

# Asma ocupacional

## Occupational asthma

Jully Mariana Sánchez M., M.D. FCCP.

### RESUMEN

El asma ocupacional es una condición más común de lo que se supone. En algunos países desarrollados esta entidad es la enfermedad respiratoria de origen laboral más frecuente. Esto tiene que alertar a todo clínico debido a que la detección temprana lleva a un mejor manejo y pronóstico del individuo afectado. En esta revisión, se discutirán algunos aspectos en cuanto a su evaluación, tratamiento y prevención.

**Palabras clave:** Asma, ocupacional, revisión, inmunológica, inducida por irritantes, no inmunológica, síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas, asma inducida por irritantes, relacionada con el trabajo.

A pesar que la silicosis y la asbestosis son enfermedades pulmonares comúnmente asociadas con el trabajo, el asma ocupacional ha comenzado a mencionarse en algunos estudios de países desarrollados como la enfermedad respiratoria más frecuente relacionada con exposición laboral. Por ejemplo en el Reino Unido, de acuerdo al trabajo SWORD, se ha estimado que ella representa el 26% de los trastornos pulmonares ocupacionales (1). Esta alta frecuencia implica un alto riesgo de discapacidad y otros efectos de tipo social y financiero que finalmente llevan al compromiso de la calidad de vida del individuo que la padece.

Todo esto explica por qué es importante que se reconozca tempranamente y se preste atención a los síntomas respiratorios relacionados con el trabajo. La herramienta más importante para su detección y diagnóstico es la historia clínica que puede ser soportada objetivamente a través de la monitoría de pico flujo espiratorio, pruebas de función pulmonar y reto de broncoprovocación específica.

### DEFINICIÓN

El asma ocupacional ha sido redefinida en años recientes, pero hasta el momento no hay unanimidad en cuanto a los criterios diagnósticos. Las definiciones dadas por Brooks, Sheppard, Parkes y Newman

### SUMMARY

The occupational asthma is a more common condition than one can suppose. In some developed countries this entity is the most frequent respiratory disease from work origin. This must alert every clinician because an early detection leads to a better handling and a prognosis of the affected individual. In this review, some aspects about its evaluation, treatment and prevention will be discussed.

**Keywords:** Asthma, occupational, review, immunologic, induced by irritants, nonimmunologic, reactive airway dysfunction syndrome, asthma induced by irritants, occupation-related asthma.

Taylor (2-5) daban importancia a que el agente causal de la enfermedad debía ser específico al sitio de trabajo, mientras que Cotes y Steal, Burge; y Chan-Yeung y Malo (6-8), adicionaban a la definición que no solo el agente causal debía ser específico al sitio de trabajo, sino que además este agente debía producir sensibilización. Por esta razón en el texto de Bernstein (9), en consenso entre los editores, se propuso una definición con la suficiente flexibilidad para tener en cuenta mecanismos inmunológicos y no inmunológicos en el asma ocupacional:

*“El asma ocupacional es una enfermedad caracterizada por limitación variable al flujo de aire y/o hiperreactividad bronquial debido a causas y condiciones atribuibles a un ambiente ocupacional particular y no por estímulos encontrados fuera del sitio de trabajo. Dos tipos de asma ocupacional se han diferenciado de acuerdo a si aparece después de un período de latencia:*

*Inmunológica: esta categoría se caracteriza por asma relacionada con el trabajo que aparece después de un período de latencia y que incluye: Asma relacionada con el trabajo causada en la mayoría, por agentes de alto peso molecular y algunos de bajo peso molecular, en las cuales un mecanismo inmunológico mediado por IgE ha sido probado; y asma ocupacional inducida por agentes ocupacionales específicos como el cedro rojo del oeste que*

\*Neumóloga. Instructora. Unidad de Neumología. Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario de San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana.

**Correspondencia:** Jully Mariana Sánchez. Unidad de Neumología. 6 Piso. Hospital Universitario de San Ignacio. Carrera 7 # 40- 62. Bogotá. Colombia.

Teléfono: 571- 5946161 Ext. 2140

Correo electrónico: jumasa8@yahoo.com



*aparece después de un período de latencia pero en el cual no se ha identificado mecanismos inmunológicos mediados por IgE, o no mediados por IgE.*

*No inmunológica: esta clasificación describe el asma inducida por irritantes o síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas, el cual puede ocurrir después de una exposición única o múltiple a irritantes no específicos en altas concentraciones. La activación de asma preexistente o hiperreactividad bronquial por irritantes no tóxicos o estímulos físicos en el sitio de trabajo comúnmente se excluyen de esta definición”.*

La historia de asma previa no excluye la posibilidad de desarrollo de asma ocupacional bajo las condiciones apropiadas en el sitio de trabajo. En este caso hay que diferenciar si el agente es iniciador o provocador de asma. Newman Taylor (10) define a los agentes iniciadores como aquellos que son capaces de inducir asma y causar inflamación de la vía aérea e hiperreactividad bronquial, mientras que los agentes provocadores son aquellos que incitan una respuesta aguda en la vía aérea que es transitoria en individuos con hiperreactividad, pero que no inician asma, ni causan inflamación de la vía aérea, ni incrementan la hiperreactividad.

Otro tipo de entidad caracterizada por la limitación variable de la vía aérea está relacionada con exposición ocupacional a polvos orgánicos como el algodón, lino, yute o sisal. Muchos, pero no todos los expertos en neumología ocupacional consideran que la enfermedad de la vía aérea inducida por polvos orgánicos es un trastorno similar al asma más que asma verdadera debido a la falta de eosinofilia, una menor frecuencia de hiperreactividad bronquial y su tendencia desarrolla bronquitis (definida clínicamente) y limitación crónica al flujo de aire con la exposición crónica (11).

## EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de asma ocupacional en la población general resulta difícil de precisar y los obstáculos para su determinación incluyen:

- Diversas definiciones de asma ocupacional.
- Falta de estudios y seguimiento prospectivo de los casos.
- Diferencias geográficas en la naturaleza de las industrias.

- Diversidad en las prácticas de higiene industrial.
- Variedad de exposiciones y niveles.
- Variabilidad en los sistemas de reporte de casos.

Estudios que han sido realizados de acuerdo con información obtenida de registros en Estados Unidos y Japón sugieren que aproximadamente un 15-20% de todos los casos de asma podrían estar relacionados con la ocupación (12-14). Aunque los datos de Kogevinas (15) dan un porcentaje menor, entre un 5 y 10%, él demostró que el riesgo de asma era mayor en el grupo de granjeros (OR 2.62 [95% IC 1.29-5.35]), pintores (2.34 [1.04- 5.28]), trabajadores de plástico (2.20 [ 0.59-8.29]) y trabajadores de limpieza (1.97 [1.33- 2.92]). Más recientemente, Arif analizó los datos de NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) y encontró que la prevalencia de asma relacionada con el trabajo era 3.7%, siendo las industrias más riesgosas, las relacionadas con entretenimiento, agricultura, silvicultura y pesca (16).

Los resultados de programas de vigilancia han sugerido que el asma ocupacional es probablemente la enfermedad ocupacional pulmonar más común en los países industrializados. El programa SWORD (1) en el Reino Unido, demostró que esta entidad representaba el 26% de todas las enfermedades respiratorias relacionadas con el trabajo y 52% de esos casos provenían de la zona de Columbia Británica, donde hay bastante actividad laboral en relación con el cedro rojo del oeste.

La frecuencia de asma ocupacional variará de acuerdo al tipo de trabajo, aunque dependerá también de las propiedades físico- químicas del agente inhalado, nivel y duración de la exposición, factores individuales y prácticas de higiene industrial. La más alta prevalencia de asma ocupacional ha sido relacionada con la exposición a sales de platino y enzimas proteolíticas usadas en la industria de detergentes, pudiendo alcanzar cifras mayores a un 50% (17- 18).

La incidencia de asma ocupacional ha mostrado diversos valores de acuerdo al método utilizado para procesar la información. En Sudáfrica por ejemplo (19), la notificación de asma es voluntaria entre los médicos, y de acuerdo a los datos obtenidos, se ha estimado que la incidencia anual es de 15.5 casos por millón de gente empleada. En California (20) se requiere la notificación obligatoria de esta enfermedad y se estima que la incidencia es de 25 casos por millón de trabajadores.



Poco se conoce sobre la epidemiología del asma inducida por irritantes. Los datos de SWORD sugieren que menos del 10% de las injurias por inhalación son seguidas por asma ocupacional (21). La exposición a irritantes merece una gran atención por parte de todo el equipo involucrado en el área laboral ya que es una situación que podría prevenir la aparición de nuevos casos de asma ocupacional. Los datos del programa SENSOR (Sentinel Health Notification System for Occupational Risk) en Estados Unidos indican que la exposición a irritantes son reportados tan frecuentemente como la exposición a sensibilizantes como causas de asma de reciente comienzo (22).

## FACTORES DE RIESGO

### Exposición

Las propiedades físico-químicas de las sustancias inhaladas, así como la duración e intensidad de la exposición a ellas y sus condiciones de uso, son elementos claves en el desarrollo de la sensibilización respiratoria. Los estudios de Cullinan, Musk y Juniper han demostrado una relación entre índices de exposición a un agente sensibilizante y síntomas respiratorios relacionados con el trabajo. (23-25). Estudios realizados entre panaderos señalaron que la sensibilización es improbable que ocurra a concentraciones menores a los  $0.5\text{mg}/\text{m}^3$  del agente sensibilizante (26). Además, confirmaron que los síntomas respiratorios relacionados con el trabajo y la respuesta de la vía aérea en relación al polvo total estimado y medido se incrementaba en el momento en que había mayor exposición al agente causal (24). Igualmente, en un estudio de empleados de un hospital expuestos accidentalmente a ácido acético glacial, el riesgo de asma inducida por irritantes se incrementaba con el grado de exposición (27). La importancia de estos hallazgos radica en que se requiere más investigación para determinar si son las concentraciones pico o las promedio las que inducen sensibilización en los sujetos expuestos, y cuales son los rangos de seguridad de exposición para evitarla.

### Atopia

El hecho que solo un porcentaje de trabajadores desarrollan asma ocupacional ha sugerido que ciertos factores individuales los hace más susceptibles a esta entidad como es el caso de la atopia. Se ha

determinado en algunos trabajos que hay una alta prevalencia de atopia (demostrada por pruebas de punción cutánea) entre empleados de laboratorio que tienen alergia a animales y en trabajadores que desarrollan asma por látex (17, 28, 29), es decir en los que están expuestos a agentes de alto peso molecular. Por otro lado, la prevalencia de atopia no está aumentada entre los asmáticos susceptibles a ácido plicáico o isocianatos (30, 31), compuestos de bajo peso molecular.

### Tabaquismo

El tabaquismo ha mostrado que puede incrementar la producción de IgE específica y de asma ocupacional. En diversos estudios de trabajadores expuestos bien sea a anhídrido tetraclorotánico, a ispágula, al grano verde de café o a amonio de hexacloroplatino, una mayor proporción de aquellos con IgE específica eran fumadores (17, 32, 33). El efecto irritante directo del cigarrillo podría permitir que los alérgenos inhalados accedieran más fácilmente a las células inmunocompetentes de la mucosa y contribuir que se desate la secuencia de eventos del asma ocupacional. Contrariamente, otros estudios no han mostrado que el tabaquismo incrementa el riesgo de asma ocupacional en trabajadores expuestos al cedro rojo del oeste o a compuestos de uso común en peluquería (30, 34).

### Asma preexistente

Se podría considerar que el diagnóstico previo de asma predispondría a la población laboral al desarrollo de asma ocupacional, pero esta suposición no ha logrado ser demostrada como lo señalan los estudios de Butcher y Chan- Yeung en trabajadores expuestos a isocianatos o a cedro rojo del oeste (35, 36).

### Sexo

En asma ocupacional, el sexo ha sido considerado como un factor de riesgo mínimo, ya que los grupos de trabajo suelen ser predominantemente masculinos o femeninos (37). En el trabajo de Venables (38) que incluyó empleados de un laboratorio con animales de una compañía farmacéutica, 60% del grupo sintomático eran mujeres comparado con 31% en el grupo sin síntomas. Los síntomas respiratorios relacionados con el trabajo con animales fueron de 16% en mujeres y 7.3% en hombres. Dado que la asociación entre sexo y riesgo de asma ocupacio-



nal no fue formalmente evaluada, las diferencias pudieron deberse al hecho que 41% de las mujeres estaban en la categoría de mayor exposición. Venables en otro estudio encontró que entre trabajadores expuestos a anhídrido tetracloroftálico, la prevalencia de sensibilización a este agente fue similar en ambos sexos (32).

## Edad

No hay evidencia consistente que indique que la edad es un factor de riesgo para asma ocupacional. Meredith mostró un aumento de incidencia de asma ocupacional con incremento de la edad, pero esto bien pudo ser porque este grupo tenía una mayor opción de reportar asma o por un verdadero incremento en el riesgo dado por edad (39).

## Factores propios del área laboral

Otros aspectos que en un momento dado predisponen a un individuo al desarrollo de asma ocupacional tienen que ver con el propio sitio de trabajo y la actitud del empleador y el empleado con respecto a los programas de seguridad, disponibilidad de información referente a los efectos causados por las

sustancias utilizadas en el área laboral y la implementación de medidas efectivas de higiene industrial.

## ETIOLOGÍA

Más de 250 agentes han sido reportados como causales de asma ocupacional, los cuales pueden revisarse más exhaustivamente en las publicaciones de Chan- Yeung (40- 42). La forma más fácil y rápida para evaluar exposición potencial en el sitio de trabajo es considerar 6 grupos de probables etiologías, que de acuerdo a peso molecular o tipo de sustancia se agrupan así (Ver Tabla 1):

- Agentes de alto peso molecular
  - Animales, mariscos, pescados y artrópodos.
  - Maderas, vegetales y plantas.
  - Enzimas y productos farmacéuticos.
- Agentes de bajo peso molecular
  - Químicos.
  - Metales.
- Irritantes
  - Polvos no sensibilizantes, humos y gases.

**Tabla 1.** Algunos ejemplos de agentes etiológicos de asma ocupacional

<b>1. Compuestos de alto peso molecular que causan asma ocupacional</b>	
Agentes	Ocupaciones
Antígenos animales	
Animales de laboratorio	Trabajadores de laboratorio
Pollos	Trabajadores de avícolas
Palomas	Criadores de pájaros
Huevos	Panaderos
Artrópodos	
Acaros de granos	Granjeros, procesadores de granos
Langosta	Trabajadores de laboratorio
Mosca de la fruta	Trabajadores de laboratorio
Abeja de miel	Procesadores de miel
Mariscos y pescados	
Cangrejo	Procesadores de cangrejo
Ostras	Productores de ostras
Camarón	Procesadores de camarón
Trucha	Procesadores de trucha
Maderas, cortezas, plantas y productos vegetales	
Cedro rojo del oeste	Trabajadores de madera, molineros, carpinteros
Cedro blanco del este	Trabajadores de madera



Agentes	Ocupaciones
Roble, caoba Polvo de granos Harinas (Trigo centeno, cebada y soya) Gluten Hoja de tabaco Henna Goma vegetal Enzimas $\alpha$ - Amilasa <i>Bacillus subtilis</i> Extracto pancreático Papaína Pepsina Tripsina Productos farmacéuticos Ampicilina, penicilinas Cefalosporinas Isoniacida Penicilamina Tetraciclina Psyllium Cimetidina Metildopa Hidralazina	Aserraderos, constructores Procesadores de granos Panaderos, trabajadores de molinos Procesadores de comida Manufactura del tabaco Peluqueros Impresores, trabajadores de goma y tapetes.  Panaderos Trabajadores de industrias de detergentes Enfermeras, empleados industria farmacéutica Trabajadores de la industria farmacéutica Trabajadores de la industria farmacéutica Trabajadores de la industria farmacéutica  Trabajadores de la industria farmacéutica Trabajadores de la industria farmacéutica Trabajadores de la industria farmacéutica Trabajadores de la industria farmacéutica Trabajadores de la industria farmacéutica Trabajadores de la industria farmacéutica Trabajadores de la industria farmacéutica Trabajadores de la industria farmacéutica Trabajadores de la industria farmacéutica Trabajadores de la industria farmacéutica

## 2. Compuestos de bajo peso molecular que causan asma ocupacional

Agentes	Ocupaciones
Aminas Etilenaminas Etanolaminas Anhídridos Anhídrido ftálico Anhídrido tetracloroftálico Anhídrido trimetílico Diisocianatos Diisocianato de tolueno Diisocianato de difenilmetano Hexameten- diisocianato Compuestos inestables Colofonía Cloruro de zinc Metales y sales de metales Aluminio Cromo Cobalto Níquel Platino Tungsteno Zinc	Industrias de goma, laca y caucho Soldadores, pintores con aerosol  Pintores, manufactura de plástico Resinas epoxi, manufactura plásticos y electrónicos Pintores y trabajadores con químicos  Manufactura de poliuretano, plásticos, barniz y espuma Manufactura de espuma, fundidores Pintores de aerosol  Electrónica Ensambladores de joyas  Trabajadores de aluminio, cacharrería Industria de electro plata, impresión, curtimbres Trabajos con metales duros, pulidores de diamante Electroplata Refinerías de platino Industria de metales duros Soldadores, cerrajeros



Agentes	Ocupaciones
Otros químicos Cloramina T Cloruro de polivinil Insecticidas organosfosforados Tintas Persulfatos Hexaclorofeno Formaldehído Formaldehído de urea Glutaraldehído Freón Estireno Acrílico Látex	Manufactura de químicos Envolturas de carne Plantas químicas Industria textil, manufactura de tintas Peluqueros Trabajadores de la salud Trabajadores de la salud Manufactura de resinas Técnicos de endoscopia Trabajadores de refrigeración Manufactura de plásticos Industria de plásticos Producción de guantes, trabajadores de la salud

### 3. Irritantes que causan asma ocupacional

Cloro Diesel Humo de fuegos Ácido acético glacial Hidrazina Ácido hidroclicó Sulfuro de hidrógeno Pinturas Perclorotileno Ácido sulfúrico Diisocianato de tolueno Hexafluoruro de uranio Humos de soldadura	Fábricas Trabajadores de vías férreas Fuegos accidentales Derrames accidentales Trabajadores de plantas de poder Limpiadores de piscinas Agricultores Pintores de aerosol Trabajadores de lavanderías en seco Limpieza de hogares Pintores Trabajadores de plantas químicas Soldadores
---	--

(43, 44).

Los agentes etiológicos de asma ocupacional se presentan en diversas formas físicas, lo cual tiene relevancia sobre todo en lo referente al síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas. La injuria aguda puede ser ocasionada por diversos gases irritantes y vapores, de acuerdo a su solubilidad en agua. Los gases altamente

solubles tienden a causar daño faríngeo y laríngeo, asociándose también a quemaduras faciales, irritación ocular, eritema y edema nasal. En contraste, los gases relativamente insolubles en agua rara vez provocan daño sobre la vía aérea superior, pero se asocian con edema pulmonar, bronquiolitis y alveolitis.



**Figura 1.** Definiciones de las formas físicas básicas de sustancias inhaladas relacionadas con el trabajo

<b>AGENTES OCUPACIONALES</b>			
<b>Polvo</b>	<b>Gas</b>	<b>Humo</b>	<b>Vapor</b>
Sólidos suspendidos en el aire	Fase gaseosa de un líquido o un sólido	Partículas de mínimo tamaño producidas en combustión de metales	Estado gaseoso de un líquido o sólido volátil
Grano de soya Pólenes Proteínas de animales Grano verde del café	<i>Soluble:</i> Amonio Cloro Ácido clorhídrico Sulfuro de hidrógeno <i>Insoluble</i> Óxidos de nitrógeno Ozono Fosgeno	Óxido de aluminio Óxidos de cadmio y níquel Sales de platino	Diisocianatos Anhídridos ácidos Formaldehído Aminas epoxi Mercurio

(45)

## FISIOPATOLOGÍA

Los agentes etiológicos del asma ocupacional han sido clasificados de acuerdo a su mecanismo fisiopatológico. En ciertas circunstancias, muchos mecanismos pueden estar implicados, pero sin importar esto, los cambios observados en las vías aéreas son muy similares al asma clásica (46). La mayoría de agentes de alto peso molecular (> 5kDa) inducen asma ocupacional mediados a través de IgE. Estos agentes son principalmente proteínas que actúan como antígenos estimuladores de la IgE. Algunos productos de bajo peso molecular como los ácidos anhídridos, las sales de platino o las sales de persulfato (< 5kDa) pueden actuar como haptenos y estimular la producción de IgE (47-49). Los agentes sensibilizantes inhalados se unen a la IgE específica en la superficie de los mastocitos, basófilos y probablemente macrófagos, eosinófilos y plaquetas. Esta interacción desencadena la cascada de eventos responsables de la activación de las células inflamatorias y de la síntesis y liberación de diversos mediadores. Una vez que la hipersensibilidad se ha desarrollado, la estimulación repetida del agente causal sobre el sistema inmune es clave para el desarrollo del asma, tal como se demostró en el artículo de Block (50) donde los sujetos con mayores niveles de IgE contra el agente específico, tenían un mayor riesgo de desarrollar asma.

Los agentes de bajo peso molecular (<5kDa) no suelen inducir la producción de anticuerpos IgE específicos. Solo 10-20% de los trabajadores sin-

tomáticos expuestos a diisocianatos tienen evidencia de IgE circulante a los conjugados hapténicos (51) y únicamente el 30% de los trabajadores del cedro con asma ocupacional (52) poseen anticuerpos contra el ácido plicátrico, prevalencias no muy diferentes a las de aquellos empleados expuestos sin evidencia de asma.

Recientemente, Anees (53) consideró que existen dos variantes de asma ocupacional ocasionada por agentes de bajo peso molecular que él denominó como eosinofílica y no eosinofílica de acuerdo a recuentos celulares de esputo inducido. Aquellos empleados con variante eosinofílica demostraron un menor VEF<sub>1</sub>, una mayor reversibilidad del VEF<sub>1</sub> tras uso de salbutamol, una menor PD20 a metacolina y un mayor compromiso de la calidad de vida.

Los polimorfismos en las proteínas codificadas por los genes del sistema mayor de histocompatibilidad clase II podrían considerarse determinantes de la especificidad de respuesta a los agentes sensibilizantes. En empleados con exposición a diisocianatos, los alelos de HLA-DQB1\*0503 y DQB1\*0201/0301 están asociados con asma, mientras que los HLA-DQB1\*0501 y DQA1\*0101-DQB1\*0501-DR1 parecen ser protectores (54). Otras asociaciones con proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad han sido descritas en asma inducida por anhídridos ácidos, por sales de platino y por cedro rojo del oeste (55, 56).

Sin importar si el asma ocupacional es inducida por agentes de alto o bajo peso molecular, los lin-



focitos T parecen jugar un papel muy importante en el desarrollo del proceso inflamatorio donde los eosinófilos, mastocitos, células epiteliales y neutrófilos son los efectores principales que llevan a que se produzcan los cambios característicos del asma (contracción del músculo liso, hipersecreción de moco, inflamación de la vía aérea y daño epitelial). Algunos investigadores han considerado hipotéticamente que el asma alérgica está mantenida y orquestada por la persistencia de poblaciones especializadas de linfocitos T de memoria crónicamente activados. Algunos estudios han soportado estos razonamientos como los de Kusaka (57) y Gallagher (58) donde se demostró una proliferación de linfocitos en el torrente sanguíneo tras la estimulación con cobalto, níquel o disocianatos en sujetos sensibilizados. En el asma alérgica no ocupacional, la mayoría de clones de linfocitos T derivados de la mucosa bronquial son CD4<sup>+</sup>, mientras que en el asma inducida por diisocianatos, la mayoría son CD8<sup>+</sup> (59).

En cuanto al asma ocupacional sin latencia, o inducida por irritantes, poco se conoce sobre su fisiopatología. En todo caso, teniendo en cuenta que los síntomas se desarrollan en cuestión de horas, esto no da el suficiente tiempo de desarrollar una respuesta de hipersensibilidad y probablemente los mecanismos de su desarrollo incluyen (11):

- Activación directa de las vías reflejas no adrenérgicas-no colinérgicas.
- Compromiso de la función epitelial, con reducción de la actividad de la endopeptidasa neutral y disminución en la generación del factor relajante derivado del epitelio.
- Alteración de la permeabilidad epitelial con un incremento en la exposición de receptores a irritantes.
- Activación no específica de macrófagos y degranulación de mastocitos.
- Reclutamiento de otras células inflamatorias.

Algunos estudios han mostrado diferencias en la patología del asma inducida por irritantes y el asma ocupacional con latencia. En general, la fibrosis subepitelial es más notoria pudiendo alcanzar un espesor de 30- 40µm con un daño extenso del epitelio, e infiltración mononuclear de la submucosa (60).

## DIAGNÓSTICO

El asma ocupacional debe siempre ser considerada en cada caso de asma de inicio en la edad adulta o de empeoramiento de síntomas en un sujeto previamente conocido como asmático (11, 60-62). Esta entidad se reconoce bien sea porque la gran mayoría de pacientes buscan atención médica debido a que sus síntomas están relacionados con el sitio de trabajo o porque el clínico ha realizado una detallada historia ocupacional.

### Cuadro clínico

Los pacientes con asma ocupacional tendrán síntomas de la misma manera que aquellos que tienen asma de origen no ocupacional como disnea, tos, sibilancias o dolor torácico. La rinoconjuntivitis, manifestada por secreción ocular y nasal, prurito y estornudos puede acompañar los síntomas respiratorios. Algunas veces precede al asma -en casos de exposición a agentes de alto peso molecular- y otras veces se presenta en forma simultánea, -en relación a contacto con agentes de bajo peso molecular- (63). En el asma inducida por sensibilizantes, los síntomas se desarrollarán de meses a años luego del comienzo de la exposición.

### Historia clínica y examen físico

La herramienta clave en el diagnóstico del asma ocupacional es la historia clínica, la cual tendrá como objetivos:

- Generar una lista de trabajos pasados y actuales, haciendo un gran énfasis en aquellos que coincidieron con el inicio de los síntomas respiratorios.
- Estimar la extensión de exposición.
- Establecer la relación trabajo- síntomas.
- Excluir como factores causales o contribuyentes al asma, la exposición a alérgenos en casa o a agentes usados en pasatiempos.
- Obtener datos que puedan sugerir un diagnóstico diferencial (Ver Tabla 2).



**Tabla 2.** Diagnóstico diferencial del Asma Ocupacional

- Aspergilosis broncopulmonar alérgica
- Asma inducida por aspirina
- Granulomatosis alérgica de Churg- Strauss
- EPOC
- Traqueobronquitis
- Bronquiolitis
- Obstrucción de la vía aérea (tumor, cuerpo extraño, estenosis)
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Disfunción de cuerdas vocales (incluyendo la inducida por irritantes)
- Reflujo gastroesofágico
- Neumonitis de hipersensibilidad
- Sarcoidosis
- Síndrome carcionide

(64, 65)

Se prestará una especial atención a aquellos pacientes que son soldadores, ensambladores electrónicos, técnicos de laboratorio, trabajadores de metales, empleados de industrias de plástico, panaderos, procesadores de químicos y pintores de automóviles ya que estas son las poblaciones que presentan las mayores incidencias de asma ocupacional. No solo se debe averiguar por el título del trabajo, sino obtener información acerca de la tarea específica, condiciones del sitio donde se labora, uso de protección respiratoria, tipo de proceso industrial que el empleado realiza, características geográficas y condiciones climáticas.

Todos los pacientes asmáticos deben ser interrogados sobre la relación temporal de síntomas con el trabajo. Comúnmente se ha considerado que el paciente con asma ocupacional empeorará sus síntomas progresivamente durante su jornada laboral y mejorará durante los fines de semana y vacaciones. Esto, sería un ideal, pero no ocurre en la mayoría de los casos por las siguientes razones:

- El agente inductor en el trabajo induce una reacción tardía, con empeoramiento de síntomas en las tardes o en la noche.
- El sujeto reacciona no solo al agente etiológico propio del trabajo sino también a irritantes no específicos encontrados fuera del sitio de trabajo.
- Si un paciente ha estado sintomático y permanece en exposición por un período muy prolongado podría perder el modelo de reversibilidad encontrado fuera del área de trabajo.

En cuanto a los antecedentes, se buscará obtener información sobre historia previa de asma, uso de medicaciones en el pasado y en la actualidad, historia

de hospitalizaciones o de consultas a servicios de urgencias, antecedentes de rinitis alérgica o dermatitis atópica durante la infancia y datos sobre enfermedad cardíaca y gastrointestinal, tabaquismo y exámenes realizados en el pasado.

En el examen físico debe prestarse atención a la valoración de tracto respiratorio superior e inferior, incluyendo la inspección de fosas nasales, orofaringe, palpación de senos paranasales y un examen completo del sistema cardio-respiratorio. La piel debe ser inspeccionada buscando signos sugestivos de dermatitis eczematosa.

## Pruebas de función pulmonar

Aunque es obvio, lo primero que hay que confirmar es el diagnóstico de asma. Para tal fin, el clínico debe soportar los hallazgos de la historia con la espirometría y las pruebas de broncoprovocación no específica. La espirometría puede mostrar hallazgos compatibles con obstrucción reversible al flujo de aire o puede ser normal. La prueba de metacolina servirá para determinar hiperreactividad bronquial no específica y puede realizarse en un día de trabajo y repetirse luego de dos semanas de estar fuera del área laboral para confirmar asma ocupacional. Lemiere considera que muchos sujetos pueden requerir hasta cuatro semanas para mostrar una mejoría significativa (66). Si la mejoría en la prueba ocurre, esto sugerirá que algo en el sitio de trabajo es responsable de la hiperreactividad. Una respuesta negativa reduce la probabilidad de asma ocupacional, pero esto no quiere decir que aquellos que fallaron en responder a la broncoprovocación no específica puedan responder a la prueba de provocación específica con el agente propio del trabajo (67).



**Tabla 3.** Elementos claves para mejorar el valor predictivo de la historia ocupacional en asmáticos

Reconocimiento de trabajos de alto riesgo.  
 Interrogatorio sobre otros empleados que han dejado el trabajo a causa de problemas respiratorios.  
 Reconocimiento del compromiso de otros órganos con manifestaciones sugestivas de rinitis, conjuntivitis, dermatitis o urticaria en aquellos trabajadores expuestos a compuestos de alto peso molecular.  
 Distinción de eventos inusuales en el momento del comienzo de los síntomas, tales como una nueva posición en el sitio de trabajo, uso de un nuevo químico o asociación de una exposición accidental a irritantes.  
 Determinación de falta de respuesta a la terapia convencional del asma.  
 Factores de riesgo como atopia y tabaquismo.

(44)

## Mediciones seriadas de pico flujo espiratorio (PFE)

Los primeros estudios que se realizaron con PFE seriado para el diagnóstico de asma ocupacional fueron hechos por el grupo de Burge (68-70). Este método sólo requiere un medidor de pico flujo que presentará los datos en litros/ minuto.

Las mediciones seriadas de PFE quizás son las más apropiadas como primer paso para evaluar objetivamente asma ocupacional. Esta técnica podría ser usada también para monitorizar los efectos de la reubicación de un empleado, para evaluar los efectos de tratamiento en los trabajadores que aún continúan en exposición y para identificar en algunas ocasiones los agentes causales específicos (71). El método usualmente es autoadministrado y se llevará a cabo luego de entrenamiento sobre uso del medidor de pico flujo y de la forma en que se deben registrar los datos. Los trabajadores deben realizar tres mediciones en cada ocasión y se aceptará la mejor lectura sólo si están en un rango de 20L/min unas de otras. Si este no es el caso, ellos deben repetir el procedimiento. El fin de esto es reducir la probabilidad de error dado por pobres esfuerzos inspiratorios o espiratorios, indicativos de mala técnica. Las lecturas se realizarán cada dos horas desde el momento de levantarse hasta el momento de acostarse. Una mayor frecuencia de mediciones no han mostrado brindar ventaja adicional (68), pero una menor frecuencia si lleva a disminución de la sensibilidad y especificidad de la prueba (72).

El lapso mínimo de tiempo de seguimiento de las mediciones de pico flujo debe ser de dos semanas en las condiciones usuales y de dos más fuera del área de exposición procurándose la realización de las mediciones en horas similares del día mientras

se este en el trabajo o fuera de él. El otro punto importante a recalcar es que el empleado siempre debe usar siempre el mismo medidor de pico flujo, ya que se producen lecturas más reproducibles (73). Además, el uso de medicaciones inhaladas debe continuarse y si se está usando corticoides, éstos deben seguirse sin variar su dosificación.

La interpretación de los datos es más útil cuando se revisan las curvas visualmente que estadísticamente de acuerdo a los resultados de las investigaciones realizadas por Cote y Perrin (74, 75). Recientemente, Reddel publicó una revisión donde hace un llamado de atención en relación a las hojas de registro de las mediciones de pico flujo, tema al que debe prestarse atención sobre todo en el asma ocupacional. Él encontró que variaciones tales como número de días evaluados, rangos de valores de pico flujo, escalas y ángulos determinantes de exacerbación (76). En todo caso, lo más simple es revisar en el registro si existe una disminución en los valores del pico flujo durante la exposición en el trabajo, y posteriormente revisar si hay mejoría fuera de él. La evaluación de las mediciones seriadas de pico flujo han mostrado una especificidad que varía del 77 al 100% y una sensibilidad del 77-87%, que se disminuye cuando se está usando terapia para el asma hasta un 42% (71).

## Laringoscopia

Este método diagnóstico se considerará cuando exista la sospecha de disfunción de cuerdas vocales con el fin de determinar si existe una aducción paradójica de ellas durante el ciclo respiratorio. La causa de este trastorno permanece desconocida, pero ha sido asociada con disfunción psiquiátrica, sexo femenino y empleo en áreas de la salud. Frecuentemente no se tiene en cuenta este diagnóstico diferencial que a veces puede ocurrir concomitante-



mente con asma. El artículo de Perkner (77) describió 11 casos compatibles con disfunción de cuerdas vocales inducida por irritantes durante el trabajo, con síntomas que se presentaron en las primeras 24 horas de exposición a diversos químicos.

## Prueba de broncoprovocación específica

La prueba de broncoprovocación específica se considera como el "gold standard" para el diagnóstico de asma ocupacional (78-80). En el escenario clínico apropiado, con datos de la historia clínica, antecedentes ocupacionales, pruebas de función pulmonar, investigación de exposiciones y mediciones de pico flujo seriadas, el diagnóstico de asma ocupacional puede realizarse sin necesidad de utilizar la broncoprovocación específica.

Las indicaciones para esta prueba serán entonces:

- Investigación de nuevos agentes causales de asma ocupacional.
- Cuando el paciente o empleadores se rehusan a creer que el agente causal en el ambiente de trabajo está produciendo la enfermedad.

La broncoprovocación específica se realiza únicamente en centros especializados y con la suficiente experiencia en la administración de polvos, aerosoles y gases. Debe además de contar con gente experta en el manejo de crisis asmática y resucitación cardiopulmonar.

## Evaluación de la respuesta inmune

Las pruebas inmunológicas en el diagnóstico del asma ocupacional pueden documentar exposición y sensibilización a un agente determinado, pero la relación de causa- efecto sólo puede ser determinada en el contexto de la historia clínica soportada en otra serie de exámenes. Tanto las pruebas cutáneas como las mediciones de niveles de IgE específicas deben reservarse sólo para propósitos de investigación y si éstas son utilizadas en el diagnóstico, se llevarán a cabo en un laboratorio especializado.

## Por qué es importante diagnosticar asma ocupacional?

Las razones para diagnosticar asma ocupacional son muchas y pueden resumirse de la siguiente manera (44, 81):

- La detección de causas ocupacionales de asma puede cambiar el pronóstico clínico del sujeto que la padece.
- La condición puede ser mejorada, o aún curada -siempre y cuando se haya hecho un diagnóstico temprano- cuando se elimina el factor causal en el trabajo.
- Las recomendaciones sobre el actual y futuro trabajo de un individuo pueden afectarse en el momento que se conoce que se ha sensibilizado a un agente específico del lugar de trabajo.
- El asma ocupacional es una enfermedad compensable.
- La falla en diagnosticar y manejar esta entidad puede empeorar el pronóstico clínico del paciente a pesar de manejo médico óptimo.
- El diagnóstico de un caso específico alertará al clínico sobre la posibilidad de otros sujetos afectados en el mismo sitio de trabajo.

## MANEJO

El asma ocupacional es una entidad prevenible, tratable y potencialmente curable. Su manejo está dirigido hacia los aspectos individuales y de salud pública. La principal meta en el tratamiento del asma ocupacional con latencia es evitar exposición adicional al agente causal, ya que esta medida potencialmente curaría la enfermedad. La protección respiratoria no debe considerarse como una opción, ya que aún a muy bajas dosis de exposición al antígeno se puede perpetuar el asma en individuos sensibilizados. En los casos de asma sin período de latencia, los pacientes pueden permanecer en su trabajo, con recomendaciones para modificar el área laboral, como sustitución de sustancias por otras más seguras, aislamiento de procesos, mejoría en ventilación y/o uso de protección respiratoria. Si los síntomas continúan se puede considerar la reubicación laboral del paciente. El tratamiento médico del asma ocupacional seguirá las guías de NAEPP -National Asthma Education and Prevention Program- (82).

El manejo de salud pública es otro punto importante y debe incluir:

- Evaluación médica de otros trabajadores con exposición similar al caso índice.
- Valoración del área de trabajo con un experto en higiene industrial.



- Educación y manejo de otros empleados sobre causas relevantes de asma ocupacional.
- Establecimiento junto al empleador de medidas de control de exposición.
- Implementación de programas de vigilancia.
- Notificación de casos al gobierno.
- Remisión de casos a un neumólogo con experiencia en enfermedad ocupacional respiratoria.

La evaluación para determinar el grado de disfunción ocasionada por el asma ocupacional con el propósito de determinar la discapacidad derivada es una tarea difícil (83). La mayoría de esquemas diseñados para estas determinaciones se basan en criterios sobre las pruebas de función pulmonar, lo cual no es una verdadera representación de una enfermedad que dentro de su definición es de comportamiento variable y ninguna medida es lo suficientemente confiable para calificar la discapacidad. Un trabajador con asma ocupacional ocasionada por una exposición específica deber considerarse discapacitado para realizar el trabajo que ocasiona dicha exposición, aunque algunos individuos que desarrollan un severo compromiso por la enfermedad podrían ser incapaces de laborar en otros ambientes.

## PRONÓSTICO

Diversos factores determinarán el pronóstico del asma ocupacional en un individuo, pero es claro este puede ser adverso en los casos en los cuales existió un largo período entre la aparición de los síntomas respiratorios y el retiro del empleo, la pobre función pulmonar en el momento de la presentación y la presencia de reacciones duales en las pruebas de broncoprovocación. Burge y Chan- Yeung (84, 85) han demostrado una mayor mejoría en la respuesta no específica de la vía aérea en los asmáticos que fueron retirados por completo de la exposición en comparación con aquellos que se les disminuyeron los niveles de contacto con el agente causal del asma ocupacional.

Las razones de la persistencia de síntomas tras el retiro de la exposición causal de la enfermedad no se conocen, pero puede deberse a reacciones cruzadas, contacto con otras sustancias que perpetúan los síntomas, o persistencia de inflamación (86).

## PREVENCIÓN

La prevención del asma ocupacional inducida por sensibilizantes debe enfocarse hacia el sitio de trabajo, con implementación de mejores controles de ventilación, prácticas más seguras de trabajo, sustitución de materiales sensibilizantes por otros no sensibilizantes, monitoría ambiental apropiada y educación a los empleados sobre síntomas tempranos sugestivos de esta enfermedad. En el caso de asma inducida por irritantes, las industrias deben procurar minimizar los riesgos de exposiciones accidentales y disminución de exposiciones crónicas a polvos, humos y gases hasta lo mas mínimo.

## CONCLUSIONES

Aunque establecer el diagnóstico de asma no es difícil, la aproximación diagnóstica de asma ocupacional es mucho más complicada, requiriéndose siempre dar respuesta a cuatro preguntas básicas:

- La historia sugiere asma?
- Qué antecedentes respiratorios están presentes?
- Existe un agente ocupacional potencialmente causal o exacerbador de síntomas?
- Qué exámenes se deben realizar con el fin de demostrar que se trata de un caso de asma ocupacional?

Muchos clínicos no tienden a involucrarse en entidades laborales debido a la falta de conocimiento sobre sus aspectos médico-legales, pero una vez que un caso ha sido identificado se debe proceder a tomar las medidas terapéuticas anotadas y establecer una comunicación interdisciplinaria con el empleador, medicina laboral, organizaciones de salud pública y expertos en higiene industrial.

En Colombia, poco se ha investigado sobre esta entidad potencialmente discapacitante, la cual está incluida en la tabla de enfermedades profesionales de acuerdo al decreto 1832 de 1994. Es tiempo de comenzar a estudiarla desde todos sus aspectos para crear medidas de vigilancia, prevención y protección.



**BIBLIOGRAFÍA**

1. Meredith SK, Taylor VM, McDonald JC. Occupational respiratory disease in the United Kingdom 1.989: A report to the British Thoracic Society and the Society of Occupational Medicine by the SWORD project group. *Br J Ind Med* 1991; 48: 292-298.
2. Brooks SM. Occupational asthma. In: Weiss EB, Segal MS, Stein M, eds. *Bronchial Asthma*. Boston: Little, Brown, 1985: 461- 469.
3. Sheppard D. Occupational asthma and byssinosis. In: Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1988:1.593- 1.605.
4. Parkes WR. *Occupational Lung Disorders*. London: Butterworths, 1982:415-453.
5. Newman Taylor AJ. Occupational asthma. *Thorax* 1980; 35: 241-245.
6. Cotes JE, Steal J. *Work-related lung disorders*. Oxford: Blackwell Scientific Publ., 1987:345- 372.
7. Burge PS. Occupational asthma. In: Barnes P, Rodger IW, Thomson NC, eds. *Asthma: Basic Mechanisms and Clinical Management*. London: Academic Press 1988:465- 482.
8. Chan- Yeung M, Malo JL. Occupational asthma. *Chest* 1987; 81: 130s- 136s.
9. Bernstein IL, Bernstein DI, Chan-Yeung M, Malo JL. Definition and classification of asthma. In: Bernstein IL, Chan- Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, eds. *Asthma in the Workplace*. 2 ed, rev and expanded. New York, NY: Marcel Dekker, 1999:1-3.
10. Newman Taylor AJ. Occupational asthma. In: Barnes PJ, Rodger IW, Thomson NC, eds. *Asthma: Basic Mechanisms and Clinical Management* 3 ed., San Diego: Academic Press; 1998: 529-545.
11. Lombardo L, Balmes JR. Occupational asthma: A review. *Environ Health Perspect* 2000; 108 (Suppl 4): 697-704.
12. Venables KM, Chang- Yeung M. Occupational asthma. *Lancet* 1997; 349: 1.465- 1.469
13. Kobayashi S. Occupational asthma due to inhalation of pharmacological dusts and other chemical agents with some reference to other occupational asthma in Japan. In: Yamamura F, Frick OL, Horiuchi Y, eds. *Allergology: Proceedings of the VIII International Congress of Allergology*, Oct 14-20, 1973: Tokyo, Japan. Amsterdam: Excerpta Medica, 1974; 124- 32.
14. Blanc P. Occupational asthma in a national disability survey. *Chest* 1987; 92: 613- 617.
15. Kogevinas M, Anto JM, Sunyer J, Tobias A, Kromhout H, Burney P, and the European Community Respiratory Health Survey Study Group. Occupational asthma in Europe and other industrialized areas: A population- based survey. *The Lancet* 1999; 353: 1.750- 1.754.
16. Arif AA, Whitehead LW, Delclos GL, Tortolero SR; Lee ES. Prevalence and risk factors of work related asthma by industry among United States workers: Data from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988- 1994). *Occup Environ Med* 2002; 59:505- 511.
17. Venables KM, Dally MB, Nunn AJ, Stevens JF, Stephens R, Farrer N, Hunter JV, Stewart M, Hughes EG, Newman Taylor AJ. Smoking and occupational allergy in workers in a platinum refinery. *Br J Ind Med* 1989; 299: 939- 942.
18. Mitchell CA, Gandevia B. Respiratory symptoms and skin reactivity in workers exposed to proteolytic enzymes in the detergent industry. *Am Rev Respir Dis* 1971; 104: 1- 12.
19. Esterhuizen TM, Hnizdo E, Rees D. Occurrence and causes of occupational asthma in South Africa- results from SORDSA's Occupational Asthma Registry, 1997- 1999. *S Afr Med J* 2001; 91: 509-513.
20. Reinisch F, Harrison RJ, Cussler S, Athanasoulis M, Balmes J, Blanc P, Coneet J. Physicians reports of work related asthma in California, 1993- 1996. *Am J Ind Med* 2001; 39: 72-83.
21. Sallie B, McDonald C. Inhalation accidents reported to the SWORD surveillance project 1990-1993. *Ann Occup Hyg* 1996; 40: 211- 221.
22. Jajosky RA, Harrison R, Flattery J, Chan J, Tumpowsky C, Davis L, Reilly MJ, Rosenmank D, Kalinowski D, Satnbury M. Surveillance of work related asthma in selected US States - California, Massachusetts, Michigan and New Jersey 1993- 1995. *MMWR* 1999; 48: ss-3: 1-20.
23. Cullinan P, Lowson D, Nieuwenhuijsen MJ, Gordon S, Tee RD, Venables KM, McDonald JC, Newman Taylor AJ.. Work related symptoms, sensitization and estimated exposure in workers not previously exposed to laboratory rats. *Occup Environ Med* 1994; 51: 589-592.
24. Musk AW, Venables KM, Crook B. Respiratory symptoms, lung function and sensitization to flour in a British bakery. *Br J Ind Med* 1989; 46: 636- 42.
25. Juniper CP, How MJ, Goodwin BFJ, Kinshott AK. *Bacillus subtilis* enzymes: a seven year clinical, epidemiological and immunological study of an industrial allergen. *J Soc Occup Med* 1977; 27: 3- 12.
26. Heederik D, Newman- Taylor AJ. Occupational asthma in the baking industry. In: Bernstein IL, Chan- Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, eds. *Asthma in the Workplace*. 2 ed, rev and expanded. New York, NY: Marcel Dekker, 1999:1-3.



27. Kern DG. Outbreak of the reactive airways dysfunction syndrome after a spill of glacial acetic acid. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1058- 1064.
28. Slovac AJM, Hill R. Does atopy have any predictive value for laboratory animal allergy? A comparison of different concepts of atopia. *Br J Ind Med* 1987; 44: 129- 132.
29. Lagier F, Vervloest D, Lhermet I, Poyen D, Charpin D. Prevalence of latex allergy in perating room nurses. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 319- 322.
30. Chan- Yeung M, Lam S, Koener S. Clinical features and natural history of occupational asthma due to Western Red cedar (*Thuja plicata*). *Am J Med* 1982; 72: 411- 415.
31. Grammer LC, Harris KE, Malo JL, Cartier A, Patterson R. The use of an immunoassay index for antibodies against isocyanate human protein conjugates and application to human isocyanate disease. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 94-98.
32. 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. *Br Med J* 1985; 290: 201-204.
33. Zettstrom O, Osterman K, McHardo L, Johansson SGO. Another smoking hazard: raised serum IgE concentration and increased risk of occupational allergy. *Br Med J* 1981; 283: 1215-1217.
34. Akpinar- Elci M, Cimrin AH, Elci OC. Prevalence and risk factors of occupational asthma among hairdressers in Turkey. *J Occup Environ Med* 2002; 44: 585- 590.
35. Butcher BT, Jones RN, O'Neill CE, Glindmeyer HW, Diem JE, Dharmarajan V, Weill H, Salvaggio JE. Longitudinal study of workers employed in the manufacture of toluene diisocyanate. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116: 411- 421.
36. Chan Yeung M, Desjardins A. Bronchial Hyperresponsiveness and level of exposure in occupational asthma due to Western Red Cedar (*Thuja plicata*). Serial observations before and after development of symptoms *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1606-1609.
37. Becklake MR. Epidemiology: Prevalence and determinants. In: Bernstein II, Chan- YeungM, Malo JL, Bernstein DI, eds. *Asthma in the workplace*. NewYork: Marcel Dekker, 1993: 29-59.
38. Venables KM, Upton JL, Hawkins ER, Tee RD, Longbottom JL, Newman TaylorAJ. Smoking, atopy and laboratory animal allergy. *Br J Ind Med* 1988; 45: 667- 671.
39. Meredith S. Reported incidence of occupational asthma in the United Kingdom, 1989- 1990. *J Epidemiol Community Health* 1993; 47: 459- 463.
40. Chan- Yeung M. Etiologic agents. *Eur Respir J* 1994; 7: 346- 371.
41. Chan- Yeung M, Malo JL. Compendium I: Table of the major inducers of occupational asthma. In Bernstein II, Chan- Yeung M, Malo JL eds. *Asthma in the Workplace*. New York, Marcel Dekker, 1993; 595-623.
42. Hendrick DJ, Burger PS. Asthma. In: Hendrick DJ, Burge PS, Beckett WS, Churg A eds. *Occupational disorders of the lung. Recognition, management and prevention*. London, W. B. Saunders 2002; 33-91.
43. Newman LS. Occupational Asthma. Diagnosis, management and prevention. *Clin Chest Med* 1995; 16: 621- 636.
44. Blakissoon R. Occupational Asthma. Spectrum of severity and implications for management. In: Szefer SJ, Leung DYM. *Severe Asthma: Pathogenesis and clinical management*. 2nd ed., rev. and expanded. New York: Marcel Dekker; 2001: 389-418.
45. Bardana EJ. Occupational asthma and related respiratory disorders. *Dis Mon* 1995; 61: 141-200.
46. Quirce S, Losada E. Occupational asthma – a Spanish perspective. *Allergy Clin Immunol News* 1995;7: 68-72.
47. Zeis Cr, Patterson R. Acid anhydrides. In: Bernstein II, Chan- Yeun M, Malo JL, Bernstein Di, eds. *Asthma in the wokplace*. New York: Marcel Dekker, 1993: 439-57.
48. Pepys J, Pickering CAC, Hughes Ef. Asthma due to inhaled chemical agents – complex salts of platinum-. *Clin Allergy* 1972; 2: 391-396.
49. Parra F, Igea JM, Quirce S. Occupational asthma in a hairdresser due to persulphate salts. *Allergy* 1992; 47: 656- 60.
50. Block G, Tse KS, Kijek K, Chan H, Chan- Yeung M. Baker's asthma. *Clin Allergy*. 1983; 13: 359- 70.
51. Kestinen H, Tupasela O, Tiikkainen U, Normanden H. Experiences of specific IgE in asthma due to diisocyanates. *Clin Allergy* 1988; 18: 597- 564.
52. Vedal S, Chan Yeung M, Enarson DA, Chan H, Dorken E, Tse K. Plicatic acid- specific IgE and nonspecific bronchial hyperresponsiveness in western red cedar workers. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 1.103-1.109.
53. Anees W, Huggins V, Pavord ID, Robertson AS, Burge PS. Occupational asthma due to low molecular weight agents: eosinophilic and non- eosinophilic variants. *Thorax* 2002; 57: 231- 236.
54. Balboni A, Baricordi OR, Fabbri LM, Gandini E, Ciaccia A, Mapp CE. Association between toluene diisocyanate induced asthma and DQB1 markers: a possible role for aspartic acid at position 57. *Eur Respir J* 1996; 9: 207- 210.
55. Young RP, Barker RD, Pile KD, Cookson OCM, Newman Taylor AF, The association of HLA- DR3 with specific IgE to



- inhaled acid anhydrides. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 219- 221.
56. Lympny PA, Haris JM, Dowdeswell R, Cullinan P, du Bois RM, Newman Taylor AJ. Interaction of HLA phenotype and smoking with exposure in sensitisation to complex platinum salts. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155 (4, part2): A135.
57. Kusaka Y, Nakano Y, Shirakawa T, Morimoto K. Lymphocyte transformation with cobalt in hard metal asthma. *Ind Health* 1989; 27: 155- 163.
58. Gallagher JS, Tse CST, Brooks SM, Bernstein IL. Diverse profiles of immunoreactivity in toluene diisocyanate (TDI) asthma. *J Occup Med* 1981; 23: 610- 616.
59. Mestrell P, Del Prete GF, De Carli M, D'Elis MM, Saetta M, Ki Stefano A, Mapp C, Romagnani S, Fabbri L. CD-8 T- cells producing interleukin-5 and interferon- gamma in bronchial mucosa of patients with asthma induced by toluene diisocyanate. *Scan J Work Environ Health* 1994; 20: 376- 381.
60. Mapp CE, Saetta M, Maestrelli P, Fabbri L. Occupational Asthma. *Eur Respir Mon* 1999; 11: 255-285.
61. Chan- Yeung M, Brooks S, Alberts WM, Balmes JR, Barnhart S, Bascom R, Bernstein IL, Grammer LC, Harber P, Malo JL. ACCP Consensus Statement: Assessment of asthma in the workplace. *Chest* 1995; 108: 1084- 1117.
62. Tarlo SM, boulet LP, Cartier A, Cockcroft D, Cote J, Hargreave F, Holness L, Liss G, Malo JI, Chan Yeun M. Canadian Thoracic Society guidelines for occupational asthma. *Can Respir J* 1998; 5: 289- 300.
63. Malo JL, Lemiere C, Desjardins A, Cartier A. Prevalence and intensity of rhinoconjunctivitis in subjects with occupational asthma. *Eur Respir J* 1997; 1:513- 1.515.
64. Bardana EJ. Occupational Asthma. In: Slavin RG, Reisman RE. *Asthma*. Philadelphia: American College of Physicians, 2002: 173-190.
65. Friedman- Jimenez G, Beckett WS, Szeinuck J, Petsonk EL. Clinical Evaluation, management and prevention of work- related asthma. *Am J Ind Med* 2000; 37: 121- 141.
66. Lemiere C, Pizzichinni M, Balkissoon R, Clelland L, Efthimiadis A, O'Shaughnessy D, Dolovich J, Hargreave FE. Diagnosing occupational asthma: use of induced sputum. *Eur Respir J* 1999; 13: 482-488.
67. Hargreave FE, Ramsdale EM, Pugsley SO. Occupational asthma without bronchial hyperresponsiveness. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 513-515.
68. Burge PS, O'Brien IM, Harries MG. Peak flow rate records in the diagnosis of occupational asthma due to colophony. *Thorax* 1979; 34: 308- 316.
69. Burge PS, O'Brien IM, Harries MG. Peak flow rate records in the diagnosis of occupational asthma due to isocyanates. *Thorax* 1979; 34: 317- 323.
70. Burge PS. Single and serial measurement of lung function in the diagnosis of occupational asthma. *Eur J Respir Dis* 1982; 63 (Suppl): 47- 59.
71. Gannon PFG, Burge PS. Serial peak expiratory flow measurement in the diagnosis of occupational asthma. *Eur Respir J* 1997; 10 (Suppl 24):57s- 63s.
72. AneesW, Gannon PF, Huggins V, Pantin CFA, Burge PS. Effect of peak expiratory flow data quantity on diagnostic sensitivity and specificity in occupational asthma. *Eur Respir J* 2004; 23: 730- 734.
73. Dickinson SA, Hitchins DJ, Miller MR. Accuracy of measurement of peak flow with different peak flow meters. *Thorax* 1991; 46: 289P.
74. Cote J, Kennedy S, Chan- Yeung M. Sensitivity and specificity of PC20 and peak expiratory flow rate in cedar asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 592- 598.
75. Perrin B, Lagier F, L'Archeveque J, Cartier A, Boulet LP, Cote J, Malo JL. Occupational asthma: Validity of monitoring of peak expiratory flow rates and non- allergic bronchial responsiveness as compared to specific inhalation challenge. *Eur Respir J* 1992; 5: 40- 48.
76. Reddel HK, Vincent SD, Civitico J. The need for standardisation of peak flow charts. *Thorax* 2005; 60: 164- 167.
77. Perkner JJ, Fennelly KP, Balkissoon R, Bartelson BB, Ruttenber AJ, Wood RP, Newman LS. Irritant- Associated vocal cord dysfunction. *J Occup Env Med* 1998; 40: 136- 143.
78. Chan Yeung M, Lam S. Occupational asthma; state of the art. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 686- 703.
79. Cartier A, Bernstein IL, Burge PS, Cohn JR, Babbri LM, Hargreave FE, Malo JL, McKay RT, Salvaggio JE. Guidelines for bronchoprovocation on the investigation of occupational asthma. Report of the Subcommittee on Bronchoprovocation for Occupational Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84 (5 pt 2): 823- 829.
80. Cartier A, Malo JL. Occupational challenge tests. In: Bernstein IL, Chan Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, eds. *Asthma in the Workplace*. New York: Marcel Dekker, 1993; 215- 247.
81. Schenker MB, Naguwa S. Occupational asthma. In: Gershwin ME and Albertson TE, eds. *Bronchial Asthma. Principles of diagnosis and treatment*, 4<sup>th</sup> ed. Totowa, NJ: Humana Press 2001: 365- 381.
82. National Asthma Education and Prevention Program. 1997. Expert Panel Report II: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. U. S. Department of Health and Human Services, national Heart, Lung and Blood Institute. National Institutes of Health.



83. Chan Yeung M. Evaluation of impairment/ disability in patients with occupational asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 950-951.
84. Burge PS. Single and serial measurements of lung function in the diagnosis of occupational asthma. *Eur Respir Dis* 1982; 63 (Suppl 123): 47s- 59s.
85. Chan Yeung M, MacLean L, Paggiaro PL. Follow-up of 232 patients with occupational asthma caused by western red cedar (*Thuja plicata*). *A Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 792-796.
86. Burge PS. Occupational asthma. In: Clark TJH, Godfrey S, Lee TH, Thomson NC, eds. *Asthma*. London: Arnold 2000: 224- 252.



¡Se puede lograr!