



**BIOMARCADORES INVOLUCRADOS EN EL ASMA OCUPACIONAL, REVISION DE LA
LITERATURA DEL AÑO 2009 AL 2019**

Investigadores

Roberto Daniel Luna Rubio
Pablo Enrique Salinas Enciso

**Trabajo presentado como requisito para optar por el
título de Especialista en Salud Ocupacional
Universidad del Rosario**

Bogotá, 2019

**BIOMARCADORES INVOLUCRADOS EN EL ASMA OCUPACIONAL, REVISION DE LA
LITERATURA DEL AÑO 2009 AL 2019**

Estudiantes:

Roberto Daniel Luna Rubio
Pablo Enrique Salinas Enciso

Asesor metodológico:

Dr. Carlos Orduz.

Asesor metodológico colaborador:

Dra. Marcela Eugenia Varona Uribe.

**Especialización en Salud Ocupacional
Universidad del Rosario**

Bogotá D.C., 2019

BIOMARCADORES INVOLUCRADOS EN EL ASMA OCUPACIONAL, REVISION DE LA LITERATURA DEL AÑO 2009 AL 2019

Nombre del estudiante:

Roberto Daniel Luna Rubio
Pablo Enrique Salinas Enciso.

Nombre del tutor: Carlos Orduz García.

Resumen estructurado.

Introducción. El asma ocupacional es una de las primeras patologías respiratorias en el medio laboral, su diagnóstico en muchos casos es tardío y difícil de establecer, ya que requiere una etiología clara y ser relacionada con la labor. Existen moléculas biológicas que juegan un papel importante en el desarrollo de la patología como inmunocomplejos Ig E y Ig G, citoquinas, marcadores genéticos y biomarcadores proteicos, sin embargo, hacer una relación causa efecto es difícil y su uso es limitado.

Objetivos. Identificar los Biomarcadores involucrados en el asma ocupacional.

Materiales y métodos. Se llevó a cabo una revisión de la literatura en las bases de datos PubMed, EBSCOhost y Google Scholar, entre los años 2009 y 2019, en idiomas inglés y español, empleando los términos de búsqueda Asthma, Occupational, Isocyanates, Ocupacional Exposure, Histocompatibility Antigens Class , Polymorphism, Genetic..

Resultados. Se seleccionaron un total de 20 artículos, identificando los biomarcadores principales involucrados en el asma ocupacional desde el contexto de susceptibilidad y efecto y a su vez se realizó una agrupación en categorías desde el punto de vista genético, inmunológico y proteico. Se encontró el isocianato como el agente causal principalmente relacionado con los biomarcadores involucrados en el asma ocupacional, no obstante, otros agentes causales también fueron relacionados.

Conclusiones. Los biomarcadores de susceptibilidad cuentan con la mayoría de estudios en la literatura abarcando el antígeno leucocitario humano y los polimorfismos genéticos, dentro de los biomarcadores de efecto se encuentran varios estudios con respecto a las inmunoglobulinas y citoquinas, sin embargo, la información recolectada de las proteínas como la ferritina y transferrina es escasa y solo se halló estudios con isocyanatos, los cuales son considerados como las sustancias principalmente involucradas en el asma ocupacional.

Introducción

El Asma según la Guía española para el manejo del asma (GEMA) del 2019, define esta patología como un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos, que en general tiene similares síntomas, pero que difieren en su etiología; generalmente se considera un proceso inflamatorio crónico de las vías respiratorias, en el que intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, asociada a factores genéticos y que cursa con hiper respuesta bronquial (HRB) y una obstrucción variable del flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente.(1)

Las células inflamatorias implicadas en este proceso son los Linfocitos T, los cuales se elevan, pero además mantienen un predominio del subtipo Th2 (liberación IL 4, 5, 9, y 13) mediando la migración eosinofílica y aumento de IgE por linfocitos B. Así mismo, la línea LTnK se encuentra aumentada respecto a LTr. Los mastocitos se ubican en el epitelio bronquial infiltrando el musculo liso mediando los procesos de broncoconstricción, de liberación de histamina, leucotrienos y prostaglandina D242 (proinflamatorios). (2)

La sobrepoblación de eosinófilos se relaciona con la gravedad (marcadores clínicos), este fenómeno está dado por la inhibición de la apoptosis y su presencia intensifica la liberación de factores inflamatorios que producen daño de las células epiteliales, generando más inflamación. Los neutrófilos, son células que se encuentran en los procesos severos y en especial se relacionan con tabaquismo y las células dendríticas son presentadores de antígenos y estimuladoras de LTh2. Los macrófagos son activados por IgE amplificando la respuesta inflamatoria. (3,4)

El asma y el asma ocupacional comparten la fisiopatología y la inmuno patogenia: inflamación, obstrucción e hiperactividad bronquiales. Clínicamente, la patología puede hacer presencia de tipo agudo o crónico, los autores Dumas, Rico-Rosillo y Rigail son claros en manifestar que los procesos asmáticos debido a exposición de alérgenos relacionados con la ocupación pueden tomar años (periodo de latencia) y confundirse como procesos de asma que en muchos casos se debate la presencia de patología preexistente, es decir un asma de la infancia, siendo un gatillo inicial o disparador la exposición. (5–7)

La mayoría de los autores coinciden en clasificar la etiología del asma ocupacional según agentes sensibilizantes de bajo peso molecular (< 10,000 kDa, por ejemplo: químicos, polvo de madera, drogas, metales) o de alto peso molecular (> 10,000 kDa, por ejemplo: proteínas de origen animal y vegetal, microorganismos) o, bien, la desencadenada por irritantes. A nivel de la repuesta hay dos tipos de asma ocupacional, la *Inmunológica*: la cual se caracteriza porque el asma aparece después de un periodo de latencia, que varía entre 6 y 12 meses, necesario para adquirir la sensibilización al alérgeno. Es causada por agentes, principalmente de alto peso molecular, que se asocian con mecanismos de hipersensibilidad tipo I (mediada por IgE) y por haptización con proteínas endógenas para formar alérgenos completos especialmente con moléculas de alto peso molecular (complejos alérgeno-IgE específica) y cuya respuesta se relaciona con sustancias proinflamatorias. La no *inmunológica*: no requiere periodo de latencia, en este grupo se encuentra el asma aguda inducida por irritantes, conocida como síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas (RADS), caracterizándose por una exposición aguda a irritantes no específicos, que se encuentran en altas concentraciones como los encontrados en accidentes de trabajo.(5,8,9)

Se define además el asma exacerbada por el trabajo, como el asma preexistente que empeora en el lugar de trabajo como resultado de la exposición a estímulos físicos laborales o a agentes irritantes, para su diagnóstico el principio de causalidad y temporalidad se debe cumplir con el fin de establecer una relación directa, que permita conceptualizar el caso, sin olvidar que los biomarcadores pueden crear dudas entre periodos de exposición y recidivas que presente el trabajador. (10–12).

Con respecto al diagnóstico de asma ocupacional, Rico-Rosillo G y cols y Mark. S y cols, coinciden en los criterios de BROOKS (establecidos desde 1985) (13) para definir en sus estudios un caso de asma ocupacional, aunque estos los criterios también se relacionan con disfunción reactiva de las vías aéreas (RADS), el mismo autor realizó modificaciones en años posteriores con el fin de objetivar estos para ser empleados en salud ocupacional (14), usando los siguientes criterios:

Criterios mayores:

- A) Diagnóstico de asma.
- B) Inicio de los síntomas después de entrar al centro de trabajo.
- C) Asociación de los síntomas con el centro de trabajo.

Criterios menores:

- D1) Agente reconocido como causa.
- D2) Cambios VEF1 relacionados con el trabajo.
- D3) Pruebas de provocación específica positivas.

D4) Clara asociación entre los síntomas y la exposición al agente específico.

Se considera que se deben cumplir con al menos tres criterios mayores (A, B, C) y un criterio menor (D1, D2, D3, D4). (5,15)

La historia clínica ocupacional con una anamnesis dirigida a obtener datos relevantes para determinar exposición, antecedentes y relación exposición e inicio de síntomas, ofrece una sensibilidad del 96% y una especificidad del 25%, por lo que solo se puede considerar un tamiz. Por ello, en la mayoría de los estudios los genotipos y la descripción molecular relacionadas con alguna de las sustancias identificadas para Asma Ocupacional, solo se argumentan como factores predisponentes. (5,12,15,16)

Para el diagnóstico de Asma Ocupacional es importante conocer a las sustancias que se está expuesto en su sitio de trabajo. Fuch. M y cols documentaron los primeros casos derivados de asma ocupacional por el uso de isocianato de tolueno, el cual ha sido uno de los compuestos con más estudios por su gran uso en la industria en general, estimándose que aproximadamente medio millón están expuestos a este. (17,18)

Actualmente se calcula que del 5-10% de los diagnósticos de asma ocupacional se deben a isocianatos y sus derivados, produciendo un incremento de los casos en países industrializados y subdesarrollados. (19)

Esto es debido a que los isocianatos tienen características especiales de respuesta inmunológica, esta inicia con la respuesta Th1 con producción de IFN gama e IL-12, implicados en inflamación neutrofílica, y una respuesta Th2, mediada por IL-4, IL-5 e IL-13, que induce inflamación eosinofílica; lo anterior daña el epitelio bronquial y con él se producen liberación de neuropéptidos, como la sustancia P y neuroquinas, que aumentan los radicales libres de O₂ aumentando la inflamación, con ello la fibrosis y remodelación de vía aérea. (20–23)

En la actualidad se conocen algunas alternativas como son los marcadores biológicos o genéticos de susceptibilidad, herramientas complementarias que pueden ser empleadas en el diagnóstico de asma ocupacional, pero cuyo limitante son los costos tanto técnicos como humanos para su realización, aun así, se pueden encontrar que cada vez más se trata de estudiar o establecer la relación de estas moléculas con la patología referida. (23,24)

A continuación se describen las biomoléculas que juegan un papel importante en el diagnóstico del asma ocupacional y que se relacionan con la exposición a isocianatos (19):

Inmunocomplejos Ig E y Ig G útil para diagnosticar asma inducida por isocianato, aunque esto solo no es lo suficientemente sensible como para servir como biomarcador.

Marcadores genéticos: HLA DRB1*1501-DQB1*0602-DPB1* y la secuencia DQB1*0402 (específica para IgE); HLA DRB1*1501-DQB1*0602 junto a la secuencia DPB1*0501 (IgE en sujetos sensibilizados). El gen en población europea HLA DQB1*0503 y HLA-DQB1*0501.22-24 están identificados como marcador inverso, es decir su elevación es factor protector.

Los polimorfismos: CTNNA3 Catenina alfa 3, catenina alfa T, receptor de neuroquinina 2, acetilador lento de N- acetil transferasa. Los anteriores se describieron como predictores de la patología, mientras que la Glutatión S Transferasa 1 (GSTP1) como factor protector.

Biomarcadores proteicos: el líquido del lavado bronquio alveolar, permite obtener los niveles de dos proteínas transportadoras, las cuales han mostrado un comportamiento común entre los trabajadores expuestos a isocianatos, sin embargo, se identificó en trabajadores expuestos a otras sustancias que producen asma ocupacional. Los niveles séricos de ferritina

y transferrina están asociados con el Fenotipo de asma ocupacional por isocianatos, pero aún hay controversia al respecto.

Otros Marcadores: la citoquina precursora de metaloproteinasa-9 (MMP-9) y el inhibidor tisular de metaloproteinasa-1 (TIMP-1), Gaetano y Da Silva Sánchez (2014), dejan abierta la probabilidad de usar estas moléculas como tamiz, afirmando que aún se requieren más estudios al respecto. (19)

Muchos de los estudios demuestran lo anterior. Bernstein. DL y cols (2006, 2011 y 2013) en Estados Unidos identificaron biomarcadores genéticos relacionados con cinco polimorfismos potenciales, estos con cuatro variantes (ATF rs11571537, CDH17 rs2446824 y rs2513789, y TACR1 rs2287231), solo una se pudo relacionar con moléculas o secuencias de histonas (FAM71A rs147978008). Los grupos poblacionales donde fueron descritas reúnen hispanos, canadienses y anglosajones. (24–26)

Así mismo Kim. S-H y colaboradores entre 2006 al 2015 investigaron en población asiática con la biomolécula HLA I y II. La población fue dividida en tres grupos. El grupo I; 55 sujetos con asma inducida por isocianato de tolueno (TDI), grupo II; 47 sujetos expuestos asintomáticos, y grupo III; 95 controles no atópicos sanos no expuestos. Obteniendo los siguientes resultados: HLA DRB1 * 15 - DPB1 * 05 en el grupo I (10.6%) fue significativamente mayor que el del grupo II (0%, $p = 0,001$) y el grupo III (2.5%, $p = 0,003$). Las frecuencias alélicas de HLA A * 02 - DRB1 * 15, A * 02 - DQB1 * 06, B * 62 - C * 09 y A * 02 - DRB1 * 15 - DQB1 * 06 fueron significativamente más altas en el grupo I (8.5%, 10.3%, 8.2% y 6.8%, respectivamente) que las frecuencias alélicas del grupo III (1.3%, $p = 0,002$; 1.6%, $p = 0,001$; 0.6%, $p < 0,0001$; 0%, $p < 0,0001$, respectivamente). Las frecuencias alélicas de HLA DQB1 * 06 - DPB1 * 05 y DRB1 * 15 - DQB1 * 06 - DPB1 * 05 fueron significativamente más altas en el grupo I (16.0% y 10.5%) que en el grupo II (2.5%, $p = 0,001$; 0%, $p = 0,001$). (27,28).

Se encuentran otros grupos de biomoléculas, cuyo estudio no se relacionan con isocianatos:

Polimorfismos de TLR4 -2027A → G y -1608T → C relacionados con asma de trabajadores de panadería. Estos tienen una sensibilidad de 84% en trabajadores expuestos y producen proteínas de células inflamatorias (S100A8 y S100A9). (29,30)

IL13 R130Q / IL4RA S478P o IL13 R130Q / IL4RA Q551R- predictores para disminución de capacidad pulmonar y se encuentran en los trabajadores que laboran con harina de trigo. Estos también se han descrito en la exposición con isocianatos.(23)

CD14-1619G: se encuentra en los trabajadores expuestos a tratamiento de animales y su manipulación. (23,31)

Otros estudios como el de S. Kim y cols en el 2010, comparan la ferritina sérica y transferrina como biomarcador en una población coreana obteniendo como resultados que el nivel de ferritina sérica de pacientes con asma por exposición a isocianato de tolueno se redujo significativamente en comparación con los asintomáticos expuestos y los controles sanos no expuestos, mientras que el nivel de transferrina sérica fue significativamente mayor que los de dos grupos de control, corroborando sus estudios y resultados posteriores ($p < 0,05$) reiterando que la ferritina no puede ser una proteínas marcadora y su uso es más importante en conjunto con la transferrina y el historial del caso (32,33).

Por último, Piirilä, P y cols en el 2010, realizaron un estudio con la citoquina precursora de metaloproteinasa-9 (MMP-9) y el inhibidor tisular de metaloproteinasa-1 (TIMP-1), concluyendo que hay diferencias significativas en los niveles séricos de MMP-9 y Factor De Crecimiento Endotelial (VEGF) en dos grupos de pacientes seguidos por 3 años con diagnóstico de Asma Ocupacional ($p < 0,05$). En ello, la sensibilidad y especificidad fueron 79.7% y 80.0%, respectivamente (34). Pero Palikhe, N y cols en el mismo año establecen que la combinación de estas citocinas mejoran la sensibilidad, por lo que cuando se emplea MMP-

9, VEGF e IL-8 de forma conjunta, la sensibilidad cambia a 82,6%, pero la especificidad disminuye a 75,8%. Arango, S en el 2012 refiere que son pocos los estudios realizados sobre dicha moléculas como marcadores de susceptibilidad.(34,35)

Teniendo en cuenta lo anterior, el objetivo de esta revisión es identificar los biomarcadores involucrados en el asma ocupacional que pueden servir como herramientas complementarias en el diagnóstico de asma ocupacional, identificando indicadores de cambios bioquímicos en el organismo y de susceptibilidad individual.

Materiales y métodos: Se realizó una revisión de la literatura acerca de los biomarcadores involucrados en el asma ocupacional. Se emplearon las bases de datos PubMed, EBSCOhost y Google Scholar. Se incluyeron artículos desde 2009 hasta de 2019 en los idiomas inglés (90%) y en español, a través de los términos de búsqueda o términos MeSH: Asthma, Occupational, Isocyanates, Ocupacional Exposure, Histocompatibility Antigens Class , Polymorphism, Genetic.

Los criterios de selección que se tuvieron en cuenta fueron:

1. Artículos cuyo tema fuera exclusivamente asma ocupacional, excluyendo aquellos que hablaban de asma ocupacional junto a otras patologías respiratorias.
2. Artículos de los últimos 10 años en inglés y español.
3. Artículos a texto completo.
4. Se incluyeron estudios de reporte de casos, meta- análisis, casos y controles, revisiones sistemáticas y estudios experimentales.
5. Artículos que aportaran para el desarrollo del tema.

Las variables que se incluyeron fueron el asma ocupacional como variable dependiente para la cual se tuvieron en cuenta como unidad de medición la presencia de criterios clínicos y paraclínicos ya establecidos y como variables independientes, los biomarcadores inmunológicos (las moléculas séricas relacionadas con procesos de respuesta inmunológica), genéticos (segmento de ADN con una ubicación física en un cromosoma) y proteicos (cadenas de aminoácidos o conjunto de proteínas relacionadas como mediadores de respuestas). Además, se analizaron las variables de biomarcadores de efecto y susceptibilidad, los primeros evalúan la alteración bioquímica y fisiológica que tiene un organismo ante una patología, y los segundos, la posibilidad de adquirir una patología según una exposición

La estrategia de búsqueda empleando los términos MeSH, se describen en la tabla 1.

BASE DE DATOS.	Busqueda.	Estrategia de busqueda.	Numero	ELIMINAR DUPLICADOS.
pubmed.	"Biomarkers" and (Asthma Occupational)	Biomarkers[All Fields] AND ("asthma, occupational"[MeSH Terms] OR ("asthma"[All Fields] AND "occupational"[All Fields]) OR "occupational asthma"[All Fields] OR ("asthma"[All Fields] AND "occupational"[All Fields]) OR "asthma occupational"[All Fields]) AND ("2009/10/08"[PDat] : "2019/10/05"[PDat] AND English[lang])	159	102

	"Biomarkers" and (Asthma Occupational) and (Polymorphism Genetic)	Biomarkers[All Fields] AND ("asthma, occupational"[MeSH Terms] OR ("asthma"[All Fields] AND "occupational"[All Fields]) OR "occupational asthma"[All Fields] OR ("asthma"[All Fields] AND "occupational"[All Fields]) OR "asthma occupational"[All Fields]) AND (("polymorphism, genetic"[MeSH Terms] OR ("polymorphism"[All Fields] AND "genetic"[All Fields]) OR "genetic polymorphism"[All Fields] OR "polymorphism"[All Fields]) AND ("genetic therapy"[MeSH Terms] OR ("genetic"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "genetic therapy"[All Fields] OR "genetic"[All Fields])) AND ("2009/10/08"[PDat] : "2019/10/05"[PDat] AND English[lang])	4	
	Histocompatibility Antigens and "Biomarkers" and (Asthma Occupational)	((("histocompatibility antigens"[MeSH Terms] OR ("histocompatibility"[All Fields] AND "antigens"[All Fields]) OR "histocompatibility antigens"[All Fields]) AND ("biomarkers"[MeSH Terms] OR "biomarkers"[All Fields])) AND (("asthma"[MeSH Terms] OR "asthma"[All Fields]) OR Occupational[All Fields]) AND ("2009/10/08"[PDat] : "2019/10/05"[PDat] AND English[lang])	96	
EBSCOhost	Biomarkers and (Asthma or Occupational)		3	26
	Biomarkers and (Asthma or Occupational) and (Polymorphism or Genetic)		13	
	Histocompatibility Antigens and Biomarkers and (Asthma or Occupational)	LIMITES: REVISTAS ACADEMICAS, MATERIA MEDICINA Y SALUD, NOT Immunotherapy or similary. Dynamed: 11 artículos.	11322	
Google Scholar	Biomarkers and (Asthma Occupational)		17100	
	Biomarkers and (Asthma or Occupational) and (Polymorphism or Genetic)		8070	
	Histocompatibility Antigens and Biomarkers and (Asthma Occupational)		1170	

Tabla 1, estrategia de búsqueda.

En la gráfica 1 se presenta el flujograma del proceso de selección de los artículos incluidos.

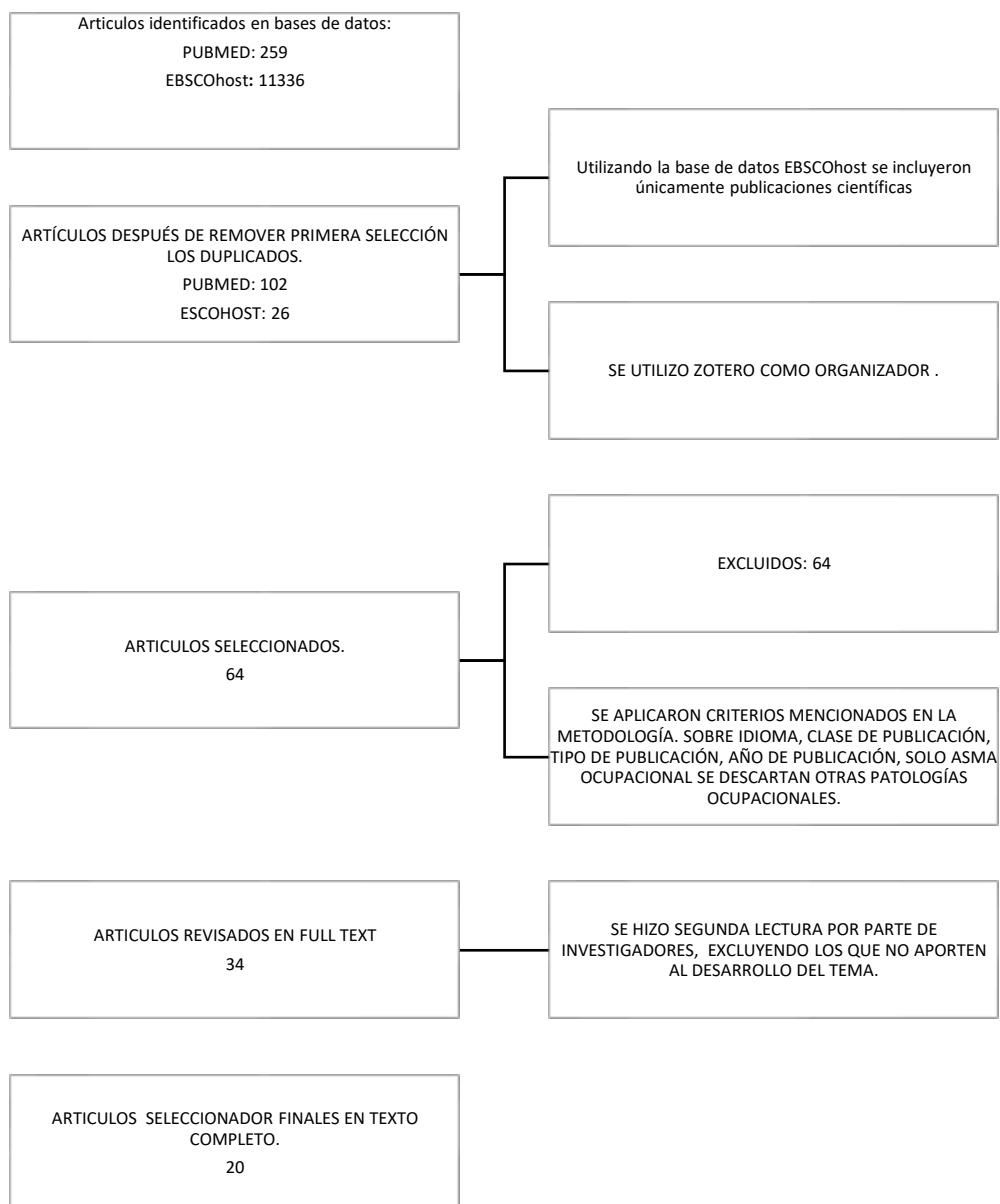


Ilustración 1. Flujoograma selección.

Consideraciones éticas

Según las Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, establecidas en la resolución No. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud y la declaración de Helsinki, la revisión de literatura se considera una investigación sin riesgo para los humanos porque no se realiza ningún tipo intervención o modificación intencionada de las variables de los individuos, sino métodos de investigación sobre artículos publicados.

Resultados

A partir de la estrategia de búsqueda se obtuvo finalmente 20 artículos que conformaron la base del estudio, después de haber eliminado los duplicados y haber realizado el análisis pertinente de cada artículo, aplicando a cada uno los criterios de selección.

Los resultados de los artículos revisados se presentan en la tabla 2, donde se describen las principales características de cada uno en cuanto a año y país de publicación, autor y/o autores, tipo de estudio realizado, objetivo principal, tipo de muestra y características de la población estudiada en caso de que aplicase.

Los biomarcadores se describieron en dos grandes grupos: los de susceptibilidad dentro de los cuales están los biomarcadores genéticos y los de efecto, que son los inmunológicos y proteicos.

Biomarcadores genéticos o de susceptibilidad

Antígeno leucocitario humano II (HLA-II)

Los biomarcadores genéticos han sido ampliamente estudiados, en ocasiones los resultados han sido contradictorios y variados, teniéndose en cuenta el agente causal al que se esté expuesto. Varios estudios se han encargado de investigar a fondo el papel de los genes del antígeno leucocitario humano II (HLA-II) involucrados en la aparición de asma ocupacional, Hur G-Y y colaboradores confirman que los locus DQB1*0503, DRB1*1501 en poblaciones europeas, y DQB1*0602, DPB1*0501 en poblaciones coreanas son marcadores de susceptibilidad para asma ocupacional por diisocianatos de tolueno específicamente (AO - TDI), mientras que DQB1*0501 juega un papel como factor protector. (23)

Sin embargo, cuando se trata de otros agentes causales los estudios son muy limitados y con demasiadas controversias entre ellos, según el estudio de Kauppinen. A y cols en Finlandia sobre granjeros que fueron sensibilizados a caspa de vaca, se encontró que los locus DRB1*0101 *0404 fueron significativamente mayores en los expuestos que el grupo control ($p < 0,05$, OR=2,0 y $p < 0,01$, OR= 3,2 respectivamente). Además, DQB1*0302 *0501 se sobre expresaron significativamente más en los expuestos que en los controles ($p < 0,01$, OR=2,58 y $p < 0,05$, OR= 1,98 respectivamente), este último fue descrito también como un factor protector para los diisocianatos. (22)

En otros estudios como el de Smit. L y cols, se describen otros agentes causales de alto peso molecular (APM) relacionados con HLA -II, estos se concluyen que los genes DPB1*0301 muestran una asociación fuerte con los trabajadores expuestos al látex ($p= 0,002$, OR=0,67), mientras que DQB1*0602 muestra asociación en trabajadores de panadería (OR= 0,65, $p < 0,07$) y agrícolas (OR= 0,72, $p < 0,05$). (36)

Polimorfismos genéticos

La mayoría de los autores coinciden que hay una gran variedad de polimorfismos involucrados en el asma ocupacional, concluyendo que los isocianatos, sustancias químicas de bajo peso molecular ampliamente utilizados la producción de pinturas, poliuretanos e insecticidas, están muy relacionados con el desarrollo de dicha patología.

En un estudio hecho en Corea en el 2011 por Palikhe. N y cols, se encontró que las variantes genéticas Alfa T Catenina 3 (CTNNA3) (rs 10762058 y rs 7088181) estaban asociados a asma ocupacional por isocianatos, confiriéndose el riesgo a los TDI, los cuales aumentaban considerablemente el daño epitelial y la inflamación de las vías respiratorias. Igualmente, Hur. G-Y y cols en Corea en 2015 mostraron asociación de (CTNNA3) con asma ocupacional por diisocianato de tolueno ($p=0,015$). (23,34)

Por otro lado, en un estudio realizado en España en el año 2014 por Gaetano. P y cols encontraron variantes alélicas de los genes Glutación S-Transferasa, siendo el GSTP1 uno de los más estudiados el cual se expresa fuertemente en el epitelio respiratorio, por lo cual se asocia con asma por isocianatos, sin embargo, otros estudios han reportado estas variantes como protectoras de riesgo para asma en general. Hallazgos similares fueron encontrados en un estudio en el 2012, en Canadá por Yucesoy, B. y cols, donde se encuentra asociación de GSTP1 con asma ($p= 0,02$, $OR= 6,10$). Además, reportan asociación significativa entre el asma inducida por isocianatos y los alelos Superoxido dismutasa de manganeso (SOD rs4880) ($p= 0,004$, $OR= 2,70$) y como factor de protección las variantes del alelo EPHX1 rs 2854450 y GSTM1 nulo ($OR= 0,19$, $p<0,001$ y $OR= 0,47$, $p=0,047$ respectivamente). (19,37)

Biomarcadores de efecto

Inmunológicos

Dentro de estos están las inmunoglobulinas que pueden servir como biomarcadores en el diagnóstico de asma ocupacional las cuales se pueden dividir en dos grandes grupos, los agentes de alto peso molecular (APM) y los agentes de bajo peso molecular (BPM).

Los agentes de alto peso molecular (APM) son principalmente proteínas que pueden actuar como antígenos completos y los cuales están mediados por inmunoglobulina E específica (IgE). Los agentes de APM involucrados con asma ocupacional más frecuentemente reportados son los granos de cereales en panaderos y pasteleros. (23)

En un estudio realizado en España por Dominguez. J y cols, en el año 2016 encontró que las pruebas de IgE específicas para agentes de APM muestran una especificidad más alta en comparación con otras pruebas para el diagnóstico de asma ocupacional (79%, IC 95% = 50.5–93.3%). (38)

Sin embargo, un pequeño porcentaje de asma ocupacional por agentes de bajo peso molecular (BPM) son mediados por IgE entre ellos los más comunes son los isocianatos, estudios han identificado anticuerpos IgE específicos contra isocianatos conjugados con albumina sérica humana (ASH), lo que aumenta la sensibilidad especialmente cuando se conjuga con el disocianato de tolueno (TDI). Otros estudios mencionan que hay mayor sensibilidad de la IgG específica como un mejor marcador en el diagnóstico de asma ocupacional por diisocianato de tolueno. Un estudio realizado en Corea del Sur por Kim, S-H y cols comprobó que los pacientes con asma por diisocianatos tuvieron mayor prevalencia de IgE e IgG unidos a ASH ($p=0.0013$ y $p= 0.009$ respectivamente).(39)

Citoquinas

Las citoquinas o citocinas son proteínas producidas por diversos tipos celulares fundamentalmente células del sistema inmunológico, los principales productores son los linfocitos y los macrófagos, sin embargo, hay otra cantidad de células que pueden producirlas. Las citoquinas tienen como función principal mediar y regular el mecanismo de las respuestas inmunes e inflamatorias. Estas pueden ser de tipo antiinflamatorias o proinflamatorias.

Múltiples estudios demuestran la gran cantidad de citoquinas involucradas en procesos inflamatorios de las vías respiratorias inferiores, sugiriendo la predominancia de algunas de estas en procesos respiratorios como es el caso del asma ocupacional.

En un estudio realizado en España en 2009 por Fernandez. Mar y cols, donde se realizó un estudio de los marcadores inflamatorios de las vías respiratorias inferiores y la producción de

citoquinas en pacientes con una respuesta positiva para la prueba específica de provocación por inhalación (SIC) con agentes ocupacionales, en 26 pacientes con sospecha de asma ocupacional y 13 controles sanos. Se encontró como hallazgos importantes citoquinas inflamatorias como la IL5, IL10, INF- γ y otras proinflamatorias como la IL1, TNF- α , IL8. Se demostró que el mediador predominante en la inflamación local es la IL5, la cual se encontró significativamente aumentada en pacientes con (SIC +) en comparación con los sujetos sanos, ($p < 0,01$). La IL10 fue significativamente más baja en pacientes con sospecha de asma ocupacional en relación con los sujetos sanos ($p < 0,005$). Para el INF- γ no hubo cambios significativos entre ambos grupos. Para las citoquinas proinflamatorias se encontró que la IL1 fueron más altos los niveles en pacientes (SIC +) en relación con los (SIC -) ($p < 0,001$ y $p < 0,01$), el TNF- α estuvo más alto en pacientes sanos que en los que tenían sospecha de asma ocupacional ($p < 0,05$). Finalmente la IL8 se encontraba elevada en pacientes con (SIC+) en relación con la prueba negativa ($p < 0,05$). (40)

En otro estudio de tipo experimental en Polonia en 2014 por Świerczyńska. D y cols, realizado en ratones expuestos a diisocianato de tolueno, se encontraron hallazgos similares a los anteriores con algunas discrepancias con respecto al estudio anteriormente nombrado, ya que en este se reportó que el TNF- α y el INF- γ se encontraba elevado en los ratones expuestos con respecto al grupo control no expuesto ($p < 0,001$ y $p < 0,05$ respectivamente). IL4 e IL5 se reportaron con un aumento significativo en ratones expuestos a diisocianato de tolueno, hallazgos similares a los encontrados en otro estudio experimental el mismo año en Corea realizado en ratas expuestas a diferentes concentraciones de diisocianato de tolueno, evidenciando un aumento significativo de IL4 y IL5 en el grupo de ratas expuestas en comparación con los controles ($p < 0,001$ y $p < 0,05$ respectivamente). (41,42)

Proteicos

Los niveles de ferritina y transferrina podrían usarse como marcadores serológicos los cuales se han asociado al fenotipo del asma ocupacional especialmente con los isocianatos. Los estudios aún son escasos y puede haber asociación con otros agentes causales.

La ferritina combinada con la transferrina muestra una gran sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de asma ocupacional por diisocianatos (71.4 % y 85.7% respectivamente). Aunque los estudios son pocos acerca de estos biomarcadores, la literatura presente concuerda con los resultados, evidenciándose que la ferritina tiende a disminuir en pacientes con asma ocupacional por diisocianatos, mientras que la transferrina fue significativamente mayor en los pacientes expuestos a diisocianatos ($p < 0,05$). (23,32)

Tabla 2. Características de cada uno de los estudios incluidos en la revisión

Autores/año	País	Tipo estudio	Tamaño muestra	Objetivo	Características Población/Región	Resultados
Kauppinen, A y col 2012	Finlandia	Corte transversal	40	Asociación entre los alelos HLA y sensibilización al alérgeno caspa de vaca	Granjeros asmáticos finlandeses con alergia a la caspa de vaca. 21 mujeres y 19 hombres con promedio de edad 46.75 ± 1.44	La frecuencia de los alelos DRB1 0101 y 0404 fueron significativamente mayores en los sujetos alérgicos que en los controles ($p < 0.05$ y $p < 0.01$). Los alelos DQB1 0302 y 0501 se sobre expresaron significativamente $p < 0.01$ y $p < 0.05$.
Hur, G-Y y col 2015.	Corea	Revisión sistemática	No aplica	Estado actual de los marcadores biológicos y genéticos para asma ocupacional (OA), basado en mecanismos patogénicos.	No aplica	Los marcadores inmunológicos IgE, IgG se pueden usar en casos de asma ocupacional causada por alérgenos. La respuesta específica de IgE / IgG contra el conjugado diisocianato de tolueno-albumina de suero humano (TDI-HSA) son marcadores prometedores en el asma ocupacional. En asma ocupacional por diisocianato de difenil metano, los niveles de IgG, ferritina y transferrina representan los mejores marcadores hasta la fecha. Los marcadores genéticos en poblaciones europeas, HLA DQB1 * 0503 fueron de susceptibilidad, mientras que HLA DQB1 * 0501 fueron protectores para asma ocupacional por diisocianato de tolueno. Entre los coreanos, el HLA El haplotipo DRB1 * 1501-DQB1 * 0602-DPB1 * 0501 fueron marcadores de susceptibilidad para asma ocupacional por diisocianato de tolueno. Los polimorfismos en CTNNA3 fueron marcadores genéticos de asma por diisocianato de tolueno en coreanos y poblaciones caucásicas.
Dominiguez, J y col. 2016	España	Revisión sistemática	No aplica	Actualización sobre el conocimiento actual del papel de los biomarcadores biológicos y genéticos en la OA.	No aplica	Las pruebas de IgE específicas para agentes de alto peso molecular muestran una especificidad más alta en relación con la prueba específica de provocación por inhalación para el diagnóstico de asma ocupacional (79%, IC 95% = 50.5–93.3%). Los niveles séricos de ferritina y transferrina mostraron una especificidad de 85.7% para el diagnóstico de asma ocupacional por diisocianato de metileno. Niveles de metaloproteína 9 (MMP-9) se han propuesto como biomarcadores útiles para identificar casos de asma ocupacional por diisocianato de tolueno. El HLA-DQB1 * 0503 y la combinación alélica DQB1 * 0201/0301 tenían un mayor riesgo de asma ocupacional por diisocianato de tolueno. Hubo asociación protectora entre la enfermedad y HLA-DQB1 * 0501. El haplotipo HLA asociado con asma ocupacional por diisocianato de tolueno en poblaciones coreanas es DRB1 * 1501-DQB1 * 0602-DPB1 * 0501. CTNNA3 (rs10762058 y rs7088181) mostraron asociaciones significativas con asma por diisocianato de tolueno.
Palikhe, S y col 2011	Corea	Revisión sistemática	No aplica	Resumir los biomarcadores potenciales para asma	No aplica	La IgE / IgG se emplean como biomarcadores inmunológicos en asma inducida por isocianato. Como biomarcadores genéticos se usan HLA DRB1 * 1501-DQB1 * 0602-DPB1 * 0501 de asma ocupacional por diisocianatos de tolueno en coreanos. Los polimorfismos genéticos de catenina alfa 3, alfa-T catenina (CTNNA3) se asociaron significativamente

				inducida por isocianato, basada en diferentes biomarcadores		con diisocianatos de tolueno, al igual que el glutatión S-transferasa p1 (GSTP1). Los niveles de ferritina y transferrina pueden usarse como marcadores serológicos.
Fernández-Nieto y col. 2009	España	Casos y controles	39 casos y 13 controles	Determinar la diferencia entre los marcadores biológicos y los diferentes niveles de efectos en vías respiratorias	26 pacientes con sospecha de OA causada por agentes de alto y bajo peso molecular, y 13 sujetos control sanos.	Los agentes ocupacionales implicados eran agentes de bajo peso molecular incluidos isocianatos, eugenol, formaldehído y agentes alto peso molecular, incluido látex y harina de trigo. Los resultados indicaron que los niveles de IL-5 se incrementaron en los pacientes con prueba específica de provocación por inhalación positivas en comparación con las observadas en sujetos control sanos ($p < 0.01$). Las concentraciones de IL-10 fueron significativamente menores en muestras de esputo inducidas de pacientes con sospecha de asma ocupacional. Niveles de TNF-alfa fueron significativamente mayores en sujetos control sanos que en pacientes con sospecha de asma ocupacional. IL-8 fue significativamente elevada en pacientes con respuestas positivas a prueba específica de provocación por inhalación.
Bernstein, D.I. y col. 2013	España	Corte transversal	410	Demostrar una asociación entre dos SNPs de genes CTNNA3 estrechamente vinculados y asma por isocianatos (DA)	Trabajadores expuestos a diisocianatos, referidos de clínicas de enfermedades pulmonares ocupacionales ubicadas en Canadá y España.	Los SNPs CTNNA3 rs7088181 y rs10762058 estuvieron significativamente asociados con el fenotipo de asma por diisocianatos en comparación con los trabajadores expuestos asintomáticos ($p = 0.028$ y $p = 0.044$, respectivamente).
Świerczyński y col. 2014	Polonia	Experimental	48	Población de ratones expuesta in vitro a diisocianato de tolueno.	Población in vitro de ratones, controlada	Los niveles de TNF α aumentaron en expuestos a diisocianatos de tolueno en un 125% en relación con los controles y los niveles de IFN γ se incrementaron en un 133%. Los niveles de IL-4 aumentaron en el grupo diisocianato de tolueno en un 103%. Los porcentajes de linfocitos CD3+CD4+ fueron significativamente mayores en los ganglios linfáticos de los ratones expuestos a diisocianato de tolueno de 58.6% a 62.8%. Los porcentajes de los linfocitos CD3+ CD8+ disminuyeron significativamente de un valor de control de 35.5% a 31.3%.
Kim, Seung y col. 2015	Corea del Sur	Casos y controles	Grupo 342, 99 pacientes con DI-OA y 144 controles.	Determinar si existe una asociación genética entre los polimorfismos MBL2 y la DI-OA.	Grupo de voluntarios que habían estado expuestos a DI en sus lugares de trabajo; (pintura en aerosol, pulido de muebles y la	Los pacientes con asma ocupacional por diisocianatos tuvieron mayor prevalencia de conjugados específicos de suero IgE e IgG que los grupos de control (21,88% de IgE específica de suero para DI-HSA y 28.13% de IgG específica de suero para DI-HSA) ($p = 0.013$ y $p = 0,009$, respectivamente).

					industria de instrumentos musicales y automóviles.	
Yucesoy, B y col. 2012	Canadá	Casos y controles	353	Variantes genéticas entre grupos poblacionales descritos.	Población constituida por 353 francocanadienses con tres fenotipos distintos. Se realizó una comparación de la presencia de los genotipos y polimorfismos asociados GST.	<p>La exposición al diisocianato difirió significativamente entre los grupos ($p < 0.001$) en general. La presencia de genotipo SOD2 rs4880 fue significativamente diferente en los trabajadores con asma por diisocianato (27.4% de alelo principal homocigoto, 36.8% de heterocigoto, 35.8% de alelo menor homocigoto) y los controles (24.1% de alelo principal homocigoto, 54.6% de heterocigoto, 21.3% de alelo menor homocigoto, $p = 0.015$).</p> <p>La comparación entre alelos de GSTP1 rs762803 * GSTT1 y GSTP1 rs762803 * EPHX1 rs2740168 se asociaron con un menor riesgo de asma por diisocianato (OR: 0.16, IC 95%: 0.03–0.81 y OR: 0.29, IC 95%: 0.09–0.97, respectivamente)</p>
Smit, A. M y col. 2014	Inglaterra	Cohorte	6025	Investigar el papel del antígeno leucocitario humano (HLA) clase II en el asma de inicio en adultos y una posible interacción con exposiciones ocupacionales	Se seleccionaron varias cohortes de población inglesa expuesta a harina, polvos y látex.	<p>La exposición ocupacional a los alérgenos alto peso molecular fue asociado positivamente con asma de inicio en adultos en cada una de las cuatro cohortes de la población general (OR 1.33; IC 95% 1.11–1.60). La asociación entre rs9273349 y el asma de inicio en adultos fue similar en individuos expuestos y no expuestos ($p = 0.95$). En individuos no expuestos, DPB1 * 03: 01 se asoció con una disminución del riesgo de asma en adultos (OR 0.67, $p = 0.002$), pero no en sujetos expuestos (OR 1.08, $p = 0.64$)</p> <p>Se detectó una asociación más fuerte entre el asma en adultos y los alérgenos de alto peso molecular ocupacionales en portadores de al menos un alelo DPB1 * 03: 01 (OR 3.13, IC 95% 1.87–5.23) que en no portadores (OR 1.39, 95% CI 1,08–1,81).</p>
Kouame Kouadio y col. 2014	Corea	Experimental	15	Modelo experimental in vitro sobre exposición a diisocianato de tolueno.	Población bajo ambiente controlado, con distribución aleatoria a ambiente de vapor de TDI.	<p>Las producciones de IL-4 aumentaron significativamente en el grupo de exposición 1 sobre el grupo de control ($p < 0.05$). También fue mayor en el grupo de exposición 2 ($p < 0.001$).</p> <p>De manera similar, la secreción de citocinas IL-5 fue significativamente alta en el grupo de exposición 1 ($p < 0.05$) y las ratas en el grupo 2 ($p < 0.001$).</p>
Blindow, Silke y col. 2015	Alemania	Corte transversal	27	Considerar la histamina y la IL-4 como marcadores	Se examinaron un total de 27 pacientes expuestos a isocianatos,	Los factores inmunológicos IL4, se encontraron relacionados con significancia estadística para la presencia de asma ocupacional.

				potenciales, y analizar su liberación después de la prueba de desafío (SIC) desafío con isocianato	se realiza monitoreo de anticuerpos IgE totales.	
Gaetano Pepe Betancourt y col. 2014	España	Revisión sistemática	No aplica	El relacionar el polimorfismo genético y la susceptibilidad que tienen los trabajadores expuestos a isocianatos a desarrollar asma ocupacional.	No aplica	Asociación positiva de DQA1 * 0104 y DQB1 * 0503 con la enfermedad y una asociación negativa con DQA1 * 0101 y DQB1 * 0501, lo que sugiere que tanto la DQA1 y DQB1 son los marcadores implicados en la susceptibilidad y en la protección del asma inducida por diisocianato de tolueno. Los polimorfismos genéticos de CTNNA3 pueden conferir un riesgo de asma inducida por diisocianato de tolueno aumentando el daño epitelial e inflamación de las vías respiratorias
Kim, G.-S. y col. 2010	Corea	Casos y controles	310	Evaluar mecanismo de acción de la trasferrina.	74 pacientes expuestos a disocianatos, se excluyen los relacionados con atopias.	Se encontró relación directa en la expresión de transferrina en el grupo expuesto y con diagnóstico de asma ocupacional.

Discusión

Existe un amplia información y estudios acerca de los biomarcadores implicados en el asma ocupacional, la cual se considera una enfermedad multifactorial. Por los resultados encontrados, esta enfermedad involucra una diversidad de biomarcadores genéticos o de susceptibilidad, inmunológicos y proteicos o de efecto los cuales pueden orientar en el diagnóstico, sin embargo, no se aconsejan como único método diagnóstico.

La alta complejidad genética del asma ocupacional hace que los estudios sean cada día más complicados y en ocasiones con resultados contradictorios, se ha demostrado el papel que juega en antígeno leucocitario humano II (HLA-II) y los polimorfismos en la patogénesis del asma ocupacional. A pesar de que existen muchas variantes alélicas expresadas en la enfermedad, se han relacionado en varios estudios ciertos tipos más frecuentes que pueden aumentar la susceptibilidad a padecer la enfermedad y otras que pueden proteger contra la misma. Estudios concuerdan que los genes DQB1*0503/*0602, DRB1*1501 y DPB1*0501 son marcadores de susceptibilidad para asma ocupacional por diisocianatos de tolueno

específicamente (AO -TDI). Siendo los isocianatos las sustancias con más estudios por ser el principal agente causante de asma ocupacional. (23,38). Otras variantes alélicas fueron encontradas en trabajadores de panadería, látex y agrícolas, sin embargo, pocos son los estudios y hay muchas las controversias entre estos. (22,36).

La CTNNA3 es un gen que juega un papel importante en la adherencia celular en las vías respiratorias y aunque se desconoce el mecanismo exacto que contribuye al asma inducida por isocianatos, los estudios encuentran asociaciones significativas de dos SNP de genes CTNNA3 que pueden conferir un riesgo de asma inducida por diisocianato de tolueno, aumentando el daño epitelial e inflamación de las vías respiratorias. (25,34)

Las inmunoglobulinas IgE e IgG específicas tienen un valor diagnóstico para el asma por diisocianatos cuando se conjugan con la albumina sérica humana, los estudios sugieren que la IgG tiene mejor sensibilidad que la IgE, pero menos especificidad, lo que indica que la IgG se recomienda principalmente como marcador para una orientación diagnóstica en asma por agentes de alto peso molecular como los diisocianatos. (39,43)

Múltiples citoquinas inflamatorias y proinflamatorias se ven involucradas en el asma ocupacional, varios hallazgos asocian significativamente las citoquinas antiinflamatorias como la IL4, IL5, INF- γ con la exposición a diisocianatos, pero esta última citoquina tiene resultados ambiguos a la exposición con otras sustancias. Las citoquinas proinflamatorias TNF- α se asociaron exclusivamente a diisocianatos, mientras que la IL1 e IL8 se aumentaron ante diversos agentes. (40,42)

Limitaciones

Las limitaciones que se presentaron fueron los pocos estudios encontrados y la falta de información de otros agentes causales diferentes a los isocianatos, además los estudios fueron limitados con respecto a los biomarcadores proteicos como la ferritina y transferrina. Fue necesario excluir a todos los artículos que relataban de manera simultánea el uso de biomarcadores con otras patologías ocupacionales como la EPOC, la rinitis alérgica, bronquitis, entre otras.

En la revisión que se llevó a cabo no se encontraron estudios sobre población latinoamericana y más aún, no se encontraron estudios a nivel nacional, por lo cual no se pudo sustentar la utilidad de estos en el país para el diagnóstico de asma ocupacional.

Conclusiones

Se encontraron biomarcadores que se han relacionado con el asma ocupacional, especialmente de susceptibilidad y efecto, para el primer grupo están los biomarcadores genéticos, y en el segundo grupo los biomarcadores proteicos e inmunológicos. De los que menos información se encontró fueron de los proteicos, un ejemplo claro de esto es la molécula de ferritina y transferrina.

La relación de los biomarcadores involucrados con el asma ocupacional con respecto a los agentes causales no es de exclusividad del diisocianato, también se relaciona con trabajadores de látex, panadería y sector agrícola.

A nivel de los polimorfismos se encuentran varias secuencias cuya escasa información no deja claro su posible uso, como son TLR4 -2027A \rightarrow G y-1608T \rightarrow C; IL13 R130Q / IL4RA S478P o IL13 R130Q /IL4RA Q551R- que se han relacionado con el asma en panaderos y con disminución de capacidad pulmonar, sin suficientes soportes que favorezcan un posible uso en el futuro como parte del diagnóstico. Son ejemplo de biomarcadores proteicos la

citoquina precursora de metaloproteinasa-9 (MMP-9) y el inhibidor tisular de metaloproteinasa-1 (TIMP-1)- sobre los cuales no se encontró demasiada evidencia en la literatura.

Recomendaciones

Se considera que se deben hacer más investigaciones sobre los biomarcadores y su relación con el asma ocupacional, que pueden servir como herramientas complementarias en el diagnóstico de dicha patología, identificando indicadores de cambios bioquímicos tempranos en el organismo y de susceptibilidad individual.

También realizar estudios de la población latinoamericana, ya que no se encontraron en la presente revisión.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de interés relacionado directa o indirectamente con los contenidos del manuscrito.

Bibliografía

1. Plaza Moral V. GEMA4.0. Guía española para el manejo del asma. Arch Bronconeumol. 1 de enero de 2015;51:2-54.
2. Taylor AN. Role of human leukocyte antigen phenotype and exposure in development of occupational asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol. abril de 2001;1(2):157-61.
3. Shin YS, Kim MA, Pham L-D, Park H-S. Cells and mediators in diisocyanate-induced occupational asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol. abril de 2013;13(2):125.
4. De Vooght V, Smulders S, Haenen S, Belmans J, Opendakker G, Verbeken E, et al. Neutrophil and Eosinophil Granulocytes as Key Players in a Mouse Model of Chemical-Induced Asthma. Toxicol Sci. febrero de 2013;131(2):406-18.
5. Rico-Rosillo G, Cambray-Gutiérrez JC, Vega-Robledo GB. Asma ocupacional. Occup Asthma. enero de 2015;62(1):48-59.
6. Rigail Arosemena A. Salud Ocupacional, Investigación Y Patologías Profesionales. Rev Med. diciembre de 2014;18(3):142-142.
7. Dumas O, Le Moual N, Lowe AJ, Lodge CJ, Zock J-P, Kromhout H, et al. Influence of Childhood Asthma and Allergies on Occupational Exposure in Early Adulthood: A Prospective Cohort Study. Int J Environ Res Public Health. 19 de junio de 2019;16(12):2163.
8. Malo J-L, Chan-Yeung M. Agents causing occupational asthma. J Allergy Clin Immunol. marzo de 2009;123(3):545-50.
9. Girao Popolizio I, Frías Jiménez M, Martínez Arcediano A, Fernández Ibáñez E, Audicana Berasategui MF. Occupational asthma caused by two different agents. Asma Ocupacional Por Doble Agente Causal. octubre de 2016;19(4):231-3.
10. Correa R dos A, Souza NVD de O. Ocupacional Risks Faced by the Nursing Worker in a Unit of Hemodialysis/Riscos Ocupacionais Enfrentados Pelo Trabalhador De Enfermagem No Setor De Hemodiálise/Riesgos Laborales Enfrentados Por Los

Trabajadores De Enfermería En Una Unidad De Hemodiálisis. *Rev Pesqui Cuid É Fundam Online Rio Jan.* 2012;4(4):2755-64.

11. Coman I (1), Barranco P(1 2), Quirce S(1 2). Occupational asthma caused by high- and low-molecular weight agents in an auto body worker. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 01 de 2018;120(6):669-70.
12. Beach J, Russell K, Blitz S, Hooton N, Spooner C, Lemiere C, et al. A Systematic Review of the Diagnosis of Occupational Asthma. *Chest.* 1 de febrero de 2007;131(2):569-78.
13. Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL, Gondek M. Reactive Airways Dysfunction Syndrome (RADS): Persistent Asthma Syndrome after High Level Irritant Exposures. *J Occup Environ Med.* 1986;28(3):247.
14. Brooks SM. Reactive airways syndromes. *J Occup Health Saf Aust NZ.* 1992;8(2):215–220.
15. Dykewicz M s. Occupational asthma: Current concepts in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 01 de 2009;123(3):519-28.
16. Sander I, Rihs H-P, Doekes G, Quirce S, Krop E, Rozynek P, et al. Component-resolved diagnosis of baker's allergy based on specific IgE to recombinant wheat flour proteins. *J Allergy Clin Immunol.* 1 de junio de 2015;135(6):1529-37.
17. Domínguez JS, Sandín MI. Asma inducido por isocianatos. *Arch Bronconeumol.* 1988;24(6):245–249.
18. Fuchs S, Valade P. Etude clinique et expérimentale sur quelques cas d'intoxication par le desmodur T (diisocyanate de toluylène 1-2-4 et 1-2-6). *Arch Mal Prof.* 1951;12(2):191–196.
19. Gaetano Pepe Betancourt, Tonny Hibsén Da Silva Sánchez, Ivanio Godoy Carus. Polimorfismo genético relacionado con la probabilidad de desarrollar asma ocupacional en trabajadores expuestos a isocianatos. *Med Segur Trab.* 2014;(234):239.
20. Mapp CE, Balboni A, Baricordi R, Fabbri LM. Human leukocyte antigen associations in occupational asthma induced by isocyanates. *Am J Respir Crit Care Med.* octubre de 1997;156(4 Pt 2):S139-43.
21. Mapp CE, Beghè B, Balboni A, Zamorani G, Padoan M, Jovine L, et al. Association between HLA genes and susceptibility to toluene diisocyanate-induced asthma. *Clin Exp Allergy.* mayo de 2000;30(5):651.
22. Kauppinen A, Peräsaari J, Taivainen A, Kinnunen T, Saarelainen S, Rytönen-Nissinen M, et al. Association of HLA class II alleles with sensitization to cow dander Bos d 2, an important occupational allergen. *Immunobiology.* 1 de enero de 2012;217(1):8-12.
23. Hur G-Y, Park H-S. Biological and genetic markers in occupational asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* enero de 2015;15(1):488-488.
24. Bernstein DI, Wang N, Campo P, Chakraborty R, Smith A, Cartier A, et al. Diisocyanate asthma and gene-environment interactions with IL4RA, CD-14, and IL-13 genes. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(6):800-6.

25. Bernstein DI(1), Lummus ZL(1), Kashon M(2), Fluharty K(2), Luster MI(2), Yucesoy B(2), et al. CTNNA3 (α -Catenin) gene variants are associated with diisocyanate: asthma: A replication study in a caucasian worker population. *Toxicol Sci.* 01 de 2013;131(1):242-6.
26. Bernstein DI(1), Langmeyer S(1), Lummus ZL(1), Kissling GE(2), Khurana Hershey G(3), Yucesoy B(4), et al. Hexamethylene diisocyanate asthma is associated with genetic polymorphisms of CD14, IL-13, and IL-4 receptor α . *J Allergy Clin Immunol.* 01 de 2011;128(2):418-20.
27. Kim S-H(1), Nahm D-H(1), Park H-S(1 7), Oh H-B(2), Lee K-W(3), Shin E-S(4), et al. HLA DRB1*15-DPB1*05 haplotype: A susceptible gene marker for isocyanate-induced occupational asthma? *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 01 de 2006;61(7):891-4.
28. Kim J-H, Kim J-E, Choi G-S, Kim H-Y, Ye Y-M, Park H-S. Serum cytokines markers in toluene diisocyanate-induced asthma. *Respir Med.* 01 de 2011;105(7):1091-4.
29. Pham D I. (1 2), Yoon M-G(1), Ban G-Y(1), Kim S-H(1), Ye Y-M(1), Shin Y s. (1), et al. Serum S100A8 and S100A9 enhance innate immune responses in the pathogenesis of baker's asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 01 de 2015;168(2):138-46.
30. Pham LD, Kim M-A, Yoon MG, Lee SI, Shin YS, Park H-S. Serum specific IgG response to toluene diisocyanate-tissue transglutaminase conjugate in toluene diisocyanate-induced occupational asthmatics. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1 de julio de 2014;113(1):48-54.
31. Pacheco KA, Rose CS, Silveira LJ, Van Dyke MV, Goelz K, MacPhail K, et al. Gene-environment interactions influence airways function in laboratory animal workers. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(2):232–240.
32. Kim S-H, Choi G-S, Ye Y-M, Jou I, Park H-S, Park SM. Toluene diisocyanate (TDI) regulates haem oxygenase-1/ferritin expression: implications for toluene diisocyanate-induced asthma. *Clin Exp Immunol.* 2010;160(3):489-97.
33. Piirilä P(1 8), Lauhio A(2), Majuri M-L(3), Alenius H(3), Meuronen A(4), Laitinen A(4), et al. Matrix metalloproteinases-7, -8, -9 and TIMP-1 in the follow-up of diisocyanate-induced asthma. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 01 de 2010;65(1):61-8.
34. Palikhe NS, Kim J-H, Park H-S. Biomarkers Predicting Isocyanate-Induced Asthma. *ALLERGY ASTHMA Immunol Res.* enero de 2011;3(1):21-6.
35. Arango SS. Biomarcadores para la evaluación de riesgo en la salud humana. *Rev Fac Nac Salud Pública.* 2012;30(1):75–82.
36. Smit LAM, Strachan DP, Vermeulen R, de Bakker PIW, Demenais F, Dumas O, et al. Human leukocyte antigen class II variants and adult-onset asthma: does occupational allergen exposure play a role? *Eur Respir J.* noviembre de 2014;44(5):1234-42.
37. Yucesoy B, Johnson VJ, Lummus ZL, Kissling GE, Fluharty K, Gautrin D, et al. Genetic Variants in Antioxidant Genes Are Associated With Diisocyanate-Induced Asthma. *Toxicol Sci.* septiembre de 2012;129(1):166-73.
38. Dominguez-Ortega J, Barranco P, Rodríguez-Pérez R, Quirce S. Biomarkers in Occupational Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 13 de agosto de 2016;16(9):63.

39. Kim S-H, Bae S-J, Palikhe S, Ye Y-M, Park H-S. Effects of MBL2 polymorphisms in patients with diisocyanate-induced occupational asthma. *Exp Mol Med* [Internet]. abril de 2015;47. Disponible en: <http://ez.urosario.edu.co/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edswsc&AN=000358593800003&lang=es&site=eds-live&scope=site>
40. Fernandez-Nieto M, Sastre B, Sastre J, Lahoz C, Quirce S, Madero M, et al. Changes in Sputum Eicosanoids and Inflammatory Markers After Inhalation Challenges With Occupational Agents. *CHEST*. noviembre de 2009;136(5):1308-15.
41. Kouame Kouadio, Kui-Cheng Zheng, Abdoulaye Abba Toure, Mireille Dosso, Hidemi Todoriki. IL-4 and IL-5 Secretions Predominate in the Airways of Wistar Rats Exposed to Toluene Diisocyanate Vapor. *J Prev Med Pub Health*. 2014;(1):57.
42. Świerczyńska-Machura D, Nowakowska-Świrta E, Walusiak-Skorupa J, Piasecka-Zelga J, Świercz R, Nocuń M, et al. Effect of inhaled toluene diisocyanate on local immune response based on murine model for occupational asthma. *J Immunotoxicol*. 1 de abril de 2014;11(2):166-71.
43. Blindow S, Preisser AM, Baur X, Budnik LT. Is the analysis of histamine and/or interleukin-4 release after isocyanate challenge useful in the identification of patients with IgE-mediated isocyanate asthma? *J Immunol Methods*. 1 de julio de 2015;422:35-50.