

P. Ojeda Fernández,  
M. Gómez Martín,  
E. Alday Figueroa

Unidad de Neumología y  
Alergia Laboral, Centro  
Nacional de Nuevas  
Tecnologías, Instituto Nacional  
de Seguridad e Higiene en el  
Trabajo, Madrid.

Correspondencia:  
Dr. Pedro Ojeda Fernández  
Unidad de Neumología y Alergia  
Laboral  
Centro Nacional de Nuevas  
Tecnologías, Instituto Nacional de  
Seguridad e Higiene en el Trabajo  
Torrelaguna 73  
28027 Madrid  
E-mail: s.neumologia@mtas.es

## Revisión

# Utilidad del esputo inducido en el diagnóstico del asma profesional

El asma profesional es, hoy en día, la enfermedad respiratoria laboral más frecuente en los países industrializados. Su diagnóstico comporta aspectos de salud del trabajador y también aspectos médico-legales y económicos, por lo que un diagnóstico etiopatogénico correcto es de gran importancia. Tradicionalmente, el procedimiento diagnóstico del asma profesional está fundamentado en una historia clínico-laboral compatible, unas pruebas inmunológicas positivas frente al agente sospechado (cuando están indicadas) y unas pruebas funcionales respiratorias compatibles. Hasta la fecha, el patrón oro para el diagnóstico etiológico lo constituye la prueba de provocación bronquial específica con los agentes sospechados, que se considera positiva si se alcanza un descenso del FEV<sub>1</sub> superior al 20% del valor basal. En la última década, se ha comenzado a utilizar la técnica del esputo inducido como herramienta de apoyo al estudio del asma profesional, con resultados prometedores. En este artículo se realiza una revisión bibliográfica y del estado actual del tema y se consideran los usos potenciales futuros de esta técnica.

**Palabras clave:** Asma profesional. Esputo inducido. Diagnóstico. Revisión

## Induced sputum in the diagnostic of occupational asthma

Occupational asthma is, nowadays, the most frequent occupational lung disease in industrialised countries. Since its diagnosis implies aspects on worker's health and, also, medico-legal and economic aspects, a correct ethiopathogenic diagnosis is of great importance. Traditionally, the diagnostic procedure for occupational asthma is based on a compatible clinical and occupational history, positive immunological tests against the suspected agent (whenever indicated), and compatible functional respiratory tests. To date, the gold standard for the ethiological diagnosis is the specific bronchial challenge test with the suspected agents, considering it positive if a 20%, or greater, fall in FEV<sub>1</sub>, from baseline values, is reached. In the last decade, the induced sputum technique has been started to be used as a complementary tool for the study of occupational asthma, with promising results. In this article, the literature and the current status of the topic are reviewed, and potential prospective uses of this technique are considered.

**Key words:** Occupational asthma. Induced sputum. Diagnosis. Review.

**E**l asma profesional es, hoy en día, la enfermedad laboral respiratoria con mayor prevalencia en los países industrializados como los EE.UU. y Canadá, donde supera incluso a las neumoconiosis. En España no se dispone de estadísticas fiables pero, probablemente, la realidad sea la misma o muy similar. Existen diversas definiciones de asma profesional; en todas ellas se adopta el concepto de la obstrucción reversible de la vía aérea tras exposición a agentes, sensibilizantes o no, hallados en el lugar de trabajo. La mayoría de los autores tienden a excluir el asma o la hiperreactividad bronquial preexistentes agravadas por irritantes químicos o físicos del lugar de trabajo. Los editores de un gran libro de referencia, "Asthma in the Workplace", definen el asma profesional como "una enfermedad caracterizada por limitación al flujo aéreo y/o hiperreactividad bronquial variables debida a causas y condiciones atribuibles a un ambiente laboral concreto y no a estímulos hallados fuera del lugar de trabajo. Se distinguen dos tipos de asma profesional en función de la presencia o ausencia de un período de latencia previo a su aparición: 1) inmunológica (asma con período de latencia), y 2) no inmunológica (síndrome de disfunción de la vía aérea reactiva o asma por irritantes)"<sup>2</sup>.

El diagnóstico de asma profesional debe regirse por criterios científicos. No obstante, en España se han de cumplir tres requisitos mínimos para que legalmente el asma padecida por un trabajador sea considerada como profesional y tenga derecho a subsidio de incapacidad, a saber:<sup>3</sup>

1) asma de mecanismo inmunológico, o no, contraída a consecuencia del trabajo desarrollado por cuenta ajena; 2) que la actividad desarrollada esté incluida como causa en el cuadro de enfermedades profesionales definidas por la Ley, 3) y que esté provocada por la acción de elementos o instancias que en dicho cuadro se indiquen en cada caso.

Con respecto al mecanismo patogénico, existe aún la disquisición legal de si el síndrome de disfunción de la vía aérea reactiva debe considerarse como enfermedad profesional o como accidente de trabajo, disquisición que no es objeto de esta revisión.

De forma general, el procedimiento diagnóstico del asma profesional incluye (tabla I):

1) Historia clínico-laboral compatible, con una relación adecuada exposición laboral/aparición de síntomas.

**Tabla I.** Procedimiento diagnóstico del asma profesional

1. *Demostración de asma bronquial*
  - Historia clínico-laboral compatible
  - Espirometría obstructiva con broncodilatación positiva
  - Prueba de hiperreactividad bronquial positiva
2. *Demostración del patrón laboral del asma*
  - Historia clínico-laboral compatible
  - Cambios espirométricos alta vs baja laboral
  - Ritmo seriado de pico-flujo alta vs baja laboral
  - Cambios en la hiperreactividad alta vs baja laboral
3. *Demostración del agente etiológico*
  - Historia clínico-laboral concordante con la exposición
  - Estudio higiénico concordante
  - Estudio inmunológico (agentes de alto peso molecular)
  - Prueba de provocación bronquial específica positiva (agentes de bajo peso molecular; eventualmente, agentes de alto peso molecular)

2) Estudio inmunológico compatible, en el caso de sustancias de alto peso molecular.

3) Pruebas de función respiratoria compatibles: a) variaciones espirométricas exposición/no exposición; b) variaciones en la hiperreactividad bronquial exposición/no exposición, y c) variaciones en el registro seriado de pico-flujo exposición/no exposición. Sobre este punto, Quirce et al<sup>6</sup> ya demostraron su baja utilidad debido a su fácil manipulación por parte del trabajador.

4) La prueba de provocación bronquial específica con el agente o los agentes etiológicos sospechados. Esta prueba se sigue considerando como el patrón oro en el diagnóstico etiológico del asma profesional. Se acepta, de forma arbitraria, como criterio de positividad de la prueba la caída del 20% en el FEV<sub>1</sub> tras exposición al agente causal, con respecto al valor basal. Sin embargo, una prueba negativa no excluye fehacientemente el diagnóstico de asma profesional, bien porque no se esté empleando el agente causal adecuado, bien debido a errores en la realización de la prueba, o bien porque el trabajador haya estado retirado del agente causal durante un período de tiempo prolongado (aunque en nuestra experiencia, las pruebas de provocación bronquial específicas siguen siendo positivas durante muchos años después de cesar la exposición). De

#### Abreviaturas

TD: diisocianato de tolueno; ARNm: ácido ribonucleico mensajero; IL-8: Interleucina-8; IL-5: interleucina-5; FEV<sub>1</sub>: *forced expiratory volumen in one second* (flujo espiratorio forzado en un segundo); PC20: concentración de agente usado en la provocación que produce una caída de FEV<sub>1</sub> del 20% sobre el valor basal; PD20: dosis de agente usado en la provocación que produce una caída del FEV<sub>1</sub> del 20% sobre el valor basal; IC-95%: intervalo de confianza del 95%.

**Tabla II.** Resumen de los datos bibliográficos esputo inducido y asma profesional

Autores (año)	Sujetos (Activo/Control)		Agente laboral	Parámetros		Espeto inducido		Cambios observados	Otras pruebas
	A	C		RCD	Momento realización				
Maestrelli et al <sup>9</sup> (1994)	A: 9 AP C: 4 (AA; ANA; NANA)	TDI o MDI	RCD	Pre-TPBE 8, 24 y 48 h tras TPBE	↑ significativo Eos. a las 8 y 24 h. Correlación débil ↑ eos. / magnitud de respuesta FEV <sub>1</sub> -TPBE	Metacolina			
Park et al <sup>10</sup> (1998)	A: 6 AP C: 6 (AA ácaros dermat.)	Polvo de cereales	IL-8/albúmina	Pre-TPBE 7 h tras TPBE	No diferencias TPB inmediato/tardío ↑ significativo IL-8	ELISA IgE e IgG Biopsia bronquial Metacolina			
Di Franco et al <sup>12</sup> (1998)	A: 24 AP (16 ABPM; 8 AAPM) C: 38 (24 ANP; 14 NANA)	TDI (14) MDI (2) Harina (5) Tabaco/madera (3)	RCT RCD	Basalmente; no se realizó TPBE	Mayor % Neut. en AP-ABPM > AP- AAPM = ANP > NANA Mayor % Eos. en AP-AAPM > ANP > AP-AAPM	PCE sérica. Eos. en sangre periférica HRB con suero hipertónico Eos. y PCE en sangre periférica Metacolina			
Lemière et al <sup>15</sup> (1999)	A: 10 AP C: 6 EL, sin AP demostrada especificado: 6 ABPM 4 No determinado	No bien especificado: 6 ABPM 4 No determinado	RCT RCD	Tras 4 sem. Alta laboral (AL) Tras 4 sem. Baja laboral (BL)	↑ Eos. AL vs. BL ↑ PCE AL vs. BL No ≠ Neut. AL vs. BL Correlación significativa Eos./HRB Correlación significativa PCE/HRB	Metacolina			
Park et al <sup>11</sup> (1999)	A: 8 AP C: 5 EL, sin AP demostrada	TDI	MPO/albumina IL-8/albumina	Pre-TPBE 7 h tras TPBE	↑ significativo IL-8 y MPO Correlación ↑ IL-8 / ↑ MPO	Neut. en sangre periférica Metacolina			
Obata et al <sup>15</sup> (1999)	A: 9 AP C: 8 EL, sin AP demostrada	Ácido plicático	RCD	Pre-TPBE 6 y 24 h tras TPBE	↑ significativo Eos. a las 6 y 24 h. Correlación negativa significativa ↑ Eos. a las 6 h / caída de FEV <sub>1</sub> ↑ Triptasa a los 30 min	Óxido Nítrico espirado			
Alvarez et al <sup>17</sup> (1999)	1 caso AP C: propio sujeto con cebada	<i>L. destructor</i>	RCD, PCE, Triptasa	Pre-TPBE 30 min y 18 h tras TPBE	↑ Eos. y cél. epiteliales a las 18 h ↑ ECP a las 18 h	Metacolina			
Leigh y Hargreave <sup>21</sup> (1999)	1 caso	Fluidos de corte	RCD	Inicial y seriado / 6 meses Mejoría BL vs AL	Neutrofilia estéril Correlación con cambios en la espirometría y la PC20-Met.	Metacolina			
Lamière et al <sup>20</sup> (2000)	A: 15 AP (8 AAPM; 7 ABPM) C: 0	Harina (6) Cedro rojo (3) HDI (2) MDI (1) Cobaya (1) Látex (1) Té (1)	RCT; RCD Células ARNm- IL-5 y/o Células ARNm- Eotaxina positivas	A las 7 h de: TPB control TPBE a 1/2 PD20 TPBE a la PD20 TPBE a dosis o tiempo superiores	↑ Eos., cél. ARNm-IL-5 y ARNm-Eo positivas, con respecto a día control Cambios inflamatorios preceden a la caída del 20% del FEV <sub>1</sub> en el TPBE No correlación ↑ Eos. /magnitud de caída del FEV <sub>1</sub>	Metacolina			

Tabla II. Resumen de los datos bibliográficos esputo inducido y asma profesional (Continuación)

Autores (año)	Sujetos (Activo/Control)	Agente laboral	Parámetros	Esputo inducido	Momento realización	Cambios observados	Otras pruebas
Alvarez et al <sup>18</sup> (2001)	3 casos AP	Harina de colza	RCD PCE	Pre-TPBE 24 h tras TBPE	Pre-TPBE 24 h tras TBPE	↑ Eos. y PCE en los 3 casos ↓ PC20-Met en los casos 1 caso con TPBE negativo	Metacolina
Quirce et al <sup>19</sup> (2001)	2 casos AP	Cianoacrilatos	RCD	Pre-TPBE 3 y 24 h tras TBPE	Pre-TPBE 3 y 24 h tras TBPE	↑ Eos. a las 3 horas del TPBE ↑ HRB	Metacolina
Lemière et al <sup>13</sup> (2001)	A: 17 AP C: 14 EL, sin AP demostrada y 10 ANP	Harina (8) Isocianatos (9)	RCT, RCD	TPB control TPBE con ↑ progresivos de dosis en días sucesivos	A las 7 h de: TPB control TPBE con ↑ progresivos de dosis en días sucesivos	↑ Eos. (total y %) y ↑ Neut. (total) en AP. ↑ Eos. (total y %) en EL sin AP No diferencias TPB inmediato/tardío Establecimiento de sensibilidad de la prueba para distintos puntos de corte (ver texto) Establecimiento de probabilidad de TPBE en función de EI y PC20-Met (ver texto)	Metacolina

AP: asma profesional; ANP: asma no profesional; AA: asma alérgica; ANA: asma no alérgica; NANA: No asma, no atopia; AAPM: agente de alto peso molecular; ABPM: agente de bajo peso molecular; EL: exposición laboral; ND: no determinado; RCT: recuento celular total; RCD: recuento celular diferencial; Eos.: eosinófilos; Neut.: Neutrófilos; PCE: proteína catiónica del eosinófilo; MPO: mieloperoxidasa; HRB: hiperreactividad bronquial; PC20-Met: PC20-Metacolina; EI: esputo inducido

la misma manera, no todo test positivo es indicativo de la etiología, especialmente si se expone al individuo a concentraciones irritantes<sup>7</sup>.

En los últimos años, se está intentando validar la técnica del esputo inducido para el diagnóstico de asma. Esta técnica es relativamente sencilla de realizar y su procedimiento se detalla en otra publicación<sup>8</sup>. Básicamente, consiste en hacer respirar al sujeto suero salino hipertónico, a concentraciones crecientes y durante determinado tiempo, lo que estimula la expectoración. De esta manera, se obtienen muestras de esputo representativas de la vía respiratoria baja que, adecuadamente procesadas, posibilitan el análisis de células inflamatorias y de diversos marcadores inflamatorios, como productos del eosinófilo (i.e., proteína catiónica del eosinófilo) o interleucinas.

En 1994, aparece la primera publicación de Maestrelli et al<sup>9</sup> en la que se describe la utilización de esta técnica para el diagnóstico del asma profesional. Posteriormente, otros grupos de investigadores han estudiado diversos parámetros biológicos en el esputo inducido de sujetos con asma profesional. En todos ellos se realiza la técnica de forma basal, antes de la exposición del trabajador al agente causal y posteriormente a la exposición, natural o provocada, en diversos momentos de tiempo. De forma global, estos estudios muestran un incremento del infiltrado inflamatorio, generalmente a expensas de la población eosinófila, y de diversos marcadores de activación del eosinófilo, en numerosas ocasiones correlacionados con un incremento de la hiperreactividad bronquial inespecífica. Sin embargo, el empleo de esta técnica, que parece prometedora, en el diagnóstico de asma profesional aún debe estudiarse con más detenimiento. El objeto de este artículo es revisar las diversas publicaciones en las que se ha empleado el esputo inducido como método diagnóstico en trabajadores con asma profesional (tabla II), y subrayan aquellos aspectos que deben estudiarse con más detenimiento y normalizarse.

## ESPUTO INDUCIDO EN ASMA PROFESIONAL FRENTE A SUJETOS NO EXPUESTOS

En primer lugar, es conveniente revisar los datos publicados que analizan los resultados obtenidos con la técnica del esputo inducido en sujetos con asma profesional demostrada frente a sujetos control, no expuestos a agentes laborales. Existen cinco estudios disponibles en la bibliografía que incluyen grupos control constituidos por su-

jetos con asma atópica no profesional (ácaros), atópicos sin asma y sujetos sanos, a los que se les sometió a la prueba de provocación bronquial específica con el mismo agente laboral al que se sometía a los trabajadores con asma profesional (isocianatos, polvo de cereales, harina, tabaco, maderas) (tabla II)<sup>9-13</sup>.

Maestrelli et al<sup>9</sup> realizaron el recuento celular diferencial en el esputo inducido antes y a las 8, 24 y 48 horas después de la prueba de provocación bronquial específica con isocianatos. Observaron un incremento significativo del recuento de eosinófilos en los sujetos con asma profesional por isocianatos con respecto a los sujetos control, entre las 8 y 24 horas después de la prueba de provocación. A pesar de que hubo un aumento en el recuento de neutrófilos, estos cambios no fueron significativos con respecto a los sujetos control, en los que también se observó un ligero aumento de esta población celular a las 24 horas. No se apreciaron cambios significativos en el recuento de linfocitos ni de macrófagos en ningún momento tras el test de provocación bronquial específico en ninguno de los grupos.

Por el contrario, en el estudio de Park et al<sup>10</sup> se observó un incremento significativo en el recuento de neutrófilos y de mastocitos, y de IL-8 (quimiotaxis de neutrófilos) en el esputo inducido tras la prueba de provocación bronquial específica con polvo de cereales. Curiosamente, estos autores no apreciaron cambios en los valores de eosinófilos activados ni de linfocitos entre los sujetos con asma profesional y los sujetos control. En el artículo no se menciona si hubo modificaciones del recuento de eosinófilos.

Este mismo grupo de investigadores publicó una revisión de un grupo de 21 sujetos con asma profesional (15 por diisocianato de tolueno (TDI) y 6 por polvo de cereales) en la que utilizaron como controles el mismo número de sujetos expuestos y, además, 6 pacientes con asma común por ácaros<sup>11</sup>. Con respecto a estos últimos seis, había un incremento significativo, en las biopsias bronquiales de los sujetos con asma profesional, de neutrófilos, mastocitos y eosinófilos activados. Además, observaron un incremento en la actividad quimiotáctica de neutrófilos en el suero de sujetos con asma profesional tanto por TDI como por polvo de cereales a los 30 minutos de la provocación bronquial. Estos cambios se correlacionaban con un incremento de la IL-8 y de la mieloperoxidasa de neutrófilos en el esputo inducido de los sujetos con asma profesional realizado tras la provocación.

Di Franco et al<sup>12</sup> realizaron un diseño de estudio distinto. Estos autores utilizaron la técnica de esputo inducido, en situación basal, sin prueba de provocación bron-

quial específica, en cuatro grupos: en dos grupos de sujetos con asma profesional (16 por agentes de alto peso molecular y 8 por agentes de bajo peso molecular; tabla II), con exposición actual y tras un mes sin tratamiento corticoideo; en 24 sujetos con asma no profesional (17 atópicos y 7 no atópicos), con una gravedad de asma comparable, y en 14 sujetos sanos. Los datos obtenidos son llamativos. En primer lugar, no se observaron diferencias significativas en el recuento total de células inflamatorias entre los 4 grupos de pacientes. Sin embargo, el recuento porcentual de neutrófilos fue significativamente superior en el grupo de pacientes con asma profesional por agentes de bajo peso molecular, sin observarse diferencias entre asma por agentes de alto peso molecular y asma no profesional. Por el contrario, el recuento porcentual de eosinófilos era inferior en el asma por agentes de bajo peso molecular que en el asma por agentes de alto peso molecular y el asma no profesional. Del mismo modo, el recuento de eosinófilos en sangre periférica estaba significativamente incrementado en estos dos últimos grupos con respecto al grupo de asma por agentes de bajo peso molecular, sin observarse cambios significativos entre los 4 grupos en los niveles séricos de proteína catiónica del eosinófilo. El porcentaje de macrófagos y de linfocitos era menor en sujetos normales con respecto a los sujetos asmáticos de cualquier etiología, entre los que no había diferencias significativas.

Recientemente, Lemièrre et al<sup>13</sup> han demostrado un incremento significativo del recuento de eosinófilos, en números absolutos y en porcentaje, y del recuento de neutrófilos, en números absolutos pero no en porcentaje, de forma global en un grupo de 17 sujetos con asma profesional y prueba de provocación bronquial específica positiva, mientras que no apreciaron cambios significativos en ninguna de las poblaciones celulares estudiadas (eosinófilos, neutrófilos, linfocitos y macrófagos) en el esputo inducido de sujetos con asma, no profesional, expuestos a agentes de uso frecuente (cianoacrilatos y harina).

Por lo tanto, de los datos aportados por estos trabajos, se desprende que en los sujetos con asma profesional, ya sea por agentes de alto o bajo peso molecular, existe un incremento significativo del recuento de eosinófilos y/o neutrófilos en el esputo inducido tras la prueba de provocación bronquial específica, con respecto a los sujetos sin exposición laboral. Parece que ambos tipos celulares pueden jugar un papel en la patogenia del asma profesional, sin que quede claro qué tipo de celularidad predomina en cada tipo de exposición. Parece ser que en condiciones de exposición natural<sup>10</sup>, predominaría la infiltración neutrofíli-

ca en sujetos con asma por agentes de bajo peso molecular, mientras que los eosinófilos predominarían en el asma por agentes de alto peso molecular. La exposición artificial (prueba de provocación bronquial específica) parece activar el infiltrado tanto neutrofílico como eosinofílico en ambos tipos de asma. No obstante, conviene señalar que en el estudio de Maestrelli et al<sup>9</sup> el recuento de neutrófilos aumentaba también en los sujetos control tras la provocación con isocianatos, si bien, en un rango menor y de forma más tardía (24 horas) de cómo ocurría en el grupo de asma profesional. Se sabe que la técnica del esputo inducido puede, de por sí, inducir un incremento en los recuentos de neutrófilos. De ahí que haya que interpretar con cautela un incremento leve de neutrófilos en el esputo inducido de un sujeto con prueba de provocación bronquial específica negativa.

A este respecto, conviene analizar los datos obtenidos de aquellos estudios comparando sujetos que, estando expuestos al mismo agente causal en el medio laboral, difieren en su respuesta a la prueba de provocación bronquial específica.

## **SUJETOS EXPUESTOS: RELACIÓN EXPOSICIÓN/RESPUESTA BRONQUIAL POSITIVA FRENTE A RELACIÓN EXPOSICIÓN/RESPUESTA BRONQUIAL NEGATIVA**

Existen cuatro trabajos publicados que comparan los resultados obtenidos del esputo inducido de trabajadores con asma profesional por un agente etiológico conocido con respecto a trabajadores que, estando expuestos a los mismos agentes en su puesto de trabajo y manifestando síntomas respiratorios, la prueba de provocación bronquial específica es negativa o no se confirma una relación laboral causa-efecto<sup>11,13,15,16</sup>.

El estudio de Park et al<sup>11</sup> (tabla II) incluye 8 sujetos con asma profesional por TDI, demostrada mediante una prueba de provocación bronquial específica positiva, y 5 sujetos control expuestos a TDI, que manifestaban síntomas respiratorios en el trabajo pero cuya prueba de provocación bronquial específica con dicho agente era negativa. Los sujetos que tuvieron la prueba específica positiva mostraron un incremento significativo de la actividad quimiotáctica de neutrófilos en suero y del cociente IL-8/albúmina y mieloperoxidasa/albumina en el esputo inducido a las 7 horas de la provocación bronquial específica, en

comparación con los valores basales. El incremento de los valores de IL-8/albumina oscilaba entre 1,8-5,7 veces, y se correlacionaba con el incremento de la mieloperoxidasa. Conviene reseñar que el tiempo medio de exposición laboral de los sujetos con prueba de provocación bronquial específica positiva era notablemente superior al de los sujetos con una prueba negativa, lo que podría haber interferido en los resultados. Es posible que este último grupo de trabajadores acabara desarrollando asma por TDI de persistir la exposición. Este estudio se diseñó para evaluar la respuesta neutrofílica, que parece ser importante en el asma por isocianatos<sup>14</sup> y no aporta datos acerca del infiltrado de eosinófilos u otros tipos celulares.

Obata et al<sup>15</sup> estudiaron 17 trabajadores de aserraderos con un tiempo mínimo de exposición a cedro rojo (ácido plicático) de 6 meses. Nueve presentaron una prueba de provocación bronquial específica con ácido plicático positivo y 8 una prueba negativa. Ambos grupos tenían medias de edad, de tiempo de exposición y de tiempo de síntomas muy similares. Realizaron el esputo inducido con recuento celular total y diferencial de forma basal y a las 6 y 24 horas tras la prueba de provocación bronquial específica. También analizaron el óxido nítrico exhalado, pero no se entra en detalle en la presente revisión. De forma basal, no se apreciaron diferencias significativas ni en el recuento celular total, ni en el diferencial entre los respondedores y los no respondedores a la prueba. Tras la prueba de provocación bronquial con ácido plicático, se apreció en los respondedores un incremento significativo del porcentaje de eosinófilos en el esputo inducido a las 6 y 24 horas, sin que se apreciaran cambios ni en el recuento celular total, ni en el recuento de neutrófilos ni de otros tipos celulares. En los no respondedores (prueba de provocación bronquial específica negativa) no hubo cambios significativos en el recuento medio de eosinófilos tras la provocación, si bien, en 3 sujetos sí que se observó un incremento de eosinófilos en el esputo inducido a las 6 horas de la provocación.

Lemière et al<sup>16</sup> realizaron un diseño de estudio distinto sin realizar provocación bronquial específica. Ellos estudiaron a 16 trabajadores que distribuyen en "asma profesional" o "sin asma profesional" en función del empeoramiento de síntomas en el trabajo junto con un descenso superior al 20% en el FEV<sub>1</sub> y/o un incremento de la PC20-metacolina superior a 4 veces, en períodos de alta con respecto a períodos de baja laboral. Realizaron el esputo inducido en todos ellos en el intervalo de las últimas 48 horas de exposición de un período de 4 semanas trabajando y tras un período de 4 semanas de baja. Midieron el recuento celular total y dife-



rencial y la proteína catiónica del eosinófilo en el esputo, además de eosinófilos y proteína catiónica del eosinófilo en sangre periférica. Los agentes causales no estaban muy bien identificados: en el grupo con "asma profesional", 6 sujetos estaban expuestos a agentes de bajo peso molecular y 4 a agentes desconocidos, mientras que en el grupo "sin asma profesional", 4 lo estaban a agentes de bajo peso molecular, uno a algodón y en uno era desconocido. Estos autores observaron un incremento significativo en el recuento promedio de eosinófilos y de proteína catiónica del eosinófilo en el esputo inducido en los trabajadores con asma profesional en los períodos de alta, en comparación con los períodos de baja laboral. Asimismo, en estos sujetos, se observó un incremento significativo en el recuento absoluto de eosinófilos en sangre periférica, aunque con valores dentro de la normalidad, y una tendencia al alza de la proteína catiónica del eosinófilo sérica. Estos cambios no se observaron en el grupo "sin asma profesional". Conviene señalar que un sujeto del grupo "asma profesional" no mostró cambios ni en los eosinófilos ni en la proteína catiónica del eosinófilo del esputo recogido a las 24 horas de la última exposición, con respecto al valor de baja laboral. Por otro lado, los autores no observaron cambios en los recuentos celulares de neutrófilos, ni de otros tipos celulares, en los pacientes con "asma profesional".

Recientemente, también el grupo de Lemiére<sup>13</sup> ha observado, como ya se ha comentado, un incremento significativo del recuento de eosinófilos, en números absolutos y en porcentaje, y del recuento de neutrófilos, en números absolutos pero no en porcentaje, de forma global en un grupo de 17 sujetos con asma profesional y prueba de provocación bronquial específica positiva, mientras que un grupo de 14 trabajadores expuestos a agentes laborales, con síntomas respiratorios, pero con prueba de provocación bronquial específica negativa, también se observó un incremento significativo del recuento de eosinófilos, en números absolutos y en porcentaje, aunque con cifras menores.

Por los resultados analizados, parece claro que existe, en general, un incremento significativo del infiltrado eosinofílico o neutrofilico, según qué tipo de agente, y de los marcadores de activación (proteína catiónica del eosinófilo o mieloperoxidasa, respectivamente), en los sujetos con asma profesional en comparación con los trabajadores en que, aun presentando síntomas respiratorios en relación con su trabajo, no se demuestra un asma profesional mediante prueba de provocación bronquial específica u otros subrogados (cambios en el FEV<sub>1</sub> o en la PC20-metacolina). Por lo tanto, los cambios en los recuentos celulares y los mar-

cadore de activación que se detectan en el esputo inducido parecen ser específicos para el asma profesional y desde luego, más sensibles que los parámetros determinables en suero. Sin embargo, de acuerdo con el estudio de Lemiére et al<sup>15</sup>, conviene tener presente que estos cambios pueden estar ausentes incluso cuando hay un diagnóstico evidente de asma profesional mediante una prueba de provocación bronquial específica y, al revés, también pueden estar presentes aún en ausencia de una prueba específica positiva. De ahí, la necesidad de disponer de datos de sensibilidad y especificidad, que se comentan más adelante.

## OTROS ESTUDIOS SIN GRUPO CONTROL

En la bibliografía revisada, existen otros 5 artículos en los que se emplea la técnica del esputo inducido como apoyo diagnóstico de casos con asma ocupacional<sup>17-21</sup> (tabla II).

En España, Alvarez et al<sup>17</sup> han publicado en 1999 un caso de asma profesional por *Lepidoglyphus destructor* en un ensilador con 10 años de exposición a diversos cereales. Observaron un incremento de eosinófilos y de células epiteliales, pero no de otros tipos celulares, y un incremento de la proteína catiónica del eosinófilo en el esputo inducido realizado a las 18 horas de la prueba de provocación bronquial específica con *L. destructor*. También observaron un incremento de la triptasa mastocitaria en el esputo a los 30 minutos de la provocación. Este estudio es interesante puesto que es el único que demuestra la especificidad de los cambios en relación con el agente causal al someter al mismo trabajador a la prueba de provocación bronquial con cebada, sin demostrarse cambios en el esputo tras la provocación con cebada, producto que el sujeto manipulaba habitualmente.

Nuevamente, Alvarez et al<sup>18</sup> publicaron 3 casos de asma profesional por harina de colza en los que se apreció un incremento del porcentaje de eosinófilos y de los valores de proteína catiónica del eosinófilo en el esputo recogido a las 24 horas de la provocación bronquial específica, junto con un descenso de la PC20-metacolina. Merece la pena señalar que uno de los casos, cuya exposición a harina de colza era esporádica, presentó un incremento de la proteína catiónica del eosinófilo y de los eosinófilos en el esputo y un descenso de la PC20-metacolina tras la provocación con harina de colza, a pesar de que la prueba de provocación con este agente fue negativa (no alcanzó en descenso de FEV<sub>1</sub> superior al 20%).

También en España, Quirce et al<sup>19</sup> publicaron dos casos de trabajadores con asma profesional en relación con exposición a pegamentos de cianoacrilatos. La prueba de provocación bronquial con cianoacrilato fue positiva en ambos y se evidenciaba un incremento del recuento de eosinófilos en el esputo inducido, con respecto a la situación basal, ya a las 3 horas tras la exposición bronquial. La prueba de provocación bronquial específica en dos pacientes asmáticos, no expuestos al agente, no indujo ningún tipo de reacción. En una de las trabajadoras se evidenció aumento de la hiperreactividad bronquial inespecífica tras la prueba. En la otra no se realizó la prueba de metacolina tras la provocación bronquial.

Un estudio del máximo interés es el publicado por Lemièrre et al<sup>20</sup>, cuya aproximación es sensiblemente distinta. Estos autores seleccionaron a 15 pacientes con asma profesional ya diagnosticada (8 por agentes de alto peso molecular y 7 por agentes de bajo peso molecular) y en los que, por lo tanto, ya se conocía la PD20 de cada uno de ellos con el agente etiológico respectivo. En cada individuo, realizaron una prueba de provocación de control con sustancias inertes, y en días sucesivos, una prueba de provocación bronquial específica a la mitad de la PD20 conocida ( $1/2$ PD-20), a la PD20 o a una dosis o tiempo superiores si era preciso. Realizaron el análisis del esputo inducido a las 7 horas de cada uno de las pruebas, incluidas las pruebas control, con determinación del recuento celular, y de células positivas para ARNm de IL-5 (ARNm-IL-5) y ARNm de eotaxina (ARNm-Eo). Además, determinaron los cambios en la hiperreactividad bronquial. De forma global, con respecto al día control, observaron un incremento del recuento de eosinófilos y de la detección de células positivas para ARNm-IL-5 y ARNm-Eo en los días de provocación específica. Asimismo, se apreció un aumento de la hiperreactividad bronquial. Lo más llamativo de este trabajo es que los cambios inflamatorios precedieron a la caída del 20% del FEV<sub>1</sub> en la prueba de provocación bronquial específica, sin que hubiese cambios significativos entre la provocación bronquial a  $1/2$ PD-20 y a la PD20. Estos cambios fueron más notables en los sujetos con asma profesional por agentes de bajo peso molecular que en los de agentes de alto peso molecular. Como se comenta más adelante, estos cambios inflamatorios se correlacionaban con el incremento de la hiperreactividad bronquial inespecífica.

Finalmente, Leigh et al<sup>21</sup> describieron el caso de una trabajadora con asma profesional por exposición a fluidos de corte de metales. En ella, demostraron un infiltrado neutrofílico en el esputo inducido, que revertía al cesar la exposición y recurría tras exposiciones repetidas, lo cual

acompañó los cambios correspondientes en las espirometrías y en la hiperreactividad bronquial (PC20-metacolina).

## **CORRELACIÓN CAMBIOS INFLAMATORIOS/HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL INESPECÍFICA**

En los diversos casos clínicos publicados<sup>17-20</sup> se relata el incremento de la hiperreactividad bronquial inespecífica que acompaña al incremento del infiltrado inflamatorio en el esputo inducido.

En uno de los trabajos de Lemièrre et al<sup>6</sup>, se apreció una correlación negativa, altamente significativa, entre la PC20-metacolina y el recuento de eosinófilos y el nivel de proteína catiónica del eosinófilo en el esputo inducido. Estos hallazgos fueron corroborados por los mismos autores<sup>20</sup>, que observaron, en 15 trabajadores con asma profesional, una correlación negativa significativa entre la disminución de la PC20-metacolina, tras la prueba de provocación bronquial específica positiva, y el incremento del recuento de eosinófilos y de células ARNm-IL-5 y ARNm-Eo positivas en el esputo inducido.

Sin embargo, en el último estudio realizado por este mismo grupo de investigadores, los datos notificados de correlación entre los cambios en el número de eosinófilos y de neutrófilos y la hiperreactividad bronquial son más débiles ( $r = -0,4$ ;  $p = 0,03$  y  $r = -0,4$ ;  $p = 0,01$ ; respectivamente).

Finalmente, Di Franco et al<sup>12</sup>, en su estudio de 24 trabajadores con asma profesional, observaron una correlación negativa significativa entre el porcentaje de eosinófilos en el esputo inducido y la respuesta a la inhalación de suero salino hipertónico, expresada como duración de la inhalación. Sin embargo, y de forma sorprendente, no hallaron correlación alguna entre el porcentaje de eosinófilos y la PD20-metacolina.

No obstante, es preciso aclarar que, en nuestra experiencia<sup>22</sup> y en la de otros<sup>20</sup>, la prueba de hiperreactividad bronquial inespecífica puede ser negativa, o no variar, a pesar de una prueba de provocación bronquial específica positiva.

## **CORRELACIÓN CAMBIOS INFLAMATORIOS/RESPUESTA BRONQUIAL ESPECÍFICA**

En lo relativo a la correlación infiltrado inflamatorio/respuesta bronquial específica, los datos disponibles son, también, controvertidos.



Lemière et al<sup>20</sup> no hallaron correlación alguna entre el recuento de eosinófilos y la caída de FEV<sub>1</sub>, expresada como área bajo la curva o como caída máxima del FEV<sub>1</sub>, en el día de la reacción asmática específica. Tampoco observaron correlación entre el incremento de las células ARNm-IL-5 o ARNm-Eo positivas (entre los días control y de la reacción) y la caída del FEV<sub>1</sub> en la prueba de provocación bronquial específica.

Por el contrario, Maestrelli et al<sup>9</sup> sí observaron una correlación entre el recuento de eosinófilos en el esputo inducido y la magnitud de la respuesta del FEV<sub>1</sub> en la prueba de provocación bronquial específica, expresada como área de la curva de reacción ( $r = 0,71$ ;  $p = 0,014$ ), aunque no hallaron correlación con la caída máxima del FEV<sub>1</sub>.

Por otro lado, Obata et al<sup>14</sup>, en su estudio de 9 trabajadores con asma profesional por ácido plicático (tabla II), sí hallaron una correlación negativa significativa entre el porcentaje de caída de FEV<sub>1</sub> en la prueba de provocación bronquial específica y el porcentaje de cambio en el recuento de porcentual de eosinófilos en el esputo inducido, a las 6 horas de la provocación ( $r = -0,62$ ;  $p < 0,05$ ), pero no a las 24 horas ( $r = -0,19$ ;  $p = 0,51$ ).

Finalmente, para complicar las cosas, en el último trabajo publicado por Lemière et al<sup>13</sup>, sí que observaron una correlación significativa entre la caída máxima del FEV<sub>1</sub> y los cambios en los recuentos de eosinófilos ( $r = 0,5$ ;  $p < 0,001$ ) y de neutrófilos ( $r = 0,6$ ;  $p < 0,001$ ).

Por lo tanto, de los datos publicados, se desprende que existe una correlación significativa, de grado variable, entre el incremento del infiltrado inflamatorio (eosinofílico y/o neutrofílico) y el incremento tanto de la reactividad bronquial inespecífica como específica. La disparidad de los datos invita a reflexionar acerca de qué mecanismos patogénicos contribuyen a la respuesta bronquial específica. Es posible que no sea, simplemente, la propia inflamación y los cambios consecuentes, el único mecanismo responsable sino que también contribuyan en la broncoconstricción la liberación de neuropéptidos y la estimulación de las vías sensitivas no-adrenérgicas-no-colinérgicas, especialmente por los agentes de bajo peso molecular<sup>23</sup>.

Finalmente, ni Maestrelli et al<sup>9</sup> ni Lemière et al<sup>13,20</sup> encontraron diferencias en los cambios inflamatorios observados entre los sujetos con reacción asmática inmediata o aquellos con reacción asmática tardía/dual. Por lo tanto, no parece que la técnica del esputo inducido pueda resultar una herramienta predictiva útil en este sentido y, pro-

blemente, la historia clínica pueda predecir mejor la posibilidad de una respuesta tardía en la prueba de provocación bronquial específica.

## **SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DEL ESPUTO INDUCIDO EN EL DIAGNÓSTICO DE ASMA PROFESIONAL**

Para el estudio de la sensibilidad, resulta útil el diseño de estudio llevado a cabo por Lemière et al<sup>20</sup>, que ya se ha resumido con anterioridad (tabla II). A partir de este trabajo, se sabe que el infiltrado inflamatorio (al menos el eosinofílico) precede a la caída del 20% en el FEV<sub>1</sub> en la prueba de provocación bronquial específica. Parece, por lo tanto, que la técnica del esputo inducido es de una notable sensibilidad en detectar cambios tempranos en la respuesta asmática de los bronquios.

No obstante, han sido varios los autores que han descrito un incremento del infiltrado inflamatorio en el esputo inducido tras la prueba de provocación bronquial específica sin registrarse una caída del 20% en el FEV<sub>1</sub>. Así, Obata et al<sup>15</sup> describieron incrementos de los eosinófilos en el esputo inducido de 3 trabajadores cuya prueba de provocación bronquial con ácido plicático fue negativa. De la misma manera, Alvarez et al<sup>18</sup> publicaron el caso de un trabajador con historia clínica de asma profesional por harina de colza cuya prueba de provocación bronquial específica fue negativa, pero en quien se pudo demostrar un incremento de la hiperreactividad bronquial inespecífica y de los eosinófilos y la proteína catiónica del eosinófilo en el esputo inducido. Lemière et al<sup>20</sup>, en 6 sujetos con asma profesional conocida, observaron un incremento de la inflamación de la vía aérea sin observarse cambios en la hiperreactividad bronquial inespecífica, y en dos sujetos con prueba de provocación bronquial específica negativa, observaron un incremento clínicamente significativo del recuento de eosinófilos<sup>13</sup>. La explicación a este fenómeno podría ser que: *a*) estos trabajadores hubiesen permanecido largo tiempo sin exposición al agente causal, aunque es poco probable porque, en pacientes con asma profesional, la prueba de provocación bronquial específica puede ser positiva aún muchos años después de evitar el agente y, además, en el estudio de Obata et al<sup>15</sup>, el tiempo máximo sin contacto con el agente había sido de 3 meses; *b*) que se esté exponiendo al sujeto a dosis suficientes para inducir una quimiotaxis de células inflama-

torias pero insuficientes para producir un broncospasmo; o c) que, debido al mayor uso del análisis celular de las vías respiratorias bajas, por la mayor facilidad y la nula invasión del esputo inducido, se estén detectando más casos de bronquitis eosinofílica. Esta entidad clínica, descrita por Gibson et al<sup>24</sup>, cursa con inflamación eosinofílica de los bronquios pero sin los cambios funcionales característicos del asma.

Para aclarar la cuestión de la sensibilidad de esta técnica, ha sido capital el último estudio de Lemièrre et al<sup>13</sup>. En este trabajo se comparan los cambios inflamatorios en el esputo inducido y en la hiperreactividad bronquial inespecífica (prueba de metacolina) tras la prueba de provocación bronquial específica, con respecto al día control, en tres grupos de sujetos: 1) sujetos con asma profesional y prueba de provocación bronquial específica positiva (caída de FEV<sub>1</sub>>20%) (n = 17); 2) sujetos con historia sugestiva de asma profesional y prueba de provocación bronquial específica negativa (n = 14); y 3) sujetos asmáticos, sin etiología laboral, con prueba de provocación bronquial específica con harinas o cianoacrilatos negativa. Mediante el análisis de las curvas de eficacia diagnóstica (ROC), determinaron los puntos de corte óptimos clínicamente significativos, es decir, aquéllos capaces de predecir una caída del 20% en la prueba de provocación bronquial específica. Estos puntos son: a) un incremento en los eosinófilos del esputo inducido de al menos de 0,26 x 10<sup>9</sup>/l (sensibilidad 82%; 1 - especificidad, 8,3%); y b) un descenso en la PC20-metacolina de al menos 1,8 veces (sensibilidad 73%; 1 - especificidad, 14%), con respecto al valor basal. Además, combinando estos dos parámetros, determinaron las siguientes probabilidades de obtener una prueba de provocación bronquial específica positiva:

- Cambio en los dos parámetros: probabilidad de prueba de provocación bronquial específica positiva = 96% (IC95%: 70-99%).

- Sin cambio en ninguno de los parámetros: probabilidad de prueba de provocación bronquial específica positiva = 4% (IC95%: 0,5-26%).

- Cambio clínicamente significativo en los eosinófilos, sin cambio clínicamente significativo en la PC20: probabilidad de prueba de provocación bronquial específica positiva = 66% (IC95%: 26-91%).

- Cambio clínicamente significativo en la PC20, sin cambio clínicamente significativo en los eosinófilos: probabilidad de prueba de provocación bronquial específica positiva = 38% (IC95%: 12-74%).

Estos datos, procedentes de sujetos seleccionados, podrán resultar muy útiles para la práctica clínica diaria. Puesto que Lemièrre et al<sup>20</sup> evidenciaron un infiltrado eosinofílico ya a la 1/2PD20 de la prueba de provocación bronquial específica, de acuerdo con los datos descritos, es posible que no se tenga que llegar hasta dosis mayores para dar por positiva una prueba de provocación bronquial específica, con la consecuente disminución del riesgo para el sujeto. Por otro lado, debería investigarse la posibilidad de trasladar estos datos a una situación cotidiana, en la que el sujeto está expuesto al agente en su lugar de trabajo de forma natural. Es decir, debería investigarse si una magnitud de cambios similar en el esputo inducido y en la PC20-metacolina obtenida en períodos de alta, con respecto a períodos de baja, arrojan la misma probabilidad de tener una prueba de provocación bronquial específica positiva. De ser así, se podrían ahorrar muchas pruebas de provocación bronquial específica en el laboratorio.

Con respecto a la especificidad de la técnica del esputo inducido, es muy ilustrativo el estudio de Alvarez et al<sup>17</sup> sobre un trabajador con asma profesional por *L. destructor* en el que observaron cambios inflamatorios tras la prueba de provocación bronquial positiva con este ácaro, sin observarse ningún cambio tras la prueba de provocación bronquial negativa con cebada, a la que el sujeto también tenía exposición laboral. Ni Maestrelli et al<sup>9</sup> ni Lemièrre et al<sup>13</sup> demostraron ninguna variación de la composición del esputo, con respecto a la situación basal, en sujetos sin asma profesional expuestos a isocianatos o a harina o cianoacrilatos, respectivamente.

Otra situación descrita en la bibliografía y con la que nos podríamos encontrar, es la de un trabajador con una prueba de provocación bronquial específica positiva y con incremento de la hiperreactividad bronquial inespecífica pero sin cambios inflamatorios en el esputo inducido tras la provocación bronquial específica<sup>20</sup>, o la de un trabajador con una historia compatible de asma profesional y con un descenso de la PC20-metacolina en períodos de alta con respecto a períodos de baja pero sin cambios inflamatorios en el esputo inducido entre períodos de alta y períodos de baja laboral<sup>16</sup>. Esto podría explicarse, quizás, por un efecto irritante primario del agente implicado que produjese, sin más, un incremento de la hiperreactividad bronquial, o porque existan mecanismos distintos a los meramente inflamatorios y que no somos capaces de identificar, en la patogenia del asma profesional.

## MOMENTO DE REALIZACIÓN DEL ESPUTO INDUCIDO

En la tabla III se muestra cuándo estaría indicada, hoy en día, la técnica del esputo inducido en el procedimiento diagnóstico del asma profesional. Es obvio que si se quiere medir cualquier cambio en un determinado parámetro, se necesita un valor de comparación inicial. Por lo tanto, se debe hacer una prueba del esputo inducido basal, antes de la prueba de provocación bronquial específica. Idealmente, se debería realizar el esputo inducido de forma basal, tras el día de control con un agente inerte y en los días sucesivos tras las provocaciones específicas. Puesto que para dicha técnica se administra, opcionalmente, salbutamol previamente a la inhalación del salino hipertónico para evitar un broncospasmo, esta técnica no puede realizarse, basalmente, el mismo día de la provocación específica, puesto que corremos el riesgo de obtener resultados falsos negativos.

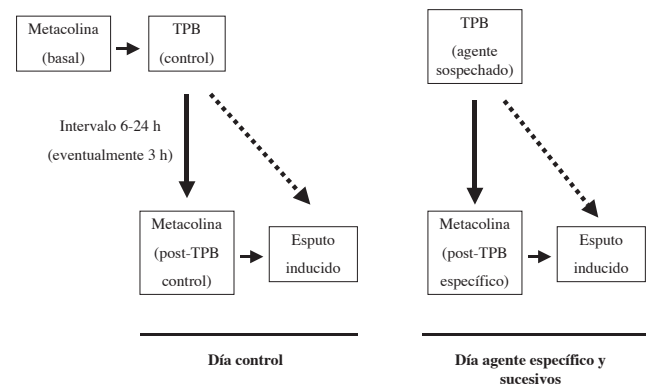
El momento de realización del esputo inducido posteriormente a la prueba de provocación bronquial específica varía en función del tipo de análisis que queramos realizar. Así, por ejemplo, Alvarez et al<sup>17</sup> obtuvieron esputo inducido tan pronto como a los 30 minutos de la prueba de provocación bronquial específica, con el fin de medir los valores de triptasa. Si el objetivo es medir los cambios

celulares, la mayoría de los autores realizan la técnica entre las 6-8 horas y las 24 horas siguientes a la provocación bronquial. No obstante, Quirce et al<sup>19</sup> observaron un incremento de los eosinófilos en el esputo inducido ya a las 3 horas posteriores a la prueba de provocación bronquial específica. Maestrelli et al<sup>9</sup> realizaron análisis seriados del esputo después de la provocación bronquial y, observaron un retorno de los eosinófilos hasta prácticamente los valores basales a las 48 horas. Por lo tanto, parece lógico no demorar más allá de 24 horas la realización del esputo inducido tras la prueba de provocación bronquial específica, ya que aumentarían las posibilidades de no objetivar los cambios celulares.

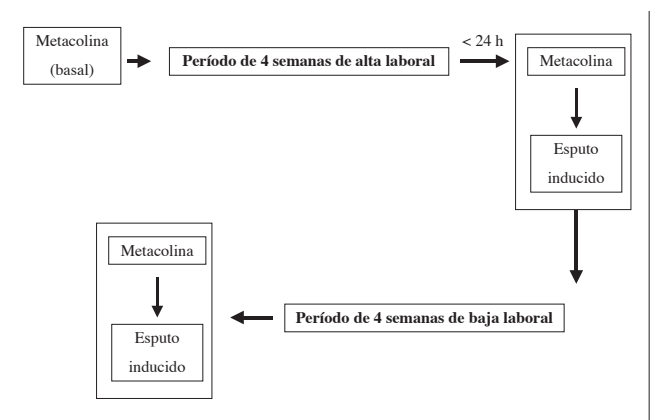
Otra posibilidad es la realización de esputo inducido en un período de 4 semanas de alta laboral y un período de 4 semanas de baja laboral y comparar los resultados de ambos<sup>16</sup>.

**Tabla III.** Aplicación de la técnica del esputo inducido en el procedimiento diagnóstico del asma profesional

1. *Demostración de asma bronquial*
  - Historia clínico-laboral compatible
  - Espirometría obstructiva con broncodilatación positiva
  - Prueba de hiperreactividad bronquial positiva
2. *Demostración del patrón laboral del asma*
  - Historia clínico-laboral compatible
  - Cambios espirométricos alta vs baja laboral
  - Ritmo seriado de pico-flujo alta vs baja laboral
  - Cambios en la hiperreactividad alta vs baja laboral
  - Cambios en el infiltrado inflamatorio (y marcadores de inflamación) en el esputo inducido alta vs baja laboral
3. *Demostración del agente etiológico*
  - Historia clínico-laboral concordante con la exposición
  - Estudio higiénico concordante
  - Estudio inmunológico (agentes de alto peso molecular)
  - Cambios inflamatorios en el esputo inducido post-provocación bronquial específica vs pre-provocación bronquial específica, aun con caída de FEV<sub>1</sub> < 20%



**Fig. 1.** Esquema de planificación de las pruebas bronquiales diagnósticas con exposición en el laboratorio. Cabría la opción de realizar directamente el esputo inducido sin la prueba de metacolina previa. TPB= test de provocación bronquial.



**Fig. 2.** Esquema de planificación de las pruebas bronquiales diagnósticas, con exposición natural.

Esta modalidad, en conjunción con una prueba de hiperreactividad bronquial inespecífica, puede ser de gran ayuda en el diagnóstico del asma profesional, especialmente cuando no se sabe claramente cuál es el agente etiológico implicado, y podría evitar la realización de un número variable de pruebas de provocación bronquial específica, que son más peligrosas, más caras y que requieren más tiempo.

En las figuras 1 y 2 se muestran posibles opciones de la secuencia de realización de los diversas pruebas bronquiales (provocación bronquial específica e inespecífica y esputo inducido), con exposición "artificial" en el laboratorio, o con exposición "natural" en el lugar de trabajo habitual.

## OTROS USOS DE LA TÉCNICA DEL ESPUTO INDUCIDO EN EL ASMA PROFESIONAL

Al igual que se ha observado una regresión del grado de hiperreactividad bronquial al cesar la exposición laboral al agente causal<sup>25-29</sup>, podría utilizarse la técnica del esputo inducido para determinar, indirectamente, el grado de control de la inflamación bronquial en sujetos que han cesado la exposición. Aunque, quizás, esta técnica pueda resultar más valiosa para el seguimiento de trabajadores que siguen expuestos, y a los que se les trata con corticoides inhalados<sup>30</sup>, o para determinar si la implantación de medidas correctoras, encaminadas a reducir la exposición laboral al agente causal (p.ej., cambio de puesto de trabajo, mejora de las condiciones de higiene industrial, utilización de equipos de protección individual, etc.), están siendo realmente efectivas en prevenir la persistencia del asma bronquial.

Además, el esputo inducido ofrece la posibilidad de

**Tabla IV.** Aplicación de la técnica del esputo inducido en el procedimiento diagnóstico del asma profesional

- Apoyo en el diagnóstico del asma profesional
- Seguimiento evolutivo de trabajadores con asma profesional; respuesta al tratamiento.
- Valoración de los efectos de:
  - Cese de la exposición laboral
  - Cambio de puesto de trabajo
  - Adecuación de las medidas de higiene industrial
  - Aplicación de los equipos de protección individual
- Investigación etiopatogénica de agentes laborales existentes y nuevos
- ¿Sustituir la prueba de provocación bronquial específica en el laboratorio para el diagnóstico de asma profesional?

poder medir marcadores inflamatorios, como proteína catiónica del eosinófilo, mieloperoxidasa, interleucinas, etc., que, en combinación con otros métodos analíticos (p. ej., óxido nítrico exhalado<sup>15</sup>), permite indagar en los mecanismos patogénicos del asma profesional debida a agentes laborales existentes o nuevos (tabla IV).

## SINOPSIS

En resumen, el asma profesional es la patología laboral respiratoria más frecuente y el diagnóstico correcto, tanto sintomático como etiológico, es de gran importancia desde el punto de vista de la salud del trabajador y también desde el punto de vista médico-legal y económico. La técnica del esputo inducido es una herramienta diagnóstica fácil de realizar, relativamente barata, mínimamente invasiva y con poco riesgo, y que aporta una notable información acerca de los cambios inflamatorios de las vías respiratorias bajas, cuando se realiza adecuadamente y el sujeto es capaz de expectorar. Estas características hacen que cada vez se utilice más en el estudio del asma profesional. Los diversos trabajos revisados muestran la posibilidad de detectar un incremento del infiltrado inflamatorio tras la exposición específica al agente causal. Aunque parece predominar el infiltrado eosinofílico, algunos autores muestran la importancia del infiltrado neutrofílico, pero probablemente ambos tipos celulares intervienen en mayor o menor medida según el tipo de agente (alto o bajo peso molecular). Estos cambios se pueden detectar tan pronto como a las 3 horas consecutivas a la prueba de provocación bronquial específica, pero no más allá de las 24 horas siguientes. La técnica del esputo inducido parece poseer una alta especificidad y una alta sensibilidad para un incremento superior a  $0,26 \times 10^9$  eosinófilos/l. Sin embargo, se debe tener presente que pueden darse situaciones inhabituales como son un infiltrado eosinofílico con una prueba de provocación bronquial específica negativa, o una prueba de provocación bronquial específica positiva sin cambios celulares en el esputo inducido. La conjunción de un incremento superior a  $0,26 \times 10^9$  eosinófilos/l y un descenso en la PC20-metacolina de 1,8 veces aseguran una probabilidad de tener una prueba de provocación bronquial específica positiva del 96%. Aunque estos datos, de reciente publicación proceden de sujetos seleccionados y falta corroborar su precisión en la práctica clínica, probablemente resultarán muy útiles para el diagnóstico del asma profesional sin la necesidad de realizar una prueba de provocación bronquial específica, que comporta mayor riesgo, más tiempo y más dinero. Hoy por hoy, el diagnóstico etiológico de certeza del asma profesional se realiza

mediante la prueba de provocación bronquial específica y la medida, arbitraria, de una caída del 20% del FEV<sub>1</sub>. La técnica del esputo inducido viene a confirmar el mecanismo inflamatorio agente-específico pero, a medida que se tenga una mayor experiencia con ella, es posible que el procedimiento o los criterios diagnósticos para el asma profesional se modifiquen de aquí a unos años. Debería investigarse con más detenimiento la utilidad de esta técnica para el diagnóstico de asma profesional en situaciones de exposición laboral natural.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Task Force ACCP. Wor shop on environmental and occupational asthma. *Chest* 1990; 98: 145S-252S.
2. Bernstein LI, Bernstein DI, Chan-Yeung M, Malo JL. Definition and Classification of Asthma. En: *Asthma in the Workplace*, second edition. Nueva York: Marcel Dekker, 1999; 2.
3. Alday Figueroa E, Gómez Martínez M, Moneo Goiri J, Bootello Gil A. Valoración de la incapacidad laboral en neumología: patología respiratoria laboral sensibilizante. En: *Guía de valoración del menoscabo permanente*, 2ª edición. Madrid: Instituto Nacional de Medicina y Seguridad en el Trabajo, 1998; tomo II: 55-93.
4. Real Decreto 1995/1978, de 12 de mayo, por el que se aprueba el cuadro de enfermedades profesionales en el sistema de la seguridad social. B.O.E. de 25 de agosto, 1978.
5. Real Decreto 2821/1981, de 27 de noviembre, por el que se modifica el párrafo cuarto, punto tercero, del apartado d) del Real Decreto 1995/1978. B.O.E. de 1 de diciembre, 1981.
6. Quirce S, Contreras G, Dybuncio A, Chan-Yeung M. Peak expiratory flow monitoring is not a reliable method for establishing the diagnosis of occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1100-1102.
7. Cartier A, Malo JL. Occupational challenge tests. En: *Asthma in the Workplace*, second edition. Nueva York: Marcel Dekker, 1999; 226.
8. Olaguibel Rivera JM (coordinador). Inducción de muestras de esputo para el estudio citológico y de químicos presentes en la fase fluida. Serie Monográfica. Tomo VII. Fundación de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Madrid: Prous Science S.A., 1998.
9. Maestrelli P, Calcagni PG, Saetta M, Di Stefano A, Hosselet JJ, Santonastaso A, et al. Sputum eosinophilia after asthmatic responses induced by isocyanates in sensitized subjects. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 29-34.
10. Park HS, Jung KS, Hwang SC, Nahm DH, Yim HE. Neutrophil infiltration and release of IL-8 in airway mucosa from subjects with grain dust-induced occupational asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 724-730.
11. Park HS, Jung KS, Kim HY, Nahm DH, Kang KR. Neutrophil activation following TDI bronchial challenges to the airway secretion from subjects with TDI-induced asthma. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1395-1401.
12. Di Franco A, Vagaggini B, Bacci E, Bartoli ML, Cianchetti S, Carnevali S, et al. Leukocyte counts in hypertonic saline-induced sputum in subjects with occupational asthma. *Respir Med* 1998; 92: 550-557.
13. Lemièrre C, Chaboillez S, Malo JL, Cartier A. Changes in sputum cell counts after exposure to occupational agents: What do they mean? *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 1063-1068.
14. Sastre J, Banks DE, Lopez M, Barkman HW, Salvaggio JL. Neutrophil chemotactic activity in toluene diisocyanate (TDI)-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 639-649.
15. Obata H, Dittirick, H Chan H, Chan-Yeung M. Sputum eosinophils and exhaled nitric oxide during late asthmatic reaction in patients with western red cedar asthma. *Eur Respir J* 1999; 13: 489-495.
16. Lemièrre C, Pizzichini MMM, Balkissoon R, Clelland L, Efthimiadis A, O'Shaughnessy, et al. Diagnosing occupational asthma: use of induced sputum. *Eur Respir J* 1999; 13: 482-488.
17. Alvarez MJ, Castillo R, Rey A, Ortega N, Blanco C, Carrillo T. Occupational asthma in a grain worker due to *Lepidoglyphus destructor*, assessed by bronchial provocation test and induced sputum. *Allergy* 1999; 54: 884-889.
18. Alvarez MJ, Estrada JL, Gozalo F, Fernández-Rojo F, Barber D. Oilseed rape flour: another allergen causing occupational asthma among farmers. *Allergy* 2001; 56: 185-188.
19. Quirce S, Baeza ML, Tornero P, Blasco A, Barranco R, Sastre J. Occupational asthma caused by exposure to cyanoacrylate. *Allergy* 2001; 56: 446-449.
20. Lemièrre C, Chaboillez S, Trudeau C, Taha R, Maghni K, Martin JG, et al. Characterization of airway inflammation after repeated exposures to occupational agents. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1163-1170.
21. Leigh R, Hargreave FE. Occupational neutrophilic asthma. *Can Respir J* 1999; 6: 194-196.
22. Alday Figueroa E. Patología respiratoria por sales de platino. En: *Asma Ocupacional. Serie Monográfica. Tomo VI. Fundación de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica*. Madrid: J.R. Prous Editores. 1995; 329-341.
23. Hunter DD, Satterfield BE, Huang J, Fedan JS, Dey RD. Toluene diisocyanate enhances substance P in sensory neurons innervating the nasal mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 543-549.
24. Gibson P, Dolovich J, Denburg J, Ramsdale E. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet* 1989; 1: 1346-1348.
25. Lam S, Wong R, Yeung M. Nonspecific bronchial reactivity in occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 63: 28-34.
26. Mapp CE, Corona PC, De MN, Fabbri L. Persistent asthma due to isocyanates. A follow-up study of subjects with occupational asthma due to toluene diisocyanate (TDI). *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1326-1329.
27. Burge PS. Occupational asthma in electronics workers caused by colophony fumes: follow-up of affected workers. *Thorax* 1982; 37: 348-353.
28. Burge PS. Non-specific bronchial hyper-reactivity in workers exposed to toluene di-isocyanate, diphenyl methane di-isocyanate and colophony. *Eur J Respir Dis* 1982(Suppl); 123: 91-96.
29. Malo JL, Cartier A, Ghezzi H, Lafrance M, McCants M, Lehrer SB. Patterns of improvement in spirometry, bronchial hyperresponsiveness, and specific IgE antibody levels after cessation of exposure in occupational asthma caused by snow-crab processing. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 807-812.
30. Wark PA, Gibson PG, Fakes K. Induced sputum eosinophils in the assessment of asthma and chronic cough. *Respirology* 2000; 5: 51-57.