

UPDATE en ALERGIA

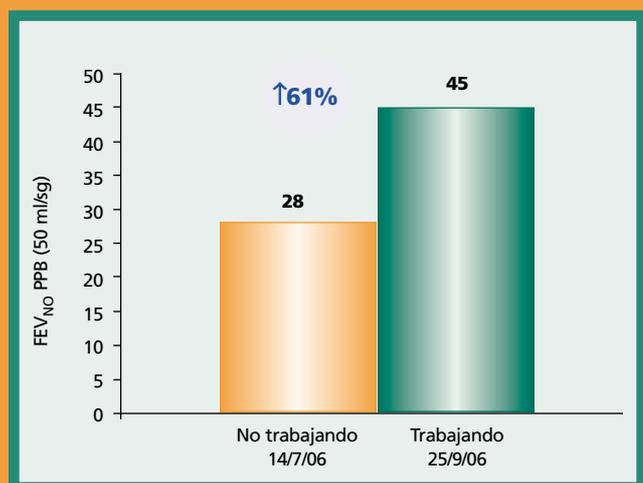
CONTENIDO

Asma por formaldehído

Kim CW, Song JS, Ahn YS, Park SH, Park JW, Noh JH, Hong CS. Occupational Asthma Due to Formaldehyde. *Yonsei Med J* 2001 Aug;42(4):440-5.

Caso clínico.

Paciente varón de 35 años que desde hace 4 sufre prurito ocular, opresión en la garganta, tos, disnea y sibilancias que comienzan a los 20 minutos de iniciar su trabajo



Asma por formaldehído

Referencias

Kim CW, Song JS, Ahn YS, Park SH, Park JW, Noh JH, Hong CS. Occupational Asthma Due to Formaldehyde. *Yonsei Med J* 2001 Aug; 42(4):440-5.

Palabras clave

Formaldehído, asma ocupacional, exposición laboral.

Síntesis

Los principales aldehídos implicados en la inducción del asma ocupacional son el formaldehído y el glutaraldehído. Estas sustancias en concentraciones altas pueden desencadenar crisis de broncoespasmo por un mecanismo irritante, no obstante a concentraciones bajas pueden inducir asma por un mecanismo de sensibilización inmunitaria.

Objetivo

Hemos estudiado a un varón de 39 años que trabaja desde el año 1997 en una fábrica de producción de pantalones; no tiene historia previa de asma ni atopia y nunca ha fumado; seis meses después de iniciar su trabajo, comienza con síntomas de asma, precisando en cuatro ocasiones acudir a urgencias por crisis severas. Las pruebas cutáneas realizadas inicialmente con 50 neuroalergenos fueron todas negativas, con espirometría inicial con valores de volumen

espiratorio forzado en el primer segundo FEV₁ 1,30 L (36,3% del teórico) con capacidad vital forzada FVC 2,67 L (61,7%) que, tras tratamiento con corticosteroides, fueron de 2,94 L (81,9%) y 3,43 L (80,3%) y test de metacolina inicial con PC₂₀: 0,33 mg/ml, reflejando una hiperreactividad bronquial alta, comentando el paciente una mejoría en los periodos vacacionales y fines de semana, así como un empeoramiento al volver al trabajo.

Métodos

Se realizó en primer lugar un seguimiento del FEV₁ a lo largo de una jornada laboral del paciente, presentando un descenso del 21% del FEV₁ respecto al basal a las 6 1/2 horas de iniciar el trabajo. Además, se observó un incremento de la hiperreactividad bronquial inespecífica, pasando de un PC₂₀ de 0,96 mg/ml (3 días antes del trabajo) a un PC₂₀ de 0,11 mg/ml al cabo de sólo 1 día de haber iniciado el trabajo.

En la fábrica donde trabajaba el paciente se usaban distintos agentes químicos, cuyos componentes contenían formaldehído que puede ser causa directa de asma ocupacional, y poliuretano, que también puede ser causa de asma por la generación de isocianatos, realizando una medición de ambos compuestos en la zona de trabajo del paciente y encontrándose formaldehído a concentración de 0,06 ppm sin detectarse isocianatos, por lo que sugiere al formaldehído como causa de su asma ocupacional. Se realizó entonces y estando de baja el paciente y estable del asma el mismo (día control sin variaciones significativas del FEV₁), una provocación bronquial específica con formaldehído a concentraciones

Director

Javier Subiza (Alergólogo). *Centro de Asma y Alergia Subiza. Madrid*

Comité Editorial: Javier Subiza, José Luis Subiza, Concha Barjau, Angélica Feliu, Pilar González, Martha Cabrera

© De los textos: los autores, 2007

Coordinación editorial:  **Jarpyo Editores** C/ Antonio López Aguado, 4. 28029 Madrid. e-mail: editorial@jarpyo.es. www.jarpyo.es

Update en Alergia está patrocinado por Laboratorios Almirall, S.A.

Depósito Legal:

SVR: 8/07-R-CM

ISSN: 1887-3154

Los datos personales necesarios para poderle entregar este material promocional están recogidos en un fichero cuyo responsable es Laboratorios Almirall, S.A, que los utilizará para la gestión comercial únicamente interna. Usted puede ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición, simplemente escribiendo a: Laboratorios Almirall, S.A., Ronda General Mitre, 151. 08022-Barcelona. Fecha elaboración material: julio 2007.

Reservados todos los derechos de edición. Se prohíbe la reproducción total o parcial de los artículos, material fotográfico, dibujos o cuadros contenidos en el presente libro, ya sea por medio mecánico, de fotocopia o sistema de grabación, sin la autorización por escrito de los titulares del Copyright.

crecientes (0,1 ppm, 0,5 ppm, 1 y 3 ppm), con mediciones de FEV₁ a los 5, 10, 20, 30, 60, 90 minutos y cada hora hasta 8 h tras la exposición.

Resultados

A la concentración de formaldehído de 0,5 ppm, a las 4 horas se detectó un descenso del FEV₁ del 23% respecto al basal, que fue máximo a las 20 h (33%) comenzando el paciente con síntomas de asma.

Para investigar un posible mecanismo IgE mediado, se realizaron pruebas *in vivo* e *in vitro*, siendo negativos los tests cutáneos intradérmicos realizados con formaldehído conjugado con albúmina sérica humana (F-HSA) con formaldehído y con albúmina sérica humana por separado y no detectándose IgE específica mediante ELISA frente a Formaldehído-HSA.

Conclusión

El paciente fue diagnosticado de asma ocupacional inducido por formaldehído no asociado a un mecanismo mediado por IgE.

COMENTARIO

Asma ocupacional

El asma ocupacional (AO) se define como una enfermedad caracterizada por la existencia de limitación variable al flujo aéreo o hiperreactividad bronquial, debida a causas y condiciones atribuibles a un determinado medio laboral y no a estímulos que se encuentran fuera del trabajo.

Se distinguen dos grandes tipos de AO en función del mecanismo presuntamente implicado:

- Inmunológica: tiene un periodo de latencia y engloba a todos los casos en los que existe un mecanismo inmunológico documentado o probable, que puede estar o no mediado por anticuerpos IgE. Incluye a la mayor parte de los agentes de alto peso molecular (> 10 kDa) y de algunos de bajo peso molecular (< 10 kDa).
- No inmunológica: generalmente no existe un periodo de latencia; está representado por el síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias (RADS) o, de forma más amplia, por el asma inducida por agentes irritantes.

Formaldehído

El formaldehído es una sustancia orgánica incolora con un bajo peso molecular (30 Da) que, en su forma

monomérica pura se presenta como un gas o vapor; es muy hidrosoluble pero inestable en agua y fotodegradable, por lo que se comercializa como formol, una solución acuosa de formaldehído al 37% con un 10-15% de alcohol metílico que se añade para evitar una polimerización espontánea. Se utiliza fundamentalmente en la producción de resinas de urea, fenol y acetal-formaldehído, teniendo muchas aplicaciones en la industria textil, del papel, química, de la construcción, para la elaboración de aglomerados y contrachapados, en el líquido de embalsamamiento, germicidas, ambientadores, cosméticos y pasta de dientes, así como para diversos componentes de la industria del automóvil y de los electrodomésticos (figura 1).

Efectos respiratorios

El formaldehído puede producir síntomas de tipo asmático por mecanismo irritativo o por mecanismo inmunológico, en el primer caso son necesarias concentraciones > 5 mg/m³ de aire, por el contrario en el segundo pueden aparecer con concentraciones mucho más pequeñas (entre 0,4 y 3 mg/m³).

En España, la normativa actual indica que el Valor Límite Ambiental en exposiciones de corta duración VLA-EC es de 0,3 ppm o 0,37 mg/m³. Las descripciones iniciales de los síntomas bronquiales causados por el formaldehído se referían, sobre todo, a reacciones irritativas. Sin embargo, con posterioridad se implicó a esta sustancia como causa de asma ocupacional por un mecanismo supuestamente inmunitario en un trabajador de una fábrica de cerillas expuesto a formaldehído¹ y en un técnico de anatomía patológica con asma por exposición a formol; posteriormente se han descritos por distintos autores: Popa y cols. estudiaron a 28 trabajadores de una industria de la goma y del curtido expuestos a formaldehído, 10 de ellos con síntomas de asma, presentando 1 de ellos una respuesta dual a la provocación bronquial con formaldehído, Norman y cols. realizaron provocación bronquial específica a 230 pacientes con asma, expuestos a formaldehído en su lugar de trabajo; en 12 casos se obtuvieron respuestas bronquiales positivas (6 inmediatas, 4 tardías y 2 duales).

Posible efecto sensibilizante respiratorio

Hasta ahora ha sido muy difícil confirmar que la exposición al formaldehído induzca una sensibilización respiratoria o provoque la aparición de anticuerpos IgE específicos, por lo que persiste controversia sobre su capacidad sensibilizante, al ser una molécula de bajo peso molecular. La antigenicidad del formaldehído unido a albúmina sérica humana

Fuentes de Formaldehído. Nordman J Allergy Clin Immunol. 1985

Fabricación muebles
Barnices con formaldehído



Fabricación contrachapado
Instalador revestimientos madera
Resinas de urea formaldehído



Pintor de casas
Pinturas con formaldehído



Fabricación calzado
Pegamento de suelas



Planchadora
Tejidos con apresto de formaldehído



Limpiadora oficinas
Detergentes ,ceras

Figura 1. Se presentan 6 fuentes de formaldehído que han sido descritas como capaces de producir asma ocupacional Nordman *JACI* 1986. 1) Ebanistas que usaban barnices que contenían resinas de urea formaldehído, 2) carpinteros que revisten de madera el interior de las casas. Trabajan con maderas de contrachapado donde las virutas de madera están pegadas con resinas de formaldehído, 3) pintores de casas que usan pinturas que contienen formaldehído, 4) zapateros al pegar las suelas de goma de los zapatos con pegamentos de urea formaldehído, 5) planchadoras, al planchar textiles que contienen aprestos de formaldehído, 6) limpiadoras que usan detergentes y pulimentos que contienen formaldehído.

la describieron por primera vez Landsteiner, Jablons y Horsfall, que estudiaron 18 pacientes asintomáticos en hemodiálisis y 4 pacientes con diagnóstico de rinitis y asma bronquial por formaldehído, encontrando concentraciones bajas de IgG frente al conjugado formaldehído-HSA en todos los pacientes en diálisis y anticuerpos IgE en 2 de ellos. Kramps y cols. midieron IgE específicas a formaldehído en 4 grupos de pacientes expuestos a formaldehído y sólo en 1 paciente asintomático detectaron IgE.

Diagnóstico

El diagnóstico del asma ocupacional requiere, en primer lugar, demostrar la existencia de asma bronquial y, en segundo lugar, confirmar la relación del asma con el medio laboral. Es necesario que se cumplan los siguientes requisitos:

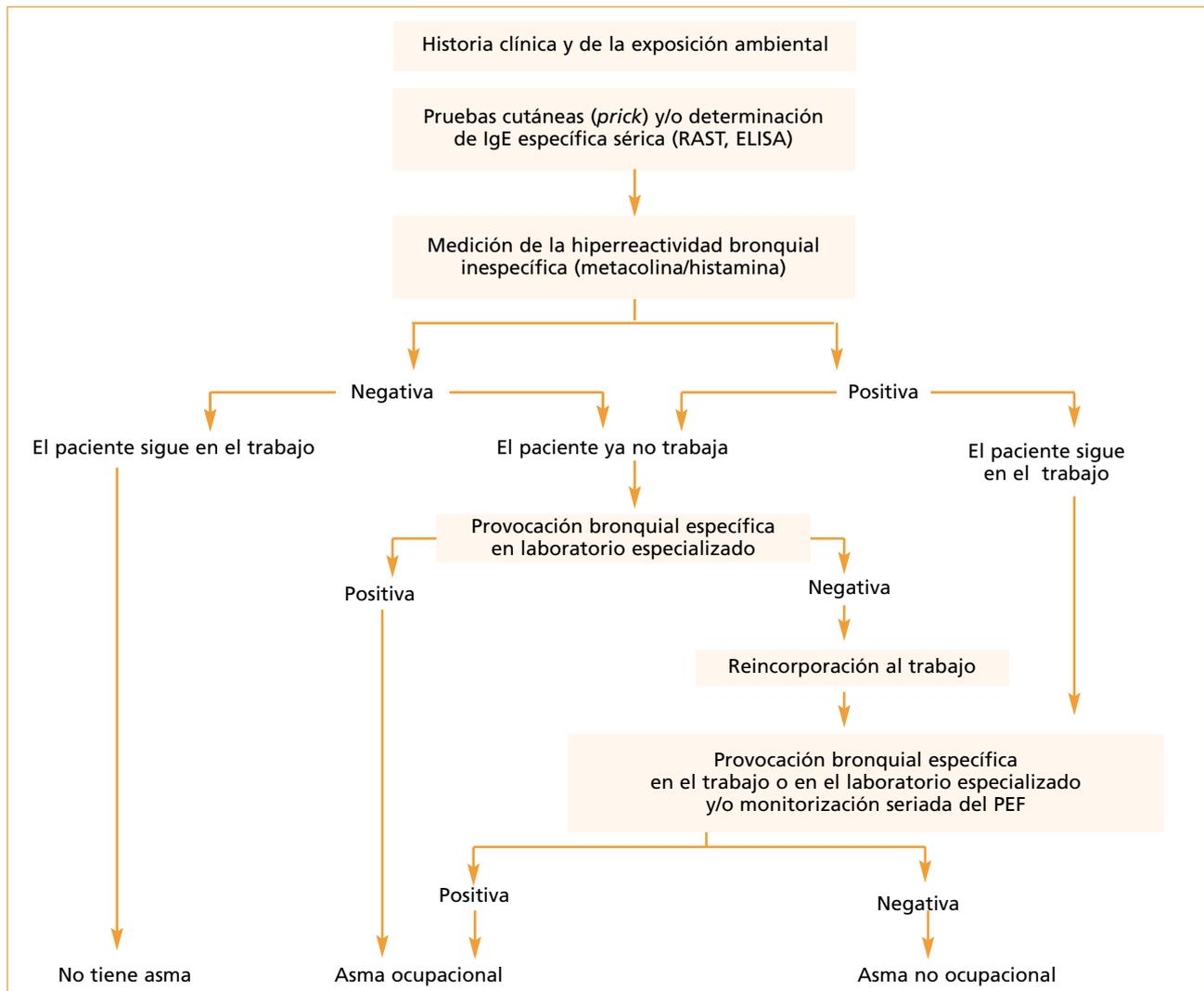
1. historia clínica compatible
2. obstrucción reversible al flujo aéreo
3. si no se detecta obstrucción bronquial, es necesario demostrar la presencia de hiperreactividad bronquial inespecífica
4. establecer la relación del asma con el ambiente laboral mediante métodos objetivos
5. identificar el agente etiológico

Se ha propuesto un algoritmo para el diagnóstico del asma ocupacional (Asma ocupacional. S. Quirce. Barcelona: Mra ediciones, 2002).

Tratamiento

En el tratamiento de los pacientes con asma ocupacional podemos diferenciar varios apartados:

1. Tratamiento del asma bronquial: durante el periodo de evaluación y realización de pruebas diagnósticas, el paciente tiene que recibir tratamiento farmacológico de su asma en función de su gravedad siguiendo las directrices internacionales, controlar los desencadenantes no ocupacionales, inespecíficos o alérgicos e instaurar medidas de control ambiental.
2. Exposición laboral: una vez que se ha confirmado el diagnóstico de asma ocupacional por una sustancia sensibilizante, es imprescindible que cese por completo la exposición a dicha sustancia; es importante diferenciar el asma ocupacional de mecanismo inmunológico del asma por irritantes ya que el manejo es diferente; en el primer caso, se debe evitar por completo la exposición a la sustancia sensibilizante incluso en concentraciones mínimas, eso implica que el trabajador debe ser reubicado en una zona distinta o incluso ser necesario cambiar de empleo o de profesión. En el caso del asma por irritantes, el paciente puede continuar en el trabajo, trasladándole a zonas donde haya una menor exposición o aplicando medidas de control e higiene ambiental; no obs-



tante, la exposición a irritantes puede empeorar los síntomas de asma, como le ocurre a cualquier paciente asmático. No debemos olvidar, dentro del apartado de tratamiento y control del asma ocupacional, la posibilidad de que otros trabajadores también se vean afectados.

*Comentario elaborado por:
Dra. Concha Barjau, Dr. Javier Subiza
Centro de Asma y Alergia Subiza*

Bibliografía

- Kim CW, Song JS, Ahn YS, Park SH, Park JW, Noh JH, Hong CS. Occupational asthma due to formaldehyde. *Yonsei Med J* 2001 Aug; 42(4):440-5.
- Sastre J, Quirce S. Occupational asthma. *Rev Enferm* 2004 Nov;27(11):38-42,45-8.
- Bernstein IL, Berstein DI, Chan-Yeung M, Malo JL. Definition and classification of asthma. En: *Asthma in the workplace*. Second Edition. Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, eds. New York, Marcel Dekker, Inc. 1999, pp. 1-4.
- Fernández-Nieto M, Quirce S, Franj J, Del Pozo V, Seoane C, Sastre B, Lahoz C, Sastre J. Airway inflammation in occupational asthma caused by styrene. *J Allergy Clin Immunol* 2006 Apr;117(4):948-50.
- Quirce Gancedo S. Asma ocupacional por aldehídos alifáticos. Publicado en el libro de sesiones interhospitalarias del curso 1998-1999; pág. 203-213.
- Martínez Borque N. Shock anafiláctico en cultivador de champiñón tras exposición a formaldehído. Publicado en el libro de sesiones interhospitalarias del curso 1998-1999; pág. 287-291.
- Rumchev KB, Spickett JT, Bulsara MK, Phillips MR, Stick SM. Domestic exposure to formaldehyde significantly increases the risk of asthma in young children. *Eur Respir J* 2002 Aug; 20(2):403-8. PMID: 12212974.
- Malo JL, Chan-Yeung JL. Occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:317-328.
- Chan-Yeung JL, Malo JL. Aetiological agents in occupational asthma. *Eur Respir J* 1994;7:346-371.
- Chan-Yeung JL, Malo JL. Occupational asthma. *N Eng J Med* 1995; 333:107-112.
- Malo JL, Quirce S, Sastre J. Occupational asthma. *Allergy* 1998;53:633-641.
- Vaughan WT. *The practice of allergy*. St Louis, Mosby 1939:677.

Caso clínico

Paciente varón de 35 años que desde hace 4 sufre prurito ocular, opresión en la garganta, tos, disnea y sibilancias que comienzan a los 20 minutos de iniciar su trabajo

Dra. Concha Barjau, Dra. Mar Fernández-Nieto*, Dra. Fernanda Bravo**, Dra. Martha Cabrera, Dr. Javier Subiza
Centro de Asma y Alergia Subiza

*Fundación Jiménez Díaz

** Asepeyo

Paciente varón de 35 años de edad con sólo antecedentes personales de rinitis moderada persistente estacional por sensibilización a pólenes de gramíneas. Desde hace unos 7 años trabaja en 3M España, fabricando Scotch-Brite, sometido a inhalación de gases de formaldehído y refiriendo presentar desde hace 4 años síntomas de prurito ocular, opresión en la garganta, tos, disnea y sibilancias que comienzan a los 20 minutos de iniciar su trabajo. Refiere mejorar a los pocos días de abandonar el trabajo (bajas, vacaciones) y empeorar inmediatamente al recomenzar el trabajo.

Es remitido a nuestro Centro para descartar un asma ocupacional, siendo visto en mayo. En ese momento en la exploración física se visualiza mediante fibroscopia nasal la presencia de una mucosa edematosa pálida sin pólipos y una auscultación cardiopulmonar normal.

La espirometría inicial reveló un FVC de 4.850 ml (101% del teórico) FEV₁ de 3.350 ml (83% del teórico), compatible con la normalidad¹.

La medición de la fracción espiratoria de óxido nítrico FE_{NO} (NIOX[®]) denotó, por el contrario, unos valores muy altos de 137, 127 y 130 media = 131 ppb (valores normales entre 10-20 ppb)².

Realizamos pruebas cutáneas mediante *prick test* con lectura inmediata mediante planimetría con el dispositivo PrickFilm[®], para una batería de 14 inhalantes, siendo positivas a cucaracha *Blata orientalis*, área del habón de 4 mm² (2+), epitelios: *gato*, 16 mm² (4+), *perro*, 9 mm² (3+), pólenes: *Trisetum panicum*, 14 mm² (3+), *Dactylis glomerata*, 19 mm² (4+), *Olea*, 39 mm² (4+), *Platanus hispanica*, 4 mm² (2+), *Cupressus arizonica*, 23 mm² (4+) y *Chenopodium album* 2 mm² (1+) con unos controles con glicerosalino 50% 0 mm² y de clorhidrato de histamina, 10 mg/ml de 7 mm² (Lab. Inmunotek, Madrid)^{3,4}.

En la analítica sólo destacaba una IgE sérica total alta de 297 UI/ml y una IgE específica (CAP System) para formaldehído negativa.

Se realizó un test de metacolina según técnica previamente descrita⁵, observando una caída del 24%



Figura 1.

con una concentración de 0,06 mg/ml y una caída del 45% con una concentración de 0,12 mg/ml, es decir, se observó una respuesta a la metacolina dentro del rango asmático, tanto por el PC₂₀ (0,05 mg/ml) como por la ausencia de *plateau*.

No obstante, dado que el estudio se estaba realizando en plena época de polinización de las gramíneas y evidentemente los datos apuntaban a que sufría una sensibilización clínica a las mismas, decidimos posponer el estudio hasta julio.

Entonces, en orden a descartar un asma ocupacional, realizamos un seguimiento con determinaciones del PEF con espirómetro portátil AM1 Jaeger (3 mediciones cada vez) diariamente al levantarse y acostarse fuera del periodo álgido de polinización de las gramíneas, es decir desde el 1 de julio al 1 de octubre del 2006, en un periodo donde los recuentos diarios de pólenes de gramíneas medidos con nuestro colector Burkard fueron la casi totalidad de los días < 3 granos/m³. Las determinaciones del PEF, se realizaron durante periodos de baja y trabajo de unos 15 a 30 días cada uno, observando variaciones superiores al 20% compatible con asma bronquial. Llamó la atención un patrón de reagudización del

asma durante los periodos de trabajo y de recuperación espontánea durante los periodos de baja, muy sugestivo de asma ocupacional (fig. 2).

La HB del paciente, medida con el test de metacolina se multiplicó por cuatro, aparentemente sólo por el hecho de volver al trabajo. El PC₂₀ pasó de 0,4 mg/ml, tras un periodo de 11 días sin trabajar (14/julio/2006) a 0,1 mg/ml tras un periodo de 28 días trabajando (25/septiembre/2006) (fig. 3). Igualmente en esos mismos periodos las determinaciones de FE_{NO} se incrementaron en un 61%, pasando de 28 ppb a 45 ppb, lo que sugiere una etiología ocupacional responsable de la inflamación de la mucosa bronquial (fig. 4).

Como los cambios en las mediciones diarias del PEF, hiperreactividad bronquial e inflamación bronquial producidos dentro y fuera del trabajo eran muy sugestivos de asma ocupacional y dado que el paciente trabaja en un ambiente donde según la hoja de seguridad de su empresa se detectaban niveles permitidos pero significativos de formaldehído, para confirmar que era ese gas el responsable de su asma decidimos realizarle una provocación bronquial específica. Ésta se realizó en la FJD; inicialmente se realizó un test de exposición en cámara dinámica de 7 m³ con sustancia placebo durante dos días por separado, no observándose respuesta asmática inmediata ni tardía durante las 8 horas siguientes, ni síntomas respiratorios. Entonces se realizó la provocación con formaldehído a una concentración de 1,2 mg/m³ de aire durante un tiempo de 30 segundos, según el método descrito por Nordman et al⁶ observándose, a los 10 minutos después de la exposición, la aparición de prurito faríngeo y sensación de que-

Provocación bronquial con diluciones de metacolina

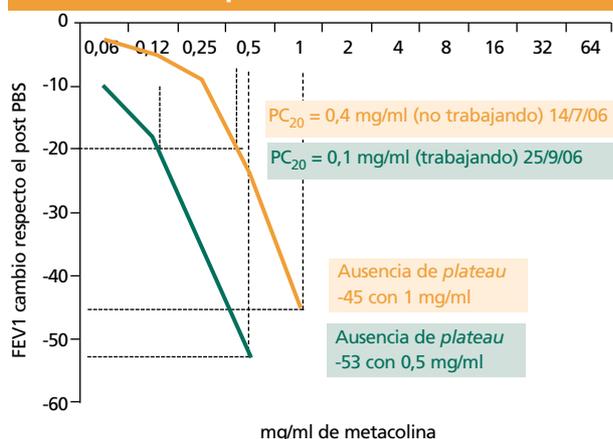


Figura 3. Test de metacolina tras periodo de baja (naranja) y tras periodo de trabajo (verde) donde podemos observar un incremento de la hiperreactividad bronquial por 3 durante el periodo de trabajo.

Monitorización del PFE dentro y fuera del trabajo

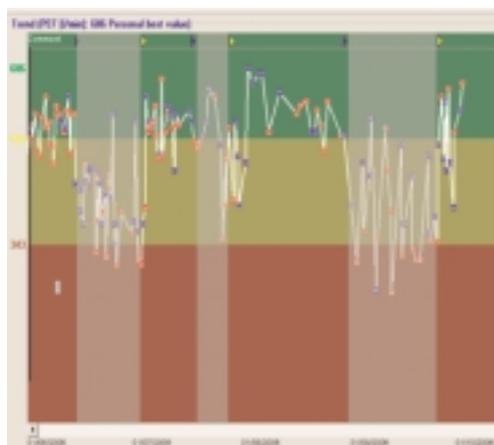


Figura 2. Determinaciones del PEF durante periodos de baja y en periodos de trabajo (área sombreada). Llama la atención un patrón de reagudización del asma durante los periodos de trabajo y de recuperación espontánea durante los periodos de baja sugestivos de asma ocupacional.

mazón retroesternal y acompañándose, a los 20 minutos de la exposición, una caída del FEV₁ del 24,4%.

El test de metacolina pasó de un PC₂₀ 1,3 mg/ml, previo a la provocación con formaldehído, a 0,3 mg/ml, 24 horas tras la provocación aunque, por el contrario, las determinaciones de FE_{NO} fueron similares (29 ppb).

Determinaciones de FE_{NO} trabajando y no trabajando

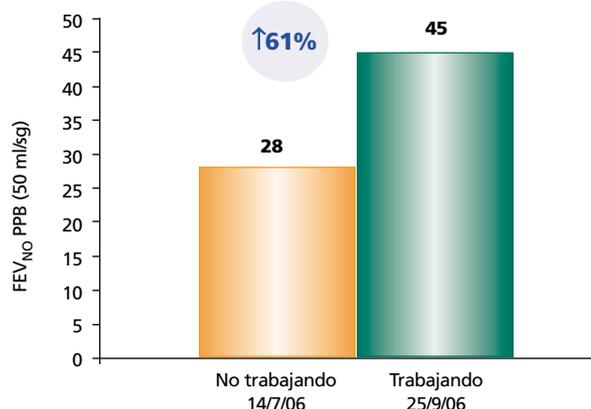


Figura 4. Se observan unos valores de FE_{NO} más bajos durante los periodos de baja (naranja) y más altos durante los periodos de alta (verde) con un incremento del 61% respecto al periodo de baja, lo que apunta a una etiología ocupacional como responsable de su inflamación de la mucosa bronquial.

Conclusión

El paciente presenta un asma ocupacional por formaldehído, sugerido por los cambios dentro y fuera del trabajo en las mediciones diarias del PEF, hiperreactividad bronquial inespecífica e inflamación bronquial y confirmado por una provocación bronquial específica. Por el contrario, no se encontró un mecanismo inmunológico IgE mediado frente al formaldehído como enfermedad de base.

Bibliografía

1. Standardization of spirometry-1987 update. Statement of the American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1987 Nov;136(5):1285-98.
2. ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 Apr 15;171(8):912-30.
3. Subiza J, Subiza JL, Narganes MJ, Masiello JM. Comparación de la sensibilidad y precisión de un nuevo dispositivo, Prick Film®, para realizar pruebas cutáneas frente al prick-test convencional. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* Vol. 13. Extraordinario Núm. 2, diciembre 1998:22-23.
4. Dreborg, ed. Skin tests used in type I Allergy testing. Position paper. *Allergy* 1989;44 (Suppl 10):1-59.
5. Subiza J, Subiza JL, Escibano PM, Hinojosa M, García R, Jerez M, Subiza E. Occupational asthma caused by ginseng dust. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:731-6.
6. Nordman et al. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:91-9.
7. Fernández-Nieto M, Quirce S, Franj J, Del Pozo V, Seoane C, Sastre B, Lahoz C, Sastre J. Airway inflammation in occupational asthma caused by styrene. *J Allergy Clin Immunol* 2006 Apr; 117(4):948-50.
8. Quirce Gancedo S. Asma ocupacional por aldehídos alifáticos. Publicado en el libro de sesiones interhospitalarias del curso 1998-1999; pág. 203-213.
9. Malo JL, Chan-Yeung JL. Occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:317-328.
10. Malo JL, Quirce S, Sastre J. Occupational asthma. *Allergy* 1998;53:633-641.
11. Quirce Gancedo S. Asma ocupacional por aldehídos alifáticos. Publicado en el libro de sesiones interhospitalarias del curso 1998-1999; pág. 203-213.



Figura 5. Paciente en la cámara de 7 m³ sometiéndose a la provocación bronquial con formaldehído a una concentración de 1 ppb y durante un tiempo de 30 segundos.