

## A FONDO

### Asma profesional: definición, tipos y etiopatogenia

Alicia Armentia Medina

Servicio de Alergia, Hospital Universitario Río Hortega, calle Dulzaina 2, 47012 Valladolid

#### Resumen

Según los últimos análisis epidemiológicos, una de cada 5 personas alérgicas en los países desarrollados sufre alergia laboral. Existen más de 400 productos implicados en esta patología. Las causas y factores de riesgo son diversas y muchos pacientes afectados trabajan en la industria agroalimentaria o son profesionales sanitarios, agrícolas y de la limpieza. Los principales síntomas clínicos se pueden asociar a rinitis y dermatosis profesionales.

En la mayoría de los casos de asma ocupacional, el paciente tiene que dejar su trabajo o requerir cambios sustanciales en el entorno laboral y de vida. El conocimiento profundo de las causas desencadenantes y el desarrollo de una inmunoterapia específica más precisa, podrán mejorar a los pacientes que la sufren.

**Palabras clave:** Asma profesional, alérgenos, asma del panadero, inmunoterapia, alergia a alimentos.

#### Definición

El asma ocupacional (OA) y el asma exacerbada en el trabajo (WEA), denominadas colectivamente como asma relacionada con el trabajo (WRA), han sido reconocidas como una de las enfermedades pulmonares más prevalentes en el mundo industrializado y una de las más comunes en los países emergentes (Trivedi *et al.* 2017).

El OA es el asma causada por las condiciones del lugar de trabajo y se subdivide en OA inducida por un alérgeno sensibilizante (alérgica) y OA inducida por irritantes (no alérgica) (Friedman-Jiménez *et al.* 2015, Trivedi *et al.* 2017). El alérgeno o sustancia sensibilizante suele tener un peso molecular superior a 10 kilodaltons (kDa), y los de peso molecular inferior a 2 kDa, en general, son productos químicos que actúan como haptenos, es decir que no inducen por sí mismos la formación de anticuerpos, pero al unirse a una proteína transportadora estimulan una respuesta inmunitaria y pueden provocar síntomas sin latencia. El asma ocupacional provocada por agentes sensibilizantes tiene un periodo de latencia de semanas a años y puede acompañarse de rino-conjuntivitis y derma-

Forma de mencionar este artículo: Armentia Medina, A. 2019, Asma profesional: definición, tipos y etiopatogenia. *AmbioCiencias*, 17, 4-13. ISBN: 1998-3021 (edición digital), 2147-8942 (edición impresa). Depósito legal: LE-903-07.

titis. La rinitis ocupacional es un indicador de severidad de este tipo de asma. Otros factores que predisponen hacia el OA son la atopía, el tabaquismo, factores genéticos y sexo femenino.

El asma exacerbada en el trabajo (WEA) es el asma que empeora o se incrementa durante el periodo laboral, pero no ha sido causada inicialmente por las condiciones del lugar de trabajo. Para su correcto diagnóstico se han de conocer antes cuales son los alérgenos que existen en el lugar donde la persona trabaja, muchas veces ocultos o inesperados.

Aunque el asma relacionada con el trabajo rara vez es fatal, los pacientes con WEA frecuentemente experimentan una pérdida excesiva de tiempo en el trabajo, una discapacidad grave específica por el lugar de trabajo, pérdida de ingresos, pérdida de empleo y como consecuencia, problemas psicosociales y financieros relacionados (**Fig. 1**). Se ha demostrado que existen más de 400 agentes ambientales en los puestos de trabajo que pueden causar asma exacerbada (WEA), éstos se han clasificados en base a su peso molecular y a sus propiedades alergénicas e irritantes.

La forma mejor descrita del asma profesional por irritantes es el síndrome de disfunción reactiva de la vía aérea o RADS, que ocurre en las 24 horas siguientes a una sola exposición a elevadas concentraciones de un producto irritante.

**ASMA LABORAL: Limitación variable al flujo aéreo por causas laborales y no por estímulos fuera del trabajo.**

- **INMUNITARIA:** Mediado por **IgE** o no, con periodo de latencia
- **NO INMUNITARIA:** Asma por irritantes, no existe periodo de latencia.
- **ASMA preexistente** que se **EXACERBA** por la actividad laboral.

**Figura 1.** Definición y origen del asma ocupacional o profesional.

El diagnóstico de WEA requiere la confirmación de un diagnóstico de asma, más la evidencia de que el asma ha sido causada o agravada debido a las condiciones del lugar de trabajo. La precisión del diagnóstico es importante porque, un diagnóstico excesivo o un diagnóstico impreciso de WEA, pueden ser problemáticos para el paciente.

Los síntomas clínicos solo tienen una sensibilidad y especificidad justas

para la OA. Si es posible, la evaluación diagnóstica también debe incluir evidencias objetivas con pruebas funcionales, de provocación específica e inmunológica (Fig. 2).

Asma ocupacional INMUNITARIO			No Inmune
Clínica	Mediado por IgE	No IgE	Irritantes
Latencia	Largo	Más corto	Exposiciones repetidas
Prevalencia	<5%	>5%	Desconocida
Predisponentes	Atopia, tabaco	Desconocida	¿Atopia?
Histología			
Descamación Epitelio	++	++	+++
Fibrosis	++	++	+++
Membraba basal alterada	++	++	++
Eosinófilos	+++	+++	+/-
Linfocitos	++	++	+/-

**Figura 2.** Características clínicas de los diferentes tipos de asma ocupacional. En verde se señalan las características más importantes que diferencian el asma de origen inmunitario del no inmunitario.

En esta revisión se describirán diferentes causas que provocan asma ocupacional como alérgenos y otros factores agravantes y desencadenantes, haciendo especial referencia al asma profesional más prevalente (asma del panadero), pero también al asma ocupacional relacionada con la industria alimentaria, el causado por el látex en el entorno sanitario, el asociado a síntomas de rinitis y la dermatosis que pueden precederlo o estar asociados (Gómez *et al.* 1990; Panzani *et al.* 2008; Sastre *et al.* 2003; Leonart *et al.* 1992; Quirce *et al.* 2004).

### Tipos de asma profesional y etiopatogenia

Un 3,4% de los españoles trabajan en el sector agroalimentario lo que hace que el asma por alimentos sea un fenómeno cada vez más relevante en la población adulta y productiva. Dentro de este sector, el asma del panadero (BA) es la

enfermedad respiratoria profesional más frecuente en los países occidentales y la primera causa de asma ocupacional en España. En Castilla y León, concretamente en Valladolid, se ha observado a partir de una base de datos de 18.726 pacientes (procedentes del Hospital Universitario Río Hortega) que esta enfermedad constituye el 8,2% de las causas de asma extrínseco y el 52,5% de los diagnósticos de asma ocupacional.

Le siguen en frecuencia el asma por manipulación de alimentos (46%), el producido por ácaros de almacén en manipuladores de alimentos o piensos (18%), el de los pintores (5.7%) y el de los trabajadores de la madera (2%) (**Fig. 3**).



**Figura 3.** Casuística del asma profesional en Valladolid: asma del panadero (52,5%), asma del agricultor (17,9%) y asma asociado a diferentes industrias agro-alimentarias (15,5%).

### Asma del panadero

El asma del panadero (BA) se debe a la inhalación diaria de harina de trigo en el entorno de trabajo, afectando entre el 1% y el 10% de los trabajadores de la industria panadera. El diagnóstico de BA se basa en la provocación bronquial con trigo, una técnica de alto riesgo para los pacientes.

Los alérgenos implicados en el asma del panadero han sido suficientemente descritos, caracterizados y purificados en los últimos 10 años (Safi *et al.* 2019), por lo que parecería que no queda mucho por descubrir de esta enfermedad conocida desde hace siglos. Sin embargo, no sabemos si los alérgenos son los mismos que afectaban a los panaderos del pasado o si aparecen diferencias de sensibilización entre pacientes de diversos países. ¿Existe la posibilidad de un fallo en los mecanismos inmunológicos de tolerancia? ¿o unos alérgenos son más agresivos que otros? Sin duda ha habido un cambio en la materia prima usada en

panadería, debido a las nuevas tecnologías agro-alimentarias, por lo que ha sido necesario reevaluar los alérgenos implicados en esta enfermedad.

En los últimos años se han utilizado pesticidas cada vez más dañinos para los fitófagos que provocan las plagas del cereal, por lo que actualmente es muy difícil encontrar harinas contaminadas por antígenos parasitarios. No es fácil encontrar parasitación en harinas y otras fuentes alimentarias debidas por ejemplo a los ácaros, ni en leguminosas causadas por coleópteros como el gorgojo de las lentejas, *Bruchus lentis* (Armentia et al. 2006). Lepidópteros, como orugas y procesionarias, sí que provocan asma profesional en piñeros y leñadores (Vega et al. 2004) (**Fig. 4**).



**Figura 4.** El asma profesional de los trabajadores agrícolas puede ser causada por diferentes parásitos. En el cereal los más frecuentes son el chinche del grano o *Eurygaster austriaca* y el lepidóptero *Ephestia* (Armentia et al. 2006).

Por otro lado, la presencia de contaminantes como bifenilos policlorados, hidrocarburos aromáticos policíclicos, naftalenos, cadmio, mercurio y plomo, entre otros tóxicos, ha ido en aumento y pueden haber estimulado la síntesis de proteínas de defensa de las plantas.

El procesado industrial de las harinas usadas en el pan que consumimos (en las que no solo hay trigo, sino gran contenido de otros cereales, frutos secos, otras semillas y leguminosas) ha variado con el tiempo, siendo precisa la adición de cada vez más enzimas fúngicas o sintéticas. Por otra parte, ciertos alérgenos de defensa de las plantas, como las proteínas transportadoras de lípidos (LTP), son la principal causa de sensibilización y de reactividad cruzada inmunológica



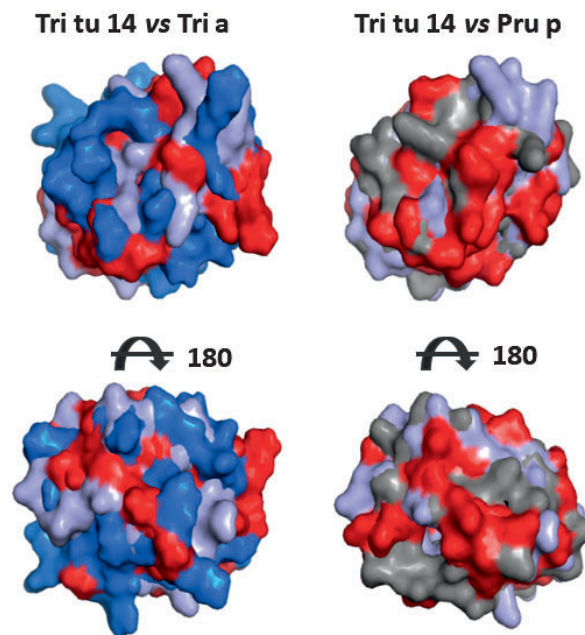
entre alimentos (frutos secos, leguminosas y/o semillas, frutos de rosáceas y de otras familias de plantas, hortalizas y otras partes de los vegetales).

En las alergias ligadas al trigo se distinguen dos fuentes antigénicas principales: trigo, *Triticum aestivum* (usado para fabricar harinas y productos de panadería) y “trigo duro” *Triticum durum* (utilizado como base en la elaboración de pastas, pizzas, bulgur, sémolas y cuscús). La sensibilización a estos cereales se manifiesta no solo con episodios asmáticos, sino también, con una amplia gama de síntomas y síndromes clínicos, como exacerbaciones de dermatitis atópica, anafilaxia inducida por el ejercicio, esofagitis eosinofílica (EA). Recientemente se ha caracterizado la LTP de *Triticum durum* (Tri tu 14) y se ha evaluado su respuesta en pacientes con asma del panadero y pacientes con alergia alimentaria (Safi *et al.* 2019), demostrándose que Tri tu 14 está ligado a la alergia alimentaria y la anafilaxia relacionada con el ejercicio.

La proteína de transferencia de lípidos de trigo (LTP) Tri a 14 ha sido descrita como alérgeno principal en esta patología. Un estudio llevado a cabo con 55 pacientes del Hospital Río Hortega de Valladolid, con el objetivo de caracterizar Tri a 14 como marcador de la alergia del panadero (BA), y así evitar la provocación bronquial con trigo, ha dado resultados positivos en el 82% de los pacientes. Así ha quedado demostrado, que la medición de Tri a 14 se podría utilizar como marcador de dicha enfermedad (Armentia *et al.* 2015).

Existe reactividad cruzada entre LTPs de melocotón (Pru p 3) y las LTPs de trigo duro, (Tri tu 14 en particular). Por el contrario, la reactividad cruzada entre Pru p 3 y Tri a 14 (relacionado con BA) es baja. La estrecha asociación en la sensibilización entre Tri tu 14 y Pru p 3 y la reactividad cruzada frente ambas proteínas transportadoras de lípidos no específicas (nsLTPs), puede explicarse por los sitios específicos de unión conservados en ambas moléculas. Aunque Tri tu 14 muestra una secuencia de aminoácidos muy similar a la de Tri a 14 (48%) y a la de Pru p 3 (52%), parece que Tri tu 14 y Pru p 3 comparten una mayor proporción de aminoácidos conservados en su superficie, lo que puede definir la reactividad cruzada de los epítomos conformacionales de IgE. En este caso, se deduce que la reactividad cruzada es debida a la similitud del lugar de unión para la IgE en superficie y no a la secuencia lineal de aminoácidos (**Fig. 5**).

Las plantas son la base de alimentación de animales, insectos y microorganismos (hongos, bacterias...) y del ser humano. La evolución ha favorecido la selección o la aparición de mecanismos equivalentes a una respuesta de hipersensibilidad que permiten su defensa, acumulando sustancias antimicrobianas y produciendo proteínas relacionadas con la patogenicidad, cuya síntesis está regulada por “genes de defensa”. Algunos investigadores han demostrado que, en



**Figura 5.** Moléculas alergénicas implicadas en el asma profesional por inhalación de trigo panificable (Tri a 14 del *Triticum aestivum*) y el utilizado para la industria de las pastas alimenticias (Tri tu 14 *Triticum durum*). (Tomado de Hela *et al.*, 2019).

condiciones de estrés, estos genes inducen el aumento de producción de proteínas como las LTPs, lo cual implica un mayor riesgo de reacciones alérgicas en pacientes sensibilizados. Con los años se intuyó que de la manipulación de dichos genes podrían obtenerse semillas de vegetales más resistentes a plagas. Por ello el hombre ha ido modificando sus cultivos, junto con la selección natural, hasta llegar a los cultivos de especies transgénicas tan complejos de la actualidad.

Es bien conocido el hecho de que las especies transgénicas han resultado útiles para aumentar la producción agrícola y lograr reducir el uso de fertilizantes y pesticidas por lo que el asma profesional, causada por estos agentes, ha experimentado un declive. Sin embargo, en la línea de lo mencionado anteriormente, esta manipulación genética también podría ser (al menos en parte) la responsable de la respuesta en las plantas, incrementando las proteínas de defensa, cuyas repercusiones sanitarias están traduciéndose en un aumento de las reacciones de hipersensibilidad y de asma profesional (Gómez *et al.*, 2017).

Es decir, el peligro clínico que podrían provocar estas plantas transgénicas se basa en una mayor exposición de los pacientes a dichas proteínas de defensa, que en gran medida son alergénicas (por ejemplo, las que se producen para obtener resistencias a hongos o parásitos). Esta es la razón por la que cobra una gran importancia el conocimiento, la función y la caracterización de las proteínas que participan en las respuestas de las plantas y su implicación biológica en el ser humano. Se abre, de esta forma, un camino en el campo de la biotecnología hacia la manipulación genética de las plantas con el objetivo de crear cultivos resistentes a plagas, pero menos alergénicas. El descubrimiento de nuevas LTPs, como alérgenos del trigo, permite tener un objetivo claro en la terapéutica de la alergia

mediante inmunoterapia, como ya se está realizando con Pru p 3 (Gómez *et al.*, 2017).

#### Otros tipos de asma industrial

La segunda causa de asma profesional está relacionada con los productos de limpieza. Carder *et al.* (2019) realizaron un amplio estudio para clasificar el asma ocupacional dentro de la red “*The Health and Occupation Research surveillance network*” con datos obtenidos entre los años 1989-2017. En dicho estudio, observaron que los casos provocados por agentes de limpieza suponían el 6% de dichas patologías respiratorias. De todos los enfermos que participaron en el análisis, el 58% padecían asma, debida sobre todo a aldehídos (30%) y clorinas (26%). Los productos de limpieza causan frecuentemente neumonitis profesional, y en los que dedican a pulimentar superficies, son responsables los productos utilizados para encerar o cristalizar. Recientemente se ha podido comprobar también una sensibilización por hippurites (bivalvos que existieron hace millones de años, en la época terciaria) que formaban parte de la superficie del material usado en el suelo.

La exposición ocupacional a gases, humos y polvo mineral, aparte de su efecto irritativo en la mucosa respiratoria, afecta al ADN de los genes que regulan la expresión del asma a través de procesos de metilación (van der Plaat, 2018). Otro factor que influye en el OA y en el WRA es la contaminación ambiental, como se ha podido comprobar en numerosos estudios epidemiológicos y de epidemias de asma (Cárdaba Arranz *et al.*, 2014).

La reactividad cruzada entre estructuras moleculares contenidas en alimentos y aeroalérgenos, da lugar a fenómenos clínicos o síndromes como por ejemplo el síndrome látex-frutas, cuya base molecular son las quitinasas o bien, la reactividad cruzada entre polen-frutas (gramíneas y rosáceas) que tienen la profilina como responsable. Este también es uno de los mecanismos implicados en el asma profesional de los trabajadores sanitarios. En todos estos casos existe una inmunoterapia específica que ha resultado de gran utilidad (Sastre *et al.*, 2003).

En muchas ocasiones el asma profesional va precedido o acompañado de rinitis y dermatitis (Callejo *et al.*, 2007, García Ortiz *et al.*, 2014) como ha ocurrido en el llamado asma de zapateros que nuestro grupo de investigación pudo estudiar. Este tipo de asma fue provocado por un biocida universal aplicado a los zapatos y diversas manufacturas de cuero, que puede afectar también a ebanistas, tapiceros, transportadores de muebles, etc. (fabricación de sofás, sillas) que contienen además y con frecuencia dimetilfumarato y ácido fórmico en su composición.



### ¿Tratamiento o prevención?

Los nuevos fármacos no han podido controlar la progresión de estas enfermedades profesionales y los intentos de tratamiento mediante inmunoterapia específica en el asma ocupacional han sido escasos. Igual que ocurre con las reacciones cruzadas entre aeroalergenos del polen y frutas, donde existe una gran diferencia según los países, también puede haber diferencias en la composición de los alimentos que manejamos o que ingerimos. De todo ello se deduce la importancia que tiene el estudio continuo de nuevas fuentes alergénicas.

El tratamiento y la prevención de la aparición o el empeoramiento de asma relacionada con el trabajo, pueden ser altamente efectivos e incluir un manejo típicamente médico óptimo (generalmente el mismo que para otros problemas de asma) o, lo que es más importante, evitar la exposición a sensibilizantes e irritantes que provoquen o agraven el asma. En la mayoría de los casos de asma ocupacional, el pronóstico mejora con la eliminación de la fuente de origen, en lugar de la reducción a su exposición. Pero esto puede requerir cambios sustanciales en el entorno laboral y de vida del paciente, ya que implicaría un cambio de trabajo o incluso de profesión, o el desarrollo de mejor y más precisa inmunoterapia específica.

En definitiva y de cara al futuro, la inmunoterapia específica, que pueda ser aplicada a los enfermos de asma ocupacional, será un gran reto para los alergólogos, con importantes repercusiones terapéuticas, sociales y económicas.

### **Bibliografía**

- Armentia, A., Lombardero, M., Blanco, C., Fernández, S. y Fernández, A. 2006. Occupational asthma in an agronomist caused by the lentil pest *Bruchus lentis*. *Allergy* 61(9): 1112-6
- Armentia, A., Garrido-Arandia, M., Cubells, N., Gómez-Casado, C. y Diaz-Perales, A. 2015. Bronchial challenge with Tri a 14 is an alternative diagnostic test for baker's asthma. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 25: 352-357
- Callejo, A., Martínez, C., Martín, G., Martín, C. y Armentia, A. 2007. Contact dermatitis from violet fragrance in a florist. *Contact dermatitis* 57(3): 191
- Carder, M.J., Seed, M.J., Money, A., Agius, R.M. y Van Tongeren, M. 2019. Occupational and work related respiratory disease attributed to cleaning products. *Occupational and Environmental Medicine* 76(8): 530-536
- Cárdaba Arranz, M., Muñoz Moreno, M.F., Armentia Medina, A. y Alonso Capital M. et al. 2014. Health impact assessment of air pollution in Valladolid, Spain. *BMJ Open* 4(10): e005999. PMID: 25326212
- Friedman-Jiménez, G., Harrison, D. y Luo, H. 2015. Occupational asthma and work-exacerbated asthma. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 36: 388-407

- García Ortiz, J.C., Vega Gutiérrez, J.M., Pérez Velesar, M.J. y Armentia Medina, A. 2014. Occupational allergic contact dermatitis from potassium metabisulfite. *Dermatitis* 25 (3): 150-1
- Gómez, L., Martín, E., Hernández, D., Sánchez-Monge, R., Barber, D., Del Pozo, V., De Andrés, B., Armentia, A., Lahoz, C., Salcedo, G. *et al.* 1990. Members of the alpha-amylase inhibitors family from wheat endosperm are major allergens associated with baker's asthma. *FEBS Letters* 12:85-88
- Gómez, F., Bogas, G., González, M., Campo, P., Salas, M., Díaz-Perales, A., Rodríguez, M.J., Prieto, A., Barber, D., Blanca, M., Torres, M.J. y Mayorga, C. 2017. The clinical and immunological effects of Prup3 sublingual immunotherapy on peach and peanut allergy in patients with systemic reactions. *Clinical & Experimental Allergy* 47:339-350
- Lleonart, R., Cistero, A., Carreira, J., Batista, A. y Moscoso del Prado, J. 1992. Food allergy: identification of the major IgE-binding component of peach (*Prunus persica*). *Annals of Allergy* 69:128-30
- Panzani, R., Armentia, A., Lobo, R., Postigo, I., Martínez, J., Arranz, M.L., Martín-Gil, J.F. y Fernández, J.C. 2008. Tolerance mechanisms in response to antigens responsible for baker's asthma in different exposed people. *Journal of Asthma* 45: 333-338
- Quirce, S., Parra, A., Anton, E., Fernández-Nieto, M. y Jerez, J., Sastre, J. 2004. Occupational asthma caused by tali and jatoba wood dusts. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 113:261-263
- Safi, H., Wangorsch, A., Lidholm, J., Brini, F., Spiric, J., Rihs, H.P., Vieths, S., Armentia, A., Farioli, L., Diaz-Perales, A., Pastorello, E.A. y Scheurer, S. 2019. Identification and molecular characterization of allergenic non-specific lipid-transfer protein from durum wheat (*Triticum turgidum*). *Clinical & Experimental Allergy* 49(1):120-129
- Sastre, J., Fernández-Nieto, M., Rico, P., Martín, S., Barber, D., Cuesta, J., las Heras, M. y Quirce, S. 2003. Specific immunotherapy with a standardized latex extract in allergic workers: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 111: 985-94
- Trivedi, V., Apala, D.R. y Iyer, V.N. 2017. Occupational asthma: diagnostic challenges and management dilemmas. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 23:177-183
- Van der Platt, D.A., Vonk, J.M., Terzikhan, N., de Jong, K., de Vries, M., La Bastide-van Gemert, S., van Diemen, C.C., Lahousse, L., Brusselle, *et al.* 2018. Occupational exposure to gases/fumes and mineral dust affect DNA methylation levels of genes regulating expression. *Human Molecular Genetics* 2. pii: ddzo67. doi: 10.1093/hmg/ddzo67
- Vega, J., Vega, M., Moneo, I., Armentia, A., Caballero, M. y Miranda, A. 2004. Occupational immunologic contact urticaria for pine procesionary carterpillar (*Thaumetapoea pityocampa*). *Contact dermatitis* 50(2): 60-64