



## Exposición a contaminantes ambientales y enfermedad respiratoria. Un foco de atención en el año 2009

Javier González Barcala<sup>a</sup>, José Antonio Rodríguez Portal<sup>b</sup>, María Jesús Cruz Carmona<sup>c</sup>  
y Cristina Martínez González<sup>d,\*</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Clínico Universitario de Pontevedra, España

<sup>b</sup>Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío Sevilla, España

<sup>c</sup>Institut de Recerca Pneumologia, Hospital de la Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>d</sup>Área del Pulmón, Instituto Nacional de Silicosis Hospital Central Universitario de Asturias, Oviedo, Asturias, España

### Palabras clave:

Enfermedades respiratorias de origen  
ocupacional medioambiental  
Asbestosis  
Mesotelioma  
Silicosis  
Asma ocupacional  
Contaminación ambiental

### RESUMEN

La inhalación mantenida de agentes contaminantes presentes en el aire que respiramos es una causa frecuente de enfermedad respiratoria. De forma clásica, esta relación exposición-enfermedad se ha concretado en el lugar de trabajo y como causa de enfermedades específicas, como la neumoconiosis y el asma ocupacional. Sin embargo, cada vez es mayor la evidencia que indica la asociación entre exposición laboral y otras afecciones respiratorias tan prevalentes como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el cáncer de pulmón. Además, el efecto de la contaminación también se observa fuera del lugar de trabajo, el aire de las ciudades puede contribuir a aumentar la morbilidad y la mortalidad por enfermedades respiratorias crónicas. A continuación, se revisan algunos de los artículos publicados durante el año 2009 que inciden en algunos aspectos relacionados con las enfermedades respiratorias de origen laboral y medioambiental.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Exposure to Environmental Contaminants and Respiratory Disease. Spotlight on the Year 2009

### ABSTRACT

The continued inhalation of contaminants present in the air that we breathe is a common cause of respiratory disease. Classically, this exposure-disease relationship has been proved in the workplace and as a cause of specific diseases such as pneumoconiosis and occupational asthma. However, there is increasing evidence indicating an association between occupational exposure and other more prevalent respiratory diseases such as Chronic Obstructive Pulmonary Disease and lung cancer. The effect of contamination is also observed outside the workplace. The air in cities can contribute to increasing the morbidity and mortality due to chronic respiratory diseases. Some articles published during the year 2009 that have a bearing on aspects associated with respiratory diseases of occupational or environmental origin are reviewed below.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Keywords:

Occupational environment respiratory  
diseases  
Asbestosis  
Mesothelioma  
Silicosis  
Occupational asthma  
Environmental contamination

\* Autor para correspondencia.

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

El efecto de la exposición a agentes contaminantes ambientales, y en particular a los presentes en el lugar de trabajo, en el aparato respiratorio continúa siendo un importante foco de atención de diferentes disciplinas. Durante el año 2009, las publicaciones científicas han recogido diversos aspectos de los estudios relacionados con la salud respiratoria y su interacción con el medio ambiente.

La influencia de los factores ambientales en la salud, en general, y en la afección respiratoria, en particular, está cada vez más clara. Si tenemos en cuenta que toda la población está expuesta a estos factores de forma constante, aun efectos de pequeña intensidad generarán consecuencias con importante repercusión en la salud de la población. En estudios recientes, en los que se analiza la influencia de la interacción genes-medio ambiente, se contribuye a resaltar la participación de aspectos medioambientales en la etiopatogenia de algunas enfermedades. En este sentido, parece clarificador un estudio realizado en la región de Carelia<sup>1</sup>. Esta región se dividió durante la Segunda Guerra Mundial, y desde entonces una parte pertenece a Finlandia y la otra, a la antigua Unión Soviética. Los carelios formaron un grupo étnico único hasta esa división, y siguen siendo una población genéticamente muy similar. Las diferencias entre los carelios de Finlandia y los de Rusia deben ser, muy probablemente, dependientes de factores ambientales, tanto de estilo de vida como económicos o culturales. Al analizar los polimorfismos genéticos del CD14 C-159T y del CC16 A38G, no se observaron diferencias en los genotipos entre las 2 poblaciones. Sin embargo, la relación de los distintos polimorfismos genéticos con la sintomatología alérgica fue diferente entre la población finlandesa y la rusa. Esta evidencia de efectos, incluso opuestos para una misma forma del polimorfismo, parece sustentar la importancia de los factores ambientales, así como la necesidad de añadir el análisis de variables ambientales a los estudios de asociaciones de genes con enfermedades.

En población infantil, se están desarrollando importantes estudios epidemiológicos siguiendo los protocolos del grupo ISAAC<sup>2</sup>. Así, también se observó un incremento de la prevalencia de rinitis, conjuntivitis y asma en relación con diversos contaminantes, especialmente el dióxido de azufre (SO<sub>2</sub>) y el monóxido de carbono (CO). Los mecanismos podrían ser tanto por irritación, como por inflamación de la vía aérea, lo que facilita la expresión sintomática en población susceptible. En este mismo estudio, se refleja una prevalencia menor de rinitis, conjuntivitis y tos seca nocturna en relación con el incremento de partículas totales en suspensión. Para explicar este hallazgo, se plantea la posibilidad de alguna interrelación con factores confusores, ya que tanto desde un punto de vista fisiopatológico, como por los resultados de otros trabajos, parece poco justificado. En el estudio de la cohorte de SAPALDIA, también se muestran otros efectos de la contaminación ambiental; los datos publicados recientemente indican un papel de la contaminación provocada por el tráfico como desencadenante del asma del adulto<sup>3</sup>.

Los factores ambientales tienen un papel cada vez más definido en la fisiopatología respiratoria y en los costes asociados. En un análisis conjunto de los datos de 3 grandes estudios, en el que se incluyó a un total de casi 20.000 pacientes, se observa un incremento significativo y progresivo de la prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en relación con factores ocupacionales. La exposición en el trabajo a gases, vapores, polvos o humos supone un incremento del 0,8% en la prevalencia de EPOC por cada 10% de incremento en la exposición. Además, se plantea que el efecto combinado de tabaquismo y exposición laboral es más que aditivo, con lo que se crea algún tipo de sinergia que potencia el efecto nocivo<sup>4</sup>. Otro aspecto de la enfermedad laboral, que condiciona el gasto sociosanitario, es la derivada de la incapacidad para desarrollar el trabajo habitual. La exposición laboral a gases, vapores, polvos o humos supone tener más del triple de prevalencia de incapacidad laboral de origen respiratorio, en ambos sexos, si bien en la población asmática el efecto nocivo de la exposición laboral es mayor en el sexo femenino<sup>5</sup>. A pesar de que el tabaquismo es el

principal factor de riesgo en la EPOC, la presencia de esta enfermedad en no fumadores ha puesto de manifiesto la influencia de otros factores de riesgo, entre los que se encuentran la exposición a contaminantes ambientales, tal como se señala en la revisión de Salvi y Barnes<sup>6</sup>.

Otros aspectos relacionados con la epidemiología y los métodos diagnósticos de las enfermedades respiratorias de origen laboral más prevalentes se recogen en diferentes artículos. A pesar de que sus efectos patógenos son conocidos desde antiguo, la exposición a inhalación de sílice sigue concitando interés. Mientras las medidas preventivas han conseguido disminuir los casos de silicosis en los trabajos más tradicionales, las modernas utilidades industriales de sílice hacen que esta enfermedad se perpetúe, como se muestra en la presentación de series de casos<sup>7</sup>. Desde que en 1997 se consideró el efecto carcinógeno de la sílice, la confirmación de este efecto y la relación dosis-respuesta continúa siendo objeto de estudio, Lacasse et al<sup>8</sup> publican un metaanálisis cuyos resultados confirman el efecto carcinógeno de la sílice con una relación evidente entre la dosis de exposición acumulada y el riesgo de cáncer de pulmón. En los individuos con exposición a sílice y/o silicosis, además de tener un riesgo aumentado de cáncer de pulmón, el diagnóstico temprano y la correcta estadificación resulta más difícil. La presencia frecuente de adenopatías y la hipercaptación de los nódulos de silicosis en la tomografía por emisión de positrones (PET) son factores que obligan a incrementar la vigilancia en este colectivo<sup>9</sup>. En una publicación reciente se muestran los resultados de un grupo de trabajo que impulsa la estandarización necesaria de la lectura de las neumoconiosis utilizando la tomografía computarizada, de forma similar a la clásica radiografía de tórax<sup>10</sup>, y en una revisión de Corradi et al<sup>11</sup> se indica que el estudio del condensado de aire exhalado podría ser un biomarcador muy útil en el estudio de la enfermedad respiratoria de origen laboral.

La peligrosidad del asbesto para la salud se ha demostrado y está fuera de toda duda. Aunque España no es un productor de amianto y su uso se encuentra prohibido desde hace más de 10 años, su empleo en diferentes industrias fue especialmente alto entre 1960 y 1984, alcanzando su máximo en 1973. Se espera que, dado el período prolongado de latencia, al menos algunas de estas enfermedades se incrementen hasta aproximadamente la segunda década del siglo XXI.

Sigue existiendo un gran desconocimiento respecto a cuál es la magnitud real del problema. Hay una gran disparidad en la incidencia de afectados en países con similar empleo del amianto. Esto puede deberse a las grandes dificultades para su diagnóstico, dado el amplio período de latencia desde que se ha tenido la exposición hasta la aparición de la enfermedad, pero quizá también al bajo índice de sospecha clínica y a las deficiencias en la recogida de información detallada de la exposición laboral. El Ministerio de Sanidad ha puesto en marcha un programa de seguimiento a las personas postexpuestas al amianto, y este año algunas comunidades autónomas han publicado un protocolo específico de seguimiento en el que se expone de manera sistematizada los pasos a dar para el seguimiento de esta población. Este primer protocolo puede servir de base para unificar los criterios para evaluar a la población con exposición conocida a amianto<sup>12</sup>.

Hasta 1960 los estudios sobre enfermedades causadas por amianto se centraron exclusivamente en los trabajadores. A partir de entonces, diversas observaciones constataron la posibilidad de adquirir estas enfermedades fuera del ámbito laboral, teniendo cada vez más importancia la exposición medioambiental a amianto en el desarrollo de enfermedad. En este sentido, Tarrés et al<sup>13</sup> han realizado un interesante estudio en el que comprueban la incidencia de enfermedades relacionadas con el amianto (ERA) entre la población cercana a una fábrica de fibrocemento. La incidencia anual media fue de 9,5 pacientes por 100.000 habitantes para toda la zona, y de 35,5 para la más próxima a la fábrica. La prevalencia de pacientes con ERA fue de 91 por 100.000 habitantes en toda la zona y de 353,4 en la más próxi-

ma a la fábrica. De los afectados por ERA, el 86,5% correspondía a enfermedad benigna y el 8,4%, a mesotelioma pleural maligno. De estudios como éste podemos deducir que 1 de cada 3 personas con ERA no tiene una exposición laboral, por lo que el índice de sospecha es importantísimo para su detección, más aún si tenemos en cuenta que el período de latencia para las ERA de origen ambiental fue de 37,6 años, mientras que las de origen laboral fue de "tan sólo" 18,5 años.

Este año se ha publicado el Consenso del American College of Chest Physicians para la evaluación de las personas con exposición al amianto y sigue habiendo controversia. Hay consenso en que hay asociación entre la exposición al amianto y el desarrollo de alteraciones radiológicas pleurales o parenquimatosas, hay acuerdo en que para el diagnóstico de la enfermedad es suficiente la constatación de exposición basada en una buena historia clínica y laboral, en la utilidad del empleo de la tomografía computarizada de alta resolución para el diagnóstico y la asociación entre la exposición al amianto y la presencia de carcinoma broncogénico, sin tener que documentar la presencia de fibras del mineral en el tejido del paciente. Sin embargo, sigue sin alcanzarse el consenso en la utilidad de realizar estudios radiológicos periódicos en la población expuesta y la magnitud real del riesgo de cáncer de pulmón entre los fumadores expuestos<sup>14</sup>. Se han hecho varios intentos para encontrar un buen método de cribado entre población expuesta con resultados no totalmente satisfactorios. La mayoría de autores está de acuerdo en que la realización de estudios radiológicos periódicos resultan ineficaces por la baja participación de la población, el escaso número de diagnósticos realizados, su bajo valor predictivo positivo, así como los altos costes y la cantidad de radiación a la que habría que someter a los pacientes.

El mayor temor para la población expuesta lo supone la aparición del mesotelioma pleural maligno. Si bien hay técnicas radiológicas como la PET<sup>15</sup> que ayudan al diagnóstico, tiene escasa utilidad como método de cribado. Quizá por este motivo, en los últimos años hay un gran interés en la búsqueda de biomarcadores en suero y líquido pleural que ayuden al diagnóstico temprano y, lo que es más importante, en un buen método de cribado en población expuesta que ayudará a mejorar sus expectativas en cuanto a tratamiento. La mesotelina, la osteopontina y el factor potenciador de megacariocitos parecen ser los marcadores más prometedores, pero aún sujetos a algunas limitaciones. Este año han aparecido varios trabajos en los que se confirma que los valores de mesotelina se encuentran de un modo significativo más elevados tanto en muestras de líquido pleural, como en suero en los pacientes con mesotelioma. Un dato que podría tener gran importancia es el hecho que los valores de mesotelina en suero están más elevados en los trabajadores que han estado expuestos al amianto respecto a la población sana no expuesta, pero muy inferiores a los afectados de MPM<sup>16</sup>. Hace falta más información y seguimiento de amplias cohortes durante un tiempo prolongado para comprobar si los valores de mesotelina aumentan en la fase subclínica del MPM y se pudiera emplear como método de diagnóstico temprano. Los datos preliminares a corto plazo reflejan que la sensibilidad es muy baja para que la determinación periódica de los valores de mesotelina en suero pueda utilizarse como cribado de MPM.

El asma relacionada con el trabajo incluye entidades como el asma ocupacional y el asma agravada por el trabajo. En los últimos años, varios expertos en el tema tratan de establecer un consenso sobre cómo diagnosticar el asma agravada por el trabajo, ya que se trata de una entidad que en ocasiones es difícil de diferenciar del asma ocupacional. En este sentido, durante el año 2009 se han publicado las conclusiones del tercer Jack Pepys Occupational Workshop que tuvo lugar en Montreal en mayo del año 2007<sup>17</sup>. En el Workshop participaron aproximadamente 50 expertos internacionales, representantes de múltiples disciplinas, como investigadores clínicos, básicos, epidemiólogos e higienistas ambientales, que

aportaron sus conocimientos en el tema. Como conclusión principal, los autores describen el asma relacionada con el trabajo como una entidad infradiagnosticada, tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo. Afirman que en esta enfermedad hay cuestiones que aún deben investigarse con más detalle, como los mecanismos implicados, la susceptibilidad personal, las exposiciones ambientales, etc. Tanto el asma relacionada con el trabajo, como el asma ocupacional representan en la actualidad un importante problema clínico y los pacientes necesitan un diagnóstico preciso que permita un mejor manejo clínico de la enfermedad y que, en determinados casos, debe servir de ayuda para definir su futura profesión. Los autores confirman que el asma agravada por el trabajo es una enfermedad muy común, pero que es necesario un consenso mayor en cuanto a su definición y a su tratamiento clínico.

Otra entidad en la que es necesario un consenso mayor es en el asma aguda inducida por irritantes, también llamada RADS. En este sentido, en el año 2009 Malo et al<sup>18</sup> han publicado un artículo en el que realizan un seguimiento prolongado de pacientes que han experimentado una inhalación aguda de irritantes en el trabajo. Los autores afirman que hay escasos estudios que analicen los síntomas de estos pacientes tras varios años de haber experimentado la inhalación aguda. En el artículo, presentan los resultados de 35 pacientes, con una media de seguimiento de 14 años. En el momento del estudio, en todos los pacientes persistían los síntomas, el 68% tomaba corticosteroides inhalados y no había una mejoría significativa en los valores del volumen máximo espirado en el primer segundo. Los autores realizan además por primera vez un estudio de inflamación en esputo inducido, en el que demuestran que los pacientes presentaban valores de mediadores inflamatorios y de remodelado similares a los encontrados en pacientes con asma ocupacional. La principal conclusión del estudio es que hay evidencias de una persistencia de la afección a largo plazo igual que en numerosos casos de asma ocupacional.

El artículo da lugar a un editorial de Cullinan<sup>19</sup> en el que el autor hace énfasis en el hecho de que se conoce poco acerca de la evolución de los pacientes con asma aguda inducida por irritantes, y remarca la importancia del hecho de que en estos pacientes los síntomas persistan varios años después del accidente. Estos datos plantean la necesidad de realizar estudios con un número mayor de pacientes bien caracterizados y en los que se realice un seguimiento a largo plazo, para confirmar estas hipótesis.

Como ya se ha comentado anteriormente, uno de los aspectos importantes en el asma ocupacional es el diagnóstico preciso, ya que éste puede tener importantes consecuencias de salud y socioeconómicas para el trabajador. En este sentido, Burge et al<sup>20</sup> recientemente han publicado un artículo en el que aplican un nuevo método de análisis estadístico para la interpretación de los valores del pico de flujo espiratorio máximo (PEF). Este método, basado en el descrito previamente por otros autores para la interpretación de la respuesta tardía de la prueba de provocación bronquial específica, ha demostrado tener una sensibilidad del 67% y una especificidad del 99% en la interpretación de los valores del PEF. El método aporta la ventaja de que puede identificar variaciones más pequeñas, comparado con otro tipo de análisis y que es independiente de las variaciones diarias del PEF no debidas a la enfermedad. Los autores concluyen que este análisis estadístico de los resultados podría complementar a otros métodos de análisis del PEF para el diagnóstico del asma ocupacional.

La exposición de toda la población a los agentes ambientales, la persistencia de resultados contradictorios, la necesidad de identificación de fenotipos susceptibles y la falta de marcadores biológicos de exposición, junto con las grandes repercusiones en salud y gastos sociosanitarios causados por las enfermedades de origen ambiental, parecen justificar la necesidad de impulsar líneas de investigación para clarificar estas y otras cuestiones pendientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

## Bibliografía

- Zhang G, Khoo SK, Laatikainen T, Pekkarinen P, Vartiainen E, Von Hertzen L, et al. Opposite gene by environment interactions in Karelia for CD14 and CC16 single nucleotide polymorphisms and allergy. *Allergy*. 2009;64:1333-41.
- Arnedo-Pena A, García-Marcos L, Carvajal Urueña I, Busquets Monge R, Morales Suárez-Varela M, Miner Canflanca I, et al. Contaminación del aire y síntomas recientes de asma, rinitis alérgica y eccema atópico en escolares de 6 y 7 años. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:224-9.
- Künzli N, Bridevaux PO, Liu LJ, García-Esteban R, Schindler C, Gerbase MW, et al; Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. Traffic-related air pollution correlates with adult-onset asthma among never-smokers. *Thorax*. 2009;64:664-70.
- Blanc PD, Menezes AM, Plana E, Mannino DM, Hallal PC, Toren K, et al. Occupational exposures and COPD: an ecological analysis of international data. *Eur Respir J*. 2009;33:298-304.
- Torén K, Zock JP, Kogevinas M, Plana E, Sunyer J, Radon K, et al. An international prospective general population-based study of respiratory work disability. *Thorax*. 2009;64:339-44.
- Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet*. 2009;374:733-43.
- Martínez C, Prieto A, García L, Quero A, González S, Casan P. Silicosis, una enfermedad con presente activo. *Arch Bronconeumol*. 2009. En prensa.
- Lacasse Y, Martin S, Gagné D, Lakhil L. Dose-response meta-analysis of silica and lung cancer. *Cancer Causes Control*. 2009;6:925-33.
- Reichert M, Bensadoun ES. PET imaging in patients with coal workers pneumoconiosis and suspected malignancy. *J Thorac Oncol*. 2009;4:649-51.
- Suganuma N, Kusaka Y, Hering KG, Vehmas T, Kraus T, Arakawa H, et al. Reliability of the proposed international classification of high-resolution computed tomography for occupational and environmental respiratory diseases. *J Occup Health*. 2009;51:210-22.
- Corradi M, Gergelova P, Mutii A. Use of exhaled breath condensate to investigate occupational lung disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009. En prensa.
- Rodríguez Rodríguez A, Alfageme Michavila I, Calero Fernández M, Carrillo Castriello J, Cortes Majo M, Gallardo García V, et al. Atención a las personas postexpuestas a la fibra de amianto: proceso asistencial integrado. Sevilla: Consejería de Salud. Junta de Andalucía; 2009.
- Tarrés J, Abós-Herrándiz R, Albertí C, Martínez-Artés X, Rosell-Murphy M, Garcia-Allás I, et al. Enfermedad por amianto en una población próxima a una fábrica de fibrocemento. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:429-34.
- Banks DE, Shi R, McLarty J, Cowl CT, Smith D, Tarlo SM, et al. American College of Chest Physicians Consensus Statement on the Respiratory Health Effects of Asbestos. Results of a Delphi Study. *Chest*. 2009;135:1619-27.
- Yildirim H, Metintas M, Entok E, Ak I, Dundar E, Erginel S. Clinical value of Fluoro-deoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography in differentiation of Malignant Mesothelioma from Asbestos-related Bening Pleural Disease: an observational Pilot Study. *J Thorac Oncol*. 2009;4:1480-4.
- Rodríguez Portal JA, Rodríguez Becerra E, Rodríguez Rodríguez D, Alfageme Michavila I, Quero Martínez A, Diego Roza C, et al. Serum Levels of Soluble Mesothelin-Related Peptides in Malignant and Nonmalignant Asbestos-Related Pleural Disease: Relation with Past Asbestos Exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:646-50.
- Tarlo SM, Malo JL, on behalf of the Third Jack Pepys Workshop on Asthma in the Workplace Participants. An official ATS proceedings: Asthma in the workplace. The Third Jack Pepys Workshop on asthma in the workplace: Answered and unanswered questions. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6:339-49.
- Malo JL, L'Archeveque J, Castellanos L, Lavoie K, Ghezzi H, Maghni K. Long-term outcomes of acute irritant-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:923-8.
- Cullinan P. Irritant-induced asthma from work. What happens next? *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:857.
- Burge CBSG, Moore VC, Pantin CFA, Robertson AS, Burge PS. Diagnosis of occupational asthma from time point differences in serial PEF measurements. *Thorax*. 2009;64:1032-6.