



Archivos de Bronconeumología

www.archbronconeumol.org



Actualización en enfermedad respiratoria y exposición ambiental: una relación invisible

Cristina Martínez González^{a,*} y María Jesús Cruz Carmona^b

^aServicio de Neumología, Instituto Nacional de Silicosis, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

^bServicio de Neumología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

RESUMEN

Palabras clave:

Enfermedades respiratorias de origen ocupacional y medioambiental
Asma ocupacional
Asbesto
Contaminación
Alveolitis alérgica
Incapacidad laboral

En el último año, se han producido contribuciones relevantes en diferentes aspectos de la patología laboral/ambiental respiratoria. En el caso de las enfermedades neoplásicas asociadas a la inhalación de asbesto, las áreas de interés más recientes se sitúan en la búsqueda de marcadores tumorales, la importancia de la determinación del depósito de fibras de amianto en muestras biológicas y en los nuevos regímenes terapéuticos en el mesotelioma pleural maligno. En el asma relacionada con el trabajo, se ha publicado un artículo de consenso en el que se establecen unas recomendaciones basadas en evidencias clínicas, dirigidas al diagnóstico y el manejo del asma relacionada con el trabajo. En referencia a las neumonitis por hipersensibilidad, en una amplia serie de 86 pacientes con pulmón del cuidador de aves se describen las características clínicas y evolutivas de esta patología. En este año se han publicado además interesantes estudios que enfatizan la necesidad de realizar una historia laboral en los pacientes con síntomas respiratorios para sospechar una relación causal o sinérgica con el tabaco. Finalmente, se han publicado resultados de diferentes trabajos dirigidos a elucidar el papel de la contaminación urbana, principalmente derivada del tráfico rodado, en el deterioro de la función pulmonar. Un estudio reciente demuestra que sería posible obtener una significativa reducción de la mortalidad atribuida a la contaminación urbana, reduciendo los niveles de PM 2,5, y concluye que en Europa es necesario adoptar estándares más restrictivos para proteger la salud de los ciudadanos, coincidiendo con la propuesta de la Organización Mundial de la Salud.

© 2008 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Update in Respiratory Disease and Environmental Exposure: an Invisible Relationship

ABSTRACT

Keywords:

Respiratory diseases with occupational and environmental origin
Occupational asthma
Asbestos
Pollution
Allergic alveolitis
Labour disability

Significant contributions have been made in the past year on different aspects of occupational/environmental respiratory disease. In the case of neoplastic diseases associated with asbestos inhalation, the areas of most interest have been in the search for tumour markers, the importance of the determination of asbestos fibre deposits in biological samples, and new therapeutic schemes in malignant pleural mesothelioma. A consensus article has been published on occupational asthma, in which some clinical evidenced-based recommendations are established, directed at the diagnosis and management of work-related asthma. As regards hypersensitivity-induced pneumonitis, the clinical and evolutionary aspects of this disease have been described in a large series of 86 patients with pigeon-fancier lung. There have also been interesting studies published this year that emphasise the need to take an occupational history in patients with respiratory symptoms in order to look for a causal or synergic relationship with smoking. Finally, the results of studies have been published which were directed at elucidating the role of urban contamination, mainly caused by road traffic, in the deterioration of lung function. A recent study showed that it would be possible to achieve a significant reduction in urban mortality attributed to urban contamination by reducing the levels of PM 2.5. They conclude that more restrictive standards need to be adopted in Europe to protect the health of the population, which coincides with the proposal by the World Health Organisation.

© 2008 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cmartinez@hca.es (C. Martínez).

Introducción

La acción de respirar obliga a un contacto permanente entre el aparato respiratorio y el medio ambiente. Esta relación, obligada e imprescindible para la vida, nos hace vulnerables a la acción de los contaminantes suspendidos en el aire que respiramos. De esta forma, los pulmones se convierten en puerta de entrada, con frecuencia de una manera invisible, para un gran número de sustancias con capacidad de causar enfermedad respiratoria, cardíaca y de otros órganos sistémicos. La preocupación por conseguir un aire limpio es compartida por científicos e instituciones. La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) participa de forma activa y específica de este interés a través del área de Enfermedades Respiratorias de Origen Ocupacional y Medioambiental (EROM).

En el último año se han producido contribuciones relevantes en diferentes aspectos de estas afecciones. La presente revisión de las novedades publicadas contempla las enfermedades producidas por la inhalación de contaminantes originados en el ambiente laboral y los efectos de la contaminación atmosférica en la salud respiratoria.

Enfermedades de origen ocupacional

Los contaminantes atmosféricos más perjudiciales para la salud se producen en el entorno laboral, de forma que las enfermedades respiratorias de origen ocupacional (ERO) son una causa importante de mortalidad y discapacidad. Su frecuencia y distribución dependen de factores económicos y sociales, y de los recursos naturales del país. La innovación industrial, unida al conocimiento de los efectos nocivos de viejos agentes, ha propiciado su sustitución por nuevas sustancias. Esta circunstancia ha modificado el espectro clásico de las ERO: el asma ocupacional surgió como la enfermedad más frecuente en detrimento de las neumoconiosis. Además, la contribución de los contaminantes laborales en el desarrollo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y de neoplasias es una de las preocupaciones actuales. El conocimiento de esta implicación es de gran relevancia por motivos de prevención y de una adecuada evaluación de presencia de enfermedad profesional¹.

Enfermedades asociadas a inhalación de asbesto

La prohibición total del uso de asbesto en los últimos 10 años es una realidad en la mayoría de los países industrializados. Sin embargo, las circunstancias ligadas a su capacidad patógena, como el necesario período de latencia entre la exposición y la aparición de enfermedad, la biopersistencia del asbesto inhalado, junto con la gran cantidad de asbesto que persiste instalado en diferentes construcciones, hace que las enfermedades asociadas a la inhalación de asbesto continúen siendo una cuestión de actualidad. El trabajo de Pitarque et al² publicado en abril de este año aporta datos concretos sobre la situación en España. Se trata de un estudio que evalúa la tendencia de la incidencia de mesotelioma en los últimos años; estiman que el número de muertes por mesotelioma continuará aumentando al menos hasta el año 2016. El conocimiento de la frecuencia, la mejora en los métodos diagnósticos y el tratamiento de las enfermedades causadas por su utilización previa fueron motivo de un gran número de publicaciones durante el pasado año. En el caso de las enfermedades neoplásicas asociadas a la inhalación de asbesto, las áreas de interés más reciente se sitúan en la búsqueda de marcadores tumorales, la importancia de la determinación del depósito de fibras de amianto en muestras biológicas y en los nuevos regímenes terapéuticos en el mesotelioma pleural maligno.

En relación con los posibles biomarcadores de mesotelioma, los estudios que comparan la mesotelina con la osteopontina señalan la mesotelina como el marcador más útil, con mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de mesotelioma³. La medición de osteopontina en los pacientes con mesotelioma puede servir como ín-

dice pronóstico, ya que se detecta una asociación entre los valores más elevados y una menor supervivencia⁴. En relación con estos resultados, se ha sugerido que la mesotelina⁵ podría utilizarse como herramienta de cribado de mesotelioma epitelial en trabajadores expuestos a asbesto. Los resultados, publicados recientemente, de un estudio prospectivo dirigido a evaluar este aspecto desaconsejan su uso por su elevada proporción de falsos positivos⁶. De todos modos, parecen necesarios estudios más amplios para perfilar de manera más precisa el valor de estos marcadores plasmáticos en el diagnóstico, pronóstico y cribado de mesotelioma.

Otras publicaciones han llamado la atención sobre la importancia de disponer de la cuantificación de fibras de asbesto en secreciones y tejido pulmonar. En casos de cáncer de pulmón y enfermedad intersticial, además de la aproximación recogida a través de la historia laboral, este dato ayudaría a evaluar la exposición presentada y a establecer un diagnóstico de causalidad⁷. En casos de mesotelioma se ha observado que un elevado depósito de fibras se asocia a un peor pronóstico y la aparición de mesotelioma con valores muy bajos podría indicar una susceptibilidad individual⁸.

El mesotelioma maligno es una neoplasia muy agresiva y en el momento del diagnóstico sólo un pequeño número de casos es subsidiario de tratamiento quirúrgico. Una gran serie de 4.100 casos seguidos entre 1990 y 2001, publicada en septiembre de 2008, mostró una supervivencia media de 9,8 meses⁹. En la búsqueda de tratamientos más efectivos, los resultados de estudios en fase III que comparan una combinación de cisplatino y pemetrexed (inhibidor de síntesis de folatos) con tratamiento paliativo o con otros citostáticos muestran una esperanzadora mejoría de la supervivencia en los pacientes tratados con esta combinación, que se sitúa como el tratamiento de elección, bien de forma aislada en tumores no resecables o en terapia multimodal posquirúrgica^{10,11}.

Enfermedades asociadas a inhalación de sílice

La exposición a inhalación de polvo de sílice en el trabajo ha sido causa de una gran morbilidad y mortalidad en décadas pasadas. La adopción de medidas de prevención, introduciendo grandes mejoras en las condiciones de trabajo, la intervención de las instituciones, reduciendo los valores permitidos de polvo respirable, y los programas de vigilancia para alcanzar un diagnóstico temprano de la enfermedad han conseguido disminuir notablemente estas cifras. Durante el pasado año, se han publicado artículos que llaman la atención sobre la persistencia de la enfermedad y la aparición de nuevos trabajos con exposición a sílice. Si bien es un hecho conocido el mal control de la enfermedad en países subdesarrollados, sorprende la persistencia en Estados Unidos de 30 casos/año de muerte por silicosis en trabajadores jóvenes, como muestra el análisis de los datos de mortalidad efectuada por Bang et al¹². Estudios de cortes transversales confirman la presencia de silicosis en trabajadores en activo¹³.

Asma ocupacional

El asma relacionada con el trabajo, en la que se incluirían tanto el asma ocupacional (AO) como el asma agravada por el trabajo (AAT), representa actualmente un problema de salud pública, además de acarrear un impacto socioeconómico importante. Recientemente, se ha publicado un artículo de consenso¹⁴ en el que un panel de expertos establece unas recomendaciones basadas en evidencias clínicas, dirigidas al diagnóstico y manejo del asma relacionada con el trabajo. En ese consenso se define el AO como la ocasionada por la exposición en el lugar de trabajo a un sensibilizante o irritante, y el AAT como el asma preexistente agravada por factores del lugar de trabajo. El documento está enfocado tanto al diagnóstico como a las medidas de prevención que se pueden realizar.

Aunque probablemente la mayor parte de los casos de asma en el trabajo se incluirían dentro de lo que se conoce como AAT, en un

número significativo de casos el asma está ocasionada por la exposición a uno o más agentes presentes en el lugar de trabajo. Estos agentes se dividen en sustancias de alto peso molecular y bajo peso molecular. Malo y Chan-Young¹⁵ han realizado, en un artículo reciente, una actualización de los agentes conocidos como causantes de AO. Uno de los agentes más frecuentemente implicados en el origen del AO, según los registros nacionales, son las sales de persulfato; sin embargo, es poco conocida la evolución de esta afección tras evitar el contacto con ese agente. Muñoz et al¹⁶ han descrito recientemente la evolución de la hiperrespuesta bronquial y de las pruebas inmunológicas en pacientes con AO por exposición a sales de persulfato, lo que demuestra que esta evolución parece ser favorable si se evita la exposición.

Otro aspecto importante de esta afección es la asociación entre AO y rinitis ocupacional (RO). En este sentido, se ha publicado recientemente en la revista *Thorax* un artículo en el que los autores demuestran que el AO y la RO pueden coexistir¹⁷ y aportan nuevos datos que refuerzan el hecho de que deben realizarse nuevos estudios enfocados a un mayor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos implicados en el AO.

Neumonitis por hipersensibilidad o alveolitis alérgica extrínseca

La neumonitis por hipersensibilidad (NH) es una afección compleja y con una presentación clínica variable, producida por una inflamación pulmonar inmunológica inducida por una amplia variedad de antígenos inhalados. La NH más común es el pulmón del cuidador de aves, del cual se ha publicado este año una amplia serie de 86 pacientes, en la que los autores describen las características clínicas y evolutivas de esta afección, y demuestran que se trata de una patología ocupacional crónica grave que puede evolucionar a fallo respiratorio secundario a una fibrosis pulmonar o EPOC¹⁸.

Además de las NH ya conocidas, frecuentemente se reportan nuevos agentes causantes de NH; en este sentido, Belhasen-García et al¹⁹ describen una nueva causa de NH ocasionada por la inhalación de *Mycobacterium chelonae*, que presentó una evolución favorable tras el tratamiento.

Otro aspecto poco conocido de esta patología son las diferencias entre la enfermedad subaguda y crónica. Barrera et al²⁰ han realizado un estudio en el que caracterizan las subpoblaciones de células T presentes en los pulmones de pacientes con enfermedad subaguda o crónica y demuestran que los pacientes con NH crónica pierden la función efectora de las células T y presentan una marcada respuesta TH2, que podría estar implicada en la respuesta fibrótica que caracteriza a esta forma de presentación clínica. Así, los pacientes con NH crónica tendrían unas células T en el lavado broncoalveolar (BAL) con unas diferencias fenotípicas y funcionales. Estas diferencias incluirían un incremento del cociente CD4+:CD8+, además de la modificación en el balance Th1/Th2. Estos hallazgos podrían contribuir al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para esta afección.

Trabajo y función pulmonar

Los resultados de diferentes estudios de base poblacional han atribuido a la exposición laboral el 15% de los casos de EPOC. Sin embargo, a pesar de disponer de la suficiente evidencia para sospechar una relación causal o sinérgica con el tabaco, sólo en el 50% de los casos de EPOC y bronquitis crónica se recogen los antecedentes de exposición laboral. En este año se han publicado estudios que aportan datos similares y enfatizan la necesidad de realizar una historia laboral en los pacientes con síntomas respiratorios.

Efecto de la contaminación ambiental en la salud respiratoria

La contaminación atmosférica de las ciudades se ha convertido en un problema mundial de salud pública. Los estudios disponibles han permitido conocer sus efectos a corto plazo: inflamación de las vías

aéreas y del lecho vascular. Un aumento de contaminación ambiental se asocia a un incremento de hospitalizaciones y de la mortalidad por enfermedades respiratorias crónicas, cardiovasculares y cáncer de pulmón. En el año 2008 se han publicado los resultados de diferentes trabajos dirigidos a elucidar el papel de la contaminación urbana, principalmente derivada del tráfico rodado, en el deterioro de la función pulmonar. La dificultad de medición de la exposición y del largo plazo necesario para evaluar los efectos produce sesgos que no han permitido alcanzar resultados concluyentes. Aunque el efecto a largo plazo de la contaminación ambiental aparezca de forma débil, no por ello carece de importancia. Un análisis reciente de los datos presentados por el programa APHEIS muestran que sería posible obtener una significativa reducción de la mortalidad atribuida a la contaminación urbana, reduciendo los valores de PM 2,5 y concluye que en Europa es necesario adoptar estándares más restrictivos para proteger la salud de los ciudadanos, coincidiendo con la propuesta de la Organización Mundial de la Salud²¹. Además, la observación de que, en determinadas zonas geográficas, las condiciones climáticas modificarán los valores de contaminación ha generado la atención sobre la interacción entre temperatura y polución ambiental y varios trabajos que contemplan este efecto en la mortalidad así lo sugieren, si bien se necesitan estudios más amplios para afianzar esta hipótesis²².

Nuevos desafíos

La nanotecnología es una ciencia en expansión, con prometedoras y revolucionarias aplicaciones. Esto conducirá inevitablemente a la liberación de estos materiales en el medio ambiente.

La composición de las nanopartículas es muy diversa, incluidos titanio, sílice, proteínas, carbono, metales, polímeros y biocoloides. Los estudios preliminares realizados sobre el efecto de los nanotubos en la salud hacen temer que en algunos casos, por sus características físicas y químicas, puedan ser perjudiciales para el aparato respiratorio. Aun cuando resulta apresurado sacar conclusiones con los datos disponibles, es aconsejable extremar las medidas de precaución en los trabajadores expuestos durante la manufactura y utilización de los nanomateriales. La recogida de la historia laboral permite su identificación, seguimiento y recomendaciones preventivas.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Martínez González C. The role of the pulmonologist in the assessment of disability in patients with respiratory disease Arch Bronconeumol. 2008;44:204-12.
- Pitarque S, Cleries R, Martínez JM, Lopez-Abente G, Kogevinas M, Benavides FG. Mesothelioma mortality in men: trends during 1977-2001 and projections for 2002-2016 in Spain. Occup Environ Med. 2008;65:279-82.
- Creaney J, Yeoman D, Demelker Y, Segal A, Musk AW, Skates SJ, et al. Comparison of osteopontin, megakaryocyte potentiating factor, and mesothelin proteins as markers in the serum of patients with malignant mesothelioma. J Thorac Oncol. 2008;3:851-7.
- Cappia S, Righi L, Mirabelli D, Ceppi P, Bacillo E, Ardissoni F, et al. Prognostic role of osteopontin expression in malignant pleural mesothelioma. Am J Clin Pathol. 2008;130:58-64.
- Pass HI, Wali A, Tang N, Ivanova A, Ivanov S, Harbut M, et al. Soluble mesothelin-related peptide level elevation in mesothelioma serum and pleural effusions. Ann Thorac Surg. 2008;85:265-72.
- Park EK, Sandrini A, Yates DH, Creaney J, Robinson BW, Thomas PS, et al. Soluble mesothelin-related protein in an asbestos-exposed population: the dust diseases board cohort study. Am J Respir Crit Care Med. 2008;178:832-7.
- Ferrer J, Martínez C. Diagnosis of respiratory diseases caused by asbestos. Arch Bronconeumol. 2008;44:177-9.
- Christensen BC, Godleski JJ, Roelofs CR, Longacker JL, Bueno R, Sugarbaker DJ, et al. Asbestos burden predicts survival in pleural mesothelioma. Environ Health Perspect. 2008;116:723-6.
- Montanaro F, Rosato R, Gangemi M, Roberti S, Ricceri F, Merler E, et al. Survival of pleural malignant mesothelioma in Italy: A population-based study. Int J Cancer. 2008;124:201-7.
- Ramalingam SS, Belani CP. Recent advances in the treatment of malignant pleural mesothelioma. J Thorac Oncol. 2008;3:1056-64.

11. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, Nackaerts K, Baas P, Karthaus M, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol.* 2008;3:756-63.
12. Bang KM, Attfield MD, Wood JM, Syamlal G. National trends in silicosis mortality in the United States, 1981-2004. *Am J Ind Med.* 2008;51:633-9.
13. Rego G, Pichel A, Quero A, Dubois A, Martínez C, Isidro I, et al. High prevalence and advanced silicosis in active granite workers: a dose-response analysis including FEV1. *J Occup Environ Med.* 2008;50:827-33.
14. Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, Beach J, Beckett W, Bernstein D, et al. Diagnosis and management of work-related asthma: American College Of Chest Physicians Consensus Statement. *Chest.* 2008;134 3 Suppl:1S-41.
15. Malo JL, Chan-Yeung M. Agents causing occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2008. (En prensa)
16. Muñoz X, Gómez-Ollés S, Cruz MJ, Untoria MD, Orriols R, Morell F. Course of bronchial hyperresponsiveness in patients with occupational asthma caused by exposure to persulfate salts. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:140-5.
17. Castano R, Gautrin D, Theriault G, Trudeau C, Ghezzi H, Malo JL. Occupational Rhinitis In Workers Investigated For Occupational Asthma. *Thorax.* 2009;64:50-4.
18. Morell F, Roger A, Reyes L, Cruz MJ, Murio C, Muñoz X. Bird fancier's lung: a series of 86 patients. *Medicine (Baltimore).* 2009;64:50-4.
19. Belhassen-García M, Hernández-Cabrera M, Pérez-Arellano JL. Hypersensitivity pneumonitis associated with *Mycobacterium chelonae*. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:226-7.
20. Barrera L, Mendoza F, Zuñiga J, Estrada A, Zamora AC, Melendro EI, et al. Functional diversity of T-cell subpopulations in subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:44-55.
21. Ballester F, Medina S, Boldo E, Goodman P, Neuberger M, Iñiguez C, et al; Apheis network. Reducing ambient levels of fine particulates could substantially improve health: a mortality impact assessment for 26 European cities. *J Epidemiol Community Health.* 2008;62:98-105.
22. Stafoggia M, Schwartz J, Forastiere F, Perucci CA; SISTI Group. Does temperature modify the association between air pollution and mortality? A multicity case-crossover analysis in Italy. *Am J Epidemiol.* 2008;167:1476-85.