

Normativa del asma ocupacional

Ramon Orriols Martínez^a (coordinador), Khalil Abu Shams^b, Enrique Alday Figueroa^c, María Jesús Cruz Carmona^a, Juan Bautista Galdiz Iturri^d, Isabel Isidro Montes^e, Xavier Muñoz Gall^a, Santiago Quirce Gancedo^f y Joaquín Sastre Domínguez^f. Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)

^aServei de Pneumologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

^bSección de Neumología. Hospital Virgen del Camino. Pamplona. Navarra. España.

^cServicio de Neumología. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Madrid. España.

^dServicio de Neumología. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya. España.

^eServicio de Neumología Ocupacional. Instituto Nacional de Silicosis. Hospital Central de Asturias. Oviedo. Asturias. España.

^fServicio de Alergia. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España.

Introducción

El asma ocupacional (AO) es la enfermedad ocupacional más frecuente en los países industrializados y se estima que aproximadamente un 15% de todas las asmas del adulto pueden ser de origen ocupacional. Un diagnóstico correcto y un temprano manejo son puntos clave para el pronóstico de la enfermedad y sus consecuencias socioeconómicas. La repercusión de estas actuaciones no sólo afecta a la persona implicada, sino que en ocasiones la modificación de las condiciones de trabajo y de otros ámbitos laborales similares puede llevar a evitar otros muchos casos. Los beneficios, así, son importantes para la salud de la población trabajadora, y también para la economía de las empresas y de la sociedad en general.

Valorando la trascendencia de esta enfermedad, el comité científico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) ha encargado al Dr. Orriols Martínez la coordinación de un grupo de excelentes profesionales, pertenecientes a las áreas de Enfermedades Respiratorias de Origen Laboral (EROL) y Asma de SEPAR, para la redacción de esta normativa, que pretende proporcionar una ayuda clara y concisa en el diagnóstico y posterior manejo del paciente en el que se sospecha AO.

Definición

El AO es una enfermedad caracterizada por obstrucción variable al flujo aéreo y/o hiperreactividad bronquial debidas a causas y condiciones atribuibles a un ambiente ocupacional, no a estímulos encontrados fuera del lugar de trabajo¹⁻⁴.

Clasificación

Según su mecanismo patogénico, se distinguen¹⁻⁴:

1. *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 (Ig) E.

– AO inmunológica causada por sustancias de bajo peso molecular (BPM). En general no interviene de modo patente un mecanismo inmunológico mediado por IgE.

2. *AO no inmunológica o por irritantes*. Es aquella causada por un mecanismo irritante o tóxico. Se distinguen 2 tipos:

– Síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas (RADS). Está causado por exposición única o múltiple a altas dosis de un irritante. Su inicio, sin embargo, 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 h posteriores a la exposición.

– AO causada por dosis bajas de irritantes. Se produce después de repetidos contactos con dosis bajas del agente causal. Es una entidad de gran actualidad, pero aún sigue en discusión³⁻⁵.

3. *Otras variantes de AO*. Se agrupan en este apartado AO con características especiales o distintivas:

– Síndromes asmatiformes (*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 confinados.

Correspondencia: Dr. R. Orriols Martínez.
Servei de Pneumologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: rorriols@vhebron.net

TABLA I
Agentes de alto peso molecular que causan asma ocupacional inmunológica

Tipo	Agente	Producto, ocupación, industria
Cereales	Trigo, cebada, centeno, avena, maíz, girasol, soja, etc.	Panadería, panificadora, pastelería, molino, transporte, agricultura
Flores	Girasol, decorativas, etc.	Floristería, invernadero, jardinero
Semilla o grano	Café, ricino, guisante, algarrobo, soja, sésamo, hinojo, etc.	Industria de aceite, industrias y procesadores de alimentos, panadería, industria de embutidos, etc.
Gomas	Acacia, tragacanto, gutapercha, guar, arábica, etc.	Imprenta, industria de gomas vegetales, higienista dental, etc.
Enzimas biológicas	Bacillus subtilis, tripsina, papaína, pepsina, amilasa	Panadería, industria farmacéutica, plástico y detergentes, etc.
Hongos	<i>Aspergillus</i> , <i>Cladosporium</i> , <i>Trichoderma</i> , etc.	Panadería, agricultura, labores domésticas, técnicos, aserradora, etc.
Animales	Rata, cobaya, conejo, etc. Vaca, cerdo, gallina, huevo, lactoalbúmina, caseína, etc. Escarabajo, langosta, cucaracha, grillo, mosca, mariposa, gusano de seda, etc. Crustáceos, pescados, coral, moluscos, etc.	Trabajadores de laboratorios Agricultores, granjeros, lecherías, carnicerías, pastelerías, curtidores, etc. Museo, laboratorio, pesca, agricultura, cosmética, entomología, cultivadores de gusanos de seda, etc. Pescador, granjas marinas, industria de la alimentación, del coral y del nácar
Otros	Látex, ácaros, henna	Sanitarios e industria de guantes, condones, etc., manipulación de granos, peluquería

TABLA II
Agentes de bajo peso molecular que causan asma ocupacional inmunológica

Tipo	Agente	Producto, ocupación, industria
Diisocianatos	Diisocianato de tolueno (TDI), de metileno (MDI) y de hexametileno (HDI)	Poliuretano, barnices plásticos, aislantes, pintura con pistola
Anhídridos ácidos	Ácido ftálico, ácido trimelítico, hexahidroftálico, ácido tetracloroftálico dianhidropirromelítico	Plásticos y resinas, adhesivo, industria química, retardante de llama
Metales	Sales de platino, sulfato de cobalto, sulfato y sales de cromo, dicromato potásico, carburo de tungsteno	Refinería de platino, pulidores, pintura cromada y plateada, curtidores, esmerilado
Antibióticos	Penicilina, espiramicina, tetraciclina	Industria farmacéutica
Aminas	Piperazina, etanolamina, dimetilproponolamina, etilendiamina, aminas alifáticas, aminoetanolamina, hexametilentetramicina	Industria química, pintura en aerosol, manufactura de esques, lacas, fotografía, gomas, soldadura, cables
Maderas	Cedro rojo, colofonia	Maderas, soldadura electrónica
Miscelánea	Glutaraldehído, sales de persulfato, cianoacrilato, metilmetacrilato, polietileno, cloramina, polipropileno	Enfermería/endoscopia, peluquería, ortopedia, pegamento, empaquetado de papel, bolsas de plástico, esterilizador en industria farmacéutica y alimentaria

– Asma en los productores de aluminio (*potroom asthma* en la bibliografía anglosajona). Se produce en trabajadores durante la producción de aluminio.

Causas

En el desarrollo del AO se ha implicado a más de 300 agentes (tablas 1-3). En algunos artículos y revisiones⁶⁻¹³ y en algunas páginas *web*¹⁴⁻¹⁶ puede encontrarse una lista completa de agentes y ocupaciones asociadas.

Prevalencia e incidencia

Los datos acerca de la prevalencia e incidencia suelen mostrar importantes discrepancias en la bibliografía

TABLA III
Agentes que causan asma ocupacional no inmunológica

Tipo	Agente	Producto, ocupación, industria
Lejía	Cloro	Limpieza, papelera, depuradora, industria de producción de lejía, etc.
Humos	Productos derivados de incendios	Servicios de emergencias
Gases	Productos derivados de la galvanización de metales	Metalúrgica
Otros productos químicos	Resinas, sulfumán, sosa, ácido acético	Química, limpieza, sanitaria

médica. 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. Algunos de estos datos se enumeran en un reciente artículo de revisión⁴. Se ha mencionado que de un 4 a un 58% de todos los casos de asma pueden tener un origen ocupacional. Una reciente revisión de la bibliografía estima un valor medio del 15%¹⁷. El AO inmunológica por sustancias de APM es la más frecuente. La enfermedad varía dependiendo del agente causal y se ha demostrado su presencia en un 4-12% de los trabajadores de laboratorios de animales, en un 7-9% de los panaderos y en un 1-7% de los sanitarios expuestos a látex¹⁸. Aún más difícil de concretar es la enfermedad originada por sensibilización a sustancias de BPM, aunque algunos autores estiman que supone casi el 40% de todos los casos de AO⁷. Los agentes más frecuentemente implicados en países industrializados han sido, en general, los isocianatos, que ocasionan asma en un 2-10% de los trabajadores⁷. En Canadá (Columbia Británica), donde la industria maderera está muy desarrollada, es más frecuente otro agente, la madera de cedro, que causa asma en un 10% de los trabajadores¹⁹. Otras sustancias como el glutaraldehído, los productos de limpieza y los persulfatos se están convirtiendo en productores de enfermedad emergentes entre los trabajadores de la salud, de la limpieza y de las peluquerías²⁰⁻²². Respecto al RADS, se estima que se produciría en un 3-6% de los casos derivados al hospital para estudio de AO²³⁻²⁶. Además, se ha constatado que de un 11 a un 15% de todas las asmas relacionadas con el trabajo están causadas por irritantes²⁷⁻²⁹.

Los sistemas de vigilancia a través de registros permiten estimar la incidencia del AO. Estos programas se han desarrollado en muchos países. En el nuestro, el iniciado en el año 2002 en Asturias, Cataluña y Navarra constató unas incidencias de 48,4, 77,2 y 75,8 casos por 1.000.000 de habitantes y año. Aunque estos resultados pueden compararse con los 92 y 22 casos por 1.000.000 y año notificados en los registros de Canadá¹⁹ y Reino Unido³⁰, respectivamente, en sus primeros años de funcionamiento, la comparación, como hemos comentado, debe realizarse siempre con cautela. Los resultados de prevalencia e incidencia en diversos países pueden consultarse en un artículo de reciente publicación⁴.

Patogenia

Predisposición genética. La atopia es un factor de riesgo para el asma inducida por sustancias de APM³¹. Por ejemplo, entre sanitarios expuestos al látex la presencia de AO es mayor entre los atópicos que en los no atópicos³². Sucede lo mismo entre los trabajadores expuestos a animales de laboratorio y a detergentes¹⁸. 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 II⁴. 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. El marcador para la susceptibilidad es la sustitución del ácido aspártico en el residuo 57 del HLA-DBQ³³. En el caso del asma por cedro rojo se ha encontrado un aumento de los alelos HLA-DQBI*0603 y HLA-DQBI*0302 y una disminución de DQBI*0501³⁴. Otros autores reafirman que los alelos HLA de clase II contribuyen a la susceptibilidad individual para padecer asma por sustancias de BPM³⁵. En cualquier caso, las asociaciones encontradas no son lo bastante importantes para emitir recomendaciones de carácter preventivo. Otros tipos de genes que parecen participar en el AO, especialmente el causado por isocianatos, son la superfamilia del glutatión-S-transferasa y la de la N-acetiltransferasa⁴.

Agente causal. Las sustancias de APM capaces de producir sensibilización son proteínas que se comportan como antígenos completos³⁶. Además, existen pruebas de que algunas de estas proteínas están dotadas de actividad enzimática que podría facilitar la penetración antigénica³⁷. 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 moléculas para llegar a ser inmunógenos³⁶. Es conocido que estos agentes son componentes altamente reactivos capaces de combinarse con algunas zonas específicas de la estructura de las proteínas de la vía aérea³⁸. Por otro lado, es lógico pensar que la mayor o menor capacidad irritante de un agente estará involucrada en la patogenia del RADS⁸.

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 como las sales de platino y los ácidos anhídridos^{39,40}. El riesgo de AO es mayor justo después del primer año de exposición al agente causal y si aparecen síntomas de rinoconjuntivitis ocupacional antes de los bronquiales⁴. Existen también pruebas de que puede haber interacciones entre irritantes y agentes sensibilizantes. El tabaquismo se ha asociado con un incremento de la sensibilización al anhídrido tetracloroftálico y a las sales de platino⁴¹, y la exposición al ozono podría potenciar el desarrollo de hiperrespuesta bronquial al hexacloroplatino⁴². Además del propio agente causal, parece también demostrado que la intensidad de la exposición es un determinante importante en la aparición de RADS⁸.

Mecanismos fisiopatológicos (tabla 4)

Mecanismo dependiente de la inmunoglobulina E. La mayoría de las sustancias de APM que causan AO son proteínas o glucoproteínas de procedencia animal o vegetal que actúan a través de un mecanismo mediado por IgE. Estas proteínas se comportan como antígenos completos que estimulan la síntesis de IgE. No obstante, algunas sustancias químicas de BPM (p. ej., anhídridos

TABLA IV
Tipos de asma ocupacional (AO) según el mecanismo implicado y principales características

Características	AO inmunológica		AO no inmunológica
	Mediada por IgE	No mediada por IgE	RADS
Clínicas			
Intervalo entre el inicio de la exposición y los síntomas (latencia)	Largo	Más corto	Rápido (< 24 h)
Patrón típico en la provocación bronquial	Inmediata, dual	Tardía, dual, atípica	No se realiza
Epidemiológicas			
Prevalencia en población expuesta	< 5%	> 5%	Desconocida
Factores predisponentes	Atopia, tabaquismo	Indeterminado	Indeterminado
Histopatológicas			
Descamación epitelial	++	++	+++
Fibrosis subepitelial	++	++	+++
Membrana basal engrosada	++	++	++
Eosinófilos	+++	+++	+/-
Linfocitos	++	++	+/-

Ig: inmunoglobulina; RADS: síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas.

ácidos, sales de platino) pueden actuar como haptenos y combinarse con proteínas transportadoras para formar un complejo hapteno-proteína que también estimulará la síntesis de IgE. Cuando estas sustancias son inhaladas, se unen a la IgE específica que se encuentra en la superficie de los mastocitos y basófilos, lo que desencadena una secuencia de acontecimientos celulares que conducirán a la liberación de mediadores preformados o sintetizados *de novo* y al reclutamiento y activación de células proinflamatorias que, en última instancia, provocarán una reacción inflamatoria en las vías respiratorias característica del asma³⁶.

Mecanismo no dependiente de la inmunoglobulina E. La mayoría de las sustancias químicas de BPM causantes de AO actúan a través de un mecanismo no mediado por IgE, pero probablemente inmunológico³⁶. Los anticuerpos IgG e IgG₄ específicos parecen relacionarse más con el grado de exposición que con la enfermedad⁴³. Es posible que en estos casos intervenga la hipersensibilidad de tipo celular o tardía⁴⁴. Los linfocitos CD4+, además de intervenir como células colaboradoras en la producción de anticuerpos IgE por los linfocitos B, posiblemente también actúan como células proinflamatorias que segregan interleucina 5. La interleucina 5 tiene una gran actividad en la estimulación y activación de los eosinófilos, y es la principal citocina que actúa en el reclutamiento y activación de los eosinófilos durante las respuestas asmáticas tardías⁴⁵. Se ha observado un aumento de los linfocitos T activados (que expresan el receptor para la interleucina 2), eosinófilos activados y mastocitos en las biopsias bronquiales de pacientes con AO inducida por agentes de BPM^{46,47}. Además, estos agentes podrían tener efectos proinflamatorios no inmunológicos. Si se unen al glutatión, inducen su deficiencia intracelular, que puede disminuir la defensa frente a agentes oxidantes⁴⁸. De hecho, se ha comprobado que la exposición a isocianatos se asocia a concentraciones elevadas de peróxido intracelular⁴⁹. La

lesión celular sobre la mucosa bronquial por este tipo de mecanismo podría amplificar o desarrollar la respuesta de agentes de BPM.

Mecanismo irritativo o tóxico. Mención aparte merecen los mecanismos implicados en el RADS⁸. 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 que se observa en las biopsias realizadas. 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 bronquial.

Diagnóstico y tratamiento del asma ocupacional inmunológica

El diagnóstico del AO inmunológica requiere una serie de pasos que se indican en la figura 1^{40,50}.

Historia clínica

Es esencial para diagnosticar el AO. Debe interrogarse al paciente no sólo por la existencia de síntomas bronquiales, sino también acerca de síntomas oculares, nasales, cutáneos o de vías aéreas superiores. En muchas ocasiones, sobre todo cuando están involucrados antígenos de APM, este tipo de síntomas preceden a la aparición del asma. Habitualmente antes de iniciarse el período sintomático de la enfermedad existe un intervalo muy variable de tiempo, que va de pocas semanas a varios años. Por lo tanto, el diagnóstico no debe descartar

tar el hecho de que un trabajador haya realizado un mismo trabajo durante años sin presentar ningún síntoma. El asma de comienzo abrupto en un adulto sin antecedentes de enfermedad respiratoria ni alérgica puede hacer sospechar el diagnóstico. Lo importante es poder relacionar períodos asintomáticos con falta de exposición y períodos sintomáticos con exposición. En ocasiones el paciente relata espontáneamente la presencia de síntomas minutos después de la exposición al agente causal. En otras, sin embargo, nota los síntomas al atardecer o sólo durante la noche. En estos casos es más difícil que el paciente llegue a relacionarlos con su actividad durante el día. En general se comprueba mejoría durante el fin de semana o en las vacaciones, pero no siempre sucede así. En efecto, esta relación es más frecuente al inicio del cuadro clínico, ya que a menudo, cuando éste progresa, los síntomas se hacen más persistentes y recurrentes, lo que a veces impide que el paciente pueda relacionar trabajo y asma. No obstante, las preguntas sobre la mejoría de los síntomas del asma durante los fines de semana y especialmente durante las vacaciones tienen mayor rentabilidad diagnóstica que las referidas a su empeoramiento en el trabajo⁵¹. En ocasiones, como ocurre con el cedro rojo y los isocianatos, las manifestaciones continúan durante meses o años después del cese de la exposición⁵². Por otro lado, en algunas industrias los procesos químicos y operativos son complejos y se liberan materiales que pasan absolutamente inadvertidos. Es por ello que otra de las claves para diagnosticar el AO es la historia laboral año tras año y el conocimiento de los productos que pueden ocasionar asma en el ambiente de trabajo. Es útil la revisión de las fichas de seguridad de los productos usados por el trabajador y constatar que el agente etiológico supuestamente involucrado en un paciente se ha relacionado previamente con asma de origen ocupacional. Una historia clínica indicativa de AO no es suficiente para establecer el diagnóstico, ya que lo que cree el médico sólo coincide con el diagnóstico verdadero de AO en algo más de la mitad de los casos sospechados⁵³.

Examen físico, radiografía de tórax, analítica general y pruebas de función respiratoria

No difieren de los de cualquier paciente asmático. Sin embargo, deben practicarse porque nos permitirán, en primer lugar, diagnosticar el asma y, en segundo lugar, diferenciar el AO de otras entidades relacionadas también con el trabajo con las que puede llegar a confundirse. Se ha de tener en cuenta que muchas veces, cuando el paciente acude a la consulta, está absolutamente asintomático y lo único que relata es sensación de disnea o tirantez torácica, en algunas ocasiones sin sibilancias ni otro tipo de síntomas. Una prueba que demuestre hiperreactividad bronquial inespecífica, como la prueba con metacolina o histamina, es necesaria cuando la prueba broncodilatadora es negativa al no existir en aquel momento obstrucción bronquial. Esta prueba, junto con la valoración clínica del médico, constituye una vía útil en el diagnóstico del asma bronquial en los pacientes con historia, examen físico o estudio funcional respiratorio

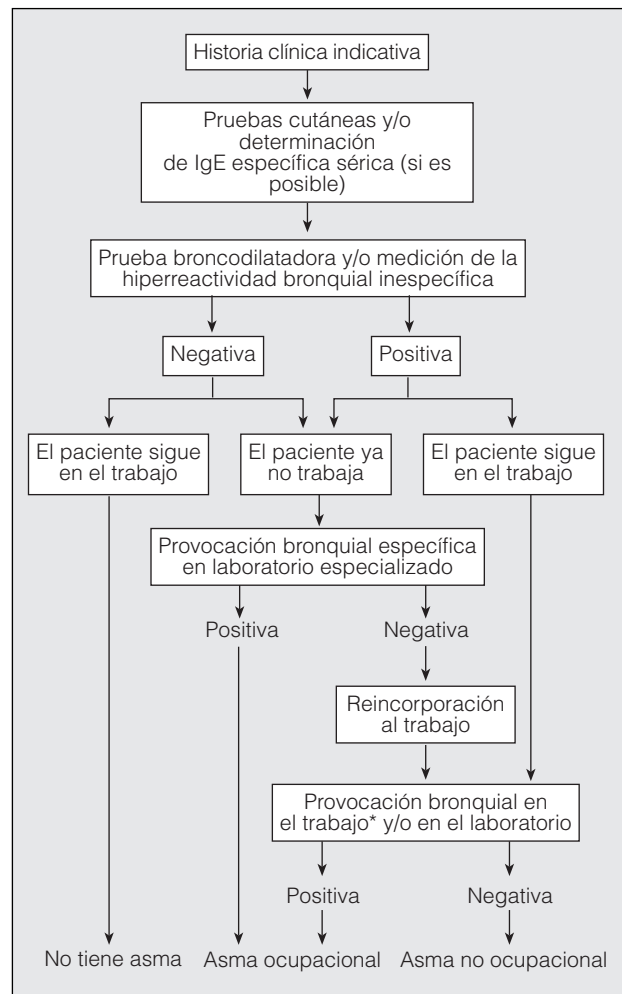


Figura 1. Esquema diagnóstico del asma ocupacional inmunológica. Ig: inmunoglobulina. *Podría requerir medir la exposición.

atípicos⁵⁴. Además, si la prueba de metacolina o histamina es negativa, permite descartar en la práctica la existencia de AO, siempre y cuando se realice cuando el paciente esté trabajando, ya que la hiperreactividad bronquial puede normalizarse tras un período variable sin exponerse a la sustancia causal⁵⁵⁻⁵⁷.

Pruebas inmunológicas

Denotan exposición y sensibilización, pero por sí solas no permiten confirmar el diagnóstico de la enfermedad. Una prueba positiva no siempre implica la existencia de manifestaciones clínicas. Para evitar falsas interpretaciones deben conocerse la sensibilidad y especificidad de cada uno de los antígenos utilizados cuando se realice alguna de estas pruebas, ya que hay diversas sustancias que pueden originar falsas reacciones positivas y negativas. Se puede utilizar técnicas *in vivo* (prueba de punción) o *in vitro* (anticuerpos específicos de tipo IgE). En ocasiones hay que realizar los extractos antigénicos en el propio laboratorio al no estar comercializados. En general, las sustancias de APM poseen una buena sensibilidad y su

negatividad permite, en algunos casos, descartar que el agente con que se ha hecho la prueba sea el responsable de los síntomas del enfermo⁵⁸. La mayoría de las sustancias de BPM son irritantes y, por lo tanto, no es adecuado realizar pruebas cutáneas. Asimismo, al no ser patente o no existir un mecanismo inmunológico mediado por IgE la determinación de este anticuerpo no es posible y, en el supuesto que pueda determinarse, casi siempre tiene poca utilidad, ya que su sensibilidad es baja. Sólo algunos agentes de BPM, como los isocianatos, parecen poseer una buena especificidad⁵⁹. Su positividad debe hacernos plantear de nuevo la posibilidad de un diagnóstico cierto de AO en caso de duda o de que se hubiera desestimado.

Provocación bronquial en el trabajo

Puede suponer la confirmación de la sospecha clínica de asma bronquial causada por un agente existente o producido durante la actividad ocupacional. Esta medición relaciona trabajo con enfermedad, pero no dice qué sustancia o agente específico está implicado⁶⁰. Si conocemos, no obstante, que en aquella ocupación se utiliza un producto habitualmente relacionado con el AO, o si podemos poner en evidencia mediante pruebas inmunológicas la sensibilización del paciente a un determinado agente, entonces el diagnóstico de AO por aquella causa es muy probable. La prueba debe efectuarse durante o después de un período de tiempo con actividad laboral y durante o después de otro sin exposición a dicha actividad. Estos períodos deben ser en general de 2 semanas como mínimo, procurando evitar interferencias durante la prueba, como medicación broncodilatadora, exacerbaciones u otros motivos⁴. En algunos casos como, por ejemplo, cuando se sospeche que en el lugar de trabajo se alcanzan concentraciones irritantes, puede resultar imprescindible medir las concentraciones del agente sospechoso. La medición de los cambios entre los 2 períodos puede hacerse de diversas maneras. El método más utilizado y probablemente el que posee mayor eficiencia diagnóstica es la monitorización seriada del pico del flujo espiratorio (PEF) durante los períodos de exposición y no exposición, aunque la monitorización seriada del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) durante ambos períodos o la medición puntual del FEV₁ o de la hiperreactividad bronquial inespecífica al final de ambos períodos puede también ser útil⁶¹. En todo caso, no son incompatibles entre sí, y algunas veces un método, por ejemplo, la prueba de hiperreactividad bronquial inespecífica, puede reforzar el diagnóstico realizado por otro, como la monitorización seriada del PEF⁶⁰. Aunque existen algunas divergencias en cuanto a qué supone un cambio significativo, una diferencia superior al 20% en el PEF o en el FEV₁, o bien un descenso igual o superior a 3 concentraciones en la PC₂₀ (concentración de agente que en la prueba de provocación produce una caída del FEV₁ del 20% o superior) entre los 2 períodos supone una prueba definitivamente positiva^{4,60,62}. Es notable el hecho de que el análisis cualitativo visual del registro seriado del PEF por parte de un experto posee una sensibilidad y especificidad muy altas, las mejores entre los distintos sistemas mencionados⁶¹. El

registro seriado del PEF debe, sin embargo, realizarse siguiendo un método⁶⁰. La medición de 4 veces al día suele ser aceptable para la mayoría de los pacientes⁶³. Con este método se han verificado 4 tipos de respuestas: *a*) deterioro durante la jornada de trabajo, de modo que al volver al día siguiente el paciente está totalmente recuperado; *b*) deterioro progresivo a lo largo de la semana con recuperación el fin de semana; *c*) deterioro semana tras semana, con recuperación sólo tras 3 días como mínimo de no exponerse al trabajo, y *d*) máximo deterioro el lunes, con recuperación a lo largo de la semana. En ocasiones es también posible observar un patrón distinto, como el de caídas puntuales al exponerse el trabajador a una sustancia específica sólo durante instantes a lo largo de la jornada laboral o únicamente en determinados días. Sin embargo, al igual que con otras pruebas de función respiratoria, la experiencia y la correcta interpretación de los gráficos permiten adivinar manipulaciones o engaños de individuos en busca de ventajas laborales o económicas. Hoy día, sin embargo, se han diseñado aparatos provistos de un programa informático que permite almacenar la información e impide su manipulación⁶⁴.

Prueba de provocación bronquial específica

Aunque se considera el método de referencia en el diagnóstico del AO, en la mayoría de los casos estas pruebas no deben ser consideradas métodos diagnósticos de rutina⁴. Pueden estar indicadas: *a*) donde exista un nuevo agente posible causante de asma; *b*) para reconocer el agente causal entre varias sustancias a las que está expuesto el trabajador; *c*) si existe la posibilidad de que se produzcan reacciones asmáticas graves al reincorporarse al trabajo, y *d*) cuando el diagnóstico es dudoso después de otras investigaciones.

La exposición al agente puede realizarse de 2 modos, siempre en centros especializados⁶⁵:

1. *Mediante nebulización*, cuando los agentes son solubles y el mecanismo inmunológico está mediado por la IgE. Se administran soluciones del antígeno por aerosol a concentraciones crecientes. La concentración con la que se inicia la técnica se calcula mediante una fórmula basada en la concentración (mg/ml) de metacolina que produce un descenso del FEV₁ del 20% y en la concentración más pequeña que es capaz de generar una respuesta cutánea positiva. A los 10 min de cada nebulización se realiza una espirometría forzada. El resultado es positivo si existe un descenso del FEV₁ superior al 20%. Los resultados se expresan como PC₂₀ alérgico o PD₂₀ alérgico según se utilice o no un dosímetro. Si el resultado es negativo, se administra una concentración superior. Durante las 24 h posteriores a la inhalación es importante monitorizar el FEV₁ cada hora para constatar respuestas tardías.

2. *En cabina de provocación*, cuando los agentes no son solubles. La prueba consiste en exponer al paciente a una concentración no irritante del agente sospechado. Debe disponerse por ello, si es posible, de medidores capaces de determinar la concentración de dichos agentes. El tiempo de exposición varía según el agente y las

características del paciente. El resultado es positivo si hay un descenso del FEV₁ superior al 20%, o bien positivización o una disminución significativa de la PC₂₀ respecto a la realizada antes de la exposición^{56,57}. En caso de negatividad, se repite la exposición aumentando el tiempo de exposición o la concentración del producto en días sucesivos.

Cuando se trata de polvos no hidrosolubles, se puede hacerlos pasar de una bandeja a otra mezclados con lactosa para producir una nube de polvo. La utilización únicamente de la lactosa permite realizar la prueba placebo²¹. También se ha utilizado aparatos de inhalación de medicamentos que emplean cápsulas en las que se introduce una determinada cantidad de polvo⁶⁶.

Cuando se trata de gases o vapores, los métodos para generar una determinada concentración pueden dividirse en estáticos y dinámicos o de flujo continuo^{65,67,68}. En los sistemas estáticos se mezcla una cantidad conocida de gas con otra de aire para producir una determinada concentración. En los sistemas dinámicos el flujo de aire y la adición del gas a este flujo se controlan para producir un índice conocido de dilución. Estos sistemas ofrecen un flujo continuo y permiten un cambio rápido y predecible de concentración favoreciendo una buena mezcla y minimizando la pérdida por la absorción a las paredes de la cámara.

En sustitución o para obviar las cabinas de provocación, se han ideado en algunos centros equipos de exposición de circuito cerrado, que en teoría permiten controlar mejor la exposición y hacerla más segura para el personal sanitario⁶⁸.

Tratamiento y pronóstico

En la mayor parte de los casos de AO inmunológica parece obligado recomendar el cese de la exposición a los procesos o sustancias responsables^{4,69}. Donde sea posible, la solución consistirá en un cambio en la ubicación laboral. Si esto no es posible y el trabajador sigue expuesto, deberán estudiarse las condiciones higiénicas de la empresa y evitar en lo posible la exposición mediante la protección de la vía aérea. En estos casos la efectividad de la intervención ha de demostrarse regularmente con pruebas de función respiratoria⁵¹. En algunas situaciones, estabularios y trabajadores farmacéuticos, la limitación del contacto con el uso de mascarillas protectoras se ha asociado a una cierta mejoría clínica y funcional respiratoria^{70,71}. También se ha constatado un efecto beneficioso del tratamiento broncodilatador y antiinflamatorio inhalado en este tipo de pacientes⁷².

El cese de la exposición al agente causal se asocia a una mejoría de los síntomas y de la función pulmonar que no suele superar el 50% de los sujetos afectados. Sólo en aproximadamente un 25% se normaliza la función pulmonar y desaparece la hiperreactividad bronquial inespecífica. En general, el pronóstico de un determinado paciente si evita el contacto con el agente causal depende de la mayor o menor afectación presente cuando se establece el diagnóstico. Por otro lado, si la exposición al agente causal continúa, se produce casi siempre un deterioro clínico y funcional del paciente^{69,72}.

Tras el diagnóstico de AO, la información disponible indica que, desde el punto de vista socioeconómico, se produce un deterioro importante si el paciente abandona el trabajo, ya que el sistema de compensaciones parece insuficiente en los países occidentales. De hecho, tras el diagnóstico, un tercio de los trabajadores no abandona la exposición al agente causal para evitar los efectos económicos adversos^{4,73,74}.

Diagnóstico y tratamiento del asma ocupacional no inmunológica

Síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas

A pesar de que se habían descrito algunos casos, el término RADS no se utilizó hasta 1985, cuando Brooks et al²³ describieron una serie de 10 pacientes. Los criterios diagnósticos del RADS que dichos autores establecieron siguen vigentes en la actualidad^{3,4,25,75}:

1. Ausencia de síntomas respiratorios previos.
2. Exposición a un gas, humo o vapor que estuviera presente en concentraciones elevadas y tuviera cualidades irritantes.
3. Inicio de los síntomas dentro de las primeras 24 h tras la exposición y persistencia durante al menos 3 meses.
4. Síntomas similares al asma con tos, sibilancias y disnea.
5. Evidencia objetiva de asma bronquial.
6. Descartar otro tipo de enfermedad pulmonar.

El RADS se produce por mecanismos tóxicos directos. Se ha demostrado que se produce destrucción del epitelio respiratorio e inflamación en la fase aguda, así como regeneración y proliferación colágena en las fases posteriores. Una vez producida la exposición, sólo el tratamiento parece capaz de influir en el curso y pronóstico de la enfermedad. Algunos trabajos^{76,77} concretos y con un pequeño número de casos indican que el tratamiento precoz y con dosis altas de esteroides puede mejorar el pronóstico. Sin embargo, muchos de los pacientes con RADS continúan presentando síntomas de irritabilidad bronquial e hiperreactividad años después del accidente. Por este motivo, una vez estabilizados, tras la fase aguda, los pacientes deben ser tratados como cualquier asmático. Por otro lado, ya que no presentan mayor susceptibilidad que cualquier otro paciente asmático a la reexposición al agente causal, a dosis no irritantes, pueden volver a su lugar de trabajo si las medidas preventivas evitan el contacto con productos a concentraciones irritantes^{8,26}.

Asma ocupacional por dosis bajas de irritantes

La aparición de casos con síntomas asmáticos después de repetidas exposiciones a concentraciones moderadas o bajas de irritantes constituye un tema de actualidad y discusión. En 1989 Tarlo y Broder²⁴, al introducir el término "asma inducida por irritantes", ya incluyeron a los trabajadores que desarrollaban asma después de una única o bien múltiples exposiciones al irritante,

aunque fuera a concentraciones bajas. También Chan-Yeung et al⁷⁸ describieron casos de asma con estas características. Se llegó a proponer los términos "RADS de baja dosis" o "RADS tardío"^{78,79}. Sin embargo, las series mencionadas^{24,78} no demostraron con seguridad que las exposiciones múltiples, pero de intensidad moderada, pudieran causar asma. Además, hay estudios^{80,81} que demuestran que las inhalaciones moderadas repetidas de un irritante no se relacionan con la persistencia de la hiperreactividad bronquial; en cambio, sí se observa cuando existe exposición a concentraciones altas, aunque sólo sea en una única ocasión. Actualmente, como admite Tarlo⁵, existe un verdadero debate sobre la existencia de asma producida por dosis bajas o moderadas de irritantes^{3,4}. Son necesarios más estudios para establecer y caracterizar esta entidad con claridad.

Otras variantes de asma ocupacional

Síndromes asmatiformes

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^{1,4}.

Bisinosis. La bisinosis se presenta en trabajadores de la industria textil expuestos al polvo de algodón, lino, cáñamo, yute y pita⁸². Aunque no está completamente claro, el principal agente responsable de la bisinosis son las concentraciones elevadas de endotoxina de los bacilos gramnegativos presentes en el aire ambiente⁸³. En Europa y EE.UU. la prevalencia ha disminuido progresivamente desde un 50%, en los trabajadores de las áreas de producción más polvorientas, hasta cifras en torno al 3%. En los países en vías de desarrollo la prevalencia permanece alta, en torno al 30-50%^{82,83}.

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 el primer día de la semana de trabajo (tras una ausencia en las instalaciones textiles de 48 h). Los síntomas disminuyen durante los siguientes días de trabajo a pesar de que la exposición continúa. A medida que la enfermedad progresa, los síntomas se presentan también en los siguientes días de la semana, aunque menos intensos, y finalmente aparecen todos los días, incluido el fin de semana. El comienzo de los síntomas durante el turno de trabajo puede ocurrir al inicio de éste (60%) o bien en la segunda mitad del turno (40%). Esta clínica se acompaña de alteraciones en la función pulmonar, tales como:

1. Disminución de FEV₁ 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 trabajo⁸³.

2. Existencia de hiperrespuesta bronquial inespecífica (un 78% en los casos de bisinosis, un 38% en trabajado-

res con síntomas respiratorios no bisinóticos y un 17% en trabajadores asintomáticos^{83,84}).

3. Disminución de los valores espirométricos a largo plazo^{85,86}.

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; asimismo, la presencia de éstos no es suficiente para establecer el diagnóstico⁸⁷.

Asma por exposición a polvo de granos de cereales. Predomina en los trabajadores de los silos, molinos y panaderías, pero también se observa en agricultores⁸⁸. 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 gramnegativas.

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 indica en algunos casos un proceso de desensibilización.

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 avia-rias, de ganado bovino y porcino. Este tipo de asma se asocia con la exposición a endotoxinas, esporas fúngicas y amoníaco⁸⁹⁻⁹¹.

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 AO. Aunque se han implicado las concentraciones excesivas de fluoruro, su causa aún está por dilucidar^{4,92}.

Diagnóstico diferencial

Asma agravada por el trabajo

El término asma agravada por el trabajo hace referencia a la situación en que se evidencia un empeoramiento de un asma preexistente como consecuencia de una exposición ambiental en el lugar del trabajo. 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 constando 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 laboral⁷⁵.

Sin embargo, demostrar estos cambios en un paciente con asma previa a la exposición laboral no siempre es fácil. Por este motivo 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 evolución⁹³.

Bronquitis eosinofílica

La bronquitis eosinofílica es una causa de tos crónica, expectoración, disnea y raramente de sibilancias, cuya principal característica es la presencia de un alto número de eosinófilos en el esputo y la ausencia de obstrucción variable al flujo aéreo y/o hiperrespuesta bronquial^{94,95}. Es importante conocer que se han descrito casos de bronquitis eosinofílica relacionados con la exposición a determinados agentes laborales⁹⁶. 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 con relación a la exposición laboral.

Algunos autores^{3,4} 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.

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^{97,98}.

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 sulfuro, amoníaco o ácido clorhídrico, y más recientemente se ha descrito en trabajadores de una planta de producción de palomitas de maíz, probablemente debido a la exposición al diacetilo, un componente orgánico usado en su elaboración⁹⁹.

Por otro lado, 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 conocer que estas alteraciones pueden ocurrir sin que exista un proceso neuromoconiótico concomitante.

Por último, recientemente se ha descrito una bronquiolitis linfocítica en trabajadores de la industria del nailon¹⁰⁰.

Neumonitis por hipersensibilidad

La neumonitis por hipersensibilidad es una enfermedad pulmonar que se produce como resultado de la inhalación de antígenos a los que previamente se ha sensibilizado un paciente. Muchos de estos antígenos pueden estar presentes en el medio laboral y ser causa de enfer-

medad ocupacional¹⁰¹⁻¹⁰³. 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^{104,105}. No obstante, el diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad, a diferencia del asma, se sospechará y/o confirmará cuando existan síntomas sistémicos, 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 positiva¹⁰³.

Síndrome de disfunción de cuerdas vocales

El síndrome de disfunción de cuerdas vocales se caracteriza por la aducción paradójica de las cuerdas vocales durante la inspiración. Esta aducción anómala produce una obstrucción al flujo aéreo que puede manifestarse como estridor, sibilancias, tirantez torácica, disnea y/o tos¹⁰⁶. 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 amputación de los flujos inspiratorios. El diagnóstico se confirma si mediante técnicas fibroscópicas se observa dicha aducción anómala de las cuerdas vocales durante la inspiración.

Si bien esta entidad se ha asociado a diferentes trastornos psiquiátricos, recientemente se ha postulado la posibilidad de que determinadas exposiciones laborales, especialmente a agentes irritantes, puedan ser causa de disfunción de cuerdas vocales¹⁰⁷. 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. Los corticoides inhalados o sistémicos y los broncodilatadores no han demostrado utilidad.

Síndrome de sensibilización química múltiple

El síndrome de sensibilización química múltiple es una alteración adquirida tras una exposición tóxica documentada, y habitualmente se caracteriza por síntomas recurrentes que afectan a múltiples sistemas orgánicos¹⁰⁸. 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. Los criterios para establecer su diagnóstico son: *a)* los síntomas se reproducen con la exposición química repetida; *b)* la enfermedad es crónica; *c)* un grado bajo de exposición produce el síndrome; *d)* los síntomas mejoran o desaparecen cuando los desencadenantes se eliminan; *e)* los síntomas ocurren en respuesta a múltiples sustancias no relacionadas químicamente; *f)*

los síntomas afectan a múltiples sistemas orgánicos, y g) no son explicables todos los síntomas por una enfermedad multiorgánica.

Los síntomas que refieren los pacientes son muy variables, si bien los más frecuentes son los neurológicos, digestivos y respiratorios. Por lo que se refiere al aparato respiratorio, los pacientes suelen relatar tos, disnea, tirantez torácica y dolor preesternal durante la inspiración. La exploración clínica habitualmente es normal, así como las distintas pruebas complementarias, incluidos los estudios de función pulmonar y de hiperrespuesta bronquial.

Los agentes más implicados en este síndrome son productos químicos derivados del petróleo, pesticidas, fragancias sintéticas, productos de limpieza, pinturas y detergentes. Es importante señalar que los síntomas pueden producirse ante una gran variedad de agentes, lo que conduce en muchas ocasiones a un importante deterioro en la calidad de vida del paciente. Al no existir un tratamiento específico para este síndrome, muchos autores abogan por mentalizar al paciente de que realice una vida lo más normal posible, incluyendo la propia actividad laboral que ha podido causar la enfermedad, y que aprenda a convivir con los síntomas, ya que hasta el momento no se ha demostrado que esto conduzca al deterioro de algún órgano específico.

Monitorización ambiental de agentes químicos

La medición de los posibles agentes causales del AO en el ambiente puede ser importante por varias razones¹⁰⁹: a) en ocasiones es necesario confirmar en el laboratorio o lugar de trabajo el diagnóstico de AO; b) la vigilancia para prevenir exposiciones a concentraciones elevadas de determinados agentes debe asegurarse para que los trabajadores no desarrollen AO, y c) debido a que los trabajadores que han desarrollado AO no deberían seguir expuestos al agente causal, en ocasiones podría ser necesaria su medición tras las modificaciones higiénicas o cambios de puesto de trabajo.

Es importante saber, no obstante, que la medición de un posible agente causal de AO no es un aspecto aislado del trabajo y de los principios generales de la higiene industrial. Dentro de este proceso suelen ser necesarias las siguientes acciones:

1. Diagrama del proceso o flujo de la materia prima hasta el producto final. Consiste en hacer un seguimiento exhaustivo de la materia prima, desde el momento en que entra en la empresa, pasando por los procesos que la alteran y en los que pueden intervenir otros elementos químicos, y que pueden tener como consecuencia la aparición de sustancias intermedias u otros subproductos antes de llegar al producto o productos finales.

2. Inventario e identificación de sustancias que pueden estar en el ambiente laboral. Además de nuestros propios conocimientos sobre la existencia de un posible agente en un determinado ambiente laboral, las fichas de datos de seguridad de que disponen las empresas sobre las sustancias que utilizan orientan en la gran mayoría de ocasiones. Deberá considerarse también la posibi-

lidad de que no sea una de las sustancias habitualmente presentes en el proceso productivo, sino que se trate de una sustancia producida durante un proceso industrial anómalo o una sustancia que no forma parte de este proceso, pero que por alguna razón se emplea, a veces de modo transitorio, en la empresa, como, por ejemplo, productos de limpieza, refrigerantes, pinturas, combustibles, etc.

3. Control del estado de agregación del agente como polvo, aerosol, gas o vapor, ya que esto puede afectar a su interacción con el organismo y la forma de realizar su análisis.

Antes de pasar a las técnicas de muestreo y análisis suele ser indispensable, en primer lugar, orientar la sospecha de un agente causal concreto. De lo contrario, es difícil, y en ocasiones imposible, llegar a su identificación. Hay que tener en cuenta que habitualmente un agente precisa de un determinado modo de muestreo para posteriormente poder aplicar una técnica analítica apropiada. Páginas *web* de diversas instituciones publican métodos de muestreo y técnicas de análisis de diversas sustancias químicas¹¹⁰⁻¹¹².

Técnicas de muestreo

Se trata de recoger una muestra de aire para llevarla al laboratorio, donde se caracterizará e identificará el agente que contiene, o bien hacer pasar un volumen de aire conocido a través de un soporte, que retiene los contaminantes de interés.

El muestreo de gases se realiza en bolsas de plástico, teflón o aluminio rellenas por una bomba. El flujo y el tiempo de utilización de la bomba permitirán calcular la concentración del agente estudiado. El muestreo en bolsas se limita a gases estables que no reaccionen o sean absorbidos por el material de la bolsa.

El muestreo de componentes orgánicos volátiles usualmente se realiza por su adsorción en un adsorbente sólido como el carbón activado o el gel de sílice. Puede efectuarse de forma activa mediante una bomba o de forma pasiva como resultado de la difusión por simple exposición del agente existente en el aire hacia el soporte.

Si se trata de una sustancia en forma de aerosol, polvo o humo, puede captarse por filtros o membranas de teflón, celulosa, cloruro de polivinilo o fibra de vidrio, entre otros. El filtro se coloca en un contenedor de plástico conectado a una bomba que hace pasar el aire ambiente a través del filtro.

Técnicas analíticas

Existen varias técnicas, como la cromatografía de gases, la cromatografía líquida de alta resolución, la espectrofotometría de absorción atómica, ultravioleta y/o infrarrojos, la espectrometría, la cromatografía iónica y la espectrometría de masas, entre otras.

En higiene industrial hay que señalar, por otro lado, que se han desarrollado equipos que permiten recoger la muestra y realizar al mismo tiempo un análisis directo y continuado de diversas sustancias químicas como los

monómeros de isocianatos, los anhídridos y el formaldehído, por ejemplo. Estos equipos deben utilizarse con cautela en el lugar de trabajo debido a las posibles interferencias de las condiciones y de otros contaminantes ambientales.

Diversas instituciones, como el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, han establecido valores límites de exposición (VLA)¹¹³ para proteger a los trabajadores de los efectos tóxicos de exposiciones a contaminantes químicos. Estos límites parecen inadecuados tanto en la prevención de la adquisición del AO inmunológica como en la protección de un trabajador que ya hubiera adquirido la enfermedad. Sin embargo, podrían ser adecuados para proteger a un trabajador tras haber sufrido un RADS y después del período suficiente para llegar a una cierta estabilidad.

Monitorización ambiental de proteínas aeroalergénicas

La cuantificación de alérgenos ambientales tiene diversas aplicaciones que pueden ser de ayuda complementaria en el diagnóstico de AO. Concretamente, esta cuantificación permite: *a)* monitorizar las concentraciones de determinados alérgenos en el lugar de trabajo o en el medio ambiente; *b)* confirmar la exposición a un determinado alérgeno como causa de enfermedad, y/o *c)* en ocasiones, establecer las concentraciones de riesgo de un determinado alérgeno¹¹⁴.

Métodos de muestreo

Al iniciar la medición de alérgenos ambientales debe tenerse en cuenta que comprende diversas etapas, que pueden aportar variabilidad a los resultados obtenidos y que, por lo tanto, es importante estandarizar adecuadamente. En primer lugar, deben recogerse muestras de las partículas presentes en el aire, para lo cual es necesario disponer de muestreadores ambientales. Éstos disponen de filtros a través de los cuales pasa un volumen de aire conocido mediante una bomba de aspiración y donde quedan depositadas las partículas de alérgeno. Es importante la estandarización precisa de las características de muestreo (tiempo y flujo de aire) con el objetivo de recoger una cantidad suficiente de alérgeno en el filtro que permita su posterior cuantificación. El volumen de aire filtrado suele variar entre 0,5 y 1.000 m³, aunque en muchos casos el flujo de aire del muestreador está prefijado y lo que varía es el tiempo de muestreo. Los períodos de muestreo prolongados tienen el inconveniente de que no es posible detectar cambios temporales en la concentración y lo que se mide es la concentración media del período de muestreo.

Existen diversos tipos de muestreadores que se adaptan a los diferentes ambientes en que se requiere realizar una medida del alérgeno, y es importante escoger el tipo de muestreador adecuado en función del ambiente en el cual quiere realizarse la medida. Los muestreadores de área operan con un flujo de aire de 1-3 l/s, son adecuados para medir y confirmar la presencia de un alérgeno determinado y pueden trabajar durante perio-

dos prolongados. El uso de medidores de tamaños de partículas incorporados al sistema (impactadores en cascada) permite conocer la cantidad de alérgeno biológicamente activo. Los muestreadores personales permiten realizar mediciones que estén relacionadas con el puesto de trabajo concreto del individuo. Sin embargo, los impactadores en cascada y los muestreadores personales, al trabajar con flujos de aire inferiores a los muestreadores de área, pueden presentar el inconveniente de que la cantidad de alérgeno recogida sea insuficiente para poder detectarla posteriormente.

Extracción de los alérgenos

La segunda etapa consiste en la extracción de los alérgenos solubles del filtro con soluciones acuosas taponadas. La elección del tipo de filtro es también una parte esencial del método. Debe ofrecer una baja resistencia al paso del aire y una retención eficiente de las partículas respirables. Además, debe evitar la desnaturalización de las proteínas, no absorber el alérgeno y permitir la extracción en pequeños volúmenes para que la sensibilidad del ensayo permita que las proteínas sean detectadas. Los filtros más adecuados son los de politetrafluoroetileno, teflón y fibra de vidrio. Durante el proceso de desarrollo y validación del método de medida de un nuevo alérgeno, es necesario determinar la estabilidad del alérgeno en el filtro y la eficiencia de extracción. Por otro lado, es importante la conservación de la muestra. Los filtros en general pueden conservarse durante varios meses a -20 °C. También es posible guardar el alérgeno eluido, pero en algunos casos los alérgenos son menos estables en soluciones acuosas debido a la actividad enzimática de las proteasas; en estos casos es posible recurrir a la liofilización del extracto eluido para su mejor conservación.

Técnicas analíticas

Para medir la concentración ambiental de los aeroalérgenos se utilizan diversas técnicas. La cuantificación de algunos pólenes en el aire, que presentan una morfología característica, puede realizarse mediante técnicas de microscopía óptica utilizando criterios morfológicos. Estas técnicas, junto con las de cultivo, son las empleadas también para la cuantificación ambiental de microorganismos; son métodos muy sensibles y tienen la ventaja de que permiten, asimismo, clasificaciones taxonómicas¹¹⁴. Sin embargo, en la mayoría de los casos las muestras de aire están compuestas por mezclas complejas que contienen, entre otras sustancias, proteínas alérgicas amorfas que no pueden identificarse visualmente. En este caso debe recurrirse a inmunoanálisis específicos – técnicas de radioinmunoanálisis o enzimoimmunoanálisis (ELISA)– que pueden ser de captura (también llamados métodos en sándwich) o competitivos –ELISA de inhibición y radioalergoadsorción (RAST) de inhibición–.

Actualmente se valoran muchos aeroalérgenos mediante estos métodos, como los derivados de ácaros del polvo (*Dermatophagoides pteronyssinus*)¹¹⁵, gato (*Felis domesticus*)¹¹⁶, animales de laboratorio¹¹⁷, enzimas como

la alfaamilasa¹¹⁸ y látex¹¹⁹. Entre los más recientemente descritos figuran inmunoanálisis como el desarrollado para valorar la concentración ambiental de fitasa, enzima utilizada como aditivo en los piensos animales¹²⁰.

Los inmunoanálisis de captura tienen una reproducibilidad y sensibilidad aceptables, ya que pueden detectar concentraciones de proteínas entre 100 pg/ml y 1 ng/ml; por lo tanto, pueden utilizarse para detectar las concentraciones ambientales relativas de la mayoría de los aeroalergenos proteicos, que en muchos casos son bajas, sobre todo cuando se trata de medir alérgenos en la atmósfera. Estos análisis de captura requieren 2 anticuerpos monoclonales específicos que reconozcan 2 epítomos diferentes del alérgeno, o bien anticuerpos policlonales purificados. Los análisis que utilizan anticuerpos monoclonales tienen importantes ventajas: elevada especificidad y reproducibilidad; además, pueden obtenerse ilimitadamente si se mantiene la línea celular productora¹²¹. Sin embargo, presentan inconvenientes cuando se trata de valorar muestras complejas, como es el caso de las muestras ambientales, porque al estar diseñados para detectar exclusivamente un componente de la mezcla no reconocen todos los alérgenos presentes¹²². Los inmunoanálisis de captura que utilizan anticuerpos policlonales tienen la ventaja de que éstos pueden prepararse a partir de diversas especies animales y son más fáciles de obtener. Además, son particularmente útiles para el análisis de formas desnaturalizadas de la proteína, puesto que reconocen diferentes epítomos¹²¹.

Cuando no se dispone de anticuerpos monoclonales y/o policlonales purificados, los análisis recomendados para cuantificar alérgenos ambientales son los de competición o de inhibición. Los métodos de inhibición más comunes son el RAST y ELISA-inhibición^{123,124}.

Un inconveniente de los métodos de inhibición es que, en la mayoría de los casos, no existe estandarización internacional y son métodos considerados semicuantitativos, con problemas potenciales de reproducibilidad a largo plazo ocasionados por el uso de mezclas heterogéneas de anticuerpos¹²³ (p. ej., anticuerpos humanos). Esto dificulta la comparación de medidas absolutas entre diferentes laboratorios, por lo que es necesario establecer la eficacia de la técnica para cada alérgeno. Los antisueros utilizados en estos métodos compuestos por anticuerpos IgG de origen animal presentan ventajas frente a los compuestos por IgE humana, ya que se utilizan diluidos entre 10 y 1.000 veces. Sin embargo, la utilización de anticuerpos IgE humanos asegura que se está midiendo la sustancia causal de la enfermedad, es decir, los alérgenos con relevancia clínica, sobre todo cuando se desconoce la identidad de las moléculas alérgicas o se trabaja con polvos que contienen mezclas complejas de alérgenos¹¹⁴.

¿Es posible establecer un valor límite ambiental para alérgenos?

El objetivo final de la monitorización de la concentración ambiental de aeroalergenos no sólo sería la ayuda al diagnóstico, sino tratar de establecer un VLA por debajo del cual los individuos sensibilizados no presenta-

rán síntomas. Sin embargo, establecer un VLA en el caso de los alérgenos es más complicado que en el caso de los materiales tóxicos, puesto que la concentración que provoca síntomas en los individuos sensibilizados puede variar de uno a otro y depende de los títulos de anticuerpos IgE específicos que tenga el paciente frente al alérgeno y del grado de hiperrespuesta bronquial frente a la metacolina o histamina¹¹⁴. Además, hay que tener en cuenta que deben considerarse 2 niveles de concentración ambiental de alérgeno: el nivel sensibilizante y el nivel que provoca síntomas en individuos ya sensibilizados. Diversos autores afirman que la cantidad de alérgeno necesario para sensibilizar se sitúa entre 100 y 1.000 ng/m³, mientras que la necesaria para provocar síntomas una vez que el individuo está sensibilizado es de 10 ng/m³ o inferior¹¹⁴. Además, en este sentido existen estudios de sensibilización a alérgenos como *D. pteronyssinus*, en los cuales se afirma que concentraciones superiores a 80 µg por gramo de polvo doméstico podrían llegar a sensibilizar incluso a personas sanas¹²⁵. Sólo para algunos alérgenos como la harina de trigo, el látex y la alfaamilasa, se ha establecido el límite para prevenir la sensibilización y la enfermedad alérgica¹²⁶.

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 coste 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.

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 Pizzichini et al¹²⁷. Consiste en pretratar a los pacientes con salbutamol inhalado 10 min antes de la nebulización de concentraciones crecientes de suero salino hipertónico (al 3, el 4 y el 5%) durante un tiempo que oscila generalmente entre 5 y 7 min. Antes de la primera nebulización y después de cada nebulización, se pide al paciente que se suene la nariz y se enjuague la boca con agua, para minimizar la contaminación por secreciones nasales posteriores o saliva. Entonces se le pide que tosa (tos efectiva) y obtenga esputo de las vías respiratorias inferiores en un contenedor estéril. La prueba se da por finalizada tras las 3 nebulizaciones. Si en algún momento al reali-

zar la espirometría forzada el FEV₁ presenta un descenso del 20% o mayor, se interrumpe el procedimiento.

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 células.

Varios autores han descrito la utilidad de este tipo de muestras como ayuda en el diagnóstico y en la monitorización del AO. Algunos estudios han demostrado que un incremento de eosinófilos en el esputo cuando el paciente está trabajando, con respecto a los días de asueto, puede ser de ayuda en el diagnóstico de esta enfermedad¹²⁸. Además, un estudio reciente ha evidenciado que la combinación de los estudios celulares en esputo inducido y la monitorización del PEF incrementa la especificidad de este último¹²⁹. Finalmente, también ha demostrado ser útil durante las pruebas de provocación específicas. En este sentido, Lemièrre et al¹³⁰ encontraron un aumento significativo del número de eosinófilos y neutrófilos tras la prueba de provocación bronquial específica en pacientes con AO ocasionada por agentes tanto de APM como de BPM.

Óxido nítrico exhalado

Diversos estudios han demostrado alteraciones en las concentraciones de NO en enfermedades respiratorias caracterizadas por procesos inflamatorios. Este marcador se ha investigado ampliamente en el asma, y se ha observado que se relaciona con el número de eosinófilos y con las concentraciones de proteína eosinófila catiónica en el esputo. Lo producen las NO-sintasas tanto de forma constitutiva, para mediar funciones fisiológicas, como de forma inducible en procesos patológicos¹³¹. Los sistemas de análisis utilizados en la actualidad varían en cuanto a complejidad, pero 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^{132,133}.

Si bien la medición del NO ha demostrado ser útil para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con asma¹³⁴, su utilidad en el caso del AO es más dudosa. 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 más dudosa en los pacientes cuya asma está mediada por un mecanismo irritativo no inmunológico¹³¹. Además, recientemente se ha apuntado la posibilidad de que la medición de NO durante las pruebas de provocación bronquial específicas pueda ser de utilidad para establecer la positividad de la prueba independientemente del descenso del FEV₁¹³⁵.

Sin embargo, debido a que los fumadores pueden tener concentraciones de NO inferiores a los no fumadores, a que la administración de corticoides inhalados interfiere en su síntesis y a que puede haber valores elevados en el contexto de otras enfermedades pulmonares o de infecciones víricas, por el momento el uso de este marcador para el diagnóstico de AO no puede generalizarse.

Condensado exhalado respiratorio

El aire exhalado contiene aerosoles y vapor de agua que pueden condensarse mediante congelación. La recogida de este condensado es un proceso no invasivo, simple y seguro, mediante el cual el aire exhalado pasa a través de un aparato condensador que lo congela. Con los equipos que existen actualmente es posible recoger entre 1 y 2 ml de condensado exhalado respiratorio en 15 min aproximadamente, aunque el volumen de aire recogido depende sobre todo del volumen total de aire expirado y de la temperatura del condensador^{136,137}.

Este vapor de agua puede transportar sustancias no volátiles que provienen del aparato respiratorio, y es posible determinar oxidantes volátiles como el peróxido de hidrógeno, quimioattractantes de neutrófilos como el leucotrieno B₄, cambios de pH, concentración de nitritos y nitratos, etc.^{134,137}. Actualmente existe un interés creciente por la utilización del condensado exhalado respiratorio para estudios de proteómica. Así, en algunos trabajos se han detectado diversas citocinas en este tipo de muestras, aunque, debido a su alta dilución, para realizar estos estudios hay que tener en cuenta que deben utilizarse métodos con una alta sensibilidad.

En definitiva, se trata de un método no invasivo, que puede repetirse en estudios de monitorización de la inflamación y que permite realizar estudios longitudinales. Sin embargo, el análisis de este tipo de muestra debe someterse a una mayor estandarización para que en un futuro sea posible la comparación de datos procedentes de diferentes laboratorios y la evaluación de su posible utilidad en pacientes con AO.

Daño e incapacidad. Aspectos médico-legales

El concepto de prevención laboral es relativamente más reciente que el de la indemnización de los trabajadores por lesiones causadas por su trabajo. Los países europeos, encabezados por Suiza, Alemania y Austria, comenzaron a indemnizar por lesiones laborales a finales del siglo XIX, y más tarde se sumaron otros países. Se trata de un sistema en el que los empleados renuncian a demandar a quienes les contratan por las lesiones laborales a cambio de una compensación económica, servicios médicos y de rehabilitación que pagan aseguradoras privadas o estatales. Fueron las enfermedades inducidas por materiales inorgánicos, especialmente la silicosis, las que primero y más frecuentemente han sido objeto de indemnización. Sin embargo, en la actualidad en muchos países occidentales las reclamaciones por AO ya las están superando.

Las normas que regulan las políticas de compensación varían según los países o territorios. Las dificultades para definir y diagnosticar la enfermedad, las interacciones de factores como la atopia o el tabaquismo con la causa del asma o la dificultad en ocasiones para su detección, la posibilidad de asma previa, la variabilidad y su persistencia tras dejar el trabajo son aspectos que dificultan esta regulación. Algunos países, por estas dificultades, realizaron listas o tablas de tipos de asmas, ocupaciones y causas que establecían cuándo un AO era indemnizable. Pronto se comprobó que estas listas eran demasiado restrictivas y no se actualizaban adecuadamente ante nuevas pruebas científicas que hubieran obligado a incorporar cambios. Incluso hoy día, aunque en muchos países se ha aceptado la reclamación por cualquier enfermedad ocupacional, aún existen problemas en la consecución de las debidas indemnizaciones¹³⁸.

En España, aunque el diagnóstico de AO no está sujeto a criterios rígidos, cuando se realiza una propuesta de incapacidad suelen considerarse ciertas premisas y recomendaciones:

1. Constatar enfermedad profesional, que se define como aquella contraída con ocasión del trabajo realizado por cuenta ajena en las actividades establecidas en un cuadro de desarrollo reglamentario, siempre que aquellas deriven de la acción de sustancias o elementos que en el citado cuadro se indique para cada enfermedad profesional (artículo 116 de la Ley General de la Seguridad Social, de 20 de junio de 1994). Actualmente también tienen estas coberturas los trabajadores por cuenta propia o autónomos (Real Decreto 1273/2003, de 20 de octubre).

2. Considerar una serie de criterios diagnósticos¹³⁹. Cabe comentar que no se exige como criterio la positividad de la prueba de provocación.

3. Considerar una serie de agentes responsables. El asma profesional figura en el apartado de enfermedades profesionales producidas por agentes químicos (se incluyen hasta 43 agentes) y en aquellas otras provocadas por la inhalación de otros agentes no incluidos en otros epígrafes¹⁴⁰. Así pues, se trata de una lista abierta, que en breve se adaptará a la recomendación de la Comisión de las Comunidades Europeas y que puede consultarse en la *web* del Ministerio de Sanidad y Consumo¹⁴¹.

Una vez que se ha realizado el diagnóstico de AO, la mejor opción es recolocar al paciente en un puesto de trabajo en el que no esté expuesto al agente causal si el AO es por hipersensibilidad, o bien devolver al trabajador a su puesto de trabajo una vez estabilizado, siempre y cuando no esté discapacitado para desempeñarlo y las condiciones higiénicas sean las adecuadas, si el asma se produjo por un mecanismo irritante. En este último caso también sería adecuada la recolocación en un puesto de trabajo con una exposición a irritantes menos intensa.

Si estas opciones no son posibles, deberá evaluarse la incapacidad del paciente. Llegados a este punto, debe entenderse que existe una terminología propiamente médica y otra terminología legal, que es propia de cada país, y en la que, en definitiva, se basará la indemnización.

Respecto a la terminología médica, la Organización Mundial de la Salud establece 3 términos^{142,143}:

1. Daño (*impairment*): es el déficit o la pérdida funcional, que en el asma se evaluarían de modo cuantitativo mediante la espirometría y la medida de la hiperreactividad bronquial inespecífica.

2. Incapacidad (*disability*): es la discapacidad o dificultad para realizar el trabajo (incapacidad laboral) o las actividades habituales (incapacidad en general). Es un concepto difícil de cuantificar, ya que en él interviene la evaluación que hacen tanto el médico como el trabajador.

3. Minusvalía o invalidez (*handicap*): es la repercusión negativa que el daño y la incapacidad ocasionan a la vida de un individuo. Su evaluación no forma parte, en general, de la evaluación para una posible indemnización ocupacional.

Respecto a la terminología legal en España, las disposiciones legales existentes sobre estos aspectos pueden revisarse en la página *web* del Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales¹⁴⁴, donde es posible consultar el Decreto 3158/66, el Real Decreto 1/1994 de 20 de junio y las modificaciones complementarias realizadas posteriormente.

Durante el proceso de su enfermedad, el trabajador con AO podría estar, desde un punto legal, en las siguientes situaciones:

1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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 AO 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

TABLA 5A
Valoración de la incapacidad laboral en el asma

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

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PC₂₀: concentración que en la prueba de provocación produce una caída del FEV₁ del 20% o superior. ^a800 µg de beclometasona o equivalente; ^b> 1.000 µg de beclometasona o equivalente (> 800 µg de budesonida; > 500 µg de fluticasona; > 2.000 µg de flunisolida o triancilonona, o > 400 µg de ciclosonida).

TABLA 5B
Valoración de la incapacidad laboral en el asma

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

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. Existen diversas guías para valorar el grado de incapacidad del asma. En las tablas 5A y 5B se muestra la recomendada por la American Thoracic Society¹⁴⁵.

BIBLIOGRAFÍA

- Bernstein IL, Bernstein DI, Chan-Yeung M, Malo JL. Definition and classification of asthma. En: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, editors. Asthma in the workplace. New York: Marcel Dekker; 1999. p. 1-3.
- American Thoracic Society. Guidelines for assessing and managing asthma risk at work, school, and recreation. Am J Respir Crit Care Med. 2004;169:873-81.
- Vandenplas O, Malo JL. Definitions and types of work-related asthma: a nosological approach. Eur Respir J. 2003;21:706-12.
- Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, Fabri LM. Occupational asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:280-305.
- Tarlo SM. Workplace irritant exposures: do they produce true occupational asthma? Ann Allergy Asthma Immunol. 2003;90 Suppl:19-23.
- Chan-Yeung M, Lam S. Occupational asthma. Am Rev Respir Dis. 1986;133:686-703.
- Bernstein DI. Occupational asthma caused by exposure to low-molecular-weight chemicals. Immunol Allergy Clin North Am. 2003;23:221-34.
- Gautrin D, Bernstein IL, Brooks S. Reactive airways dysfunction syndrome or irritant induced asthma. En: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, editors. Asthma in the workplace. New York: Marcel Dekker; 1999. p. 565-93.
- Chan-Yeung M, Malo JL. Tables of major inducers of occupational asthma. En: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, editors. Asthma in the workplace. New York: Marcel Dekker; 1999. p. 683-720.
- Bernstein DI. Allergic reactions to workplace allergens. JAMA. 1997;278:1907-13.
- Cullinan P, Newman Taylor AJ. Aetiology of occupational asthma. Clin Exp Allergy. 1997;27:41-6.
- Van Kampen V, Merget R, Baur X. Occupational airway sensitizers: an overview on the respective literature. Am J Ind Med. 2000;38:164-218.
- Mapp CE. Agents, old and new, causing occupational asthma. Occup Environ Med. 2001;58:354-60.
- Disponible en: www.worldallergy.org/professional/allergicdiseasecenter/occupationalallergens/index.shtml
- Disponible en: www.asmanet.com
- Disponible en: www.asthme.csst.qc.ca
- Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp CE, et al. American Thoracic Society statement: occupational contribution to the burden of airway disease. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:787-97.
- Tilles SA, Jerath-Tatum A. Differential diagnosis of occupational asthma. Immunol Allergy Clin N Am. 2003;23:167-76.
- Contreras GR, Rousseau R, Chang-Yeung M. Occupational respiratory diseases in British Columbia, Canada in 1991. Occup Environ Med. 1994;51:710-2.
- Kopferschmitt-Kubler MC, Ameille J, Popin E, Calastreng-Crinquand A, Vervloet D, Bayeux-Dunglas MC, et al. Occupational asthma in France: a 1-yr report of the Observatoire National de Asthmes Professionnels projet. Eur Respir J. 2002;19:84-9.
- Muñoz X, Cruz MJ, Orriols R, Bravo C, Espuga M, Morell F. Occupational asthma due to persulfate salts. Diagnosis and follow-up. Chest. 2003;123:2124-9.
- Orriols R, Costa R, Albanell M, Alberti C, Castejón J, Monsó E, et al. Reported occupational respiratory disease in Catalonia. Occup Environ Med. En prensa 2006.
- Brooks SM, Weiss MR, Bernstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS): persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. Chest. 1985;88:376-84.
- Tarlo SM, Broder I. Irritant-induced occupational asthma. Chest. 1989;96:297-301.
- Bardana EJ. Reactive airway dysfunction syndrome (RADS): fact or fantasy. Allergy. 1999;54:33-5.
- Costa R, Muñoz X, Avilés B, Drobnic ME, Orriols R. Síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias. Estudio de 18 casos. Med Clin (Barc). 2005;11:419-26.
- Matte TD, Hoffman RE, Rosenman KD, Stanbury M. Surveillance of occupational asthma under the SENSOR model. Chest. 1990;98:173S-8S.
- McDonald JC, Keynes HL, Meredith SK. Reported incidence of occupational asthma in the United Kingdom 1989-1997. Occup Environ Med. 2000;57:823-9.
- Tarlo SM. Workplace respiratory irritants and asthma. Occup Med. 2000;15:471-84.
- Meredith SK, Taylor VM, McDonald JC. Occupational respiratory disease in the United Kingdom 1989: a report of the British Thoracic Society and the Society of Occupational Medicine by the SWORD project group. Br J Ind Med. 1991;48:292-8.
- Venables KM, Hawkins ER, Tee RD, Longbottom JL, Newman-Taylor AJ. Smoking, atopy and laboratory animal allergy. Br J Ind Med. 1988;45:667-71.
- Fish JE. Occupational asthma and rhinoconjunctivitis induced by natural rubber latex exposure. J Allergy Clin Immunol. 2002;110:575-81.
- Mapp CE, Beghe B, Balboni A, Zamorani G, Padoan M, Jovine L, et al. Association between HLA genes and susceptibility to toluene diisocyanate-induced asthma. Clin Exp Allergy. 2000;30:651-6.
- Home C, Quintana PJ, Keuwn PA, Dimich-Ward H, Chang-Yeung M. Distribution of DRB1 and DQB1 HLA class alleles in occupational asthma due to western re cedar. Eur Respir J. 2000;15:911-4.

35. Newman-Taylor AJ. HLA phenotype and exposure in development of occupation asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90 Suppl 2: 24-7.
36. Sastre J, Vandesplas O, Park H-S. Pathogenesis of occupational asthma. *Eur Respir J.* 2003;22:364-7.
37. Wan H, Winton HL, Soeller C, Tovey ER, Gruenert DC, Thompson PJ, et al. Der p1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions. *J Clin Invest.* 1999;104:123-33.
38. Agius RM, Nee J, Mc Govern B, Robertson A. Structure activity hypotheses in occupational asthma caused by low molecular weight substances. *Ann Occup Hyg.* 1991;35:129-37.
39. Newman-Taylor A. Asthma and work: the Colt Lecture, delivered at the Ninth International Symposium on Inhaled Particles, Cambridge, September 2001. *Ann Occup Hyg.* 2002;46:563-74.
40. Chan-Yeung M, Malo JL. Occupational asthma. *N Engl J Med.* 1995;333:107-12.
41. Venables KM, Topping MD, Howe W, Luczynska CM, Hawking R, Newman-Taylor AJ. Interactions of smoking and atopy in producing specific IgE antibody against a hapten protein conjugate. *BMJ.* 1985;290:201-4.
42. Biagini RE, Moorman WJ, Lewis TR, Bernstein IL. Ozone enhancement of platinum asthma in a primate model. *Am Rev Respir Dis.* 1986;134:719-25.
43. Park HS, Hong CS. The significance of specific IgG and IgG4 antibodies to a reactive dye in exposed workers. *Clin Exp Allergy.* 1991;21: 357-62.
44. Maestrelli P, Saetta M, Mapp C, Fabri LM. Mechanisms of occupational asthma. *Clin Exp Allergy.* 1997;27 Suppl 1:47-54.
45. Maestrelli P, Del Prete GF, De Carli M, D'Elis MM, Saetta M, Di Stefano A, et al. CD8 T-cell clones producing interleukin-5 and interferon-gamma in bronchial mucosa of patients with asthma induced by toluene diisocyanate. *Scan J Work Environ Health.* 1994;20:376-81.
46. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, De Marzo N, Milani GF, Pivrotto F, et al. Airway mucosal inflammation in occupational asthma induced by toluene diisocyanate. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:160-8.
47. Frew AJ, Chan H, Lam S, Chan-Yeung M. Bronchial inflammation in asthma due to western red cedar. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:340-4.
48. Day BW, Jin R, Basalyga DM, Kramarik JA, Karol MH, et al. Formation, solvolysis and transcarbamoylation reactions of bil (s-glutathionyl) adducts of 2,4- and 2,6-diisocyanotoluene. *Chem Res Toxicol.* 1997;10:424-31.
49. Elms J, Beckett PN, Griffin P, Curran AD. Mechanisms of isocyanate sensitization. An in vitro approach. *Toxicol in Vitro.* 2001; 15:631-4.
50. Quirce S, Sastre J. Occupational asthma. *Allergy.* 1998;53:633-41.
51. Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJ, Burge PS, Boyle C. Evidence based guidelines for the prevention, identification and management of occupational asthma. *Occup Environ Med.* 2005; 62:290-9.
52. Chang-Yeung M, Malo JL. Natural history of occupational asthma. En: Chang-Yeung M, Bernstein IL, Malo JL, Bernstein DI, editors. *Asthma in the workplace and related disorders.* 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 1999. p. 129-44.
53. Malo JL, Ghezzi M, L'Archevêque J, Lagier F, Perrin B, Cartier A. Is the clinical history a satisfactory mean of diagnosis occupational asthma? *Am Rev Respir Dis.* 1991;143:528-32.
54. Gilbert R, Auchincloss JH. Post-test probability of asthma following methacholine challenge. *Chest.* 1990;97:562-5.
55. Mapp CE, Dal Vecchio L, Boschetto P, De Marzo N, Fabbri LM. Toluene diisocyanate-induced asthma without airway hyperresponsiveness. *Eur Respir J.* 1996;8:89-95.
56. Sastre J, Fernández-Nieto M, Novalbos A, De las Heras M, Cuesta J, Quirce S. Need for monitoring nonspecific bronchial hyperresponsiveness before and after isocyanate inhalation challenge. *Chest.* 2003;123:1276-9.
57. Vandesplas O, Delwiche JP, Jamart J, Van de Weyer R. Increase in nonspecific bronchial hyperresponsiveness as an early marker of bronchial response to occupational agents during inhalation challenges. *Thorax.* 1996;51:472-8.
58. Ruef F, Thomas P, Reissig G, Przybilla B. Natural rubber-latex allergy in patients not intensely exposed. *Allergy.* 1998;53: 445-9.
59. Tee RD, Cullinan P, Welch J, Burge PS, Newman-Taylor AJ. Specific IgE to isocyanates: a useful diagnostic role in occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101:709-15.
60. Burge S, Moscato G. Physiological assessment: serial measurements of lung function. En: Bernstein IL, Chang-Yeung M, Malo JL, et al, editors. *Asthma in the workplace.* New York: Marcel Dekker; 1993. p. 193-210.
61. Leroyer C, Perfetti L, Trudeau C, L'Archevêque, Chang-Yeung M, Malo JL. Comparison of serial monitoring of peak expiratory flow and FEV1 in the diagnosis of occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:827-32.
62. Perrin B, Lagier F, L'Archevêque J, Cartier A, Boulet LP, Cote J, et al. Occupational asthma: validity of monitoring of peak expiratory flow rates and non-allergic bronchial responsiveness as compared to specific inhalation challenge. *Eur Respir J.* 1992; 5:40-8.
63. Anees W, Gannon PF, Huggins V, Pantin CF, Burge PS. Effect of peak expiratory flow data quantity on diagnostic sensitivity and specificity in occupational asthma. *Eur Respir J.* 2004; 23:730-4.
64. Gannon PFG, Newton DT, Belcher J, Pantin CF, Burge PS. Development of OASYS-2: a system for the analysis of serial measurement of peak expiratory flow in workers with suspected occupational asthma. *Thorax.* 1996;51:484-9.
65. Cartier A, Malo JL. Occupational challenge tests. En: Bernstein IL, Chang-Yeung M, Malo JL, et al, editors. *Asthma in the workplace.* New York: Marcel Dekker; 1993. p. 211-33.
66. Sastre J, Quirce S, Novalbos A, Lluch M, Bombin C, Umpierrez A. Occupational asthma induced by cephalosporins. *Eur Respir J.* 1999;13:1189-91.
67. Hammad YY, Rando RJ, Abdel-Kader H. Considerations in the design and use of human inhalation challenge delivery systems. *Folia Allergol Immunol Clin.* 1985;32:37-44.
68. Vandesplas O, Malo JL, Cartier A, Perreault G, Cloutier Y. Closed-circuit methodology for inhalation challenge test with isocyanates. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:582-7.
69. Orriols R, Drobnic S, Muñoz X, Rodrigo MJ, Morell F. Asma ocupacional por isocianatos: estudio de 21 pacientes. *Med Clin (Barc).* 1999;113:659-62.
70. Taivainen AI, Tukkiainen HO, Terho EO, Husman KR. Powered dust respirator helmets in the prevention of occupational asthma among farmers. *Scand J Work Environ Health.* 1998;24:503-7.
71. Obase Y, Shimoda T, Mitsuta K, Matsuse H, Cono S. Two patients with occupational asthma who returned to work with dust respirators. *Occup Environ Med.* 2000;57:62-4.
72. Marabini A, Siracusa A, Stopponi R, Tacconi C, Abbritti G. Outcome of occupational asthma in patients with continuous exposure: a 3 year longitudinal study during pharmacologic treatment. *Chest.* 2003;124:2372-6.
73. Dewitte JD, Chan-Yeung M, Malo JL. Medicolegal and compensation aspects of occupational asthma. *Eur Respir J.* 1994;7: 969-80.
74. Vandesplas O, Toren K, Blanc PD. Health and socioeconomic impact of work-related asthma. *Eur Respir J.* 2003;22:689-97.
75. Chan-Yeung M. Assessment of asthma in the workplace. ACCP consensus statement. American College of Chest Physicians. *Chest.* 1995;108:1084-117.
76. Lemièrre C, Malo J-L, Boulet L. Reactive airways dysfunction syndrome due to chlorine: sequential bronchial biopsies and functional assessment. *Eur Respir J.* 1997;10:241-4.
77. Chester E, Kaimal J, Payne CB Jr, Kohn PM. Pulmonary injury following exposure to chlorine gas. Possible beneficial effects of steroid treatment. *Chest.* 1977;72:247-50.
78. Chan-Yeung M, Lam S, Kennedy SM, Frew A. Persistent asthma after repeated exposure to high concentrations of gases in pulpmills. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:1676-80.
79. Bherer L, Cushman R, Courteau JP, Quevillon M, Cote G, Bourbeau J, et al. Survey of construction workers repeatedly exposed to chlorine over a three to six month period in a pulpmill: II. Follow up to affected workers by questionnaire, spirometry, and assessment of bronchial responsiveness 18 to 24 months after exposure ended. *Occup Environ Med.* 1994;51:225-8.
80. Gautrin D, Leroyer C, Infante-Rivard C, Ghezzi H, Dufour JG, Girard D, et al. Longitudinal assessment of airway caliber and responsiveness in workers exposed to chlorine. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1232-7.

81. Blanc PD, Galbo M, Hiatt P, Olson KR. Morbidity following acute irritant inhalation in a population based study. *JAMA*. 1991;266:664-9.
82. Niven RML, Pickering CAC. Byssinosis: a review. *Thorax*. 1996;51: 632-7.
83. Pickering CAC. Byssinosis. En: Hendrick DJ, Sherwood Burge P, Beckett WS, Churg A, editors. *Occupational disorders of the lung: recognition, management and prevention*. Edinburgh: Saunders; 2002. p. 46-7.
84. Fishwick D, Fletcher AM, Pickering CAC, Niven RML, Faragher EB. Lung function, bronchial reactivity, atopic status and dust exposure in Lancashire mill operatives. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145:1103-8.
85. Glindmeyer HW, Lefante JJ, Jones RN, Rando RJ, Weill H. Cotton dust and across-shift change in FEV1, as predictors of annual change in FEV1. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149: 584-90.
86. Christiani DC, Wang X-R, Pan L-D, Zhang H-X, Sun B-X, Dai H, et al. Longitudinal changes in pulmonary function and respiratory symptoms in cotton textile workers. A 15-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:847-53.
87. WHO. Recommended health-based occupational exposure limits for selected vegetables dust. Report of a WHO study group. Technical Report Series 684. Geneva: WHO; 1983.
88. Chan-Yeung M, Emerson DA, Kennedy SM. The impact of grain dust on respiratory health. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145:476-87.
89. Magarolas R, Monsó E, Aguilar X, Radon K, Nowak D, Martínez C, et al. Prevalencia y factores de riesgo de síntomas respiratorios en la agricultura y la ganadería. *Med Clin (Barc)*. 2000; 114:685-9.
90. Borghetti C, Magarolas R, Badorrey I, Radon K, Morera J, Monsó E. Sensibilización y asma ocupacional en los avicultores. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:251-5.
91. Eduard W, Douwes J, Omenaas E, Heederick D. Do farming exposures cause or prevent asthma? Results from a study of adult Norwegian farmers. *Thorax*. 2004;59:381-6.
92. Soyseth V, Kongerud J, Ekstrand J, Boe J. Relation between exposure to fluoride and bronchial responsiveness in aluminium potroom workers with work-related asthma-like symptoms. *Thorax*. 1994;49:984-9.
93. Tarlo SM, Leung K, Broder I, Silverman F, Holness DL. Asthmatic subjects symptomatically worse at work: prevalence and characterization among a general asthma clinic population. *Chest*. 2000;118:1309-14.
94. Gibson PG, Fujimura M, Niimi A. Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implication for treatment. *Thorax*. 2002;57:178-82.
95. Quirce S. Eosinophilic bronchitis in the workplace. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4:87-91.
96. Quirce S, Fernández-Nieto M, De Miguel J, Sastre J. Chronic cough due to latex-induced eosinophilic bronchitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:143.
97. Ryu JH, Myers JL, Swensen SJ. Bronchiolar disorders. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:1277-92.
98. Orriols R, Bravo C. Bronquiolitis obliterante: dificultades de la definición. *Arch Bronconeumol*. 1995;31:1-2.
99. Kreiss K, Gomaa A, Kullman G, Fedan K, Simoes EJ, Enright PL. Clinical bronchiolitis obliterans in workers at a microwavetopcorn plant. *N Engl J Med*. 2002;347:330-8.
100. Boag AH, Colby TV, Fraire AE, Kuhn C, Roggli VL, Travis WD. The pathology of interstitial lung disease in nylon flock workers. *Am J Surg Pathol*. 1999;23:1539-45.
101. Orriols R, Manresa JM, Aliaga JLL, Codina R, Rodrigo MJ, Morell F. Mollusk shell hypersensitivity pneumonitis. *Ann Intern Med*. 1990;113:80-1.
102. Morell F, Roger A, Cruz MJ, Muñoz X, Rodrigo MJ. Suberosis. Clinical study and new etiologic agents in a series of eight patients. *Chest*. 2003;124:1145-52.
103. Patel AM, Ryu JH, Reed CE. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts and future questions. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:661-70.
104. Orriols R, Aliaga JLL, Antó JM, Ferrer A, Hernández A, Rodrigo MJ, et al. High prevalence of mollusk shell hypersensitivity pneumonitis in nacre factory workers. *Eur Respir J*. 1997;10: 780-6.
105. Lacasse Y, Selman M, Costabel U, Dalphin J, Ando M, Morell F, et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:952-8.
106. Newman KB, Mason UG, Schmalings KB. Clinical features of vocal cord dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152: 1382-6.
107. Perkner JJ, Fennelly KP, Balkissoon R, Bartelson BB, Ruttenber AJ, Wood RP, et al. Irritant-associated vocal cord dysfunction. *J Occup Environ Med*. 1998;40:136-43.
108. Cullen MR. The worker with multiple chemical sensitivities: an overview. *Occup Med*. 1987;2:655-61.
109. Lesage J, Perrault G. Environmental monitoring of chemical agents. En: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo J-L, Bernstein DI, editors. *Asthma in the workplace*. New York: Marcel Dekker; 1999. p. 257-77.
110. Disponible en: www.mtas.es/insht/mta
111. Disponible en: www.cdc.gov/niosh/nmam/nmammenu.html
112. Disponible en: www.osha.gov/dts/sltc/methods/index.html
113. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Límites de exposición profesional para agentes químicos en España. Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo; 2003.
114. Reed CE, Swanson MC, Li JT. Environmental monitoring of protein aeroallergens. En: Bernstein IL, Chang-Yeung M, Malo JL, Bernstein DJ, editors. *Asthma in the workplace*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker Inc.; 1999. p. 235-55.
115. Price JA, Pollock I, Little SA, Longbottom JL, Warner JO. Measurement of airborne mite antigen in homes of asthmatic children. *Lancet*. 1990;336:895-7.
116. Luczynska CM, Li Y, Chapman MD, Platts-Mills TAE. Airborne concentrations and particle size distribution of allergen derived from domestic cat (*Felis domesticus*). *Am Rev Resp Dis*. 1990;141:361-7.
117. Price JA, Longbottom JL. ELISA method for the measurement of airborne levels of major laboratory animal allergens. *Clin Allergy*. 1988;18:95-107.
118. Lillienberg L, Baur X, Doekes G, Belin L, Raulf-Heimsoth M, Sander I, et al. Comparison of four methods to assess fungal amylase in flour dust. *Ann Occup Hyg*. 2000;44:427-33.
119. Raulf-Heimsoth M, Sander I, Chez Z, Borowitzki G, Diewald K, Van Kampen V, et al. Development of a monoclonal antibody-based sandwich ELISA for detection of the latex allergen Hev b 1. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000;123:236-41.
120. Zahradnik E, Raulf-Heimsoth M, Brüning T, Doekes G, Sander I. Development of a sandwich enzyme immunoassay for quantification of phytase derived from *Aspergillus niger* [resumen]. *Actas del Exposure Assessment in a Changing Environment Congress*; 2004; p. 49. 28-5. Utrecht, The Netherlands, June 2004.
121. Coligan JE, Kruisbeek AM, Margulies DH, Shevach EM, Strober W. Antibody detection and preparation. En: Coligan JE, Kruisbeek AM, Margulies DH, Shevach EM, Strober W, editors. *Current protocols in immunology*. New York: John Wiley & Sons Inc.; 1997.
122. Renström A, Gordon S, Hollander A, Spithoven J, Larsson PH, Venables KM, et al. Comparison of methods to assess airborne rat and mouse allergen levels II. Factors influencing antigen detection. *Allergy*. 1999;54:150-7.
123. Renström A, Gordon S, Larsson PH, Tee RD, Newman-Taylor AJ, Malmberg P. Comparison of a radioallergosorbent (RAST) inhibition method and a monoclonal enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for aeroallergen measurement. *Clin Exp Allergy*. 1997;27:1314-21.
124. Cruz MJ, Rodrigo MJ, Antó JM, Morell F. An amplified ELISA-inhibition method for the measurement of airborne soybean allergens. *Int Arch Allergy Clin Immunol*. 2000;122:42-8.
125. Platts-Mills TA, Sporik RB, Wheatley LM, Heymann PW. Is there a dose-response relationship between exposure to indoor allergens and symptoms of asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96:435-40.
126. Baur X. Are we closer to developing threshold limit values for allergens in the workplace? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90 Suppl:11-8.
127. Pizzichini E, Pizzichini MM, Efthimiadis A, Evans S, Morris MM, Squillace D, et al. Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurements. *Am J Resp Crit Care Med*. 1996;154:308-17.

128. Lemière C, Pizzichini MM, Balkissoon R, Clelland L, Efthimiadis A, O'Sy D, et al. Diagnosing occupational asthma: use of induced sputum. *Eur Respir J*. 1999;13:482-8.
129. Girard F, Chaboilliez S, Cartier A, Coté J, Hargreave F, Labrecque M, et al. An effective strategy for diagnosing occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:845-50.
130. Lemière C, Chaboilliez S, Malo JL, Cartier A. Changes in sputum cell counts after exposure to occupational agents: What do they mean? *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:1063-8.
131. Lemière C. Non-invasive assessment of airway inflammation in occupational lung diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002;2:109-14.
132. Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J*. 1997;10:1683-93.
133. American Thoracic Society. Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:2104-17.
134. Kharitonov S, Barnes PJ. Exhaled markers of pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1693-722.
135. Campo P, Lummus ZL, Bernstein D. Advances in methods used in evaluation of occupational asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2004;10:142-6.
136. Montuschi P, Barnes P. Analysis of exhaled breath condensate for monitoring airway inflammation. *Trends Pharmacol Sci*. 2002;23:232-7.
137. Hunt J. Exhaled breath condensate: an evolving tool for noninvasive evaluation of lung disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:28-34.
138. Bernstein IL, Keskiene H, Malo J-L. Medicolegal and compensation aspects. En: Bernstein IL, Chang-Yeung M, Malo JL, Bernstein DJ, editors. *Asthma in the workplace*. New York: Marcel Dekker; 1999. p. 279-97.
139. Disponible en: www.mtas.es/insh/ntp/ntp-327.htm
140. Cuadro de enfermedades profesionales. Real Decreto 1995/1978 del 12 de mayo. BOE núm. 25, de agosto de 1978.
141. Disponible en: www.mcs.es/Diseno/medioAmbient_salud_laboral.htm
142. WHO. International classification of impairment, disabilities and handicap. Geneva: WHO; 1980.
143. WHO. CIDDM-2. Clasificación internacional del funcionamiento de la discapacidad y de la salud. 2001. Disponible en: www.who.ch/icidadh
144. Disponible en: www.mtas.es/guia2003/texto/30/30.6.html
145. American Thoracic Society (ATS). Guidelines for the evaluation of impairment/disability in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:1056-61.