

ASMA OCUPACIONAL

Occupational asthma

María Celeste Borghello, Natalia Dumé

RESUMEN

El asma ocupacional (AO) es la enfermedad laboral más frecuente en los países industrializados y se estima que aproximadamente un 15% del asma del adulto puede ser de origen ocupacional. En los Estados Unidos se estima que el 5-15% de los casos de asma pueden tener un origen relacionado con el trabajo. Según lo evaluado en diferentes estudios, la proporción de casos nuevos de asma en el adulto que se deben a la exposición ocupacional se desconoce por la ausencia de programas efectivos de vigilancia epidemiológica de las enfermedades de trabajo. Las diferencias en el diseño de los estudios epidemiológicos, la definición de AO, el tipo de población y el país donde se realiza el estudio son algunas de las razones de estas discrepancias y de la dificultad de realizar comparaciones. El AO puede desarrollarse tanto por un mecanismo inmunológico como no inmunológico. En su desarrollo influyen el tipo de agente al que está expuesto el individuo, el nivel y modo de exposición y factores genéticos de susceptibilidad. Dado que el tratamiento de elección en el AO es retirar al paciente de la exposición a su ambiente laboral, el número de personas que puede requerir un cambio de trabajo y las consecuencias económicas para la sociedad son considerables así como el impacto social y económico por la incapacidad laboral tanto temporal como permanente que produce. Por dicho motivo, una historia clínica detallada y personalizada de asma en el individuo juega un papel relevante, aportando conocimientos sobre los posibles desencadenantes (aeroalérgenos, irritantes ambientales), visualizando al trabajador in situ o inmerso en su lugar de trabajo y permitiendo comprender las diferentes situaciones suscitadas. Casi todos los agentes que llevan a otras enfermedades ocupacionales respiratorias también pueden causar asma laboral. Por consiguiente, son menos prevalentes los trabajos sin exposición de riesgo, y considerando que se trata de una patología muy frecuente y en incremento en países industrializados, deberían tomarse medidas preventivas eficaces.

Palabras clave: prevalencia de enfermedades alérgicas, rinitis, asma, información polínica, encuestas poblacionales, estudio transversal.

ABSTRACT

Occupational asthma (OA) is the most common occupational disease in industrialized countries and it is estimated that approximately 15% of adult asthma may be of occupational origin. In the United States, it is estimated that 5-15% of asthma cases can have a work-related origin. As evaluated in different studies, the proportion of new cases of asthma in adults that are due to occupational exposure is unknown by the absence of effective epidemiological surveillance programs of occupational diseases. The differences in the design of epidemiological studies, the definition of OA, the type of population and the country where the study is conducted are some of the reasons for these discrepancies and the difficulty of making comparisons. The OA can be developed by an immune mechanism so as not immune. In its development influence the type of agent that is exposed individual, level and mode of exposure and genetic susceptibility factors. Since the treatment of choice in the OA is to remove the patient from exposure to their work environment, the number of people who may require a change of job and economic consequences for society are significant and the social and economic impact of both permanent and temporary incapacity produced. For this reason, a detailed and personalized medical history of asthma in the individual plays an important role, providing insights into possible triggers (airborne allergens, environmental irritants), visualizing the worker in situ or immersed in his workplace and allowing understand the different situations arising. Almost all the agents that lead to other occupational respiratory diseases can also cause occupational asthma. Therefore, works without risk exposure are less prevalent, and considering that this is a very common disease and increasing in industrialized countries, effective preventive measures should be taken.

Keywords: prevalence of allergic diseases, rhinitis, asthma, pollen information, population surveys, cross-sectional study.

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2016;47(1):14-37

El asma ocupacional (AO) es la enfermedad laboral más frecuente en los países industrializados y se estima que aproximadamente un 15% del asma del adulto puede ser de origen ocupacional¹. En los Estados Unidos se estima que el 5-15% de los casos de asma pueden tener un origen relacionado con el trabajo³.

Según lo evaluado en diferentes estudios, la proporción de casos nuevos de asma en el adulto que se deben a la exposición ocupacional se desconoce por la ausencia de progra-

mas efectivos de vigilancia epidemiológica de las enfermedades de trabajo. Las diferencias en el diseño de los estudios epidemiológicos, la definición de AO, el tipo de población y el país donde se realiza el estudio son algunas de las razones de estas discrepancias y de la dificultad de realizar comparaciones.

El AO puede desarrollarse tanto por un mecanismo inmunológico como no inmunológico. En su desarrollo influyen el tipo de agente al que está expuesto el individuo, el nivel y modo de exposición y factores genéticos de susceptibilidad².

Dado que el tratamiento de elección en el AO es retirar al paciente de la exposición a su ambiente laboral, el número de personas que puede requerir un cambio de trabajo y las consecuencias económicas para la sociedad son considerables así como el impacto social y económico por la incapacidad laboral tanto temporal como permanente que produce. Por dicho motivo, una historia clínica detallada y personalizada de asma en el individuo

Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica

Curso Superior de especialistas en Alergia e Inmunología Clínica

Correspondencia: celesteborghello18@hotmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 07/2015 | Aceptado: 12/2015

juega un papel relevante, aportando conocimientos sobre los posibles desencadenantes (aeroalérgenos, irritantes ambientales), visualizando al trabajador *in situ* o inmerso en su lugar de trabajo y permitiendo comprender las diferentes situaciones suscitadas.

Casi todos los agentes que llevan a otras enfermedades ocupacionales respiratorias también pueden causar asma laboral. Por consiguiente, son menos prevalentes los trabajos sin exposición de riesgo, y considerando que se trata de una patología muy frecuente y en incremento en países industrializados, deberían tomarse medidas preventivas eficaces.

INTRODUCCIÓN

Se define al asma laboral como el estrechamiento variable de las vías respiratorias relacionado, de manera causal, con la exposición laboral a polvos, gases, vapores o humos contenidos en el aire. Asimismo se trata de una enfermedad que se distingue por limitación variable del flujo de aire, con hiperreactividad bronquial o sin ella por causa y trastornos atribuibles a un ambiente ocupacional particular y no a los estímulos encontrados fuera del sitio de trabajo^{1,2,4}.

Gran parte de las enfermedades profesionales de naturaleza alérgica son notificadas como enfermedades causadas por agentes químicos (isocianatos, disolventes orgánicos, etc.), no se registra la naturaleza del cuadro que producen (intoxicación, nefropatía o neumopatía) y quedan, por tanto, diluidas en el conjunto de enfermedades por agentes químicos. Se conocen actualmente alrededor de 400 agentes químicos que pueden ser causa de asma ocupacional y continuamente se descubren nuevos productos capaces de producirla.

Según Cebollero et al.⁵, en el ambiente laboral se encuentran agentes inductores e incitadores de esta enfermedad. Los primeros son capaces de producir obstrucción bronquial, hiperreactividad inespecífica e inflamación y los segundos solo obstrucción, salvo que sea una exposición a altas dosis; en este caso se produce un síndrome de disfunción reactiva de la vía aérea (RADS), considerado por otros autores parte del AO al no presentar siempre una reversibilidad completa del cuadro obstructivo².

Los distintos autores, a modo esquemático, realizan una clasificación del AO en función de la existencia o no de un período de latencia en relación con la exposición:

- Con período de latencia: dentro de la cual se incluyen los mecanismos inmunológicos (mediados por IgE y no mediados por IgE).
- Sin período de latencia: dentro de la cual se encuentran los no inmunológicos, por agentes irritantes, también denominados RADS^{2,3}.

La mejor forma de prevenir el AO es disminuir los niveles de concentración de los agentes químicos en las áreas

de trabajo, sin desconocer que un alto porcentaje de trabajadores con AO persiste con síntomas aunque se lo retire de la exposición.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza una revisión bibliográfica, en la que se encuentra gran cantidad de artículos en relación con el asma laboral y/o enfermedades profesionales.

La búsqueda se realiza a partir de artículos publicados en Cochrane Library y PubMed, desde el 13 de julio de 1995 a 31 de enero de 2015, utilizando como palabras claves asma ocupacional, enfermedades respiratorias, enfermedades ocupacionales, enfermedades laborales.

Se encontraron alrededor de 50 artículos, de un total de 97, descartando 47 que no diferían de nuestros objetivos, restricción de idioma (evaluamos artículos en inglés, portugués y castellano) sin restricción de tipos de publicación (capítulos de libros, artículos de revistas, artículos de revista en internet, metaanálisis), a partir de los cuales tomamos de referencia para desarrollar la presente monografía.

FISIOPATOGENIA

Con respecto al mecanismo patogénico, es importante reconocer que el AO no es una enfermedad clínica homogénea, su aparición depende de la procedencia, concentración y tipo de exposición ambiental, de las condiciones de trabajo, factores de higiene industrial y de la respuesta individual de la persona expuesta¹.

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

La atopía es un factor de riesgo para el asma inducida por sustancias de alto peso molecular (APM).

En el fenotipo de los individuos con AO parecen involucrados los genes del complejo principal de histocompatibilidad en el cromosoma 6p, los cuales codifican las moléculas HLA clase II. En el caso de los isocianatos se ha descrito una asociación de esta enfermedad con el alelo HLA-DQBQ0503 y protección en presencia del alelo HLA-DBQ0501. Otros autores reafirman que los alelos HLA de clase II contribuyen a la susceptibilidad individual para padecer asma por sustancias de bajo peso molecular (BPM). En cualquier caso, las asociaciones encontradas no son lo bastante importantes para emitir recomendaciones de carácter preventivo^{1,2}.

Probablemente la sensibilización frente a los alérgenos presentes en el medio laboral esta condicionada, al menos en parte, por ciertos factores genéticos, determinados y restringidos por el genotipo HLA. Se han descrito asociaciones en determinados genotipos HLA y la sensibilización a ciertos alérgenos laborales. Por ejemplo, la alergia a animales de laboratorio se asocia con el HLA B15 y el DR4, mientras que la sensibilización al anhídrido trimetílico se asocia con el HL DR³.

TABLA 1. Agentes causales.

Clase	Agente	Ocupación
Agentes de bajo peso molecular		
Di-isocianatos	Di-isocianato de tolueno, di-isocianato de difenil metano, otros.	Producción de espuma de poliuretano, pintura de automóviles, usuarios de pegamentos.
Polvos de madera	Cedros (ácido plicático), roble, caoba, ébano, otros.	Carpinteros, trabajadores de aserraderos o fábrica de muebles.
Anhídrido	Anhídrido ftálico, anhídrido trimetílico, anhídrido tetracloroftálico, anhídrido maleico.	Usuarios de plásticos o resinas epoxi, o pinturas que los contienen.
Agentes de limpieza y antisépticos	Clorhexidina, glutaraldehído, hexaclorofeno, hipoclorito, compuestos de amonio, cloramina T.	Profesionales de la salud, personal de limpieza.
Fluxes para soldar	Colofonia.	Soldadores de circuitos en la industria electrónica.
Polvos o humos de metales	Vanadio, cromo, cobalto, níquel, cinc, platino, aluminio.	Procesos de soldado, cromado o niquelado; esmaltado en la industria metalmeccánica.
Tintes reactivos	Carmín, negro henna.	Proceso de teñido de pelo o tela.
Pesticidas	Organofosforados.	Agricultura, formulación de plaguicidas.
Acrilatos	Metilmetacrilato.	Usuarios de adhesivos plásticos.
Agentes de alto peso molecular		
Enzimas	Alcalasa, amilasa.	Usuarios de detergentes biológicos, trabajadores de la industria farmacéutica, panaderos.
Alérgenos derivados de animales	Orina de ratas, ratones y otros animales de laboratorio; peros y gatos, vacas; cangrejos.	Técnicos de laboratorio, veterinarios, agricultores y ganaderos.
Antígenos de plantas	Cereales (harina de trigo, cebada), grano de café, tabaco, gomas.	Panaderos, trabajadores de silos o de la industria cervecera.
Látex	Látex.	Profesionales de la salud.

Pérez Padilla A. *Asma ocupacional. Neumología y Cirugía de Tórax* Vol 68(S2):S217-S224. 2009.

AGENTES CAUSALES

Las sustancias de APM capaces de producir sensibilización son proteínas que se comportan como antígenos completos. En contraste con las proteínas alergénicas, los agentes de BPM capaces de producir AO son en general antígenos incompletos (haptenos), que deben unirse a otras molécula para a ser inmunógenos (**Tabla 1**)¹.

FORMA DE EXPOSICIÓN

El grado de exposición parece el mayor determinante en el desarrollo de AO producida por agentes que actúan a través de mecanismos mediados por IgE, como la mayoría de las sustancias de APM, pero también en algunos casos de sustancias de BPM. El riesgo de AO es mayor justo después del primer año de exposición al agente causal y si aparecen síntomas de rinoconjuntivitis antes de los bronquiales¹.

Respecto de agentes como harina y las enzimas de detergentes, el vigor de la exposición es un factor determinante para producir AO. En el caso de individuos que manipulan animales de laboratorio el riesgo de sensibilización no se asoció con aumento de las exposiciones, al producirse un aumento de la IGG4 específica y las citocinas IL-10 y TGF β de manera simultánea con la disminución de los síntomas respiratorios, logrando una desensibilización, desarrollo de tolerancia o ambos^{2,3}.

En relación con la exposición a agentes causales, solo una pequeña proporción desarrolla sensibilización o alergia ocupacional, lo que demuestra una participación de otros factores^{3,4}.

ATOPIA

El AO producido por agentes de alto peso molecular, por exposición a detergentes, animales de laboratorio o por irritantes es más frecuentes en sujetos atópicos⁸.

TABAQUISMO

Los fumadores tienen un mayor riesgo de desarrollar sensibilización y asma frente a sustancias que causan sensibilización mediada por anticuerpos IGE. Esto se debe al efecto irritante del humo del tabaco sobre la mucosa bronquial, lo cual facilita la penetración de los alérgenos, tanto de masa molecular baja como elevada, y su contacto con las células inmunocompetentes de la submucosa. El tabaquismo es más importante que la atopia en la predisposición de las personas a la sensibilización a las sales de platino⁶.

Fisiopatológicamente, puede deberse a^{1,2}:

A. Mecanismo inmunológico:

1. IgE mediado: los agentes de alto peso o bajo peso molecular que se combinan con proteínas transportadoras al inhalarse se unen a la IgE específica de la superficie de los mastocitos y de los basófilos, ocasionando la respuesta inflamatoria típica del asma.
2. No IgE mediado: ocurre con la mayoría de las sustancias de bajo peso molecular. Se debería a un mecanismo de tipo inmunitario pero celular no IgE mediado. Los linfocitos CD4 actuarían como células proinflamatorias secretoras de IL, tal como

TABLA 2. Sustancias y profesiones en relación con AO.

Irritante	Ejemplos	Tipos de trabajos / ambientes
Polvos y vapores químicos	Isocianatos, ácido trimetílico, ácido ftálico.	Fabricantes de colchones de espuma y tapicería, aislantes, materiales para empaquetar, plastificadores, pintura de poliuretano.
Sustancias animales	Polvos de bacterias, caspa, pelo, ácaros, polvos de proteína, insectos pequeños.	Granjas, adiestradores de animales, trabajadores de residencias caninas, jockeys, veterinarios.
Polvo orgánico	Cereales, café, harinas, granos, té.	Molineros panaderos y otros procesadores de alimentos.
Algodón, lino y polvo de cáñamo	Polvo de algodón y la industria textil.	Trabajadores del algodón y de la industria textil.
Metales	Cromo, sulfato de níquel, platino, humos de fundición.	Fabricantes de metales y refinerías.

Pérez Padilla A. Asma ocupacional. *Neumología y Cirugía de Tórax* Vol 68(S2):S217-S224. 2009.

la IL5. Se ha observado un aumento de los linfocitos T activados (que expresan el receptor para la IL2), eosinófilos activados y mastocitos en las biopsias bronquiales de pacientes con AO inducida por agentes de BPM.

B. Mecanismo no inmunológico:

Sin período de latencia, dentro de lo que se incluye el síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas (RADS) y el asma inducido por agentes irritantes:

Mecanismo irritativo o tóxico. Mecanismos implicados en el RADS. Probablemente la lesión epitelial masiva inicial se seguiría de una activación directa de nervios sensitivos que daría lugar a una inflamación neurogénica. Todo esto no sólo induciría cambios en la permeabilidad vascular, sino que también provocaría un aumento de la secreción mucosa celular que contribuiría a la inflamación crónica.

Durante el proceso de recuperación se resolvería la inflamación, con recuperación del epitelio, inhibición de la actividad neuronal y mejora de la integridad vascular. Sin embargo, no siempre se produciría la recuperación *ad integrum*, de modo que persistirían las secuelas de la respuesta inflamatoria en forma de hiperreactividad y obstrucción bronquial¹. En el caso de los isocianatos se produce la deprivación del glutatión intracelular lo que induce la liberación de mediadores tóxicos y elevación del peróxido intracelular. Todo ello puede producir o incrementar la adhesión e infiltración de células inflamatorias al sitio de exposición de los isocianatos. Además del aumento en el número de eosinófilos en el Lavado bronquio alveolar (LBA) también existe un aumento del número de neutrófilos en pacientes sensibilizados a sustancias de bajo peso molecular. Las principales sustancias y profesiones relacionadas con AO se ven reflejadas en la **Tabla 2**.

CLASIFICACIÓN

El concepto más amplio de asma relacionado con el trabajo comprende:

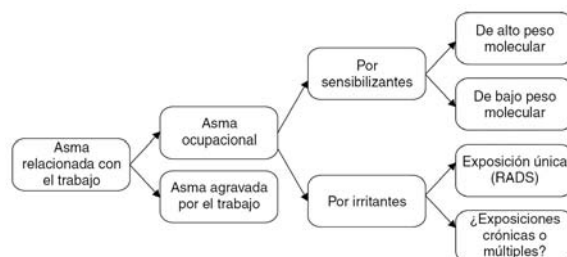


Figura 2. Clasificación del asma relacionada con el trabajo. Pérez Padilla A. Asma ocupacional. *Neumología y Cirugía de Tórax* Vol 68(S2):S217-S224. 2009.

- AO o Asma causada por exposición a agentes específicos en el sitio de trabajo.**
- Asma agravada por el trabajo**, se denomina así a los casos de asma pre existentes o concurrentes que se ven exacerbados por irritantes o estímulos físicos laborales o el ejercicio asociado al trabajo pero que no es causado por el trabajo (**Figura 2**).

OTRA CLASIFICACIÓN

- AO inmunológica o por hipersensibilidad.** Requiere un tiempo para que se produzca la sensibilización al agente causal y, por tanto, existe un período de latencia entre la exposición y la aparición de síntomas. Según el tipo de sustancias que la causen, se distinguen:
 - AO inmunológica causada por sustancias de alto peso molecular (APM).** Habitualmente es trascendental la intervención de un mecanismo inmunológico mediado por inmunoglobulina IgE.
 - AO inmunológica causada por sustancias de bajo peso molecular (BPM).** En general no interviene de modo patente un mecanismo inmunológico mediado por IgE.
- AO no inmunológica o por irritantes.** Es aquella causada por un mecanismo irritante o tóxico. Se distinguen dos tipos:
 - Síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas (RADS).** Descrito en 1985 por Brooks et

al., está causado por exposición única o múltiple a altas dosis de un irritante, su inicio se relaciona con una única exposición. Se denomina también AO sin período de latencia, ya que los síntomas no aparecen más allá de las 24 hs posteriores a la exposición⁹⁻¹¹.

En el año 1985 se establecieron los siguientes *criterios diagnósticos*:

- Ausencia de enfermedad respiratoria previa
- Comienzo de los síntomas tras una exposición única, accidental.
- El agente causante es la exposición a elevadas concentraciones de un gas, un humo o un vapor con propiedades irritantes.
- Los síntomas comienzan dentro de las 24 hs siguientes a la exposición y persisten durante un mínimo de 3 meses.
- Síntomas de broncoespasmo: tos, disnea y sibilancias.
- Posible obstrucción bronquial en las pruebas de función pulmonar.
- Prueba de provocación bronquial con metacolina positiva.
- Se han descartado otras enfermedades pulmonares.

Posteriormente el autor describió dos tipos de presentación clínica del asma por irritantes: el asma de comienzo súbito análogo al RADS y otro de comienzo no tan súbito, donde la exposición a la sustancia irritativa implicada no es masiva, su duración es mayor de 24 hs y el comienzo de los síntomas de asma se verifica de forma más lenta y progresiva.

- b. **AO causada por dosis bajas de irritantes.** Se produce después de repetidos contactos con dosis bajas de agente causal. Esta entidad está aún en discusión.
3. **Otras variantes de AO.** Se agrupan en este apartado AO con características especiales o distintivas:
- a. **Síndromes asmátiformes** (*asthma-like disorders* en la bibliografía anglosajona). Se deben a la exposición a polvo vegetal (grano, algodón y otras fibras textiles) y también a polvo de animales confinados¹. Esta variante presenta en ocasiones algunos hechos diferenciales: hay síntomas sistémicos, la gravedad de los síntomas disminuye a lo largo de la semana, los cambios de los flujos espiratorios con la exposición son menos pronunciados, la hiperreactividad bronquial no es un hecho tan destacado ni persistente y existe inflamación neutrofilica de la vía aérea.
- Son cada vez más numerosas las sustancias capaces de producir reacciones alérgicas en el medio laboral o producir cierto grado de sensibilización en el trabajador.

- b. **Bisinosis.** La bisinosis¹⁰ se presenta en trabajadores de la industria textil expuestos al polvo de algodón, lino, etc. Aunque no está completamente claro, el principal agente responsable de la bisinosis son las concentraciones elevadas de endotoxinas de los bacilos Gram negativos presentes en el aire. La bisinosis en su forma clásica se caracteriza por la aparición, generalmente tras más de 10 años de exposición, de un cuadro clínico con síntomas sistémicos y respiratorios. Fiebre, astenia, anorexia, opresión torácica, disnea y tos son características en el primer día de la semana de trabajo (tras una ausencia en las instalaciones textiles de 48 hs). Los síntomas disminuyen durante los siguientes días de trabajo a pesar de que la exposición continúa. El comienzo de los síntomas durante el turno de trabajo puede ocurrir al inicio de este (60%) o bien en la segunda mitad del turno (40%). Esta clínica se acompaña de alteraciones en la función pulmonar, tales como:

- Disminución de VEF1 al final de la jornada laboral (en comparación con el valor antes de entrar a trabajar), disminución que es más intensa el primer día de trabajo.
- Existencia de hiperrespuesta bronquial inespecífica.
- Disminución de los valores espirométricos a largo plazo.

Lo más determinante en el diagnóstico es la anamnesis, sobre todo la constatación de la típica aparición o mayor gravedad de los síntomas el primer día laboral de la semana. El diagnóstico de bisinosis no puede excluirse en pacientes que no muestren los cambios agudos o crónicos en la función pulmonar.

- c. **Asma por exposición a polvo de granos de cereales.** Predomina en los trabajadores de los silos, molinos y panaderías, pero también se observa en agricultores. No se conoce la causa específica, pero podría ser un componente del cereal, de hongos parásitos como el tizón o el moho, de saprófitos como *Aspergillus* sp., de organismos como el gorgojo y los ácaros o de bacterias Gram negativas. La prevalencia varía mucho según los autores, a menudo el asma es leve y el sujeto no interrumpe sus tareas. En casi el 50% de los casos las manifestaciones mejoran o desaparecen espontáneamente, lo que podría indicar un proceso de desensibilización.
- d. **Asma en trabajadores de granjas de animales.** Se ha demostrado una mayor frecuencia de asma no atópica en trabajadores de granjas de animales, sobre todo aviarias, de ganado bovi-

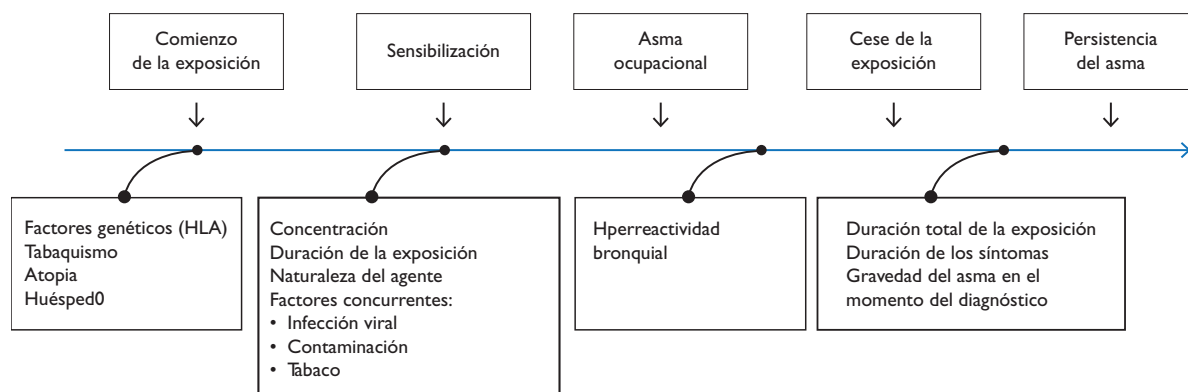


Figura 3. Historia natural del asma ocupacional. Tomado de : Tatato de Alergología. Tomo I. Capítulo 40. Edición Madrid 2007. Págs 711-728.

no y porcino. Este tipo de asma se asocia con la exposición a endotoxinas, esporas fúngicas y amoníaco¹⁰.

- e. **Asma en los productores de aluminio.** Se produce en las fundiciones de aluminio durante su producción a partir de óxido de aluminio, como el corindón, en unidades o cubas electrolíticas. En esta variante, habitualmente no se constata incremento de la hiperreactividad bronquial con la exposición. Diversos mecanismos, inmunológicos y no inmunológicos, pueden estar involucrados en esta variante de AO¹.

HISTORIA NATURAL

Alrededor del 40% de los pacientes con AO tienen síntomas dentro de los 2 años de la exposición; puede haber períodos de latencia más prolongados. En el AO con latencia, cuanto mayor es el grado de exposición a un agente mayor es la prevalencia de asma, estimándose que en un 20% los síntomas se desarrollan después de los 10 años.^{5,10,14}

A menudo en trabajadores expuestos a agentes de alto peso molecular (APM) los síntomas de rinoconjuntivitis preceden a los del asma siendo la atopia un factor de riesgo para la sensibilización a este tipo de sustancias¹². En las sustancias de bajo peso molecular (BPM) la sensibilización se produce en menos tiempo, la relación con atopia no es tan clara como se observa con otras sustancias como ser isocianatos, maderas rojas y anhídridos ácidos, siendo bien reflejada con sales de platino, etilendiamida y dimetil etanolamina¹³. El hábito de fumar, como ya fue mencionado, es un factor de riesgo para sensibilización por sales de platino. Según Chan-Yenung M¹⁴, se vincula al tabaco como factor predisponente en trabajadores con animales de laboratorio y anhídrido tetracloroftálico junto a la atopia.

Otros factores no genéticos que podrían influir en el desarrollo del AO son el ambiente laboral (gases, polvos,

humos, vapores), las condiciones climáticas, uso de drogas, infecciones respiratorias (por ejemplo, infecciones de senos paranasales, las cuales aumentan las crisis y empeoran el asma una vez instalado), la exposición a endotoxinas, la hiperreactividad bronquial y el reflujo gastroesofágico^{12,13}.

La mayoría de los sujetos que desarrollan asma no se recuperan aun años después de haber suspendido la exposición laboral, ya que persiste la hiperreactividad bronquial inespecífica. El pronóstico de dicha patología es mejor si la duración de los síntomas antes del diagnóstico es menor y si la función pulmonar está conservada al momento de detectarla.

Un aspecto importante de la frecuencia de asma laboral es su evolución a través del tiempo. Si bien se ha estudiado un aumento de la frecuencia del asma, en general no se conoce cuál es la tendencia en el asma laboral y tampoco la eficacia de las medidas de prevención establecidas en algunos países. Los aeroalérgenos ocupacionales pueden provocar graves problemas respiratorios. No afectan a todas las personas expuestas, pero las sensibles a ellos pueden presentar asma con muy bajas concentraciones de estos agentes, aunque el contacto sea de forma intermitente. Además, estos síntomas pueden persistir aunque la exposición haya cesado. Desafortunadamente, cambiar el trabajo o el puesto que se ocupa en él no es siempre posible, y no se ha demostrado que el tratamiento farmacológico mejore la evolución natural de la enfermedad. La inmunoterapia específica está muy poco estudiada en el asma ocupacional, pero no así las posibles medidas de control ambiental que se pueden aplicar en estos casos. En la **Figura 3** se representa un esquema de la historia natural del AO.

DIAGNÓSTICO

Para poder establecer el diagnóstico definitivo de Asma Ocupacional, que es en general tardío, es necesario demostrar la existencia de asma bronquial y confirmar la re-

Tabla 3. Aspectos relevantes de la anamnesis.

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

lación del asma con el medio laboral (Tabla 3). Una medida relevante sería el derivar los casos a especialistas oportunamente.

Para ello, nos valemos de los siguientes métodos:

- Historia clínica.
- Pruebas diagnósticas.
- Pruebas de control ambiental-laboral.

HISTORIA CLÍNICA

La historia clínica (HC) es una herramienta para diagnosticar el AO, debe ser detallada y exhaustiva, tiene alta sensibilidad pero baja especificidad, y no todos los afectados reaccionan a la exposición con los agentes causales bajo sospecha.

Los síntomas como crisis de disnea, tos y sibilancias que aparecen o empeoran en el trabajo y mejoran fuera de él es una rasgo característico. Los que aparecen una vez concluida la jornada laboral pueden deberse a una respuesta asmática tardía, frecuentes en pacientes sensibilizados con sustancias de BPM¹⁵.

Es importante realizar un interrogatorio al paciente no sólo por la existencia de síntomas bronquiales, sino también acerca de síntomas oculares, nasales, cutáneos o de vías aéreas superiores. En el caso de las sustancias APM, estos síntomas suelen preceder a la aparición de asma bronquial^{1,10}. Antes del inicio de los síntomas de la enfermedad, existe un intervalo muy variable de tiempo, que va de pocas semanas a varios años. La valoración debe incluir una anamnesis detallada de los diferentes puestos de trabajo y tareas, así como en los distintos procesos de producción en lo que haya estado involucrado el trabajador¹⁵ (Tabla 3).

Puede ser útil realizar una visita de inspección al lugar de trabajo, analizando y comprendiendo mejor los procesos de producción y las posibles exposiciones laborales; tal es el caso de algunas industrias en las cuales los procesos químicos y operativos son complejos y se liberan materiales que pasan absolutamente inadvertidos¹⁰.

Es importante relacionar períodos asintomáticos con falta de exposición y períodos sintomáticos con exposición, suele comprobarse mejoría sintomática durante el fin de semana o en las vacaciones, pero no siempre sucede así; siendo

esta relación más frecuente al inicio del cuadro clínico, ya que a menudo, cuando este progresa, los síntomas se hacen más persistentes y recurrentes, impidiendo que el paciente relacione trabajo y asma. En el caso cedro rojo y los isocianatos, las manifestaciones continúan durante meses o años después del cese de la exposición¹⁶.

En un estudio prospectivo, que determina el valor de la HC en el diagnóstico utilizando un cuestionario clínico aplicado por doce especialistas a 162 pacientes con sospecha de AO, se encontró que el valor predictivo positivo (VPP) de la HC era del 63% mientras que el valor predictivo negativo (VPN) era del 83%, lo que significa que la anamnesis en muchas ocasiones es más útil para descartar el diagnóstico que para confirmarlo¹⁵.

Es útil valerse de los criterios de Brooks, los cuales fueron diseñados para el diagnóstico de la enfermedad, se requieren al menos tres criterios mayores y uno menor.

Criterios mayores:

- Diagnóstico de asma.
- Inicio de síntomas después de entrar al centro de trabajo.
- Asociación de los síntomas con el centro de trabajo.

Criterios menores:

- Agente reconocido como causa.
- Cambios del VEF1 relacionado con el trabajo.
- Pruebas de provocación específica positiva.
- Clara asociación entre los síntomas y la exposición al agente específico.

En cuanto al examen físico en un paciente con sospecha de AO, no difiere de otra patología respiratoria. La clave radica en las pruebas diagnósticas, y el *gold standard* para el AO es el *test* de provocación bronquial específica con antígeno (PBE).

Si solicitamos una radiografía (Rx), los hallazgos son inespecíficos y dependen del tipo de exposición y del estado evolutivo de la enfermedad.

Sin embargo, las observaciones radiológicas son necesarias para excluir o implicar otras condiciones en el diagnóstico diferencial².

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

La relación causal entre un agente y el cuadro se puede confirmar con *tests* inmunológicos, mediciones seriadas del volumen de espiración forzada, niveles de flujo espiratorio máximo, respuesta bronquial inespecífica, eosinófilos en el esputo, y *test* específicos de provocación bronquial en el lugar de trabajo o en laboratorio. Ninguno de los *tests* inespecíficos por sí solo es comparable al *test* de provocación bronquial, por lo cual el método diagnóstico debería combinar ambos. La determinación de eosinófilos en esputo es un método prometedor, habiéndose determinado que un incremento superior al 3% en este valor predice el desarrollo de asma en exposiciones posteriores con una sensibi-

lidad de 67% y una especificidad de 97%⁵. La determinación de la fracción de óxido nítrico exhalado ha demostrado también utilidad como examen complementario.

Demostrar que el paciente está sensibilizado a un agente que se encuentra en el lugar de trabajo es una tarea laboriosa. Un método podría ser mediante la detección de anticuerpos específicos tipo IgE (y a veces IgG) por medio de técnicas *in vivo* e *in vitro*:

1. Técnicas *in vivo*. Testificación cutánea (*prick test*). Se requiere que el posible alérgeno esté preparado de forma estandarizada y estable con una composición, potencia y estabilidad conocidas. Notar que los alérgenos de bajo peso molecular suelen comportarse como haptenos, y para hacer las pruebas será necesario asociarlos a un *carrier* tipo albúmina sérica humana. El AO es más frecuente en pacientes atópicos, por lo que en todos los pacientes debería realizarse una testificación con los aeroalérgenos habituales para definir si posee estado atópico. Tienen la ventaja de ser pruebas rápidas, relativamente baratas y bastante sencillas de realizar, con sensibilidad del 80,6% y especificidad del 59,6% en sustancias de alto peso molecular, y es más baja con aquellas de bajo peso molecular⁵.

Como una desventaja del procedimiento se asocia la difícil interpretación, dado que aún hoy existen numerosos agentes, sobre todo de BPM, para los que las pruebas son negativas, bien porque no actúan por un mecanismo IgE como por su preparación inadecuada o incluso por desconocimiento del verdadero agente responsable.

Cuando la técnica de *prick* es negativa, se procede a realizar una intradermorreacción (ID) con controles positivos y negativos con concentraciones entre 100 y 1000 veces menor que la utilizada en el *prick*. Esta técnica, al ser más sensible, puede asociarse a reacciones sistémicas.

La ID es más sensible y menos específica que el *prick*, su interpretación es más difícil y presenta más falsos positivos, lo que condiciona un peor VPP⁵.

2. Técnicas *in vitro*. Son útiles cuando no se pueden retirar fármacos que interfieren con las pruebas cutáneas, sea por afección cutánea o cuando se trate de productos tóxicos o irritantes.

Sin embargo, una IgE total elevada sugiere sensibilización a un antígeno no detectado o posibilidad de otra enfermedad pulmonar. Actualmente se dispone de diferentes técnicas para determinar IgE específica: ELISA, REIA, técnica de liberación histamina de basófilo. En el caso de medición por inmuno-CAP, tiene una sensibilidad de 73% y especificidad de 79% para agentes de alto peso molecular².

Las limitaciones son similares a los *tests* cutáneos (antígenos no conocidos o que actúan por mecanismos no inmunológicos), y son en general menos sensibles que estos.

Para la confirmación de la relación causal entre asma y uno o varios agentes ocupacionales se requieren de estudios como:

3. Test de provocación bronquial específica con antígeno (PBE). Consiste en la inhalación del agente sospechoso a dosis bajas y progresivamente crecientes sin sobrepasar la concentración irritante. Esta prueba debe realizarse en forma controlada en un laboratorio especializado o bien puede efectuarse en el lugar de trabajo exponiendo al paciente durante un período de tiempo de duración creciente⁵.

Los pacientes deben estar asintomáticos, con una función pulmonar estable, sin fluctuación espontánea del VEF1 superior al 10% y su valor basal debe ser mayor al 70%^{1,5}.

A pesar de que la PBE se considera la prueba de referencia en el diagnóstico de AO, puede también dar lugar a resultados falsos positivos (asma inestable, concentración irritante) y falsos negativos (agente incorrecto, concentración inadecuada, largo período sin exposición). La sensibilidad de esta prueba puede mejorarse realizando una prueba de hiperreactividad bronquial (HRB) con metacolina o histamina el día antes y el siguiente a la PBE⁵.

El objetivo de la PBE es confirmar la existencia de broncoconstricción y/o la aparición o el aumento de la HRB y tiene las siguientes indicaciones:

- Estudio de paciente expuesto a un agente todavía no reconocido como agente causal de asma ocupacional.
- Determinar causa concreta de asma ocupacional en un paciente expuesto a un ambiente laboral complejo.
- Por razones médico-legales.
- Cuando el diagnóstico no queda claro por historia clínica, pruebas funcionales y serológicas.
- Investigación clínica, con el consentimiento informado del paciente.

No existe un solo método uniformemente estandarizado a causa de las grandes diferencias clínicas, fisicoquímicas y patogénicas entre los agentes. En general, el sistema variará según la naturaleza del mismo: líquido, sólido o gaseoso, volátil, soluble en agua, etc., y también si existe o no un mecanismo inmunológico conocido. El alérgeno se administrará por medio de nebulizadores, inhaladores de polvo seco o cabinas de inhalación. Este último es el ideal por reproducir las condiciones del medio de trabajo, y sobre todo si se trata de agentes en forma de humo, vapores o gases¹.

Es recomendable que este tipo de prueba se realice con personal adecuadamente entrenado y bajo la supervisión del especialista, que será quien realizará la prueba en las condiciones óptimas para el paciente, y dado que no están exentas de riesgo, como por ejemplo reproducir un broncoespasmo grave. Las pruebas de provocación específica son determinantes absolutos de la relación asma-agente sensibilizantes. Técnicamente, consiste en reproducir en cámaras especiales las condiciones y concentraciones del agente laboral sospechado y someter al paciente a una prueba en estas condiciones, evaluando varias veces por día su estado funcional res-

piratorio. Son sumamente complejas en la práctica por lo cual se reservan exclusivamente para circunstancias muy especiales.

Precauciones a considerar: es aconsejable que la PBE se realice siempre a la misma hora, con preferencia entre las 8-10 hs de la mañana a fin de respetar la posible influencia del ritmo circadiano y detectar las posibles reacciones tardías pasadas las 4 u 8 hs. De ser posible, el paciente debe estar internado o saber su localización, estar asintomático, con una auscultación pulmonar normal y con una función pulmonar normalizada, sin medicación agonistas B2 inhaladas y teofilinas, sin haber padecido episodios infecciosos de vías respiratorias superiores ni inferiores durante al menos las 6 semanas previas a realizar dicha prueba. El paciente, además, debe haber estado fuera del ambiente laboral al menos 2 semanas antes de la provocación¹.

4. Medición seriada del pico-flujo espiratorio (PEF). El seguimiento del PEF durante periodos de trabajo y de baja laboral es un método frecuentemente utilizado en el diagnóstico del AO que tiene buena sensibilidad y especificidad. Se realiza por medio de un medidor de pico-flujo, pidiendo al paciente que haga tres registros cada 2 horas aproximadamente, apuntando el mejor de ellos, desde que se levanta hasta que se acuesta, durante 2 o 3 semanas en el trabajo y durante otras 2 o 3 semanas fuera de él, incluyendo siempre los fines de semana. Para facilitar el trabajo al paciente, se admite reducir el número de lecturas diarias a unas 4 o 6^{1,5,10}.

La duración del estudio no está claramente establecida, aunque se sugiere que se registre el PEF durante al menos 2 semanas mientras el sujeto está trabajando y también un mínimo de 10-14 días cuando se encuentra fuera del trabajo¹⁰. Esto se debe a que, en ocasiones, el PEF no disminuye significativamente hasta después de varios días de trabajo, especialmente si el sujeto ha permanecido fuera del medio laboral durante un período de tiempo largo. Se ha sugerido que la medición de cuatro veces al día tiene la misma sensibilidad y especificidad que la obtención del PEF cada 2 hs. El uso de medicamentos no debe cambiarse durante todo el período de seguimiento, ya que los resultados pueden ser difíciles de interpretar si el tratamiento se modifica¹⁷.

La valoración se efectuará de la siguiente manera: se considera el registro como sugestivo de asma cuando existe una variación diaria entre la mejor y peor medición de un 20%, y será un registro típico de asma ocupacional en el caso de observarse un empeoramiento en los días de trabajo, con mejoría los días de fiesta, fines de semana o vacaciones.

Este método también tiene inconvenientes y limitaciones, requiriendo¹⁵:

- Cooperación de los pacientes, tiempo y esfuerzo.
- Puede haber manipulación y falsificación de resultados, ya que la monitorización se realiza íntegramente por el paciente.

- Los resultados pueden ser pocos valorables cuando la exposición se produce en forma intermitente.
- Un resultado positivo confirma la relación entre el asma y la exposición laboral, pero no identifica al agente causante.
- Imposibilidad de realizar esta prueba en pacientes analfabetos.

5. Medición de la función pulmonar mediante espirometría. Es la prueba de primera línea, dado que permite establecer la existencia de obstrucción bronquial y hacer diagnóstico diferencial con enfermedades como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Al igual que entre pacientes asmáticos, la espirometría puede ser normal, por lo que frecuentemente debe ser complementada con otras pruebas¹⁸.

El asma bronquial se define principalmente por la presencia de:

- a. Reversibilidad de la obstrucción bronquial.
- b. Hiperreactividad bronquial.
- c. Variabilidad diurna aumentada del pico máximo de flujo espiratorio (PEFR).

a. **Reversibilidad de la obstrucción bronquial** (prueba broncodilatadora). Un incremento de, al menos, 20% del VEF1 o del VEMS tras la inhalación de un broncodilatador confirma el diagnóstico de asma.

b. **Hiperreactividad bronquial:**

Pruebas de provocación bronquial inespecíficas.

Entre pacientes con asma ocupacional existe una reactividad bronquial incrementada debida al agente causal. Esta hiperreactividad persiste por al menos 1 o 2 días en casos de asma ocupacional leve y puede persistir por años cuando la enfermedad está establecida. La medición posterior a una jornada laboral ofrece evidencia objetiva de una causa ocupacional en casos de obstrucción bronquial. Al emplear esta prueba, una caída en dos duplicaciones de dosis de metacolina (16 a 4 mg/ml, por ejemplo) capaz de causar la respuesta bronquial obstructiva es considerada clínicamente significativa¹⁸. La ausencia de hiperreactividad bronquial virtualmente excluye al asma ocupacional.

Esta prueba se utiliza en paralelo junto a la monitorización del PEF cuando se sospecha una posible falsificación de los resultados de este último.

Prueba de provocación con metacolina. Utilizada con el fin de determinar existencia de hiperreactividad bronquial, se considera positiva si el VEF1 cae al menos un 20% del basal tras ser expuesto a una dosis de metacolina inhalada de 4 mg/ml o menos. Entre 4 y 16 mg/ml se considera hiperreactividad bronquial límite¹⁸. Su sensibilidad es de 73% y su especificidad de 99%².

- c. **Variabilidad diurna aumentada del PEFR** (mediciones seriadas del pico flujo máximo espiratorio). Permite el estudio diario de los flujos espiratorios, principalmente del PEFR, en la que podemos corroborar como los flujos son más bajos por la mañana, aumentando a lo largo del día. Una variación diurna media de más de 20% es considerada indicativa de asma activo, manifestando una hiperreactividad bronquial¹⁰.

En la **Tabla 4** se muestra un algoritmo diagnóstico.

6. Estudio de marcadores de la inflamación. La inflamación puede evaluarse en pacientes con AO mediante la obtención de biopsias bronquiales mediante fibrobroncoscopia. Sin embargo, a pesar de tener una alta rentabilidad, se trata de una técnica invasiva que no puede aplicarse de forma sistemática a estos pacientes. Hoy día existen métodos no invasivos para evaluar la inflamación bronquial que son relativamente fáciles de realizar, con un costo asumible y buena reproducibilidad, y que en general no presentan complicaciones para el paciente.

Entre estos métodos se encuentran el esputo inducido, el aire exhalado y la medida del óxido nítrico (NO).

Si bien inicialmente estos métodos se utilizaban con fines de investigación, cada vez adquieren más relevancia en la práctica clínica.

7. Esputo inducido. La inducción del esputo es una técnica segura que puede aplicarse sin complicaciones en la práctica diaria. Mediante esta técnica se obtienen muestras de esputo que están compuestas por células y productos celulares y extracelulares. El método para la inducción del esputo más ampliamente utilizado es el propuesto por Pizzichini¹. Posteriormente, el esputo se procesa en el laboratorio para separar el sedimento celular del líquido sobrenadante. En el sedimento pueden determinarse el recuento total de células y el recuento diferencial (eosinófilos, neutrófilos, linfocitos y macrófagos). En el líquido sobrenadante pueden determinarse distintos mediadores inflamatorios producidos por estas células¹⁹. Varios autores han descrito la utilidad de este tipo de muestras como ayuda en el diagnóstico y en la monitorización del AO.

Datos prospectivos recientes indican que un aumento de eosinófilos en el esputo actuaría como marcador precoz de reactividad bronquial y podría identificar a individuos con posible reacción asmática. Un aumento en el recuento de neutrófilos en el esputo tras la exposición a sustancias BPM puede ser documentado.

En un estudio realizado en Barcelona, España²⁰, se pretendía conocer el perfil de células inflamatorias, cambios en los niveles de LTB₄ y citoquina del perfil Th1/th2 para poder demostrar el perfil inflamatorio en pacientes con sospecha de AO, previo y posterior a la exposición a sustancias de bajo y alto peso molecular.

Las conclusiones afirman que es necesario diferenciar entre pacientes con AO por sustancias de APM y BPM al momento de evaluar la inflamación de la vía aérea. Con sustancias de APM se puede encontrar un aumento en el número de neutrófilos en paralelo al aumento en los eosinófilos, IL10 y disminución en el nivel de LTB₄, no contradiciendo esto el mecanismo IGE mediado. La inflamación por sustancias de BPM pueden resultar en un aumento de la inflamación neutrofílica e IL-8 en pacientes con enfermedad pulmonar basal.

Algunos autores han reportado aumento en el número de eosinófilos en el esputo luego de la exposición a isocianatos, otros han reportado aumento en el número de neutrófilos en paciente expuestos a humos de soldaduras, y otros aumentos de ambos. Estas diferencias pueden ser debido al hecho de que la población incluida en los diferentes trabajos es distinta y las sustancias a las que han sido expuestos los pacientes también.

En el caso de los isocianatos, en este estudio se encontró un aumento del número de eosinófilos, sabiendo que ciertas sustancias de BPM pueden causar reacciones mediadas por IGE.

En relación con los LTB₄, se ha demostrado en varios estudios que en reacciones asmáticas IGE mediadas por alérgenos se produce un aumento en el número de cisteinil leucotrienos (Cys Lt)²⁰. Dado que la producción de LTB₄ y Cys Lt es a través de vías alternativas, la sobreproducción de Cys Lt podría implicar una disminución de LTB₄, aunque esta hipótesis no ha sido demostrada en la inhalación de sustancias específicas, se ha observado en la exacerbación de asma.

8. Óxido nítrico exhalado (NO). Este marcador se relaciona en el asma con el número de eosinófilos y con las concentraciones de proteína eosinofílica catiónica en el esputo³⁶. Lo producen las NO-sintasas tanto de forma constitutiva, para mediar funciones fisiológicas, como de forma inducible en procesos patológicos. Los sistemas de análisis se basan en técnicas de quimioluminiscencia. La concentración de NO se mide en las muestras de aire en partes por billón (ppb) y los equipos calculan la concentración del gas durante un período de tiempo preseleccionado siguiendo las normativas de la *European Respiratory Society* y la *American Thoracic Society*¹.

Algunos autores han planteado la posibilidad de que la elevación de este marcador guarde relación con el mecanismo fisiopatológico por el cual distintos agentes causan AO. En este sentido, se han encontrado concentraciones elevadas de NO en el asma mediada por mecanismos inmunológicos dependientes de la IGE; esta relación es incierta en los pacientes cuya asma está mediada por un mecanismo irritativo no inmunológico. Además, se ha apuntado la posibilidad de que la medición de NO durante las pruebas de pro-

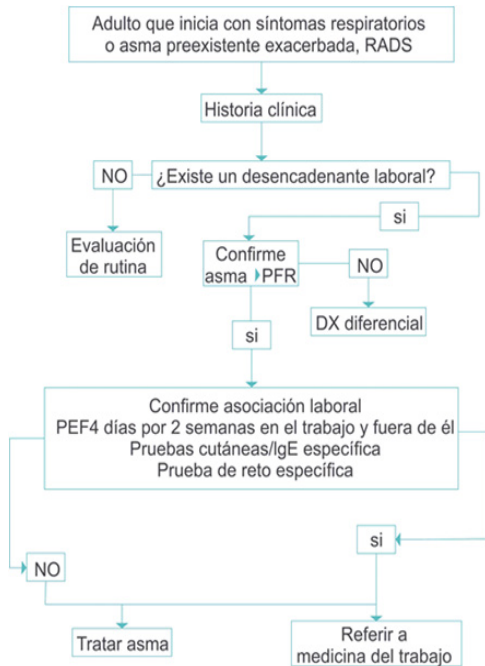


Tabla 4. Algoritmo diagnóstico

vocación bronquial específicas pueda ser de utilidad para establecer la positividad de la prueba independientemente del descenso del VEF1.

Según un estudio publicado en JIACI 2009²¹, la fracción de óxido nítrico exhalado (FENO) es cada vez más utilizada para evaluar la inflamación de las vías respiratorias en el asma. Los niveles de FENO aumentan con la exposición a los alérgenos y disminuye con la administración de la medicación antiinflamatoria. Niveles de FENO elevados se han encontrado 22 hs después de la exposición a látex en trabajadores de la salud sensibilizados, mientras que en pacientes tratados con corticosteroides se ha demostrado que disminuye en cuestión de días.

Se ha utilizado como una medida de resultado en el medioambiente y en intervenciones ocupacionales para detectar los efectos a corto plazo dentro de un intervalo de tiempo. Sin embargo, falta información frente a la sostenibilidad a largo plazo de tales intervenciones con respecto a los cambios en la FENO. Guías actuales recomiendan que los trabajadores con asma laboral eviten completamente la exposición a los agentes casuales, pero esto no siempre es factible en la agricultura, principalmente debido a consideraciones económicas.

Otra opción evaluada en dicho trabajo fue reducir la exposición a dichos alérgenos mediante una intervención educativa de 4 a 6 semanas; luego, el seguimiento de estos pacientes, por un período de 1 año para evaluar la inflamación bronquial al reducir la exposición.

Los pacientes fueron evaluados con FENO, espirometría y cuestionarios. Fueron excluidos los pacientes tabaquistas o con alguna infección aguda del tracto respiratoria. Se realizó una intervención educativa de los pacientes durante 4-5 horas sobre fisiopatología del asma, tratamiento y prevención. Con dicha evaluación se llegó a la conclusión que mediante una intervención educativa se logró disminuir 1 año después la inflamación en agricultores con asma laboral expuestos a productos lácteos y porcinos. Se pudo confirmar lo que trabajos anteriores ya habían mostrado: la disminución en el FENO y los síntomas respiratorios 4-6 semanas después la intervención. La reducción en la exposición, cambios en el comportamiento y un mejor cumplimiento de la medicación puede haber contribuido a la disminución. Hubo dos pacientes en los cuales la reducción del FENO fue significativa y cuando se los interrogó sobre las medidas tomadas, estas incluían cambios en sus hábitos como baños, cambio en la ropa de cama, tiempo de utilización de medidas de aislamiento, etc. En estos pacientes la intervención educativa ha tenido un éxito notable.

Como conclusión de este trabajo, el FENO puede ser utilizado fácil y rápidamente en el campo y debería ser considerado para las evaluaciones de corto y largo plazo en los estudios de intervención para el tratamiento del asma ocupacional.

PRUEBAS DE CONTROL AMBIENTAL-LABORAL

El desarrollo de la sensibilización y el comienzo de la enfermedad se caracteriza por la exposición a elevadas concentraciones del alérgeno. Por ello, el muestreo del aire en el lugar de trabajo y el análisis inmunoquímico son prerequisites para comprender la extensión y dispersión del alérgeno y el planteamiento de las medidas de control ambiental. Desgraciadamente, estas medidas de prevención suelen tomarse cuando se han desarrollado casos de asma. Sin embargo, una vez que el problema se reconoce, la monitorización ambiental de los posibles aeroalérgenos puede mejorar la eficacia de las medidas de prevención y contribuir a mejorar la calidad de vida de los trabajadores.

Desde el punto de vista alergológico, se puede desarrollar una técnica de control ambiental mediante el muestreo del aire, el cual debe realizarse en varios sitios de la planta de trabajo, para establecer, así, los niveles de riesgo y poder compararlo con el nivel máximo tolerado (tabulado) y a su vez interceptar los valores que provocan la sensibilización inicial y los valores que provocan la sintomatología.

Las partículas con diámetro aerodinámico menor de 19 μm son consideradas como "respirables". El depósito de partículas no sólo depende de su tamaño o densidad, ya que hay polvos profesionales constituidos por formas fibrosas y agregados irregulares.

Se debe evaluar a las personas con alto riesgo de exposición para tomar las medidas necesarias de ventilación y filtración

del aire. Para ello existen equipos personales para detectar qué ocupaciones son más peligrosas. Sin embargo, contactos esporádicos y ligeros con el alérgeno pueden ser suficientes y no tienen el mismo significado biológico que la exposición a toxinas. Los filtros expuestos pueden ser conservados durante varios meses a -20°C sin pérdida significativa de alérgeno. Una vez extraídos los alérgenos, lo mejor es conservarlo en un *buffer* al 50% de glicerina y almacenarlo a -20°C .

De todas formas, existen más de 400 alérgenos causantes de asma laboral, que tienen una latencia específica, que se clasifican, como se ha dicho, en bajo y alto peso molecular. El problema radica en los alérgenos de bajo peso, ya que en un 15 a 18% se puede demostrar el mecanismo de IgE y en gran parte actuarían como haptenos que requieren conjugarse con proteínas humanas para producir una respuesta inmune. Ello sin dejar de tener en cuenta la repuesta que se produce en personas no asmáticas que al exponerse a ciertos alérgenos desarrollan el llamado síndrome RADS, ya mencionado, que se presenta en personas sin antecedentes asmáticos tras una o contadas exposiciones a altas concentraciones de sustancias tóxicas (amoníaco, ácidos, humos, SO_2 , cloro) y que se diferencia del asma por criterios histológicos (engrosamiento de la membrana basal y ausencia de eosinófilos), a pesar de que presentan HRB pero con menor reversibilidad a los broncodilatadores que el asma ocupacional. Al ser sustancias de nivel fácilmente detectable, es posible prevenir este síndrome con medias de control ambiental.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

RINITIS OCUPACIONAL

La rinitis puede ser desencadenada por la inhalación de agentes presentes en el puesto de trabajo. Muchas de ellas pueden incluirse en la categoría de rinitis alérgica, puesto que son de mecanismo inmunológico, por sensibilización a diversos alérgenos como a harinas de cereales o enzimas (en los panaderos), polvo de madera (ukola, cedro rojo, iroko), látex, entre otros¹⁰. En ocasiones, el mecanismo es farmacológico o desconocido, tal es el caso de las sustancias de bajo peso molecular del tipo de los disolventes, isocianatos, sales de platino, etc.

BRONQUITIS EOSINOFÍLICA

Enfermedad, descrita por Gibson et al. en el año 1989, que se caracteriza por presencia de tos persistente e inflamación bronquial eosinofílica. A diferencia del asma no presenta obstrucción variable al flujo aéreo ni hiperreactividad bronquial.

Cursa con tos crónica, expectoración, disnea y raramente sibilancias, cuya principal característica es la

presencia de un alto número de eosinófilos en el esputo (mayor o igual al 3%) y la ausencia de obstrucción variable al flujo aéreo y/o hiperrespuesta bronquial. Aparece en individuos de mediana edad, no fumadores generalmente, en los que la prevalencia de atopia semeja a la población general

Se han descrito situaciones de bronquitis eosinofílica relacionadas con la exposición a determinados agentes laborales, tales como látex, harina de trigo, alfa-amilasa fúngica, esporas de champiñones, acrilatos, isocianatos, humo de soldaduras y formaldehído, cloramina y compuestos epoxi²². En estos casos, y en ausencia de una hiperrespuesta bronquial valorable, el diagnóstico se realiza cuando se evidencian cambios significativos y reproducibles en el número de eosinófilos en el esputo relacionados con la exposición laboral.

En el tratamiento juega un papel importante el uso de corticoides inhalatorios, cuya dosis debe ser similar a las empleadas en el tratamiento del asma²³. El tratamiento no solo disminuye drásticamente la eosinofilia sino que también la intensidad y la sensibilidad del reflejo de la tos.

Algunos autores clasifican la bronquitis eosinofílica como una variante de AO; sin embargo, está claro que esta entidad no cumple los criterios de la definición de asma bronquial.

Criterios diagnósticos de bronquitis eosinofílica no asmática, según Brightling CE et al²⁴.

- Tos crónica aislada.
- Eosinofilia en el esputo mayor al 3%.
- Espirometría normal.
- Variabilidad circadiana del PEF menor del 20%.
- PC20 de metacolina o histamina mayor a 16 mg/ml.
- Se han descartado otras enfermedades que cursan con tos.

ASMA AGRAVADA POR EL TRABAJO

Dicho término hace referencia a la situación en que se evidencia un empeoramiento de un asma preexistente como consecuencia de una exposición ambiental al vínculo laboral o bien agravado por él²⁵. Si bien se manifiesta como un aumento de la frecuencia y/o gravedad de los síntomas de asma y/o un aumento de la medicación necesaria para controlar la enfermedad durante los días de trabajo, el diagnóstico debería realizarse constatando cambios en el diámetro bronquial, en el grado de hiperrespuesta bronquial o en el grado de inflamación de la vía aérea en relación con la exposición laboral¹. Algunos autores han propuesto diferenciar entre asma agravada por el trabajo y síntomas de asma agravados por el trabajo. Esta segunda entidad parece mucho más frecuente que la primera, aunque apenas existan publicaciones sobre su patogenia, tratamiento y evolución.

BRONQUIOLITIS

El término bronquiolitis se aplica a diversas enfermedades que cursan con inflamación bronquiolar. La clínica dependerá de la enfermedad de base, aunque en la mayoría de los casos suele haber tos, disnea, tirantez torácica y, en ocasiones, expectoración y/o sibilancias. En cuanto a patología ocupacional se refiere, es importante conocer que la bronquiolitis constrictiva se ha asociado a la inhalación de diferentes agentes del medio laboral como, por ejemplo, el dióxido de nitrógeno, dióxido de azufre, amoníaco o ácido clorhídrico, y más recientemente se ha descrito en trabajadores de una planta de producción de maíz inflado, probablemente debido a la exposición al diacetilo, un componente orgánico usado en su elaboración¹.

La bronquiolitis obliterante (BO) se caracteriza por obstrucción de los bronquiolos como consecuencia de los procesos de reparación tisular tras la lesión del epitelio bronquioalveolar. Hay una variedad, asociada con neumonía organizada donde hay un exudado organizado en alvéolos y pequeños conductos aéreos.

Se han descrito casos en relación con escapes accidentales de dióxido de nitrógeno y azufre, amoníaco y también secundario a la inhalación crónica de polvo inorgánico (asbesto, sílice, talco, cadmio y cobalto)²⁶.

La inhalación de asbesto, óxido de hierro, óxido de aluminio, talco, mica, sílice, silicatos y carbón puede ser causa de bronquiolitis secundaria a inhalación de polvo mineral. Esta entidad se caracteriza por una inflamación de los bronquiolos respiratorios, y ocasionalmente de los conductos y sacos alveolares, que condiciona una obstrucción al flujo aéreo. Es importante destacar que estas alteraciones pueden ocurrir sin que exista un proceso neumoconiótico concomitante.

Por último, recientemente se ha descrito una bronquiolitis linfocítica en trabajadores de la industria del nilón.

El tratamiento depende de la etiología y del contexto. Las formas obstructivas graves de bronquiolitis requieren en general la administración de corticoides e inmunosupresores, aunque su eficacia es limitada²⁷. Los inhibidores específicos de las citocinas proinflamatorias constituyen una alternativa terapéutica prometedora.

NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

La neumonitis por hipersensibilidad es una enfermedad pulmonar de tipo inmunológico que se produce por la inhalación de antígenos, en su mayoría orgánicos, a los que previamente se ha sensibilizado un paciente. Muchos de estos antígenos pueden estar presentes en el medio laboral y ser causa de enfermedad ocupacional. Existen más de 30 agentes capaces de inducir neumonitis por hipersensibilidad, tales como: *Thermoactinomyces*, las proteínas de excrementos de pájaros y *Saccharopolyspora rectivirgula* causan el pulmón del granjero²⁶.

A pesar de su nomenclatura, no es una enfermedad atópica y no se asocia con aumento de eosinófilos ni de IgE.

Es importante diferenciar esta entidad del AO teniendo en cuenta que tanto los agentes causales como los síntomas clínicos pueden, en ocasiones, ser los mismos. Así, es conocido que un porcentaje apreciable de casos con neumonitis por hipersensibilidad presentan sibilancias, hiperreactividad bronquial y radiografía de tórax normal. No obstante, el diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad, a diferencia del asma, se sospechará con un descenso de la capacidad de difusión con o sin restricción funcional, alteración radiológica difusa, linfocitosis en el lavado broncoalveolar, reacciones patológicas granulomatosas y/o una prueba de provocación específica con una respuesta de tipo alveolar positiva¹.

En relación con el tratamiento, además de retirar al paciente de la exposición en su ambiente laboral, durante la fase aguda debe corregirse la hipoxemia y en los casos graves usar corticoides. El efecto beneficioso de los corticoides parece limitarse durante la fase aguda. Un estudio que comparó a pacientes tratados y no tratados a lo largo de 5 años no mostró diferencias significativas entre los dos grupos. Asimismo, en los casos de pulmón de granjero y de cuidador de pájaros, la exposición mantenida al antígeno no conduce a la progresión de la enfermedad.

SÍNDROME DE DISFUNCIÓN DE CUERDAS VOCALES

El síndrome de disfunción de cuerdas vocales se caracteriza por la aducción paradójica de las cuerdas vocales durante el ciclo respiratorio, lo que produce una clínica similar a la obstrucción bronquial¹. El diagnóstico diferencial con el asma es difícil y posiblemente muchos pacientes con disfunción de cuerdas vocales son mal diagnosticados y tratados como si fueran pacientes asmáticos. La enfermedad puede sospecharse si al realizar una espirometría forzada se observa una disminución de la rama inspiratoria de la curva flujo-volumen durante la crisis. El diagnóstico se confirma si mediante técnicas fibroscópicas se observa dicha aducción anómala de las cuerdas vocales durante la inspiración. Recientemente se ha postulado la posibilidad de que determinadas exposiciones laborales, especialmente a agentes irritantes, puedan ser causa de disfunción de cuerdas vocales. Diferenciar este trastorno es importante, ya que el tratamiento es radicalmente diferente del prescrito en el asma. Los pacientes con disfunción de cuerdas vocales pueden beneficiarse del tratamiento logopédico con el fin de adiestrar los músculos que condicionan la disfunción laríngea.

SÍNDROME DE SENSIBILIZACIÓN QUÍMICA MÚLTIPLE^{1,10}

Esta alteración se adquiere tras una exposición tóxica documentada y habitualmente se caracteriza por síntomas recurrentes que afectan a múltiples sistemas orgánicos. Estos

síntomas aparecen en respuesta a exposiciones a compuestos químicos no relacionados entre sí a dosis inferiores a las conocidas como tóxicas en la población general.

Criterios para establecer su diagnóstico

- Los síntomas se reproducen con la exposición química repetida.
- La enfermedad es crónica.
- Un grado bajo de exposición produce el síndrome.
- Los síntomas mejoran o desaparecen cuando los desencadenantes se eliminan.
- Los síntomas ocurren en respuesta a múltiples sustancias no relacionadas químicamente.
- Los síntomas afectan a múltiples sistemas orgánicos.
- La totalidad de los síntomas no se explica por una enfermedad multiorgánica.

Los síntomas que refieren los pacientes son muy variables, si bien los más frecuentes son los neurológicos, digestivos y respiratorios. Suelen relatar tos, disnea, tirantez torácica y dolor preesternal durante la inspiración.

Los agentes más implicados en este síndrome son productos químicos derivados del petróleo, pesticidas, fragancias sintéticas, productos de limpieza, pinturas y detergentes. Al no existir un tratamiento específico para este síndrome, muchos autores abogan por mentalizar al individuo para que realice una vida lo más normal posible, incluyendo la propia actividad laboral que ha podido causar la enfermedad ya que hasta el momento no se ha demostrado que esto conduzca al deterioro de algún órgano específico.

TRATAMIENTO

Durante el período de evaluación y realización de pruebas diagnósticas el paciente debe recibir el tratamiento farmacológico adecuado en función de la gravedad de su asma. Si el asma empeora de forma notoria y fehaciente en el trabajo, el paciente debe ser retirado del área o tarea que le produce el empeoramiento y, una vez cesada la exposición, la situación clínica del asma deberá valorarse nuevamente, evaluando la eventual mejoría.

La gran mayoría de las personas con AO tienen que ser capacitadas para un trabajo con otro empleador en otro campo diferente. En algunos casos la reducción mediante ventilación del ambiente laboral puede permitir a los individuos permanecer en el mismo puesto de trabajo. Por lo general, esto no es posible ya que los pacientes con AO tienden a reaccionar con concentraciones extremadamente bajas de un agente.

Es importante diferenciar entre AO de mecanismo inmunológico de asma por irritante, ya que el manejo en ambos casos difiere. Los individuos con AO por una sustancia sensibilizante deben evitar por completo la exposición a ella incluso a concentraciones mínimas. Esto implica que

el trabajador debe ser reubicado en un área completamente distinta en la misma empresa o tiene que cambiar de empleo o de profesión.

Tras el diagnóstico de AO, la información disponible indica que, desde el punto de vista socioeconómico, se produce un deterioro importante si el empleado abandona el trabajo, ya que el sistema de compensaciones parece insuficiente en los países occidentales. De hecho, luego del diagnóstico 1/3 de los trabajadores no abandona la exposición al agente causal para evitar efectos económicos adversos.

En la práctica diaria, el 45% de las personas entrevistadas por consultorio externo tiene como factor de riesgo el hábito tabáquico, por lo que se infiere que no existe total apego al tratamiento impartido al momento del diagnóstico de la enfermedad. Si bien se denota la necesidad de la remuneración laboral, no se encontraron resultados significativamente positivos frente al cumplimiento estricto del tratamiento instaurado.

El tratamiento farmacológico es similar al de otros pacientes con asma. Deberá prescribirse con base en la gravedad y frecuencia de los síntomas, de acuerdo con la Guía Internacional para el Manejo de Asma.

El retiro de la exposición al irritante-alérgeno resulta en una mejoría clínica, aunque los pacientes pueden seguir requiriendo medicación durante meses a años.

PRONÓSTICO

Podría esperarse que el cese de la exposición al agente responsable del AO se siguiera de una mejoría completa del asma. Este pronóstico favorable solo se observa en algunos pacientes con AO, mientras que en un porcentaje elevado continúan sintomáticos y con hiperreactividad bronquial. La persistencia de la exposición en el trabajo en los pacientes con AO produce un deterioro progresivo de la función respiratoria.

Tampoco hay que olvidar que el AO brinda una excelente oportunidad para realizar medicina preventiva, que debe servir para implantar medidas de control ambiental e higiene industrial dirigidas a disminuir la exposición ambiental en aquellas actividades industriales con mayor riesgo de sensibilización, así como realizar examen pre-ocupacional y desalentar el hábito tabáquico (prevención primaria), y para la detección del asma precozmente, a fin de disminuir su duración y gravedad, o el retiro de la exposición (prevención secundaria). Además deben tomarse todas las medidas terapéuticas y de control ambiental necesarias para la prevenir el deterioro y las complicaciones en los trabajadores que ya hayan desarrollado AO (prevención terciaria)^{10,14}.

Entre las causas plenamente identificadas que impactarían en los costos a nivel general tanto de la prevención como del tratamiento y evolución del asma laboral, están la fal-

ta de adherencia al tratamiento médico y el no seguimiento en la manera correcta de las recomendaciones médicas por parte de los trabajadores enfermos.

INCAPACIDAD LABORAL

Según la OMS, la salud laboral tiene como objetivo "fomentar y mantener el más alto nivel de bienestar físico, mental y social de los trabajadores en todas las profesiones, prevenir todos los daños a la salud de estos por las condiciones de su trabajo, protegerlos en su trabajo contra los riesgos para la salud y colocar y mantener al trabajador en un empleo que convenga a sus aptitudes psicológicas y fisiológicas".

La OMS considera el concepto de salud como: "el estado completo de bienestar físico, psíquico y social, y no solo como ausencia de enfermedad".

La Organización Internacional del Trabajo (OIT) define la "salud laboral" como: "el grado completo de bienestar físico, psíquico y social, y no solo como ausencia de enfermedad de los trabajadores como consecuencia de la protección frente al riesgo".

Los criterios para evaluar la incapacidad respiratoria causada por enfermedades profesionales o secuelas de accidentes de trabajo se basan fundamentalmente en el compromiso funcional.

Los elementos diagnósticos no difieren de cualquier otra patología respiratoria: anamnesis, examen físico, gases en sangre, baciloscopia, radiografías, ecografías, TAC, centellografía, espirometría, endoscopias y biopsias pulmonares, ganglionares, etc.

Los estudios que miden la función sólo tendrán valor si fueron efectuados fuera del período agudo o de reciente reactivación del proceso crónico⁴⁶.

Durante el proceso de su enfermedad, el trabajador con asma laboral, puede estar, desde el punto de vista legal, en las siguientes situaciones:

- *Incapacidad laboral transitoria*, situación en la que el trabajador se encuentra incapacitado temporalmente para trabajar. Suele ser un período de observación mientras está en estudio o a la espera de ser recolocado en otro puesto de trabajo. El período máximo es de 12 meses, prorrogables hasta otros 6 de percepción del subsidio. Los períodos de incapacidad laboral transitoria producidos por la misma enfermedad se suman para el período máximo, aunque se hubieran producido períodos de actividad laboral, siempre que éstos sean inferiores a 6 meses.
- *Incapacidad permanente total para la profesión habitual*, siempre que la persona pueda dedicarse a otra distinta. Esto sucede cuando no se puede recolocar en la empresa al trabajador en un puesto sin exposición al agente causal. La cuantía de la indemnización equivaldría al 55% de la base reguladora.

- *Incapacidad permanente total cualificada*, cuando las circunstancias del beneficiario hagan presumir la dificultad de obtener empleo en una actividad distinta de la habitual anterior. Se puede acceder a ella a partir de los 55 años y la cuantía puede llegar al 75% de la base reguladora.
- *Incapacidad permanente absoluta*, cuando el trabajador estuviera inhabilitado para cualquier profesión u oficio. La cuantía de la prestación sería del 100% de la base reguladora. En el caso del asma laboral, ocurriría si la enfermedad ocasionara síntomas que impidieran la realización de cualquier tarea. En estos casos debería evaluarse al trabajador cuando estuviera estable, con el tratamiento adecuado y al menos después de los 2 años desde el diagnóstico y sin exposición al agente causal, período en el que se asume que se ha llegado a una meta en cuanto a la mejora funcional.

Según Ley N° 24.557, se define como ... "enfermedades del trabajo aquellas originadas por las tareas cumplidas por el trabajador o por las condiciones medioambientales del trabajo, figuran incluidas en el listado de enfermedades laborales que confeccionara y revisara anualmente el Poder Ejecutivo Nacional...". El listado tendrá como fuentes el convenio 121 de la Organización Internacional del Trabajo (OIT) o, tal vez, la lista europea de enfermedades profesionales que dictó la Comunidad Europea el 22 de mayo de 1990⁴⁷.

En el listado enfermedades profesionales, se encuentra el ítem 2.1 *Enfermedades del sistema respiratorio*, dentro del cual está el punto 2.1.7 *Asma causado por agentes sensibilizantes o irritantes reconocidos e inherentes al proceso de trabajo*.

Se llegará al diagnóstico de enfermedad profesional y se ubicará al trabajador dentro de los siguientes estadios para valorar el grado de incapacidad respiratoria que presente⁴⁶:

- Estadio I. Ausencia de disnea, examen normal o secuela uni- o bilateral menor al equivalente de un tercio de la playa pulmonar derecha. Volúmenes espirométricos mayores de 80%. Gases en sangre normales. Sin incapacidad.
- Estadio II. Disnea a grandes esfuerzos y/o Rx con lesiones uni- o bilaterales que no excedan el equivalente al tercio de la playa pulmonar derecha. Volúmenes espirométricos entre 65 y 80%. Gases en sangre con saturación de O₂ mayor del 85%. Incapacidad: hasta 30%.
- Estadio III. Disnea a medianos esfuerzos y/o Rx con lesiones uni- o bilaterales que no exceden el equivalente a toda la playa pulmonar derecha. Volúmenes espirométricos entre 50 y 65%. Gases en sangre con saturación de O₂ mayor del 85%. Incapacidad: 35-50%.
- Estadio IV. Disnea a mínimos esfuerzos y/o en reposo y/o Rx con lesiones uni- o bilaterales que exceden la su-

perficie de la playa pulmonar derecha Volúmenes espirométricos menores del 50 %. Gases en sangre con saturación menor del 85%. Incapacidad: 55-70%.

- Estadio V. Insuficiencia respiratoria terminal, con Incapacidad: 70-90%⁴⁶.

En los casos de asma ocupacional para los efectos de incapacidad, se reconocerán las 3 siguientes categorías:

- Asma sin hiperreactividad bronquial inespecífica. Una vez que se aleja definitivamente a la persona del ambiente laboral causante desaparece el asma. Si bien queda sin secuelas respiratorias, sí queda con un estado inmunitario que le impide continuar desempeñando su trabajo específico. Incapacidad: 0-15%.
- Asma con hiperreactividad bronquial inespecífica. La persona continúa padeciendo el asma a pesar de su alejamiento definitivo del ambiente laboral causante, lo que hace imperativo un tratamiento permanente de mantención y controles médicos periódicos. Con un tratamiento adecuado puede desenvolverse relativamente bien en su vida cotidiana, pudiendo desempeñar trabajos que no impliquen agresiones respiratorias de ningún tipo, incluido el tabaquismo. Incapacidad: 15-30%.
- Asma bronquial severo, es el que se asocia a una obstrucción bronquial persistente, que no revierte significativamente con el uso de broncodilatadores, constituyendo una severa limitante para el esfuerzo físico. La incapacidad se determinará mediante las pruebas espirométricas, para clasificarlo en el estadio funcional correspondiente. Los parámetros a tener en cuenta son los mismos de la bronquitis crónica obstructiva, es decir el VEF1 y la relación VEF1/CVF. La hiperreactividad bronquial deberá objetivarse sólo mediante el *test* de metacolina. La respuesta se considerará positiva con una caída mínima del VEF1 de 20%⁴⁸.

CONCLUSIÓN

El riesgo que supone para el trabajador la exposición laboral a ciertas sustancias es bien conocido, y en los últimos años se ha ampliado considerablemente con la introducción de un elevado número de sustancias químicas en la industria; de este modo, somos testigos de la aparición de nuevas sensibilizaciones a multitud de productos.

Si bien existe un mayor reconocimiento de los agentes etiológicos así como de los métodos diagnósticos y una mayor comprensión de la patogenia e historia natural, aún queda mucho por aprender.

Controlando las concentraciones de aeroalérgenos y sensibilizantes químicos en el ambiente laboral, disminuye el riesgo de enfermedad y por consiguiente el número de ausentismo por esta causa. Es por ello que las empresas se encargan de analizar el potencial alergénico de nuevas sustan-

cias introducidas en el entorno laboral, para poder así, incidir directamente en la casuística de la patología.

Tratándose de una enfermedad prevenible, tratable y potencialmente curable con una estrategia combinada, debería trasladarse al trabajador a otras áreas donde no se encuentre expuesto a dichas sustancias; realizar de forma periódica valoraciones médicas al personal expuesto a sustancias nocivas, mantener en el ambiente laboral el mínimo de concentración de sustancias potencialmente tóxicas, adecuada infraestructura en las áreas de trabajo (ventilación, equipo de protección adecuado para los agentes a utilizar, aislamiento de sustancias tóxicas) y una capacitación continua del personal acerca de las medidas preventivas y el manejo adecuado de las sustancias.

Consideramos oportunidades importantes la capacitación médica para la detección de los síntomas de asma en relación con la actividad laboral del paciente, razón por la cual en muchas ocasiones el diagnóstico es subestimado.

En cuanto al tratamiento de la patología, no se producen variaciones en relación con el asma convencional, tan solo se resalta que la mejoría se produce con el alejamiento del entorno laboral del trabajador. En ciertas ocasiones, se puede utilizar la inmunoterapia, como en el caso de asma por látex, asma en trabajadores de panadería, epitelio de animales, ácaros del polvo, permitiendo de este modo provocar una inmunomodulación que ayudaría al paciente en tratamiento.

En caso de presentar asma ocupacional, se debería reubicar al individuo de acuerdo al grado de incapacidad otorgado, adoptando la empresa medidas incisivas en el cambio del puesto laboral afectado. Las áreas de trabajo deben ser monitoreadas para mantener al mínimo los niveles de exposición a sustancias que causen asma. Se sugiere, como factores a atender dentro de las empresas, la implementación de medidas de carácter preventivo, básicamente mediante la modernización de las plantas o la instalación de equipos con tecnologías que tiendan a eliminar o mitigar los riesgos. Estas mejoras a su vez deben complementarse con adecuados procesos y organización del trabajo, la disposición y uso por parte de los trabajadores de los elementos de protección personal y el cumplimiento de las normas de seguridad.

A su vez, en este proceso le cabe un rol decisivo a los servicios de medicina del trabajo y a las compañías aseguradoras del riesgo del trabajo en cuanto al seguimiento permanente de la salud de los trabajadores mediante los exámenes médicos periódicos específicos que deben realizarse, respondiendo a los riesgos propios de cada puesto de trabajo.

Los factores de riesgo más detectados para la persistencia de síntomas tienen relación con los factores ambientales y la atopía. Por lo tanto, los alergólogos cumplen un papel crucial en el estudio y tratamiento del asma. De esta manera, la intervención del especialista no sólo logra reducir el número de internaciones, con la consiguiente reducción de los costos hospitalarios de manera notable, sino además que el paciente mejore su calidad de vida y aumente su rendimiento laboral.

APÉNDICE

ASMA CAUSADA POR LÁTEX

El caucho natural es un producto vegetal procesado, se encuentra en forma de suspensión acuosa de aspecto lechoso, por un parecido con la leche de los mamíferos se denomina látex, la mayoría deriva de la savia de la *Hevea brasiliensis*, también llamado Seringa o árbol del para, una Euphorbiacea originaria de la región Amazónica.

Con el descubrimiento accidental de la vulcanización en el siglo XIX, el látex es calentado en presencia de sulfuro, lo que mejora su elasticidad y termoestabilidad. Actualmente también se emplean sustitutivos sintéticos como el caucho artificial.⁽¹⁷⁻³³⁾

El látex natural está constituido por el citoplasma de las células lactíferas, las partículas de goma y organelas subcelulares, además contiene proteínas básicas las cuales estabilizan las partículas de goma y algunas de ellas en particular B 1-3 glucanasa y la quitinasa que, sumadas a la heveína, tienen gran actividad alergénica.

La fuente de la sensibilización tipo I o hipersensibilidad mediada por IgE, son las proteínas nativas de la savia del látex, están presentes en materiales que lo contienen como guantes de cirugía, balones, sondas, catéteres, guantes de cocina, tetinas para mamaderas, preservativos, émbolos de jeringas, etc. Existe mecanismo de hipersensibilidad tipo IV a los aditivos químicos que se le añaden al látex, como aceleradores, estabilizadores, antioxidantes entre otros.

La alergia al látex se considera un problema médico muy importante, por los siguientes motivos: el aumento de su prevalencia, su presentación como enfermedad profesional en trabajadores que usan guantes, la gravedad de las reacciones que puede generar, y la frecuente asociación con alergia a algunos alimentos por fenómenos de reactividad cruzada.⁽³³⁾

Las manifestaciones de la alergia al látex por IgE son muy variables dependiendo de factores como la ruta de exposición, la cantidad de alérgeno contactado y alérgenos individuales.⁽¹⁷⁻²⁸⁻³³⁾

COMPOSICIÓN ALERGÉNICA DEL LÁTEX³³

Actualmente hay 13 alérgenos del látex reconocido:

- **Hev b 1**, factor de elongación del látex REF; se trata de una proteína pequeña (14 kDa). *Alérgeno prevalente en pacientes con espina bífida alérgicos al látex*, y minoritario en trabajadores sanitarios y otros alérgicos al látex. Presenta homología parcial con la papaína (podría dar lugar a reacciones cruzadas con la papaya). Disponibilidad por vía inhalada es muy baja. La preva-

lencia de sensibilización 54-100% en pacientes con espina bífida, y 13-32% en trabajadores sanitarios.

- **Hev b2**, B-1,3-glucanasa; proteína básica de 34-36 kDa. La prevalencia de sensibilización varía 4-31%, según la zona geográfica, lo que lo sitúa como un alérgeno relevante pero no mayoritario.
- **Hev b3**, proteína homóloga del REF; proteína 24-27 kDa con homología parcial con Hev b1, es un *alérgeno mayoritario de pacientes con espina bífida*, prevalencia en este grupo 77-100%. En trabajadores sanitarios la prevalencia es 7-32%.
- **Hev b4**, proteína con microhélice; complejo proteico de peso molecular elevado (uno de sus componentes es una glucosidasa). Por prueba cutánea con Hev b4 natural, la prevalencia en trabajadores sanitarios 39%. Alérgeno relevante.
- **Hev b5**, proteína ácida; proteína 16kD. En el 92% trabajadores sanitarios y el 56% de pacientes con espina bífida alérgicos al látex. Muestra homología parcial con una proteína ácida del kiwi. *Es uno de los alérgenos más importantes del látex*. Existe un CAP enriquecido con Hev b5 recombinante, cuya sensibilidad de la técnica llega al 90%. La prevalencia varía de acuerdo a la zona geográfica entre 26-60%.
- **Hev b6**, la proheveína es un precursor, su función principal es defensiva, homología con la aglutinina del germen de trigo y con las proteínas PR-3 y PR-4. Es un *alérgeno mayoritario en los trabajadores sanitarios* prevalencias 40-88%; y entre 30-69% en *pacientes con espina bífida*. La heveína muestra identidad de secuencia de un 50% con los dominios heveína aminotermiales de las quitinasas de frutos como el plátano- aguacate y castaña, parece ser el *alérgeno más importante implicado en el síndrome de alergia a látex-frutas*.
- **Hev b7**, proteína homóloga a la patatina; proteína de 43kD, reconocida por 23-45% de los trabajadores sanitarios. Alérgeno relevante, homología del 50% con una proteína de la patata, patatina (glicoproteína de almacenamiento de las Solanáceas, lo que explicaría la reactividad cruzada entre ambos).
- **Hev b8**, profilina del látex, las profilinas de plantas son conocidas como panalergenos. Algunos pacientes sensibilizados a profilinas de pólenes muestran resultados positivos *in vitro* (IgE específica frente al látex), con la reactividad cruzada con Hev b8. 4
- **Hev b9**, enolasa; proteína de 51kD con actividad enolasa, homología parcial con enolasas de hongos, como el *Cladosporium* y *Alternaria*.

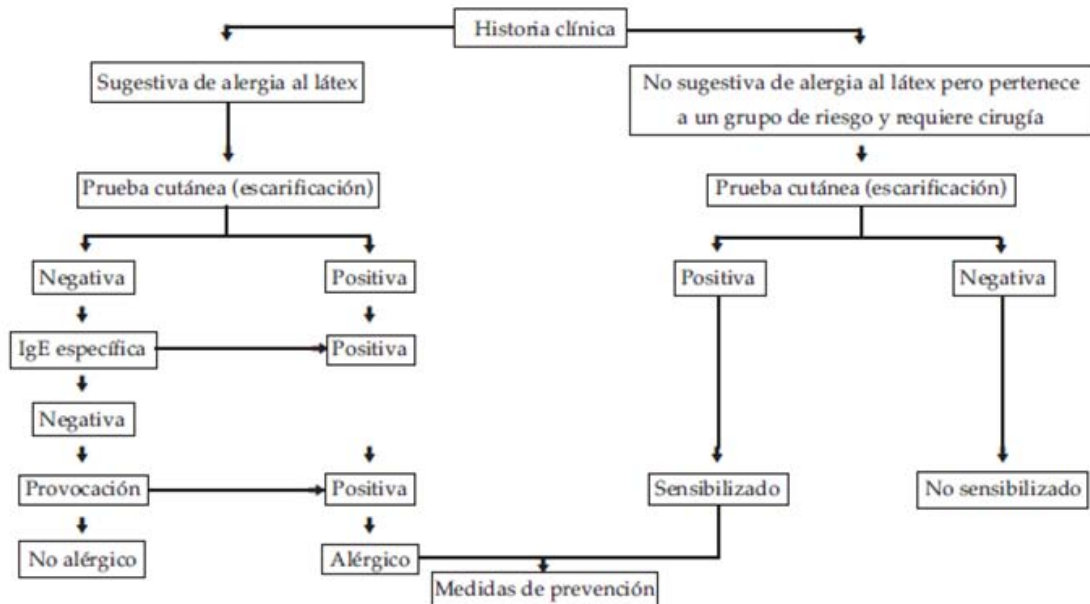


Tabla 5. Algoritmo diagnóstico.

- **Hev b10**, superóxido dismutasa; unos 26kD, homología parcial con dismutasa de *Aspergillus*, se ha descrito reactividad cruzada entre ambas. Su relevancia clínica es muy dudosa.
- **Hev b11**, quitinasa de clase I; son proteínas de defensa grupo PR-3, alérgenos de frutos responsables del síndrome látex-frutas. En el 19-29% pacientes alérgicos.
- **Hev b12**, proteína de transferencia de lípidos PTL; son alérgenos entre los alimentos de origen vegetal, en el grupo PR-14. Un 24% de los pacientes alérgicos al látex.
- **Hev b13**, proteína precoz específica de nódulo ENSP; identificado como el *componente principal del látex que capta IgE* (42-46kD). Utilizando Hev b13 natural muy purificado la prevalencia oscila entre 17-27%.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS POR LÁTEX

*Síntomas respiratorios-asma*³³. existe actualmente suficiente evidencia que indica que la prevalencia de sensibilización al látex aumenta con la exposición en el trabajo y que el asma profesional asociado a la alergia al látex es debido en la mayoría de los casos al uso continuo de los guantes. La posibilidad de inhalación de aeroalérgenos del látex, vehiculizados por el polvo de almidón de maíz usado para lubricar el interior de los guantes quirúrgicos, fue sugerida y confirmada por distintos autores. La respuesta asmática tras la exposición al látex es normalmente inmediata, aunque se ha demostrado la existencia de respuesta tardía, tal como sucede con otros

alérgenos profesionales. La historia natural del asma bronquial profesional por látex es desconocida habiéndose descrito casos de buena evolución tras abandonar la exposición mediante cambios de puesto laboral o uso de guantes de vinilo.

La prevalencia de asma ocupacional por látex en las distintas profesiones afectadas varía entre el 2,5 y el 10%, cifras que dan una idea de la gravedad del problema. Las proteínas del látex, adsorbidas en el polvo de almidón de maíz, utilizado como lubricante, son las responsables del asma por guantes de látex. Este polvo de almidón de maíz que recubre el interior de los guantes actuaría como un vehículo para la dispersión de las proteínas alérgicas²⁸⁻³³.

Como en otros casos de asma ocupacional, el diagnóstico en muchas ocasiones requiere la realización de una prueba de provocación bronquial. Las pruebas de provocación específicas por vía inhalatoria con látex se han realizado por diversos métodos, que pueden agruparse en aquellos que utilizan un extracto acuoso de látex y los consistentes en manipular o sacudir guantes, que por tanto, generan un aerosol de polvo¹⁷.

Se ha sugerido que la exposición por vía inhalatoria al látex podría ser la que con más facilidad indujera la producción de IgE, actuando como la vía principal de sensibilización en áreas en las que existen altas concentraciones de partículas aerosolizadas en el ambiente, como ciertas zonas hospitalarias. No obstante, aunque el asma por látex generalmente se produce por inhalación de partículas aerosolizadas, en ciertos casos el asma puede formar parte de una reacción sistémica inducida por este alérgeno¹⁷⁻³³.

TABLA 6. Guantes alternativos.

Manejo intraoperatorio del paciente alérgico al látex	
1. Coordinación de los especialistas involucrados	
2. Preparación de los instrumentos para la anestesia	
Circuito de ventilación sin materiales de látex	
Guantes y tubos endotraqueales en material alternativo	
Máscara y ambú	
Jeringas sin tapón de látex	
Válvulas para la vía endovenosa sin látex	
Vías y defluidores sin látex	
Fármacos anestésicos preferiblemente en ampollas	
3. Preparación de la instrumentación quirúrgica	
Guantes en material alternativo	
Drenajes en material alternativo	
Catéteres urinarios en material alternativo	
Jeringas para irrigación sin émbolo de goma	

Parisi C, Biló B, Bonifazz F, Bonini S y Máspero J. Alergia al látex. Arch Argent Pediatr. 2006; 104(6):520-529 / 520.

TABLA 7. Prevención primaria en quirófanos.

Goma sintética	Características
Policloropreno (CR, GR-M) (Neopreno, Baypreno)	Alternativa al látex, menos resistente, más grueso. Guantes con polvo o sin él. Cambio cada hora.
Poliisopreno	Llamado "látex sintético", tienen propiedades elásticas muy parecidas al látex natural, sólo hay guantes quirúrgicos y muy caros.
Estireno butadieno	
Estireno-etileno-butileno	
Nitrilo (acrilonitrilo-butadieno)	Guantes solo de examen, sin polvo, no estériles. Recomendados para el manejo de agentes químicos y tóxicos. Cambio cada 15 a 30 minutos.
Vinilo (polietileno)	Guantes solo de examen, débil efecto barrera, cambio cada 5 minutos en caso de exposición a sangre y fluidos.
Polietileno	No apto para su uso médico, sin barrera protectora.

Parisi C, Biló B, Bonifazz F, Bonini S y Máspero J. Alergia al látex. Arch Argent Pediatr. 2006; 104(6):520-529 / 520.

Los niveles de aeroalérgenos de látex en el ambiente capaz de causar sensibilización y de desencadenar síntomas no están bien definidos. La determinación de estos niveles de exposición es complicada, ya que el látex se trata de una mezcla compleja de alérgenos con diferente estabilidad y biodisponibilidad. Los resultados de la inmunodetección con muestras ambientales de los filtros, mostraban que los aeroalérgenos del látex son principalmente proteínas de alto peso molecular.

En dos estudios se ha apuntado la presencia de alérgenos de látex en muestras de aire urbano, probablemente provenientes de partículas del desgaste de neumáticos, sugiriendo que podrían influir en el aumento de la prevalencia de la sensibilización y del asma por látex. No obstante, en estos estudios no se ha tenido en cuenta la posible reactividad cruzada entre alérgenos del látex y pólenes¹⁷.

TABLA 8. Prevención primaria en quirófanos. Material médico quirúrgico sustituible por materiales sin látex.

Equipamiento de anestesia
Sonda de intubación endotraqueal y su balón
Cánula de traqueotomía
Máscara de ventilación y bolsa
Tubo de Mayo
Tubo flexible del circuito respirador-paciente
Fuelle del respirador
Filtro y catéter bucal
Elementos para infusión venosa
Material urológico
Sonda para cateterismo vesical
Material cardiovascular
Catéter de diagnóstico intravascular
Balón intra-aórtico y sistema de control
Material quirúrgico
Guantes
Tubos de drenaje
Drenaje pleurales de Mathey y de Monod
Drenaje de Kehr
Balones de sondas Fogarty y las vías biliares
Anillo adhesivo de colostomías
Material de perfusión
Tapones de los viales de perfusión
Jeringas con juntas de caucho
Lazo hemostático
Material obstétrico-ginecológico
Diafragma, condón
Otros
Sonda de Blackmore y tubo de Faucher
Cánula rectal para enemas de bario
Incubadora neonatal
Manguito para la medición de la tensión arterial
Tapones de viales de fármacos (en particular antibióticos IM y EV)
Tela adhesiva y vendas elásticas

Parisi C, Biló B, Bonifazz F, Bonini S y Máspero J. Alergia al látex. Arch Argent Pediatr. 2006; 104(6):520-529 / 520

DIAGNÓSTICO DE ASMA INDUCIDA POR LÁTEX

La anamnesis y el índice de sospecha continúan siendo los elementos diagnósticos más importantes. Un paso fundamental es identificar las categorías de riesgo para someter a estos pacientes a las pruebas diagnósticas (Tabla 5)²⁸.

1. **Provocación bronquial específica:**¹⁷ esta prueba es compleja y requiere equipamiento adecuado y personal entrenado en su realización, sólo se lleva a cabo en algunos centros. Las pruebas de provocación específicas por vía inhalatoria con látex se han realizado por diversos métodos, que pueden agruparse en aquellos que utilizan un extracto acuoso de látex y los consistentes en manipular o sacudir guantes, que por tanto, generan un aerosol de polvo. Mediante estas técnicas se pueden inducir respuestas de rinoconjuntivitis y broncoespasmo en las personas sensibilizadas, aunque cada método tiene sus ventajas e inconvenientes.

A. *Con nebulizador*: se realiza mediante la inhalación de un extracto acuoso de guante de látex natural o un extracto comercial de látex, realizando previamente una titulación cutánea a punto final para seleccionar la dosis inicial a inhalar¹⁷.

B. *En cámara de provocación*: Pisati y col prepararon un extracto de guante de látex al 5% p/v y lo aerosolizaron mediante un nebulizador que producía gotas <20 mm de diámetro aerodinámico en una cámara de 7 m³, cuando el paciente no se encontraba en la misma. A continuación entraba el paciente y permanecía en la cámara durante 15 minutos o menos si presentaba una respuesta asmática antes de ese tiempo¹⁷.

2. Provocación con aerosol de polvo de guantes: manipulando o sacudiendo guantes de látex fue descrita inicialmente por Jaeger et al., haciendo a los pacientes manejar un número creciente de guantes de látex hasta un máximo de 20 pares de guantes durante 60 minutos. Posteriormente este método fue estandarizado por Vandenplas et al. en una prueba en la que los pacientes abrían las bolsas de los guantes y sacudían cada par de guantes durante 3 minutos. Se realizaban espirometrías antes de la provocación, cada 15 minutos durante la primera hora, cada media hora la segunda hora y horarias hasta 6 horas después de finalizar la provocación^{17,33}.

3. Pruebas cutáneas: tienen una sensibilidad y un valor predictivo negativo del 100% en el diagnóstico del asma por látex pero tienen una baja especificidad (21%). Por tanto, las pruebas cutáneas son especialmente útiles para excluir el diagnóstico de asma por látex (valor predictivo positivo del 74%). El riesgo de anafilaxia relacionada con ellas es mínimo, sin embargo, debe ponerse la máxima atención en aquellos pacientes con anamnesis de anafilaxia, síntomas respiratorios o ambos^{17,28}.

4. Pruebas in vitro: pruebas de valoración de IgE sérica específica. La sensibilidad de estos en líneas generales es menor que la de las pruebas cutáneas y varía entre 23 y 83% según el método utilizado, los pacientes seleccionados y los criterios adoptados para establecer la positividad. Algunos reservan el uso para pacientes con dermatitis grave que no pueden suspender el tratamiento con antihistamínicos o si el diagnóstico cutáneo es peligroso, como en el caso de la ingesta de betabloqueantes²⁸.

TRATAMIENTO

Inmunoterapia

Con estudios publicados hasta la fecha, se puede concluir que la mayoría son reportes de casos o tienen un número

pequeño de pacientes y que la inmunoterapia subcutánea es aún de alto riesgo debido al número de reacciones sistémicas observadas, a diferencia de la forma sublingual. Faltan estudios en pacientes con espina bífida y, sobre todo, en niños. La mayoría de los estudios presenta resultados exitosos en la disminución de los síntomas y la inmunoterapia con alérgenos recombinantes representan para el futuro una forma segura y efectiva de tratamiento²⁸.

Prevención

La alergia al látex tiene implicancias sanitarias y posiblemente legales, por lo que debe tratarse necesariamente como un problema interdisciplinario. Los guantes de látex, una de las principales fuentes de este alérgeno, pueden ser sustituidos por manufacturas con polímeros sintéticos o elastómeros (estireno, neopreno etc.) o por otros materiales como silicona o vinilo (**Tabla 6**).

Los guantes de látex provistos de polvo lubricante son los de mayor peligrosidad porque permiten la aerosolización del alérgeno y su deposición en las superficies circundantes.

El quirófano constituye el ambiente de más intensa exposición para el personal médico, para el paramédico y para el paciente. Pocos hospitales tienen espacios libres de látex para la realización de cirugías o procedimientos odontológicos (**Tablas 7 y 8**).

Debido a que en las mejores circunstancias se pueden producir exposiciones accidentales, algunos autores proponen análogamente la premedicación quirúrgica u odontológica, que reduce la gravedad de las manifestaciones clínicas pero no previene las reacciones alérgicas mediadas por IgE^{17,28}.

ASMA EN TRABAJADORES DE PANADERÍA

Los trabajadores que manipulan productos alimenticios y derivados tienen un mayor riesgo de desarrollar asma ocupacional. La exposición a los alérgenos alimentarios se produce principalmente a través de la inhalación de polvo, vapor, aerosoles y proteínas generados durante el corte, cocinar al vapor, y actividades de lavado, limpieza o secado.

Los desórdenes relacionados con la exposición al gluten son comunes a todas las culturas, pero su prevalencia es mayor en aquellas poblaciones que fundaron su alimentación en el consumo de trigo, como Europa o sus conquistas territoriales.

En la actualidad existe un incremento en la prevalencia de estos desórdenes dada la mayor sospecha clínica y la disponibilidad de métodos complementarios de gran sensibilidad y especificidad diagnóstica³⁸. La incidencia de asma del panadero entre los panaderos jóvenes se ha informado que

van desde 0,3 a 2,4 casos por 1.000 personas-año y un número cada vez mayor de asma se han notificado trabajadores de panadería en supermercados³⁴.

El glúten es un complejo amorfo compuesto principalmente por proteínas solubles en alcohol (gluteninas) y otras solubles en agua/alcohol (prolaminas). La prolamina del trigo es la gliadina, la de la cebada la hordeína y la del centeno la secalina. En la avena está presente la avenina que carecería de toxicidad, pero debido a que su procesamiento se lleva a cabo en las mismas maquinarias que el trigo, ésta puede contaminarse. Para algunos autores las gluteninas también son tóxicas³⁷. Los desórdenes asociados con la exposición al gluten incluyen entidades que difieren en la fisiopatogenia, la clínica y el diagnóstico, pero comparten el mismo factor ambiental desencadenante (gluten) y, en consecuencia, el tratamiento (dieta libre de gluten).

Se pueden clasificar en procesos autoinmunes, mediados principalmente por Linfocitos T helper 2 e Ig A, alérgicos, mediados por Linfocitos T helper 1 e Ig E, y procesos no autoinmunes ni alérgicos posiblemente mediados por una respuesta inmunológica innata³⁷.

La reacción de hipersensibilidad inmediata a la ingestión de trigo se puede dividir en 2 tipos: alergia alimentaria mediada por IgE típica, en donde los pacientes presentan una variedad de síntomas clínicos o anafilaxia inducida por ejercicio, asociado con la sensibilización a ω 5-gliadina³⁶.

Recientemente, los ensayos de microarrays con semillas de trigo recombinante y polen de pasto se han utilizado para distinguir entre ama de panadero, alergia alimentaria inducida por trigo y alergia a pólenes, dado que hay reactividad cruzada entre harina de trigo y polen de gramíneas³⁴.

DIAGNÓSTICO

1. Prick test (PT): la frecuencia de sensibilización a harina de trigo por PT entre panaderos en una serie de estudios epidemiológicos varía de 5% a 15%³⁹. En una amplia variedad de estudios se observó que la reactividad de la piel a extracto de diferentes productos de trigo y centeno está relacionada con la calidad, potencia, y la normalización de extractos de alérgenos. Estos hallazgos indican que las soluciones de PT que utilizan para el diagnóstico de asma del panadero deben ser mejoradas y estandarizadas.

2. IgE específica: Sander y otros informaron de que la sensibilidad en las mediciones de IgE específica (por cualquier método) fue mayor que con extracto de PT comercial de cereales (trigo y centeno). La sensibilidad de específica IgE para harina de trigo y el centeno fue del 83% y 72%, respectivamente, mientras que la especificidad fue del 59% y 81%⁴⁰.

3. Desafío de inhalación específica (DIE): a pesar de la amplia reactividad cruzada alérgica entre trigo y cente-

no harina, algunos pacientes pueden tener un resultado negativo al DIE con harina de trigo y positivo con harina de centeno, lo que indica que la DIE debe ser realizada con harina de cereales diferentes.

Altas concentraciones de anticuerpos IgE harina- específicos y un claro resultado positivo de PT en panaderos sintomáticos, son buenos predictores de un resultado positivo³⁴. Estudios observacionales muestran que el desafío con harina de cereales podría evitarse en panaderos fuertemente sensibilizados, teniendo en cuenta la sensibilización por prick test e IgE específica. A su vez, una revisión de la literatura mostró que en los trabajadores con sospecha asma ocupacional causada por agentes de alto peso molecular, un resultado positivo al desafío oral e hiperreactividad bronquial a la metacolina, se correlacionan con alta especificidad y moderada sensibilidad diagnóstica³⁴.

El principal determinante de un desafío oral positivo a un alérgeno en pacientes con asma del panadero es el grado de sensibilización al alérgeno (como se determina por la reactividad de la piel). Confirman el diagnóstico métodos no invasivos como el esputo inducido y / o óxido nítrico exhalado.

4. Estudio molecular: el aislamiento y la caracterización de los alérgenos de cereales asociados con asma del panadero, especialmente de harina de trigo y el reconocimiento de los alérgenos mayores y menores, nos permitiría un diagnóstico molecular y establecer potencial vínculos entre los perfiles de sensibilización y síntomas clínicos, para comparar moléculas implicadas en diferentes vías de sensibilización (inhalación frente a la ingestión) y para predecir el potencial de reacciones cruzadas con alérgenos de alimentos o polen de plantas e investigar los cambios en los alérgenos de cereales (trigo) derivado de productos alimenticios³⁴.

TRATAMIENTO

Los tratamientos inmunomoduladores junto a la eliminación de la exposición a los agentes ofensivos son la piedra angular en el tratamiento del asma del panadero. La inmunoterapia alérgica específica y otros tratamientos inmunomoduladores, como el anticuerpo anti-IgE monoclonal (omalizumab), también juegan un papel clave.

Omalizumab tiene un beneficio clínico en pacientes con asma del panadero grave no controlada⁴¹.

Armentia et al. publicaron los resultados de la primera estudio controlado con placebo, doble ciego de inmunoterapia alérgica específica con harina de cereal en el asma del panadero. 20 pacientes fueron tratados con extracto acuoso de trigo y 10 con placebo durante 10 y 20 meses. Después de inmunoterapia específica, el grupo activo mostró una disminución significativa en la sensibilidad de la piel y también en hiperreactividad bronquial a la metacoli-

na. La IgE específica a harina de trigo disminuyó sólo en los pacientes que fueron tratados con Inmunoterapia específica durante 20 meses. Los pacientes en el grupo activo también informaron una mejora subjetiva significativa, mientras que los pacientes en el grupo del placebo no mostraron cambios en la sensibilidad de la piel o hiperreactividad bronquial a la metacolina⁴².

Efecto del omalizumab en asma del panadero

Varios estudios han demostrado la clínica eficacia de la terapia anti-inmunoglobulina IgE omalizumab en asma alérgica persistente grave pero en relación a pacientes que presentan asma ocupacional no hay estudios concluyentes. En este artículo se cita la descripción de un caso clínico con seguimiento de 1 año de un panadero de sexo masculino con asma tratados con omalizumab³⁶.

Se concluyó que la condición clínica del paciente mejoró considerablemente, siendo demostrado por cuestionarios de calidad de vida (AQLQ) con mejoría en los resultados, una reducción de la necesidad de corticosteroides sistémicos, y menos visitas a servicios de emergencia. Los cambios en el VEF1, PEF, FENO, sin embargo, fueron irregulares. Aunque las respuestas cutáneas a aeroalérgenos disminuyeron después de 1 año de seguimiento, los niveles de IgE total y específica permanecido similar, dato ya demostrado por otros estudios³⁶.

ASMA POR ISOCIANATOS

Es importante señalar que en los países industrializados el 9-15% de los casos de asma diagnosticados en la edad adulta están relacionados con el ambiente laboral y que los isocianatos (NCO) son los responsables del 5-10% de esta enfermedad^{43,44}. Según datos estadísticos de Comunicación de Enfermedades Profesionales en la Seguridad Social (CEPROSS) desde enero a noviembre de 2013 se han declarado 24 casos de enfermedad profesional causada por isocianatos. Los pintores de la industria automotriz que usan las pinturas a base de isocianatos, tienen 80 veces más probabilidades de padecer AO que otros trabajadores y el riesgo atribuible oscilan de 3-7%^{46,47}.

Se ha descrito que algunos de los individuos que desarrollan asma ocupacional por NCO persisten con sus síntomas de asma aun tras el cese de la exposición. Es una enfermedad prevenible, por lo que se deben poner en práctica medidas de protección en aquellos sectores donde se manipulan estas sustancias, protegiendo y promoviendo la salud de los trabajadores.

El asma bronquial ocupacional inducida por isocianatos es una enfermedad multifactorial y genéticamente heterogénea. Hay que tomar en cuenta los factores medioambientales que influyen en la expresión de la enfermedad, como el tiempo y la intensidad de la exposición en el lugar de trabajo.

Los isocianatos son compuestos alifáticos aromáticos de bajo peso molecular altamente reactivos, polimerizan con facilidad con otros compuestos para formar poliuretanos, plásticos, pinturas, sustancias adhesivas, materiales de revestimiento y fijación de túneles o minas¹. Siendo la vía principal de exposición la vía aérea, fundamentalmente la inhalación de vapores o aerosoles, aunque también puede ocurrir la exposición por contacto de la piel durante el manejo de isocianatos líquidos o aerotransportados.

Existen cuatro formas de Isocianato: diisocianato de tolueno o 3-isocianometil-3,5,5-trimetilciclohexilisocianato (TDI), con dos formas isoméricas; diisocianato de naftaleno (NDI), diisocianato de difenilmetano (MDI) y diisocianato de hexametileno o isocianato de metilo (HDI)⁴⁸.

TDI y HDI son volátiles a temperatura ambiente, siendo el TDI un líquido incoloro o amarillento pálido y HDI un líquido incoloro mientras que MDI un líquido viscoso que es menos volátil y a temperatura ambiente es sólido y NDI tiene el punto de fusión a 120°C⁴⁸.

En cuanto al nivel de exposición el valor límite ambiental permisible de exposición aguda (VLA-ED) definido como “la concentración media del agente químico en la zona de respiración del trabajador mediada o calculada de forma ponderada con respecto al tiempo, para la jornada laboral real o referida a una jornada estándar de 8 horas diarias” de 3-Isocianometil-3,5,5-trimetilciclohexilisocianato (TDI) de 0,005 ppm o 0,036 mg/m³, para el isocianato de fenilo (MDI) (0,01 ppm), y para el isocianato de metilo (HDI) de 0,05 ppm (0,035 mg/m³). Estos se utilizan cada vez y en la actualidad muchos trabajadores están expuestos a mezclas complejas de oligómeros de isocianatos.

El valor límite ambiental de exposición de corta duración (VLA-EC) definido “como la concentración media del agente químico en la zona de respiración del trabajador medida o calculada para cualquier periodo de 15 minutos a lo largo de la jornada laboral, excepto para aquellos agentes químicos para los que se especifica un periodo de referencia inferior en la lista de Valores límites” de 0,02 ppm (0,14 mg/m³) para TDI⁴⁸.

Mecanismos fisiopatológico: genes y ambiente

Los mecanismos fisiopatológicos inductores del asma inducida por NCO son de etiología múltiple. El diagnóstico, evolución y pronóstico dependen del tiempo, la concentración de la exposición y de la antigüedad en el campo laboral, así como también de factores predisponentes tales como la hiperreactividad de las vías respiratorias, la predisposición genética y el tabaquismo. Con respecto a este último factor, el riesgo de padecer asma ocupacional tras la exposición a alérgenos laborales es mayor en fumadores y parece que el tabaco favorece la sensibilización. Además se señala que el metili-

socianato (MDI) es una sustancia que se encuentra entre los componentes del tabaco de manera que los trabajadores están más expuestos a ella.

En relación al mecanismo inmunológico, el loci de de las moléculas de HLA de clase II se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3) permitiendo unirse a péptidos derivados de antígenos y presentarlos a los linfocitos T a través del receptor de células T, siendo el mecanismo mediado por IgE el más estudiado. Por otra parte, la predisposición genética asiente que la sensibilización a los alérgenos presentes en el medio laboral está condicionada por ciertos factores genéticos y restringidos por los antígenos HLA, como el HLA DQB1* 0503(10), que explicaría al menos en parte, por qué algunos individuos desarrollan (AO) y otros no.

El metabolismo del NCO aún no se dilucida, aunque hay pruebas de que diferentes vías metabólicas están implicadas en la biotransformación⁴⁵.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

La monitorización biológica se utiliza cada vez más para evaluar la exposición y la eficacia de las medidas de control⁴⁶. Los métodos de detección biológicos ya están disponibles para los NCO más comunes, se basan en el análisis de hexametileno diamina, tolueno diamina, isoforona di-amina y metilendiamina li-

berados después de la hidrólisis de aductos de isocianato-proteína en la orina o sangre y cuyo metabolito en orina es el ácido hipúrico⁴⁴⁻⁵⁰. Estudios ocupacionales muestran una buena correlación entre la exposición por inhalación a los monómeros de isocianato y diaminas isocianato derivados en la orina o en la sangre. La vida media del marcador biológico en la orina es relativamente corta, 2-5 horas, la vida media en plasma suele ser más larga (20-25 días).

PRONÓSTICO

El riesgo de desarrollar asma aumenta con el tiempo de exposición, pero el curso temporal sigue un patrón de una curva epidémica, con un período promedio de 1-2 año, compatible con el desarrollo de sensibilización y asma en una población susceptible. Sin embargo, el período latente entre el comienzo de exposición y el comienzo de los síntomas es muy variable.

PREVENCIÓN

Para prevenir el asma ocupacional por isocianatos deberá limitarse el VLA-ED a un máximo de 0,005 ppm. Se conoce que, por encima de estos niveles, todos los trabajadores tienen riesgo de enfermedad pulmonar crónica y riesgo carcinogénico⁴⁸.

BIBLIOGRAFÍA

- Orriols Martínez R, Shamsb KA, Alday Figueroa E, Cruz Carmo MJ, Galdiz Iturriz JB y otros. Normativa del asma ocupacional. Arch Bronconeumol. 2006;42 (9):457-74.
- Rico-Rosillo G, Cambray Gutierrez J, Vega Robledo G. Asma Ocupacional. Rev Alergia México. 2015;62:48-59.
- Pérez Padilla A. Asma Ocupacional. Rev Neumonología y Cirugía de Tórax. 2009; Vol 68.(S2): 217-224.
- Chan-Yeung M y Malo J. Asma Ocupacional. NEJM 1995;333:107-112.
- Cebollero P, Echegoyen E y Santolaria MA. Asma Ocupacional. An sist. Navarra. 2005;28 (Supl I):51-63.
- Matsui EC, Krop EJ, Diette GB, et al. Mouse allergen exposure and immunologic responses: IgE-mediated mouse sensitization and mouse specific IgG and IgG4 levels. Ann Allergy Asthma Immunol 2004; 93:171-178.
- Matsui EC, Diette GB, Krop EJ, et al. Mouse allergen-specific immunoglobulin G and immunoglobulin G4 and allergic symptoms in immunoglobulin E-sensitized laboratory animal workers. Clin Exp Allergy 2005; 35:1347-1353
- Brooks Sm, Hammad Y, Richards I, Giovinco-Barbas J y Jenkyns K. The spectrum of irritant-Induced Asthma. Chest.1998; 113:42-49.
- Fogelbach G y Almeida Ardizu V. Asma Ocupacional y síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias. Revista Alergia México.2005;52(6):243-6
- Quiñe gancedo, S, Hinojosa Macías M y Sastre Domínguez J. Asma Ocupacional. Tomo I. Pelaez Hernandez A y Davila Gonzalez I.J. Tratado de Alergología. Edición:1ª. Madrid. Ergon; 2007. P. 711-728.
- Costa R y Orriols R. Síndrome de disfunción Reactiva de las vías aéreas. Anales Sis San Navarra. 2005. Vol 28. Supl 1. 65-71.
- Colomer Vilela E, Ruiz Frutos C y Marqués Marqués F. Asma Ocupacional: Criterios diagnósticos actuales. Ministerio de Trabajo y Asuntos sociales España. 1999
- Bardana EJ Jr. Occupational Asthma. JACI 2008; Vol 121, N°2. 408-411
- Chang-Yeung M. Occupational Asthma. Cienc.Trab.2007.9 (23):1-12.
- Quiñe Gancedo S. Técnicas diagnósticas del asma ocupacional. Pruebas de función pulmonar y broncodilatación. Rev Patol Respir. 2005;8 (1):35-37.
- Vandenplas O. Asthma and Rhinitis in the Workplace. Curr Allergy Asthma Rep 2010; 10:373-380.
- Quiñe S, Oluagüel JM, Álvarez MJ, Tabar A.I. El Látex: un importante aeroalérgeno implicado en asma ocupacional. Anales Sis San Navarra. 2003; 26 (Supl. 2): 81-95.
- Malo J-L, Lemiere C, Cartier A, Yeung MC. Occupational asthma: Clinical features and diagnosis. Waltham, MA, 2012.
- Vandenplas O, Suojalehto H, Aasen TB, Baur X, Burge PS, Blay F, et al. Specific Inhalation Challenge in the diagnosis of occupational asthma: Consensus Statement. Eu Respir J. 2014; 43(6):1573-1587.
- Sanchez-Vidaurre S, Cruz MJ, Gomez Olles S, Morell F y Muñoz X. Sputum Inflammatory Profile Before and After Specific Inhalation Challenge in Individuals with Suspected Occupational Asthma. Plos One.2013; Vol 8 (Issue 11) e78304.
- Dressel H, Gross C, Delamotte D, Sultz J, Jorres RA y Nowak D. Educational intervention in farmers with Occupational Asthma: Ling-term effect on exhaled Nitric Oxide. JACI.2009; Vol. 19(1): 49-53.

22. Quirce S. Bronquitis eosinofílica no asmática. *Medicina respiratoria*. 2009; 2(1):7-14.
23. Mamoru Sakae T, Rosemeri M, Daissou J, Menezes Pizzichini M, Pizzichini E. Effects of prednisone on eosinophilic bronchitis in asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Bras Pneumol* 2014;40(5): 552-563.
24. Brightling CE, Ward R, Goh KL, et al. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:406-10.
25. González C. Asma relacionado con el trabajo. *Red Ann Med Resp*. 2010;4:160-164.
26. Martínez González C y Rego Fernández C. Enfermedades respiratorias de origen ocupacional. *Arch Bronconeumol*. Vol 36. Nº 11. 2000; 36:631-44.
27. Fournier M, Dauriat G, Thabut G, Colombat M, Groussart O. Bronquiolitis del adulto. *ELSEVIER*. Vol 12. Issue 2. 2008. Pag 1-10.
28. Álvarez Chávez Victor Hugo. Nuevo Baremo (Tabla de Evaluación de Incapacidades laborales- decreto 49/2014). Nuevo Baremos y Nuevas Enfermedades del trabajo. Edición: 1º. Buenos Aires: Editorial García Alonso; 2014. P. 303/304.
29. Álvarez Chávez Victor Hugo. Nuevo Baremo (Tabla de Evaluación de Incapacidades laborales- decreto 49/2014). Nuevo Baremos y Nuevas Enfermedades del trabajo. Edición: 1º. Buenos Aires: Editorial García Alonso; 2014. P. 307/308.
30. Álvarez Chávez Victor Hugo. Aspectos jurídicos del régimen de enfermedades profesionales. Nuevo baremo y nuevas enfermedades del trabajo. Edición 1º. Buenos Aires: Editorial García Alonso; 2014. P.21
31. Parisi C, Biló B, Bonifazi F, Bonini S y Máspero J. Alergia al látex. *Arch Argent Pediatr*. 2006; 104(6):520-529 / 520.
32. Blanco Guerra C, Quirce Gancedo S, De La Hoz Caballero M.B, Ñeto García A y Tabar Purroy A.I. Reacciones de Hipersensibilidad al látex del árbol del caucho. En: Pelaez Hernandez, Dávila González I. *Tratado de Alergología*. Tomo II. Edición: 1º. Madrid: Ergón; 2007. P. 1657-1680.
33. Guerra B y Quirce Gancedo S, (Capítulos I,II y III). *Alergia al Látex*. Edición:1º. Barcelona: Mra; 2002. P 11-58.
34. Salcedo G, Quirce S, Diaz Perales A. Wheat Allergens Associated with Baker's asthma. *JIAI*. 2011; Vol 21 (2): 81-92.
35. Peden D y Bush R. Advances in environmental and occupational respiratory diseases in 2009. *JACI*. 2010 Vol 125, Number 3. P.559-562.
36. Pérez Pimiento A, Bueso Fernández A, García Loria J, Rodríguez Cabrerros MI, Mosquera MR, García Cubero A. Department of Allergy, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España. Effect of Omalizumab Treatment in a Baker With Occupational Asthma. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2008; Vol. 18(6): 482-495.
37. Sapone, A, Baij. C, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassilioum et al. Spectrum, of Gluten- Related disorders: Consensus on new nomenclature and classification. *BMC med*. 2012. 10:13.
38. Cueto Rúa EA. Enfermedad celíaca. Publicación de la Sociedad Argentina de Pediatría. PRONAP 2004; modulo 1: 13-29.
39. Houba R, Doeskes G, Heederik D. Occupational Respiratory Allergy in bakery workers: a review of the literature. *Am J In Med*. 1998; 34:529-46.
40. Sander I, Merget R, Degens PO, Goldscheid N, Bruning T, Raulft-Heimsoth M. Comparison of wheat and rye flow skin prick test solution for diagnosis of baker's asthma. *Allergy*. 2001;59:95-98.
41. Quirce S, Sastre J. Recent advances in the management of occupational asthma. *Expert rev Clin Immunol*. 2008; 4:557-65
42. Armentia A, Martín-Santos JM, Quintero A, Fernandez A, Barber D, Alonso E, Gil I. Baker's Asthma: prevalence and evaluation of immunotherapy with a wheat flow extract. *Ann Allergy*. 1990;65:265-72.
43. Flaviis MI de. Asma ocupacional por exposición a isocianatos, mezclados con otras sustancias y factores asociados. Universidad Centro Occidental Lisandro Alvarado. Venezuela, Barquisimeto. 2008.
44. Karimi A, Shokouhi Shoormastir, Miri S, et al. Asthma Symptoms and Specific IGE levels among Toluene Diisocyanate (TDI). Exposed Workers in Tehran, Iran. *Iran J Public Health*. 2013. 1;42 (4):397-401.
45. Betancourt G, Da Silva Sanchez T y Godoy Carus I. polimorfismo genético relacionado con la probabilidad de desarrollar asma ocupacional en trabajadores expuestos a isocianatos. *Med Segur Trab [Internet]*. 2014.[9-12-2014];60 (234):239-259. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/S0465-546X2014000100016>.
46. Cocker J. Biological monitoring for isocyanates. *Ann Occup Hyg*. 2011; 55 (2):127-31. Shams KA, Boldú J, Tiberio G, et al. Registro de enfermedades respiratorias de origen laboral en Navarra. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2005; 28 (1): 135-143.
47. Orriols, R, Drobnic ME, Muñoz, X. et al. Asma ocupacional por isocianatos: estudio de 21 pacientes. *Med Clin (Barcelona)*.1999; (113):659-662.
48. Santaolaya Martínez C. Isocianatos: control ambiental de la exposición. Ministerio de Trabajo y asuntos Sociales España. [Internet]. 1999. [9-12-2014] Disponible en: http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/NTP/Ficheros/501a600/ntp_535.pd.
49. Wikman H, Piirilä P, Rosenberg C, Luukkonen R, Kääriä K, Nordman H, et al. N-Acetyltransferase genotypes as modifiers of diisocyanate exposure-associated asthma risk. *Pharmacogenetics*. 2002;12(3):227-33.
50. Flack SL, Fent KW, Trelles Gaines LG, Thomassen JM, Whittaker S, Ball L y Nylander-French L. Quantitative Plasma Biomarker Analysis in HDI Exposure Assessment. *Ann Occup Hyg*. 2010; 54(1): 41-54.