

# Enfermedades respiratorias de origen ocupacional

C. Martínez González y G. Rego Fernández

Servicio de Neumología Ocupacional. Instituto Nacional de Silicosis. Hospital Central de Asturias.

## Introducción

Las enfermedades de origen ocupacional o profesionales constituyen un grupo de procesos patológicos cuya principal característica es la relación causal entre el trabajo y la aparición de la enfermedad.

Dentro del espectro de las enfermedades de origen laboral u ocupacional, las afecciones dermatológicas y del aparato respiratorio son las más frecuentes, circunstancia fácil de comprender, debido a que son los dos órganos de la economía con una mayor interacción con los agentes ambientales. Se calcula que en un trabajo de 40 h semanales se introducen unos 14.000 l de aire en las vías aéreas; las sustancias inhaladas durante ese tiempo son capaces de provocar casi todos los tipos de enfermedad pulmonar crónica. La prevalencia de esta clase de enfermedades es muy elevada. En el Reino Unido se observó que el 7% de las consultas de atención primaria eran debidas a problemas relacionados con el trabajo y, de ellas, el 10% correspondían a síntomas respiratorios<sup>1</sup>.

Por el momento, en nuestro país no es posible conocer cifras fiables de prevalencia de las enfermedades respiratorias ocupacionales. Esto es debido a que no disponemos de sistemas de registro y vigilancia epidemiológica, como en otros países de nuestro entorno. Disponemos de datos que provienen de las estadísticas oficiales de la Seguridad Social, y de estimaciones sobre los escasos estudios epidemiológicos realizados en personal de riesgo y poblacionales<sup>2-4</sup>. Los registros de la Seguridad Social tienen una finalidad administrativa, proporcionan información sobre el número de pensiones por enfermedad profesional que son abonadas mensualmente, aunque no es posible identificar de qué tipo de enfermedad profesional se trata. En enero de 2000, el 2% de las incapacidades laborales eran debidas a enfermedades causadas por el trabajo. Al comparar estos datos con países de nuestro entorno de un nivel de industrialización similar, resultan menores de lo esperado.

Este hecho parece estar en relación con un infradiagnóstico de estas enfermedades y es menos probable que sea motivado por unas mejores condiciones de seguridad e higiene en el trabajo.

El espectro de la patología respiratoria ocupacional es amplia y variada ya que los agentes inhalados en el trabajo pueden producir alteraciones de las vías aéreas y/o de las zonas de intercambio gaseoso (tabla I).

A partir de 1950, con el auge de la industria del carbón en Europa, se observó un gran número de casos de neumoconiosis en los mineros. Durante muchos años, como consecuencia de la alta prevalencia y de la gran morbimortalidad de esta enfermedad, el ámbito de la patología respiratoria laboral se centró primordialmente en las neumoconiosis. Sin embargo, en las últimas décadas el carbón se ha ido sustituyendo por otros recursos energéticos. Este hecho, junto con las medidas de prevención adoptadas, ha provocado que en los países industrializados se observe un cambio en el espectro de la patología respiratoria laboral. En la actualidad, el asma de origen laboral ocupa el lugar de mayor prevalencia<sup>5</sup> y se estima que una proporción del 2 al 15% del asma diagnosticado en adultos es causado por el trabajo<sup>4,6</sup>.

La dimensión de la patología respiratoria ocupacional es preocupante, no sólo por las cifras que se conocen, sino porque muchas de estas enfermedades están infradiagnosticadas y los factores que las determinan pueden persistir y aumentar si no se toman las medidas adecuadas.

TABLA I  
Enfermedades respiratorias de origen laboral

Enfermedades de vías aéreas
Asma ocupacional
Síndrome de disfunción reactiva de vías aéreas
Bronquitis crónica
Enfisema
Enfermedades intersticiales
Neumoconiosis de polvo inorgánico
Alveolitis alérgica extrínseca o neumonitis por hipersensibilidad
Daño alveolar agudo
Proteinosis alveolar
Neumonía lipoidea
Fibrosis pulmonar intersticial
Bronquiolitis
Neoplasias
Cáncer de pulmón
Mesotelioma

Correspondencia: Dra. C. Martínez González.  
Servicio de Neumología Ocupacional. Instituto Nacional de Silicosis.  
Dr. Bellmunt, s/n. 33006 Oviedo.

Recibido: 26-5-00; aceptado para su publicación: 6-6-00.

(Arch Bronconeumol 2000; 36: 631-644)

TABLA II  
Características de la incapacidad permanente total/absoluta

	Enfermedad profesional	Enfermedad común
Base reguladora	Sensiblemente mayor	Menor
Período de cotización	No precisa	15 años
Afiliación a la Seguridad Social	No precisa alta	Imprescindible
Tipo de prestación	Igual porcentaje, sobre mayor base reguladora	Igual porcentaje de menor base reguladora
Incumplimiento de las medidas de seguridad por parte de la empresa	La prestación económica puede verse incrementada en un 30 a un 50%	Sin repercusión
Posibilidades de indemnización	Existen	No existen
Evaluación	Inicial: prejubilación Revisión: sin límite de edad	Sólo antes de la jubilación

TABLA III  
Sustancias inhaladas en el medio laboral

Aerosol	Suspensión de partículas sólidas o líquidas en un medio gaseoso
Polvo	Suspensión de partículas sólidas en el aire, pueden ser de material orgánico o inorgánico
Humo	Aerosol de partículas sólidas, originadas en un proceso de combustión. Tamaño < 0,1 µ
Vapor	La forma gaseosa de una sustancia líquida o sólida a mayor presión y menor temperatura
Gas	Fluido amorfo que tiende a ocupar el espacio que lo contiene a temperatura y presión ambiente

En esta revisión se pretende exponer, en primer lugar, algunos aspectos generales de la patología ocupacional respiratoria en cuanto al papel de la epidemiología y sus implicaciones legales, a continuación se revisan de forma resumida y actualizada las enfermedades más prevalentes. Tenemos la convicción de que su conocimiento supone el primer paso necesario para prevenir y detectar precozmente la patología respiratoria ocupacional.

### Peculiaridades del tratamiento de las enfermedades respiratorias ocupacionales

El abordaje clínico de las enfermedades respiratorias laborales comporta una serie de peculiaridades que a menudo resultan extrañas para los neumólogos en general.

En primer lugar, la patología ocupacional difiere de la neumológica general por su tratamiento legal. Desde el punto de vista jurídico la definición de enfermedad profesional se recoge en el artículo 116 de la Ley General de la Seguridad Social (20/6/1994) y los trabajadores con enfermedades incluidas en esta definición reciben una mayor protección y prestaciones económicas por parte de la Seguridad Social (tabla II).

Esta dimensión medicolegal conlleva la necesidad de un diagnóstico objetivo y preciso, tratando de evitar, en la medida de lo posible, un diagnóstico de presunción. A la vez, es deseable el reconocimiento precoz del origen laboral de la enfermedad, ya que la persistencia en la exposición influirá en su evolución posterior. Dichas circunstancias provocan, con frecuencia, que la relación médico-paciente se vea sometida a presiones que la dificultan.

Otro aspecto de estas enfermedades es su repercusión en la salud pública. Aunque existe una susceptibilidad

individual no controlada, el reconocimiento de una enfermedad profesional obliga a extremar las medidas de prevención en ese colectivo.

### La epidemiología clínica en neumología ocupacional

Gran parte del conocimiento de la patología ocupacional respiratoria es resultado de la epidemiología clínica. El estudio de *los factores de riesgo, la presencia de enfermedad y la relación exposición-enfermedad* ha permitido progresar en la prevención de estas enfermedades.

*Los factores de riesgo* de enfermedad respiratoria en el medio laboral se presentan bajo diferentes formas físicas (tabla III). Su medida, además de los métodos tradicionales de análisis fisicoquímico, requiere incorporar otros del campo de la biología (cultivos, exámenes microscópicos y técnicas inmunoquímicas o de biología molecular), debido a la relevancia de los contaminantes de origen biológico.

No siempre es posible realizar medidas cuantitativas de exposición externa y hay que recurrir a medidas sustitutivas: matrices de exposición<sup>7</sup>, cuestionarios autoadministrados<sup>8</sup> y cuestionarios complejos, con apoyo informático y proporcionados por expertos<sup>9</sup>, marcadores biológicos y técnicas de biología molecular<sup>10</sup>. En general, los marcadores biológicos como indicadores de exposición requieren ser validados ya que dependen de la respuesta individual.

Se han desarrollado Sociedades científicas que se ocupan de la evaluación, control e información sobre factores de riesgo<sup>11,12</sup>, así como de la definición de valores límite (TLV)<sup>13,14</sup>.

*La medida de la enfermedad* se basa en datos clínicos y pruebas diagnósticas. Para el cribado de enfermedad en colectivos de riesgo son útiles los cuestionarios de síntomas respiratorios; entre éstos, hay que destacar los del Medical Research Council (MRC)<sup>15</sup>, American Thoracic Society (ATS)<sup>16</sup>, European Community for Coal and Steel (ECSC), revisado<sup>17</sup>, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUALTD)<sup>18</sup>, orientado para detectar asma, con versión abreviada, validado en español y que sirvió de base para el European Community Respiratory Health Survey (ECRHS)<sup>19</sup> del que existe una versión reciente<sup>20</sup>.

Las pruebas funcionales respiratorias son una herramienta diagnóstica fundamental, sobre todo la espirometría simple. En ocasiones es necesario acudir a prue-

bas más complejas: pletismografía, gases en sangre, capacidad de difusión o pruebas de esfuerzo. La ATS<sup>21</sup> y la European Respiratory Society (ERS) han elaborado recomendaciones y ecuaciones para el cálculo de los valores de referencia<sup>22</sup>. La Sociedad Española de Patología Respiratoria (SEPAR) ha postulado normativas de realización<sup>23</sup>, y se han propuesto valores de referencia para la población mediterránea<sup>24</sup>.

La tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) se ha revelado como un método de gran interés en el estudio de enfermedades difusas del pulmón<sup>25,26</sup>. La fibrobroncoscopia, el lavado broncoalveolar (BAL) y la biopsia por toracoscopia han supuesto un avance importante, en combinación con las técnicas histológicas, el Energy Dispersive x-ray analysis (EDXA) y el Scanning Electron Microscopy (SEM) que permiten detectar elementos químicos y ver su relación con las lesiones<sup>27</sup>.

Hay un creciente interés en medir la repercusión de la enfermedad sobre el individuo. El cuestionario MRC ha sido utilizado para evaluar la disnea en las actividades de la vida diaria, pero se han elaborado índices más complejos, que incluyen datos funcionales y de la magnitud del esfuerzo<sup>28</sup>. La disnea durante una prueba de esfuerzo se puede medir con la escala de Borg o con la escala visual analógica (VAS)<sup>29</sup>. El St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)<sup>30</sup> y el Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ)<sup>31</sup> son cuestionarios usados para medir calidad de vida en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Para evaluar incapacidad/invalidéz, la ATS ha definido las pruebas de primer nivel y una gradación de valores a afectados de incapacidad<sup>32</sup>. La DLco<sub>sb</sub>, como prueba de primer nivel, puede ser razonable en ambientes con alta exposición a asbesto; de lo contrario puede considerarse de segundo nivel y realizarla en función de datos clínicos, del mismo modo que prueba de esfuerzo u otras pruebas. La ERS propone un baremo de gravedad de la EPOC en función del FEV<sub>1</sub><sup>33</sup>.

La medida de la *relación entre la exposición y la enfermedad* se basa en comparar la frecuencia de la enfermedad en las poblaciones expuesta y no expuesta. Obviamente, el ensayo clínico, el diseño más perfecto, no es aplicable en el estudio de factores de riesgo. Es preciso recurrir a otros diseños que aprovechan el experimento natural. Hay algunos factores que hacen que muchos riesgos pasen desapercibidos. El sesgo del trabajador sano es uno ellos. Los trabajadores pueden presentar una función pulmonar inicial por encima de la media; así, en caso de deterioro, al comparar con la población general, éstos aparentan estar sanos y oscurecen el cuadro. El largo período de inducción de muchas enfermedades favorece también que los riesgos pasen desapercibidos, lo mismo que la diferente susceptibilidad de los trabajadores para enfermar en relación con factores genéticos. Muchos de estos factores genéticos empiezan a ser conocidos y una vez resueltos los problemas éticos que plantean, tendrán importancia en el futuro por las posibilidades preventivas que ofrecen<sup>34,35</sup>. La susceptibilidad parece relacionada con un patrón genético de factores a favor y en contra, más que con un único gen.

## Neumoconiosis por inhalación de polvo inorgánico

Las neumoconiosis son enfermedades intersticiales producidas por acumulación de polvo en el pulmón y la reacción patológica (fibrosa) ante su presencia<sup>36</sup>. La *silicosis* es la neumoconiosis producida por inhalación de dióxido de silicio (SiO<sub>2</sub>) o sílice libre en forma cristalina.

Los principales trabajos con exposición a sílice libre (SiO<sub>2</sub>) son la minería, explotación de canteras, trabajos en piedra y túneles, uso de abrasivos (chorro de arena, pulido, etc.), elaboración de moldes en fundición, cerámicas, refractarios, cementos, polvo de limpieza, pigmentos, industria del vidrio, etc. Ciertos procesos industriales han aumentado el riesgo al incorporar sílice triturada (pulimentos metálicos, polvos de limpieza, papel de lija), sílice molida y polvo de cuarzo (esmalto y otros). La silicosis es motivo de preocupación, debido a que la sobreexposición a sílice es frecuente, puede estar aumentando en determinadas regiones por nuevas aplicaciones de la sílice<sup>36</sup> y se están observando formas de silicosis graves en trabajadores de extracción y procesamiento de rocas.

La patogenia de la silicosis, neumoconiosis de los trabajadores del carbón y otras enfermedades por inhalación de partículas inorgánicas, aunque con ciertas características específicas de cada entidad, comparte mecanismos comunes. La sílice, por su abundancia y toxicidad, es un elemento clave, cuando no el único responsable en las neumoconiosis, y su acción patógena ha sido la más estudiada, al menos en su vertiente experimental. La silicosis es un modelo de fibrosis pulmonar, de causa conocida, muy útil para el estudio de los mecanismos patogénicos de las fibrosis en general. Se acepta que los macrófagos pulmonares desempeñan un papel central en la silicosis y neumoconiosis en general, desencadenando un conjunto de acontecimientos moleculares y celulares que conducen a la enfermedad. Los macrófagos activados producen factores proinflamatorios y fibrogénicos, así como factores moduladores de la inflamación y de la fibrosis. En el proceso patógeno participan leucocitos, fibroblastos y posiblemente mastocitos, eosinófilos y miofibroblastos. Se liberan sustancias con gran poder destructivo para las células y tejidos del pulmón, como son los radicales oxidantes (ROS), las proteasas y otras enzimas. Paralelamente, el sistema antioxidante y antiproteasa intenta neutralizar la situación y un conjunto de factores de crecimiento y organización intentan reparar los tejidos dañados, pero, finalmente, los sistemas de defensa pueden verse superados, produciéndose como resultado las lesiones propias de la enfermedad, las cicatrices y la fibrosis<sup>37-39</sup>. El proceso patogénico es expansivo, de forma que la cantidad de elementos celulares y químicos implicados al final del mismo es innumerable, de ahí que los iniciadores del proceso sean de especial interés para un posible control del mismo. Se destaca el papel de las interleucinas TNF (factor de necrosis tumoral) que podría estar implicado en las fases iniciales, así como la interleucina 1 (IL-1) y el *transforming growth factor beta* (TGFβ), cuyo papel es controvertido<sup>39</sup>. Los radicales oxidantes parecen desempeñar un papel relevante en la patogenia de

las neumoconiosis<sup>39</sup>, por su poder destructivo de membranas celulares, lípidos (peroxidación), proteínas y la posibilidad de dañar el ADN y activar los protooncogenes *c-fos* y *c-jun*<sup>40</sup>, lo que podría explicar su acción carcinógena. La relación entre silicosis y algunas conectivopatías hace sospechar la participación de factores inmunitarios<sup>41</sup>. También se ha comprobado un sinergismo entre tuberculosis y silicosis a escala experimental<sup>42</sup> y clínica<sup>43</sup>.

El mejor índice para medir el riesgo es la exposición acumulada a sílice libre. El período de latencia es variable en función de la intensidad de la exposición y de la susceptibilidad del individuo, y puede variar entre meses a varios años. La silicosis puede evolucionar tiempo después de cesada la exposición.

La lesión elemental es el nódulo de silicosis, constituido por capas de colágena con un contenido variable en sílice detectable por su birrefringencia. Las masas de fibrosis masiva progresiva (FMP) suelen formarse por conglomeración nodular.

La enfermedad se presenta bajo dos formas clínicas diferentes: silicosis simple, con patrón nodular en la radiografía de tórax, que no produce síntomas ni alteración funcional significativa ni disminuye la esperanza de vida, y la silicosis complicada, con masas de FMP (diámetro  $\geq$  1 cm), alteración funcional, manifestaciones clínicas y que disminuye la esperanza de vida, principalmente en caso de FMP tipo B ( $>$  5 cm) o C. Con frecuencia no se identifican los factores que determinan la evolución de simple a complicada. En ocasiones, está implicada la tuberculosis o alguna otra micobacteria y/o la elevada exposición a sílice. Lo mismo que la silicosis simple, puede aparecer una vez cesada la exposición laboral.

Habitualmente la enfermedad presenta una evolución crónica, después de una exposición de varios años (con frecuencia más de 20 años), pero hay una forma aguda que puede evolucionar en corto período de tiempo, después de exposición intensa a sílice libre y se parece a la proteinosis alveolar<sup>44</sup>, y una forma acelerada que se parece clínicamente a la aguda y patológicamente a la crónica<sup>45,46</sup>.

El diagnóstico de silicosis se basa en los antecedentes de exposición y en hallazgos radiográficos sin una explicación alternativa. Con el fin de clasificar de modo homologado las alteraciones radiográficas de las neumoconiosis, la International Labour Office (ILO) ha diseñado diversas clasificaciones, la última, la ILO-80<sup>47</sup>. Las pequeñas opacidades (menores de 1 cm) se clasifican en redondas o irregulares, y según su forma y su profusión se valoran en una escala de 12 puntos (0/, 0/0, 0/1, 1/0, 1/1... 3/+). Las masas de FMP se clasifican por su tamaño en categoría A (diámetro mayor de 1 cm y que sumadas no exceden de 5 cm) y B o C las mayores. La clasificación ILO tiene interés epidemiológico, pero su uso en clínica es controvertido debido a la variabilidad en las lecturas<sup>49</sup>. La TCAR es más sensible que la radiografía simple de tórax para detectar lesiones de silicosis, así como confluencia de las mismas<sup>50-52</sup>. Excepcionalmente el diagnóstico de neumoconiosis se hace por estudio histológico. La silicosis no tiene ningún tratamiento especial, únicamente se tratan las complicaciones, de ahí la importancia de la prevención. La

prevención primaria se basa en controlar el riesgo ya que la probabilidad de desarrollar neumoconiosis simple es función exponencial de la cantidad acumulada de polvo inhalada. Se ha elaborado una reglamentación de medidas preventivas, tanto para mineros del interior como para trabajadores en el exterior. Los reconocimientos de trabajadores previos al riesgo permiten evitar la concurrencia de factores o enfermedades que podrían tener graves consecuencias. Los reconocimientos periódicos permiten detectar trabajos de alto riesgo y trabajadores susceptibles. La frecuencia de los reconocimientos periódicos debe tener en cuenta también los riesgos de la radiación y se han elaborado pautas a seguir en este sentido<sup>53,54</sup>. La vigilancia debe mantenerse a lo largo de la vida. Conocida la alta incidencia de tuberculosis en comunidades mineras y la relación entre tuberculosis y silicosis<sup>42,43</sup>, la lucha antituberculosa tiene un interés especial. La profilaxis con INH es recomendada de un modo especial en casos con silicosis y, para ello, la ATS señala unas normas<sup>55</sup> muy estrictas. En nuestro entorno se suelen concentrar los esfuerzos en el diagnóstico precoz de la enfermedad, su tratamiento eficaz y en el reconocimiento de contactos. Evitar el tabaco es fundamental para prevenir la EPOC que se asocia frecuentemente a la FMP.

La *neumoconiosis de los trabajadores del carbón* es de polvo mixto, porque la acción patógena del carbón se suma a la sílice. Salvo algunas peculiaridades es superponible a la silicosis y, de hecho con frecuencia es conocida por este nombre. Todavía hay un elevado número de sujetos expuestos, actualmente o en el pasado, que desarrollarán la enfermedad en el futuro. Suele presentarse tras varios años de exposición y puede evolucionar tiempo después de cesada la exposición. Las lesiones elementales son las máculas, que al evolucionar progresan a nódulos, que son estrellados, con un contenido negruzco. Al carbón que se deposita en bronquiolos respiratorios se atribuyó la dilatación de éstos y el enfisema focal. Las masas de FMP contienen material negruzco, amorfo y, cuando cavitan, ocasionan melanoptosis.

La *neumoconiosis del caolín* es de polvo mixto, sílice y caolín (silicato de aluminio hidratado). Se observa en explotaciones subterráneas y se han visto formas graves con FMP<sup>56</sup>.

El talco puede producir diferentes lesiones: *fibrosis nodular* (por inhalación de sílice), fibrosis difusa (por inhalación de asbesto) y *granulomas*. Éstos pueden verse en los vasos pulmonares cuando se usa el talco como vehículo de administración de fármacos por vía venosa. La neumoconiosis por polvo de granito se manifiesta, en ocasiones, en formas aceleradas<sup>46</sup>.

La industria de pizarras tiene riesgo de neumoconiosis<sup>57</sup>, en la que además de nódulos se observan lesiones peribronquiolares y perivasculares. Se asocia con cierta alteración funcional, incluso las formas simples<sup>58</sup>.

Los metales duros (cobalto y el tungsteno) producen fibrosis pulmonar difusa y en ocasiones enfermedad aguda. El cobalto produce neumonitis de células gigantes con una lesión característica, las células gigantes multinucleadas "canibalistas", detectables en BAL<sup>59</sup>.

La inhalación de berilio produce una enfermedad aguda parecida a una neumonía química y otra crónica similar a la sarcoidosis. Puede inhalarse en forma de polvos o humos. En la patogenia participan factores inmunológicos que constituyen la base de la prueba diagnóstica de proliferación de linfocitos en presencia de sales de berilio<sup>60</sup>. Es una prueba altamente sensible y específica.

La inhalación de hierro (polvo, humos) da lugar a la *siderosis*, *neumoconiosis* con nodulación densa a la radiografía de tórax, que puede desaparecer con el tiempo. Cuando se inhala sílice conjuntamente se produce la *siderosilicosis*.

Los metales, inhalados en forma de polvo o de humos, producen diversos tipos de patología respiratoria. El estaño, el antimonio y el bario producen *neumoconiosis* similares a la *siderosis*. Otras enfermedades asociadas a inhalación de metales son: la fibrosis por aluminio<sup>61</sup>, cobalto<sup>62</sup> y cobre<sup>63</sup> y la *neumonitis granulomatosa* por aluminio<sup>64</sup> y cobre<sup>63</sup>. En el diagnóstico de enfermedades intersticiales inducidas por metales, las técnicas de microscopía electrónica con espectroscopía de energía dispersada por rayos X<sup>65</sup> son de gran utilidad al permitir ver elementos químicos en relación con las lesiones.

La *asbestosis* es la fibrosis pulmonar por asbesto y es una de las *neumoconiosis* más frecuentes en determinadas regiones. En el Reino Unido (1989), se encontró una proporción de 22 casos por millón en población trabajadora y de 100 por millón en industrias de la construcción y de procesos eléctricos<sup>66</sup>. Asbesto es el nombre genérico de silicatos hidratados con morfología fibrosa (relación longitud/anchura = 3) y gran resistencia a agentes fisicoquímicos. Hay dos tipos: serpentinas, curvadas, flexibles que constituyen el asbesto blanco, de las que el crisotilo es el principal representante y supone el 90% del asbesto utilizado y anfíboles (crocidolita, amosita tremolita, etc.), y fibras rectas con mayor biopersistencia en el pulmón. Ambos tipos de fibras causan enfermedad pulmonar.

Las fuentes de exposición son labores relacionadas con la extracción del producto, transporte, utilización y movilización del utilizado previamente: construcción (fibrocementos, aislamiento), industria naval, del automóvil, textil y aislamientos en general. Los familiares de los trabajadores pueden tener exposición secundaria o doméstica<sup>67</sup>. Existe una exposición ambiental, sobre todo en países donde se extrae y procesa el material de asbesto, pero también donde se usa y se moviliza de lugares en que ha sido empleado<sup>68</sup>.

La *asbestosis* suele presentarse después de un período de inducción largo, con frecuencia de 20 o más años y con la clínica característica de las fibrosis pulmonares. El asbesto comparte los mecanismos de acción patógena que hemos expuesto para la sílice y constituye un excelente modelo para estudiar los mecanismos de fibrosis y carcinogénesis. Destaca su acción genotóxica de daño del ADN y el posible papel que tienen en este sentido los radicales oxidantes, en especial oxidrilo y especies reactivas de nitrógeno (RNS), catalizadas por el hierro de las fibras<sup>69</sup>.

El diagnóstico de *asbestosis* se basa habitualmente en antecedentes de exposición a riesgo, período de latencia, hallazgos clínicos, funcionales y patrón intersticial en radiografía simple de tórax (opacidades s, t, u según la clasificación ILO). Cuantos más datos característicos de la enfermedad concurren, sobre todo el radiográfico, mayor certeza diagnóstica<sup>70</sup>. En 1986 un comité de expertos estableció unos criterios diagnósticos<sup>71</sup> que fueron validados posteriormente frente a la biopsia pulmonar<sup>72</sup>. Se ha visto que la TCAR permite detectar lesiones intersticiales tempranas en trabajadores con radiografía de tórax normal<sup>73</sup>.

La presencia de cuerpos de asbesto en lavado broncoalveolar (BAL) es únicamente un indicador de exposición y su ausencia no descarta la enfermedad. Puede ser útil en caso de exposición dudosa y para detectar otras posibles enfermedades<sup>74</sup>. La presencia de fibras y cuerpos de asbesto en las lesiones inducidas por este agente, dependiendo de la cantidad, son un dato coadyuvante en el diagnóstico de la enfermedad<sup>75</sup>. Sin embargo, al no disponer de terapia efectiva, la biopsia abierta y la toracoscopia deben reservarse para pacientes en los cuales se sospeche vasculitis o que se estén evaluando para trasplante<sup>76</sup>.

### Otras enfermedades por inhalación de polvo inorgánico

La patología por inhalación de polvo inorgánico no se limita a las *neumoconiosis*. Cada vez es más evidente que la inhalación de polvo inorgánico es factor de riesgo de *bronquitis crónica* y *EPOC*, con independencia del tabaco y de la *neumoconiosis*. Múltiples estudios epidemiológicos sobre este problema fueron realizados en mineros del carbón y de minas de oro y se ha visto que la pérdida funcional es mayor en estos últimos, lo que podría indicar un papel importante de la sílice<sup>66,77</sup>. En algunos individuos la alteración podría tener relevancia clínica<sup>67,78</sup>. Los hallazgos histológicos de fibrosis en pequeñas vías aéreas<sup>68,79</sup> y enfisema<sup>69,80</sup> en relación con el polvo apoyan los hallazgos epidemiológicos. La relación entre exposición a sílice, silicosis y tuberculosis es conocida por estudios *in vitro*, experimentales y epidemiológicos<sup>42,43</sup>. La incidencia de tuberculosis es tres veces mayor en sujetos con silicosis crónica que en expuestos sin silicosis<sup>81</sup>. A más profusión nodular, mayor riesgo. También parece que la exposición a sílice, sin silicosis, aumenta el riesgo de tuberculosis<sup>82</sup>. Hay una razonable evidencia de que la exposición a sílice tiene relación con algunos casos de esclerodermia<sup>83</sup>. Aunque se ha encontrado factor reumatoide y anticuerpos antinucleares en relación con ciertas silicosis<sup>84</sup> y hay una forma de silicosis (Caplan) asociada a artritis reumatoide (AR), no está probada una posible relación causal entre AR y exposición a sílice.

Se ha descrito la *bronquiolitis inducida por inhalación de polvo mineral* (asbesto, sílice, óxidos de aluminio, talco, cadmio y cobalto)<sup>85</sup>.

Otras enfermedades pleuropulmonares provocadas por la inhalación de asbesto además de la *asbestosis* son: derrame pleural benigno, placas pleurales, engrosamiento pleural, atelectasia redonda, carcinoma bronco-

génico y mesotelioma maligno<sup>86</sup>. El *derrame pleural benigno* por asbesto puede ser uni o bilateral, con frecuencia es un hallazgo casual debido a su escasa sintomatología. Frecuentemente, se trata de un exudado serohemático con un elevado número de leucocitos con predominio de polimorfonucleares. Se diagnostica una vez excluidas otras causas, en sujetos con historia de exposición a asbesto después de un período de latencia entre 10 y 20 años. El derrame puede permanecer varios meses con episodios de recurrencia, y eventualmente se resuelve sin secuelas<sup>87</sup>.

Las *placas pleurales* son la manifestación más frecuente de exposición a asbesto y se consideran únicamente un indicador de exposición. Son engrosamientos localizados debidos a fibrosis hialina de la pleura parietal o diafragmática. Pueden estar calcificadas, y son más evidentes en la radiografía<sup>87</sup>. Además de la exposición a asbesto, también se pueden observar placas pleurales en el mesotelioma, el linfoma, el melanoma, el empiema o el hemotórax antiguo, así como la exposición a talco, mica y bario.

La paquipleuritis puede estar en relación con confluencia de placas o ser consecuencia de derrames pleurales previos. Puede ser uni o bilateral, estar calcificada o no y, si es extensa, puede ocasionar limitación funcional.

La *atelectasia redonda* o *síndrome de Blesovski* es una forma de colapso pulmonar periférico, su patogenia es discutida y la teoría más aceptada es la que postula que se produce como consecuencia de una inflamación de la pleura; la fibrosis pleural secundaria produce una atelectasia del pulmón subyacente con una configuración redondeada. La presencia del signo radiológico de la "cola de cometa" que se extiende desde el hilio hacia la base del pulmón, en el polo inferior de la masa, permite realizar el diagnóstico de benignidad mediante el TCAR. Otras causas de atelectasia redonda son el síndrome de Dressler, el infarto pulmonar y los traumatismos torácicos.

La prevención de enfermedades por asbesto requiere evitar la exposición, limitando a menos de una fibra-cm<sup>-3</sup> la concentración en el ambiente de trabajo<sup>75</sup>. Existe reglamentación sobre su uso, y la directiva de la Comunidad Económica Europea 1999/77/CEE prohíbe la comercialización y la utilización de fibras de amianto de todos los tipos a partir del 1 de enero de 2005. La prevención bajo el punto de vista médico requiere vigilancia periódica de los trabajadores en riesgo durante y después de cesada la exposición laboral<sup>53,54</sup>. La patología relacionada con el asbesto sigue siendo motivo de preocupación. Se ha calculado que para el año 2030 las muertes acumuladas debidas al asbesto ascenderán a 200.000 en EE.UU.<sup>88</sup>.

En las dos últimas décadas algunas fibras minerales no asbestósicas han ido sustituyendo a éstas. Las fibras de carburo de silicio/carborundum producen neumocinosis con nódulos y reticulación. La fibra de vidrio y lana mineral no parecen inducir enfermedad intersticial ni cáncer de pulmón. Las fibras cerámicas refractarias persisten en tejido pulmonar y tienen poder carcinógeno en animales, por lo que son sospechosas aunque, por el momento, no se haya constatado su riesgo. La zeolita produce fibrosis pulmonar, placas pleurales y mesotelioma en animales y humanos<sup>75</sup>.

### Neumonitis por hipersensibilidad

Se denominan neumonitis por hipersensibilidad (NH) o alveolitis alérgica extrínseca a un grupo de enfermedades de tipo inmunológico, provocadas por la inhalación de determinadas sustancias, en su mayoría orgánicas.

Se han identificado más de 30 agentes presentes en el medio laboral capaces de producir NH (tabla IV)<sup>89,90</sup>. Los agentes orgánicos que con más frecuencia producen NH son *Thermoactinomyces* y las proteínas de excrementos de pájaros (palomas y otros). La bacteria *Saccharopolyspora rectivirgula* (previamente denominada

TABLA IV  
Algunos tipos de neumonitis por hipersensibilidad

Enfermedad	Fuente de antígeno	Antígeno
Pulmón del granjero	Heno enmohecido, hierba, grano	<i>S. rectivirgula</i> , <i>T. vulgaris</i> , <i>Aspergillus</i> spp.
Espartosis (estipatosis)	Esparto de escayolas	<i>A. fumigatus</i> , mucor
Alveolitis por acondicionador de aire	Acondicionadores, humidificadores	Actinomicetos termofílicos, protozoos
Pulmón de los limpiadores de embutidos	Embutidos humedecidos	<i>Penicillium</i> y <i>Aspergillus</i>
Suberosis	Corcho enmohecido	<i>Penicillium frequentans</i>
Pulmón del cuidador de setas	Setas en cultivo	<i>S. rectivirgula</i> y <i>M. faeni</i>
Pulmón de los trabajadores de la malta	Cebada enmohecida, malta	<i>Aspergillus clavatus</i>
Pulmón de queseros	Moho del queso	<i>Penicillium caseii</i> spp.
Enfermedad de los procesadores de tabaco	Tabaco	<i>Aspergillus</i> spp.
Pulmón del cuidador de aves	Palomo, periquito, cotorra, ocas	Proteínas séricas de excrementos Proteínas animales
Pulmón del nácar	Conchas marinas, botones, perlas	
Pulmón de los cuidadores de animales	Roedores	Proteínas de la orina
Pulmón de los detergentes	Detergentes enzimáticos	<i>Bacillus subtilis</i>
Pulmón de saxofonista	Boquillas de saxofón	<i>Candida albicans</i>
Alveolitis de verano de Japón	Humedad interior	<i>Trichosporun cutaneum</i>
Pulmón de los operarios de maquinaria	Fluidos lubricantes y refrigerantes	<i>Pseudomonas fluorescens</i> , <i>A. niger</i> , <i>Rhodococcus</i> sp., <i>Acinetobacter iwoffii</i>
Pulmón de trabajadores de plástico	Anhídrido trimetílico	Anhídrido trimetílico
Pulmón de isocianato	Espuma, adhesivos, pinturas, barnices	Isocianatos (TDI, MDI, HDI)

*Microspolyspora faeni*) es la causante del pulmón de granjero; sin embargo, otros organismos también presentes en el heno y en la hierba *Thermoactinomyces Vulgaris* y *Aspergillus* participan. En los últimos años en España se han ido describiendo nuevas entidades en relación con exposición a isocianatos<sup>91</sup>, conchas de moluscos<sup>92</sup>, esparto<sup>93,94</sup> y polvo de chufa<sup>95</sup>. Entre las sustancias inorgánicas causantes de NH se han descrito casos por exposición a anhídrido ftálico, anhídrido trimellítico, humos de cinc y silicato de zirconio.

En el Reino Unido se registran alrededor de 60 casos anuales de NH, principalmente en agricultores y veterinarios<sup>96</sup>.

A pesar de su denominación, no es una enfermedad atópica y no se asocia con aumento de eosinófilos ni de IgE. Aunque se sabe que en las NH opera un *fenómeno inmunológico*, los mecanismos exactos no han sido suficientemente aclarados. Es característica la presencia de anticuerpos precipitantes contra el antígeno inhalado en el suero de estos pacientes. Habitualmente se trata de inmunoglobulinas de tipo G (IgG), aunque también se han encontrado de tipo IgA e IgM. Estos anticuerpos específicos se detectan en suero y BAL en el 90% de los pacientes y en el 50% de los expuestos asintomáticos<sup>97</sup>. Este hallazgo, junto con la detección de factor activador de complemento C5a en BAL en la fase aguda y con la aparición de los síntomas a las 4-9 h de la exposición, hacen pensar en una respuesta tipo III de Arthus, de la clasificación de Gell y Coombs, relacionada con complejos antígeno-anticuerpo tipo IgG y complemento. Sin embargo, la vasculitis, lesión histológica característica de esta respuesta, rara vez se encuentra. Existe una relación directa entre la intensidad de la exposición y el riesgo de contraer la enfermedad<sup>98</sup>. Los *granulomas* son el hallazgo histológico más frecuente. La mayoría de los hallazgos de las fases subaguda y crónica sugiere una respuesta de hipersensibilidad tipo IV<sup>99</sup>. La presencia de precipitinas positivas es útil como marcador de exposición.

En el estudio histológico pueden observarse linfocitos y células plasmáticas junto con histiocitos de citoplasma espumoso en tabiques alveolares (estos últimos típicos de los cuidadores de pájaros). Con frecuencia están presentes células multinucleadas<sup>100</sup>. El infiltrado inflamatorio afecta a las paredes alveolares, al intersticio y a los espacios alveolares. Es frecuente la *bronquiolitis obliterante* (BOOP). Los granulomas no necrosantes son típicos de los estadios iniciales. En las formas crónicas predomina la fibrosis colágena.

La NH puede presentarse de forma aguda, potencialmente reversible, o como una enfermedad crónica e irreversible, aunque también existen formas intermedias. En el primer caso aparece tras un período de latencia de 4 a 8 h y consiste en un episodio de fiebre, escalofríos, tos, mialgias, sudación y disnea con resolución espontánea en menos de una semana sin exposición. En ocasiones el estadio de *fibrosis pulmonar* irreversible aparece después de episodios recurrentes de alveolitis aguda o subaguda, que no son reconocidos previamente.

Durante la fase aguda de la alveolitis se observa un descenso de volúmenes pulmonares y de la capacidad

TABLA V

**Criterios diagnósticos de neumonitis por hipersensibilidad**

Criterios mayores
Historia de exposición a un antígeno conocido o precipitinas positivas
Clínica compatible con NH: disnea de esfuerzo, episodios febriles recurrentes, etc.
Hallazgos sugestivos de NH en radiografía de tórax o TCAR
Criterios menores
Crepitantes basales bilaterales
Prueba de provocación específica positiva
Disminución de la capacidad de difusión
Hipoxemia arterial en reposo o ejercicio
Anatomía patológica compatible
Linfocitosis en el BAL

NH: neumonitis por hipersensibilidad; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución; BAL: lavado broncoalveolar.

de difusión. En algunos casos se observa un patrón ventilatorio obstructivo que parece estar en relación con la presencia de bronquiolitis y, en ocasiones, hay hiperreactividad bronquial<sup>101</sup>.

En las formas agudas la radiografía de tórax suele evidenciar un patrón intersticial reticulonodular con áreas de vidrio deslustrado, de predominio en lóbulos inferiores. En ocasiones la radiografía es normal. La TCAR es más sensible que la radiografía de tórax y pone de manifiesto las áreas de vidrio deslustrado y de perfusión en mosaico. En el 50% de los casos agudos aparecen áreas de consolidación alveolar.

Las pruebas cutáneas intradérmicas con antígenos específicos son poco utilizadas en el diagnóstico de estas enfermedades, si bien varios grupos de nuestro país han publicado trabajos en los que han mostrado su utilidad<sup>102</sup>.

El análisis del líquido recuperado del BAL pone de manifiesto un cociente CD4-*helper*/CD8-*suppressor* menor de 1, que es importante en el diagnóstico diferencial con otras entidades como la sarcoidosis, en que el cociente CD4/CD8 está aumentado<sup>103</sup>.

El *diagnóstico* de NH se realiza mediante la combinación de una historia de exposición clínica indicativa y los hallazgos radiológicos, analíticos y de función pulmonar. En algunas ocasiones puede ser necesario recabar resultados del lavado broncoalveolar, biopsia transbronquial o prueba de provocación específica. Se han propuesto criterios diagnósticos al respecto adaptados de los enunciados por Terho<sup>104</sup> para el pulmón de granjero, la existencia de los criterios mayores y cuatro criterios menores proporcionarían un diagnóstico de certeza (tabla V).

La prueba de provocación específica es el medio diagnóstico más fiable. Se trata de reproducir el síndrome clínico tras someter al paciente a la inhalación del antígeno en condiciones controladas. Debe hacerse monitorización clínica, funcional, analítica, oximétrica y radiológica a intervalos variables durante al menos 12 h. La aparición de fiebre, neutrofilia, linfocitopenia y el descenso de la capacidad vital constituyen los criterios de positividad más útiles<sup>105</sup>. Estos cambios suelen aparecer a las 4-6 h después de la exposición.

En algunos pacientes se observa una respuesta dual. Debido a la dificultad de estandarización de estas pruebas, más factible e igualmente útil es reexponer al suje-

to a su medio habitual, aunque para ello es precisa la obtención de su consentimiento informado.

En raras ocasiones el episodio agudo de NH puede ser mortal<sup>106</sup>. Durante la fase aguda se debe corregir la hipoxemia y, en los casos graves, usar corticoides. El efecto beneficioso de los corticoides parece limitarse a la recuperación durante la fase aguda. En estudios que comparan a pacientes tratados y no tratados a lo largo de 5 años no hubo diferencias significativas entre los dos grupos<sup>107</sup>. En general, evitar la exposición al antígeno en las forma agudas se sigue de una pronta recuperación. Estudios recientes<sup>108</sup> en pulmón de granjero y de cuidador de pájaros han puesto de manifiesto que en algunos sujetos la exposición mantenida al antígeno no conduce a la progresión de la enfermedad. Este hallazgo confirma la observación en animales de una desensibilización posterior a la inflamación granulomatosa<sup>109</sup>.

### Otras neumonitis y bronquiolitis por inhalación

*Síndrome tóxico causado por polvo orgánico (STPO)*. Se trata de una inflamación aguda de las vías aéreas y de los alveolos, con tos y clínica general, que aparece tras la exposición a polvo orgánico en elevadas dosis. Parecen implicados diversos hongos y bacterias y agentes derivados (endotoxinas). Es una enfermedad benigna autolimitada. La ausencia de precipitinas positivas sugiere que la activación de la vía alternativa del complemento puede ser la causa de la sintomatología. No precisa tratamiento y evoluciona espontáneamente sin secuelas<sup>110</sup>.

La *bronquiolitis obliterante* (BO) se caracteriza por obstrucción de los bronquiolos como consecuencia de los procesos de reparación tisular que tienen lugar tras la lesión del epitelio bronquioloalveolar. Hay una variedad, asociada con *neumonía organizada* (BONO), caracterizada por un exudado organizado en los pequeños conductos aéreos y en los alveolos. Se han descrito BO por sustancias inhaladas en el ambiente laboral, la mayoría en escapes accidentales pero también secundarias a la inhalación crónica de polvo inorgánico, como en el caso de algunas NH (tabla VI). La BO provocada por dióxido de nitrógeno es una de las mejor definidas<sup>111</sup>. La *enfermedad de los trabajadores de silos* se produce en granjeros expuestos a altos niveles de NO<sub>2</sub>, en depósitos de grano de los silos (con más frecuencia hierba,

alfalfa y maíz). Se estima una incidencia de 5 casos por 100.000 trabajadores cada año<sup>111</sup>. En algunos casos después de un episodio agudo persisten la disnea y las alteraciones de la ventilación y de la difusión, en relación con la presencia de bronquiolitis obliterante que se puede ver en las biopsias pulmonares. La radiografía de tórax puede ser normal o evidenciar un patrón nodular característico de la BO. Se trata con corticoides.

De reciente aparición es el cuadro de *bronquiolitis obliterante con neumonía organizada*, producida por la inhalación de un producto en aerografía textil, el acramín FWN. La lesión era fundamentalmente alveolar, se produjo afectación en el 28% de los trabajadores expuestos, en 6 casos con desenlace fatal y en uno se precisó trasplante pulmonar<sup>112</sup>.

Se han descrito casos de *neumonitis lipoidea*, con relleno alveolar, en sujetos expuestos a inhalación de vapores oleosos<sup>113</sup>. El daño alveolar secundario a la inhalación aguda de sustancias tóxicas ha recibido diferentes nombres: *edema pulmonar no cardiogénico*, *neumonitis química*, *edema hemorrágico* o *síndrome de distrés respiratorio*. En el Reino Unido (1990) se registraron 285 casos de accidentes por inhalación de gases y humos. Los agentes más frecuentes eran cloro, fósforo, percloroetileno, dióxido de azufre, componentes del cinc, nitrógeno, tricloroetileno<sup>114</sup>.

Los gases irritantes pueden afectar a la vía aérea superior, produciendo edema, inflamación y disfunción de cuerdas vocales y con síntomas similares a asma agudizada<sup>115</sup>.

### Cáncer de pulmón de origen ocupacional

La Internacional Agency for Research on Cancer (IARC) califica como carcinógenos reconocidos en humanos los siguientes agentes: arsénico y sus compuestos, asbesto, bisclorometil éter y clorometil éter, cromo y sus compuestos, sílice, hidrocarburos policíclicos aromáticos, níquel, cadmio y sus compuestos, radón y gas mostaza; como posibles, aunque no definitivamente probados carcinógenos: insecticidas no arsenicales, acronitrilo, cloropreno, dimetilsulfato, hidrocarburos aromáticos policíclicos, compuestos del plomo, humos de soldadura, etc.<sup>116</sup>. Aunque la IACR ha incluido la sílice en el grupo de carcinógenos con evidencia demostrada, los resultados de los múltiples estudios epidemiológicos realizados en mineros no son concluyentes, y quizá la fibrosis producida por la silicosis sea el factor favorecedor.

Muchos de estos agentes carcinógenos están presentes en el medio laboral, principalmente en las industrias químicas y del metal. La proporción de cánceres de pulmón de origen ocupacional oscila entre el 8,8% y el 40%, según algunos cálculos<sup>117</sup>.

La exposición a asbesto es un factor de riesgo de cáncer de pulmón con una fuerte interacción con el tabaco, ya que incrementa cinco veces el riesgo de producir cáncer de pulmón en no fumadores y 50 veces en los fumadores<sup>118</sup>. La delección del gen *glutación S-transferasa M1* y el genotipo acetilador lento aumentaría el riesgo<sup>119</sup>.

*El mesotelioma maligno*, tumor derivado de las células mesoteliales de la cavidad pleural y peritoneal, tiene

TABLA VI  
Sustancias inhaladas causante de bronquiolitis

Gases tóxicos	Fuentes de exposición
Dióxido de nitrógeno	Silos, minería, explosivos
Dióxido de sulfuro	Fundiciones, papeleras, refinерías
Amoníaco	Industria farmacéutica, fertilizantes, refrigeración
Fosgeno	Industria química
Humos de incendios	
Polvo inorgánico	Polvo orgánico
Asbesto	Cocaína
Sílice	Neumonitis por hipersensibilidad
Talco	
Cadmio	
Cobalto	



una fuerte relación con la exposición a asbesto principalmente del tipo anfíboles. La incidencia en el Reino Unido supera los 1.000 casos al año y está aumentando hasta el punto de que se espera que para el año 2020 alcance el máximo de 3.500 casos por año<sup>120</sup>. Alrededor de un 80% de los casos tienen antecedentes de exposición; puede asentar en pleura, pericardio y cavidad peritoneal. El pleural tiene un largo período de latencia, generalmente más de 20 años, suele asociarse con engrosamientos irregulares de la pleura y derrame pleural y es de mal pronóstico independientemente del tratamiento a que puedan someterse los pacientes. Para confirmar el diagnóstico, a pesar de las técnicas de inmunohistoquímica, con frecuencia se precisa obtener muestras con toracoscopia o toracotomía.

### Asma ocupacional

El asma ocupacional es la enfermedad respiratoria relacionada con el trabajo más frecuente en países desarrollados<sup>66,121</sup>. Se estima que el 5-15% de los casos de asma que surgen en la edad adulta son de origen ocupacional<sup>122</sup>. El asma relacionada con el trabajo puede ser de dos tipos: *asma agravada por el trabajo*, que es una asma preexistente que se acentúa con estímulos físicos o agentes irritantes del medio laboral, y *asma ocupacional* (AO), que se caracteriza por una limitación variable del flujo aéreo, hiperreactividad bronquial (HB) o ambas cosas debido a agentes específicos del medio laboral<sup>123</sup>.

Se conocen más de 150 sustancias capaces de ocasionar AO<sup>124</sup>, que pueden clasificarse en dos grupos: unas que requieren un período de sensibilización o período de latencia que, a su vez, pueden ser de elevado peso molecular (5.000 Da o más), proteínas de origen biológico (polvo de granos o madera, proteínas animales, látex, etc.) que estimularían la producción de IgE, o de bajo peso molecular, que podrían actuar como haptenos, con independencia de la IgE (isocianatos, formaldehído, cobalto, etc.). En otros casos, la exposición a potentes irritantes (derivados del cloro y otros) produce un tipo de asma sin período de latencia llamada *asma inducida por irritantes*, del que un subtipo sería el *síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas* (SDRVA).

Los mecanismos inmunológicos mediados o no por IgE tienen un papel central en el AO con período de latencia. El contacto del antígeno con el correspondiente receptor desencadena una respuesta celular y la liberación de mediadores preformados o de nueva formación que conducen a inflamación, hipersecreción y broncospasmo, que determinan la obstrucción de la vía aérea. Las células dendríticas capturan y procesan los antígenos que serán presentados en unión con el sistema MHC a los linfocitos T para programar la respuesta inmunológica. En especial, estarían implicados los linfocitos Th2 que favorecen la respuesta humoral. La histamina, diversas prostaglandinas, leucotrienos y neuropéptidos destacan en la patogenia del proceso.

Los mecanismos dependientes de IgE no explican el AO de una significativa proporción de sujetos asmáticos en los que no hay evidencia de atopía (evaluada por pruebas cutáneas o IgE en suero)<sup>125</sup>. En el asma induci-

da por isocianatos sólo se encuentra IgE específica en una pequeña proporción; sin embargo, se ha visto que una razón igual o mayor de 3 (RAST) de IgE específica frente a isocianatos tiene una especificidad del 100% en el diagnóstico de AO por isocianatos<sup>126,127</sup>, por lo que parece que el papel de la IgE no está definitivamente aclarado. Se ha visto también que en el AO inducido por cedro rojo, el ácido plicático no induce liberación de histamina por los basófilos y sí una respuesta de los linfocitos T frente al conjugado de ácido plicático con albúmina sérica humana<sup>128</sup>, lo que sugiere una respuesta inmunológica no mediada por IgE. Por otra parte, hay estudios epidemiológicos que encuentran una relación entre IgE sérica y asma con independencia de que el sujeto sea o no atópico, lo que sugiere que la IgE puede operar por mecanismos independientes de la atopía<sup>129</sup>.

Cada vez es más evidente la importancia de los linfocitos T ya que en la mayoría de variedades de asma se pueden detectar células T activadas<sup>130</sup>.

En cuanto a la patogenia del AO sin período de latencia o asma inducida por irritantes, poco se sabe. Es característica la presencia de síntomas respiratorios después de inhalación de un tóxico (cloro, amonio SO<sub>2</sub>, etc.) y el desarrollo de HB que puede persistir meses. Se describe un tipo de aparición rápida (superponible al SDRVA) y otro de presentación lenta<sup>131</sup>, que se debería a exposiciones no masivas. No se identifica un mecanismo dependiente de IgE. Se ha descrito un caso que desarrolló AO al incorporarse al trabajo después de haber tenido un SDRVA<sup>132</sup>, lo que plantea dudas sobre la posible relación entre estas entidades. Es posible que ciertas sustancias puedan actuar directamente sobre el tono de la vía aérea, como por ejemplo los compuestos organofosforados que inducen broncoconstricción a través de un efecto anticolinérgico. En la forma clínica que se presenta tras exposición reiterada a dosis no elevadas de irritantes (RADS de bajo nivel), se han encontrado como factores de riesgo la presencia de atopía y/o asma previa, y se ha observado una relación dependiente de la dosis, con la probabilidad de desarrollar síntomas permanentes, limitación al flujo aéreo y HB<sup>133</sup>.

Clínicamente, el AO se caracteriza por los cambios en relación con el trabajo, con mejoría en vacaciones y fines de semana, pero esta relación no siempre es evidente. La mayoría de sujetos con AO con período de latencia no se recuperan ni siquiera después de años de abandonar la exposición<sup>134</sup>. El pronóstico depende de la duración de la exposición, de la duración de los síntomas y de la gravedad del asma<sup>135</sup>.

En relación con el *diagnóstico*, debe sospecharse AO ante cualquier asma que aparece (o se agrava) en la edad adulta. Para el cuestionario clínico se calcula un valor predictivo positivo del 63% y un valor predictivo negativo del 83%<sup>136</sup>. La HB es sensible para detectar asma y lo normal es que un sujeto sensibilizado tenga HB después de estar expuesto durante al menos 2 semanas al agente inductor. Los flujos máximos recogidos por el sujeto durante un tiempo, que puede ser de 2 semanas en el trabajo y otras 2 semanas sin trabajar, constituyen un procedimiento útil para demostrar la relación con el trabajo<sup>137</sup> (fig. 1). Su sensibilidad y especificidad



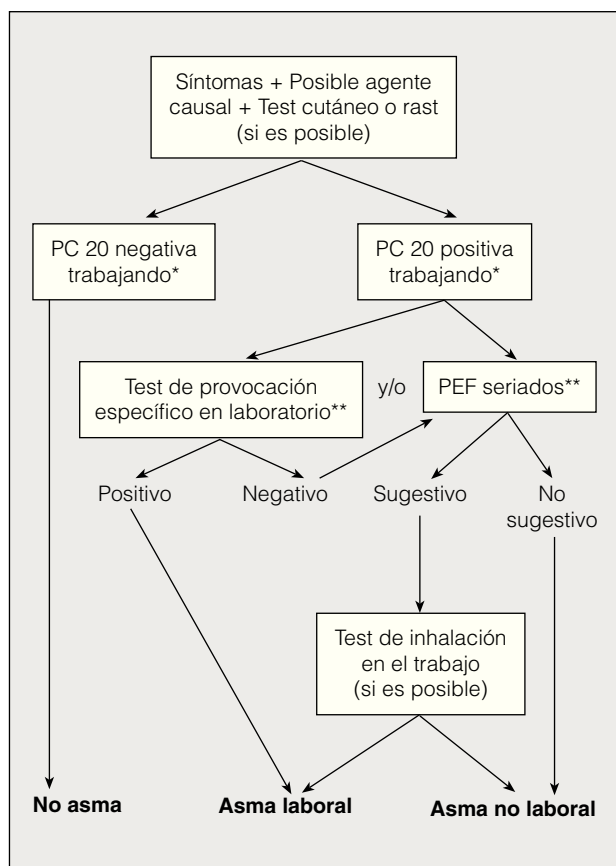


Fig. 2. Algoritmo diagnóstico de asma ocupacional propuesto por un Panel de Consenso del American College of Chest Physicians. *Chest* 1995; 108: 1084-1117. \*No menos de 2 semanas trabajando y al día siguiente de trabajar. \*\*Según disponibilidad.

medad en poblaciones de riesgo y de herramientas diagnósticas, la identificación de los individuos susceptibles, y el avance en el conocimiento de la patogenia de estas enfermedades deberían ser objetivos próximos. La creación de unidades de neumología ocupacional multidisciplinarias, constituidas por neumólogos, epidemiólogos, ingenieros, etc., facilitaría su consecución.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Seaton A. Diagnosing and managing occupational disease. *Br Med J* 1995; 310: 1282.
2. Bernaldo de Quirós C, Rego G, Martínez C, Quero A, Bustillo F, Eguidazu JL et al. Pneumoconiosis in slate workers. *Eur Respir J* 1993; 6: 349s.
3. Martínez C, Quero A, Bernaldo de Quirós C, Obrero IG, Díaz A. Datos preliminares del estudio epidemiológico en la industria del granito en la comunidad autónoma de Extremadura. *Arch Bronconeumol* 1993; 29: S53.
4. Kogevinas M, Antó JM, Soriano JN, Tobias A, Burney P. The risk of asthma attributable to occupational exposures. A population based study in Spain. *Am J Crit Care Med* 1996; 154: 137-143.
5. Ross DJ. Ten years of the SWORD project: surveillance of the work-related and occupational respiratory disease. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 750-753.

6. Meredith S, Nordman H. Occupational asthma: measures of frequency from four countries. *Thorax* 1996; 51: 435-440.
7. Hoar SK, Morrison AS, Cole P, Silverman DT. An occupational linkage system for the study of occupational carcinogens. *J Occup Med* 1980; 22: 722-726.
8. Rosensenstock L, Logerfo J, Heyer NJ, Carter W. Development and validation of a self-administered occupational health history questionnaire. *J Occup Med* 1984; 26: 50-54.
9. Steward PA, Steward WF, Siemiatycki J, Heineman EF, Dosemeci M. Questionnaires for collecting detailed occupational information for community-based case-control studies. *Am Ind Hyg Assoc J* 1998; 58: 39-44.
10. Husgafvel-Pursiainen K, Ridanpaa M, Anttila S, Vainio H. p53 and ras gene mutation in lung cancer: implications for smoking and occupational exposures. *J Occup Environ Med* 1995; 37: 69-76.
11. National Research Council (NRC) and Committee on Risk Assessment of Hazardous Air Pollutants. National Research Council (NRC), Committee on Risk Assessment of Hazardous Air Pollutants, editores. *Science and Judgment in Risk Assessment*. Washington, DC: National Academy Press, 1994.
12. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Ginebra: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC International Agency for Research on Cancer, 1972; 1.
13. American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). *Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents, and Biological Exposure Indices (1996-1997)*. Cincinnati: ACGIH, 1996.
14. UNE-EN 689. *Atmósferas en el lugar de trabajo. Directrices para la evaluación de la exposición por inhalación de agentes químicos para la comparación con los valores límite y estrategia de la medición*. AENOR, 1996.
15. Medical Research Council's Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (1960). *Standardized questionnaires on respiratory symptoms*. Fletcher CM (Chairman), Clifton M, Fairbairn AS, Fry J, Gilson JC, Higgins ITT, Mair A, Pemberton J, Rogan JM, Smith DH y Wood CH (Secretary). *Br Med J* 1960; 2: 1665.
16. Epidemiology standardization project, executive committee, American Thoracic Society. *Recommended respiratory disease questionnaires for use with adults and children in epidemiological research*. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 7-52.
17. Miettinen A. Questionnaire of the European Community for Coal and Steel (ECSC) on respiratory symptoms. *Eur Respir J* 1989; 2: 165-177.
18. Burney PGJ, Chinn S, Britton JR, Tattersfield AE, Papacosta AO. What symptoms predict the bronchial response to histamine Evaluation in a community survey of the Bronchial Symptoms Questionnaire (1984) of The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Eur J Respir Dis* 1989; 18: 165-173.
19. Burney PGJ, Chinn S. Developing a new questionnaire for measuring the prevalence and distribution of asthma. *Chest* 1987; 91: S79-S83.
20. Marco R, Zanolin ME, Accordini S, Signorelli D, Marioni A, Bugiani M et al. A new questionnaire for the repeat of the first stage of the European Community Respiratory Health Survey: a pilot study. *Eur Respir J* 1999; 14: 1044-1048.
21. American Thoracic Society. *Standardization of Spirometry. 1994 Update*. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-1136.
22. *Standardized Lung Function Testing. Official Statement of the European Respiratory Society*. *Eur Respir J* 1993; 6 (Supl 16): 1-100.
23. *Recomendaciones de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Normativa para espirometría forzada*. Barcelona: Doyma, 1985.
24. Roca J, Sanchís J, Agustí-Vidal A, Rodríguez Roisin R. Spirometric reference values for a mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986; 22: 217-224.
25. Padley S, Gleeson F, Flower CDR. Review article: current indications for high resolution computed tomography scanning of the lungs. *Br J Radiol* 1995; 68: 105-109.
26. Zerhouni E. Computed tomography of the pulmonary parenchyma. *Chest* 1989; 95: 901-907.

27. Funahashi A, Schlueter DP, Pintar K, Siegesmund KA. Value of *in situ* elemental microanalysis in the histologic diagnosis of silicosis. *Chest* 1984; 85: 506-509.
28. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea. *Chest* 1984; 85: 751-758.
29. Stervus SS, Galunter EH. A ratio scales and category scales for a dozen perceptual continua. *J Exp Psychol* 1957; 54: 377-411.
30. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 1991; 85 (Supl B): 25-31.
31. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M et al. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987; 42: 773-778.
32. American Thoracic Society. Evaluation of impairment/disability secondary to respiratory disorders. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 1205-1209.
33. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P et al. Optimal assessment and management of obstructive pulmonary disease (COPD). A consensus statement of the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J* 1995; 8: 1398-1420.
34. Ruwbone RG. Future impact of genetic screening in occupational and environmental medicine. *Occup Environ Med* 1999; 56: 721-724.
35. Schulte PA, Lomax GP, Ward EM, Colligan MJ. Ethical issues in the use of genetic markers in occupational epidemiologic research. *JOEM* 1999; 41: 639-645.
36. Cullen MR, Cherniac MC, Rosenstock L. Occupational medicine. *N Engl J Med* 1990; 322: 594-601.
37. Davis GS. Pathogenesis of silicosis: current concepts and hypotheses. *Lung* 1986; 164: 139-154.
38. Brooke T, Churg M, Churg A. Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. *Am Rev Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1680-1698.
39. Schins R, Borm P. Mechanisms and mediators in coal dust induced toxicity: a review. *Ann Occup Hyg* 1999; 43: 7-33.
40. Janssen YM, Heintz NH, Mossman BT. Induction of c-fos and c-jun proto-oncogene expression by asbestos is ameliorated by N-acetyl-cysteine in mesothelial cells. *Cancer Res* 1995; 55: 2085-2089.
41. Hitado J, Escribano D, Roman A, Méndez A, Mosquera JA. Lesiones pleuropulmonares en las enfermedades reumáticas. Repercusión sobre la neumoconiosis del carbón. *Rev Esp Reumatol* 1979; 6: 187-237.
42. Gernez-Rieux D, Tracquet A, Devulder B, Voisin C, Tonnel A, Aerts C et al. Experimental study of interactions between pneumoconiosis and mycobacterial infection. *Ann NY Acad Sci* 1972; 200: 106-126.
43. Snider D. The relationship between tuberculosis and silicosis. *Am Rev Respir Dis*, 1978; 118: 455-460
44. Suratt PM, Winn WC Jr, Brody AR, Bolton WK, Giles RD. Acute silicosis in tombstone sandblasters. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115: 521-529.
45. Seaton A, Legge JS, Henderson J, Kerr KM. Accelerated silicosis in Scottish stonemasons. *Lancet* 1991; 337: 341-344.
46. Rego Fernández G, Piñero Amigo L, Rodríguez Menéndez MC, Rodríguez Pandiella J. Silicosis acelerada en un trabajador de canteras de granito. *Medicina del Trabajo* 1997; 6: 215-226.
47. International Labour Office Guidelines for the use of ILO international classification of radiographs of pneumoconioses. Ginebra: International Labour Office, 1980.
48. Wouters EFM, Jorna THJM, Westenend M. Respiratory effects of coal dust exposure: clinical effects and diagnosis. *Experimental Lung Research* 1994; 20: 385-394.
49. Fernández Rego G, Cuervo González JV, Isidro Montes I, Martínez González C, Quero Martínez A, Bernaldo de Quirós García C. Diagnóstico de neumoconiosis simple con la referencia de la Clasificación Internacional (ILO-80). Problemas que persisten. *Medicina y Seguridad del Trabajo* 1995; 42: 3-8.
50. Bégin G, Ostiguy G, Fillion R, Colman N. Computed tomography scan in the early detection of silicosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 697-705.
51. Martínez C, Rego G, Jiménez JR. Valor de la tomografía computarizada en el diagnóstico de la neumoconiosis complicada de mineros del carbón. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 12-15.
52. Blanco I, Miranda J, Motto A, F.-Bustillo E, Román J, Canto H et al. Aportaciones de la tomografía axial computarizada al estudio de la neumoconiosis de los mineros del carbón en estadios precoces. *Arch Bronconeumol* 1993; 29: 274-280.
53. INS-Insalud. La silicosis. Oviedo: Gráficas Summa, 1987.
54. Wagner GR. Screening and surveillance of Workers exposed to mineral dusts. Ginebra: WHO, 1996.
55. American Thoracic Society. Adverse effects of crystalline silica exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 761-765.
56. Bernaldo de Quirós García C, Martínez González C, Quero Martínez A, Eguidazu Pujares JL. High risk of complicated pneumoconiosis in underground kaolin mines. Libro Actas Fifth International Conference on Environmental and Occupational Lung Disease. Orlando, Florida, 1995; 24.
57. Glover JR, Bevan C, Cotes JE, Elwood PC, Hodgen NG, Lowe CR et al. Effects of exposure to slate dust in North Wales. *Br J Ind Med* 1980; 37: 152-162.
58. Rego Fernández G, Martínez González C, Pérez Blanco MT, Palenciano Ballesteros L, Fernández Borque J. Prevalencia de neumoconiosis y su relación con la función pulmonar en trabajadores de pizarras. *Arch Bronconeumol* 1999; 35 (Supl): 113.
59. Abraham JL. Lung pathology in 22 cases of giant cell interstitial pneumonia (GIP) suggest GIP is pathognomonic of cobalt (hard metal) disease. *Chest* 1987; 91: 312A.
60. Rossman MD, Kern JA, Elias JA, Gullen MR, Epstein PE, Preuss OP et al. Proliferative response of bronchoalveolar lymphocytes to beryllium. *Ann Intern Med* 1988; 108: 687-693.
61. Michell J, Manning GB, Molyneaux M. Pulmonary fibrosis in workers exposed to finely powdered aluminum. *Br J Ind Med* 1960; 139: 1042-1056.
62. Cugell DW, Morgan WKC, Perkins DG, Rubin A. The respiratory effects of cobalt. *Arch Intern Med* 1990; 150: 177-183.
63. Villar TG. Vineyard sprayer's lung. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110: 545-555.
64. Chen WJ, Monnat R, Chen M, Karle-Mottet N. Aluminum induced pulmonary granulomatosis. *Hum Pathol* 1978; 9: 705-711.
65. Bost TW, Newman S. Metal-induced interstitial lung diseases: a clinicopathologic approach. *Semin Respir Med* 1993; 14: 197-211.
66. Meredith SK, Taylor VM, McDonald JC. Occupational respiratory disease in the United Kingdom, 1989: a report to the British Thoracic Society and the Society of Occupational Medicine by the SWORD project group. *Br J Ind Med* 1991; 48: 292-298.
67. Magnani C, Terracini B. A cohort study on mortality among wives of workers in the asbestos cement industry in Casale Monferrato, Italy. *Br J Ind Med* 1993; 50: 779-784.
68. Cordier S, Lazar P, Brochard P, Brignon J, Ameille J. Epidemiologic investigation of respiratory effects related to environmental exposure to asbestos inside insulated buildings. *Arch Environ Health* 1987; 42: 303-309.
69. Kamp DW, Weithman SA. The molecular basis of asbestos induced lung injury. *Thorax* 1999; 54: 638-652.
70. Jones RN. The diagnosis of asbestosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 477-478.
71. American Thoracic Society. The diagnosis of nonmalignant diseases related to asbestos. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 363-368.
72. Gaensler EA, Jerderlinic PJ, Churg A. Idiopathic pulmonary fibrosis in asbestos-exposed workers. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 689-696.
73. Bégin R, Ostiguy G, Filion R, Colman N, Bertrand P. Computed tomography in early detection of asbestosis. *Am J Ind Med* 1985; 50: 689-698.
74. Costabel U, Donner CF, Haslam PL et al. Clinical role of BAL in occupational diseases due to mineral dust exposure. *Eur Respir Rev* 1992; 8: 89-96.
75. Bégin R. Asbestos-related diseases. *Eur Respir Mon* 1999; 11: 158-177.
76. Beckett WS. Occupational respiratory diseases. *N Engl J Med* 2000; 342: 406-413.
77. Oxman AD, Muir DCF, Shannon HS, Stock SR, Hnizdo E, Lange HJ. Occupational dust exposure and chronic pulmonary disease: a systematic overview of the evidence. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 38-48.

78. Soutar C, Campbell S, Gurr D, Lloyd M, Love R, Cowie H et al. Important deficits of lung function in three modern colliery populations. Relation with dust exposure. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 797-803.
79. Churg A. Small airways disease associated with mineral dust exposure. *Semin Respir Med* 1992; 13: 140-148.
80. Ruckley VA, Gauld SJ, Chapman JS, Davis JMG, Douglas AN, Fernie JM et al. Emphysema and dust exposure in a group of coal workers. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 528-532.
81. American Thoracic Society. Adverse effects of crystalline silica exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1987; 155: 761-765.
82. Hnizdo E, Murray J. Risk of pulmonary tuberculosis relative to silicosis and exposure to silica dust in South African gold miners. *Occup Environ Med* 1998; 55: 496-502.
83. Pelmeur PL, Roos JO, Maehle WM. Occupationally induced scleroderma. *J Occup Med* 1992; 34: 20-25.
84. Jones RN, Turner-Warwick M, Ziskind M, Weill H. High prevalence of antinuclear antibodies in sandblasters silicosis. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113: 393-395.
85. Churg A. Small airways disease associated with mineral dust exposure. *Semin Respir Med* 1992; 13: 140-148.
86. Bégin R. Asbestos related diseases. En: Harber P, Shenker MB, Balmes JR, editores. *Occupational and environmental respiratory disease* (1.ª ed.). St Louis: Mosby, 1996; 293-321.
87. Epler GR, McLond TC, Gaensler FA. Prevalence and incidence of benign asbestos pleural effusion in a working population. *JAMA* 1982; 247: 617-622.
88. Nicholson WJ, Perkel G, Selikoff IJ. Occupational exposure to asbestos: population at risk and projected mortality: 1980-2030. *Am J Ind Med* 1982; 3: 259-311.
89. Fink JN. Hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 1992; 13: 303-309.
90. Selman M, Chapela R, Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis. *Seminars Respir Med* 1993; 14: 350-363.
91. Sala J, Martínez C. Alveolitis alérgica por exposición a polvo de isocianato. *Arch Bronconeumol* 1984; 20: 123-125.
92. Orriols R, Manresa JM, Aliaga JL, Codina R, Rodrigo MJ, Morell F. Mollusk shell hypersensitivity pneumonitis. *Ann Intern Med* 1990; 113: 80-81.
93. Quirce S, Hinojosa M, Blanco R, Cespon C, Yoldi M. *Aspergillus fumigatus* is the causative agent of hypersensitivity pneumonitis caused by esparto dust. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 147-148.
94. Morell F, Gómez F, Uresandi F, González A, Suárez I, Rodrigo MJ. Espartosis. Un nuevo tipo de alveolitis. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 19-23.
95. Barranco P, Moreno-Ancillo A, Muñoz ML, Álvarez-Sala R, Gómez de Terreros L, Martín-Esteban M et al. Hypersensitivity pneumonitis in a worker exposed to tiger nut dust. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 500-501.
96. Meredith SK, McDonald JC. Work-related respiratory disease in the United Kingdom, 1989-1992: report on the SWORD project. *Occup Med* 1994; 44: 183-189.
97. Reynolds HY, Fulmer J, Kazmierowski J, Roberts W, Crystal RG. Analysis of cellular and protein content of bronchoalveolar lavage fluid from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis. *J Clin Invest* 1997; 59: 165-175.
98. Rose C, King T. Controversies in hypersensitivity pneumonitis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1.
99. Coombs R, Gell P, Laehman P. The classification of allergic reactions underlying disease. *Clinical aspects of immunology*. Oxford: Blackwell, 1962.
100. Kawanami O, Basset F, Barrios R, Lacroque J, Crystal RG. Hypersensitivity pneumonitis in man: light and electron microscopic studies of 18 lung biopsies. *Am J Pathol* 1983; 110: 275-289.
101. Fink JN. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis: the use of bronchoprovocation in the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 64: 590-591.
102. Morell F, Curull V, Orriols R, De Gracia J. Skin test in bird breeders disease. *Thorax* 1986; 41: 538-541.
103. Reynolds HY, Fulmer J, Kazmierowski J, Roberts W, Crystal RG. Analysis of cellular and protein content of bronchoalveolar lavage fluid from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis. *J Clin Invest* 1997; 59: 165-175.
104. Terho E. Diagnostic criteria for farmer's lung disease. *Am J Ind Med* 1986; 10: 329-334.
105. Hendrick DJ, Marshall R, Faux JA, Krall JM. Positive alveolar responses to antigen inhalation provocation test: their validity and recognition. *Thorax* 1980; 35: 415-17.
106. Barrowcliff DF, Arblaster PG. Farmers lung: a study of an early acute fatal case. *Thorax* 1968; 23: 490.
107. Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 3-9.
108. Bourke SJ, Banham SW, Carter R. Longitudinal course of extrinsic allergic alveolitis in pigeon breeders. *Thorax* 1989; 44: 415-418.
109. Salvaggio JE. Recent advances in pathogenesis of allergic alveolitis. *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 137-144.
110. A.T.S. Conference. Respiratory health hazards in agriculture. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: S31-S37.
111. Ross J, Seaton A, Morgan WK. Toxic gases and fumes. En: Morgan WK, Seaton A, editores. *Occupational lung diseases*. Filadelfia: WD Saunders, 1995.
112. Romero S, Hernández L, Gil J, Aranda I, Martín C, Sánchez-Payá J. Organizing pneumonia in textile printing workers: a clinical description. *Eur Respir J* 1998; 11: 265-271.
113. Cullen MR, Balmes JR, Robins JM, Smith GJW. Lipoid pneumonia caused by oil mist exposure in a steel rolling tandem mill. *Am J Ind Med* 1981; 2: 51-58.
114. Health and Safety Commission. Annual Report 1991/2. Londres: HMSO, 1992.
115. Perkner JJ, Fennelly KP, Balkisoon R, Bartelson BB, Rutenber AJ, Wood RP et al. Irritant-associated vocal cord dysfunction. *J Occup Environ Med* 1998; 40: 136-143.
116. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Re-evaluation of some Industrial Chemicals. Vol. 71. Lyon: IARC, 1999.
117. Simonato L. Lung cancer risk associated with occupational exposure. *Eur Respir Mon* 1999; 11: 347-355.
118. Simonato L. Lung cancer risk associated with occupational exposure. *Eur Respir Mon* 1999; 11: 347-355.
119. Hirnoven A, Saarikoski ST, Linnainmaa K et al. Glutathione S-transferase and N-acetyltransferase genotypes and asbestos-associated pulmonary disorders. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1853-1856.
120. Peto J, Hodgson J, Matthews FE, Jones JR. Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain. *Lancet* 1995; 345: 544-547.
121. Contreras GR, Rousseau R, Chang-Yeung M. Occupational respiratory diseases in British Columbia, Canada in 1991. *Occup Environ Med* 1994; 51: 710-712.
122. Blank P. Occupational asthma in a national disability survey. *Chest* 1987; 92: 613-617.
123. Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, editores. Definition and classification of asthma. En: *Asthma in the Workplace*. Nueva York: Marcel Dekker, 1993; 1-4.
124. Chan-Yeung M, Malo JL. Aetiological agents in occupational asthma. *Eur Respir J* 1994; 7: 346-371.
125. Burrows B. Association of asthma with serum IgE levels and skin test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989; 320: 271-277.
126. Karol MH, Tollerud DJ, Campbell TP, Fabbri L, Maestrelli P, Saetta M et al. Predictive value of airways hyperresponsiveness and circulating IgE for identifying types of responses to toluene diisocyanate inhalation challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 611-615.
127. Tee RD, Cullinan P, Welche J, Burge PS, Newman Taylor AJ. Specific IgE to isocyanates: a useful diagnostic role in occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 709-711.
128. Frew A, Chang JH, Chang H, Quirce S, Noertjojo K, Keown P et al. T-lymphocyte to plicatic acid-human serum albumin conjugate in occupational asthma caused by western red cedar. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 841-847.
129. Humbert M, Grant JA, Taborda-Barata L, Durham SR, Pfister R, Menz G et al. High affinity IgE receptor (FcεRI)-bearing cells in bronchial biopsies from atopic and nonatopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1931-1937.

130. Kay AB. T-cells as orchestrators of the asthmatic response. *Ciba Found Symp* 1997; 206: 56-67.
131. Brooks MS, Hammad Y, Richards I, Giovinco-Barbas J, Jenkins K. The spectrum of irritant induced asthma. *Chest* 1998; 113: 42-49.
132. Leroyer C, Perfetti L, Cartier A, Malo JL. Can reactive airways dysfunction syndrome (DADS) transform into occupational asthma due to "sensitisation" to isocyanates? *Thorax* 1998; 53: 152-153.
133. Kipen HW, Blume R, Hutt D. Asthma experience in occupational and environmental medicine clinic: low dose reactive airway dysfunction syndrome. *J Occup Med* 1994; 36: 1133-1137.
134. Chan-Yeung M, Malo JL. Natural history of occupational asthma. En: Bernstein DI, editores. *Asthma in the Workplace*. Nueva York: Marcel Dekker, 1993; 199-322.
135. Siracusa A, Kennedy SM, ByBuncio A, Lin FJ, Marabini A, Chan-Yeung M. Prevalence and predictors of asthma in working groups in British Columbia. *Am J Ind Med* 1995; 28: 411-423.
136. Malo JL, Ghezzi H, L'Archevêque J, Lagier F, Perrin B, Cartier A. Is the clinical history a satisfactory means of diagnosing occupational asthma? *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 528-532.
137. Burge PS. Single and serial measurements of lung function in the diagnosis of occupational asthma. *Eur J Respir Dis* 1982; 63 (Supl 123): 47-59.
138. Chan-Yeung M. Assessment of asthma in the workplace: ACCP consensus statement. *Chest* 1995; 108: 1084-1117.
139. American Thoracic Society. Ad Hoc committee on impairment/disability evaluation in subjects with asthma. Guidelines for evaluation of impairment/disability in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1056-1061.