

ASMA OCUPACIONAL

María Mesa Del Castillo, Juan Luis Rodríguez Hermosa, Myriam Calle Rubio

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

En la industria se emplean más de 575.000 productos potencialmente nocivos para las vías respiratorias y se conocen más de 300 agentes naturales y químicos de bajo peso molecular capaces de inducir asma ocupacional. La aparición de la enfermedad depende del agente expuesto, el tipo de exposición, la concentración utilizada, las condiciones de trabajo, las medidas de prevención y la respuesta individual de cada trabajador. A todos estos factores debemos sumarle las implicaciones legales y económicas que generan bajas y cambios de puestos de trabajo, así como otros intereses creados, no sólo por el trabajador, sino por la empresa que lo emplea.

El asma ocupacional (AO) se define como la limitación variable al flujo aéreo debido a estímulos específicos que se encuentran en el medio laboral del paciente, y que no se debe a otros estímulos que se encuentren fuera del trabajo⁽¹⁾. Los estudios de prevalencia señalan una frecuencia del 9 al 15% de asma profesional en el adulto⁽²⁾. La Ley General de la Seguridad Social de 1994 define enfermedad profesional como *“la contraída a consecuencia del trabajo ejecutado por cuenta ajena en las actividades que se especifiquen en el cuadro que se apruebe por las disposiciones de aplicación y desarrollo de esta Ley, y que esté provocada por la acción de los elementos o sustancias que en dicho cuadro se indiquen para cada enfermedad profesional”*⁽³⁾. En el año 2004⁽⁴⁾ fueron diagnosticados en España de enfermedad profesional 24.047 trabajadores; de éstos, 2.910 se debían a exposición a sustancias químicas y

461 a la inhalación de agentes no contemplados en las listas de agentes causales de enfermedades profesionales de la Seguridad Social; por esta razón, en el 2006 se ampliaron las listas, tanto de enfermedades profesionales como de agentes causales, así como listas anexas donde se contemplan la *“sospecha”* ó *“enfermedades que podrían contemplarse en un futuro”*⁽⁵⁾.

Debido a la implicación medico-legales, económica y social que conlleva el diagnóstico de una enfermedad profesional, es importante establecer un diagnóstico lo más preciso posible; sin embargo, es difícil demostrar un mecanismo inmunológico, por lo que el AO se ha dividido en dos grandes grupos en función de su posible mecanismo fisiopatológico:

- **Causa inmunológica:** el AO comienza tras un período de latencia y de exposición necesario para que el trabajador se sensibilice a la sustancia. Es posible demostrar un mecanismo IgE mediado, la mayoría causado por agentes de alto peso molecular (APM) y algunos de bajo peso molecular (BPM). Este apartado también incluye el AO en el que no se puede demostrar consistentemente un patrón inmunológico tipo I pero se presupone que existe mecanismo inmunológico. Este último tipo suele ser causado por agentes de BPM, como diisocianatos, cedro rojo y acrilatos.
- **Causa no inmunológica:** generalmente no existe período de latencia, se debe a agentes irritantes y se define como *“reactive airways dysfunction syndrome (RADS)”*⁽¹⁾ o disfunción reactiva de las vías

aéreas. Suelen ser exposiciones tóxicas y accidentales a irritantes, incluso a consecuencia de un único episodio de exposición. Los criterios diagnósticos se muestran en la Tabla 1.

Muchos autores incluyen en la definición de AO la exacerbación de asma preexistente por la exposición a dosis no tóxicas de agentes irritantes o estímulos físicos⁽⁶⁻⁸⁾. Suelen producirse empeoramientos pasajeros en pacientes con asma no controlada, este punto es posiblemente el principal diagnóstico diferencial del AO y la principal causa de errores diagnósticos⁽⁹⁾. Esta entidad es más frecuente que el AO en sí misma y conlleva numerosas bajas laborales, así como grandes esfuerzos encaminados a la diferenciación entre el RADS y un asma preexistente exacerbada por dosis no tóxicas de irritantes. También se define como AO la bronquitis eosinófila ocupacional que, aunque infrecuente, se debe a la exposición a agentes ocupacionales y por tanto se le presupone un mecanismo inmunológico.

Las diferencias entre estas tres entidades: AO de causa inmunológica, AO inducida por irritantes (RADS) y exacerbación de asma preexistente, se exponen en la Tabla 2.

AGENTES CAUSALES

Los agentes causantes de AO se dividen en:

- **Agentes de alto peso molecular (APM):** generalmente polipéptidos con peso molecular en torno a 20-50 kDa procedentes de vegetales, animales, bacterias u hongos. Inducen AO por mecanismo IgE mediado y, una vez identificado el agente, es relativamente fácil establecer el diagnóstico etiológico.
- **Bajo peso molecular (BPM):** no suelen ser capaces por sí mismas de establecer un mecanismo inmunológico IgE mediado y deben unirse a proteínas, es decir, actuar como haptenos, para ser antígenos completos. La mayoría de los agentes de BPM corresponden a sustancias químicas. Los

isocianatos son los agentes que con más frecuencia se identifican como causantes de AO. Entre un 5 y 10% de los pacientes expuestos a diisocianatos pueden presentar asma⁽¹⁰⁾. Son compuestos aromáticos o alifáticos que contienen grupos $-N=C=O$ capaces de polimerizar sustancias en forma flexible o rígida, por lo que se utilizan para fabricar barnices, plásticos, pegamentos, goma espuma, lacas, insecticidas, etc. En varios estudios se ha detectado la presencia de IgE específica frente a conjugados de albúmina con diisocianato de tolueno^(11,12). Sin embargo, no es frecuente esta asociación, y en la mayoría de los casos no se puede demostrar mecanismo inmunológico, por lo que se clasifican en AO inmunológica no IgE-mediada.

Otros agentes, como dióxido de sulfuro, productos de combustión, amoníaco... son agentes que pueden ocasionar RADS. Es necesario subrayar que en numerosas ocasiones pueden coexistir varios agentes etiológicos e incluso que unos sean de APM y otros de BPM. En muchas ocasiones estos agentes son desconocidos o no figuran en las listas, por lo que la búsqueda del agente casual se convierte con frecuencia en una ardua tarea. En las Tablas 3 y 4 se exponen los productos de alto y bajo peso molecular causantes de AO, junto con las industrias donde están presentes.

Medida de la exposición

Tanto en el estudio del AO como en su prevención, es necesario determinar la concentración ambiental del producto/s. La valoración cualitativa y cuantitativa de los contaminantes es imprescindible para confirmar que la exposición laboral es la causa del asma y poder establecer las concentraciones de riesgo.

Todos los productos deben tener su ficha de seguridad, de la que se obtiene información como: nombre del fabricante; estructura química; valores límite permisibles; pro-

TABLA 1. **Criterios para el diagnóstico de la disfunción reactiva de las vías aéreas**

- Fuerte asociación temporal entre un episodio de exposición a altas dosis de irritantes y la aparición de los síntomas
- Ausencia de enfermedad respiratoria previa
- Los síntomas comienzan a las 24 horas y persisten un mínimo de 3 meses
- Síntomas de broncoespasmo
- Prueba de provocación bronquial con metacolina positiva

TABLA 2. **Características del asma ocupacional inmunológica, la disfunción reactiva de las vías aéreas y el asma exacerbada (modificado de Mapp CE et al⁵⁰)**

Características	Asma ocupacional inmunológica	Asma ocupacional por irritantes	Asma exacerbado
Historia clínica			
Síntomas de asma	Sí	Sí	Sí
Duración y relación con el trabajo	Durante la vida laboral los síntomas empeoran a lo largo del día y mejora en vacaciones	Comienza a las 24 horas de grandes exposiciones a tóxicos Se mantienen los síntomas hasta 12 semanas	Presencia de síntomas antes y durante el trabajo Los síntomas empeoran durante el trabajo
Otras	Exposición a agente conocido en paciente sensibilizado	No enfermedad previa pulmonar	Presencia en el trabajo de irritantes como humos, aire, frío, ejercicio...
Diagnóstico			
Confirmar asma y relación con el trabajo			
Pruebas funcionales	Sí	Sí	Sí
Pico espiratorio flujo	Empeora en el trabajo y mejora en casa	No cambios si no hay exposición masiva	Peor durante el trabajo que fuera de él
Test de metacolina	Positiva normalmente. Peor al terminar trabajo que al terminar vacaciones	Positiva	Positiva. No diferencias entre el trabajo y las vacaciones
Test de provocación	Positiva con agente específico	No realizado	
Valores inmunológicos	Positivos con agente específico	No realizados	
Esputo inducido	Eosinofilia y aumentos ECP durante periodos de trabajo		Eosinofilia. No cambia en relación con el trabajo

ECP: proteína catiónica del eosinófilo

TABLA 3. Agentes de alto peso molecular causantes de asma ocupacional

	Compuestos	Profesionales
Sustancias de origen vegetal, polvo y harinas	Polvo de cereales	Granjeros Panaderos
	Lúpulo	Industria cervecera
	Harina y polvo de soja	Procesamiento de soja
	Ricino	Fertilizantes
	Semillas de algodón	Fertilizantes
	Semillas de lino	Industria textil
	Linaza	Extracción de aceites
	Cacao	Industria alimentaria
	Café verde	
Hojas de té		
Alimentos	Patatas, legumbres, acelgas y ajos	Industria alimentaria
Enzimas vegetales	Papaína, bromelina, pectinasas	Industria alimentaria Industria farmacéutica
Gomas vegetales	Caraya, goma arábica, látex, guar	Industria alimentaria (espesantes y emulsionantes), Imprenta Biosanitarios
Hongos y esporas	<i>Alternaria, Aspergillus, Cladosporium</i>	Panaderías Granjas Cultivadores de setas
Enzimas animales	Ácaros, cochinilla, epitelios	Molinos Industria del carmín Laboratorios Veterinarios

propiedades físicas y químicas; efectos nocivos para el ser humano; procedimientos para primeros auxilios; datos de reactividad; necesidad de protección especial y protocolos de actuación en caso de fugas y/o accidentes).

Los valores límite ambientales (VLA) son los valores de referencia de las concentraciones de los agentes químicos en el aire; representan los valores en los que se cree que la mayo-

ría de los trabajadores pueden exponerse día tras día, durante toda su vida laboral, sin sufrir efectos adversos para la salud. En el caso del AO inmunológica, muchos trabajadores experimentan síntomas a concentraciones inferiores al VLA debido a su sensibilización; por el contrario, es raro demostrar un RADS cuando no se sobrepasa el VLA. Existen dos tipos de VLA:

TABLA 4. **Agentes de bajo peso molecular causantes de asma ocupacional**

	Compuestos	Profesionales
Fármacos	Antibióticos (beta- lactámicos, tetraciclinas), alfa-metildopa, penicilamina, hidralacina, clorhexidina	Industria farmacéutica
Anhidridos	Ácido ftálico	Resinas epoxi, plásticos
Diisocianatos	Acido trimetilico, diisocianatode tolueno, diisocianato de difenilmetano	Industrias del poliuretano, plásticos, barnices y esmaltes
Maderas	Cedro rojo, cedro del Líbano, boj sudafricano, roble, caoba	Aserraderos, carpinterías, ebanisterías, fabricación de moldes
Metales	Platino, níquel, cromo, aluminio, vanadio, cobalto, acero inoxidable	Refinerías de platino, plateados, cromados, curtidos de piel, fundiciones, refinerías, aleaciones, soldaduras
Otros	Sales de persulfatos Alheña Colofonia Parafenilhidramina Etilendiamida	Peluquería Colorantes Tinturas de piel, industria química Industrias químicas Gomas, lacas, fotografía

- **Valor límite ambiental-exposición diaria (VLA-ED- TLV-TWA):** valor de referencia para una exposición diaria de 8 horas, con jornadas de 40 horas semanales, durante toda la vida laboral, para no sufrir efectos adversos.
- **Valor límite ambiental-exposición de corta duración (VLA- EC; STEL):** valor de referencia para la exposición máxima durante 15 minutos al día. El trabajador no debe exponerse de nuevo en ese mismo día.

En función de los valores de VLA es necesario poner en marcha medidas de prevención primaria y secundaria, sobre todo con los productos que más frecuentemente inducen AO.

Además de conocer el VLA, es preciso conocer la concentración real de los productos en el aire, por lo que son necesarios captadores de sustancias, así como métodos para su identificación y cuantificación.

Captadores ambientales y métodos de cuantificación

Los más utilizados son los muestreadores generales o de área (1-3 l/seg). Proporcionan muestras adecuadas para cuantificar partículas en concentraciones suficientes como para tener consecuencias clínicas. Permite, asimismo, realizar muestreos de verificación una vez que se ha identificado el producto y se ha retirado del ambiente. Determina las partículas según su tamaño (hasta 0,1 micra). El más utilizado es el *Air Sentinel* (Quan-Tech-Air, Inc., Rochester MN, EE. UU.), que utiliza filtros de teflón; las partículas almacenadas se extraen diluyéndolas en una solución extractante (PBS normalmente). Este extracto se somete a técnicas de inmunohistoquímica (ELISA y RAST inhibición) para la identificación y cuantificación de los productos almacenados. Estas técnicas son muy útiles para alérgenos de APM (látex, alimentos, enzimas, proteínas de animales, etc.), no obstante, no son tan útiles para

los productos de BPM. Estos productos pueden estar en el aire en forma de gas, vapor o aerosol. El muestreo de vapores y gases se realiza en bolsas de plástico o aluminio que se inflan con una bomba; conociendo el flujo y el volumen se puede calcular la concentración (ppm) del producto que se quiere investigar. Los aerosoles, nebulizaciones o polvos, se recogen frecuentemente en filtros o membranas de teflón. Las muestras se analizan mediante cromatografía de gases, HPLC (*high performance liquid chromatography*), espectrofotometría de absorción atómica y de infrarrojos. Es especialmente útil el uso de la HPLC para la detección de metales, como plomo, cobre, cadmio...

También existen los muestreadores personales, que toman muestras de aire muy cercanas a la nariz y a la boca del trabajador. Operan normalmente con flujos entre 1 y 5 lpm.

EPIDEMIOLOGÍA

Desde la década de los 80 se ha incrementado la incidencia de AO. Un estudio epidemiológico de 1996 a 1999 estima un riesgo atribuible (asma atribuible a la exposición laboral) de AO en 9% (5-25%)⁽¹³⁾; más recientemente, en un metaanálisis de Balmes y cols⁽¹⁴⁾, el riesgo relativo estimado para padecer AO se ha visto incrementado, RR del 15% (4-58%). En general las ocupaciones con más alta tasa de AO son las industrias de construcción, metalurgias, plásticos, pinturas y limpieza.

Existen pocos estudios prospectivos, la mayoría son transversales, que no han generado intervenciones destinadas a suprimir las exposiciones. La incidencia y prevalencia depende del tipo de estudio, de la industria que se estudia y del producto sensibilizante; así, un estudio⁽¹⁵⁾ sobre la industria siderúrgica estima un riesgo atribuible de padecer AO de 4,52 % (95 % CI, 2,35-8,70), en la industria maderera de 6,00 % (95 % CI, 0,96-37,5), en trabajadoras de la limpieza se estima un OD de 1,42 % (95 % CI, 0,81-2,48)

y en el sector ortodoncista OD 4,74 % (95 % CI, 0,48-46,5).

Los registros medicolegales son poco fiables; gran parte de los trabajadores no declaran la enfermedad por no existir un buen sistema compensatorio o por miedo al despido. En Finlandia, el AO es una enfermedad de declaración obligatoria, la incidencia reflejada es de 17,4/100.000 habitantes, y es especialmente alta en granjeros⁽¹⁶⁾. Otros registros, de carácter voluntario, son el SWORD⁽¹⁷⁾, del Reino Unido, y el SENSOR⁽¹⁸⁾ en 6 estados de EE.UU., destinados también a identificar agentes potencialmente peligrosos para iniciar las medidas de protección necesarias. En el registro SWORD, en 9 años de funcionamiento se notificaron algo más de 7.000 nuevos casos, de los que un tercio correspondió a sustancias orgánicas y otro tercio a sustancias químicas.

De los casos notificados, un 22% correspondió a isocianatos, 9,8% a alérgenos animales, 7% a alérgenos de harinas y cereales y un 5% a humos de soldaduras y colas. Sin embargo, esta distribución varía notablemente cuando se analizan otros estudios, por ejemplo, en Finlandia la proporción correspondiente a alérgenos animales fue del 45%, del 14% en Québec y sólo del 0,7% en el registro SENSOR.

En cuanto a la incidencia del RADS, los estudios SWORD y SENSOR estiman una incidencia del 11 al 15% entre todos los asmáticos de cualquier etiología supuestamente profesional. Estudios canadienses⁽¹⁹⁾ obtienen datos muy parecidos (15% incidencia).

De algunos estudios epidemiológicos se han derivado intervenciones que han permitido modificar la incidencia en diversos puestos de trabajo y generar programas de control para evitar nuevas sensibilizaciones. Una de las intervenciones consiste en identificar factores de riesgo intrínsecos al trabajador, que lo hace más susceptible a la sensibilización a determinadas sustancias, así como identificar las profesiones de riesgo y el modo de exposición a las sustancias.

TABLA 5. Métodos de exposición para la provocación bronquial específica según la naturaleza de la sustancia

Naturaleza sustancia	Método de exposición
Sustancias hidrosolubles de BPM:	Nebulización continua
<ul style="list-style-type: none"> • Sustancias de origen animal y vegetal • Cloramina • Sulfato de níquel y cromo • Persulfatos • Ácido plicático: cedro rojo, etc. 	Dosímetro
Polvos no hidrosolubles	Cámara de circuitos cerrados
<ul style="list-style-type: none"> • Anhídridos ftálico y trimetilico • Polvos de maderas • Sales de platino, aluminio, cobalto • Medicamentos 	
Gases o vapores:	Cámara de provocación dinámica
<ul style="list-style-type: none"> • Diisocianatos • Aminoetiletanolamina • Colofonia • Formaldehido, glutaraldehido, etc. 	

BMP: bajo peso molecular.

Existen numerosos autores que afirman que la intensidad de la exposición es tan importante como el tipo de producto inhalado^(20,21). Se describen numerosos casos de *asma-dosis dependiente* con sustancias como harinas, cedro rojo, colofonia, α -amilasa, animales de laboratorio, sales de platino, etc. No hay que olvidar que, una vez sensibilizado el trabajador, presentará síntomas con dosis cada vez más pequeñas del producto.

FACTORES DE RIESGO

Varios factores de riesgo se han identificado:

- **Atopia.** Identificado como un factor de riesgo para la sensibilización a sustancias

de APM, como ocurre con los animales de laboratorio y harinas⁽²²⁾, pero no lo es cuando se trata de productos de BPM, como el cedro rojo⁽²³⁾ o los diisocianatos⁽²⁴⁾. Gautrin y cols⁽²⁵⁾ observaron que una prueba cutánea (*prick*) positiva a animales de laboratorio (RR 4,11 %; 95 % CI, 1,6-10,8) era predictor de desa-rrollar AO, pero no así la atopia (RR 2,09; 95 % CI, 0,8-5,6). Otro estudio con una amplia muestra de trabajadores de repostería en Bélgica concluyen que la atopia y la sensibilización a harinas son factores independientes⁽²⁶⁾.

- **Tabaco.** Los fumadores tienen más riesgo de sensibilización y de padecer AO media-

da por IgE. El efecto irritante sobre la mucosa bronquial favorecería la penetración de los alérgenos. En este sentido, existen varios trabajos que afirman su asociación significativa cuando se trata de agentes con APM, como sales de platino⁽²⁷⁾ y anhídridos ácidos⁽²⁸⁾ pero no se ha encontrado asociación⁽²⁹⁾ con los de BPM, al igual que ocurría con la atopía.

- **Sexo.** La proporción de hombres y mujeres varía en las diferentes profesiones. En cuanto a los hombres, se encuentra más incidencia de AO en los expuestos a harinas, fibras minerales, soldaduras y disolventes⁽³⁰⁾ y las mujeres con los productos de limpieza, alérgenos biológicos y fibras textiles⁽³¹⁾.
- **Factores genéticos.** Se ha encontrado asociación con numerosos marcadores genéticos. Un punto interesante es el HLA clase II, codificado en el cromosoma 6p, necesario para la presentación del antígeno al linfocito T, iniciando el mecanismo IgE mediado. En un amplio estudio⁽³²⁾ se objetiva que el 40% de los trabajadores con AO por sensibilización a ratas de laboratorio presentaban un fenotipo HLA-DRβ1 *07. Otros estudios han descrito otras asociaciones con diferentes fenotipos del HLA tipo II con la sensibilización a sales de platino⁽³³⁾ y látex⁽³⁴⁾, sin embargo, como en los otros factores de riesgo, no se ha encontrado asociación cuando se trata de AO por agentes de BPM en los que es difícil demostrar un mecanismo inmunológico IgE mediado^(35,36).

Un segundo *pool* de genes relacionados con el AO es la superfamilia de la *Glutathion transferasa (GST)* necesaria para proteger las células de productos oxidativos. Un trabajo sobre trabajadores expuestos a isocianatos (TDI) durante más de 10 años confirma que la frecuencia del genotipo GSTP1 Val/Val es menor en los pacientes que padecen AO, y aún menor en los casos más graves, concluyendo que podría ser un factor protector⁽³⁷⁾. Sin embargo, otros trabajos no lo confirman⁽³⁸⁾; una posi-

ble explicación de estas diferencias podría radicar en que en el primero la muestra es pequeña y en el segundo la exposición es mucho más corta.

Otras vías de investigación proponen la asociación de genotipos de acetiladores lentos de la N-acetiltransferasa con el AO por isocianatos⁽³⁹⁾.

En general, los estudios sobre los marcadores genéticos todavía no tienen suficiente evidencia como para incluirlos en programas de prevención primaria.

ETIOPATOGENIA

AO inmunológica: IgE dependiente e IgE no dependiente

El mecanismo por el cual un trabajador se sensibiliza a una sustancia para padecer AO es el mismo que se establece en el asma bronquial por sensibilización a alérgenos, por ejemplo, a pólenes. Como hemos repetido a lo largo del capítulo son los agentes de APM y unos pocos de BPM, uniéndose a haptenos para ser antígenos completos^(40,41), los que inducen asma por este mecanismo.

Otros agentes de BPM, como los isocianatos y el ácido plicátrico del cedro rojo, causan asma ocupacional con una clínica y anatomía patológica igual que en el caso de AO inmunológica, sin embargo, no se producen anticuerpos IgE específicos⁽⁴²⁾ y, si se detectan, son en pequeñas cantidades (CAP menor de clase 3) y carecen de sensibilidad, por lo que el diagnóstico suele hacerse por provocación bronquial específica.

La inflamación bronquial es común en ambos mecanismos, así como también en el RADS, y está representado por eosinófilos, linfocitos Th2, macrófagos y neutrófilos.

Los agentes de alto peso y bajo peso molecular son captados por una células presentadoras de Ag (APC) y presentan al linfocito T mediante MCH tipo II. La liberación de citoquinas, tales como IL4, IL13, crean un ambiente de linfocitos T th2. La célula T CD4 Th2 presenta el Ag a la célula B, que procesan

anticuerpos de tipo IgE específico gracias al cambio de *switch* de inmunoglobulina por acción de la IL4. Asimismo, se produce reclutamiento de células inflamatorias que aumentan el daño tisular produciendo inflamación y remodelado.

En algunos estudios sobre AO inducida por diisocianatos se ha encontrado, en biopsias bronquiales, predominio de linfocitos CD8+, así como aumento de INF γ e IL-5, y disminución de la IL-4⁽⁴³⁾; en esta misma línea, Ott y cols⁽⁴⁴⁾ afirman que el leucotrieno B₄ podría ser el mediador y responsable de las respuestas tardías en las pruebas de provocación bronquial específica que muestran los isocianatos.

RADS: asma inducida por irritantes

El mecanismo por el cual se produce el RADS es aún desconocido; se cree que las altas dosis de irritantes producen daño importante en la mucosa bronquial, perdiendo así los factores relajantes dependientes del epitelio y activando factores inflamatorios inespecíficos, como broncostricción por estímulo neurogénico⁽⁴⁵⁾. Debido a la alteración bronquial se activan mecanismos de reparación que llevan al *remodeling bronchial* con fibrosis final de la membrana basal^(46,47).

HISTORIA NATURAL Y PRONÓSTICO

Chan-Yeung y Malo^(48,49) describen la historia natural con período de latencia (Figura 1) en varios periodos: inicio de la exposición, desarrollo de la sensibilización e inicio de la sintomatología (desarrollo de rinoconjuntivitis en algunos casos), establecimiento del asma ocupacional, cese de la exposición y curación o persistencia del asma.

El período de latencia suele variar entre 1 y 2 años desde el inicio de la exposición y depende de la intensidad de la exposición, la concentración del agente, su naturaleza y otros factores intercurrentes, como el tabaco, infecciones respiratorias, etc.

Es lógico pensar que, una vez que cesa la exposición al agente sensibilizante, la sinto-

matología mejore e incluso se llegue a la curación, sin embargo, en la mayoría de los sujetos (aproximadamente el 70%), la sintomatología y la hiperrespuesta bronquial inespecífica persisten durante años⁽⁴⁹⁾. Los factores que afectan al pronóstico del AO inmunológica son: tiempo total de exposición, duración de la sintomatología, gravedad del asma al diagnóstico y tiempo total libre de exposición a la sustancia. Cuanto más tiempo de exposición, mayor gravedad y menor tiempo libre de la sustancia, la persistencia del asma tras el cese de exposición será mayor.

El tratamiento más efectivo del AO es el cese de la exposición, por lo que éste es el factor más importante en cuanto al pronóstico⁽⁵⁰⁾. Algunos autores han observado la persistencia de los síntomas hasta 2 años después del cese de la exposición⁽⁵¹⁾. En otro estudio longitudinal, en 232 pacientes con AO por cedro rojo, 81 pacientes continuaban sintomáticos 4 años después del cese de la exposición; todos los factores de riesgo antes mencionados (tiempo de exposición, gravedad del asma y la respuesta bronquial a la provocación específica) eran mayores en estos pacientes que en los que quedaron asintomáticos⁽⁵³⁾. Ninguno de los factores de riesgo para el desarrollo de la sensibilización (atopia, tabaco, genética) influyeron en el pronóstico del AO.

El mecanismo subyacente por el cual el asma persiste se basa en el *remodeling*, aunque está en continua controversia; algunos autores afirman que el adelgazamiento de la membrana basal bronquial induce la persistencia de la hiperreactividad⁽⁵³⁾, mientras que otros piensan que este adelgazamiento es protector⁽⁵⁴⁾.

En la actualidad es difícil afirmar qué o cuáles factores son los claves en la persistencia del AO; ambos, la inflamación y el *remodeling*, son procesos activos y que no necesariamente deben ser correlativos, sino establecerse a la vez^(55,56), por lo que, en el caso del AO, puede ser que durante la expo-

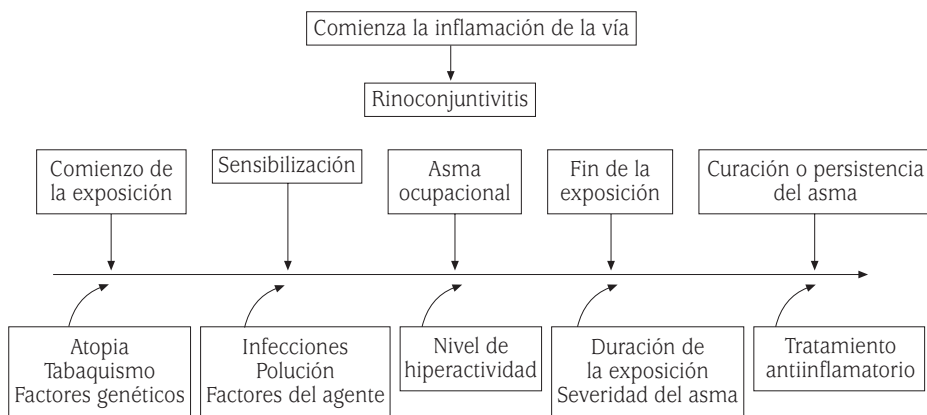


FIGURA 1. Historia natural del asma ocupacional⁽⁴⁸⁾.

sición a los productos y el desarrollo del asma se establezca ya el *remodeling*.

DIAGNÓSTICO

Primero se debe diagnosticar el asma bronquial y posteriormente demostrar su relación con el trabajo⁽⁵⁷⁾. En general, a todo paciente adulto que padezca asma se le debe interrogar acerca de su trabajo. La historia clínica y la experiencia por parte del médico de los ambientes de los diferentes trabajadores son fundamentales para establecer el diagnóstico.

Se debe reflejar la frecuencia e intensidad de exposición a las diferentes sustancias y los síntomas subjetivos reflejados por los pacientes. Es muy útil visitar el lugar de trabajo y obtener las fichas técnicas de los productos utilizados. Los síntomas se deben relacionar con la exposición, con los periodos de trabajo, los vacacionales y los fines de semana libres de exposición. Se han propuesto cuestionarios cerrados para elaborar la historia de AO^(58,59); estos cuestionarios muestran elevada sensibilidad pero una pobre especificidad, sobre todo en relación con la sintomatología del paciente, por lo que hay que relacionarlos con los resultados funcionales e inmunológicos.

Pruebas funcionales respiratorias Monitorización del flujo espiratorio máximo

La medición del pico espiratorio flujo (PEF) seriado es un instrumento útil y sencillo como complemento de otras pruebas diagnósticas de AO. Antes de comenzar hay que enseñar al paciente a utilizarlo. Se deben realizar 3 maniobras cada vez, para comprobar que existe reproducibilidad, y anotar los 3 resultados. Los pacientes deben realizarlo como mínimo 4 veces al día, todos los días durante 1 mes, reflejando la medicación utilizada, la sintomatología y los periodos de trabajo y vacacionales, así como otros comentarios que se consideren de interés (exposiciones más prolongadas o más intensas a determinada sustancia, etc.). Leyrer y cols⁽⁶⁰⁾ muestran una sensibilidad del 73% y una especificidad del 100%. En otro estudio⁽⁶¹⁾ se muestra que, utilizando el PEF durante dos semanas, la sensibilidad y especificidad son de 70 y 82,4%, respectivamente, y se eleva a 81,8% y 93,8% cuando se utiliza durante 4 semanas.

Burge y cols⁽⁶²⁾ afirman que un criterio positivo para el diagnóstico de AO es observar un deterioro del PEF en al menos 3 de 4 periodos de trabajo y una mejoría durante al menos 3

periodos fuera de él. Para aquellos pacientes que precisen 3 días o más para mejorar se requieren 2 periodos de deterioro y uno de mejoría.

Liss y Tarlo⁽⁶⁵⁾ propusieron criterios para la valoración del registro del PEF:

- Variabilidad del 20 % o mayor para efectuar el diagnóstico de asma. Variabilidad del PEF = $(\text{PEF máximo} - \text{PEF mínimo}) \times 100 / \text{PEF máximo}$.
- La presencia de variabilidad se da en los días de trabajo comparados con los días fuera de él.
- Si la variabilidad igual o mayor del 20 % se produce únicamente en una ocasión, o si los cambios se producen de forma progresiva a lo largo de varios días y no con carácter diario, el registro se considerará indeterminado.

En cuanto a la medicación utilizada, los pacientes no deben variar el tratamiento durante el mes que se monitorice el PEF y debe realizarse siempre antes de utilizar broncodilatadores. Las medidas del PEF son apuntadas en un diario o cartilla que se facilita al paciente, posteriormente debe representarse en un gráfico que contenga los valores máximos, mínimos y promedio de éste, y diferenciar claramente los días de trabajo y los días fuera de éste.

Una limitación importante de este método es que depende de la sinceridad del trabajador, por lo que éstos no deben realizar una gráfica, sino anotar los resultados en su cartilla. En este sentido, existen dispositivos de medición de PEF electrónicos que almacenan la información registrada, con lo que evitan la manipulación de los datos. Quirce y cols⁽⁶⁴⁾ realizaron un estudio comparando las mediciones con PEF electrónico con las mediciones anotadas por los pacientes: el 55,3 % de los valores fueron exactos en cuanto al valor del PEF y la hora de la realización, el 23,3 % eran inexactos, bien por el valor o bien por la hora y el resto, inventados. Otra limitación del PEF es que su medida es esfuerzo dependiente, por lo que hay que recordar

que puede ser intencionadamente falseado por el paciente.

Hiperreactividad bronquial inespecífica (HRBI)

Según Bernstein y cols⁽¹⁾, la sola aparición de hiperreactividad bronquial inespecífica relacionada con el trabajo es suficiente para el diagnóstico de asma ocupacional. No es objeto de este capítulo exponer los métodos de la realización del test de metacolina u otros agentes broncoconstrictores, tan sólo exponer que la mayoría de los autores consideran positiva esta prueba cuando la PD₂₀ es menor de 8-16 mg/ml de metacolina^(65,66). Asimismo, es necesario conocer las enfermedades, ajenas al AO, que inducen hiperreactividad bronquial, como la rinitis alérgica, bronquiectasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, enfermedades cardíacas...

Como se ha dicho anteriormente, una prueba positiva durante la exposición a una sustancia puede ser diagnóstica y, al contrario, una prueba negativa durante la exposición hace muy difícil establecer el diagnóstico de AO, por lo que posee un alto valor predictivo negativo.

Algunos estudios⁽⁶⁷⁾ afirman que la HRBI se establece en el momento en que se establece el asma. Realizar dos pruebas, una con exposición y otra fuera del trabajo (entre 4 y 6 semanas), es de gran interés para analizar la variabilidad, y, además, tiene valor pronóstico en cuanto a la persistencia del asma una vez que el paciente no está expuesto. Por el contrario, una prueba negativa fuera de la exposición (período de meses a años) no excluye el diagnóstico de AO, de hecho es relativamente frecuente que ésta sea negativa, por lo que debe realizarse antes y después de una provocación bronquial específica⁽¹¹⁾.

La variación de dos o más concentraciones de metacolina o histamina después de una provocación inhalativa específica se considera positiva y confirma la especificidad

de la sustancia específica. Asimismo, si la prueba de provocación con la sustancia sospechosa es negativa pero aparece un aumento significativo de la PD₂₀ metacolina o histamina a las 24 horas de la provocación, se sospechará que el paciente ha perdido, de forma parcial, la capacidad de responder a la sustancia causal y se debería realizar una nueva provocación específica a los pocos días⁽⁹⁾.

Como se ha dicho en otros apartados, la HRBI se mantiene tras el cese de la exposición, siendo más frecuente cuando se trata de exposiciones a cedro rojo e isocianatos^(52,53), por lo que es una buena prueba para el seguimiento a largo plazo del AO.

Provocación bronquial específica (PBE)

Está considerada como *gold standard* para el diagnóstico del AO, sin embargo, pocos servicios disponen del aparataje necesario y personal con experiencia para llevarla a cabo^(68,69), y sólo un 50 % de los pacientes muestran positividad en la misma⁽⁶⁹⁾. Esto, unido a los recursos consumidos, el tiempo y la necesidad de personal muy especializado, hace que sólo se realice en caso de que alguna otra prueba no sea significativa o no se pueda demostrar un mecanismo inmunológico, como ocurre en muchos agentes de BPM.

Otra indicación sería si el paciente ha perdido el trabajo y no puede volver al mismo para realizar la monitorización del PEF y la HRBI durante la exposición, o si se quiere un diagnóstico inmediato, sobre todo para establecer las medidas preventivas y de control. En un metaanálisis realizado por Beach y cols⁽⁷⁰⁾ se muestra que, en el caso de no poder realizar la PBE, una buena alternativa para el diagnóstico de AO es la medida de la HRBI combinada con pruebas cutáneas positivas o/y demostración de IgE específica para el agente causal, sin embargo, unas pruebas negativas no excluirían el diagnóstico.

Antes de realizar una PBE es necesario tener en cuenta una serie de cuestiones: sus-

pendar todo el tratamiento antiasmático, no realizar en caso de infección respiratoria o vacuna antigripal en las semanas anteriores, el FEV₁ basal debe ser mayor del 70 % y, en el caso de enfermedades intersticiales concomitantes, la difusión pulmonar debe ser mayor del 70 %. Otras contraindicaciones son: embarazo, antecedentes de accidente cerebrovascular y/o cardiopatía isquémica en los últimos 6 meses, e hipertensión arterial no controlada. Los métodos de exposición en función de la naturaleza del agente vienen resumidos en la Tabla 3⁽⁹⁾.

Las concentraciones que se generan para las provocaciones no deben superar el VLA-EC; si en la ficha técnica no existe EC, se recomienda triplicar el valor de exposición diaria (ED). Para cada sustancia se establece una concentración y tiempo de exposición (dosis total = concentración x duración) y se debe monitorizar la provocación con FEV₁ cada 10 minutos en la primera hora y cada hora durante las siguientes 8 horas.

Como se ha explicado antes, se debe realizar un test de HRBI en caso de negatividad de la prueba específica.

Espujo inducido

La medida de los eosinófilos y la proteína catiónica del eosinófilo (ECP) es útil para complementar el diagnóstico de AO tras una PBE, tanto de agentes de APM como de BPM⁽⁷¹⁾. En otro estudio se señala la elevación de la eotaxina 4 y la LI-5 tras la PBE con agentes de BPM⁽⁷²⁾. Existen numerosos estudios, entre ellos los de Lemièrre y cols⁽⁷³⁾, en los que se observa una correlación significativa entre la reducción del FEV₁ durante la PBE y el recuento de eosinófilos, pero no con el descenso del FEV₁ en la prueba de HRBI.

Medición del óxido nítrico exhalado

Los pacientes asmáticos tienen un incremento del óxido nítrico en el aire exhalado (eNO) y disminuye como resultado del tratamiento con corticoesteroides. En un estudio se ha descrito la elevación del NO tras la PBE

en pacientes en los que el eNO basal estaba dentro de los rangos de normalidad⁽⁷⁴⁾.

No obstante, las concentraciones de eNO varían con el tratamiento antiasmático, así como el hábito tabáquico, por lo que presenta una buena sensibilidad pero una pobre especificidad.

Se están investigando otros marcadores en el aire exhalado, como isoprostanos, prostaglandinas y leucotrienos, y en un futuro podrían complementar el diagnóstico de AO.

Métodos de diagnóstico inmunológico

Los métodos de diagnóstico inmunológico van encaminados a demostrar un mecanismo IgE mediado, sobre todo cuando se trata de agentes de APM.

Pruebas cutáneas

Las pruebas de hipersensibilidad inmediata constituyen un método sencillo y asequible que detecta la existencia de IgE específica a un determinado antígeno. Se realizan en *prick* e intradermoreacción (ID), poseen gran especificidad cuando se trata de agentes de APM y se dispone de extractos estandarizados. Cuando el *prick* es negativo se realiza la ID con concentraciones entre 100 y 1.000 veces menores que las utilizadas en el *prick*.

La ID aumenta la sensibilidad del *prick*, pero es menos específica y, en ocasiones, es difícil su interpretación, ya que presenta falsos positivos, lo que condiciona un peor valor predictivo positivo.

Cuando se prueban antígenos ocupacionales de APM, la sensibilidad y especificidad son similares a las encontradas con los inhalantes habituales.

Existen dos errores frecuentes en la interpretación de las pruebas cutáneas:

- Uno es basar el diagnóstico etiológico del asma en el resultado de las pruebas; un positivo no significa necesariamente que la enfermedad se deba a esa sustancia en concreto, y más si no tiene correlación con la sintomatología.

- Otro error frecuente es no probar todos los antígenos a los que el trabajador esté expuesto, ya que la ausencia de positividad no excluye la enfermedad profesional.

Con los antígenos de BPM las pruebas cutáneas tienen menos valor, ya que algunas se comportan como haptenos pero otras no, por lo que es difícil, como ya se ha dicho, demostrar la presencia de IgE específica.

Métodos de laboratorio

Encaminados, igualmente, a demostrar la presencia de IgE específica a la sustancia a la que el trabajador está expuesto. Se utilizan las técnicas de CAP, ELISA, REIA (enzimoinmunoanálisis inverso), PTRI (radioinmunoanálisis en tubo de poliestireno).

Asimismo, existen numerosas técnicas para la preparación de extractos y caracterización de éstos cuando se recogen en las empresas, mediante captadores, que luego se utilizan para la determinación de IgE específica con el suero del paciente (*immunoblotting*, CRIE-radioinmuno-electroforesis cruzada, SDS-page).

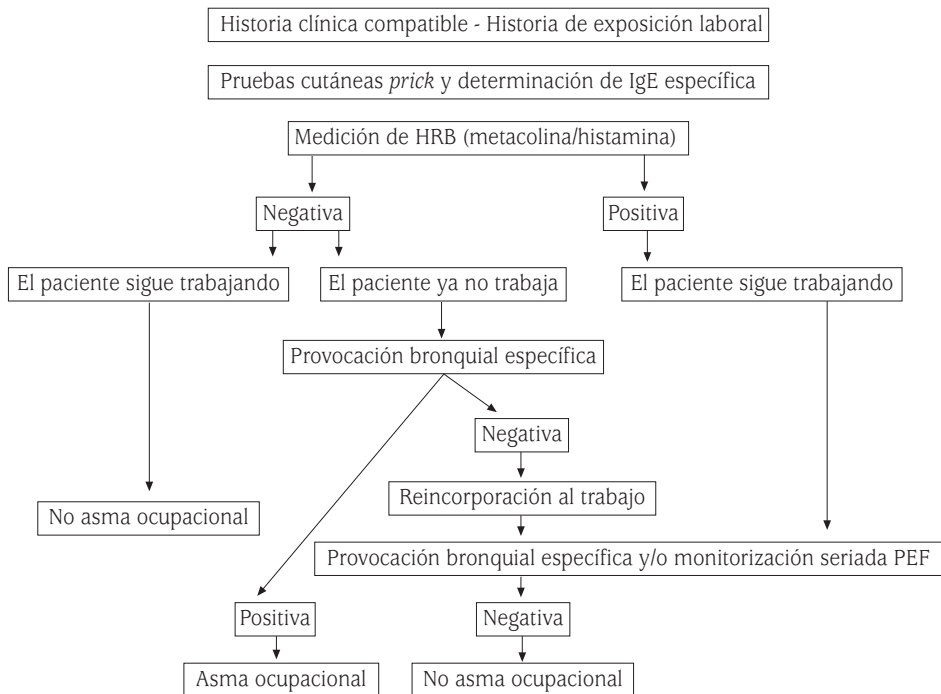
En la Figura 2 se expone un algoritmo para el diagnóstico de AO⁽⁷⁵⁾.

TRATAMIENTO

La primera medida es el cese de la exposición laboral a la sustancia responsable. El paciente debe ser reubicado en un puesto de trabajo diferente.

Es importante distinguir entre AO y RADS, ya que en el paciente con AO inmunológica es imprescindible que cese por completo, a cualquier dosis, su exposición laboral. El paciente diagnosticado de RADS puede continuar en el trabajo, trasladado a zonas donde la dosis de exposición sea menor y sin riesgo de escapes accidentales.

Además, se instaurará el cese de la exposición laboral no siempre significa la curación del paciente, por lo que deben ser evaluados al menos hasta 2 años después.



HRBI: hiperreactividad bronquial inespecífica; PEF: pico espiratorio flujo.

FIGURA 2. Algoritmo para el diagnóstico de asma ocupacional.

BIBLIOGRAFÍA

- Bernstein IL, Bernstein DI, Chan-Yeung M, Malo JL. Definition and classification of asthma. En: *Asthma in the workplace*, 3rd ed. Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, (Eds). New York: Francis & Taylor; 2006. p.1-8.
- Nicholson PJ, Cullinan P, Newman-Taylor AJ, Burge PS, Boyle C. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med* 2005; 62: 290-9.
- Real Decreto Legislativo 1/1994 por el que se aprueba el Texto Refundido de la Ley General de la Seguridad Social. BOE de 29 de junio.
- Fernandez Nieto M, Quirce S, Sastre J. Occupational asthma in industry. *J Allergol et Immunopathol* 2006; 34: 212-23.
- Real Decreto 1299/2006, de 10 de noviembre, por el que se aprueba el cuadro de enfermedades profesionales en el sistema de la Seguridad Social, y se establecen criterios para su notificación y registro. BOE núm. 302 de 19 de diciembre.
- American Thoracic Society. Guidelines for assessing and managing asthma risk at work, school, and recreation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 873-81.
- Milton DK, Solomon GM, Rosiello RA, Herrick RF. Risk and incidence of asthma attributable to occupational exposure among HMO members. *Am J Ind Med* 1998; 33: 1-10.
- Wagner GR, Wegman DH. Occupational asthma: prevention by definition. *Am J Ind Med* 1998; 33: 427-429.
- Sastre Domínguez J, Quirce Gancedo S, eds. *Patología respiratoria alérgica ocupacional*. Madrid: Emisa; 2003.
- Jang AS, Choi IS, Koh YI, Moon JD, Lee KJ. Increase in airway hyperresponsiveness among workers exposed to methylene diphenyldiisocyanate compared to workers exposed to

- toluene diisocyanate at a petrochemical plant in Korea. *Am J Ind Med* 2000; 37: 663-7.
11. Sastre J, Fernandez- Nieto M, Novalbos A. Need a monitoring Non- Specific bronchial hyperresponsiveness before and after isocyanate inhalation challenge. *Chest* 2003; 123: 1276-79.
 12. Park HS, Nahm DH. Isocyanate- induced occupational asthma: challenge and immunologic studies. *J Korean Med Sci* 1996; 11: 314-8.
 13. Blanc PD, Toren K. How much asthma can be attributed to occupational factors? *Am J Med* 1999; 107: 580-587
 14. Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp CE et al. American Thoracic Society statement: occupational contributions to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 787-97.
 15. Jaakkola JJ, Piipari R, Jaakkola MS. Occupation and asthma: a population-based incident case-control study. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 981-87.
 16. Karjalainen A, Kurppa K, Virtanen S, Keskinen H, Nordman H. Incidence of occupational asthma by occupation and industry in Finland. *Am J ind Med* 2000; 37: 451-58.
 17. McDonald JC, Keynes HL, Meredith SK. Reported incidence of occupational asthma in the UK, 1989-97. *Occup Environ Med* 2000; 57: 823-29.
 18. Matte TD, Hoffman RE, Roseman KD, Stanbury M. Surveillance of occupational asthma under the SENSOR model. *Chest* 1990; 98: 173S-178S.
 19. Tarlo SM. Workplace respiratory irritants and asthma. *Occup Med* 2000; 15: 471-84.
 20. Frew AJ. What can we learn about asthma from studing occupational asthma? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 7-10.
 21. Heederik D, Thorne PS, Doekes G. Health-based occupational exposure limits for high molecular weight sensitizers: how long is the road we must travel? *Ann Occup Hyg* 2002; 46: 439-46.
 22. Malo JL. Prevention of occupational asthma. Proceedings of the First Jack Pepys Occupational Asthma Symposium. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 463-4.
 23. Chan-Yeung M, Ashley MJ, Corey P, Willson G, Dorken E, Grzybowski S. A respiratory survey of cedar mill workers. I. Prevalence of symptoms and pulmonary function abnormalities. *J Occup Med* 1978; 20: 323-7.
 24. Mapp CE, Boschetto P, Dal Vecchio L, Maestrelli P, Fabbri LM. Occupational asthma due to isocyanates. *Eur Respir J* 1988; 1: 273-9.
 25. Gautrin D, Infante-Rivard C, Ghezzi H, Malo JL. Incidence and host determinants of probable occupational asthma in apprentices exposed to laboratory animals. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 899-904.
 26. Droste J, Myny K, van Sprundel M, Kusters E, Bulat P, Braeckman L et al. Allergic sensitization, symptoms and lung function among bakery workers as compared with a nonexposed work population. *J Occup Environ Med* 2003; 45: 648-55.
 27. Venables KM, Dally MB, Nunn AJ, Stevens JF, Stephens R, Farrer N et al. Smoking and occupational allergy in workers in a platinum refinery. *BMJ* 1989; 299: 939-42.
 28. Venables KM, Topping MD, Howe W, Luczynska CM, Hawkins R, Newman Taylor AJ. Interaction of smoking and atopy in producing specific IgE antibody against a hapten protein conjugate. *BMJ* 1985; 290:201-4.
 29. Mapp CE, Newman Taylor AJ. Occupational asthma with latency (sensitizer- induced occupational asthma): factors predisposing to sensitization, development and persistence of symptoms. Proceedings of the first Jack Pepys Occupational Asthma Symposium. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 454-6.
 30. El-Zein M, Malo JL, Infante-Rivard C, Gautrin D. Prevalence and association of welding related systemic and respiratory symptoms in welders. *Occup Environ Med* 2003; 60: 655-61.
 31. Mendonca EM, Algranti E, Freitas JB, Rosa EA, Freire JA, Santos U et al. Occupational asthma in the city of Sao Paulo, 1995-2000, with special reference to gender analysis. *Am J Ind Med* 2003; 43: 611-7.
 32. Jeal H, Draper A, Jones M, Harris J, Welsh K, Newman Taylor A et al. HLA associations with occupational sensitisation to rat lipocalin allergens: a model for other animal allergies? *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 795-799.
 33. Newman Taylor AJ, Cullinan P, Lympny PA, Harris JM, Dowdeswell RJ, du Bois RM. Interaction of HLA phenotype and exposure intensity in sensitisation to complex platinum salts. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 435-8.
 34. Frew AJ. Advances in environmental and occupational disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: S824-S828.

35. Rihs HP, Barbalho-Krolls T, Huber H, Baur X. No evidence for the influence of HLA class II alleles in isocyanate-induced asthma. *Am J Ind Med* 1999; 32: 522-7.
36. Bernstein JA, Munson J, Lummus ZL, Balakrishnan K, Leikauf G. T-cell receptor Vb gene segment expression in diisocyanate-induced occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 99: 245-50.
37. Mapp CE, Fryer AA, de Marzo N, Pozzato V, Padoan M, Boschetto P et al. Glutathione S-transferase GSTP1 is a susceptibility gene for occupational asthma induced by isocyanates. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 867-72.
38. Piirila P, Wikman H, Luukkonen R, Kaaria K, Rosenberg C, Nordman H et al. Glutathione S-transferase genotypes in allergic responses to diisocyanate exposure. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 437-45.
39. Wikman H, Piirila P, Rosenberg C, Luukkonen R, Kaaria K, Nordman H et al. N-acetyltransferase genotypes as modifiers of diisocyanate exposure-associated asthma risk. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 227-35.
40. Baur X, Czuppon A. Diagnostic validation of specific IgE antibody concentrations, skin prick testing, and challenge tests in chemical workers with symptoms of sensitivity to different anhydrides. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 489-94.
41. Biagini RE, Bernstein IL, Gallagher JS, Moorman WJ, Brooks S, Gann PH. The diversity of reagenic immune responses to platinum and palladium metallic salts. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 794-802.
42. Chan-Yeung M. 2003 Christie Memorial lecture: occupational asthma-the past 50 years. *Can Respir J* 2004; 11: 21-6.
43. Maestrelli P, Del Prete GF, De Carli M, D'Elios MM, Saetta M, Di Stefano A et al. CD8 T-cell clones produce interleukin-5 and interferon in bronchial mucosa of patients with asthma induced by toluene diisocyanate. *Scand J Work Environ Health* 1994; 20: 376-81.
44. Ott VL, Cambier JC, Kappler J, Marrack P, Swanson BJ. Mast cell-dependent migration of effector CD8+ T cells through production of leukotriene B4. *Nat Immunol*. 2003; 4: 974-81.
45. Orriols Martínez R, Abu Shams K, Alday Figueroa E, Cruz Carmona MJ, Galdiz Iturri JB, Isidro Montes I et al. Normativa del asma ocupacional. *Arch Bronconeumol* 2006; 42: 457-74.
46. Gautrin D, Boulet LP, Boutet M, Dugas M, Bhérier L, l'Archevêque J et al. Is reactive airways dysfunction syndrome a variant of occupational asthma? *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 12-22.
47. Martin JG, Campbell HR, Iijima H, Gautrin D, Malo JL, Eidelman DH et al. Chlorine-induced injury to the airways in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 568-74.
48. Chan-Yeung M, Malo JL. Natural history of occupational asthma. En: *Asthma in the workplace*. En: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, editors. New York: Marcel Dekker; 1999. p. 129-44.
49. Malo JL. Occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 317-128.
50. Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri M. Occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 280-305.
51. Lemièrre C, Cartier A, Dolovich J, Chan-Yeung M, Grammer L, Ghezzi H et al. Outcome of specific bronchial responsiveness to occupational agents after removal from exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 329-35.
52. Chan-Yeung M, Mclean L, Paggiaro PL. Follow-up study of 232 patients with occupational asthma caused by Western red cedar (*Thuja plicata*). *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 792-6.
53. Niimi A, Matsumoto H, Takemura M, Ueda T, Chin K, Mishima M. Relationship of airway wall thickness to airway sensitivity and airway reactivity in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 983-88.
54. Sont JK, Willems LN, Bel EH, Van Krieken JH, Vandenbrouche JP, Sterk PJ, AMPUL Study Group. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1043-51.
55. Bai TR, Knight DA. Role of the airway nervous system in airway remodelling. En: Howart PH, Wilson JW, Bousquet J, Rak S, Pauwels R, editors. *Airway remodelling*. New York: Marcel Dekker; 2001. p. 147-65.
56. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, White R, Vic P, Godard P et al. Asthma: a disease remodeling the airways. *Allergy* 1992; 47: 3-11.
57. Chan-Yeung M. Diagnosis and management of work-related asthma: American College of Chest Physicians consensus statement-a timely update. *Chest* 2008; 134: 480-1.

58. Malo JL, Ghezzeo H, l'Archeveque J, Lagier F, Perrin B, Cartier A. Is the clinical history a satisfactory means of diagnosing occupational asthma? *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 528-32.
59. Vandenplas O, Binard-Van Cangh F, Brumagne A, Caroyer JM, Thimpont J, Sohy C et al. Occupational asthma in symptomatic workers exposed to natural rubber latex: evaluation of diagnostic procedures. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 542-47.
60. Leroyer C, Perfetti L, Trudeau C, l'Archeveque J, Chan-Yeung M, Malo JL. Comparison of serial monitoring of peak expiratory flow and FEV1 in the diagnosis of occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 827-32.
61. Anees W, Gannon PF, Huggins V, Pantin CF, Burge PS. Effect of peak expiratory flow data quantity on diagnostic sensitivity and specificity in occupational asthma. *Eur Respir J* 2004; 23: 730-34.
62. Burge PS. Physiologic assesment of occupational asthma. In: *Asthma in the workplace*. New York: Marcel Dekker; 1993; p. 171-88.
63. Liss GM, Tarlo SM. Peak expiratory flow rates in possible occupational asthma. *Chest* 1991; 100: 1480.
64. Quirce S, Contreras G, Dybuncio A, Chang-Yeung M. Peak expiratory flow monitoring is not a reliable method for establishing the diagnosis of occupational asthma. *J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1100-2.
65. American Thoracic Society. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing: 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 309-29.
66. Peat JK, Unger WR, Combe D. Measuring changes in logarithmic data, with special reference to bronchial responsiveness. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 1099-108.
67. Mapp CE, Dal Vecchio L, Boschetto P, De Marzo N, Fabbri LM. Toluene diisocyanate-induced asthma without airway hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 1996; 68: 89-95.
68. Banks DE. Use of the specific challenge in the diagnosis of occupational asthma: a "gold standard" test or a test not used in current practice of occupational asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 101-7.
69. Ortega HG, Weissman DN, Carter DL, Banks D. Use of specific inhalation challenge in the evaluation of workers at risk for occupational asthma: a survey of pulmonary, allergy and occupational medicine residency training programs in the United States and Canada. *Chest* 2002; 121: 1323-8.
70. Beach J, Russell K, Blizt S, Hooton M, Spooner C, Lerechiere C et al. A Systematic Review of the Diagnosis of Occupational Asthma. *Chest* 2007; 131:569-78.
71. Girard F, Chaboillez S, Cartier A, Cote J, Hargreave FE, Labrecque M et al. An effective strategy for diagnosing occupational asthma: use of induced sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 845-50.
72. Lemièrè C, Chaboillez S, Trudeau C, Taha R, Maghni K, Martin JG et al. Characterization of airway inflammation after repeated exposures to occupational agents. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1163-70.
73. Lemièrè 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: 1063-8.
74. Piipari R, Piirila P, Keskinen H, Tuppurainen M, Sovijarvi A, Nordman H. Exhaled nitric oxide in specific challenge tests to assess occupational asth.