

# ASMA OCUPACIONAL

Isabel Urrutia Landa, Silvia Pascual Erquicia, Itziar Arrizubieta Basterrechea

## INTRODUCCIÓN

El asma relacionada con el trabajo (ART), que incluye el asma ocupacional (AO) y el asma agravada por el trabajo (AAT), representa un problema de salud importante, debido a su elevada morbilidad aguda, a la discapacidad a largo plazo y a sus repercusiones socioeconómicas y medicolegales<sup>(1)</sup>.

El asma ocupacional (AO) es, probablemente, la patología ocupacional más prevalente en la actualidad en los países industrializados. Se estima incluso que, aproximadamente un 15% de todos los diagnósticos de asma son AO<sup>(2,3)</sup>, aunque los casos diagnosticados representen tan sólo una pequeña proporción de la realidad debido a la falta de una definición globalmente aceptada<sup>(4)</sup> y a las dificultades que, en ocasiones, plantea su diagnóstico<sup>(5,6)</sup>. Además, en algunas ocasiones, los trabajadores abandonan el empleo sin ser diagnosticados y en otras ocasiones continúan trabajando en silencio por miedo a perder el empleo<sup>(6)</sup>. La incidencia de la patología es difícil de medir con precisión, pero datos de la segunda fase del Estudio Europeo de Salud Respiratoria (ECRHS-II) hablan de 250-300 casos por millón de personas al año<sup>(7)</sup>.

## DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

El término ART hace referencia al asma que es inducida o exacerbada por la inhalación de sustancias en el medio de trabajo<sup>(1,8)</sup>. Se clasifica en AO y AAT (Fig. 1).

El AO se define como una obstrucción variable al flujo aéreo y/o hiperrespuesta bronquial secundarias a causas y condiciones atribuibles a un ambiente ocupacional, y no a estímulos fuera del trabajo<sup>(2)</sup>. El término abarca tanto a un asma de reciente comienzo, como a la recurrencia de un asma quiescente (por ejemplo, asma en la infancia o en el pasado que estaba en remisión)<sup>(1)</sup>.

El AO se puede clasificar en dos grandes grupos:

### AO por hipersensibilidad o inmunológica

Se trata de un AO asociada probablemente a un mecanismo inmunológico, mediado típicamente por inmunoglobulina E (IgE). Como se requiere un periodo de tiempo para que se produzca la sensibilización al agente causal, es característico un periodo de latencia entre el comienzo de la exposición y la aparición de los síntomas (de meses a años). Tras la sensibilización, el desarrollo de la clínica de-

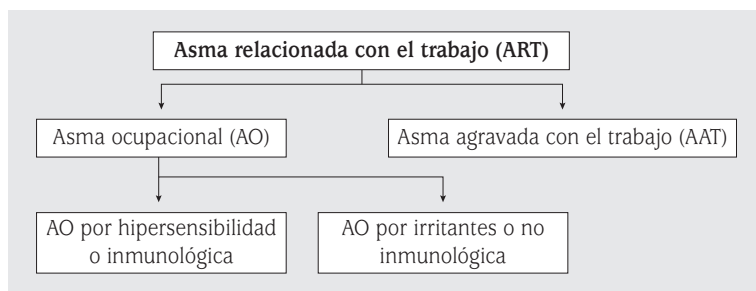


FIGURA 1. Clasificación del asma relacionada con el trabajo<sup>(1)</sup>.

TABLA 1. Criterios diagnósticos del RADS

1. Ausencia de trastorno respiratorio previo, sintomatología compatible con asma previa, o historia del asma en remisión y exclusión de otras condiciones que puedan simular un asma
2. El comienzo de los síntomas aparece tras una única exposición o accidente, a un irritante en forma de vapor, gas o humo en concentraciones muy elevadas, minutos u horas tras la exposición, pero dentro de las primeras 24 horas
3. Tras la exposición, la prueba de broncoprovocación con metacolina o equivalente es positiva
4. Puede haber o no obstrucción bronquial en las pruebas de función pulmonar
5. Exclusión de otros trastornos pulmonares que expliquen los síntomas y los hallazgos

pende de los niveles de exposición al agente sensibilizante que fueron tolerados previos a la sensibilización<sup>(9)</sup>. En la mayoría de los casos, está producida por un agente de alto peso molecular (> 1.000 Da), aunque también pueden producirla algunos agentes de bajo peso molecular (< 1.000 Da).

#### AO por irritantes o no inmunológica

Se trata de un AO causada por un mecanismo irritativo o tóxico, por lo tanto, no inmunológica y sin periodo de latencia.

La forma más definitiva de AO por irritantes es el *síndrome de disfunción reactiva de la vía aérea* (RADS), definido por un comienzo agudo de asma, generalmente en las primeras 24 horas, tras una única exposición a altas dosis de irritantes, típicamente accidental. En la mayoría de las ocasiones, se trata de gases solubles en agua<sup>(6)</sup>. En la tabla 1 aparecen los criterios diagnósticos del RADS.

Todavía existe controversia sobre cómo niveles bajos de irritantes de forma crónica pueden causar AO<sup>(1,10)</sup>, aunque algunos estudios han demostrado que la exposición repetida a agentes irritantes en dosis bajas puede producir AO tras varios días o meses<sup>(11,12)</sup>. De acuerdo con las últimas guías americanas, los casos de AO que no cumplen criterios estrictos de RADS deben ser clasificados como AO por irritantes<sup>(9)</sup>.

Hay que diferenciar el AO del AAT, que es aquel asma preexistente que empeora en el puesto de trabajo (con descenso del FEV<sub>1</sub> o de la dosis de metacolina necesaria para producir

una caída del FEV<sub>1</sub> del 20% o incremento de la resistencia de las vías respiratorias o aumento de la medicación o aumento de la frecuencia y severidad de los ataques de asma), bien por estímulos físicos (como el aire frío y seco y el ejercicio), o por la exposición a alérgenos o a agentes irritantes en concentraciones no tóxicas. El paciente tiene una historia de asma simultánea que no estaba inducida por una exposición laboral pero que empeora en el puesto de trabajo actual, especialmente en los casos con asma persistente moderado o grave, o en aquellos pacientes que no están recibiendo un tratamiento óptimo<sup>(1,8,10)</sup>.

Es importante diferenciar en AO del AAT puesto que el manejo es diferente, ya que el AAT puede seguir en el puesto de trabajo, siempre y cuando se optimice el tratamiento antiasmático y se minimicen los factores agravantes. No obstante, conviene tener en cuenta que ambas definiciones no son excluyentes y pueden coexistir en el mismo paciente<sup>(1,8,10,13)</sup>.

Se han identificado más de 300 agentes capaces de producir AO, los listados completos se pueden consultar en diferentes páginas *web*<sup>(14-16)</sup>.

#### PATOGENIA

##### AO por hipersensibilidad o inmunológica

La mayoría de los agentes de APM son proteínas o glicoproteínas que se comportan como antígenos e inducen asma por sensibilización a dichos agentes por un mecanismo mediado o no por IgE. Aunque algunos de estos agentes están bien determinados, la identificación de

TABLA 2. Agentes de alto peso molecular causantes de asma ocupacional

Tipo	Agente	Producto, ocupación, industria
Cereales	Trigo, cebada, centeno, avena, maíz, girasol, soja, etc.	Panadería, panificadora, pastelería, molino, transporte, agricultura
Flores	Girasol, decorativas, etc.	Floristería, invernadero, jardinero
Semilla o grano	Café, ricino, guisante, algarrobo, soja, sésamo, hinojo, lino, algodón, etc.	Industria de aceite, industrias y procesadores de alimentos, panadería, industria textil, fertilizante, etc.
Gomas	Acacia, tragacanto, gutapercha, guar, arábica, látex, etc.	Imprenta, industria de gomas vegetales, higienista dental, industria alimentaria (espesantes y emulsionantes), sanitarios, condones, etc.
Enzimas biológicas	<i>Bacillus subtilis</i> , tripsina, papaina, pepsina, amilasa	Panadería, industria farmacéutica, industria alimentaria, plástico y detergentes, etc.
Hongos	<i>Aspergillus</i> , <i>Cladosporium</i> , <i>Trichoderma</i> , etc.	Panadería, agricultura, labores domésticas, técnicos, aserradora, cultivadores seta, etc.
Animales	Rata, cobaya, conejo, etc. Vaca, cerdo, gallina, huevo, lactoalbúmina, caseína, etc. Escarabajo, langosta, cucaracha, grillo, mosca, mariposa, gusano de seda, etc. Crustáceos, pescados, coral, moluscos, etc.	Trabajadores de laboratorios Agricultores, granjeros, lecherías, carnicerías, pastelerías, curtidores, etc. Museo, laboratorio, pesca, agricultura, cosmética, entomología, cultivadores de gusanos de seda, etc. Pescador, granjas marinas, industria de la alimentación, del nácar, del coral, etc.
Alimentos	Patatas, legumbres, acelgas, ajos, hojas de té, cacao, etc.	Industria alimentaria
Otros	Henna Ácaros	Peluquería

nuevas proteínas de origen animal o vegetal puede ser problemática, complicando así el diagnóstico de AO<sup>(9)</sup>. En la tabla 2 se pueden consultar algunos ejemplos de agentes de APM responsables de AO.

Algunos agentes de BPM pueden actuar como haptenos, que unidos a proteínas transportadoras, forman un complejo hapteno-proteína, que puede inducir también sensibilización por la misma vía. Otros agentes de BPM actúan a través de un mecanismo no mediado por IgE aunque, probablemente, también inmunológico.

Cuando estos agentes son inhalados de nuevo, se unen a células presentadoras de antígenos (ACP) y, mediante moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (MCH II), se produce la activación del linfocito T, provocando así la reacción inflamatoria en las vías respiratorias característica del asma.

La histopatología es similar a la que se observa en el asma no ocupacional. Los eosinófilos caracterizan típicamente la inflamación de las vías respiratorias observada en la mayoría de los AO causados por agentes de APM, en contraste con la inflamación observada en el

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

Tipo	Agente	Producto, ocupación, industria
Diisocionatos	Diidocionato de tolueno, de metileno y hexametileno	Poliuretano, barnices, aislantes, pintura, etc.
Anhidridos ácidos	Ácido ftálico, trimelítico, hexahidroftálico, tetracoloftálico, dianhidropiromelítico, etc.	Plásticos y resinas, adhesivo, industria química, retardante de llama, etc.
Metales	Platino, cobalto, cromo, níquel, aluminio, vanadio, acero	Fundiciones, refinерías, aleaciones, soldadura, pulidores, esmerilado, curtidores, pintura cromada y plateada, etc.
Fármacos	Antibióticos ( $\beta$ -lactámicos y tetraciclinas), alfametildopa, penicilamina, hidralacina, clorhexidina, etc.	Industria farmacéutica
Aminas	Piperazina, etanolamina, dimetilproponolamina, etilendiamina, aminas alifáticas, aminoetalonamina, hexametilentetramicina	Industria química, pintura en aerosol, laca, fotografía, gomas, soldadura, cables, etc.
Maderas	Cedro rojo, cedro del Líbano, boj sudafricano, roble, caoba, colofonia	Maderas, ebanistería, aserraderos, carpinterías, etc.
Otros	Glutaraldehído, persulfato, cianoacrilato, metilmetacrilato, polietileno, cloramina, polipropileno	Endoscopia, peluquería, ortopedia, pegamento, empaquetado de papel, bolsas de plástico, esterilizadores

AO por agentes de BMP caracterizada, fundamentalmente, por neutrófilos<sup>(17)</sup>.

### AO por irritantes o no inmunológica

Los agentes capaces de causar asma por este mecanismo lo hacen mediante su acción irritante. La penetración y toxicidad de estas sustancias dependerá de su solubilidad y del tamaño de las partículas<sup>(18)</sup>. El mecanismo causante del RADS todavía no se conoce bien, se postula que se produce una lesión epitelial masiva inicial a la que sigue una activación de los terminales nerviosos sensitivos, dando lugar a una inflamación neurogénica. De esta manera, se produce tanto un aumento de la permeabilidad vascular, como un aumento de la secreción mucosa, dando lugar a la inflamación crónica que se observa en las biopsias realizadas<sup>(2)</sup>. Durante el proceso de reparación, se puede producir remodelamiento bronquial con fibrosis final de la membrana basal<sup>(19,20)</sup>.

En la tabla 3 se pueden consultar algunos ejemplos de agentes de BMP responsables de AO.

### FACTORES DE RIESGO

Más que las propiedades fisicoquímicas e inmunogénicas de los agentes, los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de AO, son el grado y la duración de la exposición a los agentes responsables<sup>(10,21)</sup>.

Los siguientes factores han sido relacionados también como actores de riesgo:

- Predisposición genética: numerosos marcadores genéticos han sido relacionados como factores de riesgo para el desarrollo de AO, sin embargo, la mayoría de los estudios se han llevado a cabo en poblaciones pequeñas, y las asociaciones descritas con los marcadores genéticos implicados no han sido reproducidas<sup>(9)</sup>. Esto es debido a la dificultad que entraña el proceso, ya que diferentes agentes pueden tener afinidad

por los mismos alelos, y la mayoría de los estudios no tienen en cuenta la contribución del medio ambiente<sup>(22)</sup>. Ejemplos de marcadores genéticos identificados como factores de riesgo incluyen los alelos del antígeno leucocitario humano tipo II (HLA II), codificado en el cromosoma 6p<sup>(22,23)</sup>.

- b. Atopia: es un factor de riesgo para el desarrollo de AO por agentes de APM aunque, generalmente, no para los agentes de BMP (salvo algunas excepciones)<sup>(6,7,9,10)</sup>.
- c. Rinoconjuntivitis: la presencia de rinitis o conjuntivitis ocupacional puede identificar a pacientes con mayor riesgo de desarrollar AO<sup>(24)</sup>.
- d. Tabaco: aunque el hábito tabáquico no ha demostrado ser un factor de riesgo consistente para el desarrollo de AO<sup>(25)</sup>, otros estudios han demostrado asociación entre el tabaquismo y el AO con determinados agentes<sup>(26,27)</sup>, lo que sugiere que la presencia o ausencia de esta asociación depende del agente<sup>(9)</sup>.
- e. Sexo: la proporción de hombres y mujeres varía de unas profesiones a otras. Este hecho se debe, fundamentalmente, a la diferente distribución de sexo para las distintas ocupaciones laborales<sup>(10)</sup>. Así, existe una mayor prevalencia de sexo femenino en el AO en expuestos a productos de limpieza, persulfatos, alérgenos biológicos y fibras textiles<sup>(28)</sup>, y una mayor prevalencia de sexo masculino en el AO en expuestos a harinas, fibras minerales, soldaduras y disolventes<sup>(29)</sup>.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del asma ocupacional requiere, en primer lugar, demostrar la existencia del asma y, en segundo lugar, confirmar la relación con el medio laboral.

### Historia clínica

El primer paso en el diagnóstico es una precisa historia clínica. Además de proporcionar información acerca de los síntomas de asma, debe establecer relación entre los síntomas y la

exposición laboral. El documento de consenso sobre el diagnóstico y manejo del asma relacionado con el trabajo<sup>(1)</sup> establece que existen una serie de preguntas clave que se deberían realizar a todo paciente cuyo asma comienza o empeora durante su vida laboral. Éstas son: 1) ¿hubo cambios en el trabajo precediendo al debut de síntomas?, 2) ¿hubo una exposición inusual dentro de las 24 horas antes de los síntomas?, 3) ¿difieren los síntomas durante los días con exposición a los días sin exposición?, 4) ¿tiene síntomas de rinitis o conjuntivitis que empeoran durante el trabajo?

En la historia clínica y en todo el proceso diagnóstico nos es muy útil tener en cuenta el peso molecular de la sustancia que podría ser la causa de la clínica. Los síntomas típicos incluyen crisis recortadas de disnea, sibilancias y tos que, característicamente, aparecen o empeoran en el trabajo y mejoran fuera del mismo. En el caso de antígenos de APM, en muchas ocasiones los síntomas bronquiales van precedidos de síntomas nasales, oculares, cutáneos o de vías superiores. Generalmente, antes de iniciarse los síntomas, existe un intervalo muy variable de tiempo que va de semanas a años. En el caso de sustancias de BPM, los agentes suelen ser sustancias irritantes que se emplean en un ambiente laboral “sucio”. El trabajador puede tener un asma provocada por esta sustancia, pero también podría tratarse de un asma bronquial que empeore por su efecto irritante. Estas sustancias suelen dar respuestas bronquiales tardías que, clínicamente, se traducen en síntomas al final de la jornada laboral o durante las madrugadas, necesitando más de una semana para que la mejoría clínica sea evidente. Todos estos rasgos hacen que la sospecha del diagnóstico de asma ocupacional sea verdaderamente difícil. Se han propuesto numerosos cuestionarios para incluir en la historia laboral pero la utilidad de éstos no está suficientemente valorada. Los pacientes pueden negar o infravalorar los síntomas, o bien exagerar los mismos, en función de una esperada compensación económica.

Una parte importante de la evaluación de todo paciente con sospecha de AO es el análisis cuidadoso de las características de la exposición ocupacional. Debe investigarse la frecuencia e intensidad de las exposiciones laborales y solicitar al paciente los datos de las fichas de seguridad de los productos químicos y biológicos que manipula, así como los informes de higiene industrial donde se muestren los valores límite ambientales (VLA) presentes en su entorno laboral.

### Pruebas inmunológicas

Cuando existe una sensibilización mediada por IgE es posible utilizar pruebas cutáneas y pruebas *in vitro*. Las pruebas cutáneas de punción (*prick-test*) constituyen el método de elección porque son relativamente seguras y específicas. Dentro de estas últimas, la prueba de inmunofluorescencia y la de ELISA son las más empleadas. En general, las sustancias de APM poseen una buena sensibilidad y su negatividad permite, en algunos casos, descartar que el agente con que se ha hecho la prueba sea el responsable de los síntomas del enfermo. La mayoría de las sustancias de BPM son sustancias químicas reactivas, que se combinan con proteínas orgánicas, lo que en ocasiones permite obtener conjugados hapteno-proteína que pueden ser utilizados en diversas pruebas inmunológicas.

Por otra parte, la presencia de sensibilización a un agente ocupacional no es una evidencia suficiente para el diagnóstico de AO, ya que los pacientes sensibilizados pueden estar asintomáticos<sup>(50)</sup>. La respuesta inmunológica a un determinado agente únicamente significa que ha existido una exposición sensibilizante previa.

### Monitorización del pico espiratorio de flujo (PEF)

El siguiente paso en la aproximación diagnóstica, en cuanto a relacionar los síntomas y la exposición ocupacional es la medida seriada del PEF. El PEF es el máximo flujo conseguido durante una espiración forzada desde la máxi-

ma insuflación pulmonar. Como otros índices derivados de una maniobra espiratoria forzada, se considera una medida indirecta del calibre de la vía aérea. No obstante, la monitorización del PEF durante periodos de trabajo y de baja laboral tiene sensibilidad según diferentes autores de 70-73 % y una especificidad de 82-100 % según autores<sup>(51,52)</sup>. Por lo tanto, esta prueba diagnóstica parece ser de gran utilidad siempre que se cumplan ciertos requisitos. Antes de comenzar la monitorización del PEF debe estabilizarse el asma y utilizar la mínima cantidad de medicación necesaria para controlar los síntomas. El paciente debe ser instruido en la correcta utilización del medidor y su registro. La duración del estudio no está correctamente establecida pero parece que el registro del PEF 4 veces al día, 2 semanas con exposición y 2 semanas sin exposición es suficiente para medir la variabilidad<sup>(53)</sup>. El uso de medicamentos no debe cambiarse durante el periodo de monitorización y el registro debe realizarse antes de utilizar broncodilatadores. Liss y Tarlo<sup>(54)</sup> propusieron los siguientes criterios para la variación del registro del PEF:

1. Variabilidad del 20 % o mayor para efectuar el diagnóstico de asma.
2. La presencia de variabilidad se da en los días de trabajo comparado con los días fuera de él.
3. 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.

#### Limitaciones de la medición del PEF: 1)

La motivación y honestidad es un requisito crucial y es a menudo un obstáculo insalvable. 2) La conformidad a realizar la medida puede ser baja debido a la frecuencia de evaluaciones diarias o a la pérdida de interés debido al largo periodo de monitorización (4 o más semanas). 3) En aquellos casos en los que el paciente esté de baja laboral, es necesario volver exponer al sujeto al medio de trabajo, lo que puede ser potencialmente peligroso. 4) Se precisa un

periodo relativamente largo de tiempo para obtener los resultados. Puede haber dificultades en la organización y con ello retrasos en el protocolo diagnóstico y decisiones operativas. 5) La necesidad de que el paciente precise estar en el trabajo puede ser un gran inconveniente si el paciente no está en el mismo puesto o si el trabajador está en desempleo. 6) La monitorización del PEF puede confirmar la relación entre síntomas de asma y exposición ocupacional pero no puede relacionar la condición de asmático a un agente específico a menos que se trate de un trabajador expuesto a un solo agente y con un aumento de IgE específica (agentes de APM). Por ello, en la mayoría de los trabajadores expuestos a agentes de BPM, este método es incapaz de distinguir entre asma ocupacional y asma exacerbada en el trabajo.

### **Determinación de la hiperrespuesta bronquial inespecífica (HRBI)**

La medida de la HRBI (metacolina o histamina) es útil en varios aspectos del AO. En primer lugar, la HRBI es una característica del asma, sea o no ocupacional, y por ello nos confirma la existencia del asma. Se debe tener en cuenta que la ausencia de HRBI en un paciente con sospecha de AO no excluye el diagnóstico, especialmente si esta prueba se realiza cuando el paciente lleva mucho tiempo sin exponerse al agente sospechoso en el medio laboral. La HRBI puede aparecer tras desarrollarse la sensibilización a un agente específico y, por otro lado, disminuye e incluso puede desaparecer tras cesar la exposición laboral. Por otra parte, la ausencia de HRBI medida inmediatamente después de la jornada laboral, cuando el individuo lleva trabajando durante más de 2 a 3 semanas prácticamente descarta el diagnóstico de AO<sup>(35)</sup>.

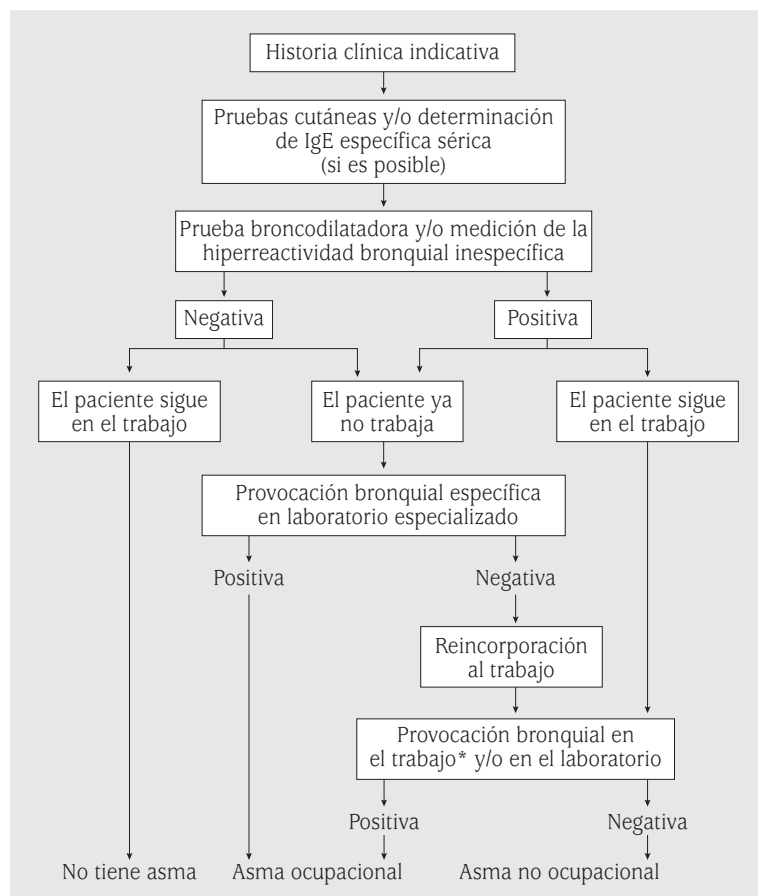
La determinación seriada de la HRBI en el trabajo y fuera de él puede ser un buen método para demostrar que el asma está relacionada con la ocupación, ya que ésta aumenta durante la exposición y generalmente, aunque no siempre, disminuye con el cese de la misma. Es necesario que el trabajador permanezca un

mínimo de 10-14 días sin trabajar para poder observar un aumento en la PC<sub>20</sub>, considerándose significativas variaciones de más de 2 o 3 veces en los valores de la PC<sub>20</sub>. Para ello es requisito que el test de metacolina se realice de forma estandarizada y con el mismo aparato, ya que el principal inconveniente es su interpretación cuando la función pulmonar difiere de manera significativa en los diferentes días de realización de la prueba. Ello es debido a que el calibre basal de la vía aérea condiciona notoriamente la respuesta al broncoconstrictor.

Esta prueba se suele utilizar de forma paralela a la monitorización del PEF y en principio debería aportar un valor añadido, aunque algunos autores constatan que la medición seriada de la PC<sub>20</sub> no aumenta la sensibilidad ni la especificidad del PEF<sup>(36)</sup>. Otra aplicación del test de metacolina es para seleccionar la dosis del agente ocupacional con que se iniciará la provocación específica. Así, cuanto mayor sea el grado de HRBI, menor deberá ser la dosis inicial de dicho agente. Por último, no se debe olvidar que la HRBI es uno de los elementos importantes en la valoración objetiva del grado de deterioro e incapacidad de los pacientes con AO.

### **Estudio del esputo inducido**

La proporción de eosinófilos en el esputo está aumentada en muchos pacientes con AO inducida por sustancias de APM o BPM, aunque existe también un subgrupo de pacientes donde predominan los neutrófilos. El valor añadido del estudio del esputo es complementar el resultado de otras técnicas, como las mediciones seriadas del PEF y de la metacolina o la brocoprovocación específica. El añadir el análisis de esputo al seguimiento del PEF puede aumentar la especificidad de la prueba entre un 18 y 26%, dependiendo si se elige como punto de corte el incremento en el porcentaje de eosinófilos durante el periodo laboral superior al 1 o al 2%. La sensibilidad de la prueba aumenta menos (8,2%) o incluso disminuye en un 12% dependiendo de dicho punto de corte.



**FIGURA 2.** Algoritmo diagnóstico del asma ocupacional<sup>(2)</sup>. *Ig: inmunoglobulina; \*: podría requerir medir la exposición.*

### Medición de fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO)

Existen pocos estudios que hayan examinado los cambios del FeNO en paciente por AO. En un estudio en asmático, trabajadores con animales de laboratorio, se encontró un aumento de los niveles de FeNO, en relación a trabajadores sanos<sup>(37)</sup>. También se ha encontrado aumento de FeNO después de resultados positivos a la PBE en trabajadores que previamente tenían niveles normales de FeNO<sup>(38)</sup>.

### Prueba de provocación bronquial específica (PBE)

La prueba de provocación bronquial específica consiste en la inhalación del agente sospechoso a dosis bajas y progresivamente crecientes, sin sobrepasar la concentración

irritante. Tras la provocación bronquial, se debe monitorizar de forma seriada y a cortos intervalos el FEV<sub>1</sub>. El objetivo de la provocación específica es confirmar la broncoconstricción y/o la aparición o aumento de HRBI tras la exposición del agente ocupacional sospechoso. Esto nos sirve para demostrar de forma objetiva que existe una relación entre los síntomas asmáticos del paciente y la exposición a un agente presente en el medio laboral<sup>(39)</sup>.

La PBE es especialmente útil para llegar al diagnóstico etiológico del AO y se considera el patrón de referencia ya que, realizada de forma correcta, permite demostrar una relación de causa-efecto entre la exposición laboral y los síntomas asmáticos. Las principales indicaciones de la PBE, según Normativa SEPAR<sup>(2)</sup>, se exponen en la figura 2.



### **Métodos de provocación bronquial específica**

El objetivo es reproducir la actividad laboral de forma controlada en cabinas, cubículos o mediante sistemas de nebulización bajo supervisión y controlando la función pulmonar. Otra forma puede ser en el lugar de trabajo pero vigilando que la sustancia sospechosa no se encuentre por encima de los valores límite ambientales (VLA). Dependiendo de la sustancia, elegiremos distintos modos de exposición:

- Sustancias hidrosolubles de peso molecular bajo o alto: se realiza un extracto acuoso en una concentración entre 10 y 20 p/v. Se realizan varias diluciones para empezar con aquella que produce una pápula en la prueba de *prick test* de 3 mm.
- Polvos no hidrosolubles: para realizar provocaciones bronquiales con polvo, Pepys y cols.<sup>(40)</sup> describieron un sistema muy sencillo que consiste en pasar de una bandeja a otra el polvo en cuestión, generalmente mezclado con lactosa, para producir una nube de polvo que respirará el paciente en una cabina de unos 6 m<sup>3</sup> y con un sistema de extracción de aire al exterior. El primer día se realiza la PBE utilizando lactosa como placebo y, posteriormente, se realizan exposiciones con dosis crecientes del agente mezclado con la lactosa.
- Gases o vapores: los métodos se clasifican en sistemas estáticos y dinámicos o de flujo continuo. En los estáticos se mezcla una cantidad conocida de gas con una cantidad conocida de aire para producir una determinada concentración<sup>(41)</sup>. En los sistemas dinámicos el flujo de aire y el índice de adición de gas se controlan cuidadosamente para producir un índice conocido de dilución, siendo estos sistemas los únicos que aseguran unas concentraciones adecuadas<sup>(42)</sup>.

### **Monitorización y seguimiento**

El FEV<sub>1</sub> es el parámetro más fiable y reproducible de obstrucción pulmonar y se considera de referencia. Se mide cada 10 minutos

durante la primera hora y cada hora durante 8 horas. Se utilizan aparatos portátiles computarizados que guardan los resultados en la memoria. Se considera positiva una reducción del FEV<sub>1</sub> igual o mayor al 20% en cualquier momento del seguimiento. También se deben considerar reducciones del FEV<sub>1</sub> del 15% si se acompañan de síntomas respiratorios. Las curvas obtenidas siempre hay que compararlas con el día control de placebo para comprobar que las posibles reducciones de la función pulmonar se producen sólo tras las provocaciones específicas. También puede observarse aumento de eosinófilos<sup>(17)</sup> y, en algunos casos, neutrófilos<sup>(43)</sup>, aunque se desconocen los factores que influyen en el tipo de respuesta inflamatoria.

Es muy recomendable considerar la HRBI antes y a las 24 horas de la PBE. El aumento o la positivización de la HRBI después de una PBE nos pueden confirmar la especificidad de la prueba de provocación con el agente sospechoso<sup>(44)</sup>. Si la PBE con el agente sospechoso es negativa, pero aparece un aumento significativo de la PC<sub>20</sub> metacolina o histamina a las 24 horas de la provocación, debemos sospechar que el paciente ha perdido de forma parcial su capacidad de respuesta al agente causa y realizar una nueva PBE a los pocos días.

### **TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO**

El paciente con el diagnóstico de AO debe recibir el tratamiento farmacológico adecuado, en función de la gravedad del asma según las guías de manejo de esta enfermedad<sup>(45)</sup>.

Una vez que el diagnóstico de AO por una sustancia sensibilizante se ha confirmado, es imprescindible que cese por completo la exposición a dicha sustancia, por lo que el paciente debe abandonar el puesto de trabajo que le afecta. Es importante que se diferencie entre AO de mecanismo inmunológico del asma por irritantes, ya que el manejo en ambos casos difiere. Los individuos con AO por una sustancia sensibilizante deben evitar por completo la exposición a la misma, incluso a concentraciones mínimas. La utilización de protección respiratoria (mascarillas, respiradores), por lo general,

TABLA 4. Valoración de la incapacidad laboral en el asma<sup>(2)</sup>

Puntuación	FEV <sub>1</sub> (%)	Porcentaje de cambio en el FEV <sub>1</sub>	Grado de hiperrespuesta PC <sub>20</sub> (mg/ml)	Necesidad de medicación
0	> 80	< 10	> 8	Sin medicación
1	70-80	10-19	8-0,6	Broncodilatadores ocasionales
2	60-69	20-29	0,6-0,125	Broncodilatadores o cromoglicato diarios o corticoides inhalados <sup>a</sup>
3	50-59	> 30	< 0,125	Broncodilatadores corticoides inhalados <sup>a</sup> , corticoides o 3 ciclos/año de corticoides sistémicos
4	< 50			Broncodilatadores corticoides inhalados <sup>b</sup> , corticoides orales a diario o en días alternos

FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PC<sub>20</sub>: concentración que en la prueba de provocación produce una caída del FEV<sub>1</sub> del 20% o superior. a: 800 µg de beclometasona o equivalente; b: > 1.000 µg de beclometasona o equivalente (> 800 µg de budesonida; > 500 µg de fluticasona; > 2.000 µg de flutisolido o triamcinolona, o > 400 µg de ciclesonida).

Clase	Incapacidad	Puntuación total
1	0%	0
2	10-25%	1-5
3	6-50%	6-9
4	51-100%	10-11 o asma no controlada a pesar de su máximo tratamiento

es ineficaz, ya que incluso exposiciones muy bajas pueden desencadenar crisis de asma.

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

La mejoría de la clínica tras el cese de la exposición al agente causal se observa sólo en algunos pacientes con AO mientras que, en un porcentaje elevado, continúan sintomáticos y con HRB aunque, generalmente, sí se observa una importante mejoría al abandonar la exposición laboral<sup>(5)</sup>. La influencia del tratamiento

farmacológico en el pronóstico del AO y en la evolución de la respuesta bronquial específica e inespecífica ha sido escasamente estudiada. Un estudio realizado en 32 pacientes con AO de tipo inmunológico, que fueron seguidos durante 18 meses, mostró que el tratamiento con corticosteroides inhalados produce una importante mejoría del asma tras cesar la exposición al agente causal, y esta mejoría es mucho más pronunciada cuanto antes se instaure el tratamiento tras el diagnóstico<sup>(46)</sup>.

#### **Daño e incapacidad. Aspectos medicolegales**

Una vez que se ha realizado el diagnóstico de AO, la mejor opción es recolocar al paciente en un puesto de trabajo en el que no esté expuesto al agente causal si el AO es por hipersensibilidad, o bien devolver al trabajador

a su puesto de trabajo una vez estabilizado, siempre y cuando no esté discapacitado para desempeñarlo y las condiciones higiénicas sean las adecuadas, si el asma se produjo por un mecanismo irritante. En este último caso, también sería adecuada la recolocación en un puesto de trabajo con una exposición a irritantes menos intensa.

Si estas opciones no son posibles, deberá evaluarse la incapacidad del paciente, existiendo diversas guías. En la tabla 4 se muestran las recomendadas de la *American Thoracic Society*<sup>(2)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, et al. Diagnosis and management of work-related asthma: american college of chest physicians consensus statement. *Chest*. 2008; 134: 1-41.
2. Orriols R, Shams KA, Alday E, et al. Normativa del Asma Ocupacional. *Arch Bronconeumol*. 2006; 42 (9): 457-74.
3. Balmes J, Becklake M, PlanBlanc P, et al. American Thoracic Society statement: occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167: 787-97.
4. Jeebhay MF, Quirce S. Occupational asthma in the developing and industrialized world: a review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007; 11 (2): 122-33.
5. Amelie J, Descatha A. Outcome of occupational asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005; 5: 125-8.
6. Bardana EJ Jr. Occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121 (2): 408-11.
7. Kogevinas M, Zock JP, Kromhout H, et al. Exposure to substances in the workplace and new onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet*. 2007; 370: 336-41.
8. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur Respir J*. 2012; 39: 529-45.
9. Dykewicz MS. Occupational asthma: current concepts in pathogenesis, diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123 (3): 519-28.
10. Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri LM. Occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172: 280-305.
11. Andersson E, Olin AC, Hagberg S, et al. Adult-onset asthma and wheeze among irritant-exposed bleaching workers. *Am J Ind Med*. 2003; 43: 532-8.
12. Quirce S, Gala G, Pérez-Camo I, et al. Irritant-induced asthma: clinical and functional aspects. *J Asthma*. 2000; 37: 267-74.
13. Henneberg PK, Redlich CA, Callahan DB, et al. An official American Thoracic Society Statement: work-exacerbated asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184: 368-78.
14. Disponible en: [www.asmanet.com](http://www.asmanet.com)
15. Disponible en: [www.asthme.csst.qc.ca](http://www.asthme.csst.qc.ca)
16. Disponible en: [www.worldallergy.org/professional/allergicdiseasecenter/occupationalallergens/index.shtml](http://www.worldallergy.org/professional/allergicdiseasecenter/occupationalallergens/index.shtml)
17. Lemiere C, Chaboillez S, Malo JL, et al. Changes in sputum cell counts after exposure to occupational agents: what do they mean? *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107: 1063-8.
18. Taylor AJ. Respiratory irritants encountered at work. *Thorax*. 1996; 51: 541-5.
19. Gautrin D, Boulet LP, Boulet M, et al. Is reactive airways dysfunction syndrome a variant of occupational asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 1994; 93: 12-22.
20. Martin JG, Campbell HR, Iijima H, et al. Chlorine induced injury to the airways in mice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168: 568-74.
21. Newman-Taylor A. Asthma and work k: The Colt Lecture, delivered at the Ninth International Symposium on Inhaled Particles, Cambridge, September 2001. *Ann Occup Hyg*. 2002; 46: 563-74.
22. Mapp CE. What is the role of genetics in occupational asthma? *Eur Respir J*. 2009; 33: 459-60.
23. Mapp CE. Genetics and the occupational environment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005; 5: 113-8.
24. Karjalainen A, Martikainen R, Klaukka T, et al. Risk of asthma among Finnish patients with occupational rhinitis. *Chest*. 2003; 123: 283-8.
25. Siracusa A, Marabini A, Folletti I, et al. Smoking and occupational asthma. *Clin Exp Allergy*. 2006; 36: 577-84.
26. Venables KM, Dally MB, Nunn AJ, et al. Smoking and occupational allergy in workers in a platinum refinery. *BMJ*. 1989; 299: 939-42.
27. Venables KM, Topping MD, Howe W, et al. Interaction of smoking and atopy in producing specific IgE antibody against a hapten protein conjugate. *BMJ*. 1985; 290: 201-4.

28. Mendonca EM, Algranti E, Freitas JB, 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.
29. ElZiein M, Malo JL, Infante Rivard C, et al. Prevalence and association of welding related systemic and respiratory symptoms in welders. *Occup Environ Med.* 2003; 60: 655-61.
30. Chan-Yeung M, Brooks S, Albert M, et al. Assessment of asthma in the workplace. *Chest.* 1995; 108: 1084-117.
31. Leroyer C, Perfetti L, Trudeau C, et al. 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.
32. Anees W, Gannon PF, Huggins V, et al. Effect of peak expiratory flow data quantity on diagnostic sensitivity and specificity in occupational asthma. *Eur Respir J.* 2004; 23: 730-4.
33. Moscato G, Godnic-Cvar J, Maestrelli P, et al. Statement on self-monitoring of peak expiratory flow in the investigation of occupational asthma. *Allergy.* 1995; 50: 711-7.
34. Liss GM, Tarlo SM. Peak expiratory flow rates in possible occupational asthma. *Chest.* 1991; 100: 1480.
35. Chan-Yeung M, Malo JL. Occupational asthma. *N England J Med.* 1995; 333: 107-12.
36. Cote J, Kennedy S, Cha-Yeung M. Sensitivity and specificity of PC20 and peak expiratory flow rate in cedar asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1990; 85: 592-8.
37. Adishes LA, Kharitonov SA, Yates DH, et al. Exhaled and nasal nitric oxide is increased in laboratory animal allergy. *Clin Exp Allergy.* 1998; 28: 876-80.
38. Piipari R, Piirila P, Keskinen H, et al. Exhaled nitric oxide in specific challenge tests in occupational asthma. *Eur Respir J.* 2002; 20: 1532-7.
39. Vandenplas O, Malo JL. Inhalation challenges with agents causing occupational asthma. *Eur Respir J.* 1997; 10: 2612-29.
40. Pepys J, Pickering CAC, Loudon HWG. Asthma due to inhaled chemical agents piperazine dihydrochloride. *Clin Allergy.* 1972; 2: 189-96.
41. Hammad YY, Rando RJ, Abdel Kader H. Considerations in the design and use of human inhalation challenge delivery systems. *Folia Allergol Immunol Clin.* 1985; 32: 37-44.
42. Vandeplas O, Malo JL, Cartier A, et al. Closed-circuit methodology for inhalation challenge test with isocyanates. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 145: 582-7.
43. Lemiere C, Pelissier S, Tremblay C, et al. Leukotrienes and isocyanate-induced asthma: a pilot study. *Clin Exp Allergy.* 2004; 34: 1684-9.
44. Sastre J, Fernández-Nieto M, Novalbos A, et al. Need of monitoring non-specific bronchial hyperresponsiveness before and after Isocyanate inhalation challenge. *Chest.* 2003; 123: 1276-9.
45. GEMA 2009. Guía Española para el Manejo del Asma. *Arch Bronconeumol.* 2009; 45 (7): 2-35.
46. Malo JL, Cartier A, Cote J, et al. Influence of inhaled steroids on recovery from occupational asthma alters cessation of exposure: an 18-month double-blind crossover study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153: 953-60.