

---

## Asma ocupacional *Occupational asthma*

---

P. Cebollero<sup>1</sup>, E. Echegoyen<sup>2</sup>, M.A. Santolaria<sup>1</sup>

---

### RESUMEN

Asma ocupacional es aquella entidad que se desarrolla por causas o condiciones derivadas de un determinado medio laboral y no por estímulos que se encuentran fuera del trabajo. El asma ocupacional constituye hoy en día la enfermedad respiratoria ocupacional más frecuente en la mayoría de los países industrializados y se calcula que la proporción de nuevos casos de asma atribuibles a la exposición laboral se sitúa en torno al 10-15%.

Puede desarrollarse tanto por un mecanismo inmunológico como no inmunológico. En su desarrollo influyen el tipo de agente al que se está expuesto, el nivel y modo de exposición y factores genéticos de susceptibilidad. En el proceso diagnóstico concurre la confirmación de que el paciente tiene asma bronquial y la confirmación de que ésta se produce por causa laboral. Como demuestra la historia natural de la enfermedad, un diagnóstico precoz y las consiguientes acciones posteriores redundan en un mejor pronóstico de la misma.

**Palabras clave.** Asma. Enfermedades ocupacionales. Exposición laboral.

### ABSTRACT

Occupational asthma is an entity caused by conditions deriving from a certain work milieu and not from stimuli found outside the workplace. Nowadays, occupational asthma is the most frequent respiratory occupational disease in the majority of the industrialised countries and it is estimated that the proportion of new cases of asthma that can be attributed to exposure at work is around 10-15%.

It can be developed due to an immunological mechanism or to a non-immunological mechanism. Influential in its development are the type of agent exposed to, the level and form of exposure and genetic factors of susceptibility. In the diagnostic process there is a concurrent confirmation that the patient has bronchial asthma and that this has been caused by occupational reasons. As shown by the natural history of the disease, an early diagnosis and the consequent posterior actions result in an improved prognosis.

**Key words.** Asthma. Occupational diseases. Occupational exposure.

An. Sist. Sanit. Navar. 2005; 28 (Supl. 1): 51-63.

- 
1. Sección de Neumología. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.
  2. Sección de Alergología. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

**Correspondencia:**  
Pilar Cebollero Rivas  
Sección de Neumología  
Hospital Virgen del Camino  
Irunlarrea, 4  
31008 Pamplona  
Tfno. 848 429660  
e-mail: pcebollr@cfnavarra.es

## INTRODUCCIÓN

Se han establecido a lo largo del tiempo numerosas definiciones de asma ocupacional (AO). Atendiendo a sus implicaciones clínicas y medicolegales, esta entidad debería incluir sólo a los casos en los que pueda establecerse la relación de causalidad con la exposición a un lugar de trabajo o a una sustancia presente en el mismo. Quizás la más aceptada es la que adoptan Bernstein y col<sup>1,2</sup> que definen el AO como la presencia de una limitación variable al flujo aéreo y de hiperreactividad bronquial atribuible a causas o condiciones derivadas de un determinado medio laboral y no a estímulos que se encuentran fuera del trabajo.

En el ambiente laboral podemos encontrar tanto agentes inductores como incitadores, siendo los primeros capaces de producir además de la inflamación bronquial, hiperreactividad inespecífica e inflamación, mientras que los segundos sólo producen obstrucción a menos que la exposición sea a altas dosis, produciéndose entonces un síndrome de disfunción reactiva de la vía aérea (RADS) y que es considerado por muchos autores parte del AO al no presentar siempre una reversibilidad completa del cuadro obstructivo.

Según los síntomas, aparezcan o no tras un período de latencia, se distinguen dos tipos de AO:

1) Inmunológico: tras período de latencia. Incluye dos subgrupos:

- Mediados por IgE: agentes de alto peso molecular (APM) y algunos de bajo peso molecular (BPM).
- No mediados por IgE: la mayoría de BPM.

2) No inmunológico: sin período de latencia. RADS y de forma más amplia asma por irritantes.

El AO debe distinguirse del asma preexistente exacerbada por la exposición laboral que es aquella que empeora por la exposición a concentraciones no tóxicas de irritantes o por estímulos físicos ya que las consecuencias clinicopatológicas y el tratamiento médico y preventivo son diferentes<sup>3</sup>. Hay además una serie de síndromes o variantes que se relacionan con la actividad laboral.

Todas estas entidades podrían encuadrarse dentro del término “asma relacionado con el trabajo”, cuyos rasgos diferenciales vienen esquematizados en la tabla 1, tomada de Vandeplas y Malo<sup>2</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

### Prevalencia

En los últimos años, a medida que otras patologías como la neumoconiosis han ido decreciendo, el AO ha ido aumentando<sup>4</sup>. Se ha convertido en la enfermedad respiratoria ocupacional más frecuente en la mayoría de los países industrializados. En distintos estudios se ha constatado que la proporción de nuevos casos de asma atribuible a la exposición laboral es alta y se

**Tabla 1.** Asma relacionada con el trabajo.

	Asma Ocupacional		Asma agravada por el trabajo	Síndromes variantes
	Inmunológico	No inmunológico		
Mecanismos	IgE mediado APM y algunos BPM No IGE mediado BPM	Daño agudo, dosis tóxica	Desconocido	EAL: endotoxinas BE: desconocida
Clínica	Período de latencia	Comienzo brusco No período de latencia	Síntomas relacionados con el trabajo	BE: tos EAL: Síntomas sistémicos
Evidencia causal	Provocación	Íntima relación temporal exposición/síntomas	No test específico Diagnóstico de exclusión AO	Provocación

sitúa en torno al 10-15%<sup>5</sup>. Se han hecho estudios en empresas concretas en determinados grupos de trabajo y también sobre la población general. La prevalencia estimada varía según la definición de AO, los elementos diagnósticos empleados, la obligatoriedad de la declaración o el objeto del estudio. Los realizados con cuestionario de síntomas a la población general tienden a sobrestimar la prevalencia, resultando muy sensibles pero poco específicos. Los estudios de prevalencia son útiles para analizar las poblaciones expuestas a nuevos agentes y en los países en donde el AO no está bien reconocida, no obstante se hace necesario unificar criterios de definición y de herramientas diagnósticas que permitan comparar resultados<sup>6</sup>.

### **Incidencia**

Hay pocos estudios prospectivos. Destacan los realizados en trabajadores expuestos a enzimas<sup>7</sup>, sobre trabajadores de laboratorio, panaderos<sup>8</sup> en los que se detectó una incidencia acumulada de sensibilización a harina y alfaamilasa del 10,1% y de síntomas respiratorios en el 9%. Gaurín y col<sup>9</sup> estudiando trabajadores expuestos a animales de laboratorio encontraron que la tasa de sensibilización y la rinoconjuntivitis fue más alta en los 2 primeros años, si bien los síntomas respiratorios aparecieron sobre el tercer año. La incidencia de AO probable fue 2,7%. Los registros medicolegales son menos fiables pues buena parte de los pacientes no declaran la enfermedad por existir un mal sistema compensatorio en algunos casos o por temor al despido en otros. Uno de los mejores registros de este tipo es el finlandés, que es obligatorio y se acompaña de un buen sistema de compensación. La incidencia reflejada en el mismo es de 17,4/100.000 que es alta especialmente entre granjeros. Otros registros son los llamados centinelas en los que las declaraciones son de carácter voluntario. Dos de los más significativos son el SWORD<sup>10</sup> realizado en el Reino Unido, y el SENSOR en 6 estados de EEUU, este último orientado a identificar casos centinela de agentes potencialmente peligrosos para así poder iniciar las medidas necesarias. Su objetivo, por tanto no es medir la incidencia<sup>11</sup>.

De todos estos estudios epidemiológicos en ocasiones se han derivado intervenciones que han permitido modificar la incidencia en diversos lugares de trabajo, como el realizado en la industria del detergente<sup>7</sup>, que demostró la drástica disminución de nuevos casos diagnosticados al excluir a trabajadores atópicos e instaurar un buen control ambiental. Se demostró también la efectividad de un programa de control combinado sobre el personal y la exposición a isocianatos en Ontario, Canadá<sup>12</sup>.

### **PATOGENIA**

La aparición, incluso las características de cada tipo de asma ocupacional, pueden variar en función de la interacción de los agentes ambientales y la susceptibilidad individual. Respecto a los primeros actúan de diferente forma dependiendo de sus propias características, de la concentración y del tipo de fuente de exposición en el puesto de trabajo.

### **Tipos de agentes**

1. Sustancias de alto peso molecular (APM). La mayoría son proteínas animales o vegetales. Parece que los que presentan actividad enzimática podrían potenciar la alergenicidad al facilitar el paso transepitelial del alérgeno<sup>13</sup> aunque hay otras con actividad inhibitoria enzimática que pueden resultar también potentes alérgenos. Estos agentes originan reacciones mediadas por IgE. Hay algunas sustancias de bajo peso molecular que unidas a proteínas transportadoras también pueden originar una reacción mediada por IgE.

2. Sustancias de bajo peso molecular (BPM). Son antígenos incompletos. Los que son capaces de producir AO tienen componentes electrofílicos altamente reactivos que son capaces de combinarse con grupos hidróxido, amino o tilo en las proteínas de la vía aérea<sup>14</sup>. Diversos estudios apuntan a que los isocianatos se conjugan con la Keratina 18<sup>15</sup> y con el glutatión intracelular<sup>16</sup>.

### **Nivel de exposición**

Estudios epidemiológicos ha demostrado que el nivel de exposición es un factor

importante en el desarrollo del AO, de lo que se deduce que la prevención, controlando niveles es una medida altamente efectiva. Se sabe por ejemplo que la sensibilización IgE mediada de los trabajadores expuestos a harina es difícil que aparezca con concentraciones inferiores a 0,5 mg/mm<sup>3</sup><sup>17</sup>. Por el contrario parece que la exposición masiva al antígeno podría tener un efecto protector al modificar la respuesta Th2, como ocurre por ejemplo con los niños expuestos a mascotas.

### Modo de exposición

Un mismo agente puede producir distintas sensibilizaciones dependiendo de la forma de inhalación<sup>18</sup> como ocurre con la exposición a soja en las epidemias (sensibilización a alergenitos de la cáscara) o en los panaderos (sensibilización por la harina).

Factores ambientales concomitantes como el tabaquismo se ha visto que pueden aumentar el riesgo de sensibilización; el ejemplo más claro es el aumento que produce entre los trabajadores con sales de platino<sup>19</sup>, en los que se observó un riesgo relativo del 5% para la positividad de las pruebas cutáneas entre los trabajadores fumadores frente a los trabajadores no fumadores. Experimentos hechos con primates parecen sugerir que la exposición a ozono puede potenciar la sensibilización a hexacloroplatino<sup>20</sup>.

### Factores genéticos

Hay diversos estudios en los que se han encontrado marcadores genéticos que marcarían la susceptibilidad a padecer asma ocupacional como el haplotipo DQB10302 para el cedro rojo, y los HLA DRI y DR4 en el látex. Se ha encontrado también relación entre el asma por TDI y la presencia de variaciones en alelos de la glutatión-S- transferasa<sup>21</sup>.

## FISIOPATOLOGÍA

### Mecanismo inmunológico

#### *Mecanismo IgE mediado*

Las sustancias de APM o los de BPM que se combinan con proteínas transpor-

tadoras al inhalarse se unen a la IgE específica de la superficie de los mastocitos y de los basófilos, desencadenando la cascada inflamatoria característica del asma.

#### *Mecanismo no IgE mediado*

Es el que producen la mayoría de las sustancias de BPM. Se trata con toda probabilidad de un mecanismo igualmente inmunitario en este caso probablemente de tipo celular. Los CD4 actuarían como células proinflamatorias secretoras de interleukinas, entre ellas la IL5, capaz de activar los eosinófilos (responsable de la respuesta tardía). El hallazgo de IgE específica a isocianato se ha asociado con asma de evolución más severa en un estudio de seguimiento durante 5 años en pacientes con AO por TDI<sup>22</sup>.

### Mecanismo no inmunológico

Los isocianatos pueden producir deprivación del glutatión intracelular lo que induce la producción de RANTES, así como la elevación del peróxido intracelular. Todo ello puede producir o potenciar la adhesión y la infiltración de las células inflamatorias en el sitio de exposición de los isocianatos<sup>23</sup>. Además del incremento en el número de eosinófilos en el lavado broncoalveolar (BAL) se han descrito recuentos de predominio neutrofílico y con más frecuencia entre los pacientes sensibilizados a sustancias de BPM, especialmente a isocianatos. Dentro de los sensibilizados a éstos pueden distinguirse dos grupos (variante eosinofílica y no eosinofílica) aunque en los dos haya aumento de los neutrófilos<sup>24</sup>.

Las principales sustancias y profesiones implicadas en el AO se reflejan en las tablas 2 y 3.

## HISTORIA NATURAL

El período de latencia, es decir el tiempo que transcurre entre el inicio de la exposición a la sustancia potencialmente sensibilizante y la aparición de síntomas de asma, es muy variable si bien la mayoría de los pacientes desarrolla la misma en los dos primeros años. Parece que la sensibilización a sustancias de BPM se produ-

**Tabla 2.** Causas de asma ocupacional. Compuestos de peso molecular bajo.

	COMPUESTOS	PROFESIONALES
Fármacos	Antibióticos (penicilina, ampicilina, cefalosporinas, tetraciclinas, sulfonas) Metildopa Penicilamina Hidralacina Clorhexidina	Industria farmacéutica
Anhídridos	Ácido ptálico	Resinas epoxi, industria del plástico
Diisocianatos	Ácido trimetilico TDI Diisocianato de difenilmetano Diisocianato de hexametileno	Industrias del poliuretano, industrias del plástico, barnices y esmaltes
Maderas	Cedro rojo Cedro del Líbano Boj sudafricano Roble, Caoba, Palo, marfin,Iroco	Aserraderos, acabados de maderas, carpinterías, ebanisterías, fabricación de moldes
Metales	Platino Níquel Cromo Aluminio Vanadio Cobalto Acero inoxidable	Refinerías de platino Plateados, industria química Cromados, curtidos de piel, industria química Industria química, fundiciones Limpieza de calderas, procesamiento de minerales Refinerías y aleaciones Soldadura
Otros	Sales de persulfatos, extractos de alheña Colorantes reactivos Colofonia Parafenilendiamina Piperacina Formaldehído Fenol Ácido tánico Piretrinas Etilendiamida Freón	Peluquerías, industria química Manufacturas de colorantes Electrónica Tinturas de piel, industria química Procesamientos químicos Enfermería, anatomía patológica, personal de laboratorio Industria química, personal de laboratorio Bronceadores Fumigación Fabricación de gomas, lacas, fotografía Refrigeración

ce en menos tiempo. Cuando un individuo comienza a trabajar en una industria de riesgo el desarrollo de la enfermedad dependerá de los factores de exposición (intensidad, tipo de sustancia, duración de la exposición etc.) y de la predisposición individual. La atopia es un factor de riesgo para la sensibilización a sustancias de APM. El tabaquismo como ya hemos comentado lo es para las sales de platino entre otras sustancias<sup>25</sup>. A pesar de que cabría esperar que el cese de la exposición produjera la desaparición del AO sólo ocurre en un porcentaje reducido de casos, en la mayoría persiste HRBI y en otros persisten los síntomas.

En la figura 1 se representa un esquema de la historia natural del AO<sup>26</sup>.

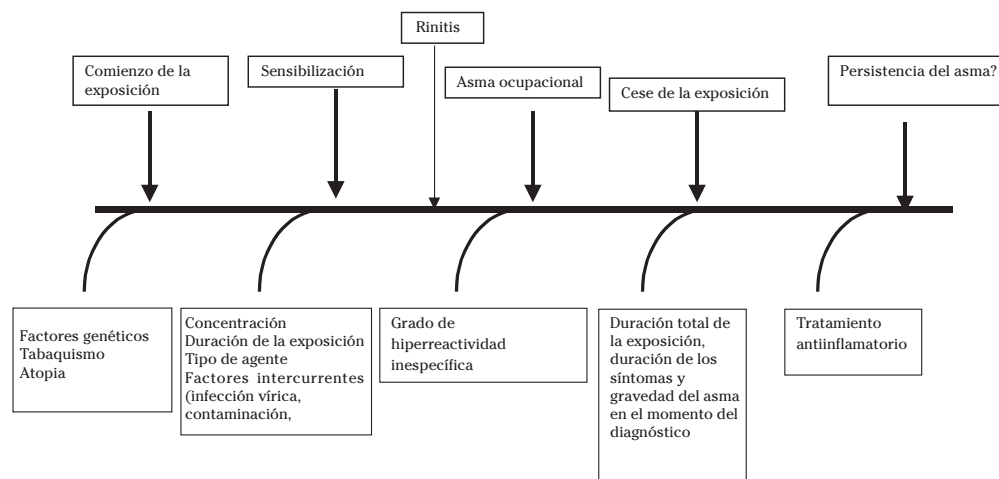
## DIAGNÓSTICO

### Diagnóstico funcional

Cuando tengamos un paciente con sospecha de asma bronquial relacionada con el trabajo el primer paso es demostrar que tiene obstrucción bronquial reversible o hiperreactividad bronquial mediante la realización de una espirometría y un test broncodilatador. De resultar éste negativo se realizará un test de provocación bronquial inespecífica con metacolina o histamina cuando el paciente esté trabajando ya que puede normalizarse tras un período sin exposición. Una vez demostrada, hay que determinar la asociación que el deterioro funcional y

**Tabla 3.** Causas de asma ocupacional. Compuestos de peso molecular elevado.

	COMPUESTO	PROFESIONES
Sustancias de origen vegetal, polvo y harinas	Polvo de cereales	Granjeros, trabajadores portuarios, molinos
	Harinas de trigo, centeno	Panaderías
	Lúpulo	Industria cervecera
	Harina y polvo de soja	Procesamiento de soja
	Ricino	Fertilizantes
	Cacao	Industria alimentaria
	Café verde	Industria de café
	Hojas de té	Industria de té
	Semillas de algodón	Fertilización
	Semillas de lino	Industria textil
	Linaza	Extracción de aceites
Alimentos	Patatas	Industria alimentaria
	Legumbres	
	Acelgas	
	Ajos	
Enzimas vegetales	Papaína, diastas	Industria alimentaria
	Pectinasa, bromelina	Industria farmacéutica
Gomas vegetales	Caraya	Industria alimentaria (como aditivos, estabilizadores, espesantes)
	Goma arábica, guar	Imprentas
	Látex	Industria del látex, biosanitarios
Hongos y esporas	Alternaria, Aspergillus	Panaderías
	Cladosporium	Granjas
	hongos de setas	Cultivadores
Enzimas animales	Ácaros de cereales	Trabajadores de molinos
	cochinilla	Fabricación del carmín



**Figura 1.** Historia natural del asma ocupacional<sup>36</sup>.

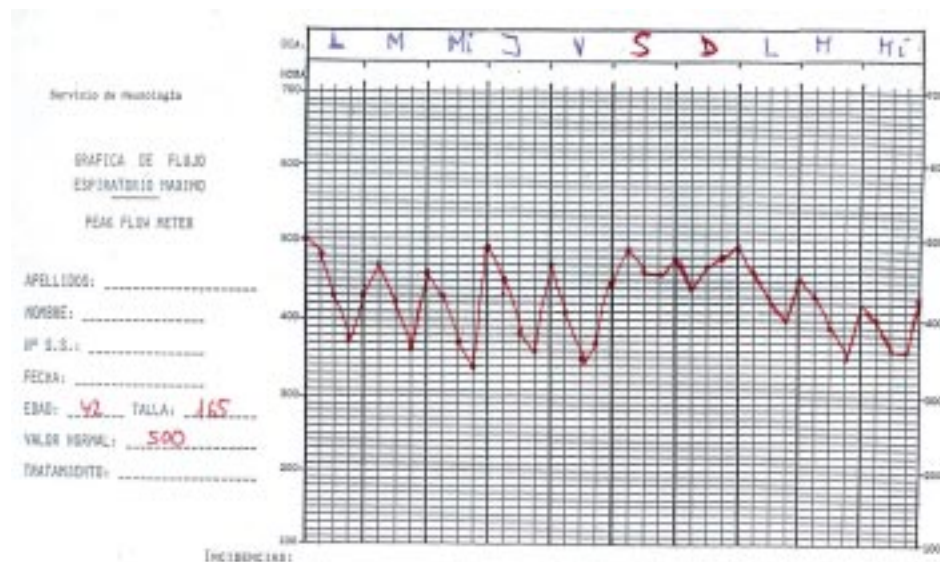
clínico guarda con la exposición laboral. El método más sencillo es el registro de Peak-Flow o del FEV1, al menos cuatro veces al día durante dos semanas trabajando y otras dos fuera del trabajo. Dado que la prueba es esfuerzo-dependiente es necesaria una adecuada supervisión. Para evitar la manipulación de los datos se pueden utilizar dispositivos de medición de PEF o FEV1 electrónicos que almacenan la información registrada<sup>27</sup>. La mejor forma de interpretar los registros es el análisis global por un clínico experimentado. El hallazgo más claro es la presencia de variabilidad diurna superior al 20% durante los días de exposición y no durante los días de baja laboral o vacaciones (Fig. 2). Si el paciente ha desarrollado asma crónica esta diferencia puede no ser tan patente y se haría necesario un análisis de la hiperreactividad no específica el último día de trabajo, repitiéndose dos o tres semanas después de abandonarlo<sup>28</sup>.

## Diagnóstico inmunológico

### Pruebas cutáneas

Las pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata constituyen un método sencillo y asequible que detecta la existencia de sensibilización frente a un determinado antígeno. El asma ocupacional es más frecuente en pacientes atópicos, por lo que en todo paciente deberán realizarse pruebas cutáneas con los aeroalergenos habituales, para definir el estado atópico.

Las pruebas cutáneas de punción (Prick test), consisten en colocar una gota del extracto antigénico sobre la piel del paciente (habitualmente en el antebrazo) y puncionar con una lanceta, posteriormente transcurridos unos 15-20 minutos se procede a la lectura, considerando positivas las pápulas superiores a los 3 mm. Cuando la técnica del Prick sea negativa, se procederá a realizar una inyección intradérmica de 0,02 a 0,05 del extracto antigénico,



**Figura 2.** Registro de Peak flow. Diferencia en la variabilidad diaria entre los días laborales y los fines de semana.

siempre con controles positivos (histamina) y negativos (suero salino al 0,9%), con concentraciones entre 100-1000 veces menor que la utilizada en el Prick. La intradermorreacción (ID) al ser una técnica más sensible, puede asociarse a reacciones sistémicas. La ID es más sensible y menos específica que el Prick, su interpretación es más difícil y presenta más falsos positivos, lo que condiciona un peor valor predictivo positivo.

Aun utilizando una técnica correcta, aparecerán resultados positivos y negativos por utilizar material inadecuado (siendo más frecuente en el caso de asma ocupacional, porque la mayoría de los extractos no están estandarizados). No obstante, una prueba positiva únicamente significa que ha existido una exposición sensibilizante previa, no siendo sinónimo de enfermedad alérgica<sup>29</sup>.

La mayoría de sustancias de PMB se comportan inmunológicamente como haptenos, siendo necesaria la unión a un transportador proteico, habitualmente la albúmina sérica humana HSA. Esto hace que en estas sustancias las pruebas cutáneas tengan menos valor.

#### ***Métodos de laboratorio***

Una IgE total elevada sugiere la posibilidad de otra enfermedad pulmonar o la sensibilización a un antígeno no detectado. Actualmente se dispone de diferentes técnicas para determinar la IgE específica; RAST, CAP, ELISA, REIA, PTRI o la técnica de liberación histamina de los basófilos. Aunque las técnicas del laboratorio tienen buena especificidad y presentan buena correlación con las pruebas cutáneas, generalmente son menos sensibles<sup>30</sup>.

Son de gran utilidad; cuando no se pueden retirar medicamentos que interfieren con las pruebas cutáneas, bien ante la presencia de una reactividad cutánea inespecífica, o bien cuando se trate de un extracto irritante o tóxico.

#### ***Provocación bronquial específica***

La prueba de provocación bronquial específica consiste en la inhalación del agente sospechoso en dosis bajas y pro-

gresivamente crecientes, sin sobrepasar la concentración irritativa. De esta forma se reproducen los síntomas en el órgano diana en condiciones de control, permitiendo determinar la relación causa-efecto entre el alérgeno y la respuesta bronquial.

Se considera la prueba de referencia para confirmar un asma ocupacional<sup>31</sup>. Está especialmente indicada en aquellos casos con sospecha de sensibilización, en los cuales la historia clínica y el estudio complementario no son concluyentes. Así como cuando existan razones de interés médico-legal y para el estudio de nuevos agentes sensibilizantes. También se puede utilizar para determinar la causa concreta de asma ocupacional en un paciente expuesto a un ambiente laboral complejo donde hayan varios agentes potencialmente implicados.

Las PBE deben realizarse en centros especializados, con personal entrenado en su realización y con todos los medios disponibles para tratar las posibles reacciones adversas graves. Los pacientes deben estar asintomático, con una función pulmonar estable, no deben presentar una fluctuación espontánea del FEV1 superior de 10% y su valor basal debe ser mayor de 70%. Esta contraindicado realizar durante el embarazo, en pacientes con accidentes cerebrovasculares y cardíacos recientes, así como la hipertensión arterial no controlada.

Diferentes factores pueden influir en la respuesta bronquial; exposición alérgica previa, infecciones respiratorias y vacunación antigripal en las últimas semanas. El tipo de nebulizador y el tamaño de partícula influyen en el depósito bronquial así como el patrón respiratorio de inhalación. Deben ser eliminados todos aquellos fármacos que puedan alterar el resultado (Tabla 4).

Antes de exponer al sujeto al agente específico se debe realizar una exposición con un placebo y monitorizar la función pulmonar durante 24 h, de esta forma detectaremos fluctuaciones del FEV1. Utilizaremos diferente placebo dependiendo de la característica del agente a estudiar. Habitualmente se utilizan como placebo; lactosa para polvos, serrín de pino para



**Tabla 4.** Efectos de distintos medicamentos sobre las PBE.

	Reacción asmática inmediata		Reacción asmática tardía		Suspender
	PMA	PMB	PMA	PMB	
Betagonistas					
Corta	++	++	±	±	12 h
Larga	++	++	+	+	24 h
CGDS/NED <sup>1</sup>	++	-	±	±	48 h
Corticoides					
Orales	±	±	++	+	1 sem
Inhalados	±	±	++	+	48 h
Teofilina	+	+	+	+	48 h

<sup>1</sup>CGDS/NED= cromoglicato disódico/nedocromil.

maderas, guantes de vinilo para el látex o componentes de poliol para disocianatos.

El objetivo de una prueba inhalativa bronquial es reproducir la actividad laboral de forma controlada en cabinas. Por lo que dependiendo de la sustancia deberán elegirse distintos métodos de exposición:

Cuando la sustancia sea hidrosolubles de peso molecular bajo o alto:

Se realiza un extracto acuoso con el agente sospechoso a una concentración entre 10 y 20 mg/ml p/vol. La concentración de inicio se determina con una titulación a punto final (que corresponde a la dilución que haya provocado una pápula de 3 mm en la prueba Prick o un habón superior a 5mm en el test intradermo).

Existen 2 métodos de nebulización, volumen corriente o con dosímetro.

En la nebulización continua<sup>32</sup>, el paciente mediante una máscara facial, respira a volumen corriente durante 2 minutos y a intervalos de 30 minutos, concentraciones crecientes del alérgeno. Previamente inhala solución fisiológica. El FEV1 se evalúa después de cada inhalación y cada 10 minutos. Si el descenso es >20% respecto al control, el test es positivo. En los resultados se expresan la concentración (mg/ml) de la sustancia que provoca un descenso del FEV1 del 20% (PC20).

Mediante el dosímetro<sup>33</sup>, se controla la cantidad inhalada, ya que el paciente inhala sólo cuando inspira. Los resultados se expresan en función de la dosis administrada que produce un descenso del FEV1

del 20%, o PD 20, en  $\mu\text{mol}$  o  $\mu\text{g}$ , en las ocasiones en que tengamos polvo no hidrosoluble.

El tamaño de la partícula, así como el patrón de respiración determinan el lugar de depósito y la cantidad de partículas retenidas en el pulmón. Hay varios sistemas, actualmente el que más se usa, es la "cámara para inhalación de polvo de circuito cerrado" donde el paciente respira a través de un adaptador nasal o una mascarilla facial, y por medio de un medidor se conoce la concentración de polvo en  $\text{mg}/\text{m}^3$ .

Mediante esta técnica se inhalan las siguientes sustancias en polvo: polvos de madera, (que también pueden ser nebulizados tras realizar extractos acuosos<sup>31</sup>), sales complejos de platino (aluminio, cobalto, medicamentos, látex).

Para generar una concentración conocida de gases o vapores tienen dos sistemas; estáticos y dinámicos. En los sistemas estáticos se mezcla una cantidad conocida de gas con una cantidad conocida de aire en una cámara donde el paciente se conecta mediante un tubo y mascarilla, e inhala a través de él.

En los sistemas dinámicos el flujo de aire y el índice de gas se controlan para producir una dilución conocida. Estos sistemas ofrecen un flujo continuo y permiten un cambio rápido de concentración. Estas cámaras se utilizan para nebulizar las siguientes sustancias:

- Diisocianatos, precursores de los poliuretanos, que se utilizan como

espumas rígidas (lacas, elastómeros e insecticidas).

- Aminoetiletanolamiana, sustancia que se desprende al soldar aluminio.
- Colofonía, deriva de las resinas de los pinos y se utiliza para evitar la oxidación de los metales al calentarse.
- Formaldehído.
- Glutaraldehído.

Las concentraciones inhaladas durante la provocación se deben medir y mantenerlos siempre por debajo de los valores máximos de exposición de corta duración para evitar exposiciones a concentraciones irritantes e inducir reacciones no específicas.

El FEV1 es el parámetro más fiable y reproducible para medir la obstrucción pulmonar. Se mide en la primera hora cada 10 minutos y en las siguientes 8 h cada hora. Posteriormente en el domicilio se mide el PEF durante las próximas 24-48 horas. El PEF es menos sensible, siendo más dependiente del esfuerzo. Se considera una respuesta positiva un descenso del FEV1 superior o igual a 20% o un descenso del 25% en caso del PEF, así como reducciones del FEV1 del 15%, asociado a síntomas respiratorios.

Es importante realizar una provocación bronquial inespecífica antes y después de la específica. Una HBP confirma la especificidad de la PBE. Sin embargo una PBE negativa, con una metacolina positiva no excluye el diagnóstico de asma ocupacional, debemos sospechar que el paciente ha perdido de forma parcial su capacidad de respuesta al agente causal y debemos realizar una nueva prueba de provocación específica. Tendremos diferentes patrones de respuesta bronquial.

La fase inmediata alcanza su máxima intensidad a los 10-20 minutos con una recuperación espontánea a la 1 ó 2 h. Es una respuesta broncoespástica y no inflamatoria, por lo que revierte rápidamente con B2 agonistas y puede ser inhibida por el cromoglicato bisódico.

La fase tardía comienza a las 3-4 horas después de la exposición al alérgeno,

alcanzando su máxima intensidad a las 4-8 horas y puede persistir más de 12 h. Algunos autores creen que la respuesta tardía estaría relacionada con la dosis de antígeno administrada<sup>34</sup>. Sin embargo, los estudios experimentales y el lavado broncoalveolar apoyan la hipótesis de que sea inflamatoria<sup>35</sup>. Respuesta dual, es una respuesta doble, con un descenso inicial y otro a las 3-8 h.

Como en todas las pruebas se obtendrán falsos positivos, por reacciones irritativas, o por la presencia de un asma inestable.

Se tendrán falsos negativos cuando se utilice dosis insuficiente o un agente inadecuado. También cuando el paciente se haya desensibilizado por falta de evitación. En este caso si se detecta hiperreactividad a la metacolina postprovocación deberá repetirse la PBE. El asma ocupacional está causado por un agente externo que se encuentra en el medio laboral, por lo tanto las medidas de control ambiental serán fundamentales para la prevención de esta enfermedad. Debemos reducir la concentración ambiental de las sustancias sensibilizantes a niveles no perjudiciales para la salud (evitando la sensibilización y síntomas en pacientes sensibilizados) y adoptar medidas de protección personal (mascarillas o respiradores).

Existen diferentes métodos para determinar la concentración ambiental:

- El recuento de partículas identificadas, dependiendo de sus características morfológicas.
- El cultivo de hongos y bacterias recogidas en el ambiente.
- El análisis de productos químicos específicos suspendidos en el ambiente
- El estudio inmunoquímico de los aeroalérgenos obtenidos del ambiente. Esta técnica consiste en analizar un determinado volumen de aire. Tras filtrarse y detectar los alérgenos se cuantifica la actividad alérgica mediante diferentes técnicas inmunoenzimáticas.

Es fundamental detectar un asma precoz para disminuir su gravedad. Una vez que se ha detectado el agente causal del asma ocupacional, el paciente deberá evitar por completo la exposición a la misma, incluso a mínimas concentraciones.

Ha sido propuesto un esquema diagnóstico (Fig. 3)<sup>28</sup> para ayudar en la práctica diaria.

**PRONÓSTICO**

Los pacientes diagnosticados de AO deben ser revisados periódicamente aún habiendo cambiado de puesto de trabajo. Aproximadamente en el 25% de ellos se observa una recuperación completa de su función pulmonar, en un alto porcentaje persiste la hiperreactividad bronquial.

**TRATAMIENTO**

La primera medida a tomar es el cese de la exposición a la sustancia responsa-

ble. El paciente debe ser reubicado en un puesto de trabajo diferente dentro de la empresa o si esto es imposible precisará un cambio de trabajo.

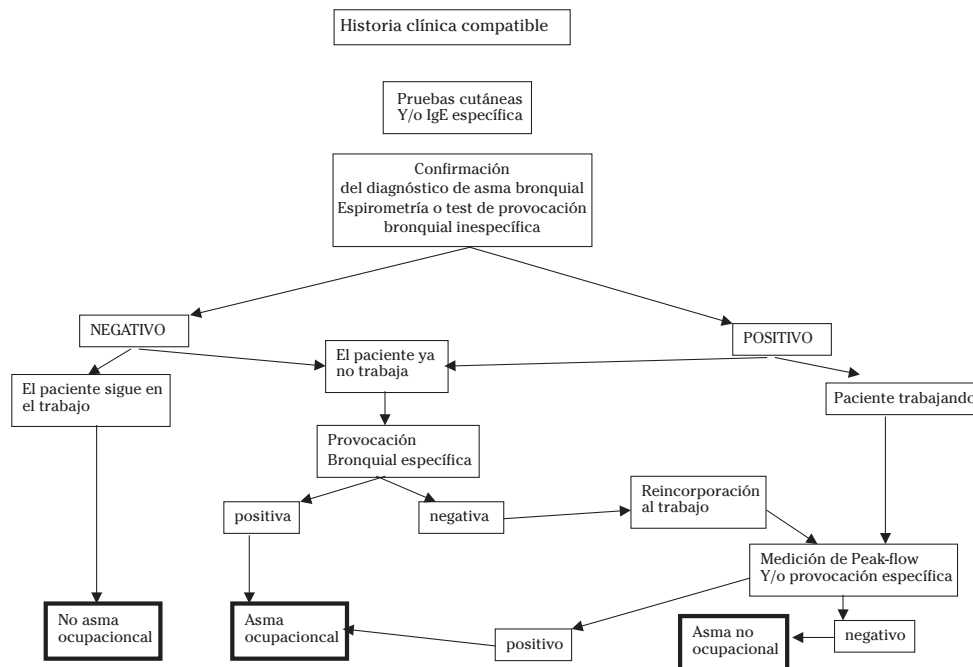
Debe de seguir el tratamiento convencional recomendado por las guías y protocolos para el grado de severidad de su asma y se le debe aconsejar encarecidamente que abandone el hábito tabáquico.

**PREVENCIÓN**

Primaria: medidas de control ambiental e higiene industrial para reducir la exposición.

Secundaria: detección precoz del asma. Cuestionarios y controles clínicos y funcionales periódicos entre los trabajadores.

Terciaria: medidas terapéuticas y ambientales suficientes para controlar la evolución de los pacientes ya diagnosticados.



**Figura 3.** Algoritmo diagnóstico propuesto por Bernstein<sup>28</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. BERNSTEIN IL, BERNSTEIN DI, CHAN-YEUNG M, MALO JL. Definition and clasification of asthma. En: *Asthma in the workplace*, second edition. Bernstein IL, Chan-yeung M, Malo JL, Bernstein DI, Eds New York, Marcel Dekker, INC. 1999: 1-4.
2. VANDENPLAS O, MALO JL. Definitions and types of work-related asthma: a nosological approach. *Eur Respir J* 2003; 21: 706-712.
3. CHAN-YEUNG M. Aseessment of asthma in the workplace. ACCP consensus statemente American College of chest Physicians. *Chest* 1995; 108: 1084-1117.
4. MEREDITH S, MC DONALD J. Work reated respiratory disease in United Kingdom, 1989-1992: Report on the SWORD project. *Occup Med* 1994; 44: 183-189.
5. XU X, CHRISTIANI D. Occupational exposures and physician diagnosed asthma. *Chest* 1993; 104: 1364-1370.
6. GAUTRIN D, NEWMAN-TAYLOR AJ, NORMAN H, MALO J. Controversies in epidemiology of occupational asthma. *Eur Respir J* 203; 22: 551-559.
7. JUNIPER C, HOW M, GOODWIN B. Bacillus subtilis encimes: a seven year clinical, epidemiological and immunologiactal study of an industrial allergen. *J Soc Occup Med* 1977; 27: 3-12.
8. DE ZOTTI RD, BOVENZI M. Prospective study of work related respiratory syntoms in trainne bakers. *Occup Environ Med* 2000; 57: 58-61.
9. GAUTRIN D, GHEZZO H, INFANTE-RIVARD C, MALO JL. Natural history of sensitization, syntoms and diseases in aprendices exposed to laboratory animals. *Eur Respir J* 2001; 17: 904-908.
10. McDONALD J, KEYNES H, MEREDITH S. Reported incidence of occupational asthma in the United Kingdom, 1989-97. *Occup Environ Med* 2000; 57: 823-829.
11. MATTE T, HOFFMAN R, ROSENMAN K, STANBURY M. Surveillance of occupational asthma under SENSOR model. *Chest* 1990; 98: 173S-178S.  
12. TARLO S, LISS G. Diisocyanate induced asthma: diagnosis, prognosis and effects of medical surveillance measures. *Appl Occup Environ Hyg* 2002; 17: 902-908.
13. WAN H, WINTON HL, SOELLER C, TOVEY ER, GRUENERT DC, THOMPSON PJ et al. Der p facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions. *J Clin Invest* 1999; 104: 123-133.
14. AGIUS RM, NEE J, MCGOVERN B, ROBERTSON A. Structure activity hypotheses in occupational asthma caused by low molecular weight substances. *Ann Occup Hyg* 1999; 35: 129-137.
15. WISNEWSKI AV, SRIVASTAVA R, HERICK C, XU L, REMUS R, CAIN H et al. Identification of human lung and skin proteins conjugated with hexamethylene diisocyanate in vitro and in vivo. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2330-2336.
16. LANTZ RC, LEMUS R, LANGE RW, KAROL MH. Rapid reduction of intracellular glutathione in human bronchial epithelial cells exposed to occupational levels of toluene diisocyanate. *Toxicol Sci* 2001; 60: 348-355.
17. HEEDERIK D, HOUBA R. An exploratory quuantitative risk assessment for high molecular weight sesitizers: wheat flour. *Ann Occup Hyg* 2001; 45: 175-185.
18. SASTRE J, QUIRCE S. Patología respiratoria alérgica ocupacional. Madrid. Editado por Emisa 2003. ISBN 84-86917-58-1.
19. VENABLES KM. Prevention of occupational asthma. *Eur Respir J* 1994; 7: 768-778.
20. BIAGINI RE, MOORMAN WJ, LEWIS TR, ERNSTEIN IL. Ozone enhacement of platinum asthma in a primate model. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 719-725.
21. MAPP CE. The role of genetic factors in occupational asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 173-178.
22. PARK HS, LEE SK, KIM HY, NAHM DH, KIM SS. Specific immunoglobulin E and immunoglobuline G antibodies to toluene diisocyanate-human serum albumin conjugate: useful markers for predicting long term prognosis in toluenne dissocyanate-induced asthma. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 551-555.
23. ELMS J, BECKETT PN, GRIFFIN P, CURRAN AD. Mechanisms of isocyanate sensitisation. An in vitro approach. *Toxicol In vitro* 2001; 15: 631-634.
24. LEMIERE C, ROMEO P, CHABOLILLES S, TREMBLAY C, MALO JL. Airway inflammation and functional changes after exposure to different concentrations of isocyanates. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 641-646.
25. VENABLES KM, DOLY MB, JUN AJ, STEVENS JF, STEPHENS R, FARRER N et al. Smoking and accupational allergy in workers in a platinum refinery. *Br Med J* 1989; 299: 939-942.
26. CHAN-YENNG M, MALO JL. Natural history of occupational asthma. En: *Asthma in the workplace* second edition. Bernstein IL, Chan-yeung M, Malo JL, Bernstein DI, Eds New York, Marcel Dekker, INC 1999: 129-143.

27. QUIRCE S, CONTRERAS G, DYBUNCIO A, CHAN-YEUNG M. Peak expiratory flow monitoring is not a reliable method establishing the diagnosis of occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1100-1102.
28. BERNSTEIN DI. Clinical assessment and management of occupational asthma. En: *Asthma in the workplace*, second edition. Bernstein IL, Chan-yeung M, Malo JL, Bernstein DI, Eds New York, Marcel Dekker, INC. 1999; 1-4.
29. CHAN-YEUNG M, BROOKS S, ALBERT M. Assessment of asthma in the workplace. *Chest* 1995; 108: 1084-1117.
30. BALDO BA, WRIGLEY CW. IgE antibodies to wheat flour components. *Clin Allergy* 1978; 8: 109-124.
31. CARTIER A, MALO JL. Occupational challenges tests, En: *Asthma in the workplace*, Bernstein IL, Chan-yeung M, Malo JL, Bernstein DI ed, Marcel Decker New York 1999; 221-223.
32. COCKROFT DW, KILLIAN DN, MELLON JJA, HARGREAVE FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977; 7: 235-243.
33. CHAI H, FARR R, FROELICH LA, MATHISON DA, MCLEAN JA, ROSENTHAL RR et al. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 56: 323-327.
34. QUIRCE S, FERRER A, FERNÁNDEZ-CALDAS E, HINOJOSA, MARAÑÓN F, SASTRE J. Identification of obeche wood allergens causing occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 400-401.
35. BOSCHETTO P, FABBRI LM, ZOCCA E, MILANI G, PIVOROTTO F et al. Prednisone inhibits late asthmatic reactions and airway inflammation induced by toluene diisocyanate in sensitized subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 261-267.