

Enfermedades del intersticio pulmonar de causa laboral. Parte II

Occupational interstitial lung diseases. Part II

Rey, Darío R¹ 

Received: 12/09/2021

Accepted: 08/02/2022

Correspondencia

Darío R. Rey

E-mail:

darioraul.rey@gmail.com

EPID OCUP SÍMIL NEUMONÍA CRÓNICA ORGANIZADA

Se define la neumonía crónica organizada (COP) por un patrón histológico, y el diagnóstico clínico-radiológico-patológico correspondiente, cuando no se encuentra una causa definida, es la neumonía organizada criptogénica.

En razón de que se pueden hallar brotes en los bronquiolos distales, la afección se denominaba anteriormente «bronquiolitis obliterante con neumonía organizada» (BOOP) debido a que el patrón patológico característico y preponderante era esto último. Actualmente, es reconocida internacionalmente como COP¹

Después de valorar las características clínicas, tomográficas e histopatológicas que llevan al diagnóstico de COP, se deben considerar otros trastornos, como tumores, procesos infecciosos o padecimientos inflamatorios del pulmón. Si bien el patrón histológico de la COP es inespecífico, puede relacionarse con otras afecciones, de modo que posee un valor relativo cuando se encuentra en una muestra de ese tamaño. El comienzo, para un diagnóstico presuntivo, puede ser la tomografía computarizada (TC) de tórax. Cuando la COP presenta zonas únicas o múltiples de consolidación parenquimatosa, el diagnóstico diferencial incluye el carcinoma lepidico, las eosinofilia pulmonares, el síndrome de Churg-Strauss, la artritis reumatoidea, la polimiositis, radioterapia o como consecuencia del uso farmacológico de fármacos o anticuerpos monoclonales.

En relación con la pandemia de COVID-19, existen publicaciones de COP como resultado de la evolución subaguda de esta nueva enfermedad viral.²⁻¹⁰

Zhang y cols. revisaron 1346 casos de COP en el período enero 2000 - diciembre 2013 pertenecientes al Hospital de Neumonología de Shanghai. En 1170 pacientes (86,9%), se diagnosticó la causa, en oposición a su origen ignoto en 176 (13,1%). Solo en trece observaciones, estaban relacionados con la ocupación del individuo, que incluía dos soldados, tres obreros de línea de montaje, tres operarios textiles, cuatro obreros de fundiciones y un caso con prolongada exposición al polvo de vidrio.¹¹

NEUMONÍA INTERSTICIAL DE CÉLULAS GIGANTES

La neumonía intersticial de células gigantes (GIP) es una enfermedad pulmonar ocupacional grave y poco común, producto de la exposición y aspiración de metales duros con propiedades abrasivas (carburo de tungsteno y cobalto). Las mayores exposiciones ocurren en la industria del carburo de tungsteno cementado, los procesos de minería, la fabricación de aleaciones y en el pulido y afilado de herramientas, con esmeriles de metales duros. Las personas con exposición crónica pueden desarrollar enfermedad pulmonar intersticial y presentar empeoramiento de la disnea, tos improductiva y pertinaz e intolerancia al ejercicio.

En la clasificación inicial de Liebow y Carrington figuraba como una afección del intersticio, pero, *a posteriori*, al comprobarse su relación con los metales duros, se reclasificó como una neumoconiosis; además, es ampliamente reconocido que la GIP se caracteriza por un patrón patognomónico histológico de células multinucleadas.^{12,13}

El cobalto tiene varios usos industriales, pero no todos causan EPID OCUP. Vinculada con el cobalto, sobreviene cuando los operarios están expuestos a través de la fabricación o uso de herramientas creadas por el proceso de pulvimetalurgia; esta consiste en un procedimiento de fabricación de objetos metálicos que, a partir de polvos finos, después de ser compactados, se les da una determinada forma calentándolos a una atmósfera reconocida para obtener una herramienta. El tungsteno y el cobalto se calientan y se combinan para formar una matriz compacta de metal.

El operario especializado en pulvimetalurgia es un experto en dichas técnicas. Las piezas fabricadas presentan características especiales como lubricación o antifricción. En la industria de herramientas de diamante, el polvo de cobalto se utiliza como matriz para diamantes.¹⁴ En ocasiones, el paciente reveló haber trabajado como plomero en la industria petrolera, desde 1982 hasta 1991, tiempo durante el cual a menudo ensamblaba tubos usando lijadoras y amoladoras con discos de metal duro, los que, al desafilarse, esmerilaba nuevamente solo protegido con visera. Al inicio de su sintomatología, una radiografía reveló un infiltrado pulmonar.¹⁵

En otras oportunidades, el cuadro, como en la descripción de Carmo-Moreira, comienza con un neumotórax espontáneo padecido por un afilador

de cuchillos y sierras, oficio realizado durante 8 años sin protección.¹⁶

En la bibliografía consultada, se publican observaciones aisladas, pero se destacan algunas por la cuantía de casos. Entre 1985 y 2016 Chiarchiaro y cols. identificaron 23 pacientes con patrón patológico, de los cuales el 93% presentaban “vidrio esmerilado” y el 85% de ellos, GIP en la biopsia realizada. El tratamiento con corticoides permitió obtener mejor evolución de estos casos.¹⁷

Naqvi y su grupo de trabajo revisaron 100 casos de estas neumoconiosis estudiadas durante 50 años. La GIP se comprobó histológicamente en 59 y en los 41 restantes, confirmada mediante microscopía electrónica de barrido y espectroscopía de rayos X. Los casos de GIP en la industria del carburo de tungsteno cementado revelaron concentraciones elevadas de tungsteno, aunque el cobalto se detectó solamente en el 6% de las observaciones.¹⁸

Para finalizar, como etiología no laboral, existen publicaciones que relacionan la GIP con el uso prolongado de nitrofurantoína.^{19,20}

EPID OCUP NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

La neumonitis por hipersensibilidad (NHS) se produce inmunológicamente por la reiterada inhalación de gran variedad de sustancias químicas o antígenos orgánicos ambientales a las que un individuo genéticamente susceptible ha sido sensibilizado previamente.

Se han propuesto definiciones alternativas de NHS, pero los expertos disienten en cómo detallar la enfermedad e implementar sus criterios y orientación diagnóstica.

Quizá una de las más completa es la de Cormier, quien define la NHS como “Una respuesta inmune inapropiada a los antígenos inhalados que causa dificultad para respirar, un defecto pulmonar restrictivo, infiltrados intersticiales observados en las imágenes pulmonares (radiografía de tórax y tomografía de alta resolución) causados por la acumulación de un gran número de linfocitos T activados en los pulmones. En ocasiones, la enfermedad se caracteriza además por episodios de fiebre pocas horas después de la exposición”.^{21,22}

Siguiendo a Hirschmann y cols. desde el punto de vista tomográfico, las NHS se pueden clasificar en agudas cuando presentan «vidrio esmerilado», patrón centrinodular y atrapamiento aéreo, y

crónicas cuando se observa reticulación, “panalización”, engrosamiento peribroncovascular y dislocación de la arquitectura pulmonar²³

Por lo tanto, las posibilidades de padecer una NHS, ya sea ocupacional o no, son sempiternas y pueden existir tantas observaciones o publicaciones como probables antígenos ofensores. Una prueba de ello se aprecia en el consenso sobre el tema publicado en el 2020 por la American Thoracic Society, Japanese Respiratory Society y la Asociación Latinoamericana del Tórax.

La extensa Tabla 1 expuesta en el artículo comprende fuentes de antígenos conocidos causantes de NHS, tales como partículas orgánicas, levaduras, hongos ambientales, protozoarios, bacterias, enzimas, proteínas animales y vegetales, sustancias inorgánicas, agentes farmacológicos y metales.²⁴

Yoshida y cols. realizaron una pesquisa nacional para investigar las características epidemiológicas y clínicas de NHS en Japón. Completaron un cuestionario 185 médicos y 835 casos fueron clasificados como tal; se observó NHS laboral en 115 casos (13,8%), con predominio del “pulmón de granjero” (59%), 19 obreros, que manipulaban isocianatos, y 10 oficinistas –por contaminación microbiológica del aire acondicionado–. Concluyen recomendando una valoración ambiental metódica y un panel de antígenos adaptado a las variaciones en la exposición, como llave diagnóstica.²⁵

Moon Bang y su grupo, informaron que hay estudios escasos en la población de EE.UU., que investigan la NHS. Los datos a nivel nacional del NIOSH (Instituto Nacional de Seguridad y Salud Ocupacional) pueden contribuir a comprender su epidemiología. Analizaron las identificaciones de causas de muerte para el período 1980-2002. Las tasas de mortalidad proporcionales por industria y ocupación se ajustaron por edad, sexo y raza, en

26 estados que informaron industria y ocupación entre 1985-1999. Esta tasa de mortalidad para NHS fue significativamente alta para la producción agrícola y ganadera y significativamente elevada para los agricultores. Finalizan su estudio con la conclusión de que las industrias agrícolas están estrechamente asociadas con la mortalidad por NHS, por lo que es imperativo evaluar estrategias preventivas para proteger a los trabajadores en estas industrias.²⁶

La revisión de la bibliografía permite apreciar que existe una superposición entre publicaciones sobre asma ocupacional (AsmOcup) y EPID OCUP NHS. Al evaluarlas, se deduce que, en los individuos sensibilizados, la progresión de una afección a la otra dependería tanto de la concentración del agente ofensor como de un período prolongado de exposición sin resguardo o con protección inadecuada.

Al decir de un referente como Salvaggio en un editorial hace 50 años, las NHS (ocupacionales o no) constituyen una suerte de Caja de Pandora, en las que la investigación podrá suministrar las respuestas adecuadas para cada caso.²⁷

Las EPID OCUP NHS más citadas en la bibliografía son el pulmón “de granjero”, el pulmón “de panadero”, las ocasionadas por MWF e isocianatos y las provocadas por sustancias impermeabilizantes.

Pulmón de granjero

Se trata de una enfermedad eventualmente grave, resultado de la manipulación de materiales orgánicos mohosos y polvorientos. Una exposición determinada induce la enfermedad en ciertas personas, mientras que otras no se afectan. La biopsia de pulmón revela una neumonitis intersticial granulomatosa. La hipersensibilidad individual a los hongos o a sus productos parece ser un factor crucial. El tratamiento es evitar la exposición del

TABLA 1.

Enfermedad profesional	Antígeno del organismo causante
Pulmón de “lavadores de queso”	Penicillium casei / roqueforti
Bagazosis	Thermoactinomyces Sacchari
Pulmón “del granjero”	Thermoactinomyces/Thermo polispora polispora
Pulmón “del aire acondicionado”	Saccaromyces Rectivirgula / Thermoactinomyces Vulgaris/ Aspergillus
Pulmón de “cuidadores de aves”	Plumas/ materia fecal aviaria
Pulmón de “manejo con Isocianatos”	Anhídrido trimetilico
Pulmón de “fluidos para trabajar metales”	Microorganismos varios/ Principalmente Mycobacterium immunogenum
Pulmón de “trabajadores de malta”	Aspergillus clavatus

trabajador sensibilizado. Los actinomicetos termófilos, *Saccharomyces rectivirgula*, *Termopolyspora polyspora* o *Micropolyspora faenii*, se consideran particularmente antigénicos importantes y responsables de la mayoría de los casos notificados de NHS. Campbell fue el primero en considerar la causalidad, aunque no lo denominó de esta forma y Fawcitt consideró que se hallaba vinculado con cereal estacionado y enmohecido.^{28, 29}

Una encuesta epidemiológica en agricultores realizada en China mostró un 6% de productores diagnosticados con NHS. El 19% presentaban AsmOcup y EPOC, el 17%. Los factores incidentes fueron humedad elevada y la gran capacidad y la baja altura de los depósitos.³⁰ Los factores que contribuyen a la NHS agrícola en Francia fueron la alta humedad, el empaque prieto de heno, correlacionados con una mayor concentración de microorganismos promotores de NHS. Como medida de prevención, realizar empaque y secado de forraje y, al manipular heno potencialmente mohoso, usar protección respiratoria.³¹

A través de las décadas, se han comunicado numerosos trabajos relacionados con esta afección y su relación con tareas rurales, y es esencial el de Peppys por su investigación y confirmación serológica al estudiar 327 trabajadores agrícolas con diferentes antígenos, en los cuales el 89% presentaron reacciones positivas y en 205 agricultores, el 87% se debió a heno contaminado por *Termopolyspora polyspora*.

Cuanto más elevados eran los títulos serológicos, había más reacciones a otros antígenos y episodios más graves y frecuentes, con predominio de pacientes de sexo masculino. En 122 agricultores no expuestos y sin padecer la enfermedad, solo el 18% presentó reactividad. Finaliza subrayando que el “pulmón de granjero” era insidioso en el 49%; subclínico, en el 9%; y con cuadro típico, en el 32%.³²⁻³⁴

Esta enfermedad ocupacional no se ve en nuestro medio debido a que el ganado se alimenta de pasturas y no de heno o cereal almacenado, lo que favorece la contaminación fúngica.

Con respecto a este padecimiento, Cuthbert y Gordon hicieron un seguimiento a 10 años en 29 casos. Los resultados revelaron que la protección respiratoria y el reemplazo del heno por pasto acopiado en silos favorecerían la prevención. Para ser seguros, los respiradores deben usarse en las ocasiones donde haya polvo agrícola, especialmente en ambientes cerrados.³⁵

En las últimas décadas, se ha publicado la frecuencia con que en esta enfermedad, aparecen bronquitis crónica, enfisema no vinculado al tabaquismo y signos tomográficos de NHS. Depierre y cols. investigaron, en Francia, 1763 trabajadores rurales con serología y cuestionarios, y obtuvieron respuesta en el 69%, de los que 270 eran sospechosos de la enfermedad. Hallaron relación entre la bronquitis crónica y la afección, lo que sugiere que el polvo fúngico era el responsable de ello (un 50,6% en los afectados frente a un 8,6% en los controles con una $p < 001$). Concluyen que la bronquitis crónica del “pulmón de granjero” fue independiente del tabaquismo y la edad. Las anomalías radiológicas del intersticio pulmonar eran del 9,2% y su prevalencia es menos común en llanuras o montañas, probablemente debido al frío ambiental.³⁶ Como publicación de rareza, Soumgane y cols. describen una mujer con “pulmón de granjero” que presentaba una PPFÉ. Su evolución fue excelente con corticoides y seguimiento durante un año.³⁷

Enfermedad del intersticio pulmonar por fluidos para trabajar metales

Los fluidos para trabajar metales (MWF) son esencialmente emulsiones de aceite en agua con aditivos (inhibidores de corrosión, emulsionantes, antiespumantes y biocidas). Su contaminación microbiana es casi sistemática, ya que sus componentes sirven como nutrientes para microorganismos contaminantes. Los biocidas para MWF son productos de protección utilizados para contrarrestar la contaminación y el crecimiento microbianos. Los criterios adecuados de un biocida para MWF son los siguientes:

1. Actividad de amplio espectro.
2. Apto a bajas concentraciones.
3. Compatible con la fórmula y propiedades físico-químicas del MWF y estable en el tiempo.
4. Eficaz en presencia de suciedades.
5. Sin acción corrosiva sobre los metales.
6. No presenta peligro para personas y el medio ambiente.
7. Económico.

El futuro está en el desarrollo de nuevas moléculas con actividad biocida que se correspondan con la optimización del rendimiento de las moléculas actuales y el establecimiento de diferentes estrategias que potencien la actividad de los biocidas. Con más de 1,2 millones de trabajadores en los Estados Unidos implicados en la manufactura de

máquinas, máquinas herramienta y automotores, es común la exposición a MWF.^{38, 39}

Los métodos de vigilancia epidemiológica son útiles para revelar causalidad, al demostrar que el MWF es el factor más frecuente de AsmOcup, junto con los isocianatos. En la publicación de Bakerly, componían el 11% y estos últimos, el 21%; en tanto que, en la de Rosenman y cols., los MWF constituían el 11% y los isocianatos, el 14%.^{40, 41}

Periódicamente surgen publicaciones de series o casos de AsmOcup por MWF, pero son más exiguas las de NHS por los mismos productos.⁴²⁻⁴⁵

En 1995, Bernstein y cols. publican los seis primeros casos de NHS por MWF y con relativa frecuencia aparecen episodios de esta enfermedad laboral.⁴⁶⁻⁴⁹

Existen estudios metódicos que muestran que, tanto en la NHS como en la AsmOcup, no solo están implicados los fluidos, sino también microorganismos u hongos que crecen en ellos, principalmente el *Mycobacterium immunogenum*, responsable de la contaminación y de causar hipersensibilidad en animales de experimentación.⁵⁰⁻⁵²

Enfermedad de los panaderos

El asma de los panaderos es una de las causas más usuales de AsmOcup y su incidencia se estima entre 1-10/1000 trabajadores de panadería. Un establecimiento panadero es un complejo hábitat con un sinnúmero de potenciales sensibilizantes. Un empleado de esta industria que esté expuesto a alérgenos de panadería puede padecer la enfermedad, incluidos molineros, pasteleros y procesadores de alimentos. Los principales alérgenos son las harinas (trigo, centeno y cebada), las enzimas que se adicionan a la masa (como la α -amilasa) y los parásitos y hongos que pueden contaminar la harina. Este tipo de asma laboral es mediada por la IgE; su titulación es fundamental para el diagnóstico de la afección.^{53, 54}

Simonis y cols. estudiaron en 433 panaderos niveles de IgE e IgE específica a las enzimas de horneado investigados en el Programa de Prevención del Asma en la Institución Alemana de Seguro Social de Accidentes para la Industria Alimentaria. calcularon la exposición del personal al polvo ambiental, incluida la concentración del nivel de α -amilasa en el área de trabajo.

Los resultados y conclusiones a las que llegaron fueron los siguientes:

- a. Importante descenso (del 26% al 13%) en la sensibilización a la α -amilasa.
- b. La sensibilización a la glucoamilasa fue mucho más alta que a la celulasa.
- c. Es común en los panaderos la sensibilización a las tres enzimas.
- d. El 30% de los panaderos están sensibilizados al menos a una de las enzimas.
- e. Ha disminuido la exposición a α -amilasa.
- f. Con relación a 10 años atrás, el 11% menos de panaderos están expuestos a la α -amilasa.
- g. La alta sensibilización a la glucoamilasa en panaderos afectados lleva a investigar los niveles de exposición en panaderías y evaluar sensibilizaciones en el contexto de las enfermedades profesionales.⁵⁵

Las investigaciones de Diederichs y Lubers revelaban hace 60 años una incidencia de sensibilización cercana al 54% entre los panaderos. La expectativa prevista de presentación de signos y síntomas se estimaba en 12,7 años para la rinitis laboral y de 15,3 años para el AsmOcup.⁵⁶ En 1980, Thiel y Ulmer publicaron un exhaustivo estudio en el que informaron que, en Alemania, desde 1961, era una enfermedad laboral reconocida. Ya en la Roma antigua, se conocía el padecer de los esclavos que hacían pan y la primera referencia científica fue debida a Ramazzini, *circa* 1700. Sin embargo, la NHS por harinas, parásitos, hongos o enzimas es excepcional. La publicación de Gerfaud y cols. sobre NHS en un panadero expuso buena evolución con corticoides y micofenolato, pero la serología fue positiva para maíz, avena, *Aspergillus fumigatus* y ácaros, como el *Glyciphagus destructor* o el *Sitophilus granarius*, lo que muestra la complejidad de los estudios diagnósticos que se requieren al testear en el caso 26 antígenos.^{57, 58}

Se ha publicado una NHS provocada por parásitos de la harina, pero la más interesante es la de Van Heemst y cols. sobre una NHS inducida por fitasa en un obrero que trabajó 20 años sin protección elaborando alimentos para pollos. La fitasa cataliza la hidrólisis del fitato, que es un modo de almacenar fosfato existente en la soja y cereales. Las aves y cerdos utilizan parcialmente este fósforo, por lo que, para incrementar su disponibilidad, se añade la enzima al alimento.^{59, 60}

Para finalizar, Brant y cols. efectuaron una encuesta y serología en 239 panaderos de distintos supermercados británicos. Los resultados mostraron que el 15% presentaban signos y síntomas

respiratorios, el 11% poseía serología positiva para harinas y un 4%, para la α -amilasa. Esta población de panaderos, a pesar de los bajos niveles de exposición al polvo, acusaba niveles importantes de sensibilización y síntomas respiratorios afines con el trabajo. Permutas en el sitio laboral y modificaciones en el proceso de fabricación del pan han provocado un cambio en la distribución del AsmOcup y la NHS de los panaderos en el Reino Unido.⁶¹

Pulmón de los criadores de aves

El criador de aves está expuesto a una enfermedad pulmonar inmunológica debido a la exposición repetida de antígenos aviarios transmitidos por aire. Es un tipo de NHS desencadenada por la excreta de proteínas aviarias sumamente antigénicas o proteínas céreas que cubren las plumas de una variedad de aves, lo que provoca una reacción de hipersensibilidad en un huésped susceptible.⁶²

La enfermedad puede ser más consecuencia de una actividad recreacional que laboral. Esta afección, que en su gran mayoría se expresa como AsmOcup, está asociada con una variedad de hallazgos anormales, pruebas cutáneas, alteraciones radiográficas, serología y perturbaciones en la función pulmonar. Desafortunadamente, ninguno de ellos son diagnósticos; la enfermedad se identifica mejor mediante criterios clínicos.⁶³

Morel y cols. estudiaron con este fin 86 pacientes con NHS entre 1977-2003 y 1/5 padecía la forma crónica. Todos fueron estudiados con serología, radiografía y TC de tórax, pruebas cutáneas, FBC con BAL o BTB. El 82% padecía tos y el 98% presentaba disnea, con un 25% en clase funcional III o IV y un 18%, opresión torácica. En el BAL, poseía linfocitosis el 83% y, en la TC, hallaron el 79% de patrón intersticial y el 68% de “vidrio esmerilado”. La serología fue positiva en el 92% de la serie.⁶⁴

La serología es de gran valor para colaborar en la sospecha diagnóstica. El método ELISA utilizado indicó ser útil para evaluar las respuestas de IgG específicos. En un metaanálisis efectuado por Shiroshita y cols., el ELISA mostró elevada sensibilidad y el método Ouchterlony expuso una alta especificidad.^{65, 66}

El estudio de McSharry en 50 afectados, para validar un procedimiento de detección de anticuerpos automatizado fluorimétrico, proporciona un método para la estandarización internacional

de la NHS, que mejora el control de calidad y perfecciona su idoneidad como complemento diagnóstico.⁶⁷

Existen relativamente pocas publicaciones de NHS por antígenos aviarios; la mayoría son por actividad colombófila, pero vale destacar el caso de Chopra en el que la exposición a aves fue muy cercana durante 35 años; o la de Cooper, cuya observación era sobre un trabajador de limpieza en un restaurante que recolectaba plumas de patos y gansos, y las colocó en un jarrón en su hogar durante los últimos 6 meses. Fuera de su domicilio no había pájaros. A veces, se presenta con disnea inexplicable o como la exteriorización de una COP.^{62, 68, 69}

Inducción por isocianatos

En muchas naciones, los isocianatos (ICN) constituyen una causa muy periódica de AsmOcup. Si bien esta referencia es muy importante y la NHS se ha notificado ocasionalmente, puede ser un resultado más frecuente de lo que primeramente se creía por la exposición a ICN.

Los ICN se usan en la fabricación de una amplia variedad de productos, en especial en la producción de espuma de uretano flexible, lacas, barnices, pinturas, y en modificadores del caucho. Su toxicidad se conoce desde hace décadas: citados por Blake y cols., la primera descripción fue en 1951 de Fuchs. Schurman y Rein, informaron dos casos en los que los pacientes fallecieron por mal asmático en 1955.⁷⁰

Poco se conoce acerca de los inevitables niveles laborales para la inducción de NHS por ICN. Efectuando un adecuado monitoreo ambiental y un control médico-laboral estricto, la exposición a ICN se asocia a baja sensibilización y a una mínima exposición a la noxa.⁷¹ La exposición sin protección puede ocasionar dermatitis, conjuntivitis, rinitis, bronquitis “industrial”, AsmOcup (que es lo más cotidiano hallar en la bibliografía) o más ocasionalmente NHS.⁷² Baur informó 14 casos de NHS por ICN al investigar 1780 obreros que usaban el material, lo que representaba el 1% de la fuerza laboral, en tanto que Vandenplas halló un 4,7% en su investigación. La diferencia resultaría en las diferentes condiciones de trabajo.^{73, 74}

La susceptibilidad particular juega un papel importante, como en el caso de NHS por ICN en una secretaria de una empresa que ingresaba varias veces al día en el local donde se usaba esta noxa

para teñir botas.⁷⁵ El tratamiento con esteroides puede dar excelentes resultados, y, en la bibliografía japonesa, hay una publicación sobre NHS por ICN pintando un auto como esparcimiento recreativo.^{76, 77}

Los límites ambientales permitidos de ICN en Estados Unidos han ido descendiendo de 0,1 ppm en 1956 hasta 0,005 ppm/8 h de trabajo o 0,02 ppm por 4 períodos de 15 min/d en 1980.⁷⁸ Minimizar o prevenir la exposición es fundamental en Medicina Laboral e Higiene y Seguridad. Es imprescindible efectuar charlas educativas y la supervisión médica debe ser realizada mediante espirometrías periódicas en el plantel de trabajo para detectar cambios funcionales. En las áreas donde la concentración de ICN es mayor, Nakashima y cols. aconsejan realizar, además, controles serológicos de IgE específica para poder lograr una detección precoz y proceder en consecuencia.⁷⁹

NHS por impermeabilizantes

Los impermeabilizantes se utilizan para recubrir cueros, tejidos o superficies sólidas a fin de certificar la resistencia a la suciedad y al agua. Habitualmente están constituidos por tres componentes: un compuesto activo (repelente de agua), un solvente y un propelente (propano, butano) si viene enlatado. El repelente de agua es una mezcla de siloxanos o polímeros de acrilato, que contienen fluorocarbono o hidrofluorocarbono. Hoy en día, las mezclas acuosas de glicoles y glicol éteres se utilizan a menudo como disolventes.⁸⁰

Durante los últimos 20 años, se han descrito diferentes efectos en la salud por el uso de agentes impermeabilizantes en aproximadamente veinte informes que involucran la exposición de más de doscientas personas.

Asiduamente, aparecen casos aislados relacionados con los impermeabilizantes y, en la gran mayoría de estos, los compuestos orgánicos volátiles (COV) desempeñan un papel importante.⁸¹⁻⁸³

Scheepers y cols. publican la afectación de 10 trabajadores expuestos a un impermeabilizante con bajo porcentaje de COV y nanopartículas. Abreviando, un obrero que había fumado antes de ingresar al trabajo fue hospitalizado con lesiones extendidas en ambos pulmones, y otros nueve padecieron síntomas respiratorios al ingresar al ambiente laboral en las siguientes 24 h.

Luego de los estudios pertinentes, la conclusión de los autores fue que, en el operario hospitalizado, los

cigarrillos estaban contaminados con el líquido. La sintomatología de los restantes se debió a material en suspensión que aún estaba presente en el ambiente. Los compuestos volátiles podrían haber operado si la edificación era completamente cerrada.⁸⁴

Observación muy interesante es la de Tan y cols., que publicaron 11 casos, con 5 de distrés respiratorio y 1 deceso. La investigación reveló que una fábrica vecina –a 35 m del taller afectado– había liberado los residuos de fluoro carbono, pero había omitido impensadamente rociar agua en los desechos y provocado, así, el accidente.⁸⁵

En Suiza, entre octubre de 2002 y marzo de 2003, se produjo un brote agudo tras la exposición a impermeabilizantes. Se notificaron 180 casos (previamente se habían registrado menos de 10 casos/año). Los casos notificados involucraron 3 marcas de aerosoles que habían cambiado su fórmula previamente al incidente. Se realizó un análisis retrospectivo para aclarar circunstancias y causas de los efectos observados. Los resultados obtenidos revelaron una alta variabilidad de respuesta individual, lo que sugiere que, en la incidencia de la afección, predomina algún mecanismo indirecto. Los hallazgos sugieren que la mejora en las condiciones de exposición ambiental no es suficiente para prevenir futuros brotes tóxicos por aspersión del impermeabilizante. Sugieren medidas preventivas más eficaces antes de comercializar y distribuir nuevos productos impermeabilizantes.⁸⁶

La exposición sin protección reiterada a la noxa durante 4 años puede originar la evolución a una NHS crónica, como en una publicación del 2017, considerada como el 1er. caso conocido hasta ese momento.⁸⁷

EPID OCUP por té verde

En la elaboración del té verde, se descarga un polvo fino a la atmósfera de la fábrica llamado “pelusa de té”. La inhalación puede provocar ataque respiratorio en relativamente poco tiempo. La tos crónica en las fábricas de té y la enfermedad del catador de té son dos afecciones profesionales asociadas con la industria del producto.⁸⁸ El primer caso publicado correspondió a un AsmOcup por polvo del té y fue confirmado por intradermorreacción cutánea y desafío bronquial específico, aunque este autor cita observaciones de Castellani en Ceylan hacia 1919.

Cartier y Malo informan de tres casos similares estudiados por ellos y, en la bibliografía japonesa, se suceden divulgaciones de NHS por té verde entre

las que se destaca la de Tanaka y cols. por la gran concentración ambiental de la noxa actuante en el establecimiento fabril.⁸⁹⁻⁹³

El té verde tiene un 8% de epigalocatequina en oposición al té negro que posee 1%, y es la principal responsable de AsmOcup y NHS. Shirai y cols. observaron tanto una correlación significativa entre el porcentaje máximo de liberación de histamina y la concentración de epigalocatequina en las reacciones intradérmicas específicas como resultados positivos al realizar desafío bronquial con polvo de té verde.^{94, 95}

Miscelánea

Como se explicó oportunamente, la inhalación de partículas orgánicas (proteínas animales, hongos o bacterias) o el material laboral maniobrado inducen la aparición de NHS en sujetos sensibilizados. La bibliografía se actualiza en forma constante con casos relacionados con antígenos imprevistos y la susceptibilidad individual que dio origen a la publicación, lo que hace quimérico dominarla por completo.

De ella se rescatan por lo interesante algunas observaciones, como la de los trabajadores del corcho (suberosis), los “lavadores de quesos”, en la que el antígeno responsable es el *Penicillium Casei* o *Roqueforti*, las NHS por contaminación de aire acondicionado, las NHS en la elaboración de champiñones, o un caso excepcional, como el de Marchisio y cols. por contaminación de fiambre con *Penicillium Camemberti* en una fábrica de embutidos.⁹⁶⁻¹⁰⁸

Para finalizar, adjuntamos una tabla muy concisa de algunas de las enfermedades profesionales pulmonares que pueden provocar la aparición de NHS y sus causas habituales (Tabla):

EPID OCUP EMERGENTE (¿NUEVA ENFERMEDAD PROFESIONAL?)

Cummings y cols. publicaron un profundo estudio realizado en áreas de producción de una fábrica de máquinas industriales, donde, entre 1995 y 2012, trabajaron cinco hombres no fumadores sanos previamente que desarrollaron síntomas respiratorios.

Todos presentaron un comienzo larvado de tos, sibilancias y disnea de esfuerzo con un descenso promedio del 44% del FEV1 y un 53% de la DLCO (53%) previstos. La TC de tórax mostraba enfisema centrolobulillar.

Los cinco tenían disnea crónica, con deterioro funcional progresivo en tres, y uno fue sometido a trasplante pulmonar. La histología pulmonar mostró bronquiolitis y ductitis alveolar con células B, folículos carentes de centros germinales y enfisema significativo. A este patrón lo denominaron BADE (*Bronchiolitis Alveolar Ductitis Emphysema*). Los pacientes no notificaron exposiciones previas ocupacionales anormales.

No se identificaron casos entre trabajadores de otras áreas o en la comunidad. Las concentraciones de endotoxinas se elevaron en dos muestras. Las exposiciones estuvieron por debajo de los límites ocupacionales. El aire fluía de áreas donde el mecanizado ocurrió en otras áreas de producción. El MWF usado desarrolló *Pseudomonas pseudoalcaligenes* y carecían de ADN micobacteriano, pero el análisis 16S reveló más grupos bacterianos. Había una relación con el lugar de trabajo, ya que los cinco pacientes se ocupaban especialmente en las áreas de producción. Además, había correspondencia con el empleo, ya que estos hombres previamente sanos experimentaron una aparición insidiosa de síntomas respiratorios durante la labor. Cuatro estaban sintomáticos fuera del empleo, y presentaban exacerbación de síntomas en el trabajo. Un paciente tuvo varios meses una mejora funcional fuera del área, seguido de una pérdida funcional al regresar a sus tareas iniciales.

La conclusión de los investigadores indicaría una enfermedad pulmonar intersticial ocupacional no reconocida previamente.¹⁰⁹

Para finalizar, hay que destacar el trabajo de Petnak y Moua, en el que efectúan un cuidadoso análisis de las causas favorecedoras de NHS y comentan lo difícil que es establecer la relación causa/efecto ante un caso problema. Para ello, formulan un cuestionario dirigido a detectar presuntas exposiciones en aquellos que presentan enfermedad compatible con NHS basado en cuatro ítems:

- 1.- Exposición a pájaros, aves o artículos con contenido de plumas o plumón.
- 2.- Exteriorización de síntomas en el hogar o ambiente de trabajo.
- 3.- Utilización de bañera de hidromasaje, jacuzzi o concurrencia a una sauna.
- 4.- Anamnesis vinculada a *hobbies* u ocupaciones, pasadas o actuales.

El interrogatorio propuesto por los autores significaría un respaldo cuando la serología u otros elementos clínicos y radiológicos no son irrefutables o están irresueltos.¹¹⁰

CONCLUSIONES

1. La contingencia de padecer una enfermedad laboral u ocupacional existe en prácticamente todas las tareas realizadas por la población laboral.
2. Los cambios en las prácticas de manufactura y la incorporación de materiales novedosos han hecho que los especialistas en Medicina Laboral continúen descubriendo asociación entre nuevas exposiciones y formas agudas o crónicas de enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa.
3. El horizonte etiológico, tanto de causas médicas como ocupacionales de la patología del intersticio pulmonar, es muy amplio y se acrecienta en forma permanente con nuevos aportes bibliográficos.
4. El complejo mecanismo de reparación del parénquima pulmonar se manifiesta en el intersticio con variadas respuestas, tanto ante causas médicas como noxas laborales, e, incluso, puede ser diferente ante una misma etiología.
5. Para comprender el vínculo entre exposición y enfermedad, los médicos especializados en Medicina Laboral y los profesionales dedicados a la Higiene y Seguridad deben observar un elevado índice de sospecha acerca de la potencial toxicidad de las manifestaciones ocupacionales y ambientales.

CONCLUSIONS

1. There is an eventuality of suffering from an occupational disease in practically all the tasks performed by the working population.
2. Changes in manufacturing practices and addition of novel materials, have made Occupational Medicine specialists continue to discover a relationship between new exposures and acute or chronic forms of diffuse parenchymal lung disease.
3. The etiological scope, both for medical and occupational causes of pulmonary interstitial pathology, is broad and permanently enriched with new bibliographic contributions.
4. The complex mechanism of lung parenchymal repair, manifests itself in the interstitium with varied responses, both to medical and non-occupational causes, and may even be different from the same etiology.

5. To recognize links between exposure and disease, medical doctors specialized in Occupational Medicine and professionals or technicians dedicated to Safety and Hygiene must observe a high index of suspicion about the potential toxicity of occupational and environmental manifestations.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cordier J. Cryptogenic organizing pneumonia Clin Chest Med. 2004;25:727-38. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2004.06.003>
2. Lazor R. Organizing Pneumonias. En: Cottin V et al. (eds.), Orphan Lung Diseases: A Clinical Guide to Rare Lung Disease. 2015;363. https://doi.org/10.1007/978-1-4471-2401-6_24
3. Okada H, Kurasawa K, Yamazaki R, y col. Clinical features of organizing pneumonia associated with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 2016;26:863-8. <https://doi.org/10.3109/14397595.2016.1153217>
4. Ben Saad A, Joobeur S, Rouetb N. Pneumonie organisée révélatrice d'une polymyosite Pan African Med. J 2014;19:116. <https://doi.org/10.11604/pamj.2014.19.116.4939>
5. Ochiai S, Nomoto Y, Yamashita Y, y col. Radiation-induced organizing pneumonia after stereotactic body radiotherapy for lung tumor. J Radiat Res. 2015;56:904-11. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrv049>
6. Huang P, Kuo C, Lin C, y col. Mesalazine-related lung disease in a patient with ulcerative colitis Medicine (Baltimore). 2018;97:e13242. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013242>
7. Barjaktarevic I, Qadir N, Suri A, y col. Organizing pneumonia as a side effect of ipilimumab treatment of melanoma. Chest. 2013;143:858-61. <https://doi.org/10.1378/chest.12-1467>
8. Watanabe C, Miyata J, Esak K, y col. Pazopanib-induced organizing pneumonia in a patient with leiomyosarcoma: A case report. Resp Med Case Rep. 2020;30: 101112. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2020.101112>
9. Johar B, Fatmawati R, Kadir A, y col. Radiological progression of COVID-19 organizing pneumonia. Resp Case Rep. 2021;9: e00764 <https://doi.org/10.1002/rcr2.764>
10. Funk G, Nell C, Pokieser W y col. Organizing pneumonia following Covid19 pneumonia Wien Klin Wochenschr. 2021;133:979-82. <https://doi.org/10.1007/s00508-021-01852-9>
11. Zhang Y, Li N, Li Q, y col. Analysis of the clinical characteristics of 176 patients with pathologically confirmed cryptogenic organizing pneumonia Ann Transl Med. 2020;763. <https://doi.org/10.21037/atm-20-4490>
12. Moriyama H, Kobayashi M, Takada T, y col. Two-dimensional analysis of elements and mononuclear cells in hard metal lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176:70-7. <https://doi.org/10.1164/rccm.200601-134OC>
13. Liebow A, Carrington C. The interstitial pneumonias. In: Simon M, Potchen EJ, Lemay E, eds. Frontiers in pulmonary radiology. New York Grune & Stratton, 1969:102-41.

14. Adams T, Butt Y, Batra K, y col. Cobalt related interstitial lung disease. *Resp Med*. 2017;129:91-7. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.06.008>
15. Nunes-Bezerra P, Alves-Vasconcelos A, Albuquerque-Cavalcante L y col. Hard metal lung disease in an oil industry worker. *J Bras Pneumol*. 2009;35:1254-8. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132009001200015>
16. Carmo-Moreira M, da Rocha Oliveira-Cardoso A, Schuwartz-Tannus D y col. Hard metal pneumoconiosis with spontaneous bilateral pneumothorax *J Bras Pneumol*. 2010;36:148-15. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.06.008>
17. Chiarchiaro J, Tomsica L, Strock S, y col. A case series describing common radiographic and pathologic patterns of hard metal pneumoconiosis *Respiratory. Med Case Rep*. 2018;25:124-8. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2018.08.006>
18. Naqvi A, Hunt A, Burnett B, y col. Pathologic Spectrum and Lung Dust Burden in Giant Cell Interstitial Pneumonia (Hard Metal Disease/Cobalt Pneumonitis): Review of 100 Cases. *Arch Environ & Occup Health*. 2008;63:51-70. <https://doi.org/10.3200/AEOH.63.2.51-70>
19. Hargett C, Sporn T, Roggli V y col. giant cell interstitial pneumonia associated with nitrofurantoin. *Lung*. 2006;184:147-9. <https://doi.org/10.1007/s00408-005-2574-z>
20. Lee B, Balavenkataraman A, Sanghavi D, y col. Recurrent nitrofurantoin-induced giant cell interstitial pneumonia: Case report and literature review. *Resp Med Case Rep*. 2015;14:49-52. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2015.01.002>
21. Fernández Pérez E, Swigris J, Forssen A, y col. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2013;144:1644-51. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2685>
22. Cormier Y, Schuyler M. Hypersensitivity pneumonitis and organic dust toxic syndromes. In: Bernstein L, Chan-Yeung M, Malo J-L, Bernstein D (eds) *Asthma and the workplace*, 3rd edn. Marcel Dekker, New York, 2005 p 635-656.
23. Hirschmann J, Sudhakar N, Pipavath, J, y col. Hypersensitivity Pneumonitis: A Historical, Clinical, and Radiologic Review. *RadioGraphics*. 2009;29:1921-38. <https://doi.org/10.1148/rg.297095707>
24. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson C, y col. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Resp Crit Care Med*. 2020;202:e36-e69. <https://doi.org/10.1164/rccm.202005-2032ST>
25. Yoshida K, Suga M, Nishiura Y, y col. Occupational hypersensitivity pneumonitis in Japan: data on a nationwide epidemiological study. *Occup Environ Med*. 1995;52:570-4. <https://doi.org/10.1136/oem.52.9.570>
26. Moon Bang K, Weissman D, Pinheiro G, y col. Twenty-Three Years of Hypersensitivity Pneumonitis Mortality Surveillance in the United States American. *Am J Ind Med*. 2006;49:997-1004. <https://doi.org/10.1002/ajim.20405>
27. Salvaggio J. Hypersensitivity Pneumonitis: Pandora's Box. *New Engl J Med*. 1970;283:514-5. <https://doi.org/10.1056/NEJM197008062830610>
28. Campbell J. Acute Symptoms Following Work with Hay. *Brit Med J*. 1932;2:1143-4.
29. Fawcitt R. Occupational diseases of lungs in agricultural workers. *Brit J Radiol*. 1938;11:378-92. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-11-126-378>
30. Liu S, Chen D, Fu S, y col. Prevalence and risk factors for farmer's lung in greenhouse farmers: an epidemiological study of 5,880 farmers from Northeast China. *Cell Biochem Biophys*. 2015;71:1051-7. <https://doi.org/10.1007/s12013-014-0308-7>
31. Gbaguidi-Haore H, Roussel S, Reboux G, y col. Multi-level analysis of the impact of environmental factors and agricultural practices on the concentration in hay of microorganisms responsible for farmer's lung disease. *Ann Agric Environ Med*. 2009;16:219-225.
32. Dickie H, Rankin J. Farmer's lung an acute granulomatous interstitial pneumonitis occurring in agricultural workers *JAMA*. 1958;167:1069-78. <https://doi.org/10.1001/jama.1958.02990260011004>
33. Peppys J, Jenkins P. Precipitin (F.L.H.) Test in Farmer's Lung Thorax. 1965;20:21-36. <https://doi.org/10.1136/thx.20.1.21>
34. Hapke E, Seal M, Thomas G y col. Farmer's lung A clinical, radiographic, functional, and serological correlation of acute and chronic stages *Thorax*. 1968;23:451-69. <https://doi.org/10.1136/thx.23.5.451>
35. Cuthbert O, Gordon M. Ten year follow up of farmers with farmer's lung. *Br J Ind Med*. 1983;40:173-6. <https://doi.org/10.1136/oem.40.2.173>
36. Depierre A, Dalphin J, Pernet D y col. Epidemiological study of farmer's lung in five districts of the French Doubs province. *Thorax*. 1988;43:429-35. <https://doi.org/10.1136/thx.43.6.429>
37. Soumagne T, Pana-Katatali H, Degano B, y col. Combined pulmonary fibrosis and emphysema in hypersensitivity pneumonitis *BMJ Case Rep*. 2015. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-211560>
38. Di Martino P. Ways to improve biocides for metalworking fluid. *AIMS Microbiol*. 2021;7:13-27. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2021002>
39. Gupta A, Rosenman K. Hypersensitivity Pneumonitis Due to Metal Working Fluids: Sporadic or Under Reported? *Am J Ind Med*. 2006;49:423-33. <https://doi.org/10.1002/ajim.20312>
40. Bakerly N, Moore V, Vellore A, y col. Fifteen-year trends in occupational asthma: data from the shield surveillance scheme. *Occup Med (Lond)*. 2008;58:169-74. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqn007>
41. Rosenman K, Reilly M, Kalinowski D. Annual report on work-related asthma in Michigan. East Lansing, Michigan (11/13/07); 2006 http://www.oem.msu.edu/asthma/06WRA_all.pdf (accessed 10/29/2008)
42. Hendy M, Beattie B, Burge P. Occupational asthma due to an emulsified oil mist. *Br J Ind Med*. 1985;42:51-4. <https://doi.org/10.1136/oem.42.1.51>

43. Robertson A, Weir D, Burge P. Occupational asthma due to oil mists. *Thorax*. 1988;43:200-5. <https://doi.org/10.1136/thx.43.3.200>
44. Massin N, Bohadana A, Wild P, y col. Airway responsiveness, respiratory symptoms, and exposures to soluble oil mist in mechanical workers. *Occup Environ Med*. 1996;53:748-52. <https://doi.org/10.1136/oem.53.11.748>
45. Greaves I, Eisen E, Smith T, y col. Respiratory Health of Automobile Workers Exposed to Metal-Working Fluid Aerosols: Respiratory Symptoms *Am J Ind Med*. 1997;32:450-9. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0274\(199711\)32:5<450::AID-AJIM4>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0274(199711)32:5<450::AID-AJIM4>3.0.CO;2-W)
46. Bernstein D, Lummus Z, Santilli G, y col. Machine operator's lung a hypersensitivity pneumonitis disorder associated with exposure to metalworking fluids aerosols. *Chest*. 1995; 1008:636-41. <https://doi.org/10.1378/chest.108.3.636>
47. Hodgson M, Bracker A, Yang C, y col. Hypersensitivity pneumonitis in a metalworking environment. *Am J Ind Med*. 2001;39:616-8. <https://doi.org/10.1002/ajim.1061>
48. Fox J, Anderson H, Moen T, y col. Metalworking fluid-associated hypersensitivity pneumonitis: an outbreak investigation and case-control study. *Am J Ind Med*. 1999;35:58-67. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0274\(199901\)35:1<58::AID-AJIM8>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0274(199901)35:1<58::AID-AJIM8>3.0.CO;2-5)
49. Bracker A, Storey E, Yang C et al. An outbreak of hypersensitivity pneumonitis at a metalworking plant: a longitudinal assessment of intervention effectiveness. *Appl Occup Environ Hyg*. 2003;18:96-108. <https://doi.org/10.1080/10473220301436>
50. Gordon T, Nadziejko C, Galdanes K, y col. Mycobacterium immunogenum causes hypersensitivity pneumonitis-like pathology in mice. *Inhal Toxicol*. 2006;18:449-56. <https://doi.org/10.1080/08958370600563904>
51. Weiss L, Lewis R, Rossmore H y col. Respiratory illness in workers exposed to Metalworking fluid contaminated with nontuberculous mycobacteria: Ohio, 2001. *MMWR* 2002;51:349-52.
52. Shelton B, Flanders D, Morris G. Mycobacterium sp. as a possible cause of hypersensitivity pneumonitis in machine workers. *Emerg Infect Dis*. 1999;5:270-3. <https://doi.org/10.3201/eid0502.990213>
53. Cullinan P, Lawson D, Nieuwenhuijsen M, y col. Work related symptoms, sensitisation, and estimated exposure in workers not previously exposed to flour. *Occup Environ Med*. 1994;51:579-83. <https://doi.org/10.1136/oem.51.9.579>
54. Brant A. Baker's asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7:152-5. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e328042ba77>
55. Simonis B, Hölzel C, Stark U. Glucoamylase: a current allergen in the baking industry *Allergo J Int*. 2014;23:269-73. <https://doi.org/10.1007/s40629-014-0034-0>
56. Diederichs W, Lubbers P. [Flour asthma as an occupational disease] (German). *Zentralbl Arbeitsmed* 1955;5:189-97.
57. Thiel H, Ulmer W. Bakers' Asthma: Development and Possibility for Treatment *Chest*. 1980;78:400-6. https://doi.org/10.1378/chest.78.2_Supplement.400
58. Gerfaud-Valentin M, Reboux G, Traclet J, y col. Occupational Hypersensitivity Pneumonitis in a Baker. *Chest*. 2014;14:856-8. <https://doi.org/10.1378/chest.13-1734>
59. Lunn J, Hughes T. Pulmonary Hypersensitivity to the Grain Weevil. *Br J Ind Med*. 1967;24:158-61. <https://doi.org/10.1136/oem.24.2.158>
60. van Heemst R, Sander I, Rooyackers J, y col. Hypersensitivity pneumonitis caused by occupational exposure to phytase. *Eur Respir J*. 2009;33:1507-9. <https://doi.org/10.1183/09031936.00035408>
61. Brant A, Berriman J, Sharp C, y col. The changing distribution of occupational asthma: a survey of supermarket bakery workers. *Eur Respir J*. 2005;25:303-8. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00054004>
62. Sullivan A, Shrestha P, Lanham T, y col. Bird Fancier's lung: An underdiagnosed etiology of dyspnea. *Respir Med Case Rep*. 2020;31: 101288 <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2020.101288>
63. Christensen L, Duwayne Schmidt C, Robbins L. Pigeon breeders' disease: a prevalence study and review. *Clin Allergy*. 1975;5:417-30. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1975.tb01881.x>
64. Morell F, Roger A, Reyes L, y col. Bird Fancier's Lung A Series of 86 Patients *Medicine*. 2008;87:110-30. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e31816d1dda>
65. Rodrigo M, Benavent M, Cruz M, y col. Detection of specific antibodies to pigeon serum and bloom antigens by enzyme linked immunosorbent assay in pigeon breeder's disease. *Occup Environ Med*. 2000;57:159-64. <https://doi.org/10.1136/oem.57.3.159>
66. Shiroshita A, Tanaka Y, Nakashima K, y col. Diagnostic accuracy of specific IgG antibodies for bird fancier's lung: a systematic review and meta-analysis *Ann Transl Med*. 2019;7:655. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.10.65>
67. McSharry C, Dye G, Ismail T, y col. Quantifying serum antibody in bird fanciers' hypersensitivity pneumonitis. *BMC Pulm Med*. 2006;6:16 <https://doi.org/10.1186/1471-2466-6-16>
68. Chopra V, Lal Joshi J, Mrigpuri P, y col. Pigeon fancier's lung – An under-diagnosed cause of severely debilitating and chronic breathlessness *Egyptian J Dis Tuberc*. 2017;66:557-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejcdt.2016.08.002>
69. Cooper C, Teleb M, Elhanaf S, y col. Bird fanciers' lung induced by exposure to duck and goose feathers. *Am J Case Rep*. 2014;15:155-8. <https://doi.org/10.12659/AJCR.890184>
70. Blake B, Mc Kay J, Rainey H, y col. Pulmonary Opacities Resulting from Di-isocyanate Exposure. *J Coll Radiol Aust*. 1965;9:45-8. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1673.1965.tb00974.x>
71. Bernstein D, Korbee L, Staude T, y col. The low prevalence of occupational asthma and antibody-dependent sensitization to diphenylmethane diisocyanate in a plant engineered for minimal exposure to diisocyanates. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92:387-96. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(93\)90117-X](https://doi.org/10.1016/0091-6749(93)90117-X)

72. Musk A, Peters J, Wegman D. Isocyanates and Respiratory Disease: Current Status. *Am J Ind Med* 1988;13:331-49. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700130304>
73. Baur X. Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis) induced by isocyanates. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;95:1005-10. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(95\)70101-X](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(95)70101-X)
74. Vandemplas O, Malo JL, Dugas M, y col. Hypersensitivity pneumonitis-like reaction among workers exposed to diphenylmethane diisocyanate (MDI). *Am Rev Respir Dis.* 1993;147:338-46. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/147.2.338>
75. Schreiber J, Knolle J, Sennekamp J, y col. Sub-acute occupational hypersensitivity pneumonitis due to low-level exposure to diisocyanates in a secretary. *Eur Respir J.* 2008;32:807-11. <https://doi.org/10.1183/09031936.00060507>
76. Suzuki N, Matsuzaki G, Arai Y, y col. A case of hypersensitivity pneumonitis in which serum specific antibodies for three species of isocyanate molecules were demonstrated. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi.* 1992;30:478-84.
77. Tabata H, Mochizuki Y, Nakahara Y, y col. [Hypersensitivity pneumonitis caused by isocyanate exposure during recreational painting]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2009;47:1002-7.
78. Musk W, Peters J, Wegman D. Isocyanates and Respiratory Disease: Current Status. *Am J Ind Med* 1988;13:331-49. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700130304>
79. Nakashima K, Takeshita T, Morimoto K. Diagnosis and Prevention of Diseases Induced by Isocyanate. *Environ Health Prev Med* 2002;7:40-6. <https://doi.org/10.1007/BF02897329>
80. Smilkstein M, J, Burton B; T, Keene W y col. Acute respiratory illness linked to use of aerosol leather conditioner, Oregon, 1992. *JAMA.* 1993;269:568-9. <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03500050028008>
81. Testud F, Gabrielle L, Paquin M y col. Alvéolite aiguë après utilisation d'un aérosol imperméabilisant : À propos de deux observations. *Rev Méd Inteme.* 1998;19:262-4. [https://doi.org/10.1016/S0248-8663\(97\)89328-9](https://doi.org/10.1016/S0248-8663(97)89328-9)
82. Burkhart K, Britt A, Petrini G, y col. Pulmonary Toxicity Following Exposure to an Aerosolized Leather Protector. *Clin Toxicol.* 1996;34:21-4. <https://doi.org/10.3109/15563659609020228>
83. Wallace G, Brown P. Horse rug lung: toxic pneumonitis due to fluorocarbon inhalation. *Occup Environ Med.* 2005;62:414-16. <https://doi.org/10.1136/oem.2004.015784>
84. Scheepers P, Masen-Poos L, van Rooy F, y col. Pulmonary injury associated with spray of a water-based nano-sized waterproofing product: a case study. *J Occup Med Toxicol* 2017;12:33. <https://doi.org/10.1186/s12995-017-0180-7>
85. Tan D, Wang C, Ling J, y col. Acute respiratory distress syndrome after accidental inhalation of fluorocarbon monomers and pyrolysis products. *Occup Environ Med.* 2016;73:287-8. <https://doi.org/10.1136/oemed-2015-103185>
86. Vernez D, Bruzzi R, Kupferschmidt H, y col. Acute Respiratory Syndrome After Inhalation of Waterproofing Sprays: A Posteriori Exposure-Response Assessment in 102 Cases. *J Occup Environ Hyg.* 2006;3:250-61. <https://doi.org/10.1080/15459620600628845>
87. Walters G, Trotter S, Sinha B, y col. Biopsy-proven hypersensitivity pneumonitis caused by a fluorocarbon waterproofing spray *Occupational Medicine* 2017; 67:308-310. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqx039>
88. Shirai T, Sato A, Hara Y. Epigallocatechin gallate. The major causative agent of green tea-induced asthma. *Chest.* 1994;106:1801-5. <https://doi.org/10.1378/chest.106.6.1801>
89. Uragoda C. Tea maker's asthma. *Brit J Industr Med.* 1970;27:181-2. <https://doi.org/10.1136/oem.27.2.181>
90. Cartier A, Malo JL. Occupational asthma due to tea dust. *Thorax* 1990;45:203-6. <https://doi.org/10.1136/thx.45.3.203>
91. Sano T, Gemma H, Satou M y col. A case of hypersensitivity pneumonitis in a tea bag manufacturer employee (in Japanese). *Nihon Kyobu Rinsho* 2004;63:393-398.
92. Otera H, Tada K, Sakurai T, y col. Hypersensitivity pneumonitis associated with inhalation of catechin-rich green tea extracts. *Respiration* 2011;82:388-92. <https://doi.org/10.1159/000324450>
93. Tanaka Y, Shirai T, Enomoto N y col. Occupational hypersensitivity pneumonitis in a green tea manufacturer. *Respirol Case Rep.* 2016;4:e00152. <https://doi.org/10.1002/rcr2.152>
94. Shirai T, Sato A, Hara Y. Epigallocatechin gallate. The major causative agent of green tea-induced asthma. *Chest.* 1994;106:1801-5. <https://doi.org/10.1378/chest.106.6.1801>
95. Shirai T, Sato A, Chida K, y col. Epigallocatechin gallate-induced histamine release in patients with green tea-induced asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997;79:65-9. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)63087-6](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63087-6)
96. Avila R, Villar T. Suberosis: respiratory disease in cork workers. *Lancet.* 1968;1:620-1. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(68\)91239-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(68)91239-7)
97. Ruiz Manzano J, Valdés M, León M, y col. Suberosis: alveolitis alérgica extrínseca en un trabajador del corcho. *Med Clin (Barc).* 1984;82:265-26.
98. Campbell J, Kryda M, Treuhaft M, y col. Cheese Worker's Hypersensitivity Pneumonitis. *Am Rev Respir Dis.* 1983;127:495-6. <https://doi.org/10.1164/arrd.1983.127.4.495>
99. Galland C, Reynaud R, De Haller B, y col. Cheese-washer's disease. A current stable form of extrinsic allergic alveolitis in a rural setting. *Rev Mal Respir.* 1991;8:381-6.
100. Bringgold W, Halliday S. The cheese whiz lung: hypersensitivity pneumonitis in an imitation cheese factory worker. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.1578>
101. Banaszak E, Thiede W, Fink J. Hypersensitivity pneumonitis due to contamination of an air conditioner. *New Engl J Med* 1970;283:271-6. <https://doi.org/10.1056/NEJM197008062830601>
102. Hodgson M, Morey P, Simon J, y col. an outbreak of recur-

- rent acute and chronic hypersensitivity pneumonitis in office workers. *Amer J Epidemiol* 1987;125:631-8. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114576>
103. Nakazawa T, Tochigi T. Hypersensitivity pneumonitis due to Mushroom (*Pholiota nameko*) spores. *Chest*. 1989;95:1149-51. <https://doi.org/10.1378/chest.95.5.1149>
104. Saikai T, Tanaka H, Fuji M, y col. Hypersensitivity pneumonitis due by the spore of *Pleurotus eryngii*. *Intern Med* 2002;41:571-3.
105. Moore J, Convery R, Milla C, y col. Hypersensitivity Pneumonitis Associated with Mushroom Worker's Lung: An Update on the Clinical Significance of the Importation of Exotic Mushroom Varieties. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136:98-102. <https://doi.org/10.1159/000083298>
106. Yoshikawa S, Tsushima K, Koizumi T, y col. Hypersensitivity Pneumonitis Induced by Spores of *Penicillium citrinum* in a Worker Cultivating Enoki Mushroom. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.45.1646>
107. Ampere A, Delhaes L, Soots J, y col. Hypersensitivity pneumonitis induced by Shiitake mushroom spores. *Med Mycol*. 2012;50:654-7. <https://doi.org/10.3109/13693786.2012.658091>
108. Marchisio V, Sulotto G, Botta A, y col. Aerobiological analysis in a salami factory: a possible case of extrinsic allergic alveolitis by *Penicillium camembertii*. *Med Mycol* 1999;37:285-9. <https://doi.org/10.1080/j.1365-280X.1999.00231.x>
109. Cummings K, Stanton M, Nett R, y col. Severe lung disease characterized by lymphocytic bronchiolitis, alveolar ductitis, and emphysema (BADE) in industrial machine manufacturing workers. *Am J Ind Med*. 2019;62:927-37. <https://doi.org/10.1002/ajim.23038>
110. Petnak T, Moua T. Exposure assessment in hypersensitivity pneumonitis: a comprehensive review and proposed screening questionnaire *ERJ Open Res* 2020;6:00230-2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00230-2020>