



Revista Alergia México

ISSN: 0002-5151

revista.alergia@gmail.com

Colegio Mexicano de Inmunología Clínica

y Alergia, A.C.

México

Rico-Rosillo, Guadalupe; Cambray-Gutiérrez, Julio César; Vega-Robledo, Gloria Bertha
Asma ocupacional

Revista Alergia México, vol. 62, núm. 1, enero-marzo, 2015, pp. 48-59

Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A.C.

Ciudad de México, México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=486755049007>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Asma ocupacional

RESUMEN

El asma ocupacional es la forma más común de enfermedad pulmonar causada por factores que se atribuyen a un ambiente laboral específico en países industrializados. Causa limitación variable del flujo aéreo e hiperrespuesta de las vías aéreas debido al contacto con agentes específicos presentes en un ambiente de trabajo y no a estímulos encontrados fuera de este lugar. Se reconoce cada vez con más frecuencia y muchos agentes son capaces de causar asma ocupacional por diferentes mecanismos fisiopatológicos. Se conocen más de 400 agentes causantes de asma ocupacional y cada año se detectan nuevos desencadenantes. Numerosos factores contribuyen a la patogénesis de asma ocupacional inducida químicamente, incluidos mecanismos inmunológicos, no inmunológicos, de daño epitelial, remodelación de las vías aéreas, estrés oxidativo, inflamación neurogénica y factores genéticos. Entre los factores de riesgo de asma ocupacional están: la atopia, el tabaquismo y factores genéticos. El diagnóstico se basa en la historia clínica del paciente, pruebas cutáneas, inmunológicas y estudios funcionales. El tratamiento principal es la remoción del trabajador del sitio de exposición tan pronto como sea posible. El avance en el conocimiento de la patogénesis del asma ocupacional influirá de manera importante en la prevención y el tratamiento de esta enfermedad.

Palabras clave: asma, ocupacional, inducida por irritantes, síndrome de disfunción de las vías aéreas, exacerbada por el trabajo.

Occupational asthma

ABSTRACT

The occupational asthma is the most common form of lung disease caused by factors that are attributed to a specific working environment in industrialized countries. It causes variable limitation of airflow and/or hyper-responsiveness of the airway due to contact with specific agents present in an atmosphere of work and not to stimuli found out of this place. It is recognized more and more frequently, and many agents are capable of causing occupational asthma by different pathophysiological mechanisms. More than 400 agents causing occupational asthma are known and every year new triggers are detected. Numerous factors contribute to the pathogenesis of occupational asthma induced chemically, including immunological, non-immunological mechanisms of epithelial damage, airway remodeling, oxidative stress, neurogenic inflammation as well as genetic factors. The most important risk factors for occupational asthma include: atopy, smoking and genetic factors. The diagnosis is based on the clinical history, skin tests, immunological tests and functional studies. The fundamental treatment is removing the worker from exposure as soon as possible. The advance in the knowledge of the pathogenesis of occupational asthma will importantly influence in the prevention and the management of this disease.

Key words: asthma, occupational, irritants induced asthma, RADS (reactive airways dysfunction syndrome), work-exacerbated asthma.

Guadalupe Rico-Rosillo¹
Julio César Cambray-Gutiérrez³
Gloria Bertha Vega-Robledo²

¹ División de Investigación.

² Unidad de Medicina Experimental.
Facultad de Medicina, UNAM, México, DF.

³ Residente de primer año de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México, DF.

Recibido: 16 de julio 2014

Aceptado: 28 de octubre 2014

Correspondencia: Dra. Guadalupe Rico Rosillo
Av. Universidad 3000 circuito escolar s/n
04510 México, DF
gricor12@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como
Rico-Rosillo G, Cambray-Gutiérrez JC, Vega-Robledo
GB. Asma ocupacional. Revista Alergia México
2015;62:48-59.

ASMA OCUPACIONAL

El asma es una enfermedad crónica inflamatoria, de distribución universal, que afecta a las vías respiratorias; se acompaña de obstrucción reversible de flujo aéreo, hiperreactividad bronquial e inflamación; incluso, puede causar remodelación bronquial, generando obstrucción irreversible del flujo aéreo. Se distingue por síntomas como tos, disnea, opresión torácica y sibilancias. El asma alérgica es desencadenada por la exposición a aeroalergenos, que inducen respuestas de hipersensibilidad temprana; además, intervienen otros factores no específicos, entre los que destacan irritantes, como la contaminación ambiental, el humo de tabaco, los polvos y vapores de los químicos, los cambios climáticos, las infecciones respiratorias virales y el estrés, asociados con factores genéticos de susceptibilidad, por lo que el asma se considera una enfermedad multifactorial.

El asma de origen ocupacional es un proceso patológico que se distingue por su relación causa-efecto entre la aparición de la enfermedad y el lugar de trabajo. Existen más de 400 elementos identificados como agentes causales de asma ocupacional. Los desencadenantes más comunes en las áreas de trabajo son el polvo de la madera, el polvo de los cereales, las proteínas del látex, la caspa y orina de los animales, los hongos y algunos químicos; entre los más importantes de este último grupo están los anhídridos ácidos, pre-polímeros de poli-isocianatos, sales de platino y de persulfatos y ácido piclático (cedro rojo).¹ Cada año se reportan nuevos agentes causales (Figura 1).^{2,3}

El diagnóstico temprano de asma ocupacional es de suma importancia por sus implicaciones clínicas, socioeconómicas y médico-legales. Debe sospecharse en todo paciente que empieza con asma en la edad adulta y que esté laboralmente activo, o en los que tengan antecedente de asma

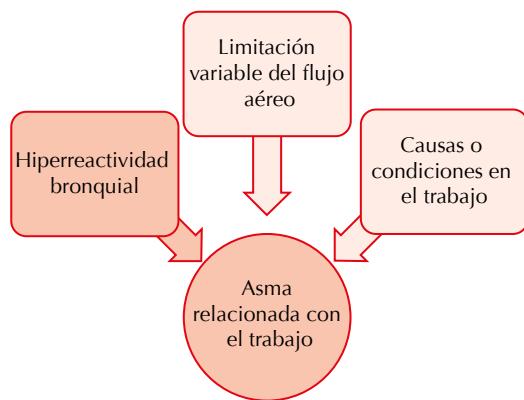


Figura 1. Definición de asma ocupacional, que incluye diagnóstico de hiperreactividad bronquial asociada con limitación variable del flujo aéreo, atribuida a causas o condiciones que solamente se encuentran dentro del área laboral.

durante la infancia y nuevamente manifiesten síntomas asociados con actividades laborales. Las pruebas que ayudan al diagnóstico tienen limitaciones. Sin embargo, utilizar múltiples herramientas diagnósticas incrementa su sensibilidad y especificidad.⁴ Los sistemas de vigilancia tienen registros que permiten clasificar y estimar la incidencia del asma ocupacional, pero un buen número de éstos carece de cobertura total, lo que genera subregistros calculados, incluso, de 99%.

Clasificación

El asma ocupacional causada por exposición a agentes específicos que se encuentran en el área laboral es la primera causa de enfermedad respiratoria. La pueden desencadenar agentes sensibilizantes, entre los que se encuentran compuestos de bajo peso molecular (< 10,000 kDa, por ejemplo: químicos, polvo de madera, drogas, metales) o de alto peso molecular (> 10,000 kDa, por ejemplo: proteínas de origen animal y vegetal, microorganismos) o, bien, pueden desencadenarla irritantes.⁵ Hay dos tipos de asma ocupacional:

Inmunológica. Esta categoría se distingue porque el asma aparece después de un periodo de latencia, que varía entre 6 y 12 meses, necesario para adquirir la sensibilización al alergeno. Es causada por agentes, principalmente de alto peso molecular, que se asocian con mecanismos de hipersensibilidad tipo 1 (mediada por IgE). También puede ser inducida por agentes ocupacionales de bajo peso molecular, que requieren haptenización con proteínas endógenas para formar alergenos completos, que les confiere la capacidad de inducir la formación de anticuerpos IgE específicos; esto se ha demostrado en las sales de platino,^{6,7} níquel, cromo y cobalto.⁸ Una vez que el individuo ha sido sensibilizado, durante los contactos subsecuentes se forman los complejos alergeno-IgE específica, que se unen a los receptores de la IgE en la superficie de los basófilos, células cebadas y eosinófilos, induciendo la liberación de mediadores inflamatorios hacia la vía aérea.

No inmunológica. No requiere periodo de latencia. En este grupo se encuentra el asma aguda inducida por irritantes, conocida como síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas (RADS del inglés *reactive airways dysfunction syndrome*). Este síndrome se manifiesta después de una exposición aguda única a irritantes no específicos, que se encuentran en altas concentraciones, generalmente asociados con fugas o derrames, así como con la aplicación de sustancias volátiles en espacios cerrados; producen síntomas respiratorios durante las primeras 24 horas posexposición y persistencia de los mismos al menos tres meses (Cuadro 1 y Figura 2).⁹⁻¹¹

Algunos agentes pueden afectar directamente a la mucosa y generar broncoespasmo, por ejemplo, los insecticidas organofosforados que al inhibir la acetilcolinesterasa, se incrementan las concentraciones de acetilcolina, que induce broncoconstricción. En modelos de ratón de asma inducida por di-isocianatos, la exposición

a éstos induce una respuesta Th1 con producción de IFN-γ e IL-12, implicados en inflamación neutróflica, y una respuesta Th2, mediada por IL-4, IL-5 e IL-13, que induce inflamación eosinofílica.

En el asma ocupacional hay daño epitelial, lo que resulta en la pérdida de factores relajantes derivados del epitelio.¹² Además, hay liberación de neuropéptidos, como la sustancia P y neurocinasas, desde las terminales neurales e incremento de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que produce inflamación neurogénica.

En la fisiopatogenia están implicadas la liberación de mediadores inflamatorios, por liberación de gránulos preformados, como la histamina y triptasa, y la producción y liberación de leucotrienos B4 y C4, citocinas proinflamatorias, secreción de factores de crecimiento para células epiteliales, células de músculo liso y degradación de matriz, como mieloperoxidasa, metaloproteinasa 9, VEGF1 y TGF-B1.¹³ El estrés oxidativo es uno de los mecanismos causantes de daño epitelial.

El daño epitelial conduce a una marcada remodelación de la vía aérea y fibrosis subepitelial, que es la responsable de la falta de reversibilidad de la obstrucción al flujo de aire.

El asma exacerbada por el trabajo es el asma preexistente que empeora en el lugar de trabajo como resultado de la exposición a estímulos físicos laborales o a agentes irritantes. El antecedente de asma no excluye la posibilidad de que un paciente pueda padecer, además, asma ocupacional.

Epidemiología

Los estudios basados en la población general, los programas médico-legales de registro y vigilancia y los datos de la práctica médica han permitido estimar la frecuencia del asma ocupacional, aunque con muchas limitaciones.

Cuadro 1. Agentes causantes de asma ocupacional

Clase	Agente	Industria-exposición
Anhídridos	Anhídridos: ftálico, trimélico, tetracloroftálico y maleico	Resina epóxica, plásticos, pintura de automóviles
Polvos de madera	Cedro rojo (ácido plicático), caoba, ébano, roble	Carpinteros, trabajadores de fábricas de muebles y de aserraderos
Fármacos	Antibióticos: penicilina, ampicilina, entre otros	Profesionales de la salud
Látex	Látex	Profesionales de la salud
Animales	Orina de animales de laboratorio; caspa y pelo de perros y gatos; cangrejos	Técnicos de laboratorio, veterinarios, ganaderos, agricultores, procesadores de crustáceo
Cereales y harinas	Harina de trigo, cebada, grano de café, tabaco	Panaderos, trabajadores de la industria cervecería
Di-isocianatos	Di-isocianatos: de tolueno, de difenil metano y hexametileno	Producción de poliuretano, pintura de automóviles, usuarios de pegamentos
Tintes reactivos	Negro henna, carmín, amarillo brillante	Trabajadores textiles, peluqueros, estilistas

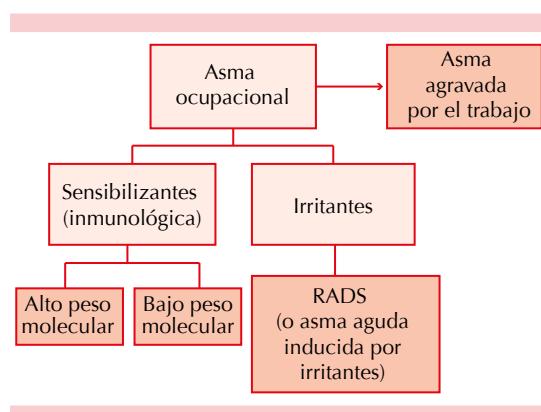


Figura 2. Clasificación del asma ocupacional. La clasificación del asma ocupacional agrupa al asma ocupacional *per se* y el asma agravada por el trabajo. El asma ocupacional se subdivide en la de tipo inmunológico, que está inducida por agentes sensibilizantes de alto y bajo peso molecular, y el asma inducida por irritantes que induce disfunción reactiva de la vía aérea (RADS).

De todos los casos de asma en la población adulta, la ocupacional representa 10 a 25%, lo que equivale a una incidencia de 250 a 300 casos por cada millón al año.^{14,15} El asma ocupacional no se reconoce en la práctica clínica,

por esta razón hay discrepancias en el número de pacientes reportados por un especialista como asma ocupacional (4.7%) y el número de casos reportados por el propio trabajador (18.2%).¹⁶

Los trabajadores con riesgo de padecer asma ocupacional son: panaderos, procesadores de alimentos, trabajos forestales, de la industria química, del plástico y del hule, de la industria electrónica, soldadores, pintores y personal de salud.¹² De 11 a 15% de los casos de asma exacerbada por el trabajo se induce por irritantes.¹⁷

En ciudades europeas se estima que 30% de los pacientes con asma ocupacional corresponde a personas que trabajan con animales de laboratorio, 16% a procesadores de crustáceos, 10% a personas que están en contacto con isocianatos y 9% a panaderos.^{18,19}

Factores de riesgo

Exposición

La exposición al agente causal es el factor de riesgo más importante de asma ocupacio-

nal.^{20,21} Respecto de agentes como la harina y las enzimas de los detergentes, la intensidad de la exposición es un factor determinante para producir asma ocupacional. Se ha descrito lo contrario en algunos casos de personas que manipulan animales de laboratorio, en los que el riesgo de sensibilización no se asoció con aumento de las exposiciones. De manera inversa, al manipular un mayor número de animales (ratas o ratones), se incrementa la IgG4 específica y las citocinas IL-10 y TGF-β, de manera simultánea con la disminución de los síntomas respiratorios,^{22,23} lo que implica desensibilización, desarrollo o ambos de tolerancia al alergeno. De los individuos expuestos a un agente causal sólo una pequeña proporción desarrolla sensibilización o alergia ocupacional, lo que demuestra la participación de otros factores, como la susceptibilidad genética, la atopia y el hábito de fumar.

Atopia

El asma ocupacional producida por agentes de peso molecular elevado, por exposición a detergentes, a animales de laboratorio o por irritantes es más frecuente en sujetos atópicos.²⁴

Tabaquismo

El efecto del tabaco en la aparición de asma ocupacional sigue sin ser claro, aunque algunas revisiones muestran evidencias de mayor riesgo en los fumadores activos.²⁵ Sin embargo, los fumadores crónicos tienen elevada incidencia de infecciones de las vías respiratorias y mayor inflamación de las vías aéreas, lo que los predispone al asma y otras neumopatías, principalmente enfermedad pulmonar obstructiva crónica.²⁶ Entre trabajadores de la refinería de platino, el hábito de fumar es el factor de riesgo más importante de asma ocupacional.²⁷

Predisposición genética

La susceptibilidad genética para padecer asma ocupacional no difiere de la del asma no ocupacional. Los genes implicados en la susceptibilidad de padecer asma ocupacional se dividen en cuatro grupos: 1) genes asociados con la inmunidad innata y con inmunorregulación, 2) genes asociados con la diferenciación de células Th2 y funciones efectoras, 3) genes asociados con la inmunidad de mucosas y biología del epitelio, 4) genes asociados con la función pulmonar, remodelación de las vías aéreas y severidad de la enfermedad.²⁸

Los genes implicados son los del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC del inglés, *major histocompatibility complex*) que codifican moléculas HLA clase II relacionadas directamente con el asma ocupacional inducida por sustancias como el platino, los di-isocianatos y el polvo de cedro rojo. Las variaciones genéticas de estos genes se asocian con el riesgo de padecer asma inducida por di-isocianatos.²⁹ Hay evidencias de la asociación entre HLA-DR3 y el incremento en el riesgo de desarrollar IgE específica para anhídrido trimérico (TMA) y para sales complejas de platino como el hexacloroplatinato de amonio (ACP).³⁰ De las enfermedades como el asma ocupacional y las enfermedades crónicas de las vías aéreas, los estudios de polimorfismos genéticos proporcionan información acerca de los mecanismos biológicos de la enfermedad y ayudan a conocer el riesgo.³¹

En un estudio de asma ocupacional inducida por di-isocianatos en sujetos del norte de Italia, la frecuencia de DQA1*0104 y DQB1*0503 fue significativamente más alta en individuos asmáticos que en sujetos asintomáticos expuestos a este agente, mientras que la frecuencia de DQA1*0101 y DQB1*0501 fue significativa-

mente alta en sujetos asintomáticos expuestos.³² Los alelos DQB1*0503 y DQB1*0501 difieren sólo en el aminoácido del residuo 57, con ácido aspártico en el primero y valina en el segundo. El marcador de la susceptibilidad es la sustitución del ácido aspártico en el residuo 57, porque se encontró en la mayoría de los individuos con asma por di-isocianato. Esta sustitución en el residuo 57 del HLA-DQB1 se ha visto también en otros alelos relacionados con asma ocupacional, como el HLA-DRB1 en la enfermedad producida por animales de laboratorio.³³ Es de particular interés que el alelo DQB1*0501 está presente en individuos sensibilizados con anhídridos ácidos, lo que sugiere que el gen DQB1*05 confiere susceptibilidad para desarrollar anticuerpos IgE específicos.³⁴

Asimismo, se ha visto que este mismo alelo puede proteger contra otros agentes de bajo peso molecular, como los di-isocianatos y el ácido plicátilo,³⁵ lo que demuestra que existen diferentes especificidades para las moléculas de clase II. En el caso del asma por el ácido plicátilo del cedro rojo se ha encontrado aumento de los alelos HLA-DQB1*0603 y HLA-DQB1*0302 y disminución de DQB1*0501. Jones y colaboradores demostraron que DQB1*0501 en particular, pero también DQB1*0502 y DQB1*0503, se asocian con la sensibilización de anhídrido hexahidrofítalico (HHPA) y anhídrido metilhexahidrofítalico (MHHPA).³⁶ Señalaron, además, que la asociación entre DR1 y DQ5 y la sensibilización a los anhídridos ácidos son independientes del grado de exposición, lo que difiere de lo reportado por otros autores.³⁷

Rihs y su grupo no encontraron participación de los alelos HLA clase II en asma inducida por isocianatos, lo que podría explicarse por los polimorfismos;³⁸ éstos representan la variación genética más importante para el asma. La expresión del genotipo es dependiente del contexto en el que participa; el mismo alelo que incrementa

el riesgo en un contexto puede disminuirlo en otro.³⁹

Otros genes que participan en el asma ocupacional, especialmente cuando es causada por isocianatos, son genes de la superfamilia de glutation-S-transferasa (GSTPI, GSTMI, GSTM3 y GSTT1 enzimas antioxidantes, implicadas en el metabolismo de los isocianatos), de N-acetiltransferasa (NAT) y genes del HLA-G.^{1,40,41}

El polimorfismo de la glutation-S-transferasa (GSTs) tiene una participación importante en el asma ocupacional inducida por di-isocianatos, en la que los homocigotos para los alelos GSTP1*Val protegen contra el asma y la hiperrrespuesta de las vías aéreas.^{42,43} GSTP1 se localiza en el cromosoma 11q13 y es la isoforma que más se expresa en el pulmón. La ausencia del polimorfismo M1 de glutation-S-transferasa (GSTM1-null genotipo) se asocia con mayor riesgo de asma inducida por isocianato. La expresión de HLA-G soluble (HLA-Gs) se detectó en células epiteliales de dos pacientes asmáticos, lo que sugiere que la expresión de este gen puede regularse en el pulmón.⁴⁴ Mapp y colaboradores comunicaron evidencias de la producción de HLA-Gs en células mononucleares de sangre periférica, no estimuladas de pacientes con asma ocupacional inducida por isocianatos, que se asocia con incremento en la secreción de IL-10 que disminuye la inflamación y la respuesta inmunitaria.⁴⁵ Hace poco, Bernstein y su grupo demostraron una asociación con polimorfismos genéticos de IL4-RA (150v), IL-13 (R110Q) y CD14 (C159T) en trabajadores expuestos a di-isocianato hexametileno.⁴⁶ La susceptibilidad genética, probablemente en combinación con la exposición ocupacional y medio ambiental, puede afectar la aparición de asma ocupacional modificando el efecto que un gen tiene en su fenotipo. Además de los genéticos, hay factores que influyen en la aparición de asma ocupacional, incluidos los climáticos, personales, sociales

y otros relacionados con la salud. Se ha sugerido que muchos factores ambientales interactúan con los genes a través de mecanismos epigenéticos (Figuras 3 y 4).⁴⁷

Diagnóstico

Para poder establecer el diagnóstico definitivo de asma ocupacional es necesario confirmar, primero, la existencia de asma bronquial y segundo, la relación del padecimiento con el medio laboral.⁴⁸

Para llegar al diagnóstico oportuno se requiere la revisión minuciosa de la historia clínica del paciente que incluya sus antecedentes heredofamiliares. El interrogatorio adecuado ofrece sensibilidad de 96%; sin embargo, su especificidad es de 25%.

Para el diagnóstico de asma ocupacional se diseñaron los criterios diagnósticos de Brooks; se requieren al menos tres criterios mayores y uno menor (Figura 5).

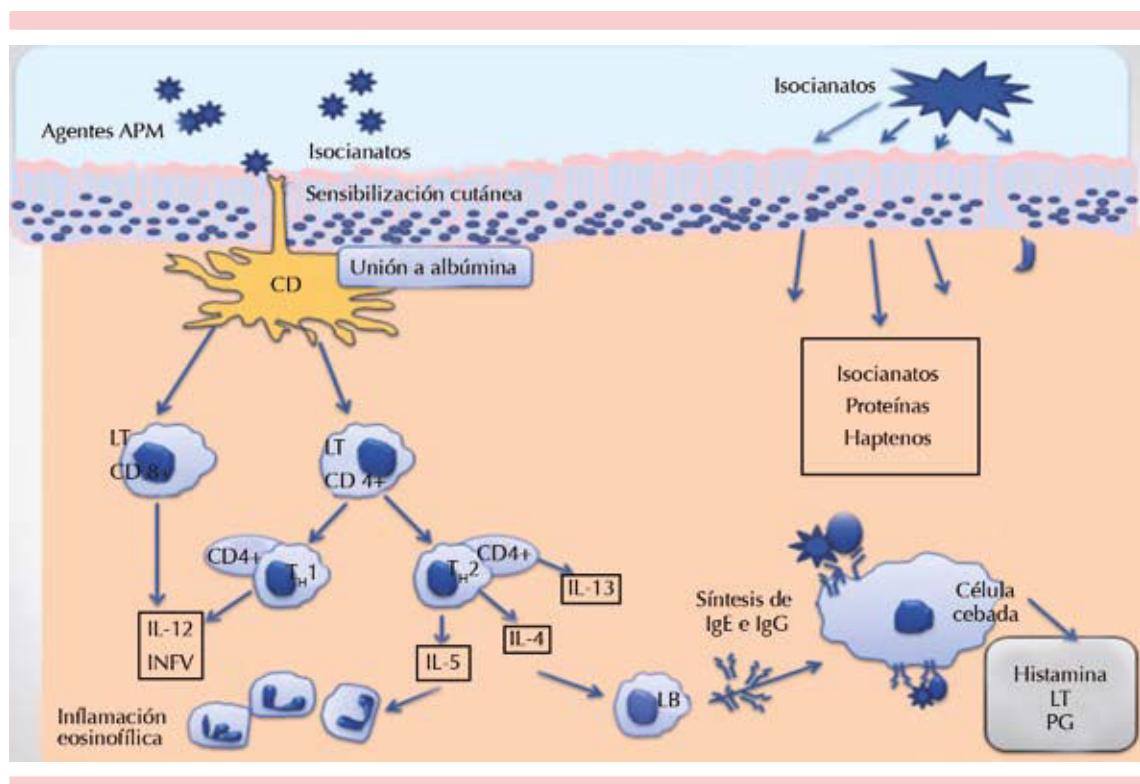


Figura 3. Fisiopatogenia del asma ocupacional inducida por isocianatos como agentes de bajo peso molecular. En este esquema se observa la vía por sensibilización cutánea en la que forman haptenos con la albúmina debido a su alta afinidad. Los haptenos son captados por las células dendríticas, que son las células profesionales presentadoras de antígenos. Al activar a los linfocitos T CD8 y CD4 inducen una respuesta Th1 con producción de INF- γ e IL-12, implicadas en la inflamación neutrofílica. Por el contrario, al estimular los linfocitos T CD4 e inducir una respuesta Th2, se producen IL-4, IL-5 e IL-13 que activan e inducen la quimiotaxis de los eosinófilos. La IL-4 induce la producción de IgE específica por las células B. El complejo antígeno-anticuerpo, conformado por los isocianatos y la IgE, son capaces de unirse a los receptores para Fc de la IgE en la superficie de las células cebadas, induciendo la degranulación con liberación de mediadores pre y neoformados.

LT: linfocito T; LB: linfocito B; APM: alto peso molecular; LT: leucotrienos; PG: prostaglandinas; Fc: fracción cristalizable.

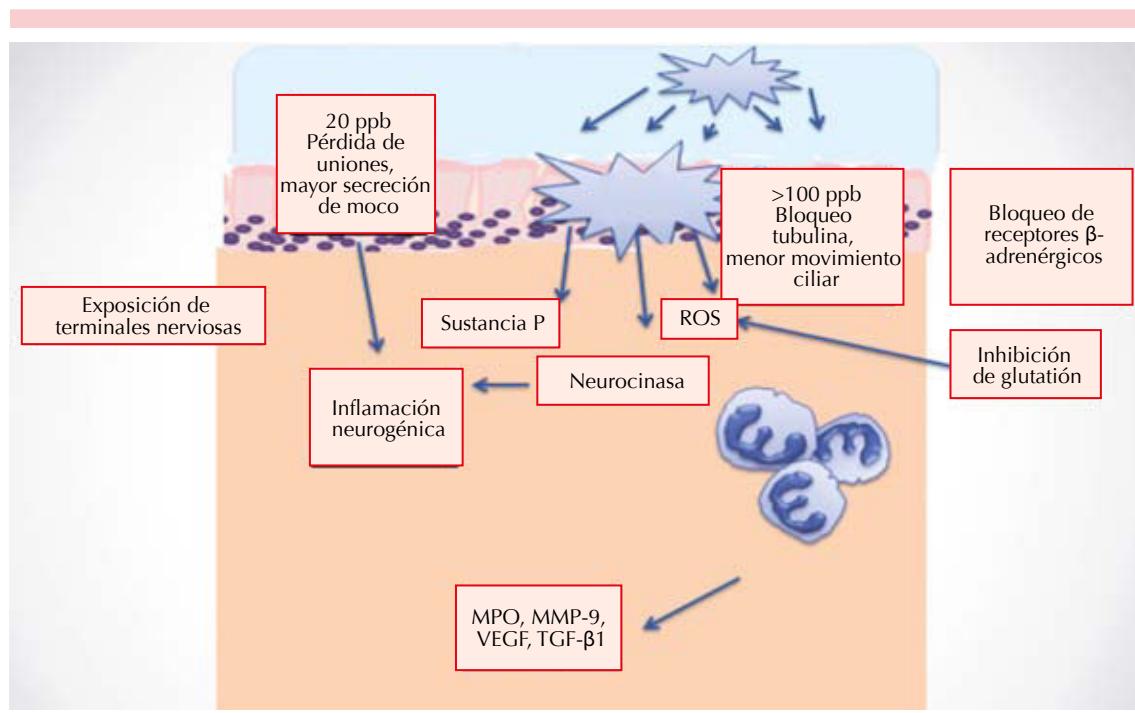


Figura 4. Fisiopatogenia del asma ocupacional inducida por isocianatos, como agente irritante. Los isocianatos son capaces de inducir lesión epitelial directa, alterar la depuración mucociliar y estimular la producción de moco por las células caliciformes. La lesión epitelial produce la exposición de las terminales nerviosas, liberación de sustancia P y neurocinasas, además de incremento de la producción de ROS y disminución de la eliminación de éstos, por inhibición directa de la glutatión-S-transferasa. Todo esto genera inflamación neutrofílica, con liberación de mieloperoxidasa y metaloproteína 9, produciendo degradación de la matriz epitelial y producción de factores de crecimiento, como el factor de crecimiento endotelial y el factor de crecimiento transformante beta, implicados en el proceso de remodelado de la vía aérea. Algunos estudios han demostrado que los isocianatos tienen efecto antagonista en los receptores B2-adrenérgicos, lo que induce broncoespasmo e interfiere con la respuesta al tratamiento.

ROS: especies reactivas de oxígeno; ppb: partes por mil millones; MPO: mieloperoxidasa; MMP-9: metaloproteína 9; VEGF1: factor de crecimiento endotelial; TGF-B1: factor de crecimiento transformante beta.

Criterios mayores:

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

Criterios menores:

- D1) Agente reconocido como causa.
- D2) Cambios VEF1 relacionados con el trabajo.

D3) Pruebas de provocación específica positivas.

D4) Clara asociación entre los síntomas y la exposición al agente específico.

Se debe realizar espirometría para establecer la existencia de proceso obstructivo bronquial y el grado de reversibilidad del mismo, en el caso del asma ocupacional; incluso en 90% de los casos se puede demostrar la reversibilidad 24 horas después del retiro de la exposición laboral. El 10% restante permanece sin reversibilidad de-

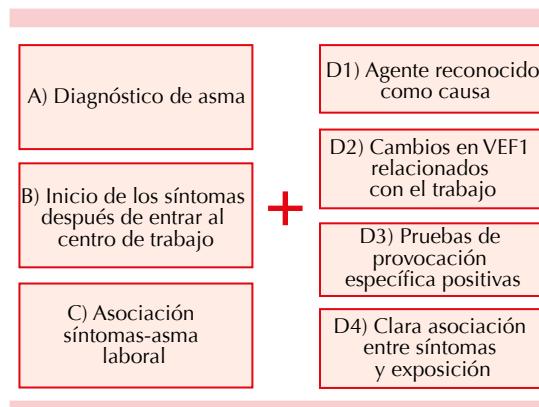


Figura 5. Criterios de Brooks. Se requieren al menos tres criterios mayores (A, B, C) y un criterio menor (D1, D2, D3, D4).

bido a la remodelación bronquial y a respuestas tardías de hipersensibilidad que generan algunos agentes ocupacionales.

La prueba de reto con metacolina es útil sólo para demostrar la hiperreactividad bronquial. Se deben realizar flujometrías cuatro veces al día, dos dentro y dos fuera del centro de trabajo, para demostrar variabilidad mayor de 20%, lo que tiene el inconveniente de que requiere capacitación y honestidad de parte del paciente para llevar un registro correcto; su sensibilidad es de 73% y su especificidad de 99%.

La prueba de reto específica es el patrón de referencia; sin embargo, tiene alto costo y sólo se dispone de ella en centros altamente especializados. Se reporta, incluso, 16% de falsos negativos con algunos agentes que se asocian con respuestas inmunológicas atípicas o tardías.

Las pruebas por punción sólo son de utilidad con agentes de alto peso molecular, con sensibilidad de 80.6% y especificidad de 59.6% y es más baja con los agentes de bajo peso molecular. Asimismo, la IgE específica por ImmunoCAP tiene sensibilidad de 73% y especificidad de 79% para agentes de alto peso molecular.

Las observaciones radiológicas son necesarias para excluir o implicar otras condiciones en el diagnóstico diferencial (Figura 6).⁴⁹

Tratamiento

El tratamiento farmacológico del asma ocupacional es igual al de otras formas de asma; de acuerdo con la severidad de la misma establecida por las Guías GINA 2014, lo más importante es que el paciente suspenda la exposición al agente desencadenante de manera oportuna.⁵⁰ Todos los pacientes deberán ser evaluados por Medicina Laboral para realizar un dictamen.

Prevención

Una vez identificado el agente causal deben incrementarse las medidas de control ambiental y tratar de reducir los niveles de exposición. Si es posible, debe transferirse al trabajador a otra área laboral; se ha demostrado que la remoción temprana se asocia con un buen pronóstico.⁵¹ Todas las áreas de trabajo deben monitorear los niveles de exposición en jornadas de ocho horas y en exposiciones cortas a altas con-

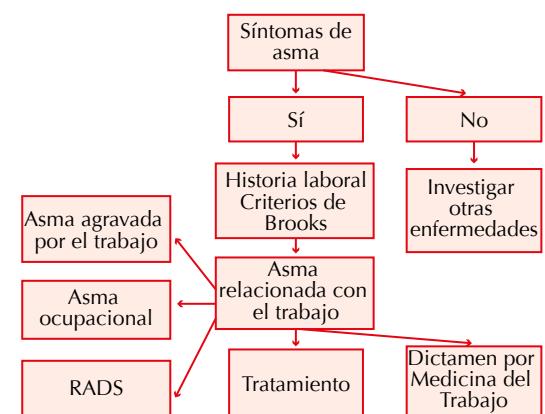


Figura 6. Algoritmo diagnóstico de asma ocupacional. RADS: síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas.

centraciones. Debe evaluarse una adecuada ventilación, equipo de protección y la existencia de otros agentes sensibilizantes o irritantes. Se requieren medidas de control ambiental e higiene industrial para reducir la exposición, detectar la enfermedad y tomar medidas terapéuticas para controlar la evolución de los pacientes diagnosticados. Deben establecerse programas de vigilancia laboral que observen el cumplimiento de la normatividad laboral y capacitar al personal de salud para establecer el diagnóstico oportuno y adecuado, además de evaluar a todos los trabajadores expuestos y a todos los que muestren síntomas respiratorios y capacitar al personal para el reconocimiento temprano de los síntomas.

En el caso de los di-isocianatos, la mayor parte de los países industrializados tiene como límite permisible de exposición (para ocho horas de trabajo) de 5 a 20 ppb, que nunca debe excederse.¹

Pronóstico

El pronóstico es mejor si la enfermedad se detecta de manera temprana y se inicia el tratamiento adecuado de inmediato.⁵² Además del diagnóstico oportuno, la clasificación del asma como leve o moderada se ha asociado con mejor pronóstico. Sin embargo, se ha demostrado que 30 a 70% de los pacientes persisten con síntomas incluso 7 a 44 meses después del retiro de la exposición.

CONCLUSIÓN

Se necesita conocer y entender los mecanismos patogénicos del asma ocupacional como primer paso para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Existen medidas para prevenir el asma ocupacional inducida por sensibilizantes, que ayudan a reducir la incidencia y severidad de ésta en la mayoría de los casos.

Los empleadores y las autoridades laborales y de salud deben implementar programas que eviten o disminuyan la exposición a agentes causantes de asma ocupacional, así como programas de vigilancia e higiene industrial y de vigilancia médica que ayuden a la detección temprana, al tratamiento adecuado y a la prevención de asma ocupacional en industrias de riesgo elevado.^{17,52}

REFERENCIAS

- Berode M, Jost M, Ruegger M, et al. Host factors in occupational diisocyanate asthma: a Swiss longitudinal study. *Int Arch Occup Environ Health* 2005;78:158-163.
- Quirce S, Bernstein JA. Old and new causes of occupational asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011;31:677-698.
- Lemiere C, Ameille J, Boschetto P, et al. Occupational asthma: New deleterious agents at the workplace. *Clin Chest Med* 2012;33:519-530.
- Beach J, Russell K, Blitz S, et al. A systemic review of the diagnosis of occupational asthma. *Chest* 2007;131:569-578.
- Henneberger PK, Derk SJ, Sama SR, et al. The frequency of workplace exacerbation among health maintenance organization members with asthma. *Occup Environ Med* 2006;63:551-557.
- Merget R, Caspari C, Dierkes-Globisch A, et al. Effectiveness of a medical surveillance program for the prevention of occupational asthma caused by platinum salts: a nested case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:707-712.
- Thanasis E, Polychronakis I, van Kampen V, et al. Occupational immediate-type allergic asthma due to potassium tetrachloroplatinate in production of cytotoxic drugs. *Adv Exp Med Biol* 2013;755:47-53.
- Wittczak T, Dudek W, Walusiak-Skorupa J, et al. Metal-induced asthma and chest X-ray changes in welders. *Int J Occup Med Environ Health* 2012;25:242-250.
- Bernstein IL, Bernstein DI, Chan-Yeung M, et al. Definition and classification of asthma in the workplace. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, editors. *Asthma in the workplace*. 3rd ed. New York: Taylor & Francis, 2006;1-8.
- Tarlo SM, Lemiere C. Occupational asthma. *N Engl J Med* 2014;370:640-649.
- Tarlo SM. Irritant-induced asthma in the workplace. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:406-411.
- Malo JL, Chan-Yeung M. Agents causing occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:545-550.
- Jame AJ, Lackie PM, Cazaly AM, et al. Human bronchial epithelial cells express an active and inducible biosynthetic pathway for leukotrienes B₄ and C₄. *Clin Exp Allergy* 2007;37:880-892.

14. Kogevinas M, Zock JP, Jarvis D, et al. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet* 2007;370:336-341.
15. Toren K, Blanc PD. Asthma caused by occupational exposures is common - a systematic analysis of estimates of the population-attributable fraction. *BMC Pulm Med* 2009;9:7-12.
16. Mazurek JM, Knoeller GE, Moorman JE, et al. Occupational asthma incidence: findings from the behavioral risk factor surveillance system asthma call-back survey-United States, 2006-2009. *J Asthma* 2013;50:390-394.
17. Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, et al. Occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:280-305.
18. Piipari R, Keskinen H. Agents causing occupational asthma in Finland in 1986-2002: cow epithelium bypassed by moulds from moisture-damaged buildings. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1632-1637.
19. Vandenplass O, Ghezzo H, Munoz X, et al. What are the questionnaire items most useful in identifying subjects with occupational asthma? *Eur Respir J* 2005;26:1056-1063.
20. Lesage J, Perrault G. Environmental monitoring of chemical agents. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI. *Asthma in the workplace*. 3rd ed. New York: Taylor & Francis Group, 2006;297-318.
21. Swanson MC, Heederick D. Quantification of bio-active proteins aerosols. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI. *Asthma in the workplace*. 3rd ed. New York: Taylor & Francis Group, 2006;275-296.
22. Matsui EC, Krop EJ, Diette GB, et al. Mouse allergen exposure and immunological responses: IgE-mediated mouse sensitization and mouse specific IgG and IgG4 levels. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:171-178.
23. 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.
24. Brooks SM, Hammad Y, Richards I, et al. The spectrum of irritant-induced asthma. *Chest* 1998;113:42-49.
25. Siracusa A, Marabini A, Folletti I, et al. Smoking and occupational asthma 2006;36:577-584.
26. Ward PAB, Gibson PG. Asthma exacerbations. 3: Pathogenesis. *Thorax* 2006;61:909-915.
27. Venables KM, Dally MB, Nunn AJ, et al. Smoking and occupational allergy in workers in a platinum refinery. *BMJ* 1989;299:939-942.
28. Vercelli D. Discovery susceptibility genes for asthma and allergy. *Nat Rev* 2008;8:169-182.
29. Yucesoy B, Johnson VJ, Lummus ZL, et al. Genetic variants in the major histocompatibility complex class I and class II genes are associated with diisocyanate-induced asthma. *J Occup Environ Med* 2014;56:382-387.
30. Taylor AJ. HLA phenotype and exposure in development of occupational asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:24-27.
31. Christiani DC, Mehta AJ, Yu CL. Genetic susceptibility to occupational exposures. *Occup Environ Med* 2008;65:430-436.
32. Mapp CE, Beghé B, Balboni A, et al. Association between HLA genes and susceptibility to toluene diisocyanate-induced asthma. *Clin Exp Allergy* 2000;30:651-656.
33. Jeal H, Draper A, Jones M, et al. HLA association with occupational sensitization to rat lipocalin allergens: a model for other animal allergies? *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:795-799.
34. Young RP, Barker RD, Pile KD, et al. The association of HLA-DR3 with specific IgE to inhaled acid anhydrides. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:219-221.
35. Horne C, Quintana PJE, Keown PA, et al. Distribution of DRB1 and DQB1 HLA class II alleles in occupational asthma due to western red cedar. *Eur Respir J* 2001;15:911-914.
36. Jones MG, Nielsen J, Welch J, et al. Association of HA-DQ5 and HLA DR1 with sensitization to organic acid anhydrides. *Clin Exp Allergy* 2004;34:812-816.
37. Newman-Taylor AJ, Cullinan P, Lympney PA, et al. Interaction of HLA phenotype and exposure intensity in sensitization to complex platinum salts. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:435-438.
38. Rihs HP, Barbalho-Krolls T, Huber H, et al. No evidence for the influence of HLA-class II alleles in isocyanate-induced asthma. *Am J Ind Med* 1997;32:522-527.
39. Martínez FD. Gene-environment interaction in asthma: with apologies to William of Ockham. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:26-31.
40. Piiroila P, Wikman H, Luukkonen R, et al. Glutathione S-transferase genotypes in allergic responses to diisocyanate exposure. *Pharmacogenetics* 2001;11:437-445.
41. Wikman H, Piiroila P, Rosenberg C, et al. N-acetyltransferase genotypes as modifiers of diisocyanate exposure-associated asthma risk. *Pharmacogenetics* 2002;12:227-233.
42. Mapp CE. Genetics and the occupational environment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:113-118.
43. Bardana EJ Jr. Occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:408-411.
44. Tan Z, Randall G, Fan J, et al. Allele-specific targeting of microRNAs to HLA-G and risk of asthma. *Am J Hum Gen* 2007;81:829-834.
45. Mapp CE, Ferrazzoni S, Rizzo R, et al. Soluble human leucocyte antigen-G and interleukin-10 levels in isocyanate-induced asthma. *Clin Exp Allergy* 2009;39:812-819.
46. Bernstein DJ, Wang N, Campo P, et al. Diisocyanate asthma and gene-environment interaction with IL-4RA, CD-14 and IL-13 genes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:800-806.

47. Ober C, Thompson EE. Rethinking genetic models of asthma: the role of environmental modifiers. *Curr Opin Immunol* 2005;17:670-678.
48. Vandenplas O, Toren K, Blanc PD. Health and socioeconomic impact of work-related asthma. *Eur Respir J* 2003;22:689-697.
49. Cartier A, Sastre J. Clinical assessment and occupational asthma and its differential diagnosis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2011;31:717-728.
50. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143-178.
51. Becklake M, Malo JL, Chan-Yeung M. Epidemiological approaches in occupational asthma. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, editors. *Asthma in the Workplace*. 3rd edition. New York: Taylor & Francis Group, 2006:37-86.
52. Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, et al. Diagnosis and management of work-related asthma: American College Of Chest Physicians Consensus Statement. *Chest* 2008;134:1-41.