

# Asma Ocupacional

## OCCUPATIONAL ASTHMA

Moira Chan-Yeung

MD fccp. Unidad de Enfermedades Pulmonares Ocupacionales y Ambientales, Departamento de Medicina, University of British Columbia.

### RESUMEN

Se define Asma Ocupacional como el asma causada por condiciones atribuibles a un ambiente ocupacional específico. El asma inducida por sensibilizantes generalmente es precedida por síntomas de rinoconjuntivitis; en el asma inducida por irritantes los síntomas se presentan habitualmente luego de 24 horas de la exposición. El asma mediada inmunológicamente es producida por agentes que inducen anticuerpos IgE específicos; en el caso del asma no mediada inmunológicamente se han descrito varios mecanismos: denudación del epitelio por exposición a altos niveles de irritantes con la subsiguiente activación de la cascada inflamatoria; activación de complemento; bloqueo de receptores beta adrenérgicos; estímulo de fibras nerviosas. Los factores de riesgo más importantes para presentar asma ocupacional serían: Atopia, tabaquismo; factores genéticos y, por supuesto, las propiedades del agente causal que son variables. El diagnóstico debe sospecharse en todo paciente asmático de comienzo en la edad adulta mientras está laboralmente activo. El diagnóstico se confirma mediante el uso de monitoreo seriado de flujo espiratorio máximo y pruebas de provocación bronquial. La prevención primaria debe enfocarse en reducir la exposición y evitar el tabaquismo.

(Chan-Yeung M. 2007. Asma Ocupacional. Cienc Trab, Ene-Mar;9 (23):1-12)

Descriptor: ASMA/DIAGNOSTICO; ASMA/EPIDEMIOLOGIA; FACTORES DE RIESGO; ENFERMEDADES LABORALES; EXPOSICIÓN OCUPACIONAL.

### ABSTRACT

Occupational asthma is defined as the asthma caused by conditions attributable to a particular occupational environment. Asthma induced by sensitizers is generally preceded by rhinoconjunctivitis symptoms; in irritant-induced asthma, symptoms usually appear after 24 hours of the exposure. Immunologically mediated asthma is produced by agents inducing specific IgE antibodies; in the case of non-immunologically mediated asthma, several mechanisms have been described: epithelial denudation by exposure to high level of irritants with subsequent activation of the inflammatory cascade; activation of complement; blocking of beta adrenergic receptors; stimulation of sensory nerves. Most important risk factors for the occurrence of occupational asthma would be: Atopy, smoking; genetic factors and, of course, the properties of the causal agents which are variable. Diagnosis must be suspected in any adult onset asthmatic patients while in active work. Diagnosis is confirmed by the use of serial monitoring of peak expiratory flow and bronchial challenge tests. Primary prevention must focus on reducing exposure and avoiding smoking.

Descriptors: ASTHMA/DIAGNOSTIC; ASTHMA/EPIDEMIOLOGY; RISK FACTORS; OCCUPATIONAL DISEASES; OCCUPATIONAL EXPOSURE.

### DEFINICIONES

La exposición a agentes en el trabajo puede inducir asma, o agravar asma pre-existente. El término asma ocupacional (AO) se refiere al asma que ha sido inducida en el lugar de trabajo. Se define como “una enfermedad caracterizada por limitación variable al flujo de aire y/o hiperreactividad debida a causas y condiciones atribuibles a un ambiente ocupacional específico y no a estímulos encontrados fuera del lugar de trabajo (Bernstein et al. 2006). Se distinguen dos tipos de asma ocupacional de acuerdo a si aparecen

después de un período de latencia: 1. Inmunológica; y 2. No inmunológica”. En el caso del tipo inmunológico, hay un período de latencia y el mecanismo inmunológico ha sido identificado para la mayoría de los agentes de elevado peso molecular y para algunos agentes de bajo peso molecular. El tipo no inmunológico abarca asma inducida por irritantes o Síndrome de Vía Aérea Hiperreactiva (en inglés RADS), el cual puede ocurrir después de exposiciones únicas o múltiples a elevadas concentraciones de irritantes no específicos.

### AGENTES QUE CAUSAN ASMA OCUPACIONAL

Los agentes que causan asma ocupacional inmunológica con período de latencia pueden ser proteínicos de elevado peso molecular y agentes químicos de bajo peso molecular (menos de 1000 daltons). Debido a que la lista de agentes es extensa, los lectores interesados deberían consultar publicaciones recientes y sitios web (Malo y Chan Yeung 1997; Malo y Chan Yeung 2006). En la Tabla 1 se presentan causas comunes de asma ocupacional de tipo inmunológico. Las causas de asma inducida por irritantes están también aumentando continuamente, y se detallan en la Tabla 2.

Correspondencia / Correspondence

Moira Chan-Yeung

Unidad de Enfermedades Pulmonares Ocupacionales y Ambientales,  
Departamento de Medicina, University of British Columbia.

2775, Laurel Street, Vancouver, BC, Canada, V5Z1M9.

Tel: 604-875-4122

e-mail: myeung@interchange.ubc.ca

Recibido:15 de enero de 2007 / Aceptado: 16 de marzo de 2007

**Tabla 1.** Agentes Comunes y Ocupaciones que Causan Asma Ocupacional Inmunológicamente Mediada y Ocupaciones en Riesgo\*.

AGENTE	INDUSTRIAS Y TRABAJADORES EN RIESGO
<b>Elevado peso molecular</b>	
Harina	Panaderos, pasteleros, moledores de grano
Alérgenos derivados de animales	Manipuladores de animales, tecnólogos médicos, cirujanos veterinarios, trabajadores agrícolas
Enzimas	Usuarios de detergentes, trabajadores farmacéuticos, panaderos
Látex	Profesionales de la salud, trabajadores de laboratorio
Mariscos	Procesadores de mariscos
<b>Bajo peso molecular</b>	
Isocianatos	Pintores con aerosoles, instaladores de aislamiento, fabricantes de plásticos, gomas, espuma
Polvo de Madera	Trabajadores forestales, carpinteros, mueblistas
Anhídridos	Plásticos, resinas epoxi
Amines	Manipuladores de Shellac y laca, soldadores
Fundentes	Trabajadores electrónicos
Cloramina-T	Mayordomos, aseadores
Colorantes	Trabajadores textiles
Persulfato	Peluqueros
Formaldehído, glutaraldehído	Personal de hospital
Acrilicato	Manipuladores de adhesivos
Medicamentos	Trabajadores farmacéuticos, profesionales de la salud
Metales	Trabajadores de refinería de platino, trabajadores fundición de aluminio, soldadores

\* Modificado de ref 6.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTORIA NATURAL

### Asma Ocupacional Inducida por Sensibilizadores

Los síntomas de rinoconjuntivitis generalmente preceden el inicio de los síntomas de asma (Malo et al 1997; Christiani y Malo 2006). Típicamente, el trabajador se queja al principio de tos, respiración sibilante y falta de aliento al final de un turno de trabajo o en la tarde después de trabajar, con remisión durante fines de semana y feriados. A medida que la enfermedad avanza, los síntomas tienden a ocurrir más temprano durante el día y no remiten durante los días de descanso y vacaciones largas. Con una mayor exposición, los síntomas del asma pueden persistir y volverse permanentes a pesar

**Tabla 2.** Agentes Responsables por Síndrome Reactivo de Disfunción de Vía Aérea\*.

Acidos	Otros
Ácido acético	Formalina
Ácido sulfúrico	Removedor de metal
Ácido hidrocloórico	Óxido de calcio
<b>Gases y emanaciones</b>	
Amoniaco	Agente decolorante
Cloro	Anhídrido ftálico
Dióxido de azufre	Cloropicrina
Gases de diesel	Agentes limpiadores
Mostaza, fósgeno	Sellante de piso
Óxido de etileno	Dietilaminoetanol
<b>Fuego / humo, Pinturas</b>	
Pintura aerosol	Epíclorohidrina
Isocianatos	Rocío de limpieza
Pinturas de ácido calentado*	Agente fumigante

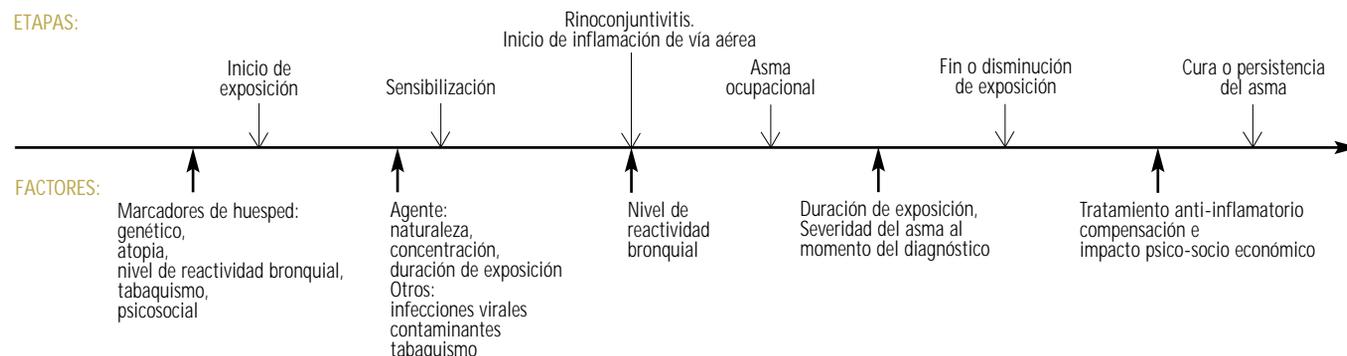
\* Modificado de ref 6.

de la cesación completa de la exposición. Es importante hacer el diagnóstico de asma ocupacional tempranamente y retirar pronto al paciente de la exposición.

La historia natural del asma ocupacional se ilustra en la Figura 1 (Malo y Chan Yeung 2001). El ritmo de adquisición de sensibilización y síntomas puede diferir según la naturaleza del agente. En un estudio prospectivo de aprendices expuestos a animales de laboratorio, la sensibilización a alérgenos relacionados con el trabajo ocurrió principalmente durante los primeros dos años después de comenzar la sensibilización; sin embargo, la sensibilización a la harina ocurrió más tarde (Gautrin et al. 2000). Se ha demostrado que el período de latencia para desarrollar síntomas asmáticos después de la exposición inicial es más prolongado para agentes de elevado peso molecular que para los agentes de bajo peso molecular (Malo et al. 1992). Los síntomas de rinoconjuntivitis normalmente aparecen primero en aquellos sensibilizados a compuestos de elevado peso molecular antes de la manifestación de síntomas respiratorios (Gautrin et al. 2003).

Aproximadamente el 70% de los pacientes con asma ocupacional debido a diversas causas no se recuperaron después de alejarse de la exposición (Becklake et al. 2006). Después del retiro de la exposición, la mayoría de los pacientes mejoró y esta mejoría prosigue hasta alrededor de los dos años. Sin embargo, un estudio de seguimiento más largo ha demostrado que puede ocurrir un mejora-

**Figura 1.** Historia Natural de Asma Ocupacional.



miento mayor en algunos trabajadores después de dos años (Perfetti et al. 1998).

Aunque hay un par de informes anecdóticos de muerte por asma ocupacional en trabajadores que continuaron exponiéndose al mismo agente, no ha habido una revisión sistemática de mortalidad en estos pacientes. Un estudio, realizado comparando la mortalidad en un periodo de 13 años en 1000 pacientes compensados por asma relacionada con el trabajo (agravación del asma relacionada con el trabajo), (Liss et al. 2000) ha demostrado que la mortalidad por enfermedad respiratoria entre asmáticos compensados fue ligeramente superior que lo esperado comparado con la población general (SMR 1,3). Aquéllos con asma ocupacional también tenían una tasa significativamente mayor de hospitalización por asma comparado con otros trabajadores compensados (Liss et al. 2000).

### Asma Inducida por Irritantes o Síndrome de Vía Aérea Hiperreactiva (RADS)

En el asma inducida por irritantes o RADS, los síntomas normalmente ocurren dentro de las 24 horas siguientes a una exposición intensa a un irritante respiratorio (Gautrin et al. 2006). El diagnóstico debería sospecharse si los síntomas respiratorios son lo suficientemente severos como para llevar a una visita urgente a un médico o servicio de urgencia de un hospital y persiste por al menos tres meses en aquéllos sin antecedentes previos de enfermedad respiratoria.

## PATOLOGÍA

Prescindiendo del agente etiológico, la patología de las vías aéreas en sujetos con asma es la misma (Fabbri et al. 1988; Saetta et al. 1992; Boulet et al. 1994). Hay una descamación epitelial asociada con anomalías ciliares de célula epitelial, hiperplasia de músculo liso, fibrosis subepitelial, cantidades crecientes de células inflamatorias totales, eosinófilos y linfocitos en las vías aéreas de estos sujetos. El retiro de la exposición por un periodo que fluctúa entre los 5 a 21 meses en sujetos con asma inducida por diisocianato de tolueno (TDI) fue asociado con una reducción de la fibrosis subepitelial, aunque persistió la infiltración de células inflamatorias en las vías aéreas (Saetta et al. 1992). La evolución de la hiperreactividad bronquial no específica (HBNE) es similar a la inflamación de la vía aérea, lo que sugiere que la inflamación de la vía aérea contribuye a su persistencia.

Los cambios agudos en las vías aéreas de sujetos con RADS o asma inducida por irritantes consisten en una rápida denudación de la mucosa y exudado fibrinohemorrágico en la submucosa (Demnati et al. 1998; Lemiére et al. 1996; Lemiére et al. 1997). Éstos son seguidos por regeneración del epitelio con proliferación de células basales y parabasales, edema subepitelial y marcado engrosamiento de la pared de la vía aérea (Gautrin et al. 1984).

## PATOGÉNESIS

### Estructura Química del Agente

Durante la década pasada, ha habido un creciente interés en la estructura molecular de agentes que causan asma ocupacional. Hay una asociación entre las estructuras de los compuestos químicos y su potencial para inducir asma (Agius et al. 1991; Agius 2000). Entre las sales complejas, tales como aquéllas de los metales tradi-

cionales (platino, níquel, cobalto, vanadio y cromo), es la naturaleza del complejo (tipo de ligando) lo que determina su potencia como un agente productor de alergia. Por ejemplo, los complejos que contienen ligandos de halógeno reactivo son potentes mientras que los complejos neutrales son inactivos. Entre los compuestos de bajo peso molecular, es la fuerte naturaleza básica del agente lo que le confiere la potencia para la sensibilización. Éstos incluyen agentes tales como compuestos azo y ciertos colorantes que tienen al menos dos grupos funcionales reactivos, por ejemplo, etileno diamina (alifático) y piperazina (heterocíclica). Sus contrapartes monofuncionales, tales como la etilamina y piperidina, se usan ampliamente en la industria y no causan asma ocupacional. Muchos compuestos de bajo peso molecular que causan asma ocupacional comparten el potencial de "unir" otras moléculas grandes formando múltiples enlaces con ellos (Agius et al. 1991, Agius 2000). Esta propiedad reactiva, que los hace útiles como adhesivos, podría ser responsable por su propensión a causar asma.

### Mecanismos Inmunológicos

#### Inmunológicos, IgE mediados

Los agentes de elevado peso molecular (proteínas animales y harina) inducen la producción de anticuerpos IgE específicos. Ciertos agentes de bajo peso molecular (tales como sales de platino, anhídrido trimelítico, y otros anhídridos ácidos, actúan como haptenos y se unen con proteínas para formar antígenos funcionales) que también inducen IgE específicos. El mecanismo de la inducción del asma por estos sensibilizadores es similar al de los alérgenos no ocupacionales. Después de la sensibilización, la nueva exposición al sensibilizador ocupacional lleva a reacción IgE antígeno específica en la superficie de los mastocitos, basófilos, y posiblemente macrófagos y eosinófilos, que derivan en la liberación de mediadores inflamatorios y en un flujo de células inflamatorias hacia la vía aérea. En el laboratorio, la prueba de provocación bronquial con el antígeno culpable, en individuos sensibilizados, resulta en una reacción aislada temprana, una reacción bifásica o en reacciones atípicas.

#### Inmunológicos no-mediados IgE

Muchos agentes químicos de bajo peso molecular, incluyendo isocianatos y ácido plicático (agente que causa el asma del cedro rojo occidental), inducen asma ocupacional, pero no inducen consistentemente anticuerpos IgE específicos (Karol y Alarie 1980; Tse et al. 1982). Se han encontrado anticuerpos IgE específicos solamente en un 20% de sujetos con asma de cedro rojo occidental, y estos anticuerpos pueden solamente reflejar exposición previa al cedro rojo dado que los anticuerpos no sensibilizan pasivamente fragmentos de pulmón humano (Frew et al. 1993). También se han reportado anticuerpos específicos IgE e IgG en una pequeña proporción de pacientes con asma inducida por isocianato, aunque la significancia patogénica de estos anticuerpos no es clara (Cartier et al. 1989; Tee et al. 1998).

Hay alguna evidencia que sugiere que los linfocitos T pueden jugar un rol directo en la mediación de la respuesta inflamatoria de la vía aérea. Biopsias bronquiales de sujetos con asma inducida por cedro rojo e isocianato mostraron grandes cantidades de linfocitos T activados junto a los bronquios (Bentley et al. 1991; Frew et al. 1995). Se ha visto proliferación de linfocitos en sangre periférica, luego de la incubación con el antígeno específico en asma por cedro rojo occidental (Bentley et al. 1991), asma inducida por níquel y cobalto (Shirakawa et al. 1990) y asma debida a sales de

platino (Raulf-Heimsoth et al. 2000). Se ha encontrado aumento en el número de células CD8+ y eosinófilos en sangre, de pacientes con asma inducida por isocianato durante una reacción asmática tardía (Finotto et al. 1991).

### Mecanismos no-inmunológicos

El asma inducida por irritantes es un ejemplo de asma inducida por mecanismos no-inmunológicos. La amplia denudación del epitelio por exposición a elevados niveles de irritantes resulta en inflamación de la vía aérea y pérdida de factores relajantes derivados del epitelio (Demnati et al. 1995; Newman-Taylor y Yucedsoy 2006). Además, la exposición de terminaciones nerviosas en la mucosa lleva a inflamación neurogénica mientras que la activación no específica de mastocitos lleva a la liberación de mediadores inflamatorios y citocinas (Demnati et al. 1998). El daño epitelial lleva a una marcada remodelación de la vía aérea (Lemière et al. 1997; Lemière et al. 1998); la intensa fibrosis subepitelial es probablemente responsable de la relativa carencia de reversibilidad de la obstrucción al flujo de aire en el asma inducida por irritantes (Gautrin et al. 1994).

En un modelo en ratas, de asma inducida por irritantes, en una sola exposición a 1500 ppm de cloro se encontraron cambios máximos en resistencia de pulmón e hiperreactividad bronquial no específica en los primeros tres días, los cuales persistieron después de una semana (Demnati et al. 1995). Estos cambios correspondieron a los cambios patológicos máximos cuando se encontró denudación epitelial completa. Hubo incremento de los neutrófilos en el lavado broncoalveolar. Los estudios también demostraron que cuando el tejido pulmonar fue expuesto a cloro, se produjo oxidación de las proteínas, asociado con una mayor concentración de 3-nitrotirosina y óxido nítrico cintaza inducible (Martin et al. 2001).

Otros mecanismos no-inmunológicos para asma ocupacional incluyen propiedades farmacológicas de algunos agentes que pueden causar broncoconstricción. Por ejemplo, los diisocianatos son capaces de bloquear receptores beta-2 adrenérgicos (Butcher 1979), y se ha demostrado que el ácido plicático activa complemento (Chan Yeung et al. 1980). También se ha demostrado que los diisocianatos y otros agentes ocupacionales estimulan los nervios sensoriales para liberar sustancia P y otros neuropéptidos que normalmente inactivan estas sustancias (Chitano et al. 1994). Los neuropéptidos afectan una variedad de células en las vías aéreas, resultando en tos, contracción de músculo liso, y producción de mucus (Mapp et al. 1990).

Algunos agentes inducen asma tanto a través de mecanismos inmunológicos como no-inmunológicos. El diisocianato de tolueno (TDI) entra en dicha categoría. Además de sus propiedades farmacológicas, se ha observado que induce asma en algunos individuos que han estado expuestos a altas concentraciones del químico, durante derrames accidentales (Leroyer et al. 1998). Es posible que el daño epitelial que surge del derrame conduzca a una mayor penetración de los diisocianatos en el tejido subepitelial, llevando así a la sensibilización.

## EPIDEMIOLOGÍA

En años recientes se ha logrado estimar la frecuencia del asma ocupacional a través de varios medios: 1) estudios basados en la población general; 2) datos de la práctica médica; 3) programas médico-legales, de registro y vigilancia; 4) estudios transversales y

**Tabla 3.** Riesgo Atribuible de Exposición Ocupacional para Asma, Derivada de Estudios Poblacionales en Países Seleccionados.

PAÍS	RIESGO ATRIBUIBLE (%)	REFERENCIA
<b>Estudios poblacionales</b>		
Canadá	18	43
España	9,20	44,45
Nueva Zelanda	2	46
Finlandia	5	47
Noruega	19	48
Estados Unidos	12,15,18	49-51
Internacional		52
Mediana (intervalo)	13,5 (2-20)	
<b>Datos obtenidos de práctica médica</b>		
Canadá	7	54
Japón	9	55
Singapur	33	56
Suecia	11	57
Reino Unido	2	58
Estados Unidos	14,21	59,60
Zambia	6	61
Mediana (intervalo)	11 (2-33)	

longitudinales en lugares de trabajo de alto riesgo. La proporción de asma asociada con exposición ocupacional se expresa a menudo como el riesgo atribuible (RA) de la ocupación en el asma (Blanc y Toren 1999). El RA se calcula de la siguiente manera:

$RA = [Pe (RR-1)/RR]$  en que Pe = prevalencia de exposición en casos de asma;  
RR = riesgo relativo.

Hay muy pocos datos sobre el RA de exposición ocupacional para asma de inicio de adultos en la población china o en otras economías en desarrollo. Cualquier dato publicado de estos países ha sido incluido en el siguiente análisis. Un meta-análisis reciente ha demostrado que el riesgo de asma, atribuible al lugar de trabajo, es del 9% (Blanc y Toren 1999).

### Estudios basados en la población

En años recientes se han llevado a cabo varios estudios grandes de asma, basados en población general, incluyendo alguna información sobre ocupación (Tabla 3) (Blanc 1987; Bakke et al. 1991; Kogevinas et al. 1996; Blanc et al. 1996; Fishwick et al. 1997; Forastiere et al. 1998; Monso et al. 1998; Kogevinas et al. 1999; Jonson et al. 2000; Karjalainen et al. 2000). Dentro de ellos, destacan los aportes del Estudio de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea (Burney et al. 1994). Tales estudios basados en la comunidad han producido estimaciones de RA de exposición en el lugar de trabajo, en la etiología del asma (Tabla 3). El estudio internacional, que incluyó varios países europeos, los EE.UU., Nueva Zelanda y Australia, informó el riesgo del asma de inicio en adulto atribuible a exposición en el lugar de trabajo de 7% (Kogevinas et al. 1999). La principal limitación de los estudios de la población es la carencia de confirmación de asma ocupacional por medios objetivos. Además, puede haber error de clasificación ya que los derrames de irritantes pueden ocurrir en lugares de trabajo no considerados entre las industrias de alto riesgo. Sin embargo, los estudios basados en población general tienen la ventaja de incluir sujetos que habían abandonado el lugar de trabajo después de desarrollar asma ocupacional.

**Tabla 4.**  
Riesgo Atribuible Estimado Basado en Datos Médico-Legales, de Vigilancia o Registro en Países Seleccionados.

País	Incidencia	RD Extrapolado (%)	Referencia
<b>Fuente Médico-legal</b>			
Suecia	8	8	62
Alemania	5,1	5	63
<b>Sistemas de Vigilancia o Registro</b>			
Canada, BC	9,2	9	64
Canada, Quebec	6,3	6	65
Reino Unido, SWORD	2,1, 3,7	2, 4	66
Reino Unido SHIELD	3,7, 4,3	4, 4	67
Estados Unidos, California	2,5	3	68
Estados Unidos, Michigan	2,9	3	69
Finlandia	14	14	70
Sudáfrica	1,75	2	71
Francia	2,57	3	72
Mediana (intervalo)		5 (2-17)	

#### Datos de práctica médica

Las prácticas médicas son otra fuente de información útil acerca de la frecuencia de asma ocupacional (Kobayashi 1980; Syabbalo 1991; Timmer y Rosenman 1993; Ng et al. 1994; Meredith y Nordman 1996; Milton et al. 1998; Tores et al. 2000; Tarlo et al. 2000) (Tabla 3). Existe una considerable variación de país en país y la mediana del RA al trabajo para el asma es de 9%.

#### Datos médico-legales, registro y vigilancia

Hay proyectos centinela de casos voluntariamente informados por médicos especializados (Mitchell y Gandevia 1971; Gannon 1993; Contreras et al. 1994; Meredith y McDonald 1994; Toren 1996; Provencher et al. 1997; Rosenman et al. 1997; Baur et al. 1998a; Karjalainen et al. 1998; Reinisch et al. 1998; Esterhuizen et al. 2001; Kopferschmitt-Kubler et al. 2002) (Tabla 4). La mediana del RA al trabajo para asma es de 5% con considerable variación de país en país. Con la excepción del proyecto de Vigilancia de Desórdenes Respiratorios Ocupacionales en el Reino Unido (en inglés: SWORD) (Gannon 1993; Reinisch et al. 1998) y el programa SENSOR en seis de los estados pertenecientes a Estados Unidos (Rosenman et al. 1997; Karjalainen et al. 1998), la mayoría de los proyectos han estado en existencia por un corto tiempo. El proyecto SWORD ha demostrado una incidencia estable de asma ocupacional en el Reino Unido con algunos cambios en los agentes causales (aumento en el número de casos entre las enfermeras, trabajadores de la construcción y minería, y tal vez panaderos, con una disminución entre los peluqueros y tal vez técnicos de laboratorio (Gannon 1993; Reinisch et al. 1998). El asma inducida por irritantes representa el 13,8% de todos los casos de asma ocupacional reportados en los cuatro estados incluidos en el proyecto SENSOR para los años 1993-1995 (Rosenman et al. 1997). La información obtenida sobre una base voluntaria puede ya sea subestimar (no todos los casos son reportados y pocos médicos participan) o sobreestimar (los diagnósticos no son frecuentemente fundamentados por confirmación objetiva) la verdadera frecuencia de la enfermedad.

Los datos basados en agencias médico-legales o juntas de compensación normalmente subestiman la verdadera incidencia del asma ocupacional dado que algunos trabajadores no están cubiertos por programas de seguros o pueden no querer postular a tales agencias porque la compensación por asma ocupacional es aún insatisfactoria en la mayoría de los países.

**Tabla 5.**  
Estudios Seleccionados de Prevalencia de Asma Ocupacional en Industrias Específicas.

Exposición / Industria	País	No estudiado	Prevalencia de asma relacionada con el trabajo (%)	Referencia
<b>Agentes de elevado peso molecular</b>				
Enzimas / Detergente	Australia	98	50	73
Procesamiento del cangrejo de la nieve	Canadá	303	21	74
Animal de laboratorio	Reino Unido	141	10	75
Animal de laboratorio	Estados Unidos	399	8	76
Animal de laboratorio	Reino Unido	238	7	77
Panadería	Reino Unido	264	6	78
Panadería	Sudáfrica	517	11	79
Polvo de grano	Sudáfrica	582	23-25	80
Látex	Bélgica	289	2	81
Látex	Sudáfrica	717	9	82
<b>Agentes de bajo peso molecular</b>				
Polvo de madera de cedro rojo occidental (ácido plicático)	Japón	1320	3.4	83
Polvo de madera de cedro rojo occidental	Canadá	652	4	84
Polvo de madera de cedro blanco oriental	Canadá	42	7	85
Polvo de madera de cedro rojo occidental	Canadá	342	8	86
Colofón	Reino Unido	924	22	87
Tolueno diisocianato	Estados Unidos	112	8.3	88
Azodicarbonamida	Reino Unido	151	19	89
Empresa farmacéutica	Canadá	51	9	90
Platino	Reino Unido	91	54	91
Vanadio	Sudáfrica	1440	7	92

#### Estudios basados en la fuerza laboral

Los estudios transversales basados en la fuerza de trabajo son la fuente más común de estimación de frecuencia en lugares de trabajo en riesgo. La Tabla 5 muestra algunos de los resultados de estudios de prevalencia de diversas industrias (Ishizaki et al. 1973; Butcher et al. 1977; Burge et al. 1979; Gross 1980; Slovak y Hill 1981; Slovak 1981; Cartier et al. 1984; Chan Yeung et al. 1984; Yach et al. 1985; Vedal et al. 1986; Malo y Cartier 1988; Venables et al. 1989; Malo et al. 1994; Cullinan et al. 1994a; Cullinan et al. 1994b; Vandenplas et al. 1995; Irsigler et al. 1999; Potter et al. 2001; Jeebhay et al. 2005). Hay grandes diferencias en las prevalencias de AO para agentes específicos, debido al uso de diferentes métodos para documentar casos (cuestionarios, pruebas de función pulmonar, test dermatológicos). Sin embargo, es altamente probable que diferentes agentes tengan diferente potencial de sensibilización y ello en parte explique las diferencias en las tasas de prevalencia en distintos lugares de trabajo.

#### Estudios prospectivos

Los estudios prospectivos, especialmente si la observación se inicia al comienzo del ingreso en la ocupación, dan una estimación más exacta de la incidencia de la enfermedad y marcadores de riesgo aunque son estudios más caros y complejos de realizar. Muy pocos de tales estudios se han realizado. Se realizó un estudio de seguimiento en 769 panaderos aprendices (expuestos a la harina y otros aditivos), técnicos en salud animal (caspa, orina y deyecciones de animales) e higienistas ambientales (látex) desde el inicio de la expo-

sición y hasta cuatro años. El riesgo de sensibilización durante el programa de capacitación fue mayor para los aprendices expuestos a alérgenos derivados de animales que para aquéllos expuestos a harina y látex (Gautrin et al. 2001a). La tasa de sensibilización por años-persona fue de 7,9% para aprendices de técnicos en animales, 4,2% para alumnos de panadería y 2,5% para alumnos higienistas dentales (Gautrin et al. 2001a).

En los aprendices de técnicos en salud animal, la tasa de sensibilización a los animales fue mayor en los dos primeros años de capacitación (10,3% y 10,7% para los años 1 y 2, respectivamente) que en los segundos dos años; la rinoconjuntivitis relacionada con el trabajo también fue más frecuente en los dos primeros años de capacitación (12,5% y 13,9% para los años 1 y 2, respectivamente), mientras que la probable asma ocupacional tomó más tiempo aparecer, con la incidencia máxima de 3,2% y 2,5% en los años 2 y 3 respectivamente (Archambault et al. 2001). En aprendices expuestos a látex, las incidencias acumulativas para sensibilización de la piel, probable rinoconjuntivitis ocupacional y asma ocupacional al látex fueron 6,4%, 1,8% y 4,5%, respectivamente (Gautrin et al. 2000). En pasteleros aprendices, los síntomas de rinoconjuntivitis relacionada con el trabajo fueron comunes (16,1% de los sujetos; 13,1 por 100 personas-años) (Gautrin et al. 2001b).

Así debería sospecharse que la ocupación es la causa de asma en uno de 10 a 20 sujetos asmáticos de inicio adulto. Se debería llevar a cabo pruebas objetivas en aquellos individuos para confirmar o excluir el diagnóstico.

## FACTORES DE RIESGO

### Exposición

La exposición al agente causal es el factor de riesgo único más importante para el asma ocupacional. Los avances en la metodología y uso de muestreo personal han mejorado la evaluación del ambiente de trabajo (Lesage y Perrault 2006; Swanson y Heederick 2006). El uso de técnicas inmunológicas ha permitido la medición de bajas concentraciones de alérgenos de elevado peso molecular en el lugar de trabajo. Las relaciones de respuesta a la dosis entre la exposición y sensibilización y/o asma han sido documentadas para los siguientes agentes: harina,  $\alpha$ -amilasa fúngica, látex de caucho natural, caspa de vaca, orina de ratas, polvo de aserrín de cedro rojo occidental, diisocianato, y anhídridos ácidos (Baur et al. 1998b). Para estos alérgenos, el establecimiento de concentraciones permisibles puede ser posible. Sin embargo, aún hay muchos asuntos que resolver. ¿Deberían estas concentraciones permisibles estar basadas en una prevalencia significativamente mayor de sensibilización o en la prevalencia o incidencia de asma ocupacional? ¿Se deberían emplear promedios ponderados por tiempo o límites de exposición de corto plazo?. La metodología para cuantificar muchos agentes diferentes no ha sido estandarizada aún. Con diferentes condiciones laborales, el nivel de exposición en los individuos varía. Otros aspectos a considerar incluyen exposiciones mixtas, interacción con susceptibilidad genética, atopia y hábito de fumar.

En el asma inducida por irritantes, se determinó que la declinación en la función pulmonar con el tiempo y el grado de hiperreactividad bronquial están relacionados con la cantidad de exposiciones resultantes en síntomas y la severidad de los síntomas (Gautrin et al. 1999).

## Factores del huésped

### Atopia

Aunque el nivel de exposición es un factor esencial para el desarrollo del asma ocupacional, dado el mismo nivel de exposición solamente una pequeña proporción desarrolló sensibilización o asma ocupacional. Se han sugerido varios factores de susceptibilidad del huésped. Para agentes de elevado peso molecular, se ha encontrado consistentemente que la atopia está asociada con el desarrollo del asma ocupacional. Para el asma inducida por irritantes, hay también alguna evidencia que sugiere que los sujetos atópicos pueden estar en mayor riesgo, pero las conclusiones tendrán que ser confirmadas (Brooks et al. 1998).

### Tabaquismo

En trabajadores expuestos a animales de laboratorio (Venables et al. 1988) y anhídrido tetracloroftálico (Venables et al. 1985) existe una interacción entre la atopia y el hábito de fumar: los fumadores atópicos tenían la más elevada prevalencia mientras que los no-fumadores no-atópicos tenían la prevalencia más baja de sensibilización. Entre los trabajadores de refinería de platino, el hábito de fumar, no la atopia, es el factor de riesgo más importante para la sensibilización (Venables et al. 1989). En trabajadores de enzima detergente, el fumar no estaba asociado con un aumento de síntomas asmáticos relacionados con el trabajo (Mitchell y Gandevia et al. 1971). Fumar cigarrillos no tiene influencia en la sensibilización y asma debida a compuestos de bajo peso molecular como en el asma inducida por diisocianato (Paggiaro et al. 1984) y asma de cedro rojo (Chan Yeung et al. 1982).

### Predisposición genética

La susceptibilidad genética al desarrollo de asma ocupacional no es diferente del asma no ocupacional especialmente para los agentes de elevado peso molecular donde la atopia es un importante factor determinante para la sensibilización.

Las asociaciones entre diversos antígenos Clase II HLA y asma ocupacional han sido informados para los siguientes grupos de trabajo: trabajadores de refinería de platino (Cartier et al. 1989), trabajadores de laboratorio de animales (Low et al. 1988), trabajadores expuestos a diisocianatos (Kerwin et al. 1993; Bignon et al. 1994; Fabbri et al. 1995; Rihs et al. 1997; Mapp et al. 2000a), trabajadores de aserradero de cedro rojo occidental (Horne et al. 2000) y trabajadores expuestos a anhídrido trimelítico (Young et al. 1995). En estos estudios, la presencia de ciertos antígenos HLA clase II puede predisponer o proteger a los individuos del desarrollo de sensibilización o asma. Un estudio reciente demostró que el polimorfismo de GSTP1 está asociado con asma inducida por diisocianato (Mapp et al. 2000b). A medida que se describan nuevos patrones genéticos asociados a AO, más información estará disponible en esta área.

## DIAGNÓSTICO

Cualquier paciente con un historial sugerente de asma (uno o más síntomas de tos episódica, respiración sibilante, sensación de presión torácica retroesternal y disnea), que comience durante la vida laboral, debería ser considerado sospechoso de posible relación con el trabajo. La sospecha debería aumentar si estos síntomas son peores en el trabajo, o en las noches después del trabajo, y mejoran durante los fines de semana o feriados lejos del lugar de trabajo,

especialmente si la descripción del trabajo incluye exposición a agentes que pueden ser alérgicos o sensibilizadores respiratorios químicos.

Aunque, en muchos casos el paciente puede no estar consciente de las exposiciones químicas exactas en el trabajo, se pueden solicitar cartillas con datos de seguridad de materiales del lugar de trabajo que pueden ser de ayuda para aclarar la presencia de un sensibilizador en el lugar de trabajo. Estas cartillas deberían ser solicitadas para todos los agentes empleados en el lugar de trabajo. Estas cartillas pueden ser muy útiles para evaluar posible exposición, pero pueden ser incompletas, ya que las agencias normativas solamente exigen a las industrias que detallen componentes peligrosos conocidos de un compuesto si están presentes en cantidades superiores al 1%. Además, cada año se describen nuevos sensibilizadores y puede que los fabricantes no estén enterados de la nueva información.

El diagnóstico de asma inducida por irritantes o RADS depende en gran medida de la historia de la exposición, e inicio asociado de síntomas, conclusiones objetivas de hiperreactividad bronquial no específica para apoyar un diagnóstico de asma, y la falta de evidencia de enfermedad respiratoria crónica previa. El resto de esta sección que aborda el diagnóstico se concentrará en el asma ocupacional debida a un sensibilizador respiratorio.

Un historial compatible con asma ocupacional es una herramienta de diagnóstico sensible (96%), pero tiene baja especificidad (25%) (Malo et al. 1991). Por lo tanto, es necesaria la confirmación objetiva del diagnóstico. El diagnóstico diferencial incluye asma preexistente agravada por exposiciones a irritantes no específicos en el trabajo, y causas no-asmáticas (tal como rinitis con goteo postnasal, bronquitis aguda o crónica, reflujo gastro-esofágico, o asma cardíaca).

Dado que cada investigación utilizada para asma ocupacional puede tener falsas respuestas positivas o falsas respuestas negativas, es aconsejable combinar tantas investigaciones como sea factible en un paciente individual.

### Diagnóstico de asma

La presencia de obstrucción de flujo de aire reversible es diagnóstico de asma. Cuando no hay evidencia de obstrucción de flujo de aire, se debería realizar una prueba de histamina o metacolina, empleando un protocolo estándar, para demostrar la presencia de hiperreactividad bronquial no específica. La ausencia de hiperreactividad bronquial no específica no excluye el asma ocupacional si el test se realiza cuando el paciente está fuera del trabajo y libre de síntomas. Sin embargo, ya sean normales o anormales, esos resultados pueden servir como una referencia para comparar con una espirometría y/o prueba de metacolina o histamina que se haga después que el paciente regrese al trabajo, preferentemente hacia el final de una semana de trabajo típica y dentro de 24 horas de presentados los síntomas. Si la prueba de provocación bronquial es negativa en este momento, un diagnóstico de asma ocupacional está virtualmente excluido.

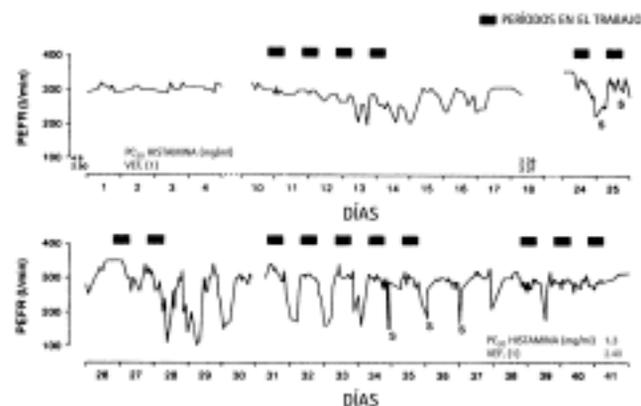
### Establecimiento de relación laboral

#### Monitoreo seriado de flujo espiratorio máximo (PEF)

El monitoreo en serie de PEF cuando el paciente está dentro y fuera del trabajo es un método útil para establecer una relación entre trabajo y asma (Burge et al. 2006) (Figura 2). El monitoreo de flujo espiratorio máximo requiere una cuidadosa instrucción del paciente en el uso correcto del medidor de flujo. El uso sugerido es tres veces

Figura 2.

Monitoreo seriado de flujo espiratorio máximo en un paciente con asma por cedro blanco oriental que muestra cambios en el PEF durante períodos en el trabajo y períodos fuera del trabajo, asociados con una reducción progresiva en PC20 después de 2 semanas de trabajo (reproducido con permiso del Capítulo 9, Evaluación Fisiológica. En: Asma en el lugar de trabajo; Burge et al. 2006).



en cada ocasión y al menos cuatro veces al día, en días laborales y días fuera del trabajo, a la vez que también se registran los síntomas y uso de medicamentos. Los medicamentos, excluidos los broncodilatadores necesarios, deberían mantenerse en una dosis estable durante este tiempo, suficiente para controlar, pero no suprimir completamente los síntomas. Se ha demostrado que los pacientes tienen mala adherencia al seguimiento flujométrico, especialmente cuando se les pide registrar valores seis veces al día (Malo et al. 1993). Si el paciente mantiene un registro que tiene suficiente información a lo largo de varias semanas en el trabajo y durante un período de vacaciones, y si el registro muestra un claro patrón para apoyar o refutar asma relacionada con el trabajo, entonces se ha demostrado que la sensibilidad y especificidad son altas comparadas con Prueba de Provocación Bronquial Específicos (PPBE) para asma ocupacional. Los medidores electrónicos de flujo máximo o espirómetros portátiles dan información más objetiva en cuanto al cumplimiento, pero sus costos actuales limitan su uso práctico. No hay criterios uniformemente aceptados para la interpretación de registros de flujo espiratorio máximo. Se han hecho intentos para desarrollar criterios objetivos; sin embargo, la interpretación cualitativa de la gráfica del seguimiento por un médico experimentado tiene una fuerte correlación con el análisis cuantitativo (Burge et al. 1999).

Al interpretar cambios en el flujo espiratorio máximo y prueba de metacolina o histamina durante las semanas laborales comparado con semanas fuera del trabajo, se deberían considerar la existencia de factores confundentes. Estos incluyen el uso de medicamentos, infecciones virales respiratorias intercurrentes dentro de las seis semanas precedentes, y exposiciones a alérgenos relevantes no ocupacionales. Existen varias guías publicadas donde se pueden encontrar los detalles para la realización de monitoreo seriado de flujo espiratorio máximo (Chan Yeung 1995; Moscato et al. 1995; Tarlo et al. 1998).

#### Monitoreo seriado de HBNE

Si un paciente está trabajando cuando es evaluado por primera vez, y si una prueba de metacolina o histamina en ese momento

confirma la presencia de HBNE, la repetición del test después de un período de vacaciones de 10-14 días es útil para evaluar de manera objetiva los cambios en la respuesta. Un mejoramiento significativo apoyaría un diagnóstico de asma ocupacional a menos que el cambio se deba a tratamiento con corticosteroides. Dependiendo del laboratorio específico de función pulmonar, se considera significativo un incremento mínimo de tres veces la PC20, mientras está fuera del trabajo. Algunos pacientes con asma ocupacional pueden requerir un período más largo lejos de la exposición antes de que se produzca una mejora significativa.

### Prueba de Provocación Bronquial Específica (PPBE)

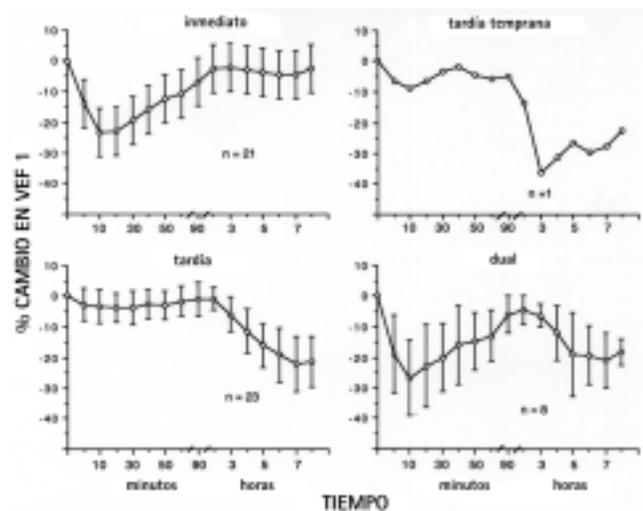
Las PPBE se realizan en relativamente pocos centros. Detalles de cómo realizar esta prueba han sido publicados en otras partes (Vandenplas et al. 2006). La PPBE debería ser realizada en ambientes de hospital por médicos con experiencia. Debería disponerse de facilidades para el tratamiento de una crisis de asma. Se ha demostrado que una PPBE positiva a alérgenos ocupacionales de elevado peso molecular en un determinado paciente sensibilizado se relaciona con la dosis total entregada más que solamente con la concentración o duración de la exposición (Vandenplas et al. 2001). En tales pruebas puede emplearse un aumento progresivo en la duración de la exposición más que un aumento progresivo en la concentración, lo que teóricamente debería incrementar la seguridad del test. Aunque aún se le considera el estándar de oro para el diagnóstico de asma ocupacional, existen potenciales respuestas falsas positivas y falsas negativas para PPBE (Vandenplas y Malo 1997). Una respuesta falso negativo puede ocurrir si se usa el agente equivocado o si las condiciones de exposición no son comparables a aquéllas del lugar de trabajo. Por ejemplo, algunos pacientes pueden ser sensibilizados al diisocianato de tolueno (TDI), pero no difenilmetano diisocianato (MDI); algunos a un prepolímero, pero no a un monómero de diisocianato, y algunos a un isómero específico, por ejemplo, 2,4, TDI pero no 2,6, TDI. El MDI es deficientemente volátil y por lo tanto necesita ser calentado para generar exposición respiratoria durante la PPBE. Después de un prolongado período alejado de la exposición la sensibilidad puede perderse o puede haber una necesidad de múltiples días de re-exposición a diisocianatos antes de que ocurran cambios medibles en flujo máximo, espirometría o prueba de metacolina/histamina.

La PPBE induce varios tipos de reacciones asmáticas (Pepys y Hutchcroft et al. 1975). La reacción asmática inmediata se desarrolla luego de pocos minutos de la prueba y termina en una hora u hora y media. La reacción asmática tardía ocurre aproximadamente cuatro a seis horas después del test y normalmente dura hasta 24 horas. Algunos pacientes pueden desarrollar una reacción tardía que ocurre dentro de dos horas luego de la prueba. La reacción asmática bifásica o dual es una combinación de reacción inmediata y tardía con remisión entre ellas (Figura 3). Sin embargo, si la reacción inmediata es severa y prolongada, las dos reacciones se combinan llevando a una reacción continua.

La PPBE puede ser útil en las siguientes circunstancias: cuando el diagnóstico de asma ocupacional permanece en duda a pesar de otras investigaciones; si no se pudieron realizar otras investigaciones; o en un escenario donde un paciente claramente tiene asma ocupacional, pero es necesario para su gestión confirmar cuál es el agente responsable por su asma en el trabajo. Estas pruebas requieren condiciones especiales que están disponibles solamente en centros especializados, consumen tiempo y son

Figura 3.

Patrones de reacción bronquial después de PPBE que muestra a) reacción asmática inmediata que ocurre dentro de unos pocos minutos de la prueba; b) reacción asmática tardía temprana que ocurre dentro de 3 horas después del desafío; c) reacción asmática tardía que ocurre varias horas después de la prueba y que dura varias horas; y d) reacción asmática dual o bifásica con un componente inmediato, recuperación espontánea seguida por un componente tardío después de la prueba (reproducido con permiso del Capítulo 10, Pruebas de Provocación Bronquial Ocupacional en: Asma en el lugar de trabajo; Vadenplas et al. 2006).



costosas. Es necesario el apoyo del higienista ocupacional para generar y mantener niveles apropiados de exposición del sensibilizador sospechoso. Durante la PPBE, los niveles del agente de exposición deberían ser monitoreados permanentemente, dado que los niveles excesivos de algunos agentes pueden actuar como irritantes y pueden incluso sensibilizar a un paciente no previamente sensible.

### Pruebas inmunológicas

Las pruebas inmunológicas para demostrar anticuerpos IgE a un alérgeno de elevado peso molecular pueden ser útiles para confirmar la sensibilización inmunológica, pero con frecuencia están limitados por la carencia de reactivos para pruebas cutáneas estandarizados o comercialmente disponibles (Lemiére et al. 2006). Se ha descubierto que una preparación comercial para prueba cutánea tipo prick test, de látex de caucho natural en dos diferentes diluciones tiene una sensibilidad y especificidad entre 95% y 100% con relación a una historia de síntomas de alergia al látex (combinado con test de provocación con guante) (Hamilton y Adkinson 1998). Una prueba cutánea positiva apoya el diagnóstico de asma ocupacional si está asociado con cambios en la función pulmonar.

El valor predictivo de medición in-vitro de anticuerpos IGE de suero está ilustrado por un estudio que evalúa los anticuerpos IGE al anhídrido trimelítico empleando métodos ELISA (Grammer et al. 1998). Nueve de 16 trabajadores expuestos con anticuerpos IgE específicos o bien tenían asma o la desarrollaron dentro de 5 años de seguimiento contra uno de 165 individuos sin estos anticuerpos. Un valor predictivo similar para anticuerpos IGE específicos se encontró para enfermedad respiratoria inmunológica.

## MANEJO

Un diagnóstico de certeza es esencial para un adecuado manejo del asma ocupacional. Una vez que se ha establecido el diagnóstico, el trabajador deber ser retirado de la exposición dado que se ha demostrado que la remoción temprana está asociada con un buen pronóstico (Becklake et al. 2006). La temprana introducción de esteroides inhalatorios al tratamiento puede acelerar el mejoramiento de la hiperreactividad bronquial no específica (Malo et al. 1996). En general, la continuación de la exposición conduce a un deterioro del asma, a pesar del uso de dispositivos de protección (Coté et al. 1990; Obase et al. 2000) o tratamiento con esteroides inhalatorios (Malo et al. 1996). En algunos casos (por ejemplo pintores que trabajan con aerosol expuestos a isocianatos en cabinas de atomizado solamente), puede considerarse el uso de máscaras que cubren toda la cara, siempre que exista una evidencia convincente de que los trabajadores no están expuestos indirectamente al agente. Los trabajadores que optaron por permanecer en la industria deberían ser examinados regularmente para determinar si hay un empeoramiento de los síntomas; ellos deberían ser retirados de la exposición si ello ocurre. La remoción de un trabajador de la exposición debería ser acompañada por un adecuado programa de rehabilitación.

## PREVENCIÓN

Se deberían implementar programas de prevención primaria en los lugares de trabajo con elevado riesgo de asma ocupacional. La reducción de la exposición empleando métodos, como se analizó anteriormente, es la manera más efectiva de prevenir el desarrollo de asma ocupacional. Se ha propuesto el examen previo al empleo para excluir sujetos susceptibles. Debido al bajo valor predictivo de la atopía para el desarrollo de rinoconjuntivitis y asma y debido que casi un 50% de los adultos jóvenes son atópicos, los sujetos atópicos no deberían ser excluidos de los lugares de trabajo de alto riesgo. Es preferible advertir a los individuos susceptibles de su mayor riesgo para desarrollar asma en vez de excluirlos. Dado que el fumar puede predisponer a un individuo al desarrollo de la sensi-

bilización, dicho hábito debería ser desincentivado en todos los lugares de trabajo.

La prevención secundaria apunta a identificar individuos con enfermedad temprana y retirarlos de la exposición. La eficacia y costo de los programas de prevención en industrias de elevado riesgo debería ser evaluada también. Un programa de vigilancia realizado en Ontario que realizó en conjunto reducción de concentraciones de isocianato en el lugar de trabajo y exámenes médicos, logró un diagnóstico temprano y remoción temprana de la exposición de sujetos con asma ocupacional debida a isocianatos. Como resultado de ese programa, los sujetos con asma inducida por isocianato tuvieron mejor pronóstico, comparado con sujetos con asma ocupacional debida a otras causas (Tarlo et al. 1997a; Tarlo et al. 1997b). En un estudio de casos control anidado, que incluyó a 14 sujetos con AO debida a sales de platino, Merget y colaboradores demostraron que todos los sujetos mejoraron o revirtieron el resultado de pruebas cutáneas (prick test) mientras los síntomas mejoraron en 10 trabajadores, aunque el nivel de HBNE permaneció sin alteraciones después de que fueron transferidos a departamentos en los cuales no había exposición (Mergert et al. 2001).

## CONCLUSIÓN

Se han hecho considerables avances en el campo de la AO a través de la identificación de nuevos agentes, estimación más exacta de la frecuencia de la condición, mejores métodos de diagnóstico y mayor conocimiento de la fisiopatología e historia natural de la enfermedad. Sin embargo, todavía queda mucho trabajo por hacer, especialmente en la prevención primaria de la enfermedad. Aunque la reducción de la exposición en industrias de alto riesgo sigue siendo la herramienta más importante de prevención primaria, la capacidad para seleccionar potenciales agentes químicos alérgicos antes de su introducción en la industria será un gran paso hacia adelante. Los avances en la genética molecular pueden llevar a la identificación de individuos susceptibles, pero aún quedan por debatir asuntos éticos. Mientras tanto, se recomiendan los programas de vigilancia de higiene industrial y de vigilancia médica para la prevención de asma ocupacional en industrias de elevado riesgo.

## REFERENCIAS

- Agius RM. 2000. Why are some low-molecular-weight agents asthmagenic? *Occup Med: State of the Art Reviews*. 15: 369-384.
- Agius RM, Nee J, McGovern B, Robertson A. 1991. Structure activity hypothesis in occupational asthma caused by low molecular weight substances. *Ann Occup Hyg*. 35: 129-37.
- Archambault S, Malo JL, Infante-Rivard C, Ghezzi H, Gautrin D. 2001. Incidence of sensitization, symptoms and probable occupational rhinoconjunctivitis and asthma in apprentices starting exposure to latex. *J Allergy Clin Immunol*. 107: 921-923.
- Bakke P, Eide GE, Hanao R, Gulsik A. 1991. Occupational dust or gas exposure and the prevalences of respiratory symptoms and asthma in the general population. *Eur Respir J*. 4: 273-278.
- Baur X, Degens P, Weber K. 1998a. Occupational obstructive airway diseases in Germany. *Am J Ind Med*. 33: 454-462.
- Baur X, Chen Z, Liebers V. 1998b. Exposure-response relationships of occupational inhalative allergens. *Clin Exp Allergy*. 28: 537-544.
- Becklake M, Malo JL, Chan-Yeung M. 2006. Epidemiological approaches in occupational asthma. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, eds. *Asthma in the Workplace*. 3rd edition. New York: Taylor and Francis Group. p. 37-86.
- Bentley AM, Maestrelli P, Fabbri LM, Menz G, Storz C, Bradley B et al. 1991. Immunochemistry of the bronchial mucosa in occupational, intrinsic and extrinsic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 87: 246.
- Bigon JS, Aron Y, LYJu, Kopferschmitt MC, Garnier R, Mapp C et al. 1994. HLA class II alleles in isocyanate-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 149: 71-75.
- Bernstein IL, Bernstein DI, Chan-Yeung M, Malo JL. 2006. Definition and classification of asthma. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI eds. *Asthma in the Workplace*. 3rd ed. New York: Taylor and Francis Group. p.1-9.

- Blanc PD, Toren K. 1999. How much asthma can be attributed to occupational factors? *Am J Med.* 107: 580-587.
- Blanc PD, Cisternas M, Smith S, Yelin E. 1996. Occupational asthma in a community-based survey of adult asthma. *Chest.* 109: 56-57.
- Blanc P. Occupational asthma in a national disability survey. *Chest* 1987;92: 613-617.
- Boulet LP, Boutet M, Laviolette M, Dugas M, Milot J, Leblanc C et al. 1994. Airway inflammation after removal from the causal agent in occupational asthma due to high and low molecular weight agents. *Eur Respir J.* 7: 1567-1575.
- Brooks SM, Hammad Y, Richards I, Giovinco-Barbas J, Jenkins K. 1998. The spectrum of irritant-induced asthma. *Chest.* 113: 42-49.
- Burge PS, Moscato G, Johnson A, Chan-Yeung M. 2006. Physiologic assessment: Serial measurements of lung function. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI. *Asthma in the workplace.* 3rd ed. New York: Taylor and Francis Group. p. 199-226.
- Burney PGJ, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. 1994. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J.* 7: 954-960.
- Burge PS, Pantin CFA, Newton DT, Gannon PFG, Bright P, Belcher J et al. 1999. Development of an expert system for the interpretation of serial peak expiratory flow measurements in the diagnosis of occupational asthma. *Occup Environ Med.* 56:758-764.
- Burge PS, Perks W, O'Brien IM, Hawkins R, Green M. 1979. Occupational asthma in an electronics factory. *Thorax.* 34: 13-18.
- Butcher BT. 1979. Inhalation challenge testing with toluene diisocyanate. *J Allergy Clin Immunol.* 64: 655-7.
- Butcher BT, Jones RN, O'Neil CE, Glindmeyer HW, Diem JE, Dharmarajan V et al. 1977. Longitudinal study of workers employed in the manufacture of toluene-diisocyanate. *Am.Rev.Respir.Dis.* 116: 411-21.
- Cartier A, Grammer L, Malo JL, Lagier F, Ghezzi H, Harris K et al. 1989. Specific serum antibodies against isocyanates: association with occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 84: 507-14.
- Cartier A, Malo JL, Forest F, Lafrance M, Pineau L, St-Aubin J-J et al. 1984. Occupational asthma in snow crab-processing workers. *J Allergy Clin Immunol.* 74: 261-9.
- Chan-Yeung M. 1995. Consensus document: Assessment of asthma in the workplace. *Chest.* 108: 1084-1117.
- Chan-Yeung M, Vedal S, Kus J, Maclean L, Enarson D, Tse KS. 1984. Symptoms, pulmonary function, and bronchial hyperreactivity in Western Red Cedar workers compared with those in office workers. *Am Rev Respir Dis.* 130: 1038-1041.
- Chan-Yeung M, Lam S, Koerner S. 1982. Clinical features and natural history of occupational asthma due to western red cedar (*Thuja plicata*). *Am J Med.* 72: 411-5.
- Chan-Yeung M, Giclas PC, Henson PM. 1980. Activation of complement by plicatic acid, the chemical compound responsible for asthma due to western red cedar (*Thuja plicata*). *J Allergy Clin Immunol.* 65: 333-7.
- Chitano P, Blasi P D, Lucchini RE, Calabro F, Saetta M, Maestrelli P et al. 1994. The effects of toluene diisocyanate and of capsaicin on human bronchial smooth muscle in vitro. *Eur J Pharmacol.* 270: 167-173.
- Christiani DC, Malo JL. 2006. Upper airways involvement. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, eds. *Asthma in the Workplace.* 3rd edition. New York: Taylor and Francis Group. p. 785-797.
- Contreras GR, Rosseau R, Chan-Yeung M. 1994. Occupational respiratory disease in British Columbia, Canada in 1991. *Occup Environ Med.* 51: 710-712.
- Côté J, Kennedy S, Chan-Yeung M. 1990. Outcome of patients with cedar asthma with continuous exposure. *Am Rev Respir Dis.* 141: 373-6.
- Cullinan P, Lowson D, Nieuwenhuijsen MJ, Gordon S, Tee RD, Venables KM et al. 1994a. Work-related symptoms, sensitisation, and estimated exposure in workers not previously exposed to laboratory rats. *Occup Environ Med.* 51:589-592.
- Cullinan P, Lowson D, Nieuwenhuijsen MJ, Sandiford C, Tee RD, Venables KM et al. 1994b. Work-related symptoms, sensitisation, and estimated exposure in workers not previously exposed to flour. *Occup Environ Med.* 51: 579-583.
- Demnati R, Fraser R, Ghezzi H, Martin JG, Plaa G, Malo JL. 1998. Time-course of functional and pathological changes after a single high acute inhalation of chlorine in rats. *Eur Respir J.* 11: 922-928.
- Demnati R, Fraser R, Plaa G, Malo JL. 1995. Histopathological effects of acute exposure to chlorine gas on Sprague-Dawley rat lungs. *J Environ Path, Toxicol Oncolo.* 14: 15-19.
- Esterhuizen TM, Hnizdo E, Rees D. 2001. Occurrence and causes of occupational asthma in South Africa – results from SORDA's occupational asthma registry, 1997-1999. *SAMJ.* 91: 509-513.
- Fabbri LM, Mapp CE, Balboni A, Baricordi R. 1995. HLA Class II molecules and asthma induced by toluene diisocyanate. *Int Arch Allergy Immunol.* 107: 400-401.
- Fabbri LM, Danieli D, Crescioli S, Bevilacqua P, Meli S, Saetta M et al. 1988. Fatal asthma in a subject sensitized to toluene diisocyanate. *Am Rev Respir Dis.* 137: 1494-8.
- Finotto S, Fabbri LM, Rado V, Mapp CE, Maestrelli P. 1991. Increase in numbers of CD8 positive lymphocytes and eosinophils in peripheral blood of subjects with late asthmatic reactions induced by toluene diisocyanate. *Br J Ind Med.* 48: 116-121.
- Fishwick D, Pearce N, D'Souza W, Lewis S, Town I, Armstrong R et al. 1997. Occupational asthma in New Zealanders: a population based study. *Occup Environ Med.* 54: 301-306.
- Forastiere F, Balmes J, Scarinci M, Tager IB. 1998. Occupation, asthma, and chronic respiratory symptoms in a community sample of older women. *Am J Respir Crit Care Med.* 157: 1864-1870.
- Frew AJ, Chan H, Lam S, Chan-Yeung M. 1995. Bronchial inflammation in occupational asthma due to western red cedar. *Am J Respir Crit Care Med.* 151: 340-344.
- Frew A, Chan H, Dryden P, Salari H, Lam S, Chan-Yeung M. 1993. Immunologic studies of the mechanisms of occupational asthma caused by Western red cedar. *J Allergy Clin Immunol.* 92: 466-478.
- Gannon PFG.1993. Sherwood Burge on behalf of the Midland Thoracic Society Research Group. *Brit J Ind Med.* 50: 791-796.
- Gautrin D, Bernstein IL, Brooks S. 2006. Reactive airways dysfunction syndrome and irritant-induced asthma. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, eds. *Asthma in the Workplace.* New York: Taylor and Francis Group. p.581-630.
- Gautrin D, Ghezzi H, Malo JL. 2003. Rhinoconjunctivitis, bronchial responsiveness, and atopy as determinants for incident non-work-related asthma symptoms in apprentices exposed to high-molecular-weight allergens. *Allergy.* 58: 608-15.
- Gautrin D, Infante-Rivard C, Ghezzi H, Malo JL. 2001. Incidence and host determinants of probable occupational asthma in apprentices exposed to laboratory animals. *Am J Respir Crit Care Med.* 163: 899-904.
- Gautrin D, Ghezzi H, Infante-Rivard C, Malo JL. 2000a. Incidence and determinants of IgE-mediated sensitization in apprentices: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med.* 162: 1222-1228.
- Gautrin D, Ghezzi H, Infante-Rivard C, Malo JL. 2000b. Host determinants for the development of symptoms, immunological sensitization and bronchial responsiveness in apprentices exposed to laboratory animals: distinction by atopic status. *Eur Respir J.* 17:904-8.
- Gautrin D, Leroyer C, Infante-Rivard C, Ghezzi H, Dufour JG, Girard D et al. 1999. Longitudinal assessment of airway caliber and responsiveness in workers exposed to chlorine. *Am J Respir Crit Care Med.* 160: 1232-1237.
- Gautrin D, Boulet LP, Boutet M, Dugas M, Bhérier L, L'Archevêque J, Laviolette M, Côté J, Malo JL. 1994. Is reactive airways dysfunction syndrome a variant of occupational asthma? *J Allergy Clin Immunol.* 93: 12-22.
- Gautrin D, Boulet LP, Boutet M, Dugas M, Bhérier L, L'Archevêque J. 1994. Is Reactive Airways Dysfunction Syndrome (RADS) a variant of occupational asthma? *J Allergy Clin Immunol.* 93: 12-22.
- Grammer L, Shaughnessy M, Kenamore B. 1998. Utility of antibody in identifying individuals who have or will develop anhydride-induced respiratory disease. *Chest.* 114: 1199-1202.
- Gross NJ. 1980. Allergy to laboratory animals: epidemiologic, clinical, and physiologic aspects, and a trial of cromolyn in its management. *J Allergy Clin Immunol.* 66: 158-165.

- Hamilton RG, Adkinson NF. 1998. Diagnosis of natural rubber latex allergy: Multicenter latex skin testing efficacy study. *J Allergy Clin Immunol.* 102: 482-490.
- Horne C, Quintana PJE, Keown PA, Dimich-Ward H, Chan-Yeung M. 2000. Distribution of HLA class II DQB1 alleles in patients with occupational asthma due to Western red cedar. *Eur Respir J.* 15: 911-914.
- Irsigler GB, Visser PJ, Spangenberg PA. 1999. Asthma and chemical bronchitis in vanadium plant workers. *Am J Ind Med.* 35: 366-74.
- Ishizaki T, Sluda T, Miyamoto T, Matsumura Y, Mizuno K, Tomaru M. 1973. Occupational asthma from Western red cedar dust (*Thuja plicata*) in furniture factory workers. *JOM.* 15: 580-5.
- Jeebhay MF, Baatjies R, Lopata AL et al. 2005. Occupational allergy and asthma in small bakeries of a supermarket chain store in South Africa. *Allergy Clinic Immunol Int.* S(1): 379.
- Johnson AR, Dimich-Ward HD, Manfreda J, Becklake MR, Ernst P, Sears MR. 2000. Occupational asthma in adults in six Canadian communities. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 2058-2062.
- Karjalainen A, Kurppa K, Virtanen S, Keskinen H, Nordman H. 2000. Incidence of occupational asthma by occupation and industry in Finland. *Am J Ind Med.* 37: 451-458.
- Karjalainen A, Virtanen L, Tammilekto K, Kurppa K. 1998. Occupational asthma by industry in Finland in 1989-1995. *Eur Respir J.* 12 (Suppl28):30s.
- Karol MH, Alarie Y. 1980. Antigens which detect IgE antibodies in workers sensitive to toluene diisocyanate. *Clin Allergy.* 10: 101-9.
- Kerwin EM, Freed JH, Dresback JK, Rosenwagger LJ. 1993. HLA DR4 DRW 11 (15) and DR 17 (3) function as restriction elements for Mus m1 allergic human T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 91:235.
- Kobayashi S. 1980. Different aspects of occupational asthma in Japan. In: Frazier CA ed. *Occupational asthma.* New York: Van Nostrand Reinhold. p.229-244.
- Kogevinas M, Anto JM, Sunyer J, Tobias A, Kromhout H, Burney P et al. 1999. Occupational asthma in Europe and other industrialised areas: a population-based study. *Lancet.* 353: 1750-1754.
- Kogevinas M, Anto JM, Soriano JB et al. 1996. The risk of asthma attributable to occupational exposures. A population-based study in Spain. *Am J Respir Crit Care Med.* 154: 137-143.
- Köpferschmitt-Kubler MC, Ameille J, Popin E, Calastreng-Crinquand A, Vervloet D, Bayeux-Dunglas MC et al. 2002. Occupational asthma in France: a 1-yr report of the Observatoire National de Asthmes Professionnels project. *Eur Respir J.* 19: 84-89.
- Lemière C, Biagini RE, Zeiss R. 2006. Immunological and inflammatory assessments. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI., eds. *Asthma in the workplace.* 3rd ed. New York: Taylor and Francis Group. p. 179-198.
- Lemière C, Malo JL, Boutet M. 1997. Reactive airways dysfunction syndrome due to chlorine: sequential bronchial biopsies and functional assessment. *Eur Respir J.* 10: 241-244.
- Lemière C, Malo JL, Boulet LP, Boutet M. 1996. Reactive airways dysfunction syndrome induced by exposure to a mixture containing isocyanate: functional and histopathologic behaviour. *Allergy.* 51: 262-265.
- Leroyer C, Perfetti L, Cartier A, Malo JL. 1998. Can reactive airways dysfunction syndrome (RADS) transform into occupational asthma due to "sensitisation" to isocyanates?. *Thorax.* 53: 152-153.
- Lesage J, Perrault G. 2006. Environmental monitoring of chemical agents. In: workplace, Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI. *Asthma in the 3a ed.* New York: Taylor and Francis Group. p. 297-318.
- Liss GM, Tarlo SM, Macfarlane Y, Yeung KS. 2000. Hospitalization among workers compensated for occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 162: 112-118.
- Low B, Sjøstødt L, Willers S. 1988. Laboratory animal allergy-possible association with HLA B15 and DR4. *Tissue antigens.* 32: 224-226.
- Malo JL, Chan-Yeung M. 2006. Agents causing occupational asthma with key references. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, eds. *Asthma in the Workplace.* 3rd ed. New York: Taylor and Francis Group. p. 825-866.
- Malo JL, Yeung M Chan. 2001. Occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 108: 317-328.
- Malo JL, Lemière C, Desjardins A, Cartier A. 1997. Prevalence and intensity of rhinoconjunctivitis in subjects with occupational asthma. *Eur Respir J.* 10: 1513-1515.
- Malo JL, Chan-Yeung M. Occupational agents. 1997. In: Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, Woolcock AJ ed. *Asthma.* Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. p. 1243-1244.
- Malo JL, Cartier A, Côté J, Milot J, Leblanc C, Paquette L et al. 1996. Influence of inhaled steroids on the recovery of occupational asthma after cessation of exposure: an 18-month double-blind cross-over study. *Am J Crit Care Respir Med.* 153: 953-960.
- Malo JL, Cartier A, L'Archevêque J, Trudeau C, Courteau JP, Bhérier L. 1994. Prevalence of occupational asthma among workers exposed to eastern white cedar. *Am J Respir Crit Care Med.* 150: 1697-1701.
- Malo JL, Côté J, Cartier A, Boulet LP, L'Archevêque J, Chan-Yeung M. 1993. How many times per day should peak expiratory flow rates be assessed when investigating occupational asthma? *Thorax.* 48: 1211-1217.
- Malo JL, Ghezzi H, D'Aquino C, L'Archevêque J, Cartier A, Chan-Yeung M. 1992. Natural history of occupational asthma: relevance of type of agent and other factors in the rate of development of symptoms in affected subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 90: 937-944.
- Malo JL, Ghezzi H, L'Archevêque J, Lagier F, Perrin B, Cartier A. 1991. Is the clinical history a satisfactory means of diagnosing occupational asthma? *Am Rev Respir Dis.* 143: 528-532.
- Malo JL, Cartier A. 1988. Occupational asthma in workers of a pharmaceutical company processing spiramycin. *Thorax.* 43: 371-7.
- Mapp CE, Beghè B, Balboni A, Zamorani G, Padoan M, Jovine L et al. 2000a. Association between HLA genes and susceptibility to toluene diisocyanate-induced asthma. *Clin Exp Allergy.* 30: 651-656.
- Mapp CE, DeMarzo N, Pozzato V, Jovine L, Fryer AA. 2000b. Polymorphism at the glutathione S-transferase, GSTP1 locus is associated with isocyanate-induced asthma. *Eur Respir J.* 16, suppl 31:329s.
- Mapp CE, Chitano P, Fabbri LM, Patacchini R, Santicioli P, Geppetti P et al. 1990. Evidence that toluene diisocyanate activates the efferent function of capsaicin-sensitive primary afferents. *Europ J Pharmacol.* 180: 113-8.
- Martin JG, Campbell Hr, Iijima H, Maghni K, Malo JL, Gautrin D et al. 2001. Oxidative stress in chlorine exposed A/J mice. *Am J Respir Crit Care Med.* 163: 34.
- Meredith S, Nordman H. 1996. Occupational asthma: measures of frequency from four countries. *Thorax.* 51: 435-440.
- Meredith SK, McDonald JC. 1994. Work-related respiratory disease in the United Kingdom, 1989-1992: report of the SWORD project. *Occup Med.* 44: 183-189.
- Merget R, Caspari C, Dierkes-Globisch A, Kulzer R, Breitstadt R, Kniffka A et al. 2001. Effectiveness of a medical surveillance program for the prevention of occupational asthma caused by platinum salts: A nested case-control study. *J Allergy Clin Immunol.* 107:707-712.
- Milton DK, Solomon G, Rosiello RA, Herreck RF. 1998. Risk and incidence of asthma attributable to occupational exposure among HMO members. *Am J Ind Med.* 157: 1864-1870.
- Mitchell CA, Gandevia B. 1971. Respiratory symptoms and skin reactivity in workers exposed to proteolytic enzymes in the detergent industry. *Am Rev Respir Dis.* 104: 1-12.
- Paggiaro PL, Loi AM, Rossi O, Ferrante B, Pardi F, Roselli MG et al. 1984. Follow-up study of patients with respiratory disease due to toluene diisocyanate (TDI). *Clin Allergy.* 14: 463-9.
- Monso E, Munoz-Rino F, Izquierdo J et al. 1998. Occupational asthma in the community: risk factors in a western Mediterranean population. *Arch Environ Health.* 53: 93-98.
- Moscato G, Godnic-Cvar J, Maestrelli P, Malo JL, Burge PS, Coifman R. 1995. Statement on self-monitoring of peak expiratory flows in the investigation of occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 96: 295-301.
- Newman-Taylor AJ and Yucedsoy B. 2006. Genetics and occupational asthma. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, eds. *Asthma in the Workplace,* 3rd ed. New York: Taylor and Francis Group. p. 87-108.

- Ng TP, Hong CY, Goh LG, et al. 1994 Risks of asthma associated with occupations in a community-based case-control study. *Am J Ind Med.* 25: 709-718.
- Obase Y, Shimoda T, Mitsuta K, Matsuse H, Kohno S. 2000. Two patients with occupational asthma who returned to work with dust respirators. *Occup Environ Med.* 57: 62-64.
- Pepys J, Hutchcroft BJ. 1975. Bronchial provocation tests in etiologic diagnosis and analysis of asthma. *Am Rev Respir Dis.* 112: 829-59.
- Perfetti L, Cartier A, Ghezzi H, Gautrin D, Malo JL. 1998. Follow-up of occupational asthma after removal from or diminution of exposure to the responsible agent. *Chest.* 114: 398-403.
- Potter PC, Crombie J, Marian A et al. Latex allergy at Groote Schur Hospital-prevalence, clinical features and outcome. *S Afr Med J* 2001;91: 760-765.
- Provencher S, Labreche F, De Guire L. 1997. Physician based surveillance system for occupational respiratory disease: the experience of PROPULSE, Quebec, Canada. *Occup Environ Med.* 54: 272-276.
- Raulf-Heimsoth M, Merget R, Rihs HP, Föhring M, Liebers V, Gellert B et al. 2000. T-cell receptor repertoire expression in workers with occupational asthma due to platinum salt. *Eur Respir J.* 16: 871-878.
- Reinisch F, Cussler D, Harrison R. 1998. Occupational asthma surveillance in California. *Am J Respir Crit Care Med.* 157: A882.
- Rihs HP, Barbalho-Krolls T, Huber H, Baur X. 1997. No evidence for the influence of HLA Class II in alleles in isocyanate-induced asthma. *Am J Ind Med.* 32: 522-527.
- Rosenman KD, Reilly MJ, Kalinowski DJ. 1997. A state-based surveillance system for work-related asthma. *J Occup Environ Med.* 39: 415-425.
- Saetta M, Maestrelli P, DiStefano A, DeMarzo N, Milani GF, Pivrotto F et al. 1992. Effect of cessation of exposure to toluene diisocyanate (TDI) on bronchial mucosa of subjects with TDI-induced asthma. *Am Rev Respir Dis.* 145: 169-74.
- Schinkel M. 2001. Latex allergy at Groote Schuur Hospital prevalence, clinical features and outcome. *S Afr Med J.* 91: 760-765.
- Shirakawa T, Kusaka Y, Fujimura N, Kato M, Heki S, Morimoto K. 1990. Hard metal asthma: cross-immunological and respiratory reactivity between cobalt and nickel. *Thorax.* 45: 267-271.
- Slovak AJM. 1981a. Occupational asthma caused by a plastics blowing agent, azodicarbonamide. *Thorax.* 36: 906-9.
- Slovak AJ, Hill RN. 1981b. Laboratory animal allergy: a clinical survey of an exposed population. *Br J Ind Med.* 38: 38-41.
- Swanson MC, Heederick D. 2006. Quantification of bio-active protein aerosols. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI. *Asthma in the workplace.*, 3a ed. New York: Taylor and Francis Group. p.275-296.
- Syabbalo N. 1991. Occupational asthma in a developing country. *Chest.* 99: 528.
- Tarlo SM, Leung K, Broder I, Silverman F, Holness DL. 2000. Asthmatic subjects symptomatically worse at work: Prevalence and characterization among a general asthma clinic population. *Chest.* 118: 1309-1314.
- Tarlo SM, Boulet LP, Cartier A, Cockcroft D, Côté J, Hargreave FE et al. 1998. Canadian Thoracic Society Guidelines for occupational asthma. *Can Respir J.* 5: 289-300.
- Tarlo SM, Liss GM, Banks DE. 1997a. Assessment of the relationship between isocyanate exposure levels and occupational asthma. *Am J Ind Med.* 32: 517-521.
- Tarlo SM, Banks D, Liss G, Broder I. 1997b. Outcome determinants for isocyanate induced occupational asthma among compensation claimants. *Occup Environ Med.* 54: 756-761.
- Tee RD, Cullinan P, Welch J, Burge PS, Newman-Taylor AJ. 1998. Specific IgE to isocyanates: A useful diagnostic role in occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 101: 709-715.
- Timmer ST, Rosenman K. 1993. Occurrence of occupational asthma. *Chest.* 104: 816-820.
- Toren K, Brisman J, Olin AC, Blanc PD. 2000. Asthma on the job: work-related factors in new-onset asthma and in exacerbations of pre-existing asthma. *Respir Med.* 94: 529-535.
- Toren K. Self reported rate of occupational asthma in Sweden 1990-2. 1996. *Occup Environ Med.* 53: 757-761.
- Tse KS, Chan H, Chan-Yeung M. 1982 Specific IgE antibodies in workers with occupational asthma due to western red cedar. *Clin Allergy.* 12: 249-58.
- Vandenplas O, Cartier A, Malo JL. 2006. Occupational challenge tests. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI. *Asthma in the Workplace.* 3rd ed. New York: Taylor and Francis Group. p. 227-245.
- Vandenplas O, Canggih Binard-Van, Brumagne A, Caroyer JM, Thimpoint J, Sohy C et al. 2001. Occupational asthma in symptomatic workers exposed to natural rubber latex: Evaluation of diagnostic procedures. *J Allergy Clin Immunol.* 107:5 42-7.
- Vandenplas O, Malo JL. 1997. Inhalation challenges with agents causing occupational asthma. *Eur Respir J.* 10: 2612-2629.
- Vandenplas O, Delwiche JP, Evrard G, Aimont P, van der Brempt X, Jamart J et al. 1995. Prevalence of occupational asthma due to latex among hospital personnel. *Am J Respir Crit Care Med.* 151: 54-60.
- Venables KM, Dally MB, Nunn AJ, Stevens JF, Stephens R, Farrer N et al. 1989. Smoking and occupational allergy in workers in a platinum refinery. *Br Med J.* 299: 939-42.
- Venables KM, Upton JL, Hawkins ER, Tee RD, Longbottom JL, Newman-Taylor AJ. 1988. Smoking, atopy and laboratory animal allergy. *Br J Ind Med.* 45: 667-671.
- Venables KM, Topping MD, Howe W, Luczynska CM, Hawkins R, Taylor AJ Newman. 1985. Interaction of smoking and atopy in producing specific IgE antibody against a hapten protein conjugate. *Br Med J.* 290: 201-2004.
- Vedal S, Chan-Yeung M, Enarson D, Fera T, Maclean L, Tse KS et al. 1986. Symptoms and pulmonary function in western red cedar workers related to duration of employment and dust exposure. *Arch Environ Health.* 41: 179-83.
- Yach D, Myers J, Bradshaw D, Benatar SR. 1985. A respiratory epidemiologic survey of grain mill workers in Cape Town, South Africa. *Am Rev Respir Dis.* 131: 505-510.
- Young RP, Barker RD, Pile KD, Cookson WOCM, Taylor AJ Newman. 1995. The association of HLA DR3 with specific IgE to inhaled acid anhydrides. *Am J Respir Crit Care Med.* 151: 219-221.