aspectos relevantes en la evaluación  
de la exposición ambiental/ocupacional

- Interrogar sobre la exposición a agentes conocidos causantes de AO.
- Exposiciones laborales previas.
- Analizar la intensidad, frecuencia y concentraciones máximas de exposición.
- Establecer la relación temporal entre la exposición y el comienzo de los síntomas.
- Averiguar si hay otros trabajadores afectados.
- Valorar la exposición en el domicilio, aficiones, etc.
- Posibles fuentes de contaminación en sistemas de acondicionamiento del aire.
- Determinar la existencia y eficacia de las medidas de control ambiental.

## ***Determinación de la hiperreactividad bronquial inespecífica***

La determinación del grado de hiperreactividad bronquial inespecífica (HBI) frente a agentes farmacológicos broncoconstrictores (metacolina o histamina) tiene utilidad en varios aspectos del estudio del AO.

- 1) Cuando la espirometría es normal, demostrar la existencia de HBI puede servir para confirmar el diagnóstico de asma. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que la ausencia de HBI en un paciente con sospecha de AO no excluye el diagnóstico, especialmente si esta prueba se realiza cuando el paciente lleva mucho tiempo sin exponerse al agente sospechoso en el medio laboral. La HBI puede aparecer tras desarrollarse la sensibilización a un agente específico y disminuye e incluso puede desaparecer tras cesar la exposición laboral. No obstante, la ausencia de HBI, medida inmediatamente después de la jornada laboral, cuando un individuo ha estado trabajando durante 2 o 3 semanas, prácticamente descarta el diagnóstico de AO <sup>(9)</sup>.
  
- 2) La determinación seriada de la HBI en el trabajo y fuera de él es un buen método para demostrar que el asma está relacionada con la exposición laboral. La HBI generalmente aumenta durante un periodo de exposición en el trabajo y disminuye cuando cesa la misma. Esta prueba se utiliza de forma paralela a la monitorización del PEF cuando se sospecha una posible falsificación de los resultados del PEF. No obstante, la medición seriada de la PC<sub>20</sub> no aumenta la sensibilidad ni especificidad de la monitorización del PEF. Es necesario que el trabajador permanezca un mínimo de 10-14 días sin trabajar para poder observar un aumento en la PC<sub>20</sub>. Variaciones de más de dos o tres veces en la PC<sub>20</sub> se consideran significativas. Para que los cambios en la PC<sub>20</sub> puedan valorarse adecuadamente, es necesario

que la prueba de metacolina se realice de forma estandarizada y en el mismo laboratorio, asumiendo que no existen cambios importantes en el calibre basal de la vía aérea.

- 3) Otra aplicación de la prueba de metacolina es la preparación de la provocación bronquial específica, ya que el grado de HBI puede utilizarse para seleccionar la dosis inicial del agente sospechoso en la realización de esta prueba. Cuanto mayor sea el grado de HBI, menor deberá ser la dosis inicial del agente a utilizar en la provocación bronquial específica.
- 4) Finalmente, la HBI es uno de los elementos importantes en la valoración objetiva del grado de deterioro e incapacidad de los pacientes con AO.

## *Monitorización del flujo espiratorio máximo*

La monitorización del flujo espiratorio máximo o pico de flujo espiratorio (PEF) durante periodos de trabajo y de baja laboral es un método frecuentemente utilizado en el diagnóstico del AO, que tiene buena sensibilidad y especificidad (70). Antes de comenzar la monitorización del PEF debe estabilizarse el asma y utilizar la mínima cantidad de medicación necesaria para controlar los síntomas. El paciente debe ser instruido en la correcta utilización del medidor de PEF y de cómo registrar en un diario los síntomas y el consumo de medicación, así como anotar la jornada laboral y el tipo de

exposición. La duración del estudio no está claramente establecida, aunque se ha sugerido que se registre el PEF durante al menos dos semanas mientras el sujeto está trabajando y también un mínimo de 10-14 días cuando se encuentra fuera del trabajo (70). Con respecto al número de veces que debe medirse el PEF diariamente, se ha descrito que cuatro mediciones al día tiene la misma sensibilidad y especificidad que la obtención del PEF cada dos horas. El uso de medicamentos no debe cambiarse durante todo el periodo de monitorización, ya que los resultados pueden ser difíciles de interpretar si el tratamiento se modifica. El análisis visual de los gráficos obtenidos parece ser el mejor método para valorar los resultados (70).

A pesar de las ventajas de la monitorización seriada del PEF, este método también tiene inconvenientes y limitaciones: 1) es necesaria la cooperación de los pacientes y requiere tiempo y esfuerzo, tanto por parte de los pacientes como del personal sanitario; 2) puede haber manipulación y falsificación de los resultados, ya que la monitorización se realiza íntegramente por el paciente; 3) un resultado positivo confirma la relación entre el asma y la exposición laboral, pero no identifica al agente causante; 4) los resultados pueden ser poco valorables cuando la exposición se produce de forma intermitente; 5) imposibilidad de utilizar esta prueba en pacientes analfabetos o escasamente instruidos.

Una forma de solucionar algunos de estos problemas es utilizar un medidor de PEF portátil computarizado, que permi-

te almacenar la hora de la medición y el valor del PEF en un microprocesador y posteriormente visualizar los resultados en un ordenador (71).

Las mediciones del FEV<sub>1</sub> antes y después de la jornada laboral no son útiles en el diagnóstico del AO porque tienen una baja sensibilidad y especificidad (9).

## *Pruebas inmunológicas*

Cuando existe una sensibilización mediada por IgE es posible utilizar pruebas cutáneas y pruebas *in vitro* para su detección. Las pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata constituyen un método sencillo y asequible que sirve para poner de manifiesto la existencia de sensibilización frente a un determinado antígeno. No obstante, la presencia de sensibilización a un agente ocupacional no es una evidencia suficiente para el diagnóstico de AO, ya que los pacientes sensibilizados pueden estar asintomáticos (63). La respuesta inmunológica a un determinado agente únicamente significa que ha existido una exposición sensibilizante previa.

Las pruebas cutáneas de punción (*prick test*) constituyen el método de elección porque son relativamente seguras y específicas, y por lo general son más sensibles que las técnicas serológicas de inmovinabsorción. Entre éstas, la prueba de radioalergoadsorbancia (RAST) y el ELISA son las más empleadas. La fiabilidad y la rentabilidad de las pruebas

tanto cutáneas como serológicas depende en buena medida de la potencia y estandarización de los extractos empleados. Lamentablemente, la mayor parte de los alérgenos ocupacionales no han sido caracterizados ni estandarizados o no están disponibles para su uso comercial.

Actualmente, las pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata carecen prácticamente de valor para la mayor parte de los agentes de bajo peso molecular, con la excepción de las sales de platino, que pueden utilizarse directamente sobre la piel como reactivos.

### *Provocación bronquial específica*

La prueba de provocación bronquial específica consiste en la inhalación del agente sospechoso en dosis bajas y progresivamente crecientes, sin sobrepasar la concentración irritante. Esta prueba debe realizarse de forma controlada en un laboratorio especializado o bien puede efectuarse en el lugar de trabajo exponiendo al paciente durante periodos de tiempo de duración creciente (72). Tras la provocación bronquial se debe monitorizar de forma seriada y a intervalos cortos el FEV<sub>1</sub>. El objetivo de la provocación bronquial específica es confirmar la existencia de broncoconstricción y/o la aparición o aumento de la hiperreactividad bronquial inespecífica tras la exposición al agente incriminado (72). Para la realización de esta prueba es necesario que el asma esté estabilizada, que el FEV<sub>1</sub> sea superior a 1,5 L y que no existan fluctuaciones de éste mayores del 10% en el día con-

trol. La provocación bronquial específica sirve para demostrar de forma objetiva que existe una relación entre los síntomas asmáticos del paciente y la exposición a un agente presente en el medio laboral y es la prueba más fiable en el diagnóstico del AO. La provocación específica está especialmente indicada con aquellos agentes no descritos previamente como causantes de AO. También se recomienda cuando el paciente haya abandonado el puesto de trabajo y no vaya a reincorporarse al mismo, así como cuando existan razones de interés médico-legal y cuando hayan varios agentes presentes en el trabajo que pueden estar potencialmente implicados en la patogenia del AO. Si no es posible realizar esta prueba en el laboratorio, se efectuará en el lugar de trabajo, lo que permite estudiar la relación del asma con el medio laboral pero no identificar al agente causante.

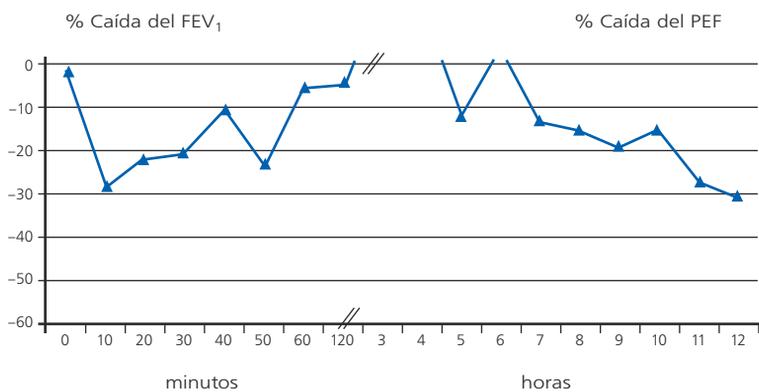
En el caso de alérgenos hidrosolubles de alto peso molecular, que actúan a través de un mecanismo mediado por IgE, la combinación de una historia compatible, pruebas cutáneas positivas y la demostración de HBI se asocia con una probabilidad de padecer AO del 90% de los casos, por lo que a veces no es necesario recurrir a la provocación bronquial específica (72). La provocación bronquial específica también puede tener resultados falsos positivos (asma inestable, concentración irritante) y falsos negativos (agente incorrecto, concentración inadecuada, largo periodo sin exposición).

Las pruebas de provocación bronquial específica con las sustancias que actúan a través de un mecanismo mediado por

IgE habitualmente provocan respuestas asmáticas inmediatas aisladas, y en ocasiones duales, en las que la respuesta inmediata va seguida, pocas horas después, por una respuesta tardía (figura 4). La respuesta asmática inmediata comienza unos minutos después de la provocación con el alérgeno, alcanza la intensidad máxima entre los 20 y 30 minutos, y se resuelve espontáneamente en 1 o 2 horas. La respuesta asmática tardía comienza entre las 4 y 6 horas tras la exposición bronquial, alcanza la máxima intensidad entre las 8 y 10 horas, y desaparece en 24-48 horas. Las respuestas asmáticas que se suelen observar tras la provocación bronquial específica con sustancias de bajo peso molecular son tardías aisladas, duales y en menor medida inmediatas aisladas. También se han descrito con estos agentes repuestas atípicas, como las respuestas bronquiales continuadas, en las que no existe remisión entre la respuesta bronquial inmediata y la tardía, o reacciones asmáticas progresivas, que comienzan al finalizar la exposición y empeoran paulatinamente durante varias horas (73).

Se ha descrito que tras la provocación bronquial específica puede producirse un aumento significativo en el grado de HBI en ausencia de una respuesta de broncoconstricción, y que este incremento de la HBI puede ser un indicador de la aparición de una respuesta asmática tras una segunda prueba de provocación con el agente ocupacional (74-76). Por tanto, la sensibilidad de la provocación bronquial específica puede mejorarse al realizar un test de metacolina o histamina en el día previo y al día siguiente de esta prueba. Además, el aumento de la HBI post-provocación específica

también puede servir para diferenciar una auténtica respuesta asmática de la broncoconstricción causada por un efecto irritante.



*Figura 4.* Reacción asmática dual tras la provocación bronquial con un aerosol de alfa-amilasa en polvo (0,5 mg/m<sup>3</sup>) en un panadero sensibilizado a esta enzima.

## Análisis del esputo inducido

El análisis del esputo inducido constituye un método no invasivo para el estudio del AO, que ha mostrado su utilidad para observar los cambios inflamatorios que se producen cuando el paciente está expuesto a un agente sensibilizante laboral, para confirmar la relevancia de una respuesta asmática observada tras la provocación bronquial específica, y

para diferenciar el verdadero AO de las posibles exacerbaciones que pueden producirse en el trabajo por exposición a irritantes.

La exposición a agentes ocupacionales, tanto de alto como de bajo peso molecular, generalmente induce inflamación eosinofílica en los trabajadores sensibilizados (77). No obstante, en ciertos casos, sobre todo con agentes de bajo peso molecular, también puede observarse neutrofilia (78).

Aunque la determinación de la HBI puede aportar una cierta evidencia indirecta de la existencia de inflamación en las vías respiratorias, este parámetro funcional y los marcadores no invasivos de la inflamación bronquial representan dimensiones distintas del proceso asmático. Además, algunos pacientes pueden presentar bronquitis eosinofílica sin asma, que como se ha comentado, es una entidad que se caracteriza por la presencia de eosinofilia en el esputo, pero sin HBI (66, 67). Por tanto, la investigación del AO debe complementarse con el estudio del componente inflamatorio, principalmente mediante el análisis celular del esputo inducido.

Se ha observado un aumento en el porcentaje de eosinófilos en esputo a las 6 y 24 horas tras la provocación bronquial con diversos agentes ocupacionales (77) y con el ácido plicátrico del cedro rojo (79). Sin embargo, en este último estudio el incremento del óxido nítrico exhalado no se correlacionaba con las respuestas bronquiales positivas. También se han observado aumentos significativos en los eosinófilos en el esputo en pacientes con AO causada por varios agentes

durante los periodos de exposición laboral comparado con los periodos sin exposición <sup>(80)</sup>. Además, se ha descrito recientemente que los cambios tanto en el número de eosinófilos en el esputo como la reactividad bronquial a metacolina sirven para predecir de forma satisfactoria la aparición de una respuesta asmática tras la provocación bronquial específica con agentes ocupacionales <sup>(77)</sup>. No obstante, aún queda por determinar si el análisis del esputo es una herramienta clínicamente útil para evaluar el efecto global de la inflamación de las vías respiratorias en las alteraciones funcionales y las manifestaciones clínicas del asma. Respecto a la determinación de la concentración de óxido nítrico exhalado, aunque puede ser un buen marcador de inflamación bronquial, aún se desconoce su utilidad práctica en el estudio del AO, aparte de ser una buena herramienta para investigación <sup>(81)</sup>.

La figura 5 (*ver página siguiente*) muestra como la exposición a un alérgeno o a un sensibilizante químico ocupacional puede inducir inflamación de las vías respiratorias, hiperreactividad bronquial y broncoconstricción, fenómenos que, aunque están relacionados, no se solapan por completo.



*Tabla 6.*  
Ventajas y limitaciones  
de las pruebas diagnósticas del AO

MÉTODO	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Cuestionario	Sencillo, Buena sensibilidad	Baja especificidad
Pruebas inmunológicas	Fáciles de realizar, Buena sensibilidad	Válidas sólo para agentes de alto PM y algunos de bajo PM; identifica sensibilización, no enfermedad
Medición HBI a metacolina	Sencillo, Buena sensibilidad	No confirma ni descarta el diagnóstico por completo
Mediciones del FEV <sub>1</sub> antes y después de la jornada laboral	Sencillo, asequible	Baja sensibilidad y especificidad.
Mediciones seriadas del PEF	Sencillez relativa, asequible	Requiere la colaboración y honestidad del paciente; No interpretación estandarizada
Provocación bronquial específica en el laboratorio	Si es positiva confirma el diagnóstico	Si es negativa no excluye el diagnóstico por completo
Provocación en el trabajo con mediciones del FEV <sub>1</sub>	Si es negativa excluye el diagnóstico	Si es positiva puede deberse a mecanismo irritativo, requiere la colaboración del empresario
Espujo inducido	Valora inflamación Especificidad de la respuesta asmática	Diferentes tipos de inflamación. No se ha validado aún su utilidad

## *Pronóstico*

Podría esperarse que el cese de la exposición al agente responsable del AO se siguiera de una mejoría completa del asma. Sin embargo, este pronóstico favorable sólo se observa en ciertos pacientes con AO, mientras que en un porcentaje elevado continúan sintomáticos y con hiperreactividad bronquial, aunque generalmente sí se observa una importante mejoría al abandonar el trabajo o cesar la exposición. Por el contrario, la persistencia de la exposición en el trabajo en los pacientes con AO produce un deterioro progresivo de la función respiratoria y de la hiperreactividad bronquial. El cese de la exposición a la sustancia causante de AO se asocia con una mejoría de los síntomas asmáticos y una disminución de la HBI, que sólo se produce en alrededor del 50% de los individuos afectados. Los estudios de seguimiento durante varios años en pacientes con AO que abandonaron el trabajo muestran que, en la mayoría de los casos, la HBI persistía <sup>(82)</sup>.

Por tanto, los pacientes con AO deben ser sometidos a revisiones periódicas, incluso cuando haya cesado la exposición a la sustancia sensibilizante tras abandonar el puesto de trabajo. En las revisiones, además de valorar la evolución de los síntomas asmáticos del paciente, deberá realizarse un seguimiento de la función pulmonar, que incluya la realización de espirometrías basales y tras broncodilatación, así como medición de la hiperreactividad bronquial a la metacolina o histamina. Hoy en día también parece necesario efectuar un seguimiento del proceso inflamatorio (preferiblemente mediante esputo inducido y en casos seleccionados en BAL o biopsias bronquiales), que como veremos a continuación no siempre sigue un curso paralelo a la evolución de la función pulmonar ni la HBI. Este seguimiento debería efectuarse cada 6 meses durante al menos los dos primeros años, cuando la mejoría parece alcanzar una meseta, y posteriormente las revisiones deben efectuarse con una frecuencia anual como mínimo. Opcionalmente puede efectuarse una evaluación periódica de la sensibilización a la sustancia causal mediante la realización de pruebas cutáneas o serológicas en aquellos casos en los que exista un mecanismo mediado por IgE, aunque en este caso el interés puede ser más académico que clínico.

A continuación se analizan de forma más detallada los principales elementos a tener en cuenta en el seguimiento de los pacientes con AO.

## *Marcadores clínicos y funcionales*

Chan-Yeung y cols. <sup>(83)</sup> realizaron un estudio longitudinal en 232 pacientes con asma por cedro rojo y analizaron los factores determinantes de un pronóstico desfavorable. En los 81 pacientes que continuaban sintomáticos 4 años después de abandonar el trabajo, la duración de la exposición laboral antes del comienzo de los síntomas, la duración de los síntomas hasta el diagnóstico y la respuesta bronquial a la provocación con ácido plicático, eran mayores que en los 55 individuos que quedaron asintomáticos tras cesar la exposición. La PC<sub>20</sub> metacolina mejoró significativamente durante el seguimiento sólo en los individuos que estaban asintomáticos, mientras que permaneció estable en los individuos que continuaban sintomáticos.

## *Marcadores inmunológicos*

Se ha observado que los niveles de IgE específica frente a ciertos antígenos disminuyen al cesar la exposición, tal como ocurre con la IgE específica al conjugado anhídrido tetracloroptálico-albúmina sérica humana <sup>(84)</sup>. Al observar la cinética de los niveles de IgE frente a esta sustancia tras finalizar la exposición, se encontró una correlación en 5 de 6 individuos, estimándose una vida media para la IgE de un año. Asimismo, se observó una tendencia a la disminución de la reactividad cutánea específica a este alergeno, pero con una mayor variabilidad. En otro estudio en pacientes con asma causada por cangrejo (*snow crab*) se

observó que la IgE específica disminuía significativamente durante el periodo de seguimiento, con una vida media de 20 meses (85).

### *Marcadores histopatológicos*

Paggiaro y cols. (86) estudiaron 10 pacientes con asma causada por isocianatos que abandonaron el trabajo tras confirmarse el diagnóstico mediante prueba de provocación bronquial con TDI. Durante el seguimiento de estos pacientes (de 4 a 40 meses) se realizaron de 3 a 8 pruebas de metacolina bronquial en cada uno de ellos, así como estudio del BAL de 3 a 39 meses tras el cese de la exposición. El número total de células en el BAL estaba moderadamente aumentado en 4 pacientes, los eosinófilos en 5 y los neutrófilos en 8 de los 10 pacientes. En 8 pacientes también se realizó biopsia bronquial y en la mayoría de los casos se encontró daño epitelial y engrosamiento de la membrana basal, así como infiltración de la submucosa por linfocitos, eosinófilos y neutrófilos. No se encontró correlación entre la celularidad del BAL y la reactividad a metacolina. En 5 de los 10 pacientes se observó una mejoría significativa de la HBI, y únicamente uno de ellos mostraba aumento de eosinófilos en el BAL, mientras que en los pacientes sin mejoría en su grado de HBI, todos menos uno mostraban aumento de eosinófilos en el BAL. Estos resultados sugieren que la persistencia de la HBI en el asma causada por isocianatos puede deberse a una reacción inflamatoria de tipo eosinofílico.

En otro estudio en pacientes con asma por isocianatos se examinaron los cambios morfológicos en la mucosa bronquial en el momento del diagnóstico y a los seis meses de cesar la exposición <sup>(87)</sup>. Las conclusiones de este estudio fueron que, en los pacientes con asma causada por TDI, el cese de la exposición a esta sustancia puede revertir el engrosamiento de la capa reticular de la membrana basal, pero que el infiltrado inflamatorio, la reactividad bronquial específica a TDI y la HBI pueden persistir.

### *Curso temporal de los cambios de la HBI tras finalizar la exposición*

La evolución de la HBI una vez efectuado el diagnóstico de AO, cuando el trabajador ya ha abandonado su medio laboral, no es bien conocida. Malo y cols. <sup>(85)</sup> estudiaron a 31 pacientes con AO por inhalación de cangrejo con una duración media de la exposición laboral de 12,8 meses y una duración media del asma de 6,8 meses. Estos pacientes fueron reexaminados 1, 2 y 5 años tras haber finalizado la exposición. Se observó una mejoría significativa en la función pulmonar y en las necesidades de medicación en el primer año, sin mejorías adicionales en las visitas sucesivas. Sin embargo, la HBI mejoró progresivamente hasta los dos años, cuando se alcanzó una meseta.

Paggiaro y cols. <sup>(88)</sup> estudiaron la evolución de la reactividad bronquial inespecífica y específica en un grupo de 10 pacientes con AO por isocianatos tras abandonar el trabajo, duran-

te un periodo de seguimiento de 4 a 40 meses. Cinco de los 10 pacientes mostraron una mejoría significativa de la HBI, observándose una correlación lineal positiva entre los cambios en la reactividad a metacolina y el tiempo transcurrido tras el cese de la exposición. En otro estudio, estos autores (89) realizaron un seguimiento durante un periodo medio de 48 meses en 16 pacientes con asma por isocianatos, de los que 9 abandonaron el trabajo y 7 fueron reubicados en áreas sin exposición directa a estos productos. Al final del periodo de seguimiento, la reactividad bronquial a metacolina sólo se había normalizado en 6 de los 16 pacientes y en 5 pacientes existía una correlación positiva entre la  $PD_{20}$  metacolina y el tiempo transcurrido. La  $PD_{20}$  metacolina mostraba una tendencia a mejorar con el tiempo, pero sólo alcanzó significación estadística respecto a los valores basales a los 45 meses de seguimiento. Respecto a la reactividad bronquial específica, en 9 de los 16 pacientes la provocación bronquial con TDI se negativizó al final del seguimiento, pero sólo en cuatro de los mismos la HBI se había normalizado, indicando que la pérdida de la reactividad bronquial específica sólo estaría parcialmente relacionada con la mejoría de la HBI.

La mayoría de los pacientes que no reaccionaron a la provocación específica continuaban con HBI, aunque tanto los síntomas como las necesidades de medicación hubieran disminuido. Por tanto, parece que cuando la HBI se ha instaurado puede seguir un curso independiente de la evolución de los síntomas, e incluso de la respuesta bronquial al agente específico, sugiriendo la implicación de diferentes mecanismos.

Lemière y cols. <sup>(90)</sup> estudiaron la reactividad bronquial específica en 16 trabajadores con AO causada por agentes de alto peso molecular, en los que había cesado la exposición ocupacional durante un periodo medio de 5,7 años. En la mayoría de los casos la reactividad bronquial específica a los agentes ocupacionales persistía, a pesar de una normalización de la HBI.

## *Influencia del tratamiento farmacológico*

El efecto del tratamiento farmacológico en el pronóstico del AO y en la evolución de la reactividad bronquial específica e inespecífica ha sido escasamente estudiado. Paggiaro y cols. <sup>(89)</sup> estudiaron 6 pacientes con AO por isocianatos que fueron seguidos durante un periodo de 41-145 meses tras cesar la exposición y cuya HBI no se había modificado durante el seguimiento. En ese momento, estos pacientes fueron tratados con dipropionato de beclometasona (1.500 mcg/día) durante 3 meses, midiéndose a continuación la reactividad bronquial a metacolina a la semana, al mes y a los 3 meses de tratamiento. En ninguno de estos tiempos se encontró una recuperación significativa en el grado de HBI, a pesar de la mejoría en el FEV<sub>1</sub> y en la sintomatología asmática. Un estudio reciente realizado en 32 pacientes con AO de tipo inmunológico, que fueron seguidos durante 18 meses, mostró que el tratamiento con corticosteroides inhalados produce una importante mejoría del asma tras cesar la exposición al agente causal, y ésta es mucho más pronunciada cuanto antes se instaure el tratamiento tras el diagnóstico <sup>(91)</sup>.

## *Tratamiento*

Durante el periodo de evaluación y realización de pruebas diagnósticas el paciente debe recibir el tratamiento farmacológico adecuado, en función de la gravedad del asma, según las directrices internacionales <sup>(92)</sup>. Los desencadenantes no ocupacionales, bien sean inespecíficos o alérgicos, pueden identificarse por la historia clínica y las pruebas cutáneas. Deben implementarse medidas de control ambiental y abandono del hábito tabáquico. La medicación antiasmática debe incluir la utilización de medicación antiinflamatoria de control (generalmente corticosteroides inhalados) y la utilización de broncodilatadores a demanda. El paciente debe ser correctamente instruido sobre su asma, las posibles exacerbaciones y signos de alarma, de las medidas de control ambiental y desalergenización, así como de la correcta utilización de la medicación. Si el asma empeora de forma notoria y feaciente en el trabajo, el paciente debe ser retirado

del área o tarea que le produce el empeoramiento y, una vez cesada la exposición, la situación clínica del asma deberá valorarse nuevamente, evaluando la eventual mejoría <sup>(65)</sup>.

Una vez que el diagnóstico de AO por una sustancia sensibilizante se ha confirmado, es imprescindible que cese por completo la exposición a dicha sustancia, por lo que el paciente debe abandonar el puesto de trabajo que le afecta. Es importante diferenciar entre AO de mecanismo inmunológico del asma por irritantes, ya que el manejo en ambos casos difiere. Los individuos con AO por una sustancia sensibilizante deben evitar por completo la exposición a la misma, incluso a concentraciones mínimas. Esto implica que el trabajador debe ser reubicado en un área completamente distinta en la misma empresa o tiene que cambiar de empleo o de profesión. La utilización de respiradores por lo general es ineficaz, ya que incluso exposiciones muy bajas pueden desencadenar crisis de asma. Ocasionalmente, puede conseguirse una disminución efectiva de la exposición cambiando los sistemas de producción o aislándolos por completo.

Los trabajadores con asma por irritantes pueden continuar en el trabajo trasladándolos a zonas donde haya una menor exposición y escaso riesgo de escapes accidentales, o bien aplicando medidas de control ambiental e higiene industrial para disminuir la exposición. No obstante, la exposición a irritantes puede empeorar los síntomas de asma, como ocurre en todo paciente asmático.

En un paso siguiente, hay que realizar una valoración del grado de deterioro e incapacidad que el AO le está causando.

do a cada trabajador afectado, lo cual debe efectuarse en cuanto el asma esté estabilizada (valoración temporal) y unos dos años más tarde, cuando el deterioro suele alcanzar una meseta <sup>(93)</sup>. El diagnóstico de AO no sólo tiene consecuencias clínicas, sino que también suele llevar asociado una importante reducción en el nivel socio-económico de las personas afectadas <sup>(94)</sup>.

No hay que olvidar tampoco que el AO brinda una excelente oportunidad para realizar medicina preventiva <sup>(10)</sup>, que debe servir para implantar medidas de control ambiental e higiene industrial dirigidas a disminuir la exposición ambiental en aquellas actividades industriales con mayor riesgo de sensibilización (prevención primaria), y para detectar el asma precozmente y disminuir su duración y gravedad (prevención secundaria). Además, deben tomarse todas las medidas terapéuticas y de control ambiental necesarias para prevenir el deterioro y las complicaciones en los trabajadores que ya hayan desarrollado AO (prevención terciaria).

Los aspectos más importantes del tratamiento de AO se muestran en la tabla 7 <sup>(65)</sup> *(ver página siguiente)*.

*Tabla 7.*  
Tratamiento y control del asma ocupacional

1. Tratamiento del asma
  - Control de los desencadenantes no ocupacionales
  - Medicación antiasmática
  - Educación del paciente
  
2. Exposición laboral.
  - Modificación de los procesos de producción.
  - Reubicación del paciente o cambio de trabajo.
  - Si no fuera posible, reducir la exposición al máximo.
  - En el asma por irritantes: reducir exposición y proporcionar protección respiratoria.
  
3. aconsejar al paciente sobre las posibilidades de compensación económica (incapacidad laboral) y rehabilitación vocacional.
  
4. Considerar la posibilidad de que otros trabajadores se vean afectados.

## Bibliografía

- 1.** BERNSTEIN IL, BERNSTEIN DI, CHAN-YEUNG M, MALO JL. *Definition and classification of asthma*. In: *Asthma in the workplace*, Second Edition. Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI., eds. New York, Marcel Dekker, Inc. 1999, pp. 1-4.
- 2.** CONTRERAS G, ROUSSEAU R, CHAN-YEUNG M, ET AL. *Short report: occupational respiratory diseases in British Columbia*. *Occup Environ Med* 1994;51:710-712.
- 3.** MEREDITH SK, TAYLOR VM, McDONALD JC. *Occupational respiratory disease in the United Kingdom in 1989: a report to the British Thoracic Society and the Society of Occupational Medicine by the SWORD project group*. *Br J Ind Med* 1991;48:292-298.
- 4.** BLANC P. *Occupational asthma in a national disability survey*. *Chest* 1987;92:613-617.
- 5.** KOGEVINAS M, ANTÓ JM, SUNYER J, ET AL. *Occupational asthma in Europe and other industrialised areas: a population-based study*. *Lancet* 1999;353:1750-1754.

6. BLANC PD, EISNER MD, ISRAEL L, YELIN EH. *The association between occupation and asthma in general medicine practice.* Chest 1999;115:1259-1264.
7. TOREN K, BALDER B, BRISMAN J, LINDHOLM N, LOWHAGEN O, PALMQVIST M, TUNSATER A. *The risk of asthma in relation to occupational exposures: a case-control study from a Swedish city.* Eur Respir J 1999;13:496-501.
8. GANDEVIA B. *Occupational asthma I.* Med J Aust 1970; 2: 332-335.
9. CHAN-YEUNG M, MALO JL. *Occupational asthma.* N Eng J Med 1995;333:107-112.
10. MALO JL, CHAN-YEUNG M. *Occupational asthma.* J Allergy Clin Immunol 2001;108:317-328.
11. QUIRCE S, SASTRE J. *Occupational asthma.* Allergy 1998;53:633-641.
12. CHAN-YEUNG M, MALO JL. *Aetiological agents in occupational asthma.* Eur Respir J 1994;7:346-371.
13. VAN KAMPEN V, MERGET R, BAUR X. *Occupational airway sensitizers: an overview of the respective literature.* Am J Ind Med 2000;164-218.
14. MAESTRELLI P, SAETTA M, MAPP C, FABRI LM. *Mechanisms of occupational asthma.* Clin Exp Allergy 1997;27 (suppl 1):47-54.
15. KITA O, WEILER D, SUR S, ET AL. *IL-5 is the predominant eosinophil-active cytokine in the antigen-induced pulmonary late phase reaction.* Am Rev Respir Dis 1993;147:901-907.
16. SAETTA M, DI STEFANO A, MAESTRELLI P, ET AL. *Airwall mucosal inflammation in occupational asthma induced by toluene diisocyanate.* Am Rev Respir Dis 1992;145:160-168.

17. FREW AJ, CHAN H, LAM S, CHAN-YEUNG M. *Bronchial inflammation in asthma due to western red cedar*. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:340-344.
18. NEWMAN-TAYLOR AJ. *Respiratory irritants encountered at work*. Thorax 1996;51:541-545.
19. BROOKS SM, BERNSTEIN IL: *Reactive airways dysfunction syndrome or irritant-induced asthma*. In *Asthma in the workplace*. Bernstein LI, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI (editors), New York, Marcel Dekker Inc. 1993, pp. 533-49.
20. QUIRCE S, CHAN-YEUNG M. *Asma inducida por agentes irritantes o síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas*. Rev Esp Alergol Inmunol Clin 1994;9:185-191.
21. SASTRE J, FERNÁNDEZ-NIETO M, MARAÑÓN F, FERNÁNDEZ-CALDAS E, PELTA R, QUIRCE S. *Allergenic cross-reactivity between nickel and chromium salts in electroplating-induced asthma*. J Allergy Clin Immunol 2001;108:650-651.
22. LIZASO MT, MONEO I, GARCÍA BE, ACERO S, QUIRCE S, TABAR AI. *Identification of allergens involved in occupational asthma due to carmine dye*. Ann Allergy Asthma Immunol 2000;84:549-552.
23. QUIRCE S, HINOJOSA M, MARAÑÓN F, FERRER A, FERNÁNDEZ-CALDAS E, SASTRE J. *Identification of obeche wood (Triplochiton scleroxylon) allergens associated with occupational asthma*. J Allergy Clin Immunol 2000;106:400-401.
24. QUIRCE S, FERNÁNDEZ-NIETO M, POLO F, SASTRE J. *Soybean trypsin inhibitor is an occupational inhalant allergen*. J Allergy Clin Immunol 2002;109:178.

25. QUIRCE S, MARAÑÓN F, UMPIÉRREZ A, DE LAS HERAS M, FERNÁNDEZ-CALDAS E, SASTRE J. *Chicken serum albumin (Gal d 5) is a partially heat-labile inhalant and food allergen implicated in the bird-egg syndrome.* Allergy 2001;56:754-762.
26. QUIRCE S, POLO F, FIGUEREDO E, GONZÁLEZ R, SASTRE J. *Occupational asthma caused by soybean flour in bakers – differences with soybean-induced epidemic asthma.* Clin Exp Allergy 2000;30:839-846.
27. FEO F, MARTÍNEZ J, MARTÍNEZ A, GALINDO PA, CRUZ A, GARCÍA R, ET AL. *Occupational allergy in saffron workers.* Allergy 1997;52:633-641.
28. DELGADO J, ORTA JC, NAVARRO AM, CONDE J, MARTÍNEZ A, MARTÍNEZ J, PALACIOS R. *Occupational allergy in greenhouse workers: sensitization to *Tetranychus urticae*.* Clin Exp Allergy 1997;27:640-645.
29. VANDENPLAS O, VAN DER BORGHT T, DELWICH JP. *Occupational asthma caused by sunflower seed dust.* Allergy 1998;53:907-908.
30. ARMENTIA A, LOMBARDERO M, CALLEJO A, MARTÍN SANTOS JM, GIL FJ, VEGA J, ET AL. *Occupational asthma by *Anisakis simplex*.* J Allergy Clin Immunol 1998;102:831-834.
31. BAUR X, SANDER I, POSCH A, RAULF-HEIMSOTH M: *Baker's asthma due to the enzyme xylanase—a new occupational allergen.* Clin Exp Allergy 1998;28:1591-1593.
32. SUH CH, PARK HS, NAHM DH, KIM HY. *Oilseed rape allergy presented as occupational asthma in the grain industry.* Clin Exp Allergy 1998;28:1159-1163.
33. LÓPEZ-RUBIO A, RODRÍGUEZ J, CRESPO JF, VIVES R, DAROCA P, REANO M. *Occupational asthma caused by exposure to asparagus: detection of allergens by immunoblotting.* Allergy 1998;53:1216-1220.

34. LÓPEZ-RICO R, MONEO I, RICO A, CUIREL G, SÁNCHEZ-MONGE R, SALCEDO G. *Cereal alpha-amylase inhibitors cause occupational sensitization in the wood industry.* Clin Exp Allergy 1998;28:1286-1291.
35. ACERO S, TABAR AI, ALVÁREZ MJ, GARCÍA BE, OLAGUIBEL JM, MONEO I. *Occupational asthma and food allergy due to carmine.* Allergy 1998;53:897-901.
36. KIM HY, NAHM DH, PARK HS, CHOI DC. *Occupational asthma and IgE sensitization to cellulase in a textile industry worker.* Ann Allergy Asthma Immunol 1999;82:174-178.
37. JOHNSON A, DITTRICK M, CHAN-YEUNG M. *Occupational asthma caused by honey.* Allergy 1999;54:183-190.
38. PIIRILA P, KANERVA L, ALANKO K, ESTLANDER T, KESKINEN H, PAJARI-BACKAS M, TUPPURAINEN M. *Occupational IgE-mediated asthma, rhinoconjunctivitis, and contact urticaria caused by Easter lily (*Lilium longiflorum*) and tulip.* Allergy 1999, 54:273-277.
39. KIM YK, SON JW, KIM HY, PARK HS, LEE MH, CHO SH, ET AL. *New occupational allergen in citrus farmers: citrus red mite (*Panonychus citri*).* Ann Allergy Asthma Immunol 1999;82:223-228.
40. BAZ G, HINOJOSA M, QUIRCE S, CUEVAS M. *Occupational asthma caused by esparto grass (*Stipa tenacissima*) fibres.* Allergy 1999;54:78-92.
41. VAN DER ZEE JS, DE JAGER KSN, KUIPERS BF, STAPEL SO. *Outbreak of occupational allergic asthma in a *Stephanotis floribunda* nursery.* J Allergy Clin Immunol 1999;103:950-952.
42. CIMARRA M, MARTÍNEZ-CÓCERA C, CHAMORRO M, CABRERA M, ROBLEDO T, LOMBARDEO M, ET AL. *Occupational asthma caused by champignon flies.* Allergy 1999;54:521-525.

43. ARMENTIA A, BARTOLOME B, MARTIN-GIL FJ, ASTURIAS JA, VEGA JM, MARTÍN-SANTOS JM, ARRANZ ML. *Asthma caused by a cathedral wall*. N Engl J Med 2001;345:1068-1069.
44. MONSÓ E, MAGAROLAS R, BADORREY I, RADON K, NOWAK D, MORERA J. *Occupational asthma in greenhouse flower and ornamental plant growers*. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:954-960.
45. QUIRCE S, BARTOLOMÉ B, FERNÁNDEZ-NIETO M, BOMBÍN C, CUEVAS M, SASTRE J. *Glucoamylase: another fungal enzyme associated with baker's asthma*. Ann Allergy Asthma Immunol 2002; 89:197-202.
46. LEROYER C, DEWITT JD, BASSANETS A, BOUTOUX M, DANIEL C, CLAVIER J. *Occupational asthma due to chromium*. Respiration 1998, 65:403-405.
47. WEYTIJENS K, CARTIER A, LEMIERE C, MALO JL. *Occupational asthma to diacrylate*. Allergy 1999, 54:287-296.
48. QUIRCE S, BAEZA ML, TORNERO P, BLASCO A, BARRANCO R, SASTRE J. *Occupational asthma caused by exposure to cyanoacrylate*. Allergy 2001; 56:446-449.
49. QUIRCE S, GÓMEZ M, BOMBÍN C, SASTRE J. *Glutaraldehyde-induced asthma*. Allergy 1999;54:1121-1122.
50. SASTRE J, QUIRCE S, NOVALBOS A, LLUCH-BERNAL M, BOMBÍN C, UMPIÉRREZ A. *Occupational asthma induced by cephalosporins*. Eur Respir J 1999;13:1189-1191.
51. CASAS X, BADORREY I, MONSÓ E, MORERA J. *Asma ocupacional por aminas*. Arch Bronconeumol 2002;38:93-94.
52. SAETTA M, DI STEFANO A, MAESTRELLI P, ET AL. *Airway mucosal inflammation in occupational asthma induced by toluene diisocyanate*. Am Rev Respir Dis 1992;145:160-180.

53. LAM S, LERICHE J, PHILLIPS D, CHAN-YEUNG M. *Cellular and protein changes in bronchial lavage fluid after late asthmatic reaction in patients with red cedar asthma.* J Allergy Clin Immunol 1987;80:44-50.
54. BROOKS SM, WEISS MA, BERNSTEIN IL. *Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures.* Chest 1985;88:376-384.
55. TARLO SM, BRODER I. *Irritant-induced occupational asthma.* Chest 1989;96:297-300.
56. BROOKS SM, HAMMAD Y, RICHARDS I, GIOVINCO-BARBAS J, JENKINS K. *The spectrum of irritant-induced asthma. Sudden and not-so-sudden onset and the role of allergy.* Chest 1998;113:42-49.
57. MALO JL, GHEZZO H, D'AQUINO C, L'ARCHÊQUE J, CARTIER A, CHAN-YEUNG M. *Natural history of occupational asthma: Relevance of type of agent and other factors in the rate of development of symptoms in affected subjects.* J Allergy Clin Immunol 1992; 90:937-944.
58. BAUR X, CHEN Z, LIEBERS V. *Exposure-response relationships of occupational inhalative allergens.* Clin Exp Allergy 1998;537-544.
59. SLOVAK AJM, HILL RN. *Laboratory animal allergy: a clinical survey of an exposed population.* Br J Ind Med 1981;38:38-41.
60. HOUBA R, HEEDERIK D, DOEKES G. *Wheat sensitization and work-related symptoms in the baking industry are preventable. An epidemiologic study.* Am J Respir Crit Care Med 1998;158:1499-1503.
61. ZETTERSTRÖM O, OSTERMAN K, MCHARDO L, JOHANSSON SG. *Another smoking hazard: raised serum IgE concentrations and risk of occupational allergy.* BMJ 1981;283:1215-1217.

62. TAYLOR AN. *Role of human leukocyte antigen phenotype and exposure in development of occupational asthma.* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2001;1:157-161.
63. CHAN-YEUNG M, BROOKS S, ALBERT M, ET AL. *Assessment of asthma in the workplace.* Chest 1995;108:1084-1117.
64. MAESTRELLI P, ET AL. *Subcommittee on Occupational allergy of the EAACI. Guidelines for the diagnosis of occupational asthma.* Clin Exp Allergy, 1992; 22: 103-108.
65. TARLO SM, BOULET LP, CARTIER A, ET AL. *Canadian Thoracic Society Guidelines for occupational asthma.* Can Respir J 1998;5:289-300.
66. BRIGHTLING CE, WARD R, GOH KL, WARLAW AJ, PAVORD ID. *Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough.* Am J Respir Crit Care Med 1999;160:406-410.
67. QUIRCE S, FERNÁNDEZ-NIETO M, DE MIGUEL J, SASTRE J. *Chronic cough due to latex-induced eosinophilic bronchitis.* J Allergy Clin Immunol 2001;108:143.
68. BURNEY PGJ, LAITINEN LA, PERDRIZET S, ET AL. *Validity and repeatability of the IUATLD (1984) Bronchial Symptoms Questionnaire: an international comparison.* Eur Respir J 1989;2:940-945.
69. HINOJOSA M. *Diagnóstico del asma ocupacional. En: Asma ocupacional. E. Losada y M. Hinojosa (Eds.). Prous Ed., Barcelona 1995: pp 45-58.*
70. MOSCATO G, GODNIC-CVAR J, MAESTRELLI P, MALO JL, BURGE PS, COIFMAN R. *Statement on self-monitoring of peak expiratory flow in the investigation of occupational asthma.* Allergy 1995; 50: 711-717.

71. QUIRCE S, CONTRERAS G, DYBUNCIO A, CHAN-YEUNG M. *Peak expiratory flow monitoring is not a reliable method for establishing the diagnosis of occupational asthma.* Am J Respir Crit C Med 1995;152:1100-1102.
72. VANDENPLAS O, MALO JL. *Inhalation challenges with agents causing occupational asthma.* Eur Respir J 1997;10:2612-2629.
73. PERRIN B, CARTIER A, GHEZZO H, ET AL. *Reassessment of the temporal patterns of bronchial obstruction after exposure to occupational sensitizing agents.* J Allergy Clin Immunol 1991;87:630-639.
74. CARTIER A, L'ARCHEVÊQUE, MALO JL. *Exposure to an occupational sensitizing agent can cause a long-lasting increase in bronchial responsiveness to histamine in the absence of significant changes in airways caliber.* J Allergy Clin Immunol 1986;78:1185-1189.
75. VANDENPLAS O, DELWICHE JP, JAMART J, VAN DE WEYER R. *Increase in non-specific bronchial hyperresponsiveness as an early marker of bronchial reponse to occupational agents during specific inhalation challenges.* Thorax 1996;51:472-478.
76. SASTRE J, FERNÁNDEZ-NIETO M, NOVALBOS A, DE LAS HERAS M, CUESTA J, QUIRCE S. *Need of monitoring non-specific bronchial hyperresponsiveness before and after isocyanate inhalation challenge.* Chest (en prensa)
77. LEMIÈRE C, CHABOILLEZ S, MALO JL, CARTIER A. *Changes in sputum cell counts after exposure to occupational agents: What do they mean?* J Allergy Clin Immunol 2001;107:1063-1068.
78. ANEES W, HUGGINS V, PAVORD ID, ROBERTSON AS, BURGE PS. *Occupational asthma due to low molecular weight agents: eosinophilic and non-eosinophilic variants.* Thorax 2000;57:231-236.

79. OBATA H, DITTICK M, CHAN H, CHAN-YEUNG M. *Sputum eosinophils and exhaled nitric oxide during late asthmatic reaction in patients with western red cedar asthma*. Eur Respir J 1999;13:489-495.
80. LEMIÈRE C, PIZZICHINI MMM, BALKISSOON R, ET AL. *Diagnosing occupational asthma: use of induced sputum*. Eur Respir J 1999; 13:482-488.
81. PRIETO L. *Determinación de las concentraciones de óxido nítrico exhalado en el asma*. Alergol Inmunol Clin 2002;17:72-87.
82. CHAN-YEUNG M, MALO JL. *Natural history of occupational asthma*. En: Asthma in the workplace. Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI (eds.). Marcel Dekker, Inc. New York, 1993:299-322.
83. CHAN-YEUNG M, DESJARDINS A. *Bronchial hyperresponsiveness and level of exposure in occupational asthma due to Western red cedar (Thuja plicata)*. Serial observations before and after development of symptoms. Am Rev Respir Dis 1992;146:1606-1609.
84. VENABLES KM, TOPPING MD, NUNN AJ, HOWE W, NEWMAN-TAYLOR AJ. *Immunologic and functional consequences of chemical (tetrachlorophthalic anhydride)-induced asthma after four years of avoidance of exposure*. J Allergy Clin Immunol 1987;80: 212-218.
85. MALO JL, CARTIER A, GHEZZO H, ET AL. *Patterns of improvement in spirometry, bronchial hyperresponsiveness, and specific IgE antibody levels after cessation of exposure in occupational asthma caused by snow-crab processing*. Am Rev Respir Dis 1988;138:807-812.
86. PAGGIARO PL, BACCI E, PAOLETTI P, ET AL. *Bronchoalveolar lavage and morphology of the airways after cessation of exposure in asthmatic subjects sensitized to toluene diisocyanate*. Chest 1990;98:536-542.

87. SAETTA M, MAESTRELLI P, DI STEFANO A, ET AL. *Effect of cessation of exposure to toluene diisocyanate (TDI) on bronchial mucosa of subjects with TDI-induced asthma.* Am Rev Respir Dis 1992;145:169-174.
88. PAGGIARO PL, VAGAGGINI B, DENTE F, ET AL. *Bronchial hyperresponsiveness and toluene diisocyanate. Long-term change in sensitized asthmatic subjects.* Chest 1993;103:1123-1128.
89. PAGGIARO PL, VAGAGGINI B, BACCI E, ET AL. *Prognosis of occupational asthma.* Eur Respir J 1994;7:761-767.
90. LEMIERE C, CARTIER A, MALO JL, LEHRER SB. *Persistent specific bronchial reactivity to occupational agents in workers with normal nonspecific bronchial reactivity.* Am J Respir Crit Care Med 2000;162:976-980.
91. MALO JL, CARTIER A, CÔTÉ J, ET AL. *Influence of inhaled steroids on recovery from occupational asthma after cessation of exposure: an 18-month double-blind crossover study.* Am J Respir Crit Care Med 1996;153:953-960.
92. *Global strategy for asthma management and prevention.* NHLBI/WHO Workshop report. NIH Publication No. 95-3659, 1995.
93. *American Thoracic Society ad hoc Committee on impairment/disability in subjects with asthma.* Guidelines for the evaluation of impairment/disability in patients with asthma. Am Rev Respir Dis 1993;147:1056-1061.
94. MOSCATO G, DELLABIANCA A, PERFETTI L, BRAME B, GALDI E, NINIANO R, PAGGIARO P. *Occupational asthma: a longitudinal study on the clinical and socioeconomic outcome after diagnosis.* Chest 1999; 115:249-256.

## Contenido

Definición y clasificación . . . . .	5
Asma ocupacional • Asma exacerbada en el trabajo	
Prevalencia . . . . .	9
Etiopatogenia . . . . .	13
Mecanismo mediado por IgE • Mecanismo no mediado por IgE • Mecanismo irritativo o tóxico • Nuevos agentes etiológicos	
Histopatología . . . . .	23
Manifestaciones clínicas . . . . .	25
Asma por irritantes o RADS	
Historia natural . . . . .	29
Exposición • Atopia • Hábito tabáquico • Predisposición genética	
Diagnóstico . . . . .	33
Historia clínica • Exposición laboral • Determinación de la hiperreactividad bronquial inespecífica • Monitorización del flujo espiratorio máximo • Pruebas inmunológicas • Provocación bronquial específica	

Pronóstico . . . . .	53
Marcadores clínicos y funcionales • Marcadores inmunológicos • Marcadores histopatológicos • Curso temporal de los cambios de la HBI tras finalizar la exposición • Influencia del tratamiento farmacológico	
Tratamiento . . . . .	61
Bibliografía . . . . .	65