

Asma Ocupacional y Asma Exacerbada por el trabajo: un reto diagnóstico

XAVIER MUÑOZ^{1,2,3}, OJANGUREN I¹, CRUZ MJ^{1,2}

¹ Servicio de Neumología, Departamento de Medicina. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona.

² CIBER Enfermedades Respiratorias (Ciberes).

³ Departamento de Biología celular, Fisiología e Inmunología, Universitat Autònoma de Barcelona.

xmunoz@vhebron.net

RESUMEN

El asma relacionada con el trabajo (ART), que incluye el asma ocupacional (AO) y el asma exacerbada por el trabajo (AET), es una de las enfermedades respiratorias laborales más prevalentes. El diagnóstico de ART es relativamente fácil de establecer, pero distinguir entre AO y AET puede presentar dificultades. La distinción es importante porque el tratamiento y el pronóstico de las dos entidades puede diferir de manera significativa y las implicaciones médico-legales también pueden variar. Para establecer el diagnóstico, la historia clínica es un elemento de sospecha. El análisis del flujo espiratorio máximo (PEF), la prueba de metacolina, los estudios inmunológicos y los estudios de inflamación son útiles para el diagnóstico de ART pero no para diferenciar si se trata de un AO o de un AET. Para confirmar el diagnóstico de AO o AET la prueba de provocación bronquial específica (PPBE) es fundamental. Una PPBE positiva, demostrativa de que un mecanismo inmunológico puede ser el origen de los síntomas, es definitiva para el diagnóstico de AO. Además, esta prueba permite reconocer el agente implicado, identificar nuevos agentes responsables y establecer los mecanismos patogénicos.

Palabras clave: Asma relacionada con el trabajo, metacolina, flujo espiratorio máximo, esputo inducido, eosinófilos, prueba de provocación bronquial específica.

Introducción

El asma ocupacional (AO) se define como una enfermedad caracterizada por obstrucción variable del flujo aéreo y/o hiperrespuesta y/o inflamación bronquial debida a causas y condiciones atribuibles a un determinado ambiente laboral y que no se hallan fuera del mismo¹. Se trata de la enfermedad respiratoria de origen laboral más frecuente en los países desarrollados y se estima que puede ocasionar hasta

el 25% de todos los casos de asma aparecida en la edad adulta²⁻³. Sin embargo, la relación entre trabajo y asma no sólo conlleva la posibilidad de que determinadas exposiciones laborales ocasionen asma, sino también la posibilidad de que estas exposiciones empeoren un asma ya existente. En este sentido se define asma exacerbada por el trabajo (AET) como el empeoramiento de un asma preexistente o concomitante debido a distintas exposiciones a un determinado ambiente laboral⁴. La diferenciación entre ambas

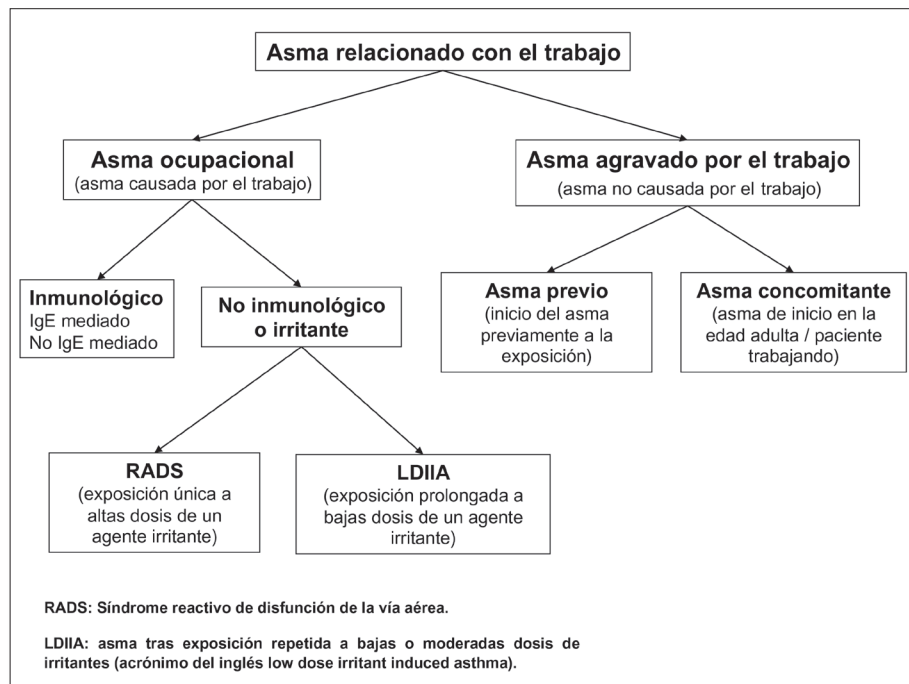


Figura 1. Clasificación del asma relacionada con el trabajo.

entidades no es fácil, teniendo en cuenta que pueden existir diferentes combinaciones que dificulten el diagnóstico. La edad de inicio del asma podría parecer un factor diferenciador, sin embargo no es así ya que, por ejemplo, un paciente con asma previa a la ocupación, puede desarrollar AO si se sensibiliza a agentes presentes en su lugar de trabajo. Ade-

más, también es posible que un paciente que inicie su asma coincidiendo con una ocupación de riesgo para desarrollar AO y que empeore con el trabajo, no desarrolle AO sino AET. En general la forma de proceder para el diagnóstico es establecer con seguridad que un paciente tiene asma y en segundo lugar evaluar si el asma está o no relacionada con

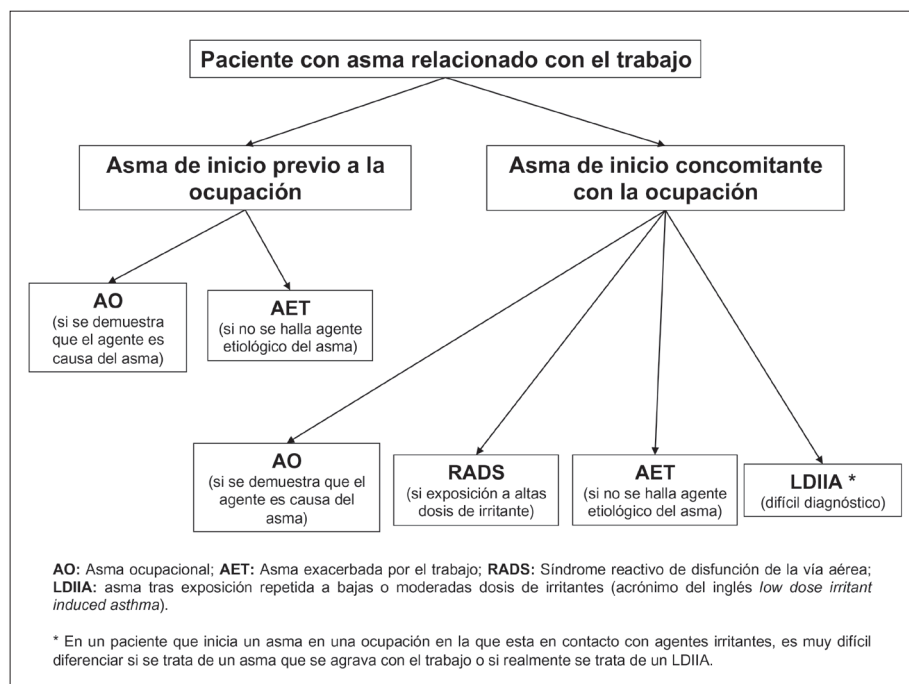


Figura 2. Posibilidades diagnósticas del asma relacionada con el trabajo basadas en el inicio del asma en relación al trabajo.

el trabajo (ART). El diagnóstico de ART es relativamente sencillo si se piensa en él, ya que disponemos de distintos métodos diagnósticos que permiten establecer con relativa seguridad si un asma se relaciona o no con el trabajo⁵. Sin embargo, probablemente este diagnóstico no sea suficiente, ya que la distinción entre AO y AET es importante puesto que el tratamiento, pronóstico y las consecuencias médico-legales pueden diferir ampliamente⁶. En la Figura 1 y 2 se esquematizan estas distintas posibilidades.

Tal como se aprecia en la Figura 1, el AO se puede subdividir en inmunológica o no inmunológica dependiendo del mecanismo fisiopatológico implicado. El AO inmunológica se caracteriza por aparecer tras un periodo de latencia y puede ser causada tanto por agentes de alto como de bajo peso molecular (Tabla I), ya sea por un mecanismo mediado por IgE o no. El AO no inmunológica hace referencia a la básicamente producida por agentes irritantes. La forma más común es el síndrome reactivo de disfunción de la vía

Tipo	Agente	Producto, ocupación, industria
Agentes de alto peso molecular causantes de AO inmunológico		
Cereales	Trigo, cebada, centeno, avena, maíz, girasol, soja, etc.	Panadería, panificadora, pastelería, transporte, molino, agricultura.
Animales	Rata, cobaya, conejo, etc.	Trabajadores de laboratorios.
Enzimas biológicas	<i>Bacillus subtilis</i> , tripsina, papaína, pepsina, amilasa, colagenasa, etc.	Panadería, industria farmacéutica, plástico y detergentes, etc.
Látex	<i>Hevea brasiliensis</i>	Sanitarios, industria de guantes o condones, etc,
Otros	Carmín de cochinilla, <i>Plantago ovata</i> , etc.	Cosmética, industria farmacéutica, etc.
Agentes de bajo peso molecular causantes de AO inmunológico		
Isocianatos	Diisocianato de tolueno (TDI), de metileno (MDI) y de hexametileno (HDI).	Poliuretano, barnices plásticos, aislantes, pintura con pistola.
Productos decolorantes	Sales de persulfato	Industria cosmética, peluquería, etc
Aminas	Piperazina, etanolamina, dimetilpropanolamina, etilendiamina, aminas alifáticas, hexamiltetramicina.	Industria química, pintura en aerosol, lacas, fotografía, gomas, soldadura.
Maderas	Cedro rojo, iroko, etc.	Carpintería, ebanistería.
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, colistina, tetraciclina.	Industria farmacéutica.
Otros	Glutaraldehído, anhídridos ácidos, cianocrilato, colofonia etc.	Enfermería/endoscopia, plásticos, resinas, pegamentos, industria química etc.

Tabla I: Principales agentes que causan asma ocupacional en nuestro medio.

aérea (RADS) que se diagnostica de una forma relativamente fácil siguiendo una serie de criterios clínicos bien establecidos⁷. Algunos autores opinan que también es posible la generación de asma tras la exposición repetida a bajas o moderadas dosis de irritantes (LDIIA, acrónimo del inglés *low dose irritant induced asthma*)⁸, sin embargo ésta es una entidad no muy bien definida en la actualidad.

Establecer un diagnóstico correcto de AO es fundamental, ya no sólo por las repercusiones médicas sino también por las repercusiones socioeconómicas que conlleva⁹. Hasta hace aproximadamente una década, en la práctica el ART se hacía sinónimo con el AO. Las recientes observaciones de que el AET puede representar una causa más importante de ART que la propia AO² y la posibilidad de que muchos de los pacientes hasta ahora diagnosticados de AO pudieran sufrir de AET, obliga a una profunda revisión de los conceptos hasta ahora establecidos, tanto para alcanzar el diagnóstico como para definir cuál es la mejor actitud terapéutica¹⁰⁻¹¹. En este sentido, la presente revisión se dirige básicamente, al modo de establecer el diagnóstico de seguridad, tanto del AO como del AET, teniendo en cuenta sus similitudes y diferencias.

Asma exacerbada por el trabajo

Como hemos comentado, el término AET hace referencia a aquella situación en la que se constata empeoramiento de un asma, ya sea de inicio anterior o concomitante al del trabajo, precisamente como consecuencia de una exposición ambiental en el lugar del trabajo. Si bien el AET se manifiesta como un aumento de la frecuencia y/o gravedad de los síntomas de asma y/o un aumento de la medicación necesaria para controlar la enfermedad durante los días de trabajo, el diagnóstico debería realizarse constatando cambios en el diámetro bronquial, en el grado de hiperrespuesta bronquial, o en la intensidad de inflamación de la vía aérea, en relación con la exposición laboral⁶. Si bien los agentes mayormente implicados en su génesis han sido diversos agentes químicos, polvo, pinturas, productos de limpieza, hidrocarburos, isocianatos, maderas, harinas y humos de soldadura, es importante tener en cuenta que otras exposiciones, no directamente relacionadas con la inhalación de agentes químicos, como pueden ser radiaciones

fotoeléctricas, cambios de temperatura o altos niveles de stress, también pueden estar implicadas¹¹.

La prevalencia del AET se desconoce. Algunos autores apuntan a que puede oscilar entre 13 y 38% de todos los adultos con asma¹²⁻¹³. Sin embargo, la prevalencia puede aumentar hasta un 60% si la población de estudio se compone de aquellos pacientes que ya son remitidos con sospecha de ART². Este hecho es trascendente, pues probablemente establece que cuando se sospecha un ART, el diagnóstico más probable sea el de AET. En este sentido, alcanzar el diagnóstico de seguridad es fundamental.

Lemiere y cols.¹⁴ sostienen que realmente el AET y el AO son entidades diferentes y han sugerido por primera vez que el AET parece ser más grave que el AO. A pesar de ello, no disponemos hasta la actualidad de ninguna prueba específica que permita establecer el diagnóstico de AET. El estudio del flujo espiratorio máximo (PEF) no parece ser útil en diferenciar AET y AO¹⁵ y los estudios de inflamación, a pesar de haber demostrado que en casos de AET puede existir una inflamación predominantemente neutrofílica, tampoco son definitivos^{14,16-17}. Mediante la prueba de provocación bronquial específica (PPBE), nuestro grupo ha demostrado que un descenso de más de 0.4 unidades del pH del condensado de aire exhalado en pacientes con PPBE negativa muestra una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de AET¹⁸.

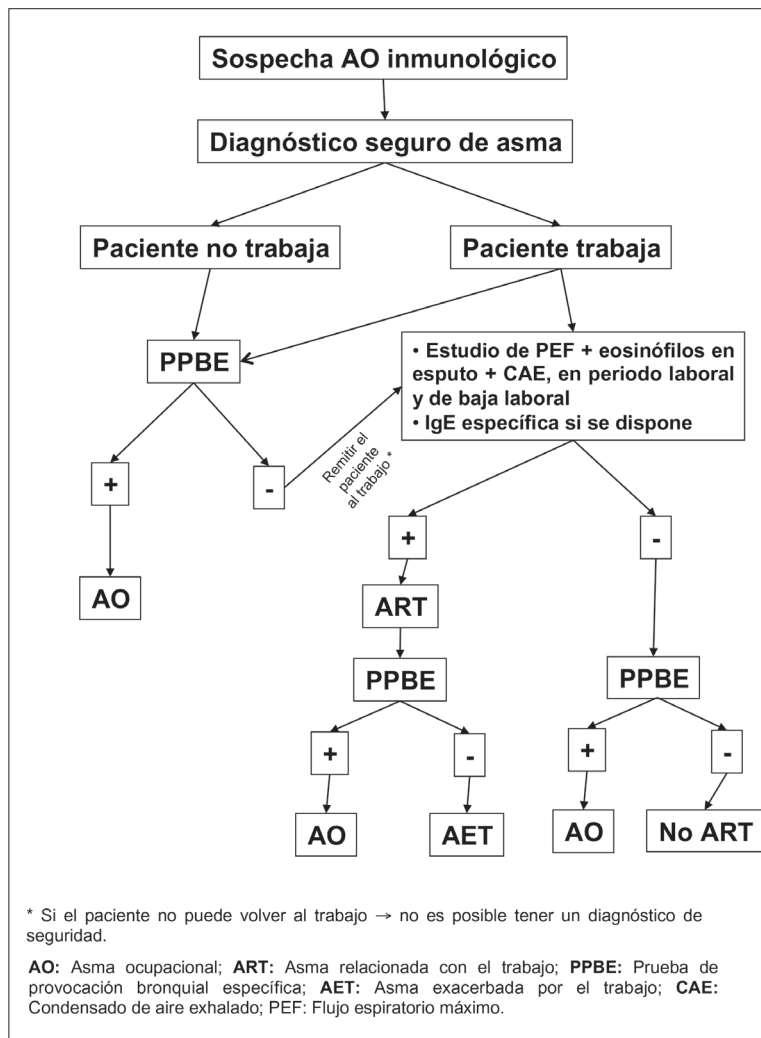
En este contexto, el diagnóstico de AET se basa en cuatro criterios recientemente publicados⁶: El primer criterio hace referencia a que el diagnóstico de asma puede ser tanto previo como coincidente con la exposición laboral. El segundo establece que debe existir una relación temporal entre la exposición laboral y el empeoramiento de los síntomas de asma (el paciente empeora si está expuesto). El tercero requiere la existencia de condiciones en el trabajo que realmente puedan ser causa de empeoramiento del asma, y finalmente el cuarto criterio especifica que para diagnosticar AET debe excluirse AO. Es fácil deducir que los tres primeros hacen básicamente referencia a establecer el diagnóstico de ART y que el diagnóstico final de AET es de exclusión. Así, resulta evidente, que el diagnóstico de AO es fundamental si en un paciente con ART quiere establecerse o descartarse el diagnóstico de AET.

Figura 3.

Algoritmo diagnóstico del asma ocupacional inmunológica.

Diagnóstico de asma ocupacional

El AO se divide básicamente en dos entidades, el AO inmunológica y el RADS. Como se ha comentado el diagnóstico de RADS es relativamente sencillo a partir de criterios clínicos⁷. Más complejo resulta el diagnóstico del AO inmunológica. Este diagnóstico se basa en el del asma y en el hecho de poder relacionar el asma con la ocupación¹⁹. Para ello es fundamental la historia clínica, los estudios inmunológicos y las pruebas de función pulmonar, incluyendo los registros del PEF y los estudios de provocación bronquial, tanto específicos como inespecíficos. En la figura 3, se propone un algoritmo diagnóstico de cómo y cuándo deben usarse estas pruebas para realizar, de forma correcta, el diagnóstico de AO.



Historia clínica y pruebas inmunológicas

Debe sospecharse que un paciente puede tener un AO cuando inicia el asma en la edad adulta o, si tenía un asma previa, cuando los síntomas empeoran durante la jornada laboral y mejoran los fines de semana y en los períodos de vacación. La latencia entre el inicio del trabajo y la aparición de los síntomas es muy variable y puede oscilar entre semanas y años. En ocasiones, previamente a la aparición de los síntomas de asma y, sobre todo, si el paciente ha estado expuesto a sustancias de alto peso molecular, pueden aparecer síntomas oculares, como escozor, lagrimeo o conjuntivitis, o síntomas nasales, como congestión y rino-rrhea²⁰. Una historia sugestiva de AO, incluso en un paciente expuesto a un agente conocido por ser capaz de provocar AO, no es suficiente para realizar el diagnóstico, pues se

ha demostrado que la concordancia entre la sospecha del médico y el diagnóstico final sólo se observa en la mitad de los casos²¹. En este sentido, se ha puesto de manifiesto que las preguntas más usadas para intentar relacionar los síntomas con la exposición, como son si el paciente empeora con el trabajo o si mejora en los períodos de no exposición, aunque muy sensibles son poco específicas, ya que los individuos con asma no ocupacional o con síntomas respiratorios no atribuibles a una enfermedad determinada, también responden afirmativamente a las mismas preguntas²².

Demostrar la existencia de sensibilización a los agentes propios de su medio laboral puede ser de gran ayuda para diagnosticar a un paciente de AO. Para comprobar esta sensibilización pueden usarse técnicas *in vivo* (pruebas cutáneas) e *in vitro* (determinación de anticuerpos espe-

cíficos, básicamente del tipo IgE). Es importante tener en cuenta, en todo caso, que demostrar una sensibilización no es sinónimo de causalidad ni de enfermedad²³.

En general, para las sustancias de alto peso molecular cuyo mecanismo de acción suele ser mediado por IgE, un resultado negativo de un test inmunológico (pruebas cutáneas o IgE específica) prácticamente descarta a ese agente como el responsable de los síntomas del paciente²³. Las técnicas electroforéticas de SDS-PAGE/*Western Blot* facilitan la identificación y caracterización más precisas de las proteínas antigénicas causantes de la enfermedad ocupacional²⁴ y la cuantificación de antígenos en el medio ambiente, mediante técnicas de ELISA y/o de ELISA de inhibición, puede ser una ayuda complementaria en el diagnóstico del OA, al ofrecer la medida de la concentración de estos antígenos en el medio laboral²⁵.

La situación es diferente para los compuestos de bajo peso molecular pues, al tratarse en muchas ocasiones de sustancias irritantes, las pruebas cutáneas no son útiles para el diagnóstico. Además, generalmente estos agentes inducen asma por vías inmunológicas todavía hoy no bien conocidas, la mayor parte de las veces no mediadas por IgE.

Estudios de función pulmonar

La espirometría, las pruebas de provocación bronquial tanto específicas como inespecíficas y la determinación del PEF en periodos de exposición y no exposición se consideran hoy en día las herramientas fundamentales para establecer el diagnóstico de AO²⁶. Entre las pruebas de provocación bronquial inespecífica, la de metacolina se considera como referencia. Es útil tanto para el diagnóstico de asma²⁷ como para establecer la relación del asma con el trabajo²⁸ y también para la interpretación de las PPBE²⁹. Algunos autores opinan que una prueba de metacolina negativa, si el paciente está trabajando, excluye el diagnóstico de OA²⁶. Pero un estudio reciente ha evidenciado que es más frecuente hallar una PC20 a la metacolina normal en pacientes con AO que en pacientes con asma no ocupacional³⁰.

La utilización del PEF en periodos de exposición y no exposición como técnica diagnóstica de AO fue propuesta hace 35 años por Burge y cols³¹⁻³². Los estudios iniciales de

sensibilidad y especificidad del PEF pusieron de manifiesto que estos parámetros podían oscilar entre un 81-87% y un 74-89%, respectivamente, cuando se interpretaba mediante análisis visual y tomando como referencia la PPBE²⁸. Sin embargo, en la práctica clínica habitual, cuando el PEF es interpretado únicamente por el médico responsable del paciente y se valora la generalidad de los registros y no únicamente los que reúnen unas características predefinidas, la sensibilidad y especificidad descienden notablemente, como han comprobado distintos centros con experiencia en esta patología, situándose ambas entre el 60 y 70%^{16, 33}. Por este motivo, y siempre tratando de aumentar la rentabilidad de la técnica, se ha desarrollado un sistema computarizado de análisis (Oasys) cuya sensibilidad se ha cifrado alrededor del 75% y la especificidad en el 98%. El sistema se basa en analizar el valor máximo, mínimo y medio del PEF diario y establecer una puntuación comparando periodos laborales y no. Una puntuación superior a 2.51 es indicativa de AO³⁴. Al igual que ocurre con la interpretación visual, que en el contexto de estudios específicamente dirigidos a valorar su utilidad obtiene buenos resultados, en la práctica clínica habitual su rendimiento es inferior, disminuyendo la sensibilidad a niveles entre el 20-35% y la especificidad entre el 65-90%^{16, 33}. Esta discrepancia puede deberse, tal como han sugerido diversos autores, al incremento actual en el uso de corticoides inhalados que conduzcan a una disminución de la variabilidad del PEF entre periodos laborales y de no exposición¹⁶. Otras posibles causas de esta discrepancia podrían ser las infecciones respiratorias o la posible falsificación de los registros³⁵.

Estudios de inflamación por métodos no invasivos

El estudio de la inflamación bronquial en pacientes con AO está adquiriendo progresivamente mayor relevancia, dado que la inflamación es un hecho determinante en cualquier paciente con asma bronquial. Clásicamente el estudio de la inflamación bronquial se ha realizado mediante la realización de biopsias bronquiales y/o lavado broncoalveolar y/o lavado bronquial. Sin embargo, estas técnicas son invasivas y no pueden repetirse rutinariamente para el control de los pacientes. En este contexto, el uso de nuevas técnicas no

invasivas o mínimamente invasivas como son el análisis del aire exhalado o del esputo inducido para estudiar el grado de inflamación bronquial, puede ser muy útil para el estudio y control de estos pacientes pues dichas técnicas han demostrado ser válidas y reproducibles³⁶.

En pacientes con AO se ha demostrado que el número de eosinófilos en esputo inducido incrementa en relación con la exposición laboral¹⁷. Aunque la inflamación eosinofílica parece tener más relevancia, también se ha descrito la posibilidad de inflamación neutrofílica en estos pacientes, pero su significado es todavía incierto³⁷. El análisis del esputo inducido también puede mejorar el rendimiento diagnóstico de la PPBE. Se ha demostrado que un aumento de más de un 3% del número de eosinófilos tras una PPBE negativa, puede predecir la positividad de la misma tras una exposición superior al agente causal, con una sensibilidad del 67% y una especificidad del 97%³⁸. Este análisis parece tener también efectos pronósticos, ya que se ha sugerido que pacientes que presentan una reacción no eosinofílica tras la PPBE tienen peor respuesta al tratamiento que aquellos que presentaron una inflamación eosinofílica³⁹.

A pesar de que el estudio de la concentración de óxido nítrico exhalado (FeNO) está ampliamente extendido en pacientes con asma bronquial, su uso es muy limitado en pacientes con AO ya que los diferentes estudios realizados han aportado resultados dispares⁴⁰. Se han relacionado niveles elevados de FeNO en pacientes con AO expuestos a agentes de alto peso molecular con un mecanismo IgE dependiente implicado en su génesis. También se ha sugerido que la determinación del FeNO puede ser útil durante la PPBE en pacientes en los que no es posible la obtención de esputo inducido, aunque existen discrepancias entre diferentes estudios. En general se acepta que cambios en el FeNO tienen un poder discriminativo inferior en relación a los observados en el número de eosinófilos en esputo⁴¹.

El condensado de aire exhalado (CAE) es un método relativamente nuevo para el estudio de la inflamación bronquial. En el campo de la patología ocupacional se ha observado que metales tóxicos o trazas de determinados agentes químicos pueden detectarse en el CAE de trabajadores expuestos⁴². También se ha detectado niveles elevados de marcadores de estrés oxidativo en el CAE de profesionales

de la peluquería expuestos a agentes químicos con potencial tanto irritante como sensibilizante, sin haber detectado alteraciones en la función pulmonar⁴³. Recientemente nuestro grupo ha demostrado que un descenso del pH del CAE superior a 0.4 unidades cuando el paciente está trabajando en comparación con cuando no lo hace, tiene una especificidad del 90% en el diagnóstico de AO sugiriendo que puede ser una nueva herramienta a incorporar en el estudio de estos pacientes³³.

Sin duda donde se han mostrado más útiles estos métodos no invasivos de estudio de la inflamación es en el uso combinado con otras técnicas diagnósticas. Algunos autores han propuesto que la adición del número de eosinófilos en esputo inducido al registro del PEF en periodos de trabajo y fuera de estos, podría ser útil para mejorar la sensibilidad y especificidad del diagnóstico de AO. Girard y cols.¹⁶, han demostrado que un aumento del 1% o del 2% en el recuento de eosinófilos en esputo inducido aumenta la especificidad en el diagnóstico de AO un 18% y un 27% respectivamente. También se ha demostrado que podría ser de ayuda para mejorar la rentabilidad diagnóstica del PEF la medida del pH en el CAE en periodos de exposición y de no exposición³³.

Pruebas de provocación bronquial específicas

La PPBE es la prueba de referencia en el diagnóstico del AO. Es fundamental para poder identificar nuevos materiales responsables, para reconocer el agente específicamente implicado, cuando un paciente está expuesto a más de un agente causante de AO en su ámbito laboral, y para establecer los mecanismos patogénicos a través de los cuales se produce la reacción asmática. A pesar de que algunos autores no la consideran de rutina, dada su complejidad y el consumo de tiempo que conlleva, para otros muchos no existen dudas de que debe realizarse cuando se tiene acceso a la misma, independientemente del resultado de otros estudios complementarios⁴⁴. Recientemente se ha publicado un documento de la *European Respiratory Society* (ERS) con la estandarización de esta prueba⁴⁵.

En general, la exposición puede llevarse a cabo de dos formas en función de la naturaleza del agente causal. Cuan-

do el agente es soluble y el mecanismo inmunológico está mediado por anticuerpos IgE, se preparan soluciones con concentraciones crecientes del agente causal, que se administran en aerosol mediante un nebulizador. La concentración con la que se inicia la prueba se calcula mediante una fórmula basada en la PC_{20} del test de la metacolina y en la concentración antigénica más pequeña que es capaz de generar una respuesta cutánea positiva⁴⁶. A los 2, 5 y 10 minutos después de cada nebulización se realiza una espirometría. Se considera que la prueba es positiva cuando se produce un descenso del FEV_1 superior al 20% del valor basal. Los resultados se expresan como PC_{20} o PD_{20} del alérgeno, según se utilice o no un dosímetro. Durante las 24 horas posteriores a la inhalación es importante monitorizar el FEV_1 cada hora, con objeto de evidenciar una eventual respuesta tardía (figura 4).

Cuando el agente no es soluble, la exposición debe realizarse en una cabina de provocación. La prueba se basa en generar en el interior de la cabina una atmósfera con una concentración conocida del agente causal. La producción de esta atmósfera depende, asimismo, de dicho agente. Si éste está en forma de polvo, se solicita al paciente que pase la sustancia de una bandeja a otra durante un tiempo determinado en función de las características de su asma⁴⁷. Si está en forma de gas o vapor, la generación de concentraciones en la cabina puede realizarse mediante sistemas es-

táticos o dinámicos. En los sistemas estáticos se genera una concentración fija en la cabina de provocación. En los dinámicos, si bien la concentración también se intenta que sea fija, existen elementos mediante los cuales constantemente se está generando y eliminando agente mediante un flujo de aire predeterminado²⁹. Finalmente, en ocasiones, la única alternativa posible es tratar de reproducir las condiciones laborales en la propia cabina de provocación⁴⁸. En algunos centros especializados se ha ideado equipos de circuito cerrado, que permiten obviar las cabinas de provocación y que, en teoría, logran graduar mejor la exposición y hacerla más segura, sobre todo para el personal sanitario⁴⁹⁻⁵⁰. Una vez conseguida esta atmósfera se introduce al paciente en la cabina durante un tiempo, que debe individualizarse para cada paciente, de nuevo en función de las características de su asma. Tras la exposición, se mide el FEV_1 cada 10 minutos y posteriormente cada hora, durante 24 horas. La prueba se considera igualmente positiva cuando se observa un descenso del FEV_1 superior al 20% de su valor basal (Figura 5). En caso de negatividad ha de procederse a aumentar el tiempo de exposición en días sucesivos.

Algunos autores proponen realizar la PPBE en el propio lugar de trabajo del paciente. Si bien este tipo de exposición no está estandarizada, lo que se propone es medir de forma basal el FEV_{1r} , la PC_{20} de la metacolina y el número de eosinófilos en esputo inducido. En un primer día se ex-

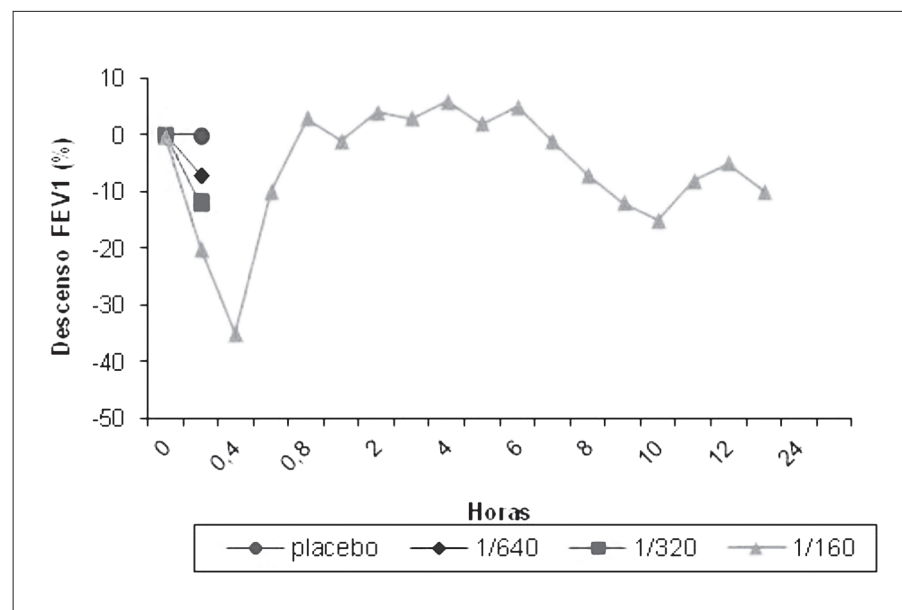
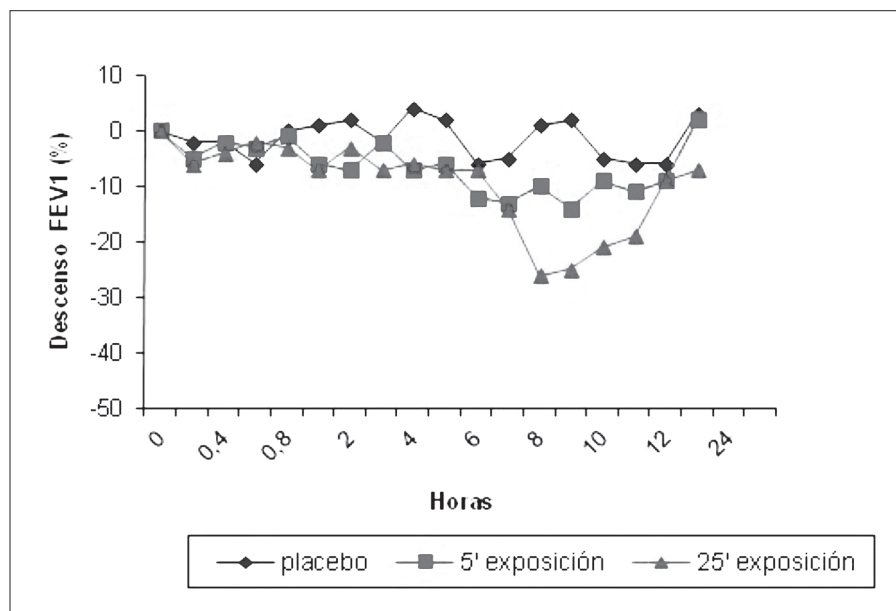


Figura 4.

Prueba de provocación bronquial específica a carmín de cochinilla (agente de alto peso molecular, mecanismo de acción mediado por IgE).

Figura 5.
Prueba de provocación
bronquial específica a
isocianatos (agente de bajo
peso molecular, mecanismo
de acción no mediado por
IgE).



pone al paciente 1 h a su trabajo habitual y se monitoriza el FEV₁ durante las 24 h siguientes. Si no se observan alteraciones, se realiza una nueva exposición un segundo día durante 2 h, 4 h un tercer día y 8 h en días sucesivos hasta un total de 15 días, siempre monitorizando el FEV₁. A los 15 días se repite la medida de la PC₂₀ de la metacolina y el recuento del número de eosinófilos en esputo inducido. Si no se observan cambios significativos en estas variables, se descarta definitivamente el AO⁵¹.

Aunque sin duda la PPBE es la referencia para el diagnóstico del AO, es importante conocer que pueden existir falsos positivos o negativos. En general, pueden existir falsos positivos cuando el paciente tiene un asma lábil, cuando la propia maniobra ventilatoria de la espirometría induce obstrucción o cuando, por utilizar altas dosis del agente causal, se provoca un RADS. Al contrario, pueden observarse falsos negativos si el paciente ha recibido un tratamiento broncodilatador o antiinflamatorio tópico o sistémico, si el período sin exposición al agente, previo a la realización de la prueba, ha sido excesivamente prolongado o si se utilizan agentes erróneos.

Conclusiones

De lo expuesto se deduce que cada vez es más aceptado que la PPBE es fundamental para establecer el diagnóstico de

seguridad de AO o AET. La historia clínica es un elemento de sospecha. El análisis del PEF, la prueba de metacolina, los estudios inmunológicos y los de inflamación son útiles para establecer relación del asma con el trabajo (ART) pero no para diferenciar si se trata de un AO o de un AET. Una PPBE positiva demostrativa de que el origen de los síntomas del paciente puede ser un mecanismo inmunológico es definitiva para el diagnóstico de AO y, en caso contrario, para el de AET si las otras pruebas complementarias demuestran ART.

Dada la trascendencia tanto médica como socioeconómica que implica el diagnóstico de AO, y con los conocimientos actuales, ante la sospecha de AO o incluso de ART los esfuerzos deben dirigirse a facilitar a los pacientes el acceso a la realización de una PPBE. En esta línea y con el objetivo de estandarizar la PPBE para su máxima difusión, se ha enmarcado el reciente consenso europeo sobre dicha prueba⁴⁵.

Agradecimientos:

MJC es investigadora del programa Miguel Servet del Instituto de Salud Carlos III (CP12/03101).

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

- Bernstein IL, Bernstein DI, Chan-Yeung M, Malo JL. Definitions and classification of asthma in the workplace. In: Malo JL, Chan-Yeung M and Bernstein DI, editors. *Asthma in the workplace*. Fourth Edition. Boca Raton; CRC Press; 2013, pp 1-5.
- Balmes J, Beclake M, Blanch P, et al. American Thoracic Society Statement: occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 787-97.
- Kogevinas M, Zock JP, Jarvis D, et al. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet* 2007; 370: 336-41.
- Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, et al. ACCP consensus statement; diagnosis and management of work-related asthma. *Chest* 2008; 134: 1s-41s.
- Baur X, Aasen TB, Burge PS, et al. The management of work-related asthma guidelines: a broader perspective. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 125-39.
- Henneberger PK, Redich CA, Callahan DB, et al. An official American Thoracic Society Statement: work-exacerbated asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 368-78.
- Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest* 1985; 88: 376-84.
- Brooks SM, Malo JL, Gautrin D. Irritant-induced asthma and reactive airway dysfunction syndrome. In: Malo JL, Chan-Yeung M and Bernstein DI, editors. *Asthma in the workplace*. Fourth Edition. Boca Raton; CRC Press; 2013, pp 305-24.
- Ayres JG, Boyd R, Cowie H, Hurley JF. Costs of occupational asthma in the UK. *Thorax*. 2011; 66: 128-33.
- de Groene GJ, Pal TM, Beach J, Tarlo SM, et al. Workplace interventions for treatment of occupational asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (5): CD006308.
- Henneberger PK, Wagner GR, Lemièrè C. Asthma exacerbated at work. In: Malo JL, Chan-Yeung M and Bernstein DI, editors. *Asthma in the workplace*. Fourth Edition. Boca Raton; CRC Press; 2013, pp 325-35.
- Caldeira RD, Bettiol H, Barbieri MA, Terra-Filho J, Garcia CA, Vianna EO. Prevalence and risk factors for work related asthma in young adults. *Occup Environ Med* 2006; 63: 694-9.
- Blanc PD, Ellbjär S, Janson C, et al. Asthma-related work disability in Sweden. The impact of workplace exposures. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 2028-33.
- Lemièrè C, Boulet LPh, Chaboillez S, et al. Work-exacerbated asthma and occupational asthma: do they really differ? *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 704-16.
- Chiry S, Cartier A, Malo JL, Tarlo SM, Lemièrè C. Comparison of peak expiratory flow variability between workers with work-exacerbated asthma and occupational asthma. *Chest* 2007; 132: 483-8.
- Girard F, Chaboillez S, Cartier A, et al. An effective strategy for diagnosing occupational asthma: use of induced sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 845-50.
- Lemièrè C, Pizzichini MM, Balkissoon R, et al. Diagnosing occupational asthma: use of induced sputum. *Eur Respir J*. 1999; 13: 482-8.
- Sánchez-Vidaurre S, Cruz MJ, Gómez-Ollés S, Morell F, Muñoz X. Diagnostic utility of exhaled breath condensate analysis in conjunction with specific inhalation challenge in individuals with suspected work-related asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 108: 151-6.
- Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur Respir J*. 2012; 39: 529-45.
- Malo JL, Vandenplas O. Definitions and classification of work-related asthma. *Immunol Allergy Clin N Am* 2011; 31: 645-62.
- Malo JL, Ghezzi H, L'Archevêque J, Lagier F, Perrin B, Cartier A. Is the clinical history a satisfactory mean of diagnosing occupational asthma? *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 528-32.
- Vandenplas O, Ghezzi H, Munoz X, et al. What are the questionnaire items most useful in identifying subjects with occupational asthma? *Eur Respir J*. 2005; 26: 1056-63.
- Cartier A, Sastre J. Clinical assessment of occupational asthma and its differential diagnosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011; 31: 717-28.
- Castillo C, Lara B, Cruz MJ, Muñoz X. Protein identification of two allergens of *Boletus edulis* causing occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 1146-8.
- Gómez-Ollés S, Untoria MD, Villalbí JR, Muñoz X, Morell F, Cruz MJ. Soy aeroallergens in thoracic fraction particles (PM10). *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013; 23: 152-8.
- Chan-Yeung M, Malo JL. Occupational asthma. *N Engl J Med* 1995; 333: 107-12.
- Perpiñá Tordera M, García Río F, Álvarez Gutierrez FJ, et al. Guidelines for the study of nonspecific bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Arch Bronconeumol*. 2013; 49(10): 432-46.
- Cote J, Kennedy S, Chang-Yeung M. Sensitivity and specificity of PC20 and peak expiratory flow rate in red cedar asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 592-8.
- Sastre J, Fernandez-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.

30. Malo JL, Cardinal S, Ghezzi H, L'Archevêque J, Castellanos L, Maghni K. Association of bronchial reactivity to occupational agents with methacholine reactivity, sputum cells and immunoglobulin E-mediated reactivity. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 497-504.
31. Burge PS, O'Brien I, Harries M. Peak flow rate record in the diagnosis of occupational asthma due to colophony. *Thorax* 1979; 34: 308-16.
32. Burge PS, O'Brien I, Harries M. Peak flow rate record in the diagnosis of occupational asthma due to isocyanates. *Thorax* 1979; 34: 317-23.
33. Muñoz X, Velasco MI, Culebras M, Roca O, Morell F, Cruz MJ. Utility of exhaled breath condensate pH for diagnosing occupational asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 159: 313-20.
34. Gannon PF, 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.
35. Malo JL, Trudeau C, Ghezzi H, L'Archevêque J, Cartier A. Do subjects investigated for occupational asthma through serial peak expiratory flow measurements falsify their results? *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 601-7.
36. Simpson JL, Wood LG, Gibson PG. Inflammatory mediators in exhaled breath, induced sputum and saliva. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1180-5.
37. Anees W, Huggins V, Pavord ID, Robertson AS, Burge PS. Occupational asthma due to low molecular weight agents: eosinophilic and non-eosinophilic variants. *Thorax* 2002; 57: 231-6.
38. Vandenplas O, D'Alpaos V, Heymans J, et al. Sputum eosinophilia: an early marker of bronchial response to occupational agents. *Allergy* 2009; 64: 754-61.
39. Lemiere C, Chabaille S, Welman M, Maghni K. Outcome of occupational asthma after removal from exposure: A follow-up study. *Can Respir J* 2010; 17: 61-6.
40. Quirce S, Lemièrre C, de Blay F, et al. Noninvasive methods for assessment of airway inflammation in occupational settings. *Allergy* 2010; 65: 445-58.
41. Santos MS, Jung H, Peyrovi J, Lou W, Liss GM, Tarlo SM. Occupational asthma and work-exacerbated asthma: factors associated with time to diagnostic steps. *Chest* 2007; 131: 1768-75.
42. Goldoni M, Catalani S, De Palma G, et al. Exhaled breath condensate as a suitable matrix to assess lung dose and effects in workers exposed to cobalt and tungsten. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 1293-8.
43. Corradi M, Sanchez M del M, Acampa O, et al. Non-invasive assessment of lung pathobiology in hairdressers. *Med Lav* 2008; 99: 49-57.
44. Cruz MJ, Muñoz X. The current diagnostic role of the specific occupational laboratory challenge test. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12: 119-25.
45. Vandenplas O, Suojalehto H, Aasen TB, et al. Specific inhalation challenge in the diagnosis of occupational asthma: consensus statement. *Eur Respir J* 2014 (en prensa).
46. Cockcroft DW, Murdock KY, Kirby J, Hargreave FE. Prediction of airway responsiveness to allergen from skin sensitivity to allergen and airway responsiveness to histamine. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 264-7.
47. Muñoz X, Cruz MJ, Orriols R, Torres F, Espuga M, Morell F. Validation of specific inhalation challenge for the diagnosis of occupational asthma due to persulphate salts. *Occup Environ Med* 2004; 61: 861-6.
48. Andujar R, Cruz MJ, Villar A, Morell F, Muñoz X. High eosinophil levels and poor clinical course in occupational asthma due to cyanoacrylate exposure. *Am J Ind Med* 2011; 54: 714-8.
49. Vandenplas 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.
50. Caron S, Boileau JC, Malo JL, Leblond S. New methodology for specific inhalation challenge with occupational agents. *Respir Res* 2010; 141: 72.
51. Rioux JP, Malo JL, L'Archevêque J, Rabhi K, Labrecque M. Workplace-specific challenges as a contribution to the diagnosis of occupational asthma. *Eur Respir J* 2008; 32: 997-1003.

