

Asma Ocupacional

OCCUPATIONAL ASTHMA

Santiago Quirce Gancedo¹, Joaquín Sastre Domínguez²

1. Alergólogo Hospital La Paz, Servicio de Alergia, Madrid

2. Alergólogo Fundación Jiménez Díaz, Servicio de Alergia, Madrid.

RESUMEN

El asma ocupacional (AO) es la enfermedad laboral más frecuente en países desarrollados, correspondiendo a un 10 a 15% de todos los casos de asma. Se han descrito aproximadamente 325 sustancias capaces de producir esta enfermedad. El asma de origen ocupacional debe distinguirse del asma no laboral agravada por el trabajo y puede clasificarse etiológicamente como inmunológica y no inmunológica. El diagnóstico se basa en la historia clínica, el uso de pruebas cutáneas, el seguimiento flujométrico y pruebas de provocación bronquial inespecíficas (metacolina, histamina) y específicas para el agente involucrado. El esputo inducido y la medición de óxido nítrico exhalado también podrían ser de utilidad. En el tratamiento es fundamental retirar al trabajador de la exposición lo más pronto posible, además de corticoides inhalatorios y broncodilatadores a demanda. La valoración de la incapacidad debe hacerse cuando la enfermedad está estable y hasta dos años después. El AO suele provocar una reducción en el nivel socioeconómico en las personas afectadas y, por lo tanto, tiene impacto social.

(Quirce S, Sastre J 2007. Asma Ocupacional. Cienc Trab. Ene-Mar; 9(23): 13-17).

Descriptores: ASMA/DIAGNOSTICO; ENFERMEDADES LABORALES; PRUEBA PROVOCACIÓN BRONQUIAL; HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL.

ABSTRACT

Occupational Asthma (OA) is the most frequently occurring work-related disease in developed countries, accounting for a 10 to 15 % of all cases of asthma. About 325 substances capable of producing this disease have been described. Occupational origin asthma must be distinguished from non-occupational asthma aggravated by work and may be etiologically classified as immunological and non-immunological. The diagnosis is based on the clinical history, the use of skin tests, flowmeter follow up and unspecific bronchial challenge tests (methacholine, histamine) and specific for involved agent. Induced sputum and measurement of expired nitric oxide could also be useful. The fundamental treatment is removing the worker from exposure as soon as possible, as well as inhalatory corticosteroid and bronchodilators on demand. Disability valuation must be made when the disease is stable and up to two years after. OA usually produces a reduction in the socioeconomic level of people affected and therefore has a social impact.

Descriptors: ASTHMA/DIAGNOSTIC; BRONCHIAL PROVOCATION TESTS; BRONCHIAL HYPERRESPONSIVENESS.

EPIDEMIOLOGÍA

El asma ocupacional (AO) es la enfermedad respiratoria de causa profesional más frecuente en la mayoría de los países industrializados. El asma de origen laboral tiene una gran importancia por sus implicaciones clínicas, socio-económicas y médico-legales, por lo que el diagnóstico precoz es fundamental. Los datos disponibles indican que alrededor del 10-15% de todos los casos de asma en adultos tiene un origen laboral (Blanc 1987). Un estudio realizado en EE.UU. muestra que en aproximadamente uno de cada 10 pacientes con asma tratados en atención primaria existe una posible asociación entre la exposición laboral y el asma (Blanc et al. 1999). En un estudio europeo realizado en la población general se ha

encontrado que del 0,2 al 0,5% de los adultos jóvenes presentan asma relacionada con su trabajo (Kogevinas et al. 1999). La Tabla 1 muestra los datos de riesgo de asma atribuible a la exposición laboral en distintos países. En España, el riesgo de asma atribuible a la exposición laboral se sitúa entre el 9% (Kogevinas et al. 1996) y el 20% (Monsó et al. 1998). Las profesiones con un mayor riesgo de asma, según los resultados observados en la muestra española del Estudio Europeo de Salud Respiratoria (ECRHS), fueron los tecnólogos de laboratorio, los pintores (pintura a pistola), los panaderos, los trabajadores de la industria del plástico y de la goma, los soldadores y los empleados en tareas de limpieza (Kogevinas et al. 1996).

Tabla 1.
Riesgo de asma atribuible a la exposición laboral.

País	Riesgo atribuible (%)	Autores / Año
Canadá	18	Johnson et al. 2000
Finlandia	5	Karjalainen et al. 2000
Nueva Zelanda	2	Fishwick et al. 1997
Noruega	19	Bakke et al. 1991
España	9	Kogevinas et al. 1996
España	20	Monsó et al. 1998
EE.UU.	12, 15	Blanc 1987; Blanc et al. 1996
Varios	7	Kogevinas et al. 1999
Media (rango)	13,5 (2-20)	Chan-Yeung 2003

Correspondencia / Correspondence:

Santiago Quirce Gancedo

Avda. Pío XII, 92, 8º-10

28036 Madrid

España

e-mail: SEQuirce@fjd.es

Recibido: 31 de enero de 2007 / Aceptado: 12 de febrero de 2007.

Los sistemas de vigilancia a través de registros nos permiten estimar la incidencia del AO. Estos programas se han desarrollado en muchos países. En España comenzó en el año 2002 en Asturias, Cataluña y Navarra, constatando unas incidencias de 48,4, 77,2 y 75,8 casos por millón y año (Orriols et al. 2006a). Aunque estos resultados pueden ser comparados con los 92 y 22 casos por millón y año, notificados en los registros de Canadá (Contreras et al. 1994) o el Reino Unido (Meredith et al. 1991) en sus primeros años de funcionamiento, la comparación debe ser realizada siempre con cautela. Los resultados de la prevalencia e incidencia en diversos países pueden ser consultados en un reciente artículo (Map et al. 2005). Según los datos de un registro de notificación voluntaria (EROL) de casos de asma ocupacional recientemente desarrollado en algunas regiones españolas, como Cataluña, los agentes etiológicos más frecuentemente implicados fueron los isocianatos (15,5%), los persulfatos (12,1%), y los productos de limpieza (8,6%) (Orriols et al. 2006).

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

El asma relacionada con el medio laboral se divide en dos grandes grupos:

- 1) asma ocupacional propiamente dicha, causada por agentes específicos que se encuentran en el trabajo; y,
- 2) asma preexistente exacerbada por la exposición laboral (Figura 1).

Figura 1.

Tipos de asma relacionada con el trabajo. Es importante distinguir el asma agravada en el trabajo del asma ocupacional, que puede tener un mecanismo inmunológico (bien sea mediado por IgE o no) o ser inducido por irritantes a concentraciones altas.



Asma ocupacional

El AO se define como una enfermedad caracterizada por la existencia de limitación variable al flujo aéreo y/o hiperreactividad bronquial (HRB) y/o inflamación bronquial, debida a causas y condiciones atribuibles a un determinado medio laboral y no a estímulos que se encuentran fuera del trabajo (Bernstein et al. 1999). Se distinguen dos grandes tipos de AO en función del mecanismo presuntamente implicado:

- *Inmunológica*: tiene un periodo de latencia (desde que comienza la exposición hasta que se desarrollan los síntomas), y engloba a todos los casos en los que existe un mecanismo inmunitario documentado o probable, que puede estar mediado por anticuerpos IgE

o no. Incluye a la mayor parte de los agentes de peso molecular alto (>1.000 Da) y algunos de peso molecular bajo (<1.000 Da).

- *No inmunológica*: generalmente no existe un periodo de latencia, está representado por el síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias (RADS) o, de forma más amplia, por el asma inducida por agentes irritantes.

Asma exacerbada en el trabajo

Se define como el asma preexistente o concomitante que empeora en el lugar de trabajo por la exposición a agentes irritantes en concentraciones no tóxicas o por estímulos físicos. El empeoramiento del asma preexistente en el trabajo debido a estímulos inespecíficos es el principal diagnóstico diferencial del AO y posiblemente la causa más importante de errores diagnósticos. También debe tenerse en cuenta que una historia de asma previa no excluye la posibilidad de que un paciente puede desarrollar AO tras un periodo de exposición ocupacional.

ETIOPATOGENIA

El desarrollo de esta enfermedad depende de la procedencia, concentración y tipo de exposición ambiental, de las condiciones de trabajo, factores de higiene industrial, así como de la respuesta individual de cada persona expuesta. Puede ocurrir, por tanto, que a concentraciones altas un determinado agente cause una respuesta de broncoconstricción debido a su acción irritante, y en condiciones de exposición subirritante pueda producir una respuesta de tipo inmunitario. Se ha señalado que los mecanismos que pueden causar broncoespasmo son la inflamación aguda, acción farmacológica, broncoconstricción refleja y sensibilización inmunológica, pero con fines prácticos estos mecanismos pueden dividirse en inmunológico y no inmunológico. Existen más de 575.000 productos empleados en la industria que son potencialmente nocivos para el aparato respiratorio. Alrededor de 325 de estas sustancias proteicas naturales o agentes químicos de bajo peso molecular han sido implicados como agentes etiológicos de AO (Mapp et al. 2005).

Aunque la respuesta inmunitaria frente a estos agentes puede estar mediada tanto por anticuerpos como por células, el mecanismo más frecuentemente implicado es el dependiente de anticuerpos IgE específicos, especialmente en el AO causada por agentes de peso molecular alto.

Existen listados exhaustivos de las principales sustancias causantes de AO en varias publicaciones (Chan-Yeung y Malo 1994; Sastre y Quirce 2003) y páginas web (ASMANET 2002).

Las sustancias capaces de causar asma por su acción irritante son vapores, gases, aerosoles de líquidos o partículas que tienen un efecto tóxico directo en las vías respiratorias. La penetración y toxicidad de estas sustancias va a depender de su solubilidad y del tamaño de las partículas. Los agentes etiológicos implicados en el asma inducida por irritantes son muy variados, pero los más frecuentemente citados son el dióxido de azufre, el cloro, el amoníaco y diversos ácidos y humos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de AO debe confirmarse de forma precoz y objetiva, puesto que cuanto más larga sea la duración de la exposición tras

el comienzo de los síntomas peor es el pronóstico (Malo et al. 1991). El diagnóstico de AO requiere, en primer lugar, demostrar la existencia de asma bronquial y, en segundo lugar, confirmar la relación del asma con el medio laboral. Esto implica la existencia de las siguientes características: 1) una historia clínica compatible, 2) obstrucción reversible al flujo aéreo, 3) si no se detectara obstrucción bronquial, es necesario demostrar la presencia de HRB inespecífica, 4) establecer la relación del asma con el ambiente laboral mediante métodos objetivos, y 5) idealmente identificar al agente etiológico. El algoritmo diagnóstico del AO se muestra en la Figura 2 (Chan-Yeung y Malo 1995). Recientemente se ha publicado una normativa española sobre el asma ocupacional, que sigue básicamente estas guías (Orriols et al. 2006b).

En el caso del asma por irritantes el diagnóstico se basa casi exclusivamente en criterios clínicos y en una historia muy detallada sobre el tipo e intensidad de las exposiciones laborales, así como en la objetivación de la obstrucción bronquial y de la HRB.

Figura 2.

Algoritmo diagnóstico del asma ocupacional (21).



Historia clínica

La historia clínica es esencial para el diagnóstico del AO y debe ser lo más detallada y exhaustiva posible. Los síntomas típicos incluyen crisis recortadas de disnea, sibilancias y tos, que característicamente aparecen o empeoran en el trabajo y mejoran fuera del mismo. No obstante, los síntomas pueden ser atípicos tanto en su naturaleza como en su relación temporal con la exposición laboral. Por ejemplo, los síntomas pueden desencadenarse una vez concluida la jornada laboral, lo que se debe a la aparición de respuestas asmáticas tardías, que son relativamente frecuentes con los agentes ocupacionales, especialmente los de bajo peso molecular. En un estudio prospectivo se encontró que el valor predictivo positivo de la historia clínica era sólo del 63%, mientras que el valor predictivo negativo era del 83% (22), lo que quiere decir que la historia clínica es más útil para descartar el diagnóstico de AO que para confirmarlo.

Como parte importante de la evaluación de todo paciente con sospecha de AO también deben analizarse cuidadosamente las características de la exposición ocupacional y ambiental a agentes

potencialmente causantes de AO. La valoración debe incluir una anamnesis detallada de los diferentes puestos de trabajo y tareas, así como de los procesos de producción en los que haya estado involucrado el trabajador. Debe investigarse la frecuencia e intensidad de las exposiciones laborales a agentes potencialmente causantes de AO. En muchos casos pueden obtenerse los datos de las *fichas de seguridad de los productos* presentes en el medio laboral, informes de higiene industrial, así como los datos de los registros médicos de los trabajadores expuestos. También puede ser muy útil realizar una visita de inspección al lugar de trabajo, para analizar y comprender mejor los procesos de producción y las posibles exposiciones laborales.

Determinación de la hiperreactividad bronquial

La determinación del grado de HRB a agentes broncoconstrictores (metacolina o histamina) tiene utilidad en varios aspectos del estudio del AO. La HRB puede aparecer tras desarrollarse la sensibilización a un agente específico y, por otro lado, la HRB disminuye e incluso puede desaparecer tras cesar la exposición laboral. La ausencia de HRB (medida inmediatamente después de la jornada laboral) cuando un individuo ha estado trabajando durante 2 o 3 semanas, prácticamente descarta el diagnóstico de AO (Chan-Yeung 1995; Mapp et al. 2005;).

La determinación seriada de la HRB en el trabajo y fuera del mismo es un buen método para demostrar que el asma bronquial está relacionada con la exposición laboral. La HRB generalmente aumenta durante un periodo de exposición en el trabajo y disminuye cuando cesa la misma. Esta prueba se utiliza de forma paralela a la monitorización del flujo espiratorio máximo (FEM) cuando se sospecha una posible falsificación de los resultados del FEM. No obstante, la medición seriada de la PC₂₀ no aumenta la sensibilidad ni especificidad de la monitorización del FEM. Es necesario que el trabajador permanezca un mínimo de 10-14 días sin trabajar para poder observar un aumento en la PC₂₀. Variaciones de más de dos o tres veces en el valor de la PC₂₀ se consideran significativas.

Monitorización del flujo espiratorio máximo

La monitorización del FEM durante periodos de trabajo y de baja laboral es un método frecuentemente utilizado en el diagnóstico del AO, que tiene buena sensibilidad y especificidad. Por tanto, esta prueba diagnóstica parece ser de gran utilidad siempre que se cumplan ciertos requisitos. Antes de comenzar la monitorización del FEM debe estabilizarse el asma y utilizar la mínima cantidad de medicación necesaria para controlar los síntomas. El paciente debe ser instruido en la correcta utilización del medidor de FEM y de cómo registrar en un diario los síntomas y el consumo de medicación, así como anotar la jornada laboral y el tipo de exposición. La duración del estudio no está claramente establecida, aunque se ha sugerido que se registre el FEM durante al menos dos semanas mientras el sujeto está trabajando y también un mínimo de 10-14 días cuando se encuentra fuera del trabajo. Con respecto al número de veces que debe medirse el FEM diariamente, se ha descrito que cuatro mediciones al día tiene la misma sensibilidad y especificidad que la obtención del FEM cada dos horas, mientras que si las mediciones se efectúan únicamente tres veces al día esta técnica no es suficientemente sensible ni específica. El uso de medicamentos para el asma no debe cambiarse durante todo el periodo de monitorización, ya que los resultados pueden ser difíciles de interpretar si el tratamiento se modifica. El análisis visual de los gráficos obtenidos parece ser el mejor método para valorar los resultados.

Pruebas inmunológicas

La inflamación bronquial característica del asma tiene su origen en mecanismos inmunoalérgicos para la mayoría de los agentes de alto peso molecular y para algunos agentes de bajo peso molecular. Cuando existe una sensibilización mediada por IgE es posible utilizar pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata y pruebas *in vitro* para su detección. No obstante, la presencia de sensibilización a un agente ocupacional no es suficiente para el diagnóstico de AO, ya que los pacientes sensibilizados pueden estar asintomáticos. La respuesta inmunológica a un determinado agente únicamente significa que ha existido una exposición sensibilizante previa.

Espujo inducido y óxido nítrico exhalado

La proporción de eosinófilos y la concentración de proteína catiónica del eosinófilo en el esputo están aumentadas en muchos pacientes con AO inducida por sustancias de alto o bajo peso molecular, aunque en algún subgrupo de pacientes pueden predominar los neutrófilos. La monitorización de la celularidad del esputo puede complementar el resultado de otras técnicas diagnósticas como las mediciones del FEM, la HRB a metacolina o la prueba de provocación específica para establecer el diagnóstico de AO (Lemière 2004). Girard y cols (Girard et al. 2004) estudiaron a 49 pacientes con AO mediante seguimiento de FEM y análisis de esputo inducido mientras estaban trabajando y durante un periodo de baja laboral. Encontraron que el hecho de añadir el análisis del esputo a la monitorización del FEM aumenta la especificidad de esta prueba entre un 18% y un 26,8%, dependiendo si se elige el punto de corte en el incremento en porcentaje de eosinófilos de más del 1% o el 2% cuando estaban trabajando.

Adishes y cols (Adishes et al. 1998) estudiaron los niveles de óxido nítrico exhalado (FENO) y NO nasal en pacientes con sospecha de AO relacionada con sensibilización a animales de laboratorio. Encontraron un aumento de FENO y del NO nasal en aquellos sujetos con alergia a animales que estaban sintomáticos comparado con los asintomáticos.

Provocación bronquial específica

La prueba de provocación bronquial específica (PBE) consiste en la inhalación del agente sospechoso en dosis bajas y progresivamente crecientes, sin sobrepasar la concentración irritante. Esta prueba debe realizarse de forma controlada en un laboratorio especializado o bien puede efectuarse en el lugar de trabajo exponiendo al paciente durante periodos de tiempo de duración creciente (Sastre y Quirce 2003). Tras la provocación bronquial se debe monitorizar de forma seriada y a intervalos cortos el VEF1.

El objetivo de la PBE es confirmar la existencia de broncoconstricción y/o la aparición o aumento de la HRB tras la exposición al agente incriminado. La PBE sirve, al igual que la monitorización seriada del FEM, para demostrar de forma objetiva que existe una relación entre los síntomas asmáticos del paciente y la exposición a un agente presente en el medio laboral. Sin embargo, debido a que la monitorización del FEM puede manipularse y ser difícil de interpretar, la PBE es la prueba más fiable en el diagnóstico del AO.

En el caso de alérgenos hidrosolubles de alto peso molecular, que actúan a través de un mecanismo mediado por IgE, la combinación

de una historia compatible, pruebas cutáneas positivas y la demostración de HRB se asocia con una probabilidad de padecer AO del 80%, por lo que a veces no es necesario recurrir a la PBE. Además, la respuesta bronquial a un alérgeno está relacionada con el grado de HRB y especialmente con la intensidad de la sensibilización cutánea (Quirce et al. 2006).

TRATAMIENTO

Recientemente se han publicado unas directrices sobre el diagnóstico, prevención y manejo del AO basadas en la evidencia (Nicholson et al. 2005). Los desencadenantes no ocupacionales, bien sean inespecíficos o alérgicos, pueden identificarse por la historia clínica y las pruebas cutáneas. Deben implementarse medidas de control ambiental y abandono del hábito tabáquico cuando proceda. El tratamiento antiasmático debe incluir la utilización de medicación antiinflamatoria de control (generalmente corticosteroides inhalados), y la utilización de broncodilatadores a demanda. El paciente debe ser correctamente instruido sobre su asma, las posibles exacerbaciones y signos de alarma, de las medidas de control ambiental y desalergenización, así como de la correcta utilización de la medicación. Si el asma empeora de forma notoria en el trabajo, el paciente debe ser retirado del área o tarea que le produce el empeoramiento y, cuando se elimine la exposición, la situación clínica del asma deberá valorarse nuevamente, evaluando la eventual mejoría.

Una vez que el diagnóstico de AO por una sustancia sensibilizante se ha confirmado, es imprescindible que cese por completo la exposición a dicha sustancia, por lo que el paciente debe abandonar el puesto de trabajo que le afecta. Es importante diferenciar entre AO de mecanismo inmunológico del asma por irritantes, ya que el manejo en ambos casos difiere. Los individuos con AO por una sustancia sensibilizante deben evitar por completo la exposición a la misma, incluso a concentraciones mínimas. Esto implica que el trabajador debe ser reubicado en un área completamente distinta en la misma empresa o tiene que cambiar de empleo o de profesión. La utilización de respiradores, por lo general, es ineficaz, ya que incluso exposiciones muy bajas pueden desencadenar crisis de asma. Ocasionalmente, puede conseguirse una disminución efectiva de la exposición cambiando los sistemas de producción o aislándolos por completo.

Los trabajadores con asma por irritantes pueden continuar en el trabajo trasladándolos a zonas donde haya una menor exposición y escaso riesgo de escapes accidentales, o bien aplicando medidas de control ambiental e higiene industrial para disminuir la exposición. No obstante, la exposición a irritantes puede empeorar los síntomas de asma, como ocurre en todo paciente asmático.

En un paso siguiente, hay que realizar una valoración del grado de deterioro e incapacidad que el AO le está causando a cada trabajador afectado, lo cual debe efectuarse en cuanto el asma esté estabilizada (valoración temporal) y unos dos años más tarde, cuando el deterioro suele alcanzar una meseta. El diagnóstico de AO no sólo tiene consecuencias clínicas, sino que también suele llevar asociado una importante reducción en el nivel socio-económico de las personas afectadas (Nicholson et al. 2005).

REFERENCIAS

- Adishes LA, Kharitonov SA, Yates DH, Snashell DC, Newman-Taylor AJ, Barnes PJ. 1998. Exhaled and nasal nitric oxide is increased in laboratory animal allergy. *Clin Exp Allergy*. 28: 876-80.
- ASMANET. 2002. ASMAPRO. Disponible en internet: <http://www.asmanet.com/asmapro/>. [Accesado el 05 de Enero de 2007]
- Bakke P, Eide GE, Hanoa R, Gulsvik A. 1991. Occupational dust or gas exposure and prevalences of respiratory symptoms and asthma in a general population. *Eur Respir J*. 4: 273-8.
- Bernstein IL, Bernstein DI, Chan-Yeung M, Malo JL. 1999. Definition and classification of asthma. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI., eds. *Asthma in the workplace*. 2a ed. New York: Marcel Dekker. p. 1-4.
- Blanc P. 1987. Occupational asthma in a national disability survey. *Chest*. 92:613-7.
- Blanc PD, Cisternas M, Smith S, Yelin E. 1996. Occupational asthma in a community-based survey of adult asthma. *Chest*. 109(3 Suppl): S56-7.
- Blanc PD, Eisner MD, Israel L, Yelin EH. 1999. The association between occupation and asthma in general medicine practice. *Chest*. 115:1259-64.
- Chan-Yeung M, Malo JL. 1994. Aetiological agents in occupational asthma. *Eur Respir J*. 7: 346-71.
- Chan-Yeung M, Malo JL. 1995. Occupational asthma. *N Eng J Med*. 333:107-12.
- Chan-Yeung M. 2003. Occupational asthma – Global Perspective. *Allergy Clin Immunol Int*. 15:203-7.
- Contreras GR, Rousseau R, Chan-Yeung M. 1994. Occupational respiratory diseases in British Columbia, Canada in 1991. *Occup Environ Med*. 51:710-2.
- 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: 301-6.
- Girard F, Chaboillez S, Cartier A, Cote J, Hargreave FE, Labrecque M. 2004. An effective strategy for diagnosing occupational asthma: use of induced sputum. *Am J Respir Crit Care Med*. 170: 845-50.
- Johnson AR, Dimich-Ward HD, Manfreda J, Becklake MR, Ernst P, Sears MR et al. 2000. Occupational asthma in adults in six Canadian communities. *Am J Respir Crit Care Med*. 162: 2058-62.
- 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: 451-8.
- Kogevinas M, Anto JM, Soriano JB, Tobias A, Burney P. 1996. The risk of asthma attributable to occupational exposures. A population-based study in Spain. Spanish Group of the European Asthma Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 154: 137-43.
- Kogevinas M, Antó JM, Sunyer J, et al. 1999. Occupational asthma in Europe and other industrialised areas: a population-based study. *Lancet*. 353:1750-4.
- Lemière C. 2004. The use of sputum eosinophils in the evaluation of occupational asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 4:81-5.
- Malo JL, Ghezzi H, L'Archêque J, Lagier F, Perrin B, Cartier A. 1991. Is an open questionnaire a satisfactory means for diagnosing occupational asthma? *Am Rev Respir Dis*. 143: 528-32.
- Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, Fabri LM. 2005. Occupational Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 172:280-305
- Meredith SK, Taylor VM, Mc Donald JC. 1991. Occupational respiratory disease in the United Kingdom 1989: a report of the British Thoracic Society and the Society of Occupational Medicina by the SWORD project group. *Br J Ind Med*. 48: 292-8.
- Monsó E, Munoz-Rino F, Izquierdo J, Roca J, Masia N, Rosell A et al. 1998. Occupational asthma in the community: risk factors in a western Mediterranean population. *Arch Environ Health*. 53: 93-8.
- Orriols Martínez R, Abu Shams K, Alday Figueroa E, Cruz Carmona MJ, Gladis Iturri JB, Isidro Montes I et al. 2006a. Normativa del asma ocupacional. *Arch Bronconeumol*. 42: 457-74.
- Orriols R, Costa R, Albanell M, Alberty C, Castejon J, Monso E et al. 2006b. Reported occupational respiratory diseases in Catalonia. *Occup Environ Med*. 63: 255-60
- Quirce S, Fernández-Nieto M, Escudero C, Cuesta J, de Las Heras M, Sastre J. 2006. Bronchial responsiveness to bakery-derived allergens is strongly dependent on specific skin sensitivity. *Allergy*. 61: 1202-8.
- Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJ, Burge PS, Boyle C. 2005. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med*. 62: 290-9.
- Sastre J, Quirce S. 2003. *Patología respiratoria alérgica ocupacional*. Madrid: EMISA.