

Revisión

Óxido Nítrico como biomarcador en asma ocupacional inducida por isocianatos en talleres de pintura automotriz

Nitric-Oxide as Biomarker in Isocyanate-Induced Occupational Asthma at the Vehicle Paint and Body Repair Industry

Patricia Fumero Lessmann¹, Lidia Carolina Jiménez Vólquez¹, María Eva Meza Caballero²

1. Unidad Docente de Medicina del Trabajo de Asturias. España

2. Unidad Docente de Medicina del Trabajo de la Comunidad de Madrid. España

Recibido: 5-03-2018

Aceptado: 12-03-2018

Correspondencia:

Correo electrónico: maria.evamz@gmail.com

Este trabajo se ha desarrollado dentro del Programa Científico de la Escuela Nacional de Medicina del Trabajo del Instituto de Salud Carlos III en convenio con la Unidad Docente de Medicina del Trabajo de Asturias y la Unidad Docente de Medicina del Trabajo de la Comunidad de Madrid. Madrid. España.

Resumen

Introducción: El asma ocupacional (AO) es la enfermedad respiratoria de origen laboral más prevalente en los países desarrollados. Ocurre principalmente por exposición inhalatoria a agentes como el isocianato, contenido en las pinturas utilizadas en el sector automotriz. Su diagnóstico depende de varios factores y está en estudio la utilidad de la fracción espirada de óxido nítrico (FeNO) como marcador de inflamación respiratoria, siendo un método sencillo, rápido y no invasivo. Este trabajo resume la evidencia científica sobre la utilidad de FeNO en la evaluación del asma inducida por isocianato.

Material y Métodos: Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica publicada en 6 bases de datos, utilizando ecuaciones de búsqueda en términos MeSH. Se procedió a un cribado de las referencias y se seleccionaron los artículos basándose en los objetivos del estudio y en los de mayor evidencia científica según SIGN.

Resultados: Se recuperaron 45 referencias y se incluyeron 8 en la revisión; 7 de ellos fueron de diseño transversal. Hubo asociación estadísticamente significativa entre hiperreactividad bronquial (HRB) y FeNO en trabajadores expuestos a isocianato en todos los artículos, con excepción de uno.

Conclusiones: a pesar de las limitaciones en los estudios revisados en cuanto al tipo de diseño, tamaño de la muestra y objetivos, se demuestra que existe evidencia científica que apoya la utilidad del FeNO en la evaluación del asma ocupacional por isocianatos.

Med Segur Trab (Internet). 2018;64(250):89-103

Palabras clave: Asma ocupacional, isocianato, óxido nítrico, pintura, automóviles.



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Abstract

Introduction: Occupational asthma (AO) is the most predominant work-related respiratory illness in developing countries. It shows up mainly due to the inhalation of agents like isocyanate, a compound used during automobile painting application and widely used in the vehicle body repair industry. Its diagnosis is multifactorial. The nitric oxide fraction concentration in exhaled breath (FeNO) as a marker of respiratory inflammation is a simple, fast and non-invasive method. This paper summarizes the scientific evidence on the usefulness of FeNO in the assessment of isocyanate induced asthma.

Material and Methods: A systematic review of the published scientific literature was carried out in 6 databases, using search equations in terms of MeSH. The references were filtered and the articles were selected based on the objectives of the study and on the highest scientific evidence according to SIGN.

Results: 45 references were retrieved and 8 were included in the review; 7 of them were of transversal design. With the exception of one of them, there was a statistically significant association between bronchial hyperresponsiveness (BHP) and FeNO in isocyanate exposed workers in all articles.

Conclusions: Despite the limitations of the reviewed studies regarding design type, sample size and objectives, it is showed that there is scientific evidence supporting the validity of FeNO in the assessment of occupational asthma by isocyanates.

Med Segur Trab (Internet). 2018;64(250):89-103

Keywords: Occupational asthma, isocyanate, nitric oxide, paint, automobiles.

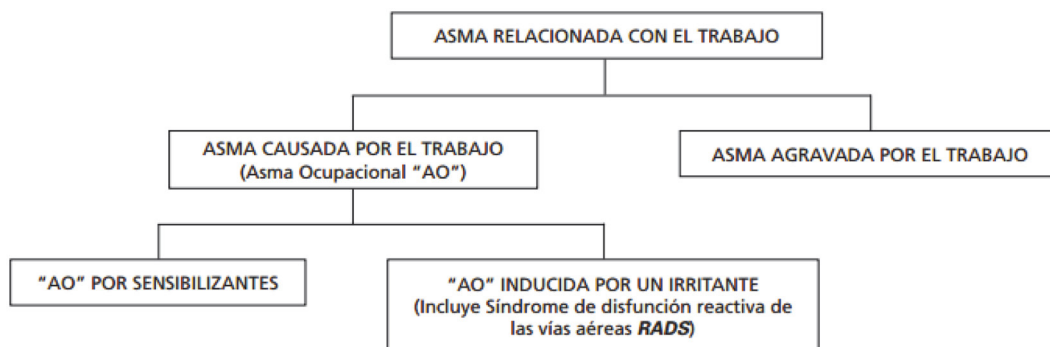
INTRODUCCIÓN

El asma ocupacional (AO) se considera la enfermedad respiratoria de origen laboral más prevalente en los países desarrollados¹. En España se estima que comprende entre el 10 y 25% de los casos de asma en el adulto² y está declarada como enfermedad profesional por el Real Decreto 1299/2006 con los códigos 410301 a 410333³.

Se clasifica en tres formas de presentación: una Inmunológica mediada por IgE, otra de patogenia desconocida y la generada por irritantes, entre ellos el síndrome de disfunción reactiva de la vía aérea (RADS). Para reconocerse la enfermedad como de origen profesional se requiere demostrar la existencia de asma bronquial relacionada con el medio laboral². Se excluye como enfermedad profesional la existencia de asma previa agravada por el trabajo⁴. (Figura 1)

El AO es producida principalmente a través de la vía aérea por la exposición a polvo, vapores, gases o humos presentes en el lugar de trabajo⁵, agentes contenidos en distintas sustancias de origen orgánico o inorgánicos capaces de generar una respuesta inflamatoria con la clínica característica. Dentro de estos agentes se encuentran los isocianatos reconocidos como agentes causales de la enfermedad.

Figura 1. Tomado de DDC-RES-08 Enfermedades profesionales de la vía aérea⁶.



Los isocianatos corresponden a un grupo de compuestos químicos sintéticos alifáticos (cadena abierta) y aromáticos (olor intenso de los hidrocarburos) ampliamente utilizados en la industria, sobretodo en el sector automotriz y reparación de carrocerías de vehículos⁷.

Son sustancias de bajo peso molecular derivadas del benceno cuyas formas más comunes son **el diisocianato de tolueno (TDI)** (componente clave en muchas pinturas y revestimientos en aerosol), **el metileno difenil diisocianato (MDI)** (útil en la fabricación de espumas rígidas, producción de adhesivos, parachoques de vehículos, suelas de zapatos, tejidos recubiertos, fibras de spandex y pinturas) y **el hexametileno diisocianato (HDI)** usado para hacer espumas de poliuretano, como recubrimiento o como endurecedor en pinturas de automóviles y aviones⁸. Otras formas menos comunes de isocianatos incluyen: diisocianato de naftaleno (NDI) y polimetileno bisfenol isocianato (PAPI)⁹.

Los isocianatos están relacionados tanto con la exacerbación del asma, como con la producción de la misma en trabajadores en contacto con estas sustancias, siendo de especial relevancia los expuestos a pinturas. Las partículas altamente reactivas, al contener grupo NCO y poseer las mezclas comerciales un 80% el isómero 2,4 de TDI, una de las dos presentaciones de este producto volátil².

Dada la capacidad de daño de estas sustancias existe un valor límite ambiental permisible de exposición aguda (VLA-ED). En el caso del isocianato de fenilo (MDI) (0,01 ppm), para el 3-Isocianometil-3,5,5- trimetilciclohexilisocianato (TDI) el valor es (0,005 ppm) y el isocianato de metilo (HDI) es un valor límite ambiental permisible de exposición crónica VLA-EC (0,02), al no tener establecido VLA-ED.

No solo la vía respiratoria resulta afectada por la sobreexposición al producto o contacto accidental, también los ojos y la piel. Para la prevención se identifican tres líneas

de defensa que buscan reducir o eliminar los posibles peligros tales como la sustitución de diferentes químicos o crear sistemas cerrados y ventilación para eliminar o minimizar la exposición, la implementación de controles y procedimientos en el manejo de los productos y el uso de equipo de protección personal (PPE)¹⁰.

El cuadro clínico del AO, al igual que el asma común, está dado por obstrucción bronquial que limita el flujo aéreo de manera reversible acompañado de hiperreactividad e inflamación cuyos síntomas característicos son la tos, la disnea y la sibilancia. Al margen de que la mejor medida para evitar la enfermedad es eliminar la exposición, difícil de cumplir en esta generación industrializada, se avanza sobre pruebas que permitan detectar la sensibilización, el riesgo de producirse o la enfermedad misma.

Las pruebas más útiles para el estudio de asma ocupacional son en su mayoría de función pulmonar como la monitorización del flujo espirado máximo (FEM) durante períodos de trabajo y de descanso laboral, el VEF con la espirometría, test de histamina y metacolina, la fracción de óxido nítrico espirado (FeNO), análisis de las células en el esputo y la prueba de provocación bronquial específica (PBE)¹¹ También se dispone de pruebas cutáneas de alergia y las serológicas denominadas CAP o RAST (Determinación de IgE total y específica).

La prueba de esputo y el FeNO representan una ayuda para el diagnóstico de AO como marcadores no invasivos de inflamación bronquial, enfermedades como la bronquitis eosinofílica ocupacional solo pueden detectarse a través de esta técnica y sirven de pruebas complementarias a otros test.

El asma al ser una enfermedad inflamatoria produce un aumento de óxido nítrico en el aire espirado¹², siendo útil como biomarcador para reflejar y medir la alteración de las vías aéreas. El óxido nítrico o monóxido de nitrógeno es un gas producido por las células epiteliales que recubren el interior de la nariz, los senos paranasales y los bronquios¹³ que puede ser medido en el aire en una fracción exhalada y ha permitido demostrar en varios estudios su relación con la patogenia del asma y su utilidad como marcador diagnóstico o pronóstico¹⁴.

La fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) es una prueba no invasiva que se realiza sentado, soplando y un analizador cuantifica en pocos segundos la concentración de este gas¹⁵. Las personas sin asma tienen niveles de óxido nítrico entre 10 y 20 ppm (partículas por millón) y las afectadas oscilan entre 25-80 ppm¹⁶.

Permite de manera sencilla y rutinaria en cada consulta ajustar el tratamiento con inhaladores, establecer la adherencia a la medicación y predecir exacerbaciones del asma. Comparando la técnica de FeNO con la metacolina o la prueba de provocación específica representa menor tiempo y riesgo para el paciente. Así mismo tiene ventaja confrontada con la prueba de esputo que requiere una buena muestra, que no siempre se consigue, para cuantificar los eosinófilos.

Para esta revisión hemos escogido especialmente a los colectivos de los talleres de pintura automotriz al percibir en ellos una mayor falta de protección y una alta tendencia a laborar en sitios menos acondicionados para las tareas. También nos atrae que este grupo formado por pequeñas y medianas empresas y aparente mayor exposición al químico puedan facilitar la obtención de resultados con el objetivo de nuestra revisión.

Siendo el AO una patología que representa un 25% del diagnóstico de la enfermedad de asma en el adulto, al margen de las repercusiones en la salud pública que para la Organización Mundial de la Salud (OMS) el número de años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD) es similar al de la diabetes, la cirrosis hepática y la esquizofrenia en todo el mundo, pretendemos con la presente revisión determinar si FeNo puede ser una prueba útil en el diagnóstico precoz del AO.

En España, según los registros encontrados, el asma ocupacional es una patología que afecta el 5-14% de la población general^{2,17}. Según registros del Ministerio de Empleo y Seguridad Social de este país en 2015 se reportaron 24 casos de enfermedad respiratoria ocasionada por exposición a isocianatos en el ítem de enfermedades profesionales causadas por agentes químicos.

La mayoría de estudios y referencias a FeNO utilizan esta técnica como prueba complementaria pese a su destacada asociación con la inflamación del árbol bronquial. Es posible que esta revisión nos demuestre que podemos estar a un soplo de 10 segundos del diagnóstico temprano del Asma Ocupacional.

OBJETIVOS

El objetivo principal en este estudio consiste en revisar según la literatura existente la utilidad de la determinación de óxido nítrico exhalado en la evaluación del asma inducida por isocianatos en trabajadores de talleres de pintura de automóviles.

Específicos

- Determinar si FeNO puede ser utilizado como un biomarcador en la detección precoz del riesgo de padecer asma inducida por isocianatos en base a las publicaciones revisadas.
- Caracterizar si existe o no relación entre los diferentes biomarcadores y otras pruebas diagnósticas en la detección, control y seguimiento del asma inducida por isocianatos según la literatura revisada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza una revisión sistemática basada en conocer las investigaciones existentes que analizan la utilidad de la determinación de óxido nítrico exhalado en la evaluación del asma inducida por isocianatos en trabajadores de talleres de pintura de automóviles.

Para esta Revisión Sistemática se realizó la búsqueda en bases de datos bibliográficas científicas: MedLine (a través de PubMed), SCOPUS, LILACS, IBECs, SciELO y Biblioteca Cochrane. Para establecer la estrategia de búsqueda se utilizaron términos libres y descriptores DeCS y MeSH con los cuales se realizaron combinaciones booleanas obteniéndose varias ecuaciones de búsqueda adaptadas para las diferentes bases de datos.

Empleamos, además, buscadores como Google y páginas web institucionales (OIT, INSHT). Las bibliografías de los artículos encontrados también fueron utilizadas como referencias. (Tabla 1)

Tabla 1. Ecuación de Búsqueda.

Base de Datos	Términos de Búsqueda	Estrategia de Búsqueda
Medline/Pubmed	Oxido Nítrico, Isocianatos, asma ocupacional, pintura, vehículo de motor	(((((("nitric oxide"[MeSH Terms]) AND Isocyanates[MeSH Terms]) AND ((("asthma"[MeSH Terms]) OR "asthma, occupational"[MeSH Terms]))) OR (((("paint"[MeSH Terms]) AND ((("asthma"[MeSH Terms]) OR "asthma, occupational"[MeSH Terms])) AND Isocyanates[MeSH Terms])) OR ((("Motor Vehicles"[MeSH Terms]) AND ((("asthma"[MeSH Terms]) OR "asthma, occupational"[MeSH Terms])) AND Isocyanates[MeSH Terms]))) OR "nitric oxide" AND isocyanates asthma
Cochrane Library	Asma ocupacional, isocianatos, óxido nítrico	"occupational asthma" and "isocyanates" and "nitric oxide"
Google Scholar	Asma ocupacional, isocianatos, óxido nítrico	Occupational asthma and isocyanates and nitric oxide
Virtual Health Library (LILACS),	Asma ocupacional, oxido nítrico, isocianatos	(tw:(occupational asthma)) AND (tw:(nitric oxide))and isocyanates
Scopus	Asma ocupacional, isocianatos, oxido nítrico.	("occupational" asthma AND "isocyanates" AND "nitric oxide")
Web of Science (WOS)	Asma ocupacional, oxido nítrico, isocianatos.	("occupational asthma" AND "nitric oxide") AND "isocyanates")

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Artículos, Revisiones bibliográficas basadas en estudios de cohortes, casos y controles, estudios observacionales, transversales y meta-análisis que tratan sobre el asma ocupacional por exposición a Isocianatos (TDI, MDI y HDI) contenidos en pinturas utilizadas en talleres de reparación de vehículos.
2. Artículos, Revisiones bibliográficas que evalúan el asma ocupacional a través de la medición del óxido nítrico exhalado como marcador biológico, otros biomarcadores y pruebas diagnósticas.
3. Idiomas: español, inglés, francés.
4. Sin exclusión temporal.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Publicaciones referentes al asma no ocupacional.
2. Enfermedades respiratorias inducidas por isocianatos distintas al asma.
3. Estudio de comunicación de un caso.
4. Artículos que no estuvieran a texto completo.
5. Artículos duplicados.
6. Estudios en animales.

El proceso de selección de los artículos incluyó una primera etapa en la que se seleccionaron los estudios de diferentes bases de datos y un listado bibliográfico, se realizó una primera lectura a nivel de los resúmenes. En una segunda etapa, una vez seleccionados los artículos, se les aplicó los criterios de inclusión y se descartaron los duplicados, para realizar una segunda lectura a texto completo. Finalmente en una tercera etapa se aplicaron los criterios de exclusión y los artículos resultantes se utilizaron para la revisión.

La información recopilada en cada artículo fue estudiada de forma sistemática en una tabla de síntesis de la evidencia, donde se estudiaron diferentes variables que permitieron obtener la información necesaria y sintetizada que respondiera a los objetivos del estudio. (Figura 2)

Figura 2. Variables de información documental y científica recogidas en la tabla de síntesis de la evidencia.

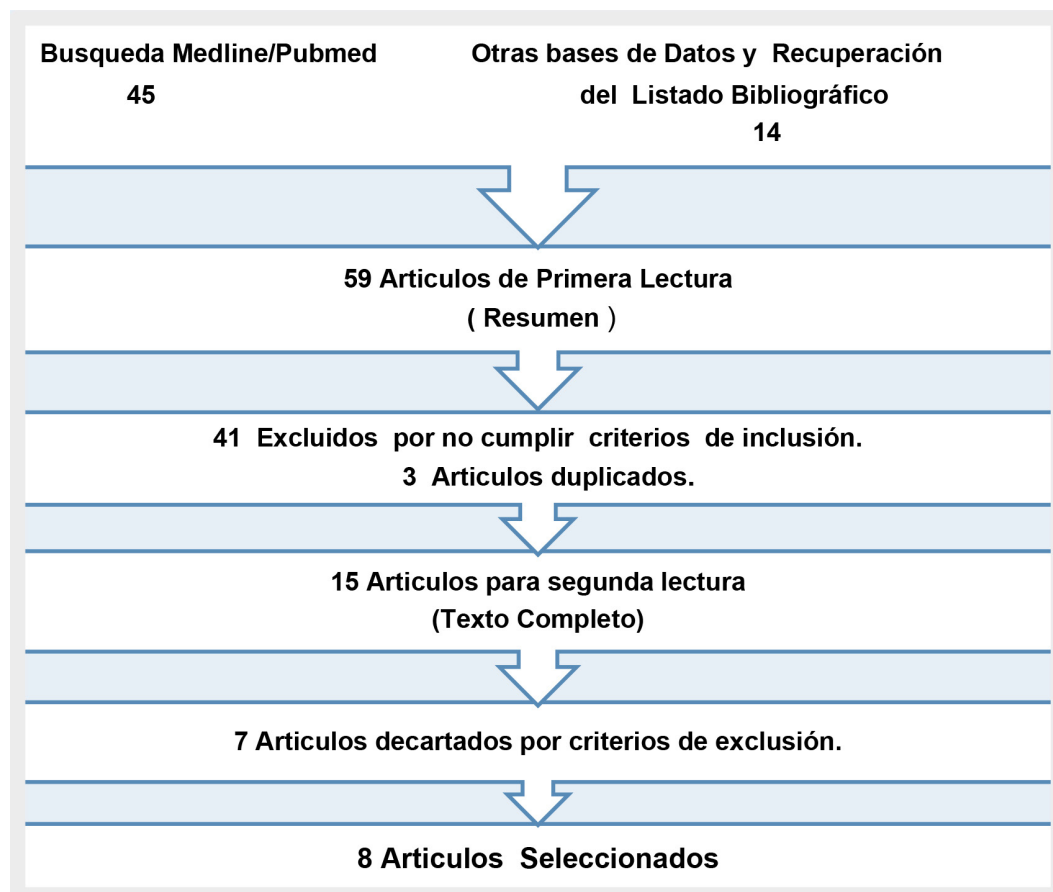
1- Autor
2- Tipo de estudio.
3- Población y Muestra.
4- Historia de asma previa
5- Tiempo de exposición al isocianato
6- Clínica respiratoria/sistémica
7- Marcadores
8- Resultados/Medidas de Asociación
9- Control de sesgo
10- Nivel de evidencia científica/ GR según guías SIGN*

* SIGN: Scottish Intercollegiate Guideline Network

RESULTADOS

De acuerdo con nuestra estrategia de búsqueda, en las bases de datos indicadas, obtuvimos 59 artículos. 45 artículos fueron seleccionados en Medline/Pubmed, 14 se recuperaron de otras bases de datos y del listado bibliográfico. Una vez sometidos a los criterios de inclusión y exclusión y descartados los artículos duplicados en diferentes bases de datos nos quedamos con 8 estudios para nuestra revisión. (Figura 3)

Figura 3. Estrategia de selección de los artículos.



El diseño epidemiológico utilizado en 7 de ellos corresponde a estudios transversales, solo 1 artículo es de tipo casos y controles. Le aplicamos el nivel de evidencia según la Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)¹⁸. (Tabla 2)

Badri Sadat Jonaid y Cols 2014, realizaron una investigación basada en la medición del óxido nítrico exhalado en una muestra N: 201 trabajadores, extraídos de una población de 229 pintores de vehículos de varias empresas del sector automotriz en los Países Bajos. Se dividieron en 80 casos (aquellos dedicados a la pintura con pistolas) y 121 controles (dedicados a otras actividades). Tuvieron en cuenta para la clasificación la presencia de IgE e IgG específica para HDI, principal componente del isocianato en las pinturas.

Los atópicos y fumadores se analizaron aparte, teniendo en cuenta que estas particularidades favorecen los factores de confusión. Otras comparaciones realizadas incluyeron la presencia de rinitis, hiperreactividad bronquial y síntomas de asma entre expuestos y el grupo control.

Su objetivo principal fue Investigar la asociación entre exposición a isocianato y los niveles de FeNO en trabajadores expuestos a la sustancia y dilucidar si el FeNO actúa como marcador de la inflamación de las vías respiratorias.

Tabla 2. Síntesis de los resultados y nivel de evidencia de los artículos.

No	Autos/Año/Artículo	Tipo de Estudio	Población/Muestra	Tiempo de Exposición al Isocianato	Historia de Asma Previa	Clínica respiratoria/neumológica/sistémica	Marcadores Estudiados	Resultados/ Medidas de asociación	Control de Sesgo	Nivel de Evidencia Científica
1	Badri Sadat, Jonaid y Cols. 2014 Países Bajos Exhaled nitric oxide in spray painters exposed to isocyanates: effect modification by atopy and smoking	Casos y Controles	229 trabajadores de pinturas de aerosol de varias empresas de los Países Bajos. N: 201 Casos: 80 pintores de pistola 121 controles	Tiempo de trabajo (años) Casos: 9,6 Controles: 11 Pintar con pistola (años) Casos: 9,7 Control: 8,8	% Casos: 36,3 Controles: 27,3 % Rinitis Casos: 18,2 Controles: 24,2 % Conjuntivitis Casos: 14,3 Controles: 11,7	FeNO* Espirometría Prueba de Metacolina IgE e IgG a HDI* específicas	FeNO: Isocianatos: p spline <0,0001) a mayor exposición IgG-HDI* p=0,02 A. Estratificado IgG HDI : NA- NP* p=0,05 Exp. isocianatos p= 0,06	SI	2+	
2	Catherine Lemiere y Cols. 2014 Canada Occupational asthma phenotypes identified by increased fractional exhaled nitric oxide after exposure to causal agents	Transversal	N: 178 sujetos estudiados por asma Ocupacional durante los años 2006 a 2012. 98 + para prueba específica 61 para AHPM, 4 para isocianatos	No lo especifican	N: 35	Si	FeNO* Esputo Broncoprovocación con histamina Espirometría	FeNO (PEP+) p=0,001 Esputo (eosinófilos) p=0,001 FeNo ABMP p>0,05	No	3
3	J. Sastre y Cols. 2013 España Changes in Exhaled Nitric Oxide After Inhalation Challenge With Occupational Agents	Transversal	Trabajadores con sospecha de asma ocupacional N : 68 (N: 16 por isocianatos, N: 52 otros agentes)	No lo especifican	No	Síntomas de Asma	FeNo Espirometría Prueba de Metacolina Prueba de provocación con Isocianatos.	Aumento significativo de FeNO tras HRB inducida por isocianatos. IC 95% (1.05-1.48) p=0.01 Por cada unidad de incremento en FENO basal, el riesgo de tener un HRB se incremento un 4%. Odds ratio (OR) 1,04 CI 95% (, 1,01 - 1,09) p = 0,01	SI	3
4	Vicky C. Moore y cols. 2010 Reino Unido Two Variants of occupational asthma separable by exhaled breath nitric oxide level	Transversal	Trabajadores diagnosticados de asma ocupacional N: 60 (N: 9 para isocianato N: 51 otros agentes)	No lo especifican	Asma Ocupacional	Síntomas de Asma	FeNo PEEF Espirometría Prueba de Metacolina	Prueba con metacolina: FeNo mayor en respondedores (p 0,006). Hiperrespuesta mayor en FeNo previas elevadas (p 0,011).	SI	3

Tabla 2. Síntesis de los resultados y nivel de evidencia de los artículos. (Continuación.)

No	Autor/Año/Artículo	Tipo de Estudio	Población/Muestra	Tiempo de Exposición al Isocianato	Historia de Asma Previa	Clinica respiratoria/neumológica/sistémica	Marcadores Estudiados	Resultados/ Medidas de asociación	Control de Sesgo	Nivel de Evidencia Científica
5	A. Pronk y Cols. 2009 Países Bajos Different respiratory phenotypes are associated with isocyanate exposure in spray painters	Transversal	Trabajadores de varias empresas con pintura de aerosol en Holanda. N: 229 (N: 91 pintores N: 138 oficinistas y otros)	No lo especifican	No	Síntomas similares a EPOC 26% Síntomas similares a asma 35% Rinitis 15% Conjuntivitis 13%	FeNO IgG-IgE específicas Espirometría Prueba de Metacolina	Exposición a isocianatos /HPB/ FeNO: (IC del 95%): 1,7 (1,1 - 2,5), p < 0,05	Si	3
6	L. Barbinova 2006 Alemania Increase in exhaled nitric oxide (FeNO) after work-related isocyanate exposure	Transversal	Trabajadores con síntomas respiratorios relacionados con isocianato N: 55 (29 HRB + 25 HRB -)	No lo especifican	No	Síntomas respiratorios inespecíficos	FeNO Prueba de metacolina Prueba de provocación con MDI, HDI, TDI y NDI	El 22% HR+ : mayor aumento de FeNO. FeNO > 50% y respuesta asmática comparada con no-respondedores. OR: 6,1 IC(1,4-26,3) p= 0,02	Si	3
7	Xaver Baur y Cols 2005 Alemania Increase of exhaled Nitric Oxide (FeNO) after methylene Diphenil Diisocyanate (MDI) exposure in isocyanate workers with bronchial hyperresponsiveness	Transversal	Trabajadores con sospecha de Asma por Isocianatos. N : 22 14 HRB 5 de los 14 respuesta asmática	Tiempo de trabajo > 1 año	22,72%	Tos, sibilancias y/o presión torácica	FeNO Espirometría Prueba de Metacolina IgE específica a MDI	Aumento de FeNO y resistencia de la vía aérea en trabajadores con isocianato e HRB p=0.04	Si	3
8	Henning Allmers y Cols 2000 Alemania Challenge from methacholine, natural rubber latex, or 4,4-diphenylmethane oxide in workers with suspected sensitization affects exhaled nitric oxide	Transversal	18 trabajadores N=9 con AO por Isocianatos	No lo especifican	Asma Ocupacional	Síntomas de rinitis y/o asma	FeNO Skin-prick test IgE Espirometría Prueba de Metacolina	Gran aumento de FeNO post-exposición Ac + para Isocianatos Disminución de FeNO post-Metacolina + Salbutamol p < 0,01	Si	3

HRB: Hiperreactividad Bronquial. FeNO: Fracción Espirada Óxido Nítrico. PEP: Prueba Específica de Provocación. IgE y IgG HDI: Inmunoglobulina E y G disocianato. ABMP: Agente de Bajo Peso Molecular. Ac: Anticuerpo.

Hallaron que los niveles de FeNO fueron significativamente más altos al aumentar la exposición al isocianato (p spline $<0,0001$) y la relación exposición-respuesta fue marginalmente significativa en pacientes atópicos-no fumadores ($p = 0,05$). También encontraron relación entre FeNO y los anticuerpos IgG específicos positivos al HDI en pacientes No atópicos-No fumadores ($p = 0,03$)¹⁹.

Catherine Lemiere y colaboradores 2014 centraron su análisis en los niveles de óxido nítrico y conteo de eosinófilos en esputo en trabajadores que estuvieron bajo valoración por sospecha de AO durante seis años (2006 a 2010) en un centro terciario especializado (CHU Mont-Godinne) luego de exponerlos al agente específico de cada puesto de trabajo.

La muestra estuvo representada N: 178 trabajadores a quienes les hicieron mediciones antes y 24 horas después de estar expuestos al alérgeno. Para el análisis de los resultados destacaron tres grupos (cluster) con las siguientes características: Los grupos 1 y 2 presentaban síntomas de asma más leves y estuvieron expuestos a agentes de alto peso molecular (AAPM). El grupo 3 se caracterizaba por contener sujetos atópicos, expuestos a agentes de bajo peso molecular (ABPM) que además presentaban mayor número de reacciones tardías, pertenecían a este grupo tres de los cuatro trabajadores expuestos a isocianato que tenía la muestra.

El objetivo del estudio fue evaluar si el aumento de los niveles de FeNO se restringió a los fenotipos de los sujetos que compartían clínica mediante el uso de un análisis estadístico agrupado, luego de ser sometidos a la exposición específica por inhalación.

Los resultados obtenidos fueron el aumento significativo del FeNO en sujetos con asma ocupacional expuestos a agentes de alto peso molecular frente a los de bajo peso molecular ($p=0,001$).

Encontraron una correlación entre exposición al agente específico y valores de FeNO $p=0,001$ con una especificidad del 90% y una sensibilidad de 45,3% y menor valor predictivo positivo que el test de esputo.

J. Sastre y colaboradores, 2013 investigaron la utilidad de la prueba de FeNO para la vigilancia de la respuesta de las vías respiratorias después de desafíos con agentes ocupacionales (entre ellos isocianato). Utilizaron como población trabajadores con sospecha de asma ocupacional referidos a la Unidad de Salud Ocupacional de la Fundación Jiménez Díaz en Madrid, España entre 2005 y 2011 N: 68 trabajadores sometidos a pruebas de provocación bronquial específica (SIC) (incluían isocianatos 16 y otros agentes) y la medición de óxido nítrico exhalado (FeNO).

Midieron variables como el sexo, edad, presencia de atopia y/o tabaquismo, exposición a agentes de alto y bajo peso molecular y el tipo de reacción asmática post-prueba de provocación: inmediata o tardía. Otras variables medidas fueron el (FEV1) post reacción a metacolina y los valores de FeNo basal y post SIC. Previo al estudio retiraron el consumo de corticoides en aquellos que lo consumían como control de sesgo. Como resultados obtuvieron 45 SIC positivos (HRB+) de ellos N: 13 expuestos al isocianato y 23 SIC negativos (HRB-) de los cuales N: 3 expuestos a isocianatos.

Al analizar diferentes variables (atopia, tabaquismo y tipo de agente), observaron que sólo agentes de bajo peso molecular (como el isocianato) inducían un aumento significativo en FeNO ($P = 0,01$) después de SIC positivas. En los pacientes que desarrollaron HRB tras la provocación, el FeNO aumentó de forma significativa 24 horas después, con un incremento en el cociente de 1.25 (IC 1.05-1.48, $p=0.01$), pero no en el grupo SIC-negativo ($p=0.08$).

Además observaron que el riesgo de desarrollar una HRB se incrementó un 4% por cada unidad de aumento del FeNO basal. Altos Valores basales de FeNO (25 ppb) predicen una HRB con una sensibilidad del 60% y una especificidad del 80%. No obstante, el punto de corte que mostró la máxima sensibilidad y especificidad del incremento del FeNO para predecir una HRB fue del 41 (sensibilidad 50%, especificidad 95%)²⁰.

Vicky C. Moore y colaboradores 2010 trataron de demostrar que existen dos variantes de FeNO basal: normal y elevada, en trabajadores diagnosticados de asma ocupacional y que se obtienen diferentes respuestas al ser sometidos a prueba de metacolina.

La muestra N: 60 pacientes diagnosticados de asma ocupacional. 9 expuestos al isocianato, 51 para otros agentes, entre noviembre de 2001 y diciembre de 2004. Durante el estudio todos los trabajadores fueron sometidos a mediciones de FeNO basal, espirometría, prueba de metacolina, y FeNO post-desafío con metacolina. Se retiraron los corticosteroides previo al estudio y se analizaron de forma separada los fumadores y atópicos. Los trabajadores se dividieron en dos grupos según los niveles de óxido nítrico previo a la prueba de provocación con metacolina, óxido nítrico normal y elevado, con un corte de 14,7 ppb para los fumadores y 22,1 ppb para los no fumadores.

En los resultados se mostró que los trabajadores que presentaron HRB después de la prueba de metacolina tuvieron un FeNO estadísticamente mayor en comparación con los no respondedores ($p < 0.006$) y que la respuesta fue mayor en aquellos que tuvieron FeNO elevadas antes del estudio ($p < 0,011$).

Los niveles medios de FeNO fueron similares entre los sujetos atópicos y no atópicos y los fumadores tenían significativamente menos niveles de óxido nítrico ($p < 0,013$) que los no fumadores. Se encontró una correlación significativa entre FeNO y eosinófilos en prueba de esputo y una mayor probabilidad de HRB en FeNO basales elevadas²¹.

A. Pronk y colaboradores 2009 su objetivo era evaluar las asociaciones entre la exposición a isocianato (HDI) y su efecto a nivel respiratorio tales como la HRB y las modificaciones sobre la espirometría basal; y FeNO en un subconjunto de pintores de pulverización.

La población estuvo constituida por trabajadores de 38 empresas de pintura de aerosol con al menos 1 trabajador sensibilizado para isocianato (IgG e IgE específicas elevadas). N: 229 (N: 91 trabajadores directos con pintura en aerosol, 20 trabajadores de oficina, expuestos) y otros N: 118 expuestos pero en otras áreas. Todos sin historia de asma previa y con síntomas respiratorios post-exposición similares a EPOC 26%, asma: 35%, Rinitis 15% y Conjuntivitis: 13%.

Se caracterizó la muestra según sexo, edad, fumadores y presencia de atopia y se retiró la medicación con corticosteroides previo al estudio. En un primer paso se identificaron los trabajadores sensibilizados por el isocianato evaluando la IgE e IgG específicas a HDI, y posteriormente se realizaron pruebas espirométricas, metacolina, y FeNO. La exposición consistió principalmente en oligómeros de HDI inhalados.

Se obtuvo que los trabajadores con mayor exposición a isocianato presentaron HRB 20% (SIC +), mayor alteración espirométrica de tipo obstructiva y aumento de FeNO. A pesar de que FeNO no se asoció directamente con la exposición, si presentó una asociación fuerte y significativa con los síntomas asmáticos de HRB (SIC +) IC del 95%: 1,7 (1,1 - 2,5). La HRB y FeNO fueron mayores en trabajadores sensibilizados, mayormente para IgG ($P < 0,02$). Los trabajadores menos expuestos (oficina y otros) no presentaron HRB ni elevación en FeNO, no obstante si tuvieron alteraciones espirométricas obstructiva y mayor atopia ($p=0,05$). La edad, el tabaquismo ni la atopia se asociaron a HRB²².

L. Barbinova y colaboradores en 2006 plantearon evaluar el rol de los cambios de FeNO post exposición inducida a isocianato inhalado para predecir respuestas clínicas y subclínicas en trabajadores expuestos. 55 trabajadores con síntomas respiratorios relacionados a isocianatos (N:29 con HRB y N:25 sin HRB) fueron sometidos a pruebas de provocación de tipo ocupacional.

Se determinó el FeNO antes, durante y hasta 22 horas después de la exposición con isocianatos. Encontraron 12 asmáticos respondedores en la prueba de provocación de isocianatos mostrando el mayor cambio en FeNO, así como una asociación significativa

entre estos cambios y la HRB. Hay una asociación positiva entre el aumento del FeNO > 50% y respuesta asmática cuando se compara con no-respondedores OR 6.1; 95% IC 1.4-26.3; ($p=0,02$). Más de la mitad de los empleados con HRB (52%) pero solo el 20% de los que no tienen HRB presentaron aumento > 50% del FeNO.

Se encontró una asociación positiva entre la combinación de HRB y aumento de FeNO > 50% después de 22 horas a la exposición a isocianatos, esta combinación también se asocia con síntomas clínicos durante las pruebas de provocación específicas²³.

Xaver Baur y colaboradores en 2005 diseñaron un estudio cuyo objetivo era investigar la influencia del isocianato en los niveles de FeNO y saber si éste está asociado con sensibilización específica y/o HRB inespecífica. Adicionalmente querían comparar los cambios del FeNO en fumadores y no-fumadores.

Se determinó el FeNO durante pruebas diagnósticas con isocianato en trabajadores con sospecha de asma por isocianatos, encontrando que 14 de N:22 trabajadores sintomáticos mostraron HRB y 5 de éstos 14 desarrollaron respuesta asmática durante exposición con MDI. En comparación con el grupo sin HRB, los sujetos con HRB tenían un FeNO basal más alto y un aumento significativo del FeNO 22 hrs post reto con MDI. También hubo una asociación positiva entre el cambio del FeNO y el incremento en la resistencia de la vía aérea en trabajadores de isocianato con HRB.

El mayor cambio de FeNO fue encontrado en sujetos con IgE que media sensibilización a MDI²¹.

Henning Allmers y colaboradores en el 2000 quisieron determinar si una prueba de provocación usando alérgenos como latex o MDI podía mostrar aumento en FeNO en pacientes sensibilizados. Escogieron N:18 participantes con historia de respuesta alérgica inmediata al latex de los cuales 9 también tenían historia de asma ocupacional al estar expuestos a isocianato.

Realizaron mediciones de óxido nítrico (ON) antes y después de provocación con metacolina; así como después de broncodilatación con salbutamol. Para la prueba de exposición a Isocianatos se midió FeNO antes de comenzar, inmediatamente después de reacción bronquial o después del final de la prueba. Determinaron IgE específica para isocianatos. Espirometría fue realizada en los mismos intervalos que las mediciones de ON; siendo considerada obstrucción bronquial disminución de al menos 20% del FEV1. Fue realizada prueba cutánea con 21 alérgenos y con isocianatos.

Realizaron 19 pruebas de metacolina (14 de alergia al látex y 5 al isocianato); 18 pruebas de provocación al latex y 9 de isocianato. No hubo relación entre obstrucción bronquial post-metacolina y respuesta bronquial después de un alérgeno específico. Independiente a la reacción bronquial, en 16 de 19 sujetos post provocación con metacolina, con inicial aumento de FeNO, hubo una disminución significativa de este biomarcador posterior a broncodilatación con salbutamol. ($p < 001$).

Tres de los 9 participantes en la prueba con isocianatos tuvieron disminución significativa de FEV1 después de la exposición. 2 tuvieron pruebas cutáneas y anticuerpos específicos a isocianatos; y hubo un gran aumento en FeNO 20 hrs después de la exposición. No se pudo determinar relación entre el uso de medicamentos, hábito tabáquico o historia de atopia y/o asma y la respuesta de FeNO después de provocación con metacolina, látex o isocianatos²².

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Nuestro objetivo principal fue revisar si, según la literatura, existe una prueba alternativa que sea útil en la evaluación (de ser posible de forma anticipada) de los daños ocasionados en el aparato respiratorio por la exposición a isocianatos y tomamos la fracción espirada de óxido nítrico (FeNO) como ese biomarcador.

Tal como se viene afirmando en múltiples estudios, la exposición a isocianatos es capaz de inducir HRB y esto se correlaciona con elevación de los niveles de FeNO; en todos nuestros artículos se corroboran estos hallazgos, con excepción de uno en el cual no pudieron establecer una relación estadísticamente significativa, probablemente debido al pequeño tamaño de la muestra¹⁷.

En la mayoría de los artículos se demostró una relación entre HRB y FeNO. En uno de los estudios encontraron que al revertir la HRB con salbutamol FeNO disminuyó de forma significativa²².

Uno de los intereses de medir FeNO en expuestos al isocianato es conocer su capacidad de predecir una hiperreactividad bronquial (HRB) ya sea antes de la ocurrencia de un primer evento en trabajadores expuestos, o como predictor de una exacerbación en los ya diagnosticados de asma ocupacional y como prueba de control durante el manejo terapéutico.

Es conocido que el Óxido Nítrico aumenta en el aire espirado durante las exacerbaciones de HRB pero no existen muchos trabajos publicados que avalen el valor del FeNO como predictor. En nuestra revisión varios artículos concluyeron que a pesar de que FeNO puede ser utilizado para predecir e interpretar las reacciones asmáticas post-exposición a isocianato su capacidad predictiva es baja por lo que aun no se puede generalizar su uso como marcador indirecto para predecir una HRB^{17,19,20}.

En otro estudio se concluyó que el grupo con niveles basales elevados de FeNO tiene mayor reactividad a metacolina y por lo tanto mayor probabilidad de desarrollar HRB en comparación con aquellos con FeNO normal, lo que representa un dato de gran valor para el seguimiento, control de las exacerbaciones y el pronóstico de la enfermedad²¹.

No obstante las similitudes encontradas en las conclusiones de estos estudios, vemos que la evidencia científica es poca y se necesita seguir profundizando en la utilidad del FeNO como predictor, teniendo en cuenta las propiedades que debe reunir como es su sensibilidad al cambio en las condiciones clínicas y su comparación con los demás marcadores.

En la actualidad se utilizan varios marcadores y pruebas para el diagnóstico, control y seguimiento del asma profesional pero ninguno de estos es capaz por si solo de confirmar o excluir el asma con suficiente sensibilidad o especificidad. Las principales pruebas se basan en parámetros de espirometría y en los biomarcadores, siendo los más útiles el test de eosinófilos en esputo y FeNO. Ambos biomarcadores miden distintos niveles del proceso fisiopatológico, haciendo que su utilidad sea considerada como complementaria.

Según un artículo FeNO puede utilizarse sin necesidad de medir los eosinófilos en esputo, siendo este más fácil, rápido y rentable, pese a manejar alta sensibilidad y baja especificidad¹⁹. La prueba de esputo es considerablemente más difícil de practicar para obtener una buena muestra¹⁷.

La mayoría de los estudios revisados^{16,18,20,21,25} evidencian que los valores de FeNO se correlacionan significativamente con la hiperrespuesta bronquial a la metacolina, síntomas clínicos y concentraciones séricas de IgE e IgG específicas a isocianatos y eosinófilos en el esputo.

En otros 2 estudios concluyeron que FeNO fue mayor en trabajadores sensibilizados para IgG HDI (hexametil diisocianato). Aquellos más expuestos al isocianato presentaron mayor respuesta a metacolina y alteración espirométrica de tipo obstructiva, con significancia estadística comparados con trabajadores IgE HDI positiva^{16,20}.

A pesar de las diferencias en el diseño de los estudios revisados, la mayoría consideró la atopia, el tabaco y el uso previo de corticoides como factores de confusión que pueden modificar los niveles de FeNO, sin embargo los resultados obtenidos no fueron concluyentes.

La mayoría de nuestros estudios confirman que hay una relación estadísticamente significativa entre exposición a Isocianatos, HRB y FeNO; a pesar de que la calidad de los diseños metodológicos no es alta.

Con los resultados analizados de estos ocho artículos podemos concluir que en efecto:

1. La evidencia demuestra que la relación entre la exposición a isocianatos, hiperreactividad bronquial y aumento de FeNO es estadísticamente significativa, por lo que FeNO resulta de gran utilidad para la evaluación del asma ocupacional por isocianatos.
2. Además pudimos observar que la existencia de niveles basales elevados de FeNO en trabajadores expuestos y la alta sensibilidad de la prueba podría ser el eslabón adecuado para valorar su capacidad como predictor, pero es necesario que se realicen más estudios enfocados en este aspecto.
3. Los niveles de óxido nítrico espirado mantienen una relación estrecha con la inflamación del sistema respiratorio, prueba de metacolina, espirometría, y eosinófilos en esputo, principalmente en personas IgG positiva a isocianatos.

Los estudios realizados hasta el momento no bastan para ubicar FeNO como marcador de primera línea en el diagnóstico del asma ocupacional por isocianatos, pero es altamente útil ya que se puede realizar de manera fácil, rápida y económica. Es en este punto de la rentabilidad donde podemos diferenciarlo positivamente de otros biomarcadores y pruebas diagnósticas.

Consideramos que deben realizarse nuevos estudios con mejor diseño e inclusión de seguimiento para poder establecer el papel definitivo del FeNO en el asma ocupacional por exposición a isocianatos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Muñoz X, Anguren I, Cruz MJ. Asma ocupacional y asma exacerbada por el trabajo: un reto diagnóstico. *Rev. Med. Res.* 2014; 7 (2): 9-19.
2. Ordogui E, Orta M, Lázcoz JL. Asma laboral.pdf. msssi,ciudadanos.es [sede web]. Madrid © 2000-2017; [consultado 24 de enero de 2017]. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/docs/asma_laboral.pdf
3. BOE.es. Documento BOE-A-2006-22169 [Internet]. [consultado 24 de enero de 2017]. Disponible en: http://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2006-22169
4. Reactive Airways Dysfunction Syndrome RADS. Agius.com [sede web]. Edinburgh ©2000. Jan from 2017. [cited 2017 Jan 24]. Available from: <http://www.agius.com/hew/resource/rads.htm>
5. Guía Técnica para la evaluación y prevención de los riesgos relacionados con los agentes químicos presentes en los lugares de trabajo. g AQ.pdf. Instituto Nacional de Higiene y el Trabajo [sede Web] Madrid. [consultado 24 de enero de 2017]. Disponible en: http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Normativa/GuiasTecnicas/Ficheros/g_AQ.pdf
6. Directrices para la decisión clínica en enfermedades profesionales (en catálogo) Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT) [Internet]. Madrid. [consultado 2 de febrero de 2017]. Disponible en <http://www.insht.es/portal/site/Insht/menuitem.1f1a3bc79ab34c578c2e8884060961ca/?vgnnextoid=591ef15ef8de5310VgnVCM1000008130110aRCRD&vgnnextchannel=1d19bf04b6a03110VgnVCM100000dc0ca8c0RCRD>
7. Disposición 10877 del BOE núm. 149 de 2011 - TMVL0609.pdf [Internet]. [consultado 2 de febrero de 2017]. Disponible en: https://www.sepe.es/contenidos/personas/formacion/certificados_de_profesionalidad/pdf/especialidades/TMVL0609.pdf
8. Giudice C, Pereyra A, Tecnología de pinturas y recubrimiento. [Internet]. Buenos Aires. Universidad Tecnológica Nacional. 2009. 242p. [consultado 25 de enero de 2017]. Disponible en: http://www.edutecne.utm.edu.ar/tecn_pinturas/A-TecPin_I_a_V.pdf
9. CDC - Publicaciones de NIOSH - Prevención de asma y muertes por exposición a diisocianatos (96-111) [Internet]. [consultado 25 de enero de 2017]. Disponible en: https://www.cdc.gov/spanish/niosh/docs/96-111_sp/

10. Equipo de protección personal (spanish) [material audiovisual] Boydton. OSHA. [Internet]. [consultado 25 de enero de 2017]. Disponible en: [https://www.rit.edu/~w-outrea/OSHA/documents/SH_Food/Spanish/RIT%20PPE\(spanish\)%20OSHA%20Reviewed.pps](https://www.rit.edu/~w-outrea/OSHA/documents/SH_Food/Spanish/RIT%20PPE(spanish)%20OSHA%20Reviewed.pps)
11. Perpino M , Garcia F, Alvarez F, Cisneros C, Compte L, Entrenas L, et al. Normativa sobre el estudio de la hiperrespuesta bronquial inespecifica en el asma. Rev. Archbroncumol. [Revista en Internet]. 2013; octubre. [consultado 24 de junio de 2017]. 49 (10); 413-456. Disponible en: <http://www.archbroncumol.org/es/normativa-sobre-el-estudio-hiperrespuesta/articulo/S030028961300149X/>
12. Diego Damiá, A. de. Óxido nítrico en el asma ¿para qué sirve? Arch. Broncumol. 2010 Apr 1; 46 (4): 157-9.
13. Manual Neumol 1-196 - fichero110_1.pdf . Ins.es.[sede web]. Madrid. [consultado 25 de enero de 2017]. Disponible en: http://www.ins.es/documents/10307/10505/fichero110_1.pdf
14. Sánchez-Cuellar S, Bermúdez JA. El uso de los biomarcadores de inflamación en la vía aérea en el manejo del asma. Rev Patol Respir. 2012;15(4):129-135
15. Medición del oxido nitrico exhalado (Feno). Comunidad de Madrid. Madrid.org. [sede web] Satellite. [consultado 25 de enero de 2017]. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DFENO.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DHospitalGregorioMaranon&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352898006578&ssbinary=true>
16. Nivel de evidencia que tiene la determinación de la FeNo para control del asma en pacientes en tratamiento con corticoides. murciasalud,bibliotecavirtual. [Internet]. Murcia: murciasalud.es Disponible en: http://www.murciasalud.es/preevit.php?op=mostrar_pregunta&id=20205
17. Quirce S. Diseño de estudios epidemiológicos en poblaciones expuestas a alérgenos inhalados en el medio laboral. En: Reuniones Anuales, Ponencias de la edición de 1998 , Primera ponencia [Internet]. [Consultado 2 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://www.alergoaragon.org/1998/primer1.html>
18. A guideline developer-s handbook, sign50. [Internet]. 2011. Edinburgh: sing.ac.uk. 2011 [cited 2017 Feb 2]. Available from: http://www.sign.ac.uk/assets/sign50_2011.pdf
19. Bradi-Sadat J, et al. Exhaled nitric oxide in spray painters exposed to isocyanates: effect modification by atopy and smoking. Pubmed [database Internet]. Bethesda: national library of medicine; 2014 [cited 2017 Feb 1] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
20. Sastre J, Castro C, del Garcia M, Aguado E, Mahillo I, Fernandez-Nieto M. Changes in exhaled nitric oxide after inhalation challenge with occupational agents. Pubmed [database Internet]. Bethesda: national library of medicine; 2013 [cited 2017 Feb 1]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
21. Moore V, Annes W, Jaakkola M, Burge C, Robertson A, Sherwood P. Two variants of occupational asthma separable by exhaled breath nitric oxide level. Respiratory Medicine [Internet]. 2010 February [cited 2017 Jan 28]. 104: 873-879. Available from: [http://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(10\)00014-4/pdf](http://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(10)00014-4/pdf)
22. Pronk A, Preller L, Doekers G, Wouters I, Rooijackers J, Lammers J-M, et al. Different respiratory phenotypes are associated with isocyanate exposure in spray painters European Respiratory Journal [Internet]. 2009. [cited 2017 Feb 1]. 33: 494-501. Available from: <http://erj.ersjournals.com/content/33/3/494.long>
23. Barbinova L, Baur X. Increase in exhaled nitric oxide (eNO) after work-related isocyanate exposure. Int Arch Occup Environ Health. 2006 May 1; 79(5):387.
24. Baur X, Barbinova L. Increase of Exhaled Nitric Oxide (eNO) after Methylene Diphenyl Diisocyanate (MDI) Exposure in Isocyanate Workers with Bronchial Hyperresponsiveness. Allergol Int. 2005 January; 54(1):151-8.
25. Allmers H, Chen Z, Barbinova L, Marczynski B, Kirschmann V, Baur X. Challenge from methacholine, natural rubber latex, or 4,4-diphenylmethane diisocyanate in workers with suspected sensitization affects exhaled nitric oxide [change in exhaled NO levels after allergen challenges]. Int Arch Occup Environ Health. 2000 Apr;73(3):181-6