

La prueba de provocación bronquial específica en el diagnóstico del asma ocupacional

J. Fraj, F. Duce, A. Lezaun, C. Colás, M.A. Domínguez y M.C. Abadía

Servicio de Alergia. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

La prueba de provocación bronquial específica (PPBE) representa el método clave en el diagnóstico etiológico del asma ocupacional (AO). Sus indicaciones son precisas e incluyen casos en los que existen varios agentes en el ambiente laboral potencialmente causantes de AO, reconocimiento de agentes ocupacionales nuevos o poco frecuentes, existencia de litigio médico-legal y como herramienta de investigación. La metodología de la PPBE no está universalmente estandarizada debido a la gran heterogeneidad de los diferentes agentes ocupacionales y a sus diversas propiedades físico-químicas. Así, los agentes que se encuentran en forma de humos, gases o vapores podrán ser utilizados en PPBE dentro de cabinas especiales, en circuitos cerrados y monitorización constante de las concentraciones subirritantes. Los agentes que se encuentran en forma de polvo, la mayoría de sustancias de elevado peso molecular y algunas de bajo peso molecular, pueden ser adecuados para PPBE de rutina en un laboratorio de alergia. Sólo estos casos serán referidos en este trabajo. La PPBE debe ser realizada en centros especializados y por personal experimentado al ser una técnica sofisticada y potencialmente peligrosa.

Presentamos una serie de 20 pacientes diagnosticados de AO en nuestro servicio en los últimos 2 años, sometidos a PPBE, gracias a la cual se obtuvo el diagnóstico etiológico. Todos estaban expuestos a material pulvígeno o aerosoles en su trabajo. En 17 casos el agente causal fue una sustancia de elevado peso molecular y en tres fueron sustancias de bajo peso molecular. Se describe la metodología llevada a cabo y se discuten los modelos de respuesta bronquial.

Palabras clave: Asma ocupacional. Alergeno ocupacional. Alergia. Provocación bronquial.

Arch Bronconeumol 1997; 33: 444-459

Introducción

La verdadera importancia sanitaria y socioeconómica del asma ocupacional (AO) empezó a ser apreciada en los países industrializados a mediados del siglo XX. En la actualidad es la enfermedad respiratoria profesional

Specific bronchial challenge test for diagnosing occupational asthma

Specific bronchial challenge (SBC) testing is a key technique for diagnosing the origin of occupational asthma (OA). SBC is indicated in specific circumstances, including whenever several agents present in the work environment may be the cause of OA, when new or unusual occupational agents need to be identified, when evidence for legal action is required, or when research is conducted. SBC procedures are not standardized, because of the great diversity of occupational agents and the variety of physical and chemical properties involved. Thus, SBC testing with agents found in fumes, gases or vapors can be administered in special cabins or in closed circuits with continuous monitoring of sub-irritant concentrations. Agents found in dust, most but not all of which have high molecular weights, may be appropriate for routine SBC testing in an allergy laboratory. This paper will treat only these cases. SBC must be formed in specialized centers by experienced personnel, as it is a sophisticated and potentially dangerous technique.

We describe a series of 20 patients diagnosed of OA in our unit over the past two years in whom SBC provided an etiologic diagnosis. All were exposed to dust or aerosols at work. The cause was a substance of high molecular weight in 17 cases, and low molecular weight in 3. The procedure used is described and models of bronchial response are discussed.

Key words: Occupational asthma. Occupational allergen. Allergy. Specific bronchial challenge.

más común en el mundo occidental, a pesar de lo cual sigue siendo claramente infradiagnosticada. Según las fuentes consultadas entre un 2 y un 15% de todos los casos de asma pueden ser atribuidos a un agente ocupacional¹. Sin embargo, la frecuencia del AO varía en relación con la actividad laboral, las propiedades físico-químicas del agente, el grado de exposición al mismo, la duración de la exposición, los factores intrínsecos del paciente y las medidas de higiene industrial. A pesar de que en España existen grupos de profesionales que trabajan este aspecto de forma exhaustiva, no existen datos

Correspondencia: Dr. J. Fraj Lázaro.
Servicio de Alergia. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
Avda. San Juan Bosco, 15. 50009 Zaragoza.

Recibido: 7-1-97; aceptado para su publicación: 9-4-97.

epidemiológicos disponibles al carecer de un sistema de registro nacional encargado de recoger la información existente.

Un reciente consenso internacional define el AO como una enfermedad caracterizada por la existencia de limitación variable al flujo aéreo y/o hiperreactividad bronquial, debido a causas y condiciones atribuibles a un determinado medio laboral y no a estímulos que se encuentran fuera del trabajo². Se incluyen dos tipos de AO en función de la existencia o no de un período de latencia.

– *Con período de latencia.* Engloba a todos los casos en los que existe un mecanismo inmunológico. Es el tipo más común.

– *Sin período de latencia.* Representa el asma inducido por la inhalación de humos, gases o vapores irritantes, generalmente a altas concentraciones. También se conoce como síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas (RADS).

El asma preexistente que empeora en el lugar de trabajo por el esfuerzo físico o por la exposición a irritantes queda excluido de esta definición.

Alrededor de 220 agentes ocupacionales han sido descritos en la bibliografía como causantes de AO³ y, sin duda, esta cifra irá incrementándose en los próximos años conforme se vaya profundizando en el conocimiento de esta entidad. Los agentes etiológicos deben ser divididos en dos categorías en relación con su peso molecular, lo cual conlleva, a su vez, un comportamiento inmunopatogénico distinto. Los agentes de alto peso molecular son proteínas o glucoproteínas que estimulan la síntesis de IgE específica, mientras que los agentes de bajo peso molecular actúan como haptenos capaces o no de estimular la producción de IgE específica. En la serie que exponemos a continuación se describen algunos de los aspectos específicos en el manejo del AO causado tanto por sustancias de alto como de bajo peso molecular. Así mismo, se describen los agentes ocupacionales, algunos de los cuales no han sido referidos en la bibliografía, hasta la fecha, como causantes de AO.

Material y métodos

Pacientes

Veinte pacientes de los 32 diagnosticados de AO en nuestro servicio en 1995 y 1996 fueron sometidos a una prueba de provocación bronquial específica (PPBE). Los 20 cumplían, al menos, dos de los siguientes criterios.

- Exposición a material pulvígeno o aerosoles. Los AO producidos por humos, gases o vapores no fueron sometidos a PPBE por escapar de nuestras posibilidades técnicas.
- Exposición a agentes ocupacionales nuevos o poco frecuentes.
- Litigios médico-legales.
- Exposición simultánea a varios agentes capaces de producir, cualquiera de éstos, AO.
- Gran interés por parte del paciente y/o médico de conocer el agente causal exacto.

De los 20 pacientes con AO sometidos a PPBE, 17 lo fueron por agentes de alto peso molecular y tres por agentes de bajo peso molecular. En todos los casos hubo un período de latencia previo que osciló entre poco más de un año y más de 35 años ($\bar{X} = 6,7$ años). Las edades oscilan entre los 17 y 63 años ($\bar{X} = 32$ años), siendo 13 varones y 7 mujeres.

Monitorización del flujo espiratorio máximo

Todos los pacientes fueron adiestrados en la automonitorización del flujo espiratorio máximo (FEM) con un aparato portátil mini wright peak flow meter (Clement Clarke International, Londres, RU) siguiendo las indicaciones de Moscato et al⁴. La maniobra se realizó cada 4 h durante el día, empezando a la entrada del trabajo y respetando el sueño, salvo que los síntomas despertasen al paciente por la noche o de madrugada. El mejor de 3 valores reproducibles fue anotado. Consideramos valor reproducible aquel que no exceda a los otros dos, por defecto o por exceso en 20 l/min. La monitorización se llevó a cabo durante 2 semanas en el trabajo y otras 2 semanas fuera de éste, esta última en excedencia laboral, empezando cuando el paciente llevaba 7-10 días ausente de su trabajo.

Extractos alérgicos

Agentes de alto peso molecular. Algunos de estos agentes fueron suministrados por la industria farmacéutica (Alergia e Inmunología Abelló S.A., Madrid, España), liofilizados y estandarizados en BU (unidades biológicas) para pruebas cutáneas y PPBE. Este es el caso del ácido glicifágido *Lepidoglyphus* destructor. La enzima alfaamilasa, derivada de *Aspergillus oryzae*, fue suministrada en estado puro en forma de polvo por los Laboratorios Merck Igoda S.A., Barcelona, España. A partir de ésta se consiguió un extracto alérgico madre inicial con una concentración de 100 mg/ml. Los extractos alérgicos disponibles en el mercado pero no estandarizados fueron, en principio, desechados, siguiendo las orientaciones dadas por Spector⁵. En este caso, los propios pacientes nos suministraron los distintos agentes sospechosos puros en forma de polvo fino a partir del cual fabricamos nuestros propios extractos. Brevemente, procedemos a pesar 2 g de cada uno de estos materiales pulvígenos en una báscula de microprecisión. Seguidamente los disolvimos en 20 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS, pH 7,3) o suero fisiológico isotónico, indistintamente. Una vez disueltos se dejan en agitación durante toda la noche a temperatura ambiente con el fin de extraer las proteínas o glucoproteínas potencialmente alérgicas. A continuación, las soluciones se filtran por papel y se dializan (10.000 D) contra PBS durante 24 h, pasándolas después a través de un filtro de 0,22 μ (Millipore Corp., Bedford, EE.UU.) para esterilización, obteniéndose, de este modo, un extracto alérgico con una concentración final de 1/10 peso/volumen (p/v). Parte de estos extractos se glicerinan para pruebas cutáneas y el resto se mantienen acuosos para PPBE.

De esta manera obtuvimos extractos alérgicos propios para harinas y granos de cebada, alfalfa, trigo, soja y anís. En el caso del látex se usó la misma metodología sólo que, al encontrarse líquido en su forma natural, el extracto final tuvo una concentración de 1/10 v/v. Solamente en el caso de no poder obtener el agente puro en forma de polvo nos vimos obligados a usar el extracto alérgico comercial no estandarizado para pruebas cutáneas y PPBE, tal y como nos ocurrió en un caso de AO por epitelio de vaca en un veterinario.

TABLA I
Algunos aspectos de interés referentes a nuestra serie de asma ocupacional

Paciente	Edad (años)	Sexo	Actividad laboral	Tiempo de la latencia (años)
1	40	M	Peluquería	8
2	20	M	Peluquería	3
3	33	M	Industria farmacéutica	1
4	52	V	Industria piensos	5
5	17	V	Agricultura	2
6	27	V	Deshidratadora alfalfa	2
7	36	V	Pastelería	1
8	24	M	Panadería	2
9	34	V	Panadería	1
10	22	M	Pastelería	4
11	20	V	Agricultura	10
12	54	V	Ganadería	30
13	63	V	Panadería	35
14	25	M	Auxiliar odontología	5
15	20	M	Enfermería	1
16	24	V	Industria cárnica	2
17	35	V	Veterinaria	2
18	34	V	Panadería	2
19	50	V	Panadería	15
20	24	V	Agricultura	1

Agentes de bajo peso molecular. En 3 casos de AO por agentes de bajo peso molecular se procedió a PPBE. Dos correspondían a peluqueras, siendo la causa las sales de persulfato. Estas sales suministradas por el fabricante (L'Oreal, Madrid, España), fueron disueltas directamente en PBS a una concentración de 100 mg/ml. El tercer caso corresponde a una técnica de laboratorio farmacéutico veterinario, siendo el polvo de espiramicina la causa de AO. Este macrófido (Rhône-Poulenc-Rorer, Madrid, España) fue disuelto en PBS a una concentración inicial de 50 mg/ml.

TABLA II
Resultados de las pruebas diagnósticas realizadas en los pacientes

Paciente	Agente	Prueba cutánea	IgE específica (kU/l)	PPBE		
				I	D	T
1	Persulfatos	-	NR			+
2	Persulfatos	-	NR			+
3	Espiramicina	+	NR			+
4	Harina de cebada	+	0,5	+		
5	<i>Lepidoglyphus</i>	+	1,3	+		
6	Harina de alfalfa	+	NR	+		
7	Harina de trigo	+	9	+		
8	<i>Lepidoglyphus</i>	+	14	+		
9	Harina de trigo	+	45	+		
10	Harina de trigo	+	100	+		
11	Grano de cebada	+	16	+		
12	Harina de soja	+	> 2,0 OD	+		
13	Harina de trigo	+	89		+	
14	Látex	+	76	+		
15	Látex	+	2	+		
16	Semilla de anís	+	22	+		
17	Epitelio de vaca	+	14	+		
18	Harina de trigo	+	12	+		
19	Alfamylasa	+	18	+		
20	Grano de maíz	+	16	+		

PPBE: prueba de provocación bronquial específica; I: inmediata; D: dual; T: tardía.
NR: no realizada; OD: unidades de densidad óptica mediante REIA (enzimoinmunoanálisis reverso).

Pruebas cutáneas. A todos los pacientes les fueron realizadas pruebas cutáneas mediante técnica de *prick* con una batería comercial de neuroalergenos habituales que incluyen diversos géneros de pólenes, hongos, ácaros comunes, cucaracha y epitelios de perro y gato. Más específicamente, a cada paciente se le practicaron pruebas cutáneas de acuerdo con los alérgenos presentes en su medio laboral. Sirva como ejemplo típico el de los panaderos en los que se realizó el test de *prick* con una batería de extractos alérgicos glicerinados de harinas de cereales, soja, malta, alfaamilasa y 3 géneros distintos de ácaros de almacenamiento. Para los persulfatos y la espiramicina, por su condición de haptenos, se añadían pruebas cutáneas en intradermorreacción a concentraciones sensiblemente inferiores, con el objeto de aumentar la sensibilidad, pero sólo en el caso de que el *prick* fuera negativo.

La lectura de los *prick* la realizamos a los 15 min, considerando la prueba positiva cuando aparecía la clásica reacción inmediata de pápula y su diámetro mayor era igual o superior a 5 mm. La lectura de las pruebas cutáneas en intradermorreacción se realizó a los 20 min, considerándolas positivas cuando el diámetro mayor de la pápula final era, al menos, doble que el diámetro inicial⁶. En caso de obtener pruebas cutáneas positivas en intradermorreacción se procedía a testar la misma concentración del agente en 10 sujetos no atópicos que sirvieron como controles.

IgE específica. Se determinó IgE específica para los distintos agentes ocupacionales de alto peso molecular mediante RAST FEIA CAP System (Pharmacia Diagnostics AB, Upsala, Suecia) siguiendo las instrucciones del fabricante. La concentración de IgE específica para harina de soja se determinó mediante ELISA según técnica previamente descrita^{7,8}, utilizando un extracto acuoso mezcla de semilla, cáscara y vaina de semilla de soja. No se pudo determinar IgE específica para polvo de alfalfa, espiramicina ni sales de persulfato.

Prueba de provocación inhalativa bronquial específica. La PPBE se realizó, en todos los casos, en el período asintomático, siguiendo las recomendaciones de Cartier et al⁹, con algunas modificaciones. Para los agentes de alto peso molecular se procedió a realizar, previamente, pruebas cutáneas en *prick* a titulación punto final con concentraciones a la mitad, progresivamente menores, hasta alcanzar una pápula con un diámetro mayor de 3-5 mm¹⁰. La concentración causante de esta pápula fue la utilizada en la PPBE. Para los agentes de bajo peso molecular procedimos a hacer PPBE en días diferentes con concentraciones progresivamente mayores del hapteno. Así, para las sales de persulfato se realizó PPBE a concentraciones de 0,1, 1, 10 y 100 mg/ml hasta que la prueba fuera positiva o las pacientes toleraran la concentración máxima de 100 mg/ml. Del mismo modo se procedió con la espiramicina a concentraciones de 0,05, 0,5, 5 y 50 mg/ml. Consideramos una PPBE positiva en respuesta inmediata cuando se obtiene una caída en los valores del FEV₁ igual o superior al 20% en la primera hora con respecto al valor basal. Una PPBE es positiva en respuesta tardía cuando se detecta una caída en el FEM igual o superior al 25% en las siguientes 24 h a la PPBE⁴.

Se realizó una espirometría basal y otra después de inhalar suero fisiológico isotónico como control (Neumotacógrafo Spiro Analyzer ST-90 Fukuda Sangyo). Los pacientes inhalaban los correspondientes extractos alérgicos acuosos durante 2 min, a través de una boquilla, con oclusión nasal, respirando a volumen corriente. Las partículas aerosolizadas fueron generadas a través de un nebulizador Hudson 1720, con un flujo de activación de 7,5 l/m y un débito de 0,276 ml/min. Las medidas de función pulmonar de FEV₁, FVC y

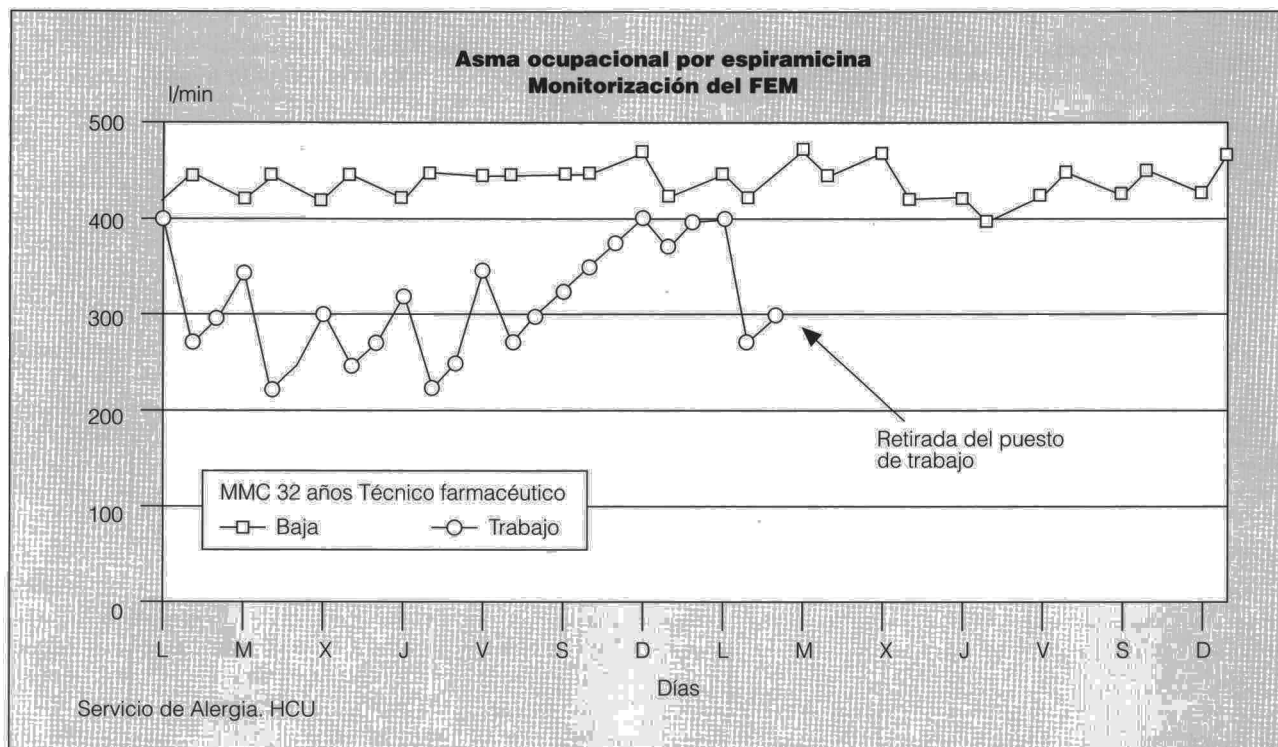


Fig. 1. Automonitorización del flujo espiratorio máximo (FEM) en periodo de exposición laboral y en periodo de baja laboral.

FEM fueron realizadas y repetidas a los 5, 10, 15, 30 y 60 min después de cada provocación. Se anotaron las medidas horarias del FEM durante un período de 24 h, respetando el sueño, siguiendo a cada provocación, con el objetivo de evaluar una respuesta tardía.

Por cada agente ocupacional descrito se utilizaron 2 pacientes asmáticos que sirvieron como controles, a los que se sometió a PPBE a la máxima concentración del extracto alergénico, con el objeto de evaluar la especificidad de la prueba.

Resultados

En la tabla I se reflejan los 20 pacientes diagnosticados de AO sometidos a PPBE según edad, sexo, actividad laboral y periodo de latencia desde el inicio de la exposición hasta el desarrollo de los síntomas.

La automonitorización del FEM demostró una relación de causa-efecto evidente entre el medio laboral y la sintomatología en tan sólo 6 pacientes, lo cual fue suficiente para establecer el diagnóstico de AO en estos casos (fig. 1). En los restantes casos la monitorización del FEM no nos condujo a ninguna conclusión debido a diversas causas tales como la no colaboración del paciente, la imposibilidad de dejar el trabajo 15 días o haber abandonado definitivamente el trabajo cuando el paciente acudió por primera vez a nuestro servicio. Si no hubiese sido posible la confirmación diagnóstica con la PPBE, la insistencia en las bajas laborales y la monitorización del FEM durante meses ofrece una mayor rentabilidad diagnóstica al seguimiento del FEM.

Los *prick* con los agentes ocupacionales de elevado peso molecular responsables del AO fueron claramente

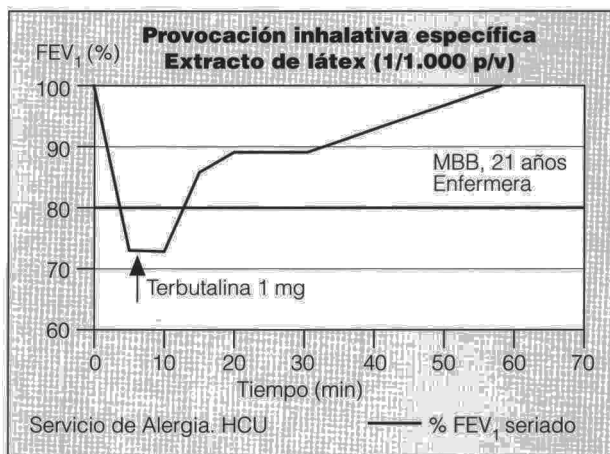


Fig. 2. Respuesta asmática inmediata en la prueba de provocación bronquial específica.

positivos. Como era de esperar, los *prick* fueron negativos en el caso de los agentes de bajo peso molecular y en estos casos, sólo se pudo conseguir una prueba cutánea positiva en intradermorreacción con espiramicina a una concentración de 0,5 mg/ml, siendo negativas en los 10 sujetos controles.

La PPBE mostró los tres patrones clásicos de respuesta bronquial (figs. 2-4). En 16 pacientes obtuvimos una respuesta inmediata aislada que apareció en los primeros 5 min. En otros 3 pacientes se obtuvo una respuesta asmática tardía aislada detectada por la caída en los valores del FEM entre las 3-8 h tras la provocación, tratándose en los 3 casos de los agentes de bajo peso

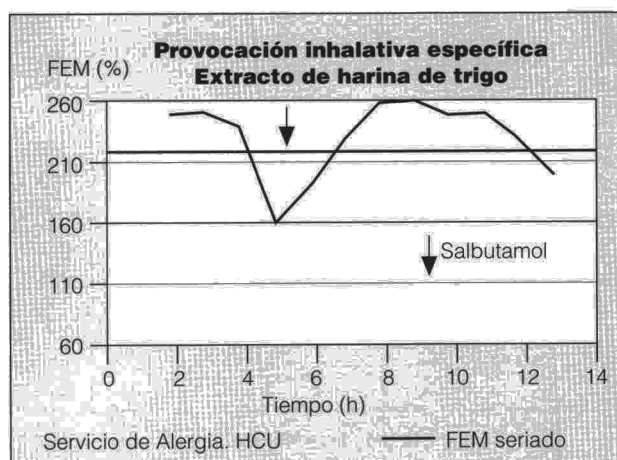


Fig. 3. Respuesta asmática dual en la prueba de provocación bronquial específica.

molecular. Por último, registramos una respuesta dual en un paciente sometido a PPBE con harina de trigo. En la tabla II se reflejan esquemáticamente todos los resultados.

Discusión

El diagnóstico correcto del AO requiere trabajar una serie de puntos o escalones que, interpretados adecuadamente, nos conducen a un diagnóstico etiológico¹¹. Lo primero que debemos demostrar es la existencia de asma. En los pacientes aquí estudiados la historia clínica indicativa asociada a las alteraciones espirométricas detectadas en el período sintomático junto con la prueba broncodilatadora positiva y/o las amplias fluctuaciones en los valores del FEM nos dieron el diagnóstico de asma. El segundo punto a considerar fue el establecimiento de una relación objetiva de causa-efecto entre los síntomas de los pacientes y su ambiente laboral. El patrón clínico característico de exacerbación/remisión de los síntomas en relación con los períodos de exposición/excedencia laboral es característico de AO. En los 6 pacientes en los que fue valorable la monitorización del FEM en período de trabajo y excedencia laboral, el simple análisis visual (fig. 1) de la gráfica obtenida en los valores seriados del FEM es suficiente para emitir el diagnóstico de AO. Precisamente, este análisis visual cualitativo del gráfico es el mejor método para analizar los resultados^{12,13}. Se ha demostrado que la correcta automonitorización seriada del FEM es una prueba diagnóstica más sensible y específica que la medición seriada de la hiperreactividad bronquial inespecífica con metacolina o histamina, sola o asociada con la determinación del FEM^{12,14}. Por este motivo, renunciamos a realizar pruebas seriadas de metacolina, dentro y fuera del trabajo, en el estudio de AO. Sin embargo, la monitorización del FEM tiene una serie de limitaciones importantes: requiere un total cumplimiento y honestidad por parte del paciente para evitar la manipulación de las cifras y la consiguiente picaresca. Se consume una gran cantidad de tiempo (alrededor de 4 semanas) hasta la

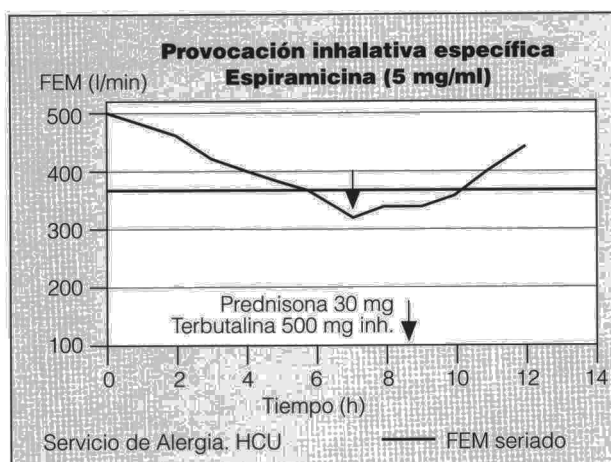


Fig. 4. Respuesta asmática tardía en la prueba de provocación bronquial específica.

obtención de resultados. Aunque el patrón en el gráfico sea atípico, no se puede excluir el diagnóstico de AO. Muchos de los pacientes no pudieron ausentarse durante 2 semanas de su puesto de trabajo al ser autónomos, tener contratos temporales o, simplemente, haber abandonado su trabajo cuando nos visitan. Por último, la monitorización del FEM no es capaz de relacionar los síntomas de asma con un agente específico, es decir, no nos aporta el diagnóstico etiológico del AO. Aunque un paciente con AO puede estar expuesto a un solo agente ocupacional, lo normal es que la exposición sea a múltiples agentes ocupacionales. En nuestra serie todos estaban expuestos a varios de estos agentes.

El siguiente punto fue demostrar sensibilización a algunos de los alérgenos presentes en el medio laboral del paciente. Para ello disponemos de las pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata, generalmente en el test de *prick*, y/o la determinación de IgE específica cuando sea posible. Pero mucho más importante es conocer los potenciales alérgenos a los que se expone el paciente en su trabajo. Así, por ejemplo, debemos saber que un panadero puede exponerse a harinas de cereales, malta, soja, alforfón, ácaros de almacenamiento, hongos, gorgojo (*Sitophilus granarius*) y enzimas utilizadas como mejorantes (alfamilasa y celulasa). Una peluquera se expone a sales de persulfatos utilizadas como decolorantes, un ganadero puede exponerse a polvo de diversos granos de cereales o leguminosas, ácaros de almacenamiento, escamas dérmicas de cucaracha, proteínas de los animales que cría, etc. El conocimiento de estos agentes ocupacionales, específicos para cada profesión o trabajo, es fundamental si queremos llegar a un diagnóstico etiológico del AO¹⁵. En todos los pacientes con AO por sustancias de alto peso molecular se obtuvieron pruebas cutáneas positivas, además de IgE específica (tabla II). Desgraciadamente, no ocurre lo mismo cuando lo que probamos son sustancias de bajo peso molecular, al tratarse de haptenos¹⁶. Esta es la causa por la que no conseguimos tests *prick* positivos con sales de persulfatos ni con espiramicina.

Pero, sin lugar a dudas, la PPBE, cuando sea factible, es el *gold standard* o patrón oro en el diagnóstico del AO^{17,18} frente a la cual deberán validarse el resto de exploraciones complementarias. Es la única prueba que permite confirmar el diagnóstico etiológico de AO con total certeza, hecho de enorme trascendencia en el pronóstico de la enfermedad y en el futuro del paciente. Sus indicaciones son claras e incluyen el estudio de agentes ocupacionales nuevos o poco frecuentes¹⁰, la precisa determinación del agente etiológico exacto cuando exista una exposición simultánea a varios de éstos con capacidad de producir AO¹¹. Así mismo, cuando existan litigios médico-legales o económico-laborales, el diagnóstico etiológico preciso con la PPBE permitirá la separación del paciente del medio laboral nocivo con el consiguiente mejor pronóstico. Por último, cuando exista gran interés por parte del médico o del paciente en conocer el alérgeno ocupacional. Sin embargo, la PPBE es potencialmente peligrosa por la posibilidad de desencadenar una reacción asmática intensa¹⁹. Por lo tanto, la PPBE debe realizarse sólo en centros especializados, bajo la supervisión de médicos experimentados que controlen la concentración y duración de exposición al alérgeno, así como la función pulmonar del paciente.

De los tres modelos clásicos de respuesta bronquial descritos tras la PPBE con el alérgeno (respuesta inmediata, dual y tardía)¹⁷, generalmente encontraremos una respuesta inmediata después de la inhalación de sustancias de alto peso molecular²⁰. Por el contrario, la PPBE con sustancias de bajo peso molecular da lugar, normalmente, a una respuesta asmática tardía, entre las 4-12 h posprovocación^{21,22}. Cuando se aumenta la concentración de la sustancia a inhalar o el tiempo de exposición, se incrementa la posibilidad de obtener una respuesta dual. En nuestra serie, coincidiendo con estos datos, obtuvimos 16 respuestas inmediatas, todas con sustancias de alto peso molecular, 3 respuestas tardías con agentes de bajo peso molecular y, tan sólo una respuesta dual con harina de trigo.

Por último, indicar que, en nuestra experiencia, el descubrimiento del agente etiológico ocupacional mediante PPBE y su posterior retirada del ambiente laboral del paciente, cuando sea posible, ha hecho que, en la actualidad, varios de estos pacientes estén asintomáticos sin precisar tratamiento farmacológico para su control, conservando su actividad laboral en la misma empresa. Dos ejemplos característicos en nuestra serie son el ganadero sensibilizado a la harina de soja en quien la retirada de esta leguminosa en la composición de los piensos utilizados para alimentación de su ganado bastó para solucionar su asma. Otro ejemplo es el embutidor sensibilizado a semillas de anís utilizadas como especias en la fabricación de embutidos. En este caso, el cambio de puesto de trabajo dentro de la misma empresa hizo que el paciente esté asintomático y conservando su empleo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Quirce S, Losada E. Occupational Asthma. A Spanish perspective. *ACI News* 1995; 7: 68-72.
2. Berstein IL, Berstein DI, Chang-Yeung M, Malo JL. Definition and classification of asthma. En: Berstein IL, Chang-Yeung M, Malo JL, Berstein DI, editores. *Asthma in the workplace*. Nueva York: Marcel Dekker, Inc. 1993; 1-4.
3. Newman-Taylor AJ. Occupational asthma. *Thorax* 1980; 35: 241-245.
4. Moscato G, Godnic-Cvar J, Maestrelli P, Malo JL, Burge PS, Coifman R. Position paper. Statement on self-monitoring of peak expiratory flow in the investigation of occupational asthma. *Allergy* 1995; 50: 711-717.
5. Spector SL. Allergen inhalation challenge procedures. En: Spector SL, editores. *Provocative challenge procedures. Background and methodology*. Nueva York: Futura Publishing Company, Inc. 1989; 293-340.
6. Netherlands Society of Allergy. Committee on skin test standardization of the Netherlands Society of Allergy. Report on skin test standardization. *Clin Allergy* 1988; 18: 305-310.
7. González R, Zapatero L, Caravada F, Carreira J. Identification of soybean proteins responsible for respiratory allergies. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991; 95: 53-57.
8. Fraj J, Quirce S. Asma ocupacional por inhalación de harina de soja en ganaderos. *Rev Esp Alergol Immunol Clin* 1994; 9: 47-52.
9. Cartier A, Berstein IL, Burge PS et al. Guidelines for bronchoprovocation on the investigation of occupational asthma. Report of the subcommittee on bronchoprovocation for occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 823-829.
10. Fraj J, Lezaun A, Colás C, Duce F, Domínguez MA, Alonso MD. Occupational asthma induced by aniseed. *Allergy* 1996; 51: 337-339.
11. Maestrelli P, Baur X, Bessot JC, Cirila A, Gervais P, Godniccvar J. Guidelines for the diagnosis of occupational asthma. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 103-108.
12. Coté J, Kennedy S, Chang-Yeung M. Sensitivity and specificity of PC-20 and PEFr in red cedar asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 592-598.
13. Coté J, Kennedy S, Chang-Yeung M. Quantitative versus qualitative analysis of peak expiratory flow in occupational asthma. *Thorax* 1993; 48: 48-51.
14. Perrin B, Lagier F, L'Archeveque J et al. Occupational asthma: validity of monitoring of peak expiratory flow rates and nonallergic bronchial responsiveness as compared to specific inhalation challenge. *Eur Respir J* 1992; 5: 40-48.
15. Reed CE, Swanson C, Li JTC. En: Berstein IL, Chang-Yeung M, Malo JL, Berstein DI, editores. *Environmental monitoring of protein aeroallergens. Asthma in the workplace*. Nueva York: Marcel Dekker, Inc., 1993; 249-275.
16. Fraj J. Asma ocupacional por inhalación de fármacos. En: Losada E, Hinojosa M, editores. *Asma ocupacional*. Barcelona: J.R. Prous Editores, 1995; 297-300.
17. Pepys J, Hutchcroft B. Bronchial provocation tests in aetiologic diagnosis and analysis of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1975; 112: 829-859.
18. Cartier A, Berstein IL, Burge PS et al. Guidelines for bronchoprovocation on the investigation of occupational asthma. Report of the subcommittee on bronchoprovocation for occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 823-829.
19. Salvaggio JE, Hendrick DJ. The use of bronchial inhalation challenge in the investigation of occupational diseases. En: Spector SL, editor. *Provocative challenge procedures. Background and methodology*. Nueva York: Futura Publishing Company, Inc., 1989; 417-449.
20. Marcos C, Lázaro M, Fraj J et al. Occupational asthma due to latex surgical gloves. *Ann Allergy* 1991; 67: 319-323.
21. Fraj J, Colás C, Duce F, Lezaun A, Domínguez MA. Asma ocupacional por inhalación de polvo de espiramicina. *Rev Esp Alergol Immunol Clin* 1996; 11: 198-202.
22. Parra FM, Igea JM, Quirce S et al. Occupational asthma in a hair-dresser due to persulphate salts. *Allergy* 1992; 47: 656-660.