



**Malaltia respiratòria obstructiva en els
agricultors i ramaders.**

Estudi epidemiològic i causatiu.

Ramon Magarolas i Jordà



Universitat Autònoma de Barcelona

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

FACULTAT DE MEDICINA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

MALALTIA RESPIRATÒRIA OBSTRUCTIVA EN

ELS AGRICULTORS I RAMADERS.

ESTUDI EPIDEMIOLÒGIC I CAUSATIU

Memòria per a optar al Grau de Doctor en Medicina i Cirurgia

Presentada per:

Ramon Magarolas i Jordà
Llicenciat en Medicina i Cirurgia

Directors de la Tesi:

Dr. Eduard Monsó i Molas
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
Universitat Autònoma de Barcelona

Dr. Josep Morera i Prat
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
Universitat Autònoma de Barcelona

A la Sol, companya de la meva vida, pel seu amor i per la seva comprensió.

A la Sol i el Francesc, els nostres fills.

Als meus pares que tot els ho dec.

Als avis, Ramon i Magdalena, que venien de pagès.

Als avis, Anton i Maria (*"No et facis dir doctor fins que no ho siguis."*).

AGRAÏMENTS

Al Dr. Eduard Monsó i Molas, que ha estat el veritable iniciador d'aquesta tesi al introduir-me en el coneixement de l'epidemiologia i de la patologia laboral en l'àmbit de la pagesia. El seu estímul constant i la seva extraordinària capacitat de treball han estat determinants en el resultat final i, per damunt de tot, la seva implicació personal ens ha conduït a compartir la profunda amistat amb la qual m'honora.

Al Dr. Josep Morera i Prat, Cap del Servei de Pneumologia de l'Hospital Germans Trias i Pujol i codirector d'aquesta tesi, pel seu suport i ajut, i per la seva disponibilitat absoluta tant en l'àmbit professional com en el personal.

Als coautors dels diferents treballs que han fonamentat aquesta tesi, així com a tots els que han participat en l'Estudi Europeu de Salut Respiratòria en els Agricultors i Ramaders (EESRAR), per la seva col·laboració científica i aportació personal.

Al Dr. Xavier Aguilar i Bargalló, amic, company de treball i molt més, per tot el temps compartit a l'Hospital Joan XXIII.

Als consistoris i als habitants dels municipis de Cornudella de Montsant i de Vinyols i Els Arcs, que han constituït el nucli inicial de la població d'aquest estudi, així com a tots els treballadors i participants de les diverses comarques i entitats, per la seva desinteressada participació i col·laboració en contestar els qüestionaris.

Al Sr. Enric Esteve Garcia, farmacèutic, per la seva col·laboració en l'organització del treball de camp, i a tot el personal del Institut de Recerca i Tecnologia Agroalimentària (IRTA) de la Generalitat de Catalunya, per la seva generosa participació en l'estudi.

Al Dr. Enric Subirats Bayego, Cap del Servei de Medicina Interna de l'Hospital de Puigcerdà, a la Cerdanya, al Sr. Agustí Solans, veterinari de l'Alt Urgell, a la Sra. Sílvia Carner Grau de l'Osona, per la seva col·laboració en l'organització del treball de camp a les seves comarques.

Al Sr. Marcos de San Pedro, Delegat del Departament d'Agricultura, Ramaderia i Pesca de la Generalitat de Catalunya al Maresme, per facilitar-nos el suport logístic per a la realització del treball de camp i a la delegació de l'Unió de Pagesos del Maresme, pel seu ajut i col·laboració en facilitar-nos l'accés als diferents empresaris i cultivadors d'hivernacles.

A la Sra Montserrat Cros Roldos per la seva amabilitat i disposició en facilitar-nos l'accés a la seva explotació d'hivernacles i per autoritzar-nos les imatges gràfiques.

A Sandra Alonso, Rosa Reinón, Sandra Cabrera, Josep Ramon Riera, Isabel Badorrey i Carmina Rodríguez pel seu esforç en la realització del treball de camp, així com a tots els que l'han dut a terme en els diferents països d'Europa que han participat en l'estudi multicèntric.

A Mary Ellen Kerans, per la revisió i correcció dels originals publicats en anglès.

A Maria Massot i Magarolas, filòloga, per la revisió i correcció del text en català.

Les publicacions que es presenten en aquesta tesi han rebut support per part del Fondo de Investigaciones Sanitarias (99/1022); del Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung, del Schleswig-Holsteinische Landwirtschaftliche Berufsgenossenschaft i del Hannoversche Landwirtschaftliche Berufsgenossenschaft d'Alemanya; de la Swiss National Science Foundation (NF 3200-045997.95/1) i del BBW Switzerland (93.0283) de Suïssa; i de la Unió Europea (BMH1-CT94-1554).

PRESENTACIÓ

Aquesta tesi doctoral està estructurada seguint la normativa per a la presentació de tesis doctorals com a compendi de publicacions, que fou aprovada per la Comissió de Doctorat de la Universitat Autònoma de Barcelona a la sessió de 15 de novembre de 1994.

Tot seguint aquesta normativa aportem quatre articles originals que segueixen una mateixa línia d'investigació: la determinació de la prevalença de simptomatologia respiratòria obstructiva en el col·lectiu de treballadors de l'agricultura i la ramaderia i la influència de les diferents exposicions ocupacionals que es presenten en aquest àmbit, com a factors de risc d'aparició de símptomes. Aquests articles originals es presenten en la seva versió original en espanyol i en anglès.

El factor d'impacte acumulat dels quatre articles originals que fonamenten aquesta tesi és 14,842 segons ISI[®] de 2000.



Escola de Doctorat
i de Formació Continuada

Universitat Autònoma de Barcelona
Edifici U - Campus de la UAB - 08193 Bellaterra (Cerdanyola del Vallès) - Barcelona, Spain
Tel.: 34 - 93 581 30 10 - Fax: 34 93 581 34 76
edifici.doctorat@uab.es - www.uab.es/edfco/

Sr/a. Ramon Magarolas i Jordà
Beethoven, 121
43007 Tarragona

La Comissió de Doctorat de la Universitat Autònoma de Barcelona, en la sessió que va tenir lloc el dia 17 de desembre de 2003, adoptà entre d'altres, l'acord següent:

Vista la instància presentada per en/na Ramon Magarolas i Jordà de sol·licitud de presentació de tesi doctoral com a compendi de publicacions.

De conformitat amb el Text Refós de la Normativa de Doctorat aprovat el 27 de febrer de 2003 pel Consell de Govern.

Aquesta Comissió acorda:

Autoritzar a en/na Ramon Magarolas i Jordà la presentació de la tesi doctoral com a compendi de publicacions.

Així mateix s'informa a l'alumne que el termini de presentació de la tesi doctoral com a compendi de publicacions finalitza als 4 anys de la data de la publicació més antiga presentada en aquesta sol·licitud.

El President de la Comissió de Doctorat,



Joan Gómez Pallarès
Comissió de Doctorat

Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), 17 de desembre de 2003

Contra aquesta resolució, que no esgota la via administrativa, les persones interessades poden interposar recurs d'alçada davant l'Excm. i Magfc. Rector de la UAB, en el termini d'un mes, a comptar des del dia següent a la recepció d'aquesta notificació o, si s'escau, des d'un mes, a comptar des del dia següent de la seva publicació, de conformitat amb el que preveu l'article 115 de la Llei 30/1992, de 26 de novembre, de Règim Jurídic de les Administracions Públiques i del Procediment Administratiu Comú, modificada per la Llei 4/1999, de 13 de gener.

LLISTA D'ABREVIATURES

BC: Bronquitis Crònica

AO: Asma Ocupacional

MPOC: Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica

STPO: Síndrome Tòxica per Pols Orgànica

PH: Pneumonitis per Hipersensibilitat

FVC: Capacitat Vital en l'espirometria forçada

FEV₁: Volum espirat en el 1r segon expressat en valor absolut en l'espirometria forçada.

FEV₁%: Volum espirat en el 1r segon expressat com a percentatge del valor de referència, en l'espirometria forçada.

FEF₂₅: Flux espiratori forçat al 25% de la FVC

FEF₅₀: Flux espiratori forçat al 50% de la FVC

FEF₂₅₋₇₅: Flux espiratori forçat entre el 25% i el 75% de la FVC

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

ECRHS: European Community Respiratory Health Survey

EESRAR: Estudi Europeu de la Salut Respiratòria en els Agricultors i els Ramaders

OR: Odds ratio

IC: Intèrval de confiança

ÍNDEX

INDEX

1. DEFINICIONS UTILITZADES

1.1	Rinitis	15
1.2	Bronquitis Crònica (BC)	15
1.3	Asma bronquial	15
1.4	Síndrome Tòxica per Pols Orgànica (STPO).....	16
1.5	Tabaquisme	16
1.6	Atòpia i sensibilització	16
1.7	Funcionalisme respiratori: prova broncodilatadora i test de broncoprovocació en el lloc de treball	17

2. ANTECEDENTS HISTÒRICS

19

3. TRASTORNS RESPIRATORIS DESCRITS EN L'ÀMBIT

AGROPECUARI

3.1	Rinitis	23
3.2	Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica (MPOC)	23
3.3	Asma bronquial relacionada amb el treball	24
	3.3.1. Síndrome <i>asthma-like</i>	26
3.4	Síndrome Tòxica per Pols Orgànica (STPO)	27
3.5	Pneumonitis per Hipersensibilitat (PH)	28
3.6	Afectació pulmonar per exposició a gasos tòxics de l'entorn agropecuari	29

4.	L'ENTORN AGROPECUARI	
4.1	Principals agents causatius que afecten la salut respiratòria en el medi agropecuari: endotoxines, àcars, pòl·lens i fongs.....	33
4.1.1	La pols orgànica	33
4.1.2	Les endotoxines	33
4.1.3	Els àcars, pòl·lens i fongs com a agents sensibilitzants en els agricultors i ramaders.....	35
4.2	La bronquitis crònica en els agricultors i ramaders	38
4.3	L'asma bronquial en els agricultors i ramaders	41
4.4	L'obstrucció bronquial en els treballadors de l'agricultura i la ramaderia	47
4.5	La síndrome tòxica per pols orgànica en l'entorn agropecuari.....	51
5.	HIPÒTESIS DE TREBALL	56
6.	OBJECTIUS	58
7.	PUBLICACIONS	60
7.1.	Prevalencia y factores de riesgo de síntomas respiratorios en la agricultura y en la ganadería. Magarolas R, Monsó E, Aguilar X, Radon K, Nowak D, Martínez C, Morera J. <i>Med Clin (Barc)</i> 2000; 114: 685-689	61

7.2. Respiratory Symptoms and Risk Factors of Obstructive Lung Disease in European Crop Farmers.	
Monsó E, Magarolas R, Radon K, Danuser B, Iversen M, Weber Ch, Opravil U, Donham KJ, Nowak D. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2000; 162: 1246-1250	62
7.3. Sensibilización y asma ocupacional en los avicultores.	
Borghetti C, Magarolas R, Badorrey I, Radon K, Morera J, Monsó E. <i>Med Clin (Barc)</i> 2002; 118: 1251-1255.....	63
7.4. Occupational Asthma in Greenhouse Flower and Ornamental Plant Growers.	
Monsó E, Magarolas R, Badorrey I, Radon K, Nowak D, Morera J. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2002; 165: 954-960.....	64
8. DISCUSSIÓ.....	66
9. CONCLUSIONS.....	76
10. BIBLIOGRAFIA.....	78

DEFINICIONS UTILITZADES

1. DEFINICIONS UTILITZADES

1.1 Rinitis

La rinitis és la inflamació de la mucosa de les fosses nasals. En els treballs realitzats hem considerat que els subjectes presentaven rinitis quan la referien específicament amb aquest terme o com a al·lèrgia nasal.

1.2 Bronquitis Crònica (BC)

Hem definit la BC com la presència d'expectoració durant més de tres mesos a l'any i durant dos o més anys consecutius.

1.3 Asma bronquial

Hem considerat que podia establir-se un diagnòstic d'asma en els subjectes que havien referit algun atac d'asma en els dotze mesos previs i, en els subjectes que havien referit sibilants en els dotze mesos previs, quan han presentat el $FEV_1\% < 80\%$ i la prova broncodilatadora ha resultat positiva en les proves funcionals respiratòries (1). El diagnòstic d'Asma Ocupacional (AO) s'ha establert quan han aparegut símptomes (manca d'aire, tos amb o sense expectoració, sibilants, irritació nasal) durant l'exposició en el lloc de treball i s'ha objectivat una caiguda del $FEV_1 \geq 20\%$ del valor basal, en un mínim de dues determinacions consecutives durant la jornada laboral i amb una variabilitat $< 10\%$ en la jornada control, d'acord amb les recomanacions publicades (2,3).

1.4 Síndrome Tòxica per Pols Orgànica (STPO)

L'STPO s'ha definit en els qüestionaris utilitzats com l'aparició d'un quadre pseudogripal d'inici sobtat, amb dos o més dels següents símptomes: febre, calfreds, dolor muscular, debilitat, cefalea, tos, tibantor al pit o manca d'aire, que es produeix de dues a sis hores després d'una exposició a la pols.

1.5 Tabaquisme

S'ha considerat fumadora tota aquella persona que ha consumit 1 cigarreta/dia o 1 cigar/setmana durant els dotze mesos previs i exfumadora, aquella que ha abandonat el tabaquisme abans dels trenta dies previs.

1.6 Atòpia i sensibilització

Quan han estat realitzades proves cutànies d'al·lèrgia s'ha seguit la tècnica del *prick* segons les recomanacions de Pepys (4) utilitzant extractes comercials de 10 al·lèrgens comuns, de 9 al·lèrgens específics relacionats amb l'avicultura i de 6 al·lèrgens específics i de 4 fongs, per als treballadors d'hivernacles.

L'atòpia s'ha definit com la positivitat com a mínim a un dels al·lèrgens comuns testats.

La sensibilització a un o a més dels al·lèrgens específics s'ha definit per la positivitat de la reacció al o als al·lèrgens específics testats.

1.7 Funcionalisme respiratori: prova broncodilatadora i test de broncoprovocació en el lloc de treball

Quan s'ha realitzat una espirometria forçada s'ha seguit la metodologia recomanada per la SEPAR (5) i s'han expressat els valors obtinguts com a percentatge dels valors de referència de la població mediterrània (6).

S'ha definit una prova broncodilatadora positiva quan s'ha objectivat un increment del $FEV_1 > 12\%$.

S'ha definit un test de broncoprovocació en el lloc de treball com a positiu quan s'ha objectivat un descens del $FEV_1 \geq 20\%$ del valor basal en un mínim de dues determinacions consecutives durant la jornada laboral, amb una variabilitat $< 10\%$ en la jornada de control, d'acord amb les recomanacions publicades (2,3). Quan s'ha calculat el descens del FEV_1 durant la jornada laboral (FEV_1 inicial- FEV_1 final), s'ha expressat el resultat com a percentatge del valor inicial.

ANTECEDENTS HISTÒRICS

2. ANTECEDENTS HISTÒRICS

Tot i que desconeixem l'existència de malalties respiratòries a la Prehistòria i a l'Antiguitat, sí que podem especular sobre dues formes elementals i primitives de treball com són, d'una banda la caça i de l'altra, la recol·lecció i l'agricultura, com a originàries de patologies ocupacionals encara avui en plena vigència: la silicosi, eventualment derivada de la confecció d'armes de sílex, i les al·lèrgies al gra emmagatzemat.

Posteriorment, l'evolució progressiva de les societats, des del tribalisme fins al desenvolupament dels grans imperis, sempre requerí de dues activitats imprescindibles per al seu manteniment, potencialment causants de malalties respiratòries: en primer lloc l'obtenció d'aliments, ja sigui a partir de la terra o dels éssers vius, és a dir, a partir de l'agricultura o de la ramaderia; i en segon lloc, la producció d'armament, fonamentalment procedent de l'explotació minera. Plini el Vell (23-29 a. de C.) deixà constància en el seu llibre *De Rerum Naturum* (Història natural) dels perills que sotjaven els miners per la inhalació de fums i de vapors, la qual cosa feia considerar aquesta activitat com a indicada només per a esclaus i com a càstig per a criminals (7).

Precisament l'elevada mortalitat per patologies respiratòries derivades de l'activitat minera a les muntanyes de Bohèmia, va ser la que dugué a Georg Bauer (1494-1555), conegut pel seu nom llatí Agricola, a escriure el seu llibre *De Re Metallica* (8), publicat al cap d'un any de la seva mort, on tractava la tecnologia i els aspectes preventius de la mineria. Contemporani seu, Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1493-1541), metge suís que s'autoanomenava Philippus Aureolus Paracelsus, va ser el primer en descriure la malaltia pulmonar en els miners en el seu llibre *Von der Bergsucht*, publicat pòstumament el 1567 (9).

No obstant, tot i que hem de considerar Paracelsus i Agricola com els primers que van estudiar la salut dels treballadors, el seu interès es limità únicament a la mineria dins de les activitats professionals.

Fou Olaus Magnus (1490-1557), arquebisbe d'Uppsala, qui advertí, en el seu llibre *Historia de gentibus septentrionalibus* (10), publicat a Roma el 1555, sobre els riscos de la inhalació de la pols del gra, quan recomanava trillar amb vent favorable, donat que la pols fina del cereal provoca en el trillador una gran sequedat de boca i dificultat per respirar, fins al punt que el trillador corre el risc de “no provar o de menjar durant molt poc temps, el que havia trillat”.

Però és Bernardino Ramazzini (1633-1714), nascut a Carpi, al nord d'Itàlia i professor de Medicina a Mòdena i a Pàdua, el que és considerat el veritable pare de la medicina ocupacional. Mentre observava un treballador que netejava activament el pou negre de casa seva, s'adonà de les desagradables i insalubres circumstàncies en les quals treballava molta gent. En el seu clàssic llibre *De Morbis Artificum Diatriba* (11) introduí un concepte revolucionari a la medicina clínica: la recomanació que el metge preguntés sobre el tipus de feina del seu pacient. En el seu llibre hi podem trobar descripcions, per exemple, de dispnea i enverinament per metalls en els miners, de bronquitis amb probable hiperreactivitat bronquial per inhalació de fums, de fibrosi pulmonar en terrissaires, de silicosi en picapedrers o d'asma en treballadors exposats a gra o farina. En relació amb la malaltia respiratòria causada pel treball en contacte amb la pols del gra emmagatzemat en condicions humides, escrigué: “la gola, els pulmons i els ulls estan clarament en seriós perill; la gola està oprimida i resseca per la pols, els conductes pulmonars esdevenen coberts per una crosta generada per la pols, i el resultat és una tos seca i persistent; els ulls estan molt inflamats i plorosos, i quasi tothom que realitza un filtrat persistent del gra o el mesura està caquètic, té manca de respiració i rarament arriba a vell.”; una descripció del que avui en diríem probablement pneumonitis per hipersensibilitat

Malgrat aquesta primerenca identificació del risc del treball agrícola, no és fins al segle XX que aquest problema s'estudia i documenta detalladament. En general la investigació dels riscos de l'agricultura i la ramaderia sempre ha anat, ja des de l'inici com hem vist, per darrere de la investigació dels riscos de la mineria o d'altres indústries pesants.

Com que l'agricultura està íntimament lligada a la terra, hi ha hagut, des de sempre, una tendència a mitificar la imatge del pagès, tot atribuint-li una constitució saludable, que no es correspon desafortunadament amb la realitat de la vida rural. Dades àmpliament documentades confirmen la magnitud i severitat dels riscos, respiratoris i altres, derivats del treball de pagès, tot i ser la pagesia un col·lectiu amb menor prevalença de tabaquisme si es compara amb la de la població general (12).

Les malalties respiratòries relacionades amb l'agricultura constitueixen també un problema, en teoria prevenible, de salut pública, ja que a la Unió Europea 8.628 milions d'individus són agricultors i constitueixen un 4,9% de la població activa, percentatge que a l'Estat espanyol arriba fins al 8,1%, i correspon a 1.377 milions de subjectes (13).

TRASTORNS RESPIRATORIS DESCRITS EN L'ÀMBIT AGROPECUARI

3. TRASTORNS RESPIRATORIS DESCRITS EN L'ÀMBIT AGROPECUARI

3.1 Rinitis

Com ja hem dit abans, la rinitis és la inflamació de la mucosa de les fosses nasals. Tradicionalment es classifica en tres grups: 1) infecciosa, que sol ser de causa vírica, 2) al·lèrgica, i 3) altres rinitis, que inclou les vasomotores, les irritatives, les induïdes per fàrmacs i les primàries. La rinitis al·lèrgica es classifica a la vegada en estacional i perenne, segons la durada dels símptomes, i sovint se li incorpora un tercer subgrup, que és l'ocupacional (14). Recentment s'ha elaborat un document de consens, "Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma" (ARIA), que divideix la rinitis al·lèrgica de manera més senzilla, en dues grans categories: intermitent i persistent (15).

La rinitis al·lèrgica precedeix o es manifesta simultàniament amb l'asma al·lèrgica (16), i pot ser considerada com a factor de risc d'asma ocupacional induïda per agents d'alt pes molecular (17). Fins i tot s'ha suggerit que ambdós processos, la rinitis i l'asma al·lèrgica, formen part d'una mateixa entitat (18).

Clínicament es manifesta per obstrucció nasal acompanyada o no de rinorrea acuosa, juntament amb esternuts, conjuntivitis, llagimeig i, ocasionalment, irritació faríngia.

En l'entorn agrícola i ramader pot aparèixer tant la rinitis al·lèrgica, en la qual s'identifica un antigen específic causant de sensibilització, com la rinitis irritativa, en la qual no s'estableix una causa immunològica responsable de la clínica.

3.2 Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica (MPOC)

L'MPOC es caracteritza per l'obstrucció crònica i poc reversible al flux aeri. L'obstrucció és progressiva i s'associa amb una anormal resposta inflamatòria

dels pulmons a partícules nocives o gasos. El diagnòstic es fa per la presència de símptomes com tos, expectoració i dispnea en pacients amb història d'exposició als factors de risc de la malaltia, i caldrà confirmar-lo amb la realització d'una espirometria que mostri un $FEV_1 < 80\%$ del teòric i una relació $FEV_1/FVC < 70\%$ (19).

En el context de l'MPOC hem de considerar la bronquitis crònica que, clàssicament, es defineix clínicament per la presència d'expectoració durant més de tres mesos a l'any i durant dos o més anys consecutius. L'expectoració no ha d'estar produïda per causes conegudes com bronquièctasis o tuberculosi i, en general, s'acompanya de tos crònica (20).

També cal considerar l'emfisema pulmonar, que es defineix, en termes anatomopatològics, com l'engrandiment permanent dels espais aeris distals als bronquiolos terminals, amb destrucció de la paret alveolar i sense fibrosi manifesta (21).

Pel que fa a l'àmbit de l'agricultura i la ramaderia, la malaltia pulmonar obstructiva crònica ha estat associada amb diferents exposicions, incloent la manipulació de gra i el treball en edificis de confinament de bestiar (22).

3.3 Asma bronquial relacionada amb el treball

La "Global Initiative for Asthma" (GINA) defineix l'asma com una malaltia inflamatòria crònica de les vies aèries en la qual hi intervenen diverses cèl·lules i elements cel·lulars. La inflamació crònica produeix hiperreactivitat bronquial que genera episodis recurrents de sibilants, dispnea, tos i opressió toràcica. Aquests episodis s'associen normalment a obstrucció difusa i variable de les vies aèries sovint reversible, ja sigui espontàniament o amb tractament (23).

Pel que fa a l'asma relacionada amb el lloc de treball podem distingir dues situacions clíniques: l'asma ocupacional i l'asma agreujada pel treball.

L'asma ocupacional es defineix com una malaltia caracteritzada per la limitació variable al flux aeri i/o hiperreactivitat bronquial, produïdes per causes i condicions atribuïbles a un determinat ambient laboral i no a estímuls externs al lloc de treball (24).

L'asma agreujada pel treball és l'asma preexistent o de nova aparició, que no és causada inicialment per exposicions del lloc de treball, però que s'accentua per agents irritants o estímuls físics del medi laboral. No obstant, els subjectes amb asma preexistent poden desenvolupar sensibilització a un agent del lloc de treball o poden tenir un risc augmentat de desenvolupar sensibilització a determinades exposicions ocupacionals, com és el cas de les exposicions animals, i desenvolupar asma bronquial de tipus ocupacional.

El punt clau que defineix l'asma ocupacional és, per tant, la relació causal entre l'exposició laboral i el desenvolupament de l'asma.

En funció del fet que existeixi o no un període de latència entre l'exposició i l'aparició de símptomes, distingim dos tipus d'asma ocupacional: l'asma immunològica i l'asma no immunològica. L'asma ocupacional immunològica, de la qual se'n coneixen més de 200 agents causals (25), és la més freqüent i es desenvolupa després d'un període d'exposició que pot variar entre poques setmanes i diversos anys, i inclou totes les formes d'asma al·lèrgica, per bé que el mecanisme immunològic no ha estat encara identificat per alguns agents. L'asma ocupacional no immunològica es caracteritza per l'absència d'un període de latència i l'aparició immediatament després d'una única exposició a elevades concentracions de fums, productes químics o gasos irritants del lloc de treball. L'exemple més característic és la Síndrome de Disfunció Reactiva de la Via Aèria (SDRVA) (26), per al diagnòstic de la qual es requereixen: 1) absència documentada de malalties respiratòries prèvies; 2) començament dels símptomes després d'una única exposició ocasional o accidental; 3) exposició a concentracions molt elevades de gasos, fums o vapors irritants; 4) començament dels símptomes durant les 24 hores següents a l'exposició i persistència d'aquests al cap de tres mesos; 5) presència de simptomatologia

d'asma amb tos, sibilants i dispnea (síntomes *asthma-like*); 6) presència d'obstrucció de les vies aèries en les proves de funció respiratòria; 7) presència d'hiperreactivitat bronquial inespecífica; i 8) exclusió d'altres malalties pulmonars (2).

En una proposta recent de classificació de l'asma relacionada amb el treball (27) s'afegeixen síndromes que es classifiquen com a variants de les exposades anteriorment: la bronquitis eosinofílica, l'asma del *potroom* i la síndrome *asthma-like*. La bronquitis eosinofílica es caracteritza per eosinofília a l'esput amb absència d'obstrucció variable al flux aeri o d'hiperreactivitat bronquial inespecífica (28). L'asma del *potroom* es refereix a l'aparició de símptomes d'asma entre els treballadors de producció d'alumini a partir de l'alúmina, en un bany electrolític (*pot*), la qual cosa produiria símptomes d'asma juntament amb variacions del *peak flow* (29).

3.3.1 Síndrome *asthma-like*

L'exposició a diversos agents de l'entorn agrícola, com poden ser pols vegetals (gra, cotó i altres fibres tèxtils) i pols procedents d'edificis de confinament del bestiar, pot induir símptomes d'asma i també manifestacions sistèmiques que s'associen a un descens agut del flux espiratori, un increment transitori de l'hiperreactivitat bronquial inespecífica i inflamació de les vies aèries amb neutrofilia (30). És el que anomenem la síndrome *asthma-like* que, a diferència de l'asma, presenta simptomatologia sistèmica. La severitat dels símptomes disminueix típicament al llarg de la setmana laboral (tolerància), les variacions del flux espiratori durant la jornada de treball són menys pronunciades i la hiperreactivitat bronquial inespecífica no és important ni permanent.

Una entitat pròpia, que hem d'enquadrar dins de la síndrome *asthma-like*, és la bisinosi, malaltia crònica de les vies aèries que afecta els treballadors tèxtils exposats a la pols del cotó, del lli, del cànem i del jute. Es caracteritza per dispnea aguda, tos i sibilants als matins dels dilluns, després de passar el cap

de setmana allunyat del lloc de treball, amb disminució del símptomes durant la setmana de treball, malgrat l'exposició contínua. McKerrow va ser el primer en demostrar l'obstrucció bronquial aguda durant la jornada de treball en alguns treballadors amb símptomes de bisinosi (31).

3.4 Síndrome Tòxica per Pols Orgànica (STPO)

L'STPO es podria definir com un procés febril que segueix a l'exposició massiva a la pols orgànica en individus que no tenen evidència d'alveolitis al·lèrgica extrínseca (32). És un terme de encunyament recent que s'ha utilitzat per descriure, com hem dit, un quadre febril d'etiologia no infecciosa, que es presenta de 4 a 8 hores després de l'exposició massiva a la pols orgànica procedent generalment de la neteja de graners, de la descàrrega de sitges o de la neteja de corts de porcs, i que s'acompanya de calfreds, malestar general, miàlgies, tos seca, dispnea, cefalea i nàusees en individus sense antecedents d'hipersensibilitat (33). S'han utilitzat diversos sinònims per aquesta síndrome, com febre del gra, malaltia dels treballadors de sitges, "pulmó del granger precipina-negatiu", micotoxicosi pulmonar, alveolitis tòxica, però, finalment, en successives conferències de consens dutes a terme en la dècada del 1980 (34,35,36), es va acordar el terme "Síndrome Tòxica per Pols Orgànica".

La resposta inflamatòria local que s'observa en l'STPO es produeix amb absència d'una sensibilització prèvia (37). Els agents més ben documentats pel que fa a la patogènia de l'STPO són les endotoxines, lipopolisacàrids procedents de la membrana externa dels bacteris gram negatius, però no es poden excloure altres agents com les micotoxines, el complement, les protodines segregades pels bacteris gram positius i gram negatius, els pèptids procedents de les *Pseudomonas*, les proteïnes del xoc de calor i els superantígens (22).

3.5 Pneumonitis per Hipersensibilitat (PH)

El concepte de pneumonitis per hipersensibilitat o alveolitis al·lèrgica extrínseca, com també es coneix aquesta malaltia, engloba un conjunt d'entitats mediades immunològicament, causades per la inhalació repetida d'antígens que, en individus susceptibles, desencadena una reacció inflamatòria que provoca un quadre de pneumonitis granulomatosa. En alguns pacients, aquesta afectació pulmonar, si persisteix l'exposició, eventualment pot progressar a fibrosi o a malaltia pulmonar obstructiva crònica. En la forma aguda, es manifesta per un quadre febril amb tos, opressió toràcica i dispnea, en persones prèviament sensibilitzades als antígens desencadenants (38). En l'actualitat existeix una gran varietat de substàncies antigèniques causants de pneumonitis per hipersensibilitat, des de proteïnes animals, bacteris o fongs fins molècules inorgàniques com els isocianats (39).

La pneumonitis per hipersensibilitat del granger està causada per pols orgànica procedent de fongs de l'entorn agrícola, els *Thermoactinomyces*, que es troben en el fenc florit, la palla o la pols del gra. El terme "pulmó del granger", com també se la coneix, va ésser usat per primer cop per Campbell, el 1932 per descriure un quadre febril després de l'exposició al fenc (40), i des dels treballs de Pepys *et al.* s'assumeix que el "pulmó del granger" està causat per un procés al·lèrgic, normalment enfront d'un bacteri que actualment es coneix com *Saccharopolyspora rectivirgula* (41,42). No hi ha uns criteris diagnòstics fermament establerts per a diagnosticar la pneumonitis per hipersensibilitat i en aquest sentit s'han publicat diverses recomanacions (43,44) basades en dades clíniques i de laboratori amb presència d'una exposició prèvia. Els criteris excloents, sense els quals el diagnòstic no es pot fer, són: 1) antecedents d'exposició prèvia, 2) dispnea d'esforç, 3) estertors crepitants inspiratoris i 4) alveolitis limfocitària en la rentada broncoalveolar. Els criteris coadjuvants inclouen: 1) episodis febrils recurrents, 2) infiltrats pulmonars en la radiografia de tòrax, 3) disminució de la DLCO, 4) precipitines positives als antígens exposicionals, 5) presència de granulomes en la biòpsia pulmonar (normalment

no necessària) i 6) millora en evitar la font d'exposició. Amb dos o més dels criteris coadjuvants no es requereix la rentada broncoalveolar (22).

3.6 Afectació pulmonar per exposició a gasos tòxics de l'entorn agropecuari

La producció de gasos nocius durant el procés d'emmagatzemament del farratge en sitges es va documentar el 1879 (45). L'afectació pulmonar produïda per l'exposició a òxids de nitrogen, diòxid de carboni i altres gasos generats durant l'emmagatzemament de farratge en sitges és un fenomen conegut des de fa més de 80 anys. Més recentment, s'ha demostrat que altres tipus de gasos procedents de fertilitzants, en especial els que provenen de pous negres, són perillosos per als agricultors i ramaders (46). Depenent de la solubilitat dels gasos, de la seva concentració i de la durada de l'exposició, se'n poden derivar diverses alteracions clíniques que afecten el tracte respiratori des de les vies altes fins als alvèols. Tot i les diferents formes de presentació, el seu tret comú és l'afectació de les vies aèries.

Les sitges són dipòsits on s'emmagatzemen diferents tipus de farratge i on s'hi produeix la fermentació en condicions anaeròbiques, de manera que s'assoleix un pH baix a causa de la producció d'àcids orgànics, els quals limiten el creixement bacterià. Això permet allargar el temps d'emmagatzemament de l'ensitjat sense que es deteriori. En el procés de fermentació s'alliberen gran quantitat de gasos i vapors, inclosos amines, amoníac, diòxid de carboni, vapors d'àcids orgànics (acètic i butíric predominantment) i òxids de nitrogen. De tots aquests, l'òxid de nitrogen i el diòxid de carboni són els que hi predominen i tendeixen a acumular-se a la superfície de l'ensitjat desplaçant l'oxigen amunt, sovint fora de la zona de respiració del treballador, cosa que li pot causar la mort en pocs minuts. Exposicions a concentracions més baixes poden desenvolupar bronquiolitis obliterant a llarg termini. Aquest quadre es coneix com "malaltia dels omplidors de sitges" (47).

Igualment de perillosa és, com hem dit, l'exposició als gasos que es produeixen en els pous negres o dipòsits on s'emmagatzema la femta líquida del bestiar, principalment en granges de porcs i de vacum, per tal d'utilitzar-se com a fertilitzants. Els gasos que es generen són: amoníac, metà, monòxid i diòxid de carboni i, sobretot, sulfur d'hidrogen (46). Tant el diòxid de carboni com el sulfur d'hidrogen són més pesants que l'aire i s'acumulen a la superfície de la femta del pou negre, i són inhalats fàcilment pel treballador quan s'agita el contingut del pou negre (48). El sulfur d'hidrogen és un irritant i un potent inhibidor de la citocromoxidasa i, depenent de la concentració, pot causar lesions que van des de la irritació de les membranes i bronquiolitis fins a l'edema pulmonar. A elevades concentracions pot causar asfíxia per inhibició de la citocromoxidasa, amb efectes similars als produïts pel cianur.

L'anhídrid amònic o amoníac s'allibera per acció dels bacteris de l'orina i de la femta que es troben en el terra dels edificis de confinament del bestiar (49), però el seu ús habitual és com a fertilitzant. És altament hidrosoluble i la seva inhalació causa cremades severes i edema laringi. En el pulmó pot produir bronquiolitis obliterant i síndrome de disfunció reactiva de la via aèria (50).

L'ENTORN AGROPECUARI

4. L'ENTORN AGROPECUARI

L'entorn agropecuari és divers. Varia en relació amb els diferents conreus, els tipus de bestiar que es crien, els usos i pràctiques de cada explotació i la climatologia. Les condicions climàtiques humides i fredes s'associen a la cria de bestiar en edificis tancats, que pot ser que no estiguin ben ventilats. La contaminació bacteriana i fúngica del farratge, de la palla dels estables i del gra dels cereals és freqüent en zones d'elevada pluviositat. Les explotacions agropecuàries modernes utilitzen gran quantitat de productes químics com a fertilitzants o com a pesticides. Tots aquests factors col·loquen als treballadors en risc d'afectació per malalties respiratòries.

Tot i que les grans explotacions mecanitzades s'associen a menys malalties respiratòries (51), la simptomatologia respiratòria en els agricultors ha estat associada amb l'exposició a una àmplia varietat d'agents etiològics prou coneguts que són presents en el medi agrícola: pòl·lens, pols de gra, fongs, àcars, glucans, endotoxines, ozó i pesticides (52-56). D'altra banda, la pràctica creixent de producció de bestiar a gran escala, amb la cria intensiva de porcs i de pollastres en edificis de confinament, ha estat associada també amb una elevada prevalença de malalties respiratòries (57,58). En aquestes instal·lacions, s'hi poden produir exposicions a nivells elevats de pols orgànica (aeroal·lèrgens, endotoxines, àcars) i d'agents químics, inclosos desinfectants i amoníac (59). Aquestes substàncies poden causar rinitis, tant al·lèrgica com no al·lèrgica (60) o síndrome tòxica per pols orgànica (32), i poden induir bronquitis crònica, asma o síndrome *asthma-like* (61-63).

Els agricultors i ramaders formen un col·lectiu poc homogeni a l'hora d'avaluar el seu nivell de salut. Pel fet que sovint viuen a la pròpia granja, l'exposició diària als agents ocupacionals és normalment més perllongada que en altres ocupacions. En les explotacions familiars, tradicionalment hi treballen també nens i ancians convivents, a més dels propietaris i dels treballadors temporers. Els patrons d'exposició laboral poden variar al llarg de l'any en funció dels cicles de producció, tant agrícoles com ramaders. Finalment, l'exposició dels

agricultors i ramaders que treballen en ocupacions similars pot variar entre diferents països per les diferències climàtiques o per les pràctiques professionals diferents. Això fa que la prevalença de simptomatologia respiratòria obstructiva en el treballador agrícola i/o ramader hagi mostrat un ampli rang de variació en diversos estudis que han examinat poblacions d'àrees geogràfiques diverses amb explotacions agrícoles o ramaderes de característiques diferents (22,64).

4.1 Principals agents causatius que afecten la salut respiratòria en el medi agropecuari: endotoxines, àcars, pòl·lens i fongs

4.1.1 La pols orgànica

En medicina ocupacional, quan estudiem l'entorn agrícola i ramader, utilitzem el terme "pols orgànica" per referir-nos al conjunt de substàncies d'origen biològic que podem trobar en forma de partícules, sedimentades o en suspensió, a l'aire ambient. La pols orgànica és l'exposició més habitual en la feina agrícola i ramadera, i la seva composició pot variar àmpliament tant des del punt de vista qualitatiu com quantitatiu, segons quins siguin els tipus d'ocupació, les diferents instal·lacions i els períodes estacionals o de cria del bestiar, i s'han documentat concentracions de pols total en l'aire ambient de 4-10 mg/m³, com les més habituals en la majoria d'exposicions agrícoles i ramaderes (22), essent, típicament, la fracció respirable entre un 5% i un 10% de la pols total.

4.1.2 Les endotoxines

Les endotoxines són complexos proteínics lipopolisacàrids que formen part de la membrana externa dels bacteris gram negatius. Es troben a la paret cel·lular i generalment són alliberades en el procés de lisi cel·lular.

Els lipopolisacàrids són les molècules responsables de la majoria de les propietats biològiques de les endotoxines bacterianes. Són macromolècules que han estat identificades en grups de bacteris gram negatius, tan distants des del punt de vista taxonòmic com poden ser les famílies *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonadaceae* i *Rhodospirillaceae*; no s'han identificat, però, ni en fongs, ni en micobacteris ni en bacteris gram positius.

Les endotoxines, juntament amb els glucans i les micotoxines, són substàncies derivades de la contaminació bacteriana i fúngica, i constitueixen un dels principals components tòxics de la pols orgànica. Es poden identificar, principalment, a la femta del bestiar i a les substàncies vegetals contaminades per bacteris. Així doncs, les principals fonts d'exposició les podrem trobar en explotacions ramaderes i en edificis de confinament del bestiar (58,65), en escorxadors de pollastres (66), en les indústries processadores de patates (67), en les indústries del cotó (68), en els elevadors de gra (69,70) o en les fàbriques de pinsos (71).

Les endotoxines constitueixen un important factor etiològic pel que fa a les malalties induïdes per l'exposició a la pols orgànica, i s'han demostrat alteracions sistèmiques com febre, calfreds, artràlgies, símptomes pseudogripals, tos seca, opressió toràcica, dispnea i leucitosi, així com alteracions funcionals respiratòries agudes, en relació amb seva administració inhalada o endovenosa (72,73), i es recomanen uns nivells ambientals inferiors a 200 ng/m³ per prevenir l'STPO, inferiors a 10 ng/m³ per prevenir la inflamació de les vies aèries i inferiors a 100 ng/m³ per prevenir els efectes sistèmics (74). Un dels avenços més novedosos en relació amb les endotoxines i el seu potencial patogènic en l'ésser humà ha estat la caracterització de les relacions existents entre el sistema immunològic innat i els mecanismes pels quals les endotoxines i els glucans interaccionen amb les cèl·lules (75). En aquest sentit s'han identificat els anomenats receptors de la família *Toll-like*, com a receptors específics per als components dels microorganismes patògens, com són els lipopolisacàrids, els peptidoglucans, l'àcid lipoteicoic, els lipopèptids, els lipoarabinòmans i l'ADN bacterià. Les variacions genètiques en els receptors

Toll-like influencien la resposta dels éssers humans a la inhalació de les endotoxines, de tal manera que alguns individus podrien ser més susceptibles que altres a l'exposició a la pols orgànica (76).

4.1.3 Els àcars, pòl·lens i fongs com a agents sensibilitzants en els agricultors i ramaders

La feina d'agricultor i/o de ramader implica l'exposició a diversos al·lèrgens en considerables quantitats. Podem considerar l'al·lèrgia com la reacció d'hipersensibilitat que es produeix per la sensibilització a un component o agent específic, que anomenem al·lergen. En principi, qualsevol macromolècula d'origen no humà, ja sigui animal, vegetal o microbiològic, pot desenvolupar una reacció al·lèrgica del tipus I, és a dir, mediada per immunoglobulines IgE específiques, en subjectes prèviament sensibilitzats. La pols orgànica que trobem a l'entorn agropecuari pot contenir al·lèrgens que no són específics del treball en l'agricultura i/o ramaderia, i que coneixem com al·lèrgens comuns, com els àcars de la pols domèstica, els pòl·lens de plantes i arbres o els epitelis de gos o de gat. N'hi ha d'altres que s'associen més específicament a l'exposició agrícola i/o ramadera i que es poden considerar com a potencials al·lèrgens ocupacionals, com són les proteïnes derivades dels animals domèstics com les vaques, els porcs o l'aviram, o de plantes i vegetals com el gra o la soja i les flors i plantes ornamentals.

Els àcars d'emmagatzemament són els agents causants de reaccions al·lèrgiques associades amb l'agricultura més ben estudiats. Igual que els àcars de la pols domèstica, creixen en ambients florits, humids i càlids (77). La rellevància patogènica de l'exposició als àcars d'emmagatzemament en els treballadors de l'agricultura i la ramaderia va ser evidenciada per primer cop per Ingram *et al.* (78), que observaren una elevada prevalença de sensibilització en els grangers escocesos amb símptomes d'al·lèrgia respiratòria "als graners", que confirmaren mitjançant testos de broncoprovocació específica als àcars d'emmagatzemament. Posteriorment, diversos estudis han detectat prevalences elevades de sensibilització als àcars d'emmagatzemament.

Cuthbert *et al.*, van detectar una prevalença d'IgE específiques als àcars d'emmagatzemament del 17% (79), i Blainey *et al.*, prevalences de sensibilització d'entre el 59% i el 9%, depenent dels símptomes respiratoris (80), ambdós estudis realitzats també a treballadors de granges escoceses. Dos estudis duts a terme en ramaders de bestiar vacum a Escandinàvia, un de van Hage-Hamsten (81) fet a 440 treballadors i un altre de Kronquist (82), fet a 461 treballadors, detectaren prevalences de sensibilització als àcars d'emmagatzemament menys elevades, del 6,8% i del 6,6% per a *Lepidoglyphus destructor*, del 4,4% i del 6,2% per a *Tyrophagus putrescentiae* i del 3,9% i del 6,2% per a *Acarus siro*, respectivament. En concordança amb aquests estudis, Iversen *et al.*, en un treball (83) realitzat a 127 criadors de porcs i 60 de vacum, detectaren una prevalença de sensibilització més elevada als àcars que als epitelis d'animals, als pòl·lens i als fongs. Contrastant amb aquests treballs, un estudi finlandès (84) realitzat a 127 criadors de vacum, detectà en els grangers prevalences de sensibilització més elevades a epiteli de vaca i a fongs que a àcars d'emmagatzemament.

A diferència dels àcars d'emmagatzemament, el *Tetranychus urticae* conegut habitualment com "l'aranya roja", és un àcar fitòfag que viu a l'exterior; parasita arbres fruiters, plantes herbàcies i cultius d'hivernacle. Té una distribució ubiqua i ha estat considerat causa d'asma ocupacional en diversos estudis (85-89). La sensibilització al *Tetranychus urticae* ha estat avaluada per Delgado *et al.* (85) en 24 cultivadors de clavells d'hivernacles que presentaven simptomatologia al·lèrgica, 16 dels quals (66%) tenien proves cutànies positives a *Tetranychus urticae*. Tots menys un presentaven clínica d'asma bronquial, i s'obtingué un test de broncoprovocació específica a l'extracte de *Tetranychus urticae* positiu, en 12 subjectes dels 13 realitzats. Altres estudis (90) han trobat prevalences de sensibilització més elevades, del 78%, en una població de 48 treballadors prèviament diagnosticats de "malaltia ocupacional d'origen indeterminat"; o més baixes, com la de Navarro *et al.*, que observen un percentatge de proves cutànies positives a *Tetranychus urticae* del 25%, en una mostra de 246 treballadors d'hivernacle, que es correlacionava significativament amb el temps d'exposició a l'àcar (91). Els àcars depredadors,

Phytoseiulus persimilis i *Hypoaspis miles*, utilitzats com a pesticides biològics per al control de l'aranya roja, també han mostrat capacitat de sensibilització en un estudi recent realitzat amb 31 mostres de sang de treballadors d'hivernacle, dels quals 10 (32%) tenien anticossos IgE a *Phytoseiulus persimilis* i 16 (52%) a *Hypoaspis miles*. La rellevància clínica d'aquesta sensibilització necessitarà, no obstant, estudis ulteriors (92).

Les proteïnes d'origen animal poden ser al·lèrgens molt importants, com ho demostra l'elevada prevalença en la població general de reaccions al·lèrgiques del tipus I enfront dels epitelis de gat, gos, hámsters, etc. Igualment, s'ha comprovat un elevat risc d'al·lèrgia ocupacional en els treballadors que manipulen animals de laboratori (93). Els al·lèrgens poden procedir del pèl, de la pell, de partícules fecals o de qualsevol altre tipus de component de la pols orgànica i es poden originar en els epitelis o en els fluids o secrecions corporals com la saliva, el plasma o l'orina. Els treballadors de la ramaderia poden estar exposats a nivells significatius de proteïnes al·lèrgògenes procedents de l'aviram, del bestiar vacum o del porcí i en aquest sentit s'han publicat diversos casos d'al·lèrgies específiques, però són escassos els estudis poblacionals publicats sobre prevalences de sensibilització i/o simptomatologia al·lèrgica al bestiar en els agricultors i/o ramaders (94,95).

Pel que fa a la sensibilització a les plantes, encara que els agricultors, igual que els altres habitants de zones rurals, estiguin probablement exposats a nivells més elevats de pòl·lens d'arbres, d'herbes i de plantes, la prevalença de pol·linosi no és més elevada, i fins i tot, és més baixa que en les poblacions urbanes, igual que succeeix amb altres tipus d'atòpia (95,96). Els pòl·lens del gra i dels cereals rarament han estat considerats al·lèrgens d'importància, però en alguns casos, com el de les proteïnes de la farina de blat (97), han mostrat la seva condició d'aeroal·lèrgens, igual que les proteïnes de soia, responsables de les epidèmies d'asma de Barcelona dels anys vuitanta (98). El mateix podriem dir pel que fa a les flors i a les plantes ornamentals, responsables esporàdiques de reaccions al·lèrgiques. De la seva importància com a potencials fonts de sensibilització en els agricultors, en parlem més endavant.

L'exposició als fongs pot ser molt elevada en els agricultors. No obstant, la prevalença de sensibilització als fongs és baixa en els grangers, i no més elevada que en la població urbana. No sembla, per tant, que l'exposició als fongs pugui ser una important causa de simptomatologia derivada d'una reacció al·lèrgica dels tipus I en els agricultors i ramaders. La seva importància vindria donada més en relació amb reaccions d'hipersensibilitat del tipus III, responsables de patologies com el "pulmó del granger" (41,42), o també com a productors de micotoxines, biomolècules tòxiques per a l'home i el bestiar, el paper de les quals, en la patologia humana, encara no està ben establert (99), però que s'han associat amb la patogènia de l'STPO (100).

4.2 La bronquitis crònica en els agricultors i ramaders

En un estudi internacional recent (101) que avaluava la relació entre exposició ocupacional, bronquitis crònica i funció respiratòria, en 13.253 subjectes de la població general de 20 a 44 anys, de 14 països industrialitzats, la feina d'agricultor apareixia com el principal factor de risc, significativament elevat de bronquitis crònica, tant per a fumadors (OR 2,5 IC95% 1,4-4,4) com per a no fumadors (OR 2,6 IC95% 1,2-5,8). La prevalença de bronquitis crònica en els agricultors i ramaders varia dins d'un ampli rang, que pot anar des del 2%, que s'observa en dones no fumadores que treballen amb gra en un estudi canadenc (102), fins al 32% en un estudi danès d'Iversen *et al.*, en criadors de porcs (61). En aquest darrer estudi, Iversen *et al.*, en una mostra representativa de 1.685 agricultors i ramaders de Dinamarca, troben una prevalença global de bronquitis crònica del 23,6%, del 17,9% en el grup d'edat de 31-50 anys i del 33% en el grup d'edat de 51-70 anys. La prevalença més elevada es trobà en els productors de porcs (32,0%), i fou més baixa en els productors de vacum (17,5%) i en els que no crien bestiar (18,6%). A l'anàlisi multivariada, un cop fets els ajustaments per edat i tabaquisme, la feina amb porcs apareix com a factor de risc significatiu (OR 1,53 IC95% 1,10-2,13) de bronquitis crònica. Estudis fets a treballadors d'edificis de confinament de porcs, també han mostrat prevalences de bronquitis crònica més elevades (17,5%) quan han

estat comparades amb les dels grups control (11,6%) (103), i s'ha observat una relació dosi-resposta entre el nombre d'hores treballades dins de l'edifici de confinament i l'aparició de símptomes. Una relació dosi-resposta, entre el nombre d'hores a l'interior dels edificis de confinament de porcs i d'aviram i l'aparició de tos i expectoració, l'observaren igualment Radon *et al.* (104), a l'EESRAR; en aquest estudi trobaren una prevalença global d'expectoració crònica del 16,8% (IC95%15,8-17,8), significativament més elevada en els treballadors amb bestiar del grup d'edat de 20-44 anys (9,4%)(IC 95% 8,3-10,5), quan la comparaven amb la de la població general europea l'ECRHS (7,7%)(IC95% 6,5-8,5). Danuser *et al.* (105), en un estudi fet a 904 participants seleccionats aleatòriament, trobaren una prevalença de bronquitis crònica del 16%, que s'incrementava significativament amb l'edat. Apareixien com a factors de risc l'activitat agrícola (OR 2,32, IC95% 1,03-5,23), l'edat superior a 60 anys (OR 1,60, IC95% 1,43-4,00), el tabaquisme (OR 1,60, IC95% 1,43-2,48) i la permanència superior a 4 hores/dia en els edificis de confinament del bestiar (OR 2,61, IC95% 1.01-6,76). En els no fumadors, la prevalença de bronquitis crònica era significativament més elevada en els agricultors i ramaders (12,0%) que en la població general (6,8%) (OR 1,89, IC95% 1,32-2,95).

Diversos estudis realitzats a França per Dalphin *et al.* han valorat l'exposició a bestiar vacum i la presència de simptomatologia respiratòria. Dalphin *et al.* van trobar una prevalença de bronquitis crònica significativament més elevada en un grup de 250 treballadors exposats (12%) que en els 250 del grup control (6%), especialment en els individus majors de 40 anys i en els no fumadors (106). En un estudi posterior realitzat a la mateixa mostra de població (107) la prevalença de bronquitis crònica fou de 6,4% en el grup de 265 treballadors del bestiar vacum, comparat amb el 0,7% en els 149 subjectes del grup control de no exposats (OR 11,8, IC95% 1,4-97,1). En estratificar els símptomes segons tabaquisme, en dues categories (no fumadors i fumadors), en els subjectes exposats i en els no exposats, s'observava que la prevalença de símptomes de bronquitis crònica s'incrementava proporcionalment des del grup control de no fumadors fins al grup d'exposats fumadors, que la prevalença d'aquests símptomes era més elevada en els no fumadors exposats que en els fumadors

no exposats i, finalment, que l'efecte del tabaquisme era més pronunciat en el grup de subjectes exposats, tot suggerint un efecte additiu o multiplicatiu del tabaquisme i de l'exposició al bestiar vacuum, que només mostrà significació estadística per al símptoma de tos crònica.

Hi ha relativament pocs treballs sobre la salut respiratòria dels treballadors amb aviram. No obstant, s'han observat prevalences incrementades de simptomatologia respiratòria en relació amb el treball amb l'aviram en diferents estudis (104,105,108,109). Morris *et al.*, van avaluar les conseqüències respiratòries del treball en unitats de confinament d'aviram en un estudi transversal sobre símptomes respiratoris i funció pulmonar fet a 59 manipuladors de pollastres, i detectaren un increment significatiu de la prevalença d'expectoració crònica (39%) i de sibilàncies cròniques (27,1%) quan eren comparats amb el grup de treballadors no exposats (66). Aquestes dades són coincidents amb les d'altres estudis que han detectat prevalences de bronquitis crònica del 26,3% en processadors d'aliments per a l'aviram (110), i del 35% en criadors d'aus productores d'ous (111).

Pel que fa a les exposicions agrícoles, la major part d'estudis s'han dut a terme en manipuladors de gra, i els símptomes derivats de l'exposició a la pols del gra han estat clarament descrits (70,112). En un estudi canadenc (102), realitzat a 1.633 subjectes, es va avaluar l'efecte del tabaquisme i l'exposició a la pols del gra. En els homes, la prevalença de bronquitis crònica en fumadors i en no fumadors va ser la mateixa, tant en els treballadors exposats a la pols del gra com en els no exposats. En les dones no fumadores s'observà la mateixa prevalença que en els homes, tant en les treballadores exposades a la pols del gra (2,0%) com en les no exposades (2,1%), però en les dones fumadores s'observà una diferència significativa en la prevalença entre les dones exposades al gra (13,2%) i les no exposades (5,9%) (OR3,55, IC95%1,06-11,30), la qual cosa suggereix un efecte interactiu pel que fa a la bronquitis crònica entre l'exposició a la pols del gra i el tabaquisme en les dones. No obstant, altres estudis (113) no han trobat cap interacció entre l'exposició a la pols del gra i el tabaquisme i només han observat un increment significatiu dels símptomes respiratoris en relació amb el tabac. En

altres tipus de conreus, com són els cítrics, la vinya i els tomàquets, Gamsky *et al.* trobaren una prevalença relativament baixa de tos crònica (1,6%) i d'expectoració crònica (5,1%), que interpreten per l'efecte del "treballador sa" o autoselecció basada en la salut (114). En un dels escassos treballs epidemiològics realitzats a treballadors d'hivernacles, Zuskin *et al.*, estudien 167 homes i dones treballadors d'hivernacles, que comparen amb un grup control de treballadors administratius, i troben un increment no significatiu de bronquitis crònica, tant en les dones (10,4%) com en els homes (18,8%) treballadors d'hivernacle en comparar-los amb les treballadores (3,9%) i treballadors (16,7%) no exposats (115).

4.3 L'asma bronquial en els agricultors i ramaders

L'European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) fou un estudi multicèntric sobre la prevalença, els factors determinants i el tractament de l'asma, realitzat en 48 centres de diversos països predominantment de l'Europa occidental, juntament amb els Estats Units, Austràlia i Nova Zelanda, en els quals es distribuï un qüestionari amb preguntes relatives a la prevalença de símptomes d'asma en els darrers dotze mesos a una mostra de població de 20 a 44 anys, i s'obtingué un índex de resposta del 78%. Aquest estudi confirmà l'àmplia variació en la prevalença de l'asma entre els diversos països, i mostrava variacions entre els centres de diferents països que utilitzen una mateixa llengua i entre diversos centres del mateix país que comparteixen la mateixa llengua. En termes generals, les prevalences observades de tots els símptomes foren més baixes en els països de l'Europa continental i més elevades al Regne Unit, a Irlanda, a Nova Zelanda, a Austràlia i als Estats Units (116). Posteriorment, Kogevinas *et al.*, van analitzar quines ocupacions s'associaven amb l'asma, en un estudi multicèntric que recollia dades de 26 àrees seleccionades, corresponents a deu països de la Comunitat Europea, juntament amb Nova Zelanda i els Estats Units. En base a una població de 15.636 subjectes entre els 20 i els 44 anys, i utilitzant com a referència una mostra de població administrativa, el risc més elevat de patir asma – que es

definia per hiperreactivitat bronquial a la metacolina, a més de símptomes d'asma manifestats i consum de medicaments – corresponia als treballadors agrícoles i/o ramaders (OR 2,62, IC95% 1,29-5,35), amb un increment del risc d'asma amb relació a l'increment de l'exposició a la pols, tant orgànica com inorgànica, als gasos i als fums. La prevalença d'asma atribuïda a l'ocupació entre els adults joves era del 5-10%, la qual cosa implica que, per una prevalença mitjana d'asma de al voltant del 5%, l'ocupació és la causa del 0,2-0,5% de casos prevalents d'asma o la causa de l'exacerbació de la malaltia (117). Fishwick *et al.*, en un estudi fet a 1.609 treballadors agrícoles i ramaders, i basat en la segona fase de l'ECRHS a Nova Zelanda, van detectar un increment significatiu del risc d'asma, definida com a presència de sibilants (OR 4,27 IC95% 1,28-14,29), i també el trobaren de presència de sibilants juntament amb hiperreactivitat bronquial (OR 4,16, IC95% 1,33-13,1) (118). Aquestes observacions concorden amb les de Provencher *et al.* (119), que observaren que un 10% dels casos d'asma bronquial que apareixien en el registre de malalties respiratòries de causa ocupacional del Québec estaven causades pel contacte laboral amb animals de granja o de laboratori, o en explotacions piscícoles, o també amb les d'Iversen *et al.* en l'estudi esmentat anteriorment, fet a 1.685 grangers de Dinamarca (61), en el qual observaren una prevalença d'asma del 7,7%. Altres treballs, com el de Danuser *et al.* (105), troben prevalences més elevades, del 18,3%, en 904 grangers de Suïssa, sense que s'observi, no obstant, una diferència significativa en la prevalença d'atacs d'asma entre els grangers (2,1%) i la població general (3,1%). En un estudi, també realitzat a Nova Zelanda a 1.706 grangers, la prevalença global d'asma en un període de 12 mesos era del 11,8%, menor, però, que la prevalença observada en la població general (15%) (120). En conjunt, doncs, sembla ser que la prevalença d'asma és més elevada en el col·lectiu d'agricultors i ramaders que en la població general. No obstant, i en contrast amb aquestes dades, en els criadors de bestiar que participaren en l'Estudi Europeu de Salut Respiratòria en els Agricultors i Ramaders (EESRAR), les prevalences globals d'asma (3%) i de rinitis (12%) foren baixes, i en comparar els ramaders del grup d'edat de 20-44 anys amb el mateix grup d'edat de la població general de l'European Community Respiratory Health Survey

(ECRHS), s'observà que les prevalences d'asma i de rinitis dels ramaders eren del 1% i del 14% respectivament, i resultaven molt inferiors a les observades en la població general de la mateixa zona geogràfica, un 3% de la qual patia asma i un 21% rinitis, essent la diferència estadísticament significativa ($p=0,001$) (104).

La denominada autoselecció de la població basada en la salut, o efecte del “treballador sa”, pot ser una explicació de la menor prevalença de simptomatologia respiratòria obstructiva observada en alguns grups de treballadors de l'agricultura i la ramaderia. Aquest és un terme que fa referència al fet que alguns treballadors que desenvolupen simptomatologia respiratòria obstructiva en el seu àmbit laboral, tendeixin a canviar d'ocupació, de manera que els treballadors que romanen en el mateix tipus de feina són els “sans”, la qual cosa s'ha de tenir en compte com a eventual causa de biaix en les anàlisis estadístiques; diversos estudis l'han constatat en diferents exposicions (121-123). Una altra possible explicació de la baixa prevalença d'asma bronquial en la població rural que treballa en l'agricultura i la ramaderia és l'existència d'hàbits higienicodietètics propis de les famílies que treballen en aquest àmbit, que poden implicar un patró específic d'exposició als microorganismes, al·lèrgens animals o vegetals, propis d'aquest entorn ja des de la infància. En els darrers anys s'han publicat diversos estudis que analitzen la relació entre la baixa prevalença de sensibilització i de malalties al·lèrgiques i el fet d'haver-se criat en una granja, principalment en els nens (124,125), però també en els adolescents (126) i en els adults (127). La raó d'aquest efecte protector de la sensibilització i de l'asma per haver-se criat en una granja no és clara, però s'ha suggerit que l'exposició en la primera infància a substàncies immunomoduladores com els bacteris, o els components de la paret bacteriana com les endotoxines, pot ésser de gran importància. Els bacteris, tant gram positius com gram negatius, juntament amb les endotoxines es troben en elevades concentracions en els estables i en els edificis de confinament de bestiar (128), i diversos estudis han posat de manifest l'estreta relació entre l'exposició a l'aviram i al bestiar en general i el risc reduït de sensibilització en els individus criats en una granja (129,130). Aquestes observacions, que

coincideixen a suggerir que l'exposició inicial del nen a una elevada càrrega de microorganismes a la granja disminueix la prevalença d'asma bronquial i d'atòpia en edats posteriors de la vida, concorden amb la "hipòtesi higienista" de la gènesi de l'asma bronquial, segons la qual viure en un ambient en el qual la probabilitat d'infecció, fonamentalment viral, en els primers anys de la vida sigui elevada, afavoreix una resposta immunològica protectora que determinarà una baixa freqüència d'asma i d'atòpia en la vida adulta (131,132).

El treball en edificis de confinament de porcs comporta l'exposició a elevats nivells de pols i de gasos irritants, de microorganismes i d'antígens (57,58) potencialment causants de simptomatologia respiratòria. No obstant, alguns estudis han observat, en aquests treballadors, prevalences elevades únicament de bronquitis crònica, però no d'asma (122), fet que interpreten per efecte de l'autoselecció basada en la salut. Iversen *et al.* (61), van trobar una prevalença més elevada d'asma en els subjectes que treballaven amb porcs (10,9%), sense apreciar-se, però, una diferència significativa ni amb els grangers no criadors d'animals (7,5%), ni amb els criadors simultanis de bestiar porcí i de vacum (6,4%), ni amb els de vacum únicament (5,5%). A l'anàlisi multivariant, el treball amb porcs aparegué com a factor de risc significatiu d'asma (OR 2,0 IC95% 2,0-3,5). A l'EESRAR (104) s'observà que el treball amb porcs suposava el factor de risc significatiu més elevat d'aparició de símptomes en el treball (tos, dispnea, irritació nasal i STPO), excepte de tos productiva. No obstant, els treballadors amb porcs presentaven l'OR d'al·lèrgia nasal més baixa, comparada amb la resta d'exposicions animals, inferint-se d'aquí, que els símptomes d'asma al·lèrgica no són predominants en aquest col·lectiu i que, per tant, els símptomes poden estar originats per asma de causa no al·lèrgica; els treballadors amb porcs estarien, doncs, en risc de desenvolupar símptomes no al·lèrgics *asthma like*. L'increment de la prevalença d'asma en els treballadors amb porcs també ha estat fortament associat (OR 9,4 IC95% 1,6-57,2) amb l'ús de desinfectants derivats de l'amoni quaternari (122) en alguns casos només en subjectes atòpics (133).

Ja hem mencionat l'escàs nombre de treballs que hi ha en relació amb la simptomatologia respiratòria dels treballadors amb aviram i, en concret, a l'asma bronquial. A l'estudi de Danuser *et al.* (105), la prevalença d'asma bronquial en el grup de treballadors amb aviram (18,9%) és la més elevada entre les exposicions animals al igual que la de símptomes relacionats amb el treball (54,1%), però només la irritació nasal obté significació estadística, a causa, probablement, del fet que la mostra de població era minsa, igual que succeeix en el treball de Radon *et al.* (104) on, pel mateix motiu, no apareix el treball amb aviram com a factor de risc, ni d'asma ni de símptomes relacionats amb el treball, a excepció d'aquells treballadors que romanen més d'una hora dins dels edificis de confinament, en els quals el risc de presentar sibilants i irritació nasal es duplica. Zuskin *et al.* observen una prevalença del 5,3% d'asma ocupacional en un grup de 57 dones treballadores en el processament de pinso per a pollastres, amb prevalences més elevades de simptomatologia respiratòria en les treballadores amb proves cutànies positives a extracte de pinso per a pollastres, en comparació amb les treballadores amb proves cutànies negatives, tot i que només per a la rinitis s'obtingué significació estadística (110).

Quant a l'agricultura, un estudi transversal fet al Canadà, que analitzava els predictors d'asma i de sibilants en 1.634 treballadors exposats al gra, observava una prevalença d'asma del 3,8%, i apareixien com a factors de risc significatius d'asma, el treball amb gra (OR1,9 IC95% 1,1-3,5) i el sexe masculí (OR 1,9 IC95% 1,1-3,2); un cop fet l'ajustament per sexe, el treball amb gra es mostrava com a factor de risc significatiu únicament en els homes (134). McCurdy *et al.* en un estudi realitzat a 464 cultivadors d'arròs de Califòrnia van detectar una prevalença del 7,1% d'asma, del 8,8% de sibilants i del 7,1% de tos crònica i, aquesta darrera, s'associava amb el nombre d'hores/any en que el treballador havia estat cremant els rostolls de l'arròs (135). En un estudi recent realitzat a 69 cultivadors de xampinyons es detectà una prevalença de tos crònica del 67%, i es féu el diagnòstic de tos com a equivalent asmàtic a 15 treballadors que presentaven hiperreactivitat bronquial i infiltració eosinofílica de l'arbre bronquial, i el de bronquitis eosinofílica a tres treballadors que

presentaven eosinofília a l'esput sense apreciar-se hiperreactivitat bronquial (136).

És conegut que la manipulació, la inhalació o el contacte amb el pòl·len de les flors pot causar reaccions al·lèrgiques del tipus I, com la rinoconjuntivitis, l'asma o la urticària. Això pot ser pel fet que les flors sovint produeixen símptomes respiratoris inespecífics en persones sensibilitzades. En un estudi escandinau fet a 680 subjectes adults diagnosticats d'asma i/o rinitis, el 79% empitjoraven amb el contacte amb les flors. Això es manifestava més en els pacients amb rinitis que en els asmàtics, però la simptomatologia apareixia igualment, tant en els individus atòpics com en els no atòpics (137). Se sap que les olors, en els pacients amb asma làbil, empitjoren els símptomes, però no queda clar fins a quin punt els mecanismes al·lèrgics contribueixen a aquests símptomes, i és possible que aquests mecanismes al·lèrgics siguin més freqüents que el que ens indiquen les dades publicades a la literatura. En un estudi finlandès fet a 1.000 pacients asmàtics, els extractes de cinc flors – el jacint (*Hyacinthus orientalis*), el crisantem (*Chrysanthemum sp*), la margarida (*Chrysanthemum frutescens*), la dent de lleó (*Taraxacum officinale*) i els ranuncles (*Ranunculus sp*) – estaven entre les 20 causes més freqüents de proves cutànies positives fetes amb 96 antigens (138). De Jong *et al.*, en un estudi fet a 14 pacients consecutius manipuladors de flors que presentaven símptomes de rinoconjuntivitis al·lèrgica i/o d'asma i/o d'urticària, van trobar una concordança del 74% entre els símptomes en el treball i les proves cutànies positives a extractes de 17 flors diferents, i del 77% entre les proves cutànies i el RAST (Radio Allergen Sorbent Test) (139). Però, de fet, les malalties respiratòries – i, en concret, l'asma ocupacional - causades per les flors han estat escassament descrites si exceptuem casos individuals d'asma i/o rinitis associades amb el contacte amb els fragedis (*Freesia hybride*), els crisantems (*Chrysanthemum sp*), les assutzenes (*Lilium longiflorum*) i les tulipes (*Tulipa sp*), en venedors de flors (140,141); a la passiflora (*Passiflora alata*) i a la corfa sagrada (*Rhamnus purshiana*), en un treballador de farmàcia (142); als girasols (*Helianthus annuus*), en un recol·lector d'aquesta planta (143); als clavells (*Dianthus caryophyllus*)

(144) i al llessamí de Madagascar (*Stephanotis floribunda*) (145), en treballadors d'hivernacles; o a altres famílies de flors (146-148).

Els treballadors dels hivernacles estan exposats a unes condicions ambientals que comporten potencials riscos per a la salut, com són el fet de romandre en espais tancats i d'estar exposats a pò·l·lens, a fongs, a àcars, a pesticides i a altres productes químics, a temperatura i humitat elevades. Zuskin *et al.*, en l'estudi transversal esmentat anteriorment (115), realitzat a 135 dones i 32 homes treballadors d'hivernacles, comparats amb 51 dones i 32 homes no exposats, no van trobar un increment significatiu de la prevalença d'asma, ni en les dones (0,7% vs 0%) ni en els homes (6,3% vs 0%); sí que observaren, però, prevalences de rinitis significativament elevades en comparar el grup d'exposats amb el grup control, tant en els homes (53,1% vs 10,0%) com en les dones (41,5% vs 10,0%).

4.4 L'obstrucció bronquial en els treballadors de l'agricultura i la ramaderia

És coneguda l'associació entre les exposicions agrícoles i ramaderes i el desenvolupament d'obstrucció crònica al flux aeri, la qual es diferencia clarament de l'obstrucció reversible que es produeix en l'asma bronquial o en la síndrome *asthma like*. També cal fer una diferenciació entre la presència, únicament, de simptomatologia respiratòria crònica, com la dispnea, la tos o l'expectoració, i la limitació crònica al flux aeri avaluada per l'espirometria. La limitació crònica al flux aeri es produeix tant per l'obstrucció de les vies aèries com per la pèrdua de retracció elàstica del parènquima pulmonar (149), i la resposta inflamatòria de les petites vies aèries constitueix la principal, i més precoç, manifestació patològica d'aquesta obstrucció (150). Aquesta resposta inflamatòria pot acabar produint canvis fibròtics en el parènquima pulmonar i en la paret de les vies aèries, així com inflamació i engruiximent de la paret bronquial i enfisema.

Vergnenegre *et al.* (151), van realitzar un estudi transversal a França, a 1.122 homes i dones grangers, en el qual observaren unes prevalences de tos crònica i de bronquitis crònica del 8,47% i del 7,66%, respectivament, i una major prevalença d'obstrucció de la via aèria distal (11,4 %) que d'obstrucció global al flux aeri (3,2%), amb una forta associació en els fumadors o exfumadors entre el nombre de paquets/any consumits i el grau d'obstrucció; l'edat i el tamany de l'explotació agropecuària emergien com a principals factors de risc d'obstrucció al flux aeri, amb una OR de 2,1 en els individus majors de 50 anys respecte als menors d'aquesta edat, i una OR del 3,02 en les granges més petites respecte a les més grans. En un estudi (152) adreçat a detectar i localitzar l'obstrucció al flux aeri produïda per l'exposició a les endotoxines i a la pols orgànica del pinso per a animals, es va mesurar la funció respiratòria a un grup de 194 homes treballadors d'una fàbrica de pinsos mitjançant la corba de flux/volum i la impedància, i s'observà una associació significativa entre els paràmetres funcionals respiratoris que reflecteixen l'obstrucció perifèrica al flux aeri i l'exposició acumulativa a les endotoxines; aquesta associació no s'observava en l'exposició a pols respirable.

Els treballs que han estudiat les alteracions de la funció respiratòria en els agricultors i ramaders s'han dut a terme majoritàriament en els treballadors d'edificis de confinament de porcs (153-155), però també en altres exposicions animals com les dels treballadors amb vacum (106,107), o amb aviram (66,156), o en exposicions agrícoles (115,152).

En un estudi transversal fet al Canadà a 504 productors de porcs i 448 controls no grangers, es va observar un menor FEV₁ i una menor FVC en els productors de porcs que en els controls, tot i que s'apreciava un lleuger increment en la relació FEV₁/FVC suggestiu d'una alteració ventilatòria mixta restrictiva/obstructiva (154). Zejda *et al.* (155) van realitzar un estudi comparatiu entre 249 joves productors de porcs, 251 cultivadors de gra i 263 subjectes no agricultors ni ramaders com a controls, en el qual van trobar una alteració significativa de la funció respiratòria en els productors de porcí en relació amb els cultivadors de gra i també en relació amb els subjectes del grup control. En

el primer cas s'observava una disminució dels valors del FEV₁, de la relació FEV₁/FVC, del FEF₂₅₋₇₅, i del FEF₂₅, i en el segon cas s'observava una disminució només en els valors de la relació FEV₁/FVC, del FEF₂₅₋₇₅ i del FEF₅₀; el nombre d'hores de treball diàries s'associava inversament amb la FVC i amb el FEV₁, amb efectes més marcats en els individus de 26 a 35 anys d'edat. Iversen *et al.*, en un estudi danès fet a treballadors d'edificis de confinament de porcs, van demostrar una relació dosi-resposta pel que fa a aquesta exposició, amb una disminució de 12 ml per cada any treballat amb els porcs (157), i en un estudi posterior (158) en el qual van fer un seguiment durant set anys de la funció i de la simptomatologia respiratòria de 181 grangers que treballaven en edificis de confinament, van observar una acceleració en la disminució del FEV₁, però no de la FVC, en els grangers que treballaven exclusivament amb porcs comparat amb els que ho feien amb vaques, en els quals la disminució del FEV₁ era similar a la prevista. Schwartz *et al.* (159), en un estudi longitudinal fet als Estats Units al llarg de 2 anys, que comparava les alteracions de la funció respiratòria entre 168 subjectes que treballaven amb porcs i 127 grangers no productors de porcs, utilitzats com a grup control, observaren que els treballadors d'edificis de confinament de porcs tenien uns valors absoluts del FEV₁, de la FVC i del FEF₂₅₋₇₅ més baixos que els del grup control, i que les variacions de la funció respiratòria al llarg de la jornada laboral, així com la concentració total d'endotoxines en l'ambient, es correlacionaven positivament amb el temps de seguiment, tot indicant que aquests factors s'associaven amb una acceleració del decrement de la funció respiratòria. El treball en els edificis de confinament no mostrava, no obstant, aquesta associació. Aquestes troballes impliquen que, en aquests treballadors, les respostes agudes de les vies aèries actuen com a predictors de futures alteracions cròniques del flux aeri. En contrast amb aquests treballs, n'hi ha d'altres que no han detectat una alteració significativa de la funció respiratòria dels treballadors amb porcs, com en l'estudi de Choudat *et al.* (153), realitzat a homes, 102 dels quals treballaven més de mitja jornada laboral en edificis de confinament de porcs, 51 més ho feien amb bestiar vacum i 81 subjectes no ramaders foren utilitzats com a grup control. En aquest treball es comprovà la presència d'hiperreactivitat bronquial inespecífica en ambdós grups de

ramaders, però no s'observà una disminució significativa de la funció respiratòria respecte al grup control.

La funció respiratòria de 252 homes i 91 dones treballadors amb aviram va ser avaluada per Zuskin *et al.* (156), i s'observà, en aquests treballadors, una disminució significativa de la FVC, del FEV₁ i del FEF₂₅₋₇₅, respecte als valors de referència, i s'aprecià, en els treballadors que duïen més de deu anys d'exposició laboral uns valors més baixos en les proves de funció respiratòria, la qual cosa coincidí amb el fet que eren els treballadors més simptomàtics. Morris *et al.* (66), van observar un descens significatiu de la FVC (-2,2%) i del FEV₁ (-3,4%) al llarg de la jornada laboral en 59 treballadors d'edificis de confinament de pollastres que tenien una funció respiratòria prèviament alterada, en comparar-los amb els valors de referència d'una població no exposada, cosa que indicava un risc de disfunció respiratòria en aquest tipus d'exposició laboral. En la mateixa línia, un estudi transversal previ (160), realitzat a 257 treballadors amb pollastres i 150 subjectes que no treballaven amb aviram, no apreciava diferències en la funció respiratòria basal entre els dos grups, però sí que mostrava un descens significatiu del FEV₁, de la FVC i del FEF₂₅₋₇₅ al llarg de la jornada laboral en els treballadors amb aviram.

Pel que fa al bestiar boví, els treballs de Dalphin *et al.* (106,107) realitzats a França mostren, similarment als estudis esmentats en altres exposicions animals, una associació entre el treball amb vaques i una disminució de la funció respiratòria.

Els efectes crònics de l'exposició a la pols del gra sobre la funció respiratòria han estat analitzats en detall en el treball de Chan-Yeung *et al.* (161), en el qual es realitzen cinc estudis transversals al llarg de dotze anys als treballadors dels elevadors de gra del Canadà, comparats amb treballadors civils, i s'observà en els primers una associació entre la l'exposició a la pols del gra i una disminució significativa del FEV₁ i de la FVC, però no de la relació FEV₁/FVC ni del FEF₂₅₋₇₅, la qual cosa suggereix una reducció de volum que pot estar causada per afectació parenquimatososa o per alteració de les petites vies aèries. Encara que

la concentració de pols en els elevadors s'anava reduint progressivament al llarg dels anys, els treballadors del gra tenien més simptomatologia i pitjor funció respiratòria que els treballadors civils en cadascun dels cinc estudis. Els treballadors que prengueren part en tots cinc estudis tendien a manifestar una autoselecció per l'efecte del "treballador sa", però malgrat això, els treballadors del gra encara tenien una funció respiratòria més deteriorada que la dels treballadors control. L'autoselecció basada en la salut, sobre la funció respiratòria es manifesta clarament en l'estudi de Gamsky *et al.* (114), on s'observà, a més d'una baixa prevalença de simptomatologia respiratòria, una elevada FVC en els agricultors hispànics que conreaven cítrics, tomàquets i vinya a Califòrnia, quan es comparava amb els valors de la població de referència.

Zuskin *et al.*, en el seu estudi fet als treballadors d'hivernacles (115), suggereixen que aquesta activitat laboral pot contribuir al desenvolupament de trastorns ventilatoris crònics, en detectar uns valors significativament més baixos del FEF₂₅, expressat com a percentatge del valor teòric, en els treballadors exposats durant més de deu anys que en els treballadors que porten menys de deu anys de treball en els hivernacles. En el mateix estudi observen disminucions significatives del FEV₁, el FEF₅₀ i el FEF₂₅ respecte als valors teòrics, tant en els homes com en les dones, amb valors del FEF₂₅ inferiors al 70% del valor teòric en un 37,5% dels homes i en un 35,6% de les dones.

4.5 La síndrome tòxica per pols orgànica en l'entorn agropecuari

Per la seva pròpia naturalesa autolimitada, l'STPO és una patologia que no preocupa prou als individus que la pateixen com per a cercar assistència mèdica, la qual cosa dificulta la valoració de la incidència de la malaltia i fa que rarament figuri en les estadístiques de salut que es publiquen habitualment. És per això que la major part de la informació referent a la magnitud d'aquest procés prové d'estudis epidemiològics realitzats en mostres seleccionades de ramaders i d'agricultors. Sembla ser que l'STPO té una elevada prevalença entre aquestes poblacions, probablement molt més elevada que la de la

pneumonitis per hipersensibilitat (33). El 1994, el National Institute for Occupational Safety and Health dels Estats Units, feia una crida d'atenció pel que fa a la prevenció de l'STPO, donat que aleshores estimava que entre un 30% i un 40% dels treballadors que estaven fortament exposats, principalment en el sector agropecuari, havien experimentat clínica d'STPO després d'una inhalació de pols orgànica (162).

La incidència de l'STPO - així com la del “pulmó del granger” - pot variar segons les condicions climàtiques i les activitats agrícoles i/o ramaderes. Els estius plujosos i la recol·lecció de fenc s'associen amb un increment de la incidència de “pulmó del granger” (163,164), i en els països escandinaus la combinació d'estius massa curts, que no permeten la maduració i l'asseccament de l'ordi en els camps, i uns inadequats recursos per assecar el material recol·lectat fa que sovint apareguin episodis d'STPO, i s'aprecii una incidència anual de l'1%, en una població de 6.702 grangers, que resulta entre 30 i 50 vegades més elevada que la d'alveolitis al·lèrgica (165,166). La prevalença acumulada d'STPO associada amb pols orgànica és de l'ordre del 10-15% en diverses poblacions de grangers d'aquests països, cosa que s'observa en diferents estudis de la dècada dels vuitanta (166-168). Altres estudis realitzats també a Escandinàvia troben prevalences més elevades. Carvalheiro *et al.* (169), en un treball realitzat a 56 treballadors exposats a vegetals, a gra i a porcs, a uns altres 20 grangers exposats a altres tipus de conreus i de bestiar, i a 23 habitants d'àrees urbanes utilitzats com a grup control, observen una prevalença d'STPO del 25% en els treballadors exposats al gra o als porcs, del 10% en altres tipus d'exposicions agrícoles i/o ramaderes i de menys del 5% en el grup control. Un estudi realitzat a 2.866 grangers finlandesos detecta una prevalença d'STPO del 14% (167), i un estudi posterior realitzat el 1994 a 1.577 treballadors suecs d'una serradora, estima que un 22% dels treballadors exposats han experimentat STPO (170). Al Regne Unit, en un estudi transversal (171) realitzat a 1.032 treballadors de nou ocupacions diferents exposats a la pols orgànica, es detecta una prevalença d'STPO de només un 1%. Aquest treball, no obstant, contempla poques exposicions agrícoles o ramaderes, i entre els exposats al gra o a l'aviram, la prevalença d'STPO

observada és del 4-6%. Als Països Baixos, Vogelzang *et al.* (172), en un estudi realitzat mitjançant un qüestionari a un grup de 239 criadors de porcs i a 311 subjectes no agricultors ni ramaders que vivien a una zona rural, van observar una prevalença d'STPO significativament més elevada en els criadors de porcs (6,4%) que en el grup control (2,6%); l'STPO s'associava significativament amb símptomes d'atòpia (OR 3,1 IC95% 1,2-8,0) i amb l'ús d'encenalls a les corts de porcs (OR 4,3 IC95% 1,2-15,6), i s'observava una associació inversa amb el nombre d'anys de treball. Els autors assenyalen que, encara que els controls no treballassin a l'agricultura o a la ramaderia, alguns d'ells podien haver treballat en ocupacions eventualment associades amb reaccions febrils. Als Estats Units, von Essen *et al.* (173), en un estudi transversal realitzat a 204 homes i 93 dones grangers mitjançant un qüestionari i proves funcionals respiratòries, van detectar una elevada prevalença d'STPO, del 36%, amb una forta associació (OR 7,5 IC95% 4,2-13,5) entre l'STPO i la presència de tos o d'opressió toràctica després d'haver manipulat el gra. Aquesta prevalença tan elevada pot obeir a la diversitat d'exposicions de la població estudiada i als canvis tecnològics que comporten l'agricultura i la ramaderia modernes, sobretot pel que fa al treball en edificis de confinament de porcs, els treballadors dels quals constitueixen quasi el 30% dels individus estudiats en aquest treball. Aquest tipus de producció ha evolucionat des de les granges tradicionals de porcs fins a les modernes explotacions automatitzades, en les quals el risc d'STPO es duplica segons l'estudi de von Essen *et al.*, a causa de les exposicions a elevades concentracions de pols orgànica i de gasos irritants, la qual cosa és molt freqüent en el grup estudiat i comporta un risc atribuïble del 21%. Tot i això, la prevalença d'STPO en els agricultors i/o ramaders no exposats a bestiar porcí és encara prou elevada (28%) (174).

En relació amb les xifres d'incidència i de prevalença de l'STPO i del “pulmó del granger”, cal considerar que les dades epidemiològiques freqüentment han estat obtingudes en base a qüestionaris de símptomes, per la qual cosa pot existir una superposició entre les dades d'ambdues entitats clíniques, a causa de la similitud entre la clínica inicial d'ambdós processos, i és per això que

alguns estudis que mostren una elevada prevalença de “pulmó del granger” poden incloure realment una elevada proporció d'STPO.

HIPÒTESIS DE TREBALL

5. HIPÒTESIS DE TREBALL

Les malalties respiratòries en la pagesia

L'agricultura i la ramaderia han estat relacionades amb símptomes respiratoris, però la prevalença de simptomatologia respiratòria de malaltia pulmonar obstructiva en el col·lectiu de treballadors que es dediquen a aquesta activitat no és coneguda, i l'associació entre aquest tipus de simptomatologia i l'exposició a tipus específics de bestiar o de conreus, eventuais factors de risc de malaltia respiratòria ocupacional, no ha estat determinada.

- 1) La prevalença de malaltia respiratòria obstructiva en el treballador agrícola i/o ramader és superior a la de la població general.
- 2) L'increment de la prevalença de malaltia respiratòria obstructiva en el col·lectiu de treballadors agrícoles i/o ramaders, és atribuïble a un augment de malaltia en algunes ocupacions específiques del'àmbit agropecuari.
- 3) L'increment de la prevalença de malaltia respiratòria obstructiva en algunes situacions ocupacionals específiques de l'agricultura i/o la ramaderia és atribuïble a les condicions de treball i a agents presents en l'ambient laboral.

OBJECTIUS

6. OBJECTIUS

- 1) Determinar la prevalença de símptomes respiratoris de malaltia pulmonar obstructiva en els treballadors agrícoles i/o ramaders.
- 2) Analitzar el paper dels diferents cultius i exposicions animals com a factors de risc de símptomes respiratoris.
- 3) Determinar la prevalença d'asma ocupacional i els agents responsables d'aquesta malaltia en el col·lectiu de treballadors de l'agricultura i/o ramaderia.

PUBLICACIONS

7. PUBLICACIONES

Tot seguit es detallen els articles originals publicats que fonamenten aquesta tesi doctoral:

7.1 Prevalencia y factores de riesgo de síntomas respiratorios en la agricultura y en la ganadería. Magarolas R, Monsó E, Aguilar X, Radon K, Nowak D, Martínez C, Morera J. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 685-689.

7.2 Respiratory Symptoms and Risk Factors of Obstructive Lung Disease in European Crop Farmers. Monsó E, Magarolas R, Radon K, Danuser B, Iversen M, Weber Ch, Opravil U, Donham KJ, Nowak D. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1246-1250.

7.3 Sensibilización y asma ocupacional en los avicultores. Borghetti C, Magarolas R, Badorrey I, Radon K, Morera J, Monsó E. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 1251-1255.

7.4 Occupational Asthma in Greenhouse Flower and Ornamental Plant Growers. Monsó E, Magarolas R, Badorrey I, Radon K, Nowak D, Morera J. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 954-960.

7.1 Prevalencia y factores de riesgo de síntomas respiratorios en la agricultura y en la ganadería. Magarolas R, Monsó E, Aguilar X, Radon K, Nowak D, Martínez C, Morera J. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 685-689.

Prevalencia y factores de riesgo de síntomas respiratorios en la agricultura y la ganadería

Ramon Magarolas^a, Eduard Monsó^b, Xavier Aguilar^c, Katja Radon^d, Dennis Nowak^d, Carlos Martínez^b y Josep Morera^b

^aServei de Pneumologia. Hospital Mare de Déu de la Salut. Tarragona.

^bServei de Pneumologia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

^cUnitat de Pneumologia. Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona.

^dInstitut und Poliklinik fuer Arbeits und Umweltmedizin. LMU. Munich. Alemania.

FUNDAMENTO: Se presenta un estudio transversal de prevalencia de síntomas respiratorios en agricultores y/o ganaderos, con análisis de los factores de riesgo laborales para la existencia de sintomatología.

MÉTODOS: Un cuestionario sobre síntomas respiratorios y características de la ocupación fue remitido a una muestra de 1.191 agricultores y/o ganaderos, efectuándose un análisis descriptivo y multivariante por regresión logística de los datos obtenidos.

RESULTADOS: Respondieron al cuestionario 1.164 trabajadores (índice de respuesta 98,2%), de los que 808 fueron incluidos en el estudio después de descartar a los trabajadores sin exposición. En la ganadería, los trabajadores avícolas mostraron las prevalencias más elevadas de síntomas de asma (39,2%) y de alergia nasal (31,6%) ($p < 0,01$, χ^2) y los expuestos a ganado ovino, las mayores prevalencias de expectoración crónica (38,5%), de síntomas durante el trabajo (53,9%) y de síndrome tóxico por polvo orgánico (STPO) (35,9%) ($p < 0,005$, χ^2). En el análisis multivariante realizado, ajustando para edad, sexo, tabaquismo y otras exposiciones laborales, se encontraron, como factores de riesgo significativos, la avicultura para los síntomas de asma (odds ratio [OR]: 2,1; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,2-3,8) y de alergia nasal (OR: 2,3; IC del 95%: 1,3-4,2), y el trabajo con ganado bovino para la expectoración crónica (OR: 1,8; IC del 95%: 1,1-2,9). La agricultura no supuso factor de riesgo para síntomas respiratorios.

CONCLUSIONES: En este estudio los principales factores de riesgo de sintomatología respiratoria en la agricultura y/o la ganadería son el trabajo con aves o con ganado bovino.

Palabras clave: Asma. Expectoración crónica. Síndrome tóxico por polvo orgánico. Ganadería. Agricultura. Bovino.

Prevalence and risk factors of respiratory symptoms in farmers

BACKGROUND: A cross-sectional study was performed to determine the prevalence of respiratory symptoms in farmers and to assess occupational risk factors for respiratory symptoms in this population.

METHOD: A questionnaire on respiratory symptoms and occupation was mailed to a sample of 1,191 farmers with descriptive analysis of the symptoms and multivariate analysis through logistic modeling to assess the different risk factors.

RESULTS: 1,164 workers answered the questionnaire (response index 98.2%) and 808 subjects were finally included in the study after discarding non exposed workers. The highest prevalences of asthma symptoms (39.2%) and symptoms of nasal allergy (31.6%) were found in poultry workers ($p < 0.001$, chi square). Sheep workers showed the highest prevalences of chronic phlegm (38.5%), work-related symptoms (53.9%) and symptoms of organic dust toxic syndrome (35.9%) ($p < 0.005$, chi square). At multivariate analysis, adjusting for age, gender, smoking and other occupational exposures, poultry work was a risk factor for asthma symptoms (OR 2.1; IC 95% 1.2-3.8) and symptoms of nasal allergy (OR 2.3, IC 95% 1.3-4.2), and dairy farming a risk factor for chronic phlegm (OR 1.8, IC 95% 1.1-2.9). Agriculture was not associated with respiratory symptoms.

CONCLUSION: In our study risk factors for respiratory symptoms in Spanish farmers were poultry and dairy farming.

Key words: Asthma. Chronic phlegm. Organic dust toxic syndrome. Farming. Poultry. Dairy farming.

Med Clin (Barc) 2000; 114: 685-689

Correspondencia: Dr. R. Magarolas.
Servei de Pneumologia. Hospital Mare de Déu de la Salut.
Passeig de Torroja, 58. 43007 Tarragona.
Correo electrónico: ramagaro@comt.es

Recibido el 14-9-1999; aceptado para su publicación el 18-1-2000

Aunque en distintos estudios se ha observado una baja prevalencia de sintomatología respiratoria en la población rural^{1,2}, diversos autores han asociado el trabajo en agricultura y/o ganadería a enfermedad pulmonar obstructiva³⁻⁵. En estas actividades laborales, pueden ser inhalados distintos agentes y determinar la aparición de síntomas respiratorios. Numerosas sustancias de origen vegetal pueden actuar como agentes causales, tales como pólenes, hongos o proteínas vegetales. Entre las sustancias de origen animal, los agentes etiológicos más frecuentemente implicados son los aeroalérgenos procedentes de mamíferos (caballos, terneros, cerdos), aves, insectos, ácaros y los gases generados en los edificios donde se guarda el ganado. Productos químicos ampliamente utilizados, como los insecticidas, los herbicidas, los fungicidas y los antibióticos son también agentes potencialmente lesivos para el aparato respiratorio, bien por toxicidad directa o a través de sensibilización^{6,7}. En este trabajo se presenta un estudio transversal de prevalencia de síntomas de enfermedad respiratoria en una muestra de agricultores y ganaderos de Cataluña, valorándose la asociación entre la sintomatología y la exposición a distintos tipos de ganado o de cultivos, eventuales factores de riesgo de enfermedad respiratoria ocupacional.

Métodos

Diseño

Con la finalidad de determinar la prevalencia de síntomas respiratorios asociados a la actividad laboral agrícola y/o ganadera, valorando las distintas exposiciones, y analizar la asociación de estas exposiciones con la presencia de síntomas, se llevó a cabo un estudio transversal en una muestra representativa de esta población en Cataluña. Este estudio forma parte de la Acción Concertada de la Unión Europea Prevalence and Risk Factors for Airway Obstruction in Farmers⁸, que ha analizado la asociación entre la enfermedad respiratoria y el trabajo en agricultura y/o ganadería en diversas regiones europeas.

Población

Participaron en el estudio agricultores y/o ganaderos de 5 comarcas de Cataluña (Baix Camp, Maresme, Osona, Cerdanya y Alt Urgell), así como de nueve

centros del IRTA (Institut de Recerca i Tecnologia Agro-alimentàries. Departament d'Agricultura, Ramaderia i Pesca de la Generalitat de Catalunya) ubicados en distintas localidades. En el Baix Camp, la muestra de población fue seleccionada al azar del censo municipal más reciente, y en el resto de comarcas, a partir de los censos laborales disponibles en cada área. A todos los individuos se les remitió por correo un cuestionario autocontestable sobre síntomas respiratorios y características de su ocupación. Se realizó un segundo envío a los que no respondieron, y con los que aún no contestaron a éste, se contactó por teléfono. En los casos en que no se obtuvo respuesta por esta última vía, se realizó una entrevista personal con el fin de que contestasen al cuestionario o se confirmase la negativa a hacerlo.

Cuestionario

Se utilizó un cuestionario autocontestable con 16 preguntas. Diez de ellas se referían a edad, sexo, hábito tabáquico, síntomas relacionados con asma en el último año (sibilantes, disnea nocturna y ataques de asma), síntomas de alergia nasal («tiene alguna alergia nasal incluyendo fiebre del heno o rinitis»), expectoración crónica (expectoración > 3 meses al año), síntomas respiratorios relacionados con el trabajo («tiene alguna o más de las siguientes molestias durante el trabajo: falta de aire, tos con o sin expectoración, sibilantes o irritación nasal»), y síntomas de síndrome tóxico por polvo orgánico (STPO) (aparición de dos o más de los siguientes síntomas: fiebre, escalofríos, dolor muscular, debilidad, dolor de cabeza, tos, opresión en el pecho o falta de aire, de 2 a 6 h después de la exposición al polvo). Seis preguntas se referían a la exposición laboral, preguntando al sujeto si su trabajo se relacionaba con ganadería o con agricultura, qué tipo de ganado criaba habitualmente (porcino, bovino, ovino, avicultura o cunicultura) y qué especies de plantas cultivaba (gramíneas, hortalizas y/o tomates, tubérculos, oleaginosas y/o frutos secos, tabaco, lúpulo, frutales, setas o flores). Las preguntas acerca de los síntomas respiratorios fueron extraídas del European Community Respiratory Health Survey Questionnaire^{9,10} y las que asociaban sintomatología con la exposición ocupacional fueron adaptadas del Organic Dusts Questionnaire¹¹ y del Questionnaire Concerning Exposure to Organic Dusts in Farming and Occurrence of Work-related Symptom¹². Se utilizaron versiones en catalán y castellano de las preguntas, validadas en estudios epidemiológicos previos¹³. Cuando no existía una versión validada, fueron traducidas al catalán y al castellano y retrotraducidas a la lengua original del cuestionario por un traductor independiente.

Análisis estadístico

Todos los datos fueron introducidos en una base de datos y analizados utilizando el paquete estadístico SPSS (Chicago, IL, EE.UU.). Se realizó un estudio descriptivo para el conjunto de la muestra poblacional y para cada una de las exposiciones laborales estudiadas, expresando los resultados como proporciones o como medias y desviaciones estándar según procediera. En la estadística inferencial se consideraron los síntomas respiratorios como variables dependientes, y la edad, el sexo, el hábito tabáquico y las diferentes exposiciones ocupacionales, como variables independientes. A efectos del estudio, los diferentes síntomas respiratorios considerados fueron los siguientes: a) síntomas de asma bronquial; b) síntomas de alergia nasal; c) expectoración crónica; d) síntomas de STPO, y e) síntomas durante el trabajo. Para valorar la importancia relativa de las distintas exposiciones como factores de riesgo de síntomas respiratorios, se realizaron análisis multivariados por regresión logística, con los diferentes síntomas respiratorios como variables dependientes, y las siguientes variables independientes: edad, sexo, hábito tabáquico y las distintas exposiciones ganaderas y a cultivos. Los resultados fueron expresados como *odds ratio* (OR), con intervalos de confianza (IC) del 95%. Además, se calculó por separado la prevalencia de síntomas respiratorios en el grupo de edad de 18 a 44 años en la muestra poblacional estudiada, con el fin de poder comparar los datos obtenidos con la prevalencia de sintomatología respiratoria de la población

TABLA 1

Prevalencia de exposiciones laborales

Exposiciones	n = 808	Porcentaje
Ganadería	330	40,8
Bovino	232	28,7
Porcino	101	12,5
Avicultura	79	9,8
Cunicultura	61	7,5
Ovino	39	4,8
Agricultura	652	80,7
Hortalizas/tomates	450	55,7
Tubérculos	336	41,6
Frutales	297	36,8
Oleaginosas/frutos secos	224	27,7
Gramíneas	142	17,6
Flores	124	15,3
Setas	23	2,8
Tabaco	16	2,0
Lúpulo	9	1,1

urbana de la misma región estudiada, hallada en el European Community Respiratory Health Survey (ECRHS)¹⁴. Para todos los tests estadísticos se consideró un valor de p igual o inferior a 0,05 como estadísticamente significativo.

Resultados

Población

De una población diana de 1.191 agricultores y/o ganaderos, respondieron el cuestionario 1.164 sujetos (índice de respuesta: 98,2%) cuyas procedencias se distribuyen como sigue: 521 (43,5%) sujetos pertenecían a la comarca del Baix Camp, 340 (28,4%) a la comarca del Maresme, 220 (18,8%) a las comarcas de Osona, Cerdanya y Alt Urgell y 113 (9,3%) a los Centros IRTA. Una vez hechos los ajustes por error de inclusión (sujetos sin actividad laboral agrícola o ganadera), 808 sujetos se encontraban, en el momento del estudio, en situación laboral activa a tiempo completo en la agricultura o la ganadería, y ésta fue la muestra poblacional analizada. De ellos, 426 (52,72%) sujetos respondieron por correo, 75 (9,28%) lo hicieron telefónicamente y 307 (38%) por entrevista personal. La

edad media fue de 49,6 años (DE 15,3) y 630 (77,9%) sujetos de la muestra fueron varones. Un total de 325 (40,25%) sujetos habían sido fumadores y 243 (30,1%) seguían siéndolo en el momento del estudio; el resto habían dejado de fumar por lo menos un mes antes de responder el cuestionario.

Prevalencia de las exposiciones laborales

La exposición laboral fue exclusivamente agrícola en 478 (59,2%) sujetos, ganadería en 156 (19,3%) y mixta en 174 (21,5%). Los tipos de producción ganadera se clasificaron como ganado porcino, bovino, ovino, avicultura y cunicultura, siendo la ganadería bovina la exposición más prevalente con 232 sujetos. En cuanto a la agricultura, el principal cultivo fue el de hortalizas y/o tomates, con 450 sujetos, siendo clasificados el resto como cultivos de grano, tubérculos, plantas oleaginosas y/o frutos secos, tabaco, lúpulo, setas, árboles frutales y flores (tabla 1). Los cultivos de flores, tabaco, lúpulo y setas, de baja prevalencia en los participantes en el estudio (menos de 125 sujetos en cada caso), no fueron incluidos en el análisis estadístico.

Prevalencia de síntomas respiratorios

En la tabla 2 se muestra la prevalencia global de síntomas respiratorios en la muestra de población estudiada. El haber presentado un ataque de asma en los últimos 12 meses fue el síntoma menos prevalente y la expectoración crónica el que presentó la mayor prevalencia. Un 36,1% de los sujetos manifestó presentar por lo menos un síntoma durante el trabajo, siendo la irritación nasal el más frecuente.

También se muestran las frecuencias absolutas y relativas de sibilantes, ataques de asma en el último año y síntomas de alergia nasal para el subgrupo de edad

TABLA 2

Prevalencia global de síntomas respiratorios. Comparación con la población urbana de la misma región

Síntomas	Población agrícola y ganadera				Población urbana (ECRHS ⁹)	
	> 18 años		18-44 años		18-44 años	
	n = 808	Porcentaje	n = 329	Porcentaje	n = 2.635	Porcentaje (IC del 95%)
Síntomas en el trabajo						
Por lo menos un síntoma	242	36,1	—	—	—	—
Irritación nasal	147	18,2	—	—	—	—
Tos sin expectoración	140	17,3	—	—	—	—
Tos con expectoración	93	11,5	—	—	—	—
Disnea	92	11,4	—	—	—	—
Sibilantes	82	10,2	—	—	—	—
Expectoración crónica	239	29,6	—	—	—	—
Síntomas de STPO ^b	161	19,9	—	—	—	—
Síntomas de alergia nasal	139	17,2	60	18,2	345	13,1 (11,9-14,4)
Sibilantes ^c	132	16,3	45	13,7	506	19,2 (17,7-20,7)
Disnea nocturna ^c	76	9,4	—	—	—	—
Ataques de asma ^c	26	3,2	7	2,1	55	2,1 (1,5-2,6)

^aEuropean Community Respiratory Health Survey¹⁴. ^bSíndrome tóxico por polvo orgánico. ^cEn los últimos 12 meses.

de trabajadores agrícolas y/o ganaderos de 18 a 44 años de la muestra poblacional estudiada. Comparando las prevalencias observadas con las obtenidas en el ECRHS para la población urbana catalana¹⁴, los agricultores y ganaderos muestran la misma prevalencia de asma que la población urbana pero una prevalencia menor de sibilantes. Contrariamente, los síntomas de alergia nasal son más frecuentes en los agricultores y/o ganaderos. Los trabajadores avícolas tuvieron prevalencias significativamente más elevadas para todos los síntomas estudiados: asma (39,2%), alergia nasal (31,6%), expectoración crónica (21,5%), síntomas en el trabajo (48,1%) y STPO (22,8%), respecto a los que no se hallaban expuestos a este tipo de ganado. Los trabajadores expuestos a ganado porcino no presentaron prevalencias significativamente más altas de síntomas respiratorios excepto para STPO (32,7%); para este síntoma se observaron prevalencias significativamente más altas en todas las exposiciones ganaderas excepto para los trabajadores dedicados a la cunicultura. Estos últimos, no obstante, evidenciaron prevalencias significativamente mayores de síntomas de asma (36,1%) y de alergia nasal (29,5%) que los que no se hallaban expuestos a este tipo de animales. La expectoración crónica fue significativamente más prevalente en los trabajadores del ganado bovino (35,3%), que en los que no trabajaban con este tipo de ganado (27,3%). También se hallaron prevalencias significativamente más elevadas de síntomas de alergia nasal (28,2%), de síntomas en el trabajo (53,9%) y de STPO (35,9%) en los trabajadores expuestos a ganado ovino, respecto a los no expuestos a este tipo de ganado. Por lo que se refiere a las exposiciones agrícolas, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de síntomas respiratorios entre los trabajadores que cultivaban gramíneas, hortalizas y/o tomates, tubérculos, oleaginosas y/o frutos secos o frutales y los que no se dedicaban a este tipo de cultivos (tabla 3).

Asociación entre síntomas respiratorios y exposiciones

Para determinar la importancia de las distintas exposiciones como factores de riesgo para la aparición de sintomatología respiratoria en el grupo de agricultores y/o ganaderos estudiado, se crearon diversos modelos de regresión logística considerando cada síntoma estudiado como variable dependiente (síntomas de asma, de alergia nasal, expectoración crónica, síntomas de STPO y síntomas relacionados con el trabajo), haciendo ajustes en todos los casos para edad, sexo, tabaquismo y

TABLA 3
Prevalencia de síntomas respiratorios en relación a los distintos tipos de exposiciones ganaderas y agrícolas estudiadas^a

Exposiciones ganaderas	Total n = 808	Síntomas				
		Asma n (%)	Alergia nasal n (%)	Expectoración crónica, n (%)	En el trabajo n (%)	STPO ^b n (%)
Porcino						
Expuestos	101	19 (18,8)	13 (12,9)	35 (34,7)	37 (36,6)	33 (32,7)*
Control	707	146 (20,6)	126 (17,8)	204 (28,8)	255 (36,1)	128 (18,1)
Bovino						
Expuestos	232	42 (18,1)	46 (19,8)	82 (35,3)*	88 (37,9)	69 (29,7)**
Control	576	123 (21,3)	93 (16,1)	157 (27,3)	204 (35,4)	92 (16,0)
Ovino						
Expuestos	39	11 (28,2)	11 (28,2)*	15 (38,5)	21 (53,9)	14 (35,9)*
Control	769	154 (20,0)	128 (16,6)	224 (29,1)	271 (35,2)	147 (19,1)
Avicultura						
Expuestos	79	31 (39,2)**	25 (31,6)**	17 (21,5)**	37 (48,1)**	18 (22,8)*
Control	729	121 (16,6)	96 (13,2)	77 (10,6)	239 (32,8)	94 (12,9)
Cunicultura						
Expuestos	61	22 (36,1)**	18 (29,5)**	9 (14,8)	25 (42,4)	10 (16,4)
Control	747	130 (17,4)	103 (13,8)	85 (11,4)	251 (33,6)	102 (13,6)
Gramíneas						
Expuestos	142	29 (20,4)	25 (17,6)	46 (32,4)	45 (31,7)	37 (26,1)
Control	666	136 (20,4)	114 (17,1)	193 (29,0)	247 (37,1)	124 (18,6)
Hortalizas/tomates						
Expuestos	450	96 (21,3)	71 (15,8)	131 (29,1)	155 (34,4)	72 (16,0)**
Control	358	69 (19,3)	68 (19,0)	108 (30,2)	137 (38,3)	89 (24,9)
Tubérculos						
Expuestos	336	77 (22,9)	64 (19,1)	94 (28,0)	131 (39,0)	58 (17,3)
Control	472	88 (18,6)	75 (15,9)	145 (30,7)	161 (34,1)	103 (21,8)
Oleaginosos/frutos secos						
Expuestos	224	50 (22,3)	33 (14,7)	68 (30,4)	85 (38,0)	39 (17,4)
Control	584	115 (19,7)	106 (18,1)	171 (29,3)	207 (35,4)	122 (20,9)
Frutales						
Expuestos	297	65 (21,9)	44 (14,8)	89 (30,0)	112 (37,7)	42 (14,1)*
Control	511	100 (19,6)	95 (18,6)	150 (29,3)	180 (35,2)	119 (23,3)

^aEn todos los casos se ha considerado como grupo control a la población de agricultores/ganaderos incluidos en el estudio y no expuestos a cada exposición laboral concreta. ^bSíndrome tóxico por polvo orgánico. *p < 0,05; **p < 0,01 (χ²).

TABLA 4
Asociación entre síntomas respiratorios y exposiciones laborales. Análisis multivariado^a

Exposiciones	Síntomas				
	Asma	Alergia nasal	Expectoración crónica	En el trabajo	STPO ^b
Porcino	0,8 (0,4-1,6)	0,4 (0,2-0,8)	1,0 (0,6-1,8)	1,0 (0,6-1,7)	1,4 (0,8-2,5)
Bovino	0,8 (0,5-1,1)	1,0 (0,6-1,7)	1,8 (1,1-2,9)	1,1 (0,7-1,7)	1,6 (1,0-2,8)
Ovino	1,2 (0,5-2,9)	1,5 (0,7-3,4)	1,1 (0,5-2,3)	1,8 (0,9-3,8)	1,4 (0,6-2,9)
Avicultura	2,1 (1,2-3,8)	2,3 (1,3-4,2)	1,1 (0,6-1,9)	1,6 (1,0-2,7)	1,8 (1,0-3,3)
Cunicultura	1,4 (0,7-2,6)	1,4 (0,7-2,7)	1,6 (0,9-2,8)	0,8 (0,5-1,5)	0,8 (0,4-1,5)
Gramíneas	1,0 (0,6-1,7)	0,9 (0,5-1,5)	1,0 (0,6-1,5)	0,7 (0,4-1,0)	1,0 (0,6-1,6)
Hortalizas/tomates/	0,8 (0,5-1,3)	0,7 (0,4-1,2)	1,2 (0,8-2,0)	0,5 (0,3-0,8)	0,8 (0,5-1,3)
tubérculos	1,0 (0,6-1,6)	1,6 (1,0-2,7)	0,6 (0,4-1,0)	1,5 (1,0-2,2)	0,9 (0,5-1,4)
Oleaginosas	0,9 (0,5-1,4)	0,9 (0,5-1,5)	1,1 (0,7-1,6)	1,0 (0,7-1,4)	1,3 (0,8-2,2)
Frutales	1,0 (0,7-1,6)	0,9 (0,6-1,5)	1,1 (0,7-1,6)	1,1 (0,8-1,6)	0,6 (0,4-1,0)

^aOdds ratio para síntomas respiratorios calculado mediante regresión logística (intervalos de confianza del 95%) y ajustando para edad, sexo, tabaquismo y otras exposiciones laborales. ^bSíndrome tóxico por polvo orgánico.

otras exposiciones. Por lo que se refiere al ganado, el trabajo en avicultura apareció como factor de riesgo significativo para síntomas de asma (OR: 2,1; IC del 95%: 1,2-3,8) y de alergia nasal (OR: 2,3; IC del 95%: 1,3-4,2) y la exposición al ganado bovino se asocia a un incremento en el riesgo de expectoración crónica (OR: 1,8; IC del 95%: 1,1-2,9). Los modelos de regresión logística, creados con síntomas de STPO y con síntomas en relación con el trabajo como variables dependientes, hallaron un aumento del riesgo de síntomas de STPO asociado a la avicultura (OR: 1,8; IC del 95%: 1,0-3,3), a la cría de ga-

nado bovino (OR: 1,6; IC del 95%: 1,0-2,8). Estos incrementos de riesgo, sin embargo, tenían una significación estadística marginal, al igual que el discreto incremento del riesgo de padecer síntomas de alergia nasal y síntomas respiratorios durante el trabajo en los cultivadores de tubérculos (tabla 4).

Discusión

Este estudio transversal ha sido realizado en una muestra de agricultores y/o ganaderos de Cataluña con el objetivo de determinar la prevalencia de síntomas res-

piratorios en esta población y conocer el grado de asociación de dichos síntomas con la exposición a diferentes tipos de ganado o cultivos. Entre las exposiciones a animales, el trabajo en avicultura aparece como el principal factor de riesgo para síntomas respiratorios, con incrementos significativos en el riesgo de presentar síntomas de asma y de alergia nasal asociados a esta exposición. Así mismo, la exposición laboral a ganado bovino se asocia a un incremento significativo del riesgo de expectoración crónica. Las enfermedades respiratorias en la población rural de Cataluña, que tiene la agricultura como principal actividad laboral, fueron estudiadas por Subirats et al, que obtuvieron prevalencias del 6% para el asma y del 9% para la bronquitis crónica, ésta última superior a la observada en la población no agricultora ni ganadera de la misma área, si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa¹⁵. Prevalencias similares en poblaciones con la misma actividad laboral han sido halladas en otros países, como en Australia, con una prevalencia de asma del 5,9% en trabajadores rurales¹⁶ y en Noruega, con una prevalencia del 6,3% de la misma enfermedad¹⁷. En Francia, la prevalencia de bronquitis crónica en la población rural de agricultores y/o ganaderos se ha estimado en un 9,3%¹⁸. Iversen et al encontraron elevadas prevalencias de asma (7,7%) y de bronquitis crónica (23,6%) en la población, en un estudio transversal realizado en los agricultores y/o ganaderos de Dinamarca¹⁹. Otros estudios²⁰ hallan prevalencias más elevadas de síntomas respiratorios entre la población agrícola y/o ganadera en comparación con la población no expuesta que, en algunos casos, son dos y tres veces superiores para la bronquitis crónica²¹.

Al comparar las prevalencias halladas en la población general del ECRHS, con las obtenidas en nuestro estudio, encontramos, para el subgrupo de edad de 18 a 44 años, un aumento de los síntomas de alergia nasal (el 18,2 frente al 13,1%) y un descenso de la prevalencia de sibilantes en los últimos 12 meses (el 13,7 frente al 19,2%) en nuestra población, siendo iguales las prevalencias de ataques de asma en los últimos 12 meses (2,1%). El hecho de hallar una igual o menor prevalencia global de sintomatología respiratoria entre la población agrícola y/o ganadera puede interpretarse, sin embargo, por la denominada autoselección de la población basada en la salud, o efecto del trabajador sano, como se ha observado en otros estudios²²⁻²⁵.

Es conocida la menor prevalencia del hábito tabáquico en los agricultores respecto a otros grupos ocupacionales²⁶. La prevalencia global de tabaquismo en la

población general de Cataluña se ha incrementado en 6,2 puntos desde 1994, cifrándose en la actualidad en el 37,5%²⁷. En este sentido, la prevalencia del 30,1% observada en nuestro estudio es menor que la de la población general de Cataluña, si bien no es tan baja como la del 24,2% hallada en 1994 por Subirats et al también en población agrícola¹⁵. La menor prevalencia global de sintomatología respiratoria en este grupo poblacional, al compararla con la población urbana del ECRHS, puede deberse también a una menor prevalencia del hábito tabáquico. Cerca de la tercera parte de la población con exposición laboral a aves refirió tener síntomas de asma, y la cuarta parte, de alergia nasal. Hay relativamente pocos estudios publicados sobre trabajadores avícolas, y la mayoría encuentran un incremento de ellos de la prevalencia global de síntomas respiratorios²⁸, de bronquitis crónica²⁹ o de asma²². Bar-Sela et al, en un estudio con 16 trabajadores avícolas, hallaron una asociación significativa ($p < 0,001$) entre los síntomas de rinitis y/o asma y la presencia de IgE específica elevada y pruebas cutáneas positivas a antígenos aviarios³⁰. Más recientemente, Rees et al llevaron a cabo un estudio transversal con 134 trabajadores expuestos a aves de corral en el que hallaron una elevada prevalencia de tos (32%) y de sibilantes (23%) en relación al trabajo, así como de síntomas de STPO, de alergia nasal y de asma, este último con prevalencias que se incrementaban proporcionalmente al grado de exposición; la mayoría de trabajadores expuestos presentaban pruebas cutáneas positivas y valores de IgE e IgG elevados que, sin embargo, no se asociaban con la presencia de síntomas respiratorios en todos los casos, por lo que el autor concluía afirmando la necesidad de un estudio prospectivo y la realización de pruebas cutáneas de modo generalizado³¹.

En este estudio hemos hallado 88 (37,9%) sujetos con síntomas en el trabajo, 82 (35,3%) con síntomas de bronquitis crónica y 69 (29,7%) con síntomas de STPO, en relación con la exposición a ganado bovino. Se han hallado prevalencias significativamente elevadas para este grupo poblacional en otros estudios, en especial para los grupos de población de mayor edad¹⁹ y no fumadores³², observando un efecto aditivo del tabaquismo sobre los síntomas de bronquitis crónica y de asma asociados a esta exposición^{21,33}. Dalphin et al en un estudio llevado a cabo con 197 sujetos con bronquitis crónica que trabajaban con vacas, atribuye un papel predisponente para la bronquitis crónica a los episodios previos de reacciones agudas tras exposiciones al polvo orgánico³⁴. Como hemos mencionado anteriormente, la prevalencia de

síntomas de STPO para este mismo grupo ocupacional evidencia, en nuestro estudio, una OR: 1,6 con un IC del 95% de 1,0-2,8, lo cual no nos permite establecer con seguridad una asociación entre ambas variables, pero sí sugerirla. No se puede descartar que algunos de los pacientes que presentan síntomas de STPO sufran alveolitis alérgica extrínseca, dada la similitud de la presentación inicial de ambos cuadros. El hecho de que el cuadro referido tienda a autolimitarse sugiere que los síntomas deben corresponder realmente al STPO y no a alveolitis alérgica extrínseca. Sin embargo, al ser el estudio realizado de tipo transversal, no permite confirmar con absoluta seguridad este aspecto.

El trabajo con ganado ovino puso de manifiesto un incremento de las prevalencias de síntomas de alergia nasal, de síntomas en el trabajo y de STPO, y la cunicultura evidenció prevalencias elevadas de síntomas de asma y de alergia nasal con respecto a la población no expuesta. El hecho de que en el análisis multivariado no se observe una asociación significativa de estas exposiciones con ninguno de los síntomas respiratorios puede deberse a que, en ambos casos, el número de trabajadores expuestos incluidos en el estudio es reducido, por lo que no se pueden establecer conclusiones definitivas a este respecto.

Numerosos estudios han asociado la exposición laboral a ganado porcino con un incremento del riesgo de sintomatología respiratoria, en relación a las elevadas concentraciones de bacterias, esporas, ácaros y endotoxina, así como gases, metano y amonio, principalmente, que se generan en los edificios donde se guardan los animales^{7,35}. Los trabajadores de nuestro estudio, expuestos laboralmente a ganado porcino, no presentaron incremento significativo de sintomatología respiratoria asociada a esta exposición e incluso estos trabajadores presentaron una menor prevalencia de síntomas de alergia nasal respecto a los no expuestos, hecho que puede atribuirse, tal vez también en este caso, a la autoselección de la población laboral basada en la salud^{22,24}.

La presencia de sintomatología respiratoria en los agricultores ha sido menos estudiada que en los ganaderos, y la mayoría de estudios realizados se han centrado en la aparición de síntomas en relación con el manejo del grano, por exposición a las bacterias, endotoxinas y hongos generados en su almacenamiento³⁶⁻³⁸ como determinantes de una respuesta respiratoria inmunológica o no inmunológica³⁹. Probablemente, estos microorganismos estén ausentes o mínimamente presentes en los cultivos de gramíneas antes de su recolección y almacenamiento, y ello sea la causa de

que no observemos en nuestro estudio una asociación entre este tipo de cultivo y la presencia de sintomatología respiratoria. Con cultivos parecidos a los de nuestra zona geográfica, Gamsky et al encuentran una prevalencia relativamente baja de tos crónica, expectoración crónica y sibilantes (el 1,6, el 5,1 y el 1,8%, respectivamente) entre una población de 759 californianos de origen hispano, cultivadores de cítricos, uvas y tomates²³. Ninguno de los cultivos de nuestro estudio se ha asociado significativamente a la presencia de sintomatología respiratoria. En resumen, se ha evaluado la asociación entre el trabajo en la agricultura y/o la ganadería y la presencia de síntomas respiratorios en una muestra representativa de la población agrícola y/o ganadera de Cataluña. La avicultura se muestra como el principal factor de riesgo para síntomas de asma y de alergia nasal; el trabajo con ganado bovino aparece como factor de riesgo para expectoración crónica y no se halló ninguna asociación entre la cunicultura, el trabajo con ganado porcino u ovino y la presencia de síntomas respiratorios. En la agricultura, el cultivo de gramíneas, hortalizas, tomates, tubérculos, oleaginosas, frutos secos o frutales no puso de manifiesto ninguna asociación con síntomas respiratorios.

Agradecimiento

Los autores desean expresar su agradecimiento al Sr. Agustí Solans, veterinario, al Dr. E. Subirats Bayego, a las poblaciones de Cornudella de Montsant y de Vinyols i Els Arcs y al personal de los Centros IRTA de la Generalitat de Catalunya, por su desinteresada colaboración en la realización de este trabajo, a María Teresa Artés por su análisis estadístico y a Sandra Alonso, Rosa Reinón y Josep Ramon Riera por su ayuda en el trabajo de campo.

Este trabajo ha sido financiado con la beca FIS 99/1022.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Blainey AD. Respiratory disease in grain workers. *Respir Med* 1990; 84: 93-95.
- Yesalis III CE, Lemke JH, Wallace RB, Kohout FJ, Morris MC. Health status of the rural elderly according to farm work history: the Iowa 65+ rural health study. *Arch Environ Health* 1985; 40: 245-253.
- Kogevinas M, Antó JM, Sunyer J, Tobias A, Kromhout H, Burney P, and the European Community Respiratory Health Survey Study Group. Occupational asthma in Europe and other industrialised areas: a population-based study. *Lancet* 1999; 353: 1750-1754.
- Sehnenker MB, Christiani D, Cormier Y, Dimich-Ward H, Doeckes G, Dosman J et al. Respiratory health hazards in agriculture. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: S1-S76.
- Zeida JE, Dosman JA. Respiratory disorders in agriculture. *Tubercle and Lung Diseases* 1993; 74: 74-86.
- Bessot JC, Blaumeiser N, Kopferschmitt MC, Pauli G. Occupational asthma in an agricultural setting. *Rev Med Respir* 1996; 13: 205-215.
- Donham KJ. Respiratory disease hazards to workers in livestock and poultry confinement structures. *Semin Respir Med* 1993; 14: 49-59.
- Nowak D. Prevalence and risk factors for airway diseases in farmers. A new EC multicentre project. *Ann Agric Environ Med* 1994; 1: 81-82.
- Burney PGJ, Chinn S. Developing a new questionnaire for measuring the prevalence and distribution of asthma. *Chest* 1987; 91: 795-835.
- Burney P, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994; 7: 954-960.
- Rylander R, Peterson Y, Donham KJ. Questionnaire evaluating organic dust exposure. *Am J Ind Med* 1990; 17: 121-126.
- Dutkiewicz J, Skorska C, Manckiewicz B. Institute of Agricultural Medicine. Questionnaire concerning exposure to organic dusts in farming and occurrence of work-related symptoms. En prensa.
- Spanish Group of the European study of asthma. The European Study of Asthma. The prevalence of symptoms related to asthma in 5 Spanish areas. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 487-492.
- European Community Respiratory Health Survey. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996; 9: 687-695.
- Subirats A, Vila L, Vila T, Morell F, Vallescar R, Margalef N. Prevalencia de enfermedades respiratorias en una población rural del norte de Cataluña: La Cerdanya. *Med Clin (Barc)* 1994; 103: 481-484.
- Woolcock AJ, Peat JK, Salome CM, Yan K, Anderson SD, Schoeffel RE et al. Prevalence of bronchial hyperresponsiveness and asthma in a rural adult population. *Thorax* 1987; 42: 361-368.
- Melbostad E, Eduard W, Magnus P. Determinants of asthma in a farming population. *Scand J Work Environ Health* 1998; 24: 262-269.
- Dalphin JC, Devieuvre D, Pernet D, Matheu MF, Polio JC, Toson B et al. Prevalence and risk factors for chronic bronchitis and farmer's lung in French dairy farmers. *Br J Ind Med* 1993; 50: 941-944.
- Iversen M, Dahl R, Korsgard J, Hallas T, Jensen EJ. Respiratory symptoms in Danish farmers: an epidemiological study of risk factors. *Thorax* 1988; 43: 872-877.
- Dosman JA, Graham BL, Hall D, Van Loon P, Bhasin P, Froh F. Respiratory symptoms and pulmonary function in farmers. *J Occup Med* 1987; 29: 38-43.
- Melbostad E, Eduard W, Magnus P. Chronic bronchitis in farmers. *Scand Work Environ Health* 1997; 23: 271-280.
- Kimbell-Dunn M, Bradshaw L, Slater T, Erkinjuntti-Pekkanen R, Fishwick D, Pearle N. Asthma and allergy in New Zealand farmers. *Am J Ind Med* 1999; 35: 51-57.
- Gamsky TE, Schenker MB, McCurdy SA, Samuels SJ. Smoking, respiratory symptoms and pulmonary function among a population of hispanic farmworkers. *Chest* 1992; 101: 1361-1368.
- Vogelzang PFJ, Van der Gulden JWJ, Tielen MJM, Folgering H, Van Schayck CP. Health-based selection for asthma, but not chronic bronchitis in pig farmers: an evidence-based hypothesis. *Eur Respir J* 1999; 13: 187-189.
- Tupi A, Vohloren I, Terho EO, Husman K. Effects of respiratory morbidity on occupational activity among farmers. *Eur J Respir Dis* 1987; 152 (Supl): 201-211.
- Stellman SD, Boffetta P, Garfinkel L. Smoking habits of 800,000 American men and women in relation to their occupations. *Am J Ind Med* 1988; 13: 43-58.
- Enquesta de Consum de Tabac, 1998. Direcció General de Salut Pública. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya.
- Reynolds SJ, Parker R, Vesley D, Smith D, Woellner R. Cross-sectional epidemiological study of respiratory disease in turkey. *Am J Ind Med* 1993; 24: 713-722.
- Brown AM. The respiratory health of Victorian broiler growers. *Med J Austr* 1990; 152: 521-524.
- Bar-Sela S, Teichtahl H, Lutsky I. Occupational asthma in poultry workers. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 271-275.
- Rees D, Nelson G, Kielkowski D, Wasserfall C, Da Costa A. Respiratory health and immunological profile of poultry workers. *S Afr Med J* 1998; 88: 1110-1117.
- Dalphin JC, Bildstein F, Pernet D, Dubiez A, Depierre A. Prevalence of chronic bronchitis and respiratory function in a group of dairy farmers in the French Doubs Province. *Chest* 1989; 95: 1244-1247.
- Dalphin JC, Dubiez A, Monnet E, Gora P, Westeel V, Pernet D et al. Prevalence of asthma and respiratory symptoms in dairy farmers in the French province of the Doubs. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1493-1498.
- Dalphin JCH, Pernet D, Dubiez A, Debieuvre D, Allemand H, Depierre A. Etiologic factors of chronic bronchitis in dairy farmers. *Chest* 1993; 103: 417-421.
- Donham KJ. Health effects from work in swine confinement buildings. *Am J Ind Med* 1990; 17: 17-25.
- Warren CPW, Manfreda J. Respiratory symptoms in Manitoba farmers: association with grain and hay handling. *Can Med Assoc J* 1980; 122: 1259-1263.
- Cockroft AE, McDermott M, Edwards JH, McCarthy P. Grain exposure-symptoms and lung function. *Eur J Respir Dis* 1983; 64: 189-196.
- James AL, Zimmerman MJ, Ee H, Ryan G, Musk AW. Exposure to grain dust and changes in lung function. *Br J Ind Med* 1990; 47: 466-472.
- Chan-Yeung M, Enarson DA, Kennedy SM. State of the art: the impact of grain dust on respiratory health. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 476-487.
- Piirila P, Keskinen H, Leino T, Tupasela O, Tuppurainen M. Occupational asthma caused by decorative flowers: review and case reports. *Int Arch Occup Environ Health* 1994; 66: 131-136.
- Goldberg A, Confino-Cohen R, Waisel Y. Allergic responses to pollen of ornamental plants: high incidence in the general atopic population and especially among flower growers. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 210-214.

7.2 Respiratory Symptoms and Risk Factors of Obstructive Lung Disease in European Crop Farmers. Monsó E, Magarolas R, Radon K, Danuser B, Iversen M, Weber Ch, Opravil U, Donham KJ, Nowak D. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1246-1250.

Respiratory Symptoms of Obstructive Lung Disease in European Crop Farmers

EDUARD MONSÓ, RAMÓN MAGAROLAS, KATJA RADON, BRIGITTA DANUSER, MARTIN IVERSEN, CHRISTOPH WEBER, ULRIKE OPRAVIL, KELLEY J. DONHAM, and DENNIS NOWAK

Servei de Pneumologia, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Catalonia, Spain; Unitat de Pneumologia, Hospital Mare de Deu de la Salut, Tarragona, Catalonia, Spain; Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin, LMU Munich, Germany; Institut für Hygiene und Arbeitsphysiologie, ETH Zürich, Switzerland; Aarhus Kommunehospital, Aarhus, Denmark; Zentrum für Arbeitsbedingte Erkrankungen, Brunsbüttel, Germany; and Department of Preventive Medicine and Environmental Health, College of Medicine, University of Iowa, Iowa City, Iowa

Crop farming as a risk factor for respiratory symptoms of obstructive lung disease was assessed. Random samples of crop farmers from four European countries were studied following a cross-sectional design. A questionnaire on respiratory symptoms and occupation was administered to determine prevalences, and the roles of the various crops as risk factors for respiratory symptoms were assessed through logistic regression modeling. The 4,793 crop farmers included in the study (response rate: 85.3%) reported the following respiratory symptoms: wheezing (14.9%), asthma (3.3%), nasal allergy (14.4%), chronic phlegm (12.4%), organic dust toxic syndrome (ODTS) (15.2%), and symptoms at work (22.0%). In the multivariate analysis, adjusting for age, sex, smoking, country, and exposure to other plants or livestock, flower growing was a risk factor for asthma (odds ratio [OR] 2.1, 95% confidence interval [CI] 1.1–3.9) and cultivating oil plants was associated with ODTS (OR 1.5, 95% CI 1.3–1.9), symptoms at work (OR 1.4, 95% CI 1.2–1.7), and chronic phlegm (OR 1.3, 95% CI 1.1–1.6). Working inside greenhouses was a marginal risk factor for asthma (OR 2.1, 95% CI 0.9–4.5). We conclude that flower and oil plant production is associated with increased risk of respiratory symptoms in European crop farmers.

Farming is a well-known risk factor for bronchial asthma, chronic bronchitis, and organic dust toxic syndrome (ODTS) (1–3). For farmers exposed to livestock, the role of animal exposure in the development of respiratory symptoms has been well characterized, but the impact of crop farming on respiratory health remains ill defined. The development of symptoms in crop farmers may be related to exposure to a variety of well-known etiological agents present in agricultural settings (4–8): pollens, grain dust, moulds, mites, glucans, endotoxin, ozone, and pesticides.

We present the results of a cross-sectional study of 4,793 crop farmers from four European countries, with the aim of determining the prevalence of respiratory symptoms of obstructive lung disease in farmers producing different plants and to assess the role of different crops as risk factors for the appearance of such symptoms. Additionally, we also investi-

gated whether work inside greenhouses might be related to an increase in the prevalence of respiratory symptoms.

METHODS

Design

As part of the European Union Concerted Action “Prevalence and risk factors for airway obstruction in farmers” (9), a cross-sectional study on the prevalence of respiratory symptoms in Western European crop farmers was performed with the assessment of different farming characteristics and of the association between plant crop exposures and occurrence of symptoms.

Population

Farmers from four European countries (Denmark, Germany, Switzerland, and Spain) participated in the European Union Concerted Action between 1995 and 1997. In each country, a region located within 300 miles of the participating occupational health center that fulfills the requirement of a population > 50,000 farmers was defined as the area to be studied. In every region, a target population sample (> 1,500 subjects) was selected at random from the most recent available census record of farmers in every region (state census in Switzerland and farmer organization censuses in Denmark, Germany, and Spain). In Denmark, Switzerland, and Spain, the farmers were contacted by mail and asked to fill out a self-administered questionnaire on respiratory symptoms and occupational characteristics. Up to two postal reminders followed the first letter. In Spain, after the second postal reminder, non-responders were interviewed by phone or visited at home if they could not be reached, at which time the questionnaire was filled out. In Germany, questionnaires were filled out through home visits in all cases.

Questionnaire

A self-administered questionnaire with 16 questions was used. Ten questions were about age, sex, smoking habits, and respiratory symptoms within the last year. Wheezing, shortness of breath at night, asthma attacks, nasal allergy, chronic phlegm (phlegm > 3 mo a year), symptoms at work (cough, wheezing, and shortness of breath), and symptoms of ODTS were considered. Six questions on occupational exposure asked the subject if his or her work involved livestock and/or plant cultivation, what plants he or she produced regularly (grain, vegetables/tomatoes, root crops, oil plants, tobacco, hops, mushrooms, fruits/nuts, or flowers), if his or her work was accomplished inside greenhouses, and the number of hours per day that were worked inside.

Questions about symptoms were obtained from the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) questionnaire (10, 11), and occupational questions were adapted from the questionnaire evaluating organic dust exposure (12). Previously validated local language (Danish, German, Spanish, or Catalan) versions of the questions were used in each country (13), or, when a validated version did not exist, the questions were translated from English to the local language and then retranslated.

Statistical Analysis

All data were introduced in a database and analyzed using the SPSS statistical software package (Chicago, IL). Descriptive statistics were performed for the whole group and for each country separately, expressing the results as proportions or as means with standard deviation.

(Received in original form December 20, 1999 and in revised form March 17, 2000)

Funded by European Union (BMH1-CT94-1554), Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung Germany, Schleswig-Holsteinische Landwirtschaftliche BG, Hannoversche Landwirtschaftliche Berufsgenossenschaft, Swiss National Science Foundation (NF 3200-045997.95/1), BBW Switzerland (93.0283), and Fondo de Investigaciones Sanitarias 99/1022.

Correspondence and requests for reprints should be addressed to Eduard Monsó, Hospital Germans Trias i Pujol, Cra. Canyet s/n, Ap. correus 72, 08916 Badalona, Catalonia, Spain. E-mail emonso@ns.hugtip.scs.es

Am J Respir Crit Care Med Vol 162. pp 1246–1250, 2000
Internet address: www.atsjournals.org

tions when appropriate. Associations between variables were assessed through inferential statistics for the whole sample. Respiratory symptoms were considered dependent variables, and the different plant crops were independent variables. The symptoms considered were the following: (1) wheezing, (2) asthma attacks, (3) nasal allergy, (4) chronic phlegm, (5) ODTs, and (6) symptoms at work. Cross-tabulations were performed first, using the chi-square distribution to compare prevalence rates of categorical variables. To assess the relative importance of the different exposures as risk factors, multivariate analyses were performed using logistic regression modeling, with the different respiratory symptoms as dependent variables and the following independent variables: age, sex, smoking, livestock exposure, country, and plant crops. The results were given as adjusted odds ratios (OR), with 95% confidence intervals (CI). Finally, to investigate a possible relation between work inside greenhouses and symptoms, we assessed the dose-response relationship between hours per day worked in the greenhouse and prevalence of symptoms, for the subsample of crop farmers with more than 5% of the workforce working inside greenhouses (farmers cultivating vegetables/tomatoes, fruits/nuts, or flowers). Cross-tabulations were performed after categorizing the number of hours worked inside; and the associations were also analyzed using logistic regression, adjusting for age, sex, smoking, livestock exposure, and country. All statistical tests were two sided, and a *p* value equal to or less than 0.05 was reported as significant.

RESULTS

Population

In Denmark, Germany, Switzerland, and Spain, a sample of 7,674 farmers was the target population. After adjusting for census error (wrong address, change of residence, or death) and misclassification (no livestock and/or plant crop exposure at work), a population sample of 6,751 farm workers was defined. Of these, 5,761 farmers answered the questionnaire (overall response rate: 85.3%), with local response rates varying from a minimum of 80.6% to a maximum of 97.8%. In Germany, a second target population was defined that included the workforce of 1,247 farms registered in the local farm census of Schleswig-Holstein. A total of 834 such farms

agreed to participate (response rate: 66.9%), thus giving a workforce of 1,735 farmers to study. From the 7,496 farmers who participated in the study, 4,793 subjects were full-time crop farmers at the time of the survey (63.9%), and this was the sample presented in this study.

Exposures

Slight age, sex, and smoking differences were observed from country to country, along with clear-cut differences in the prevalences of the different crop exposures (Table 1). Tobacco, hops, and mushrooms were seldom cultivated (*n* < 35 subjects in every case), and for this reason these crops were not analyzed.

Association between Respiratory Symptoms and Crop Exposure

No significant differences in the prevalence of respiratory symptoms were found between farmers cultivating vegetables/tomatoes and fruits/nuts versus others. The cultivation of flowers or oil plants, however, was associated with two or more respiratory symptoms. Flower farmers had significantly higher prevalences of wheezing (20.1%), asthma (5.4%), chronic phlegm (16.1%), and ODTs (19.4%), when compared with nonexposed farmers (chi-square, *p* < 0.05). Work with oil plants was associated with ODTs (18.3%) and symptoms at work (26.5%) (chi-square, *p* < 0.001). A significantly higher prevalence of ODTs was also observed in workers cultivating grain (16.1%) and root crops (17.8%) (chi-square, *p* < 0.01) (Table 2).

Logistic regression models were created to confirm the relevance of each crop as a risk factor for respiratory symptoms, and work with flowers and oil plants appeared as the main risk factors after adjusting for all covariates. Flower cultivation was a clear-cut risk factor for asthma (OR 2.1, 95% CI 1.1–3.9), and the production of oil plant crops was significantly associated with ODTs (OR 1.5, 95% CI 1.3–1.9), symptoms at work (OR 1.4, 95% CI 1.2–1.7), and chronic phlegm (OR 1.3, 95% CI 1.1–1.6) (Table 3).

TABLE 1
AGRICULTURE WORKERS: RESPIRATORY SYMPTOMS AND EXPOSURES

	Denmark	Germany	Sweden	Spain	Overall
Response rate, %	80.6	87.1/66.9*	81.6	97.8	85.3/66.9*
Population characteristics					
No. of subjects	1,842	1,536	608	807	4,793
Age, mean, SD	51 (13)	45 (13)	49 (13)	52 (15)	49 (14)
Sex, women, %	55 (3.0)	563 (36.7)	0 (0.0)	194 (24.0)	812 (17.0)
Smoking,† %	852 (46.7)	538 (35.0)	237 (39.0)	316 (39.6)	1,943 (40.8)
Livestock exposure	1,467 (81.4)	1,417 (92.3)	535 (88.0)	217 (27.3)	3,636 (76.7)
Respiratory symptoms last year					
Wheezing, %	346 (18.8)	137 (8.9)	95 (15.6)	137 (17.0)	715 (14.9)
Asthma, %	86 (4.7)	28 (1.8)	17 (2.8)	26 (3.2)	157 (3.3)
Nasal allergies, %	301 (16.3)	199 (13.0)	59 (9.7)	131 (16.2)	690 (14.4)
Chronic phlegm, %	280 (15.2)	123 (8.0)	90 (14.8)	100 (12.4)	593 (12.4)
Organic dust toxic syndrome, %	348 (18.9)	110 (7.2)	149 (24.5)	123 (15.2)	730 (15.2)
Symptoms at work,‡ %	356 (20.9)	383 (25.0)	132 (21.7)	182 (23.0)	1,053 (22.0)
Crop exposures					
Grain, %	1,795 (97.4)	1,324 (86.2)	459 (75.5)	131 (16.2)	3,709 (77.4)
Vegetables/tomatoes, %	106 (5.8)	246 (16.0)	175 (28.8)	443 (54.9)	970 (20.2)
Root crops, %	691 (37.5)	389 (25.3)	356 (58.6)	331 (41.0)	1,767 (36.9)
Oil plants, %	460 (25.0)	419 (27.3)	111 (18.3)	220 (27.3)	1,210 (25.2)
Fruits/nuts, %	30 (1.6)	26 (1.7)	206 (33.9)	396 (49.1)	658 (13.7)
Flowers, %	44 (2.4)	10 (0.7)	93 (15.3)	152 (18.8)	299 (6.2)
Work inside greenhouses,§ %	20 (1.1)	6 (0.4)	5 (0.8)	179 (22.2)	210 (4.4)

* Second value refers to Schleswig-Holstein region in Germany (see text for details).

† Current or former smoking.

‡ Cough, wheezing, or shortness of breath at work.

§ Work inside greenhouses cultivating vegetables/tomatoes, fruits/nuts, or flowers.

TABLE 2
PREVALENCE OF RESPIRATORY SYMPTOMS ACCORDING TO
CULTIVATED CROPS: UNIVARIATE ANALYSIS

Exposure*	Wheezing	Asthma	Nasal Allergy	Chronic Phlegm	ODTS	Symptoms at Work [‡]
Grain						
Exposed, %	545 (14.7)	125 (3.4)	538 (14.5)	451 (12.2)	597 [‡] (16.1)	854 (22.2)
Nonexposed, %	170 (15.7)	32 (3.0)	152 (14.0)	142 (13.1)	133 (12.3)	248 (22.3)
Vegetables/tomatoes						
Exposed, %	148 (15.3)	26 (2.7)	127 (13.1)	118 (12.2)	135 (13.9)	246 (24.6)
Nonexposed, %	567 (14.8)	131 (3.4)	563 (14.7)	475 (12.4)	595 (15.6)	856 (21.6)
Root crops						
Exposed, %	276 (15.6)	61 (3.5)	244 (13.8)	222 (12.6)	314 (17.8)	429 (23.4)
Nonexposed, %	439 (14.5)	96 (3.2)	446 (14.7)	371 (12.3)	416 [§] (13.7)	673 (21.5)
Oil plants						
Exposed, %	194 (16.0)	35 (2.9)	191 (15.8)	166 (13.7)	222 (18.3)	345 (26.5)
Nonexposed, %	521 (14.5)	122 (3.4)	499 (13.9)	427 (11.9)	508 (14.2)	757 [§] (20.7)
Fruits/nuts						
Exposed, %	100 (15.2)	18 (2.7)	84 (12.8)	88 (13.4)	108 (16.4)	164 (24.7)
Nonexposed, %	615 (14.9)	139 (3.4)	606 (14.7)	505 (12.2)	622 (15.0)	938 (21.8)
Flowers						
Exposed, %	60 (20.1)	16 (5.4)	45 (15.1)	48 (16.1)	58 (19.4)	83 (26.6)
Nonexposed, %	655 [‡] (14.6)	141 [†] (3.1)	645 (14.4)	545 [†] (12.1)	672 [†] (15.0)	1,019 (21.9)

Definition of abbreviation: ODTS = organic dust toxic syndrome.

* Nonexposed refers to agriculture workers who do not grow that kind of crop.

[†] $p < 0.05$, [‡] $p < 0.01$, and [§] $p < 0.001$ (chi-square test).

Work inside Greenhouses

The possible role of greenhouse crop farming as risk factor for respiratory symptoms was assessed in the subsample of crop farmers with more than 5% of the workforce working inside greenhouses ($n = 1,363$). Of this subsample, 210 subjects worked inside (15.4%) (vegetables/tomatoes $n = 150$, fruits/nuts $n = 51$, flowers $n = 85$). In the analysis, no dose-response relationship between the number of hours spent inside the greenhouse and respiratory symptoms was observed (chi-square, n.s.). In the logistic regression models, however, such greenhouse work appeared to be a marginal risk factor for asthma (OR 2.1, 95% CI 0.9–4.8) (Table 4).

DISCUSSION

In the present cross-sectional study, a sample of crop farmers from four European countries has been examined to assess the prevalence of respiratory symptoms of obstructive lung disease in such farmers, and the association of symptoms with the exposure to different plant crops. After adjusting for covariates, flower growing emerged as the most important risk factor for asthma, and the cultivation of oil plants for acute

respiratory symptoms and chronic phlegm. Work inside greenhouses was a marginal risk factor for asthma.

Assessments of lung health in rural populations where farming is a main occupational activity have shown that respiratory symptom prevalence ranges widely (14–16). Differences may be related to the inclusion of populations with different age ranges, or to heterogeneity of the occupational exposures (17). Iversen and coworkers, in a cross-sectional study of Danish farmers, found a prevalence of 27% for chronic bronchitis and a prevalence of 8% for bronchial asthma (18). A lower prevalence of asthma (5.3%) was found by Dalphin and coworkers in French farmers (19). When farmers have been compared to nonfarming control populations from the same regions, an increased prevalence of respiratory symptoms has often been reported in currently exposed farm workers (19–21). The high prevalence of respiratory symptoms in farmers may not always be evident, however, because symptomatic farm workers may leave farming more often than asymptomatic ones. The rate of change of occupation has been reported to be low among farm owners, however (22).

Farming has often been associated with respiratory symptoms in workers exposed to livestock (23–25), but crop pro-

TABLE 3
ASSOCIATION BETWEEN RESPIRATORY SYMPTOMS AND
CROP FARMING: MULTIVARIATE ANALYSIS

Respiratory symptom	Adjusted Odds Ratio (95% Confidence Interval)*					
	Plant Crops					
	Grain	Vegetables + Tomatoes	Root Crops	Oil Plants	Fruit + Nuts	Flowers
Wheezing	0.9 (0.7–1.2)	1.0 (0.8–1.3)	1.0 (0.8–1.2)	1.3 (1.0–1.5)	0.8 (0.6–1.1)	1.3 (0.9–1.8)
Asthma	1.1 (0.6–2.1)	0.7 (0.4–1.2)	1.1 (0.7–1.5)	0.9 (0.6–1.3)	0.7 (0.4–1.4)	2.1 (1.1–3.9)
Nasal allergy	1.0 (0.8–1.4)	0.9 (0.7–1.1)	1.0 (0.8–1.2)	1.2 (1.0–1.4)	0.9 (0.6–1.2)	1.2 (0.9–1.8)
Chronic phlegm	0.7 (0.5–1.0)	0.9 (0.7–1.2)	1.0 (0.8–1.1)	1.3 (1.1–1.6)	0.9 (0.6–1.2)	1.3 (0.9–1.8)
Organic dust toxic syndrome	1.5 (1.1–2.1)	0.9 (0.7–1.1)	1.2 (1.0–1.4)	1.5 (1.3–1.9)	0.8 (0.6–1.1)	1.4 (1.0–1.9)
Symptoms at work	1.1 (0.8–1.3)	1.1 (0.9–1.3)	1.1 (0.9–1.3)	1.4 (1.2–1.7)	1.0 (0.8–1.4)	1.3 (1.0–1.8)

* Odds ratio for respiratory symptoms calculated in all cases through logistic regression modeling, adjusting for age, sex, smoking, livestock exposures, country, and work with other crops. Statistically significant values ($p < 0.05$) are in boldface.

TABLE 4
EFFECT OF NUMBER OF HOURS IN A GREENHOUSE
ON RESPIRATORY SYMPTOMS (n = 1,363)

	Hours Inside the Greenhouse*				Greenhouse Work
	0	1–2	3–4	> 4	Adjusted OR (95% CI)†
Crop‡					
Vegetables or tomatoes	820 (84.5)	40 (4.1)	32 (3.3)	78 (8.0)	—
Fruits	607 (92.2)	15 (2.3)	11 (1.7)	25 (3.8)	—
Flowers	214 (71.6)	17 (5.7)	14 (4.7)	54 (18.1)	—
Any one of the three	1,153 (84.6)	49 (3.6)	40 (2.9)	121 (8.9)	—
Respiratory symptoms§					
Wheezing	170 (14.7)	8 (16.3)	8 (20.0)	22 (18.2)	1.3 (0.8–2.0)
Asthma	28 (2.4)	3 (6.1)	4 (10.0)	3 (2.5)	2.1 (0.9–4.5)
Chronic phlegm	140 (12.1)	4 (8.2)	10 (25.0)	15 (12.4)	1.0 (0.6–1.5)
ODTS	170 (14.7)	8 (16.3)	6 (15.0)	17 (14.0)	1.3 (0.8–2.0)
Work-related respiratory symptoms	282 (24.5)	11 (22.4)	7 (17.5)	21 (17.4)	1.3 (0.8–2.1)

Definition of abbreviations: CI = confidence interval; ODTS = organic dust toxic syndrome; OR = odds ratio.

* Absolute (relative) frequencies.

† Adjusted for age, sex, smoking, livestock exposure, and country.

‡ Relative frequencies given or the number of workers with the specified crop exposure.

§ Workers culturing vegetables/tomatoes, fruits/nuts, or flowers who reported symptoms. Relative frequencies given for the number of subjects working the number of hours at the top of the column. All comparisons nonsignificant (chi-square test).

duction has been much less studied. Much of the work done on workers exposed to plants has focused on the manufacture and use of plant products: specifically, respiratory symptoms induced by grain dust have been well described in grainhandlers (26, 27), and byssinosis has been documented in cotton mill workers (28). Likewise, endotoxin is a proven cause of respiratory symptoms in both livestock handling and in food plant processing (29). A study of crop farmers cultivating cereals revealed a 10% prevalence of chronic phlegm, twice the level found in a control population from the same French region (30). Vergnenegre and coworkers found a similar prevalence of chronic phlegm (7.7%), as well as a higher risk of obstructive lung disease in agricultural workers employed on small farms (31). Gramsky and coworkers, in a study of 759 Californian agricultural farm workers, found that the risk for respiratory symptoms increased when the workers were exposed to the field crops more than 8 mo per year (32). In the same region, McCurdy and coworkers found a 7.1% prevalence of bronchial asthma in male agricultural workers growing rice (33).

In our study, we examined a sample from a population of over 200,000 European farmers growing crops that are common in the four countries studied, finding that 15.0% reported wheezing, 3.2% asthma, 14.5% nasal allergies, and 12.2% chronic phlegm. These figures are similar to the prevalences found for the general European population (34) and do not suggest a higher prevalence of symptoms of obstructive lung disease among European agricultural workers. The analysis of specific crops, however, showed an unexpectedly higher prevalence of wheezing (20.5%) and asthma (5.1%) in workers who grew flowers ($p < 0.05$). Working with flowers continued to be associated with a high risk of bronchial asthma (OR 2.1, 95% CI 1.1–3.9) after adjustment for covariates. Occasional cases of occupational asthma in flower workers have been described (35), but to our knowledge, no epidemiological association between flower production and bronchial asthma has been previously reported.

A high prevalence of acute symptoms was found among oil plant farmers (ODTS 18.3%, symptoms at work 26.5%), suggesting an acute impact of work with this plant crop on lung health. This effect was confirmed by multivariate analysis, which demonstrated that oil plant cultivation was not only a risk factor for ODTS (OR 1.5, 95% CI 1.3–1.9) and symptoms

at work (OR 1.4, 95% CI 1.2–1.7), but also for chronic phlegm (OR 1.3, 95% CI 1.1–1.6). ODTS is considered a self-limiting disease that rarely extends beyond 36 h. Influenza-like symptoms, including malaise, myalgias, fatigue, and fever, appear, sometimes with a decrease in lung volumes. Most episodes are related to the handling of mouldy vegetables, but the etiology of the syndrome is unclear.

We have found an association between ODTS and the cultivation of grain (OR 1.5, 95% CI 1.1–2.1). This effect of grain crops on lung health was not unexpected, considering the well-known relation between grain processing and respiratory symptoms. The reported higher prevalence of symptoms in plant manufacture workers is probably related to exposure to grain stored after harvest, when bacteria and moulds overgrow and endotoxin and glucans appear as byproducts of these microorganisms. Major inflammatory substances that induce respiratory symptoms will thus be present at much higher levels in storage than during harvest.

Work inside greenhouses emerged as only a marginal risk factor for respiratory disease in the present study. A tendency for a higher prevalence of symptoms with the increase in the number of hours spent in the greenhouse was not seen, but some impact of greenhouse work on symptoms was suggested by multivariate analysis, which showed a trend for increased risk of asthma (OR 2.1, 95% CI 0.9–4.5).

In summary, flower production seems to be a risk factor for bronchial asthma in European crop farmers. Cultivating oil plants increases the risk of acute respiratory symptoms, such as ODTS, and of chronic phlegm. These observations suggest that workers handling these specific plant crops need to be carefully monitored and that further work on the mechanisms of particular agents is warranted.

Acknowledgment: The authors are grateful to Jörg Hartung, Christina Luczynska, Sue Chinn, Sherwood Burge, and Mary Ellen Kerans for their help and advice. They also thank Eberhard Linkersdörfer, Brit Walter, Gisela Reinke, Wiebke Tesch, Olaf Opravil, Sven Mathiessen, Lorenz Grob, Detlef Glomm, Rosa Reinón, Sandra Alonso, Sandra Cabrera, Carmina Rodriguez, and Isabel Badorrey for the field work.

References

1. Schenker, M. B., D. Christiani, Y. Cormier, H. Dimich-Ward, G. Doekes, J. Dosman, *et al.* 1998. Respiratory health hazards in agriculture. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 158:S1–S76.

2. Provencher, S., F. P. Labrèche, and L. De Guire. 1997. Physician-based surveillance system for occupational respiratory diseases: the experience of PROPULSE, Québec, Canada. *Occup. Environ. Med.* 54: 272-276.
3. Kogevidas, M., J. M. Antó, J. Sunyer, A. Tobias, H. Kromhout, P. Burney, *et al.* 1999. Occupational asthma in Europe and other industrialised areas: a population-based study. *Lancet* 353:1750-1754.
4. Bessot, J. C., M. Blaumeiser, M. C. Kopferschmitt, and G. Pauli. 1996. L'asthme professionnel en milieu agricole. *Rev. Mal. Respir.* 13:205-215.
5. Brauer, M., J. Blair, and S. Vedal. 1996. Effect of ambient ozone exposure on lung function in farm workers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 154:981-987.
6. Blaski, C. A., W. D. Clapp, P. S. Thorne, T. J. Quinn, J. L. Watt, *et al.* 1996. The role of atopy in grain dust-induced airway disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 154:334-340.
7. Iversen, M., J. Korsgaard, T. Hallas, and R. Dahl. 1990. Mite allergy and exposure to storage mites and house dust mites in farmers. *Clin. Exp. Allergy* 20:211-219.
8. Senthilselvan, A., H. H. McDuffie, and J. A. Dosman. 1992. Association of asthma with use of pesticides: results of a cross-sectional survey of farmers. *Am. Rev. Respir. Dis.* 146:884-887.
9. Nowak, D. 1994. Prevalence and risk factors for airway diseases in farmers: a new EC multicentre project. *Ann. Agric. Environ. Med.* 1:81-82.
10. Burney, P. G. J., and S. Chinn. 1987. Developing a new questionnaire for measuring the prevalence and distribution of asthma. *Chest* 91:79s-83s.
11. Burney, P., C. Luczynska, S. Chinn, and D. Jarvis. 1994. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur. Respir. J.* 7:954-960.
12. Rylander, R., Y. Peterson, and K. J. Donham. 1990. Questionnaire evaluating organic dust exposure. *Am. J. Ind. Med.* 17:121-126.
13. Spanish Group of the European Study of Asthma. 1995. Estudio Europeo del Asma: prevalencia de síntomas relacionados con el asma en cinco áreas españolas. *Med. Clin. (Barc.)* 104:487-492.
14. Malmberg, P., A. Rask-Andersen, S. Hoglund, B. Kolmodin-Hedman, and J. R. Guersey. 1988. Incidence of organic dust toxic syndrome and allergic alveolitis in Swedish farmers. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 87:47-54.
15. Cuthbert, O. D., I. G. Jeffrey, H. B. McNeill, J. Wood, and M. D. Topping. 1984. Barn allergy among Scottish farmers. *Clin. Allergy* 14: 197-206.
16. Heinonen, O. P., M. Horsmanheimo, I. Vohlonen, and E. O. Terho. 1987. Prevalence of allergic symptoms in rural and urban populations. *Eur. J. Respir. Dis.* 71(Suppl. 152):64s-69s.
17. Omland, O., T. Sigsgaard, C. Hjort, O. F. Pedersen, and M. R. Miller. 1999. Lung status in young Danish rurals: the effect of farming exposure on asthma-like symptoms and lung function. *Eur. Respir. J.* 13: 31-37.
18. Iversen, M., R. Dahl, J. Korsgaard, T. Hallas, and E. J. Jensen. 1988. Respiratory symptoms in Danish farmers: an epidemiological study of risk factors. *Thorax* 43:872-877.
19. Dalphin, J. C., A. Dubiez, E. Monnet, D. Gora, V. Westeel, D. Pernet, *et al.* 1998. Prevalence of asthma and respiratory symptoms in dairy farmers in the French province of the Doubs. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 158:1493-1498.
20. Dosman, J. A., B. L. Graham, D. Hall, P. Van Loon, P. Bhasin, and F. Froh. 1987. Respiratory symptoms and pulmonary function in farmers. *J. Occup. Med.* 29:38-43.
21. Toren, K., and L. G. Horte. 1997. Asthma mortality and occupation in Sweden 1981-1992. *Am. J. Ind. Med.* 31:678-681.
22. Tupi, K., I. Vohlonen, E. O. Terho, and K. Husman. 1987. Effects of respiratory morbidity on occupational activity among farmers. *Eur. J. Respir. Dis.* 152:201s-211s.
23. Schwartz, D. A., K. J. Donham, S. A. Olenchock, W. J. Pependorf, D. Scott van Fossen, L. F. Burmeister, *et al.* 1995. Determinants of longitudinal changes in spirometric function among swine confinement operators and farmers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 151:47-53.
24. Zejda, J. E., T. S. Hurst, C. S. Rhodes, E. M. Barber, H. H. McDuffie, and J. A. Dosman. 1993. Respiratory health of swine producers. Focus on young workers. *Chest* 103:702-709.
25. Jorna, T. H., P. J. Borm, J. Valks, R. Houba, and E. F. Wouters. 1994. Respiratory symptoms and lung function in animal feed workers. *Chest* 106:1050-1055.
26. Schwartz, D. A., P. S. Thorne, S. J. Yagla, L. F. Burmeister, S. A. Olenchock, J. L. Watt, *et al.* 1995. The role of endotoxin in grain dust-induced lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 152:603-608.
27. Deetz, D. C., P. J. Jagielo, T. J. Quinn, P. S. Thorne, S. A. Bleuer, and D. A. Schwartz. 1997. The kinetics of grain dust-induced inflammation of the lower respiratory tract. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 155:254-259.
28. Glindmeyer, H. W., J. J. Lefante, R. N. Jones, R. J. Rando, and H. Weill. 1994. Cotton dust and across-shift change in FEV1 as predictors of annual change in FEV1. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 149:584-590.
29. Zock, J. P., D. Heederick, and B. Brunekreef. 1999. Influence of shift work and host factors on endotoxin-related acute peak flow changes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 159:137-142.
30. Dalphin, J. C. 1996. La bronchite chronique obstructive (BCO) en milieu agricole fourrager. *Rev. Mal. Respir.* 13:575-581.
31. Vergnenegre, A., X. D'Arco, B. Melloni, M. T. Antonini, C. Courat, M. Dupont-Wisinier, *et al.* 1995. Work-related distal airway obstruction in an agricultural population. *Occup. Environ. Med.* 52:581-586.
32. Gramsky, T. E., M. B. Schenker, S. A. McCurdy, and S. J. Samuels. 1992. Smoking, respiratory symptoms, and pulmonary function among a population of Hispanic farmworkers. *Chest* 101:1361-1368.
33. McCurdy, S. A., T. J. Ferguson, D. F. Golsmith, J. E. Parker, and M. B. Schenker. 1996. Respiratory health of California rice farmers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 153:1553-1559.
34. European Community Respiratory Health Survey. 1996. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur. Respir. J.* 9:687-695.
35. Piirila, P., H. Keskinen, T. Leino, O. Tupasela, and M. Tuppurainen. 1994. Occupational asthma caused by decorative flowers: review and case reports. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 66:131-136.

7.3 Sensibilización y asma ocupacional en los avicultores. Borghetti C, Magarolas R, Badorrey I, Radon K, Morera J, Monsó E. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 1251-1255.

Sensibilización y asma ocupacional en los avicultores



Claudia Borghetti^a, Ramón Magarolas^b, Isabel Badorrey^a, Katja Radon^c, Josep Morera^a y Eduard Monsó^a

^aServei de Pneumologia. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. ^bServei de Pneumologia. Hospital Mare de Deu de la Salut. Tarragona. ^cInstitut und Poliklinik für Arbeits-und-Umweltmedizin. LMU Munich.

FUNDAMENTO: La prevalencia de asma en los avicultores es más elevada que en el resto de ganaderos. El objetivo del estudio fue definir los contaminantes ambientales a los que está expuesto el trabajador avícola y determinar la prevalencia de asma ocupacional en ese colectivo.

PACIENTES Y MÉTODO: Estudio transversal de una muestra de los avicultores de España que trabajaban en el interior de edificios de confinamiento y participaron en el Estudio Europeo de Salud Respiratoria en la Agricultura y la Ganadería, a los que se realizaron mediciones de contaminantes ambientales (amoníaco, polvo total, endotoxina y microorganismos), síntomas, pruebas cutáneas con alérgenos comunes y alérgenos relacionados con la avicultura, y pruebas de provocación bronquial específica. Se utilizó el coeficiente de Spearman para estimar la correlación entre contaminantes ambientales.

RESULTADOS: Un total de 14 de 15 avicultores participaron en el estudio (índice de respuesta: del 93,3%). La concentración (mediana [rango intercuartil]) de contaminantes en los edificios de confinamiento fue de 7,5 (5-20) ppm para el amoníaco, 2,6 (1,8-4,6) mg/m³ para el polvo total, 137,1 (58,6-243,9) ng/m³ para la endotoxina y 7.600 (907-27.750) × 10³ unidades formadoras de colonias/m³ para las bacterias. La concentración de endotoxina se correlacionó con la concentración bacteriana ($r = 0,69$, $p < 0,01$). Un total de 5/14 sujetos refirieron haber tenido sibilancias y/o asma el último año (35,7%), en dos de los cuales la espirometría mostró asma actual (14,3%). La prueba de provocación bronquial específica confirmó el diagnóstico de asma ocupacional en un avicultor con asma actual, sensibilizado al ácaro de almacenamiento *Lepidoglyphos destructor* (7,1%).

CONCLUSIONES: Una tercera parte de los avicultores que trabajan en edificios de confinamiento tiene sibilancias, y esta sintomatología en parte es atribuible a asma ocupacional por sensibilización a ácaros de almacenamiento.

Palabras clave: Avicultura. Asma ocupacional. Sensibilización. Ácaros de almacenamiento. *Lepidoglyphos destructor*.

Sensitization and occupational asthma in poultry workers

BACKGROUND: A high prevalence of asthma has been reported in poultry farmers. Our aim was to determine air contaminants in poultry confinement buildings and the prevalence of occupational asthma in these workers.

PATIENTS AND METHOD: Spanish poultry farmers who participated in the European Study «Prevalence and Risk Factors for Airway Obstruction in Farmers», who worked inside confinement buildings, were enrolled in a cross-sectional study that included the measurement of air contaminants (ammonia, total dust, endotoxin and microorganisms), symptoms, skin testing with common and poultry-related allergens, and a specific bronchial challenge. The Spearman correlation coefficient was used to assess the correlation between air contaminants.

RESULTS: 14/15 poultry farmers participated in the study (response index: 93.3%). Concentrations of air contaminants in the confinement buildings [median (interquartile range)] were: 7.5 (5-20) ppm for ammonia, 2.6 (1.8-4.6) mg/m³ for total dust, 137.1 (58.6-243.9) ng/m³ for endotoxin and 7,600 (907-27,750) colony-forming units/m³ × 10³ for bacteria. Endotoxin correlated with bacterial concentration ($r = 0.69$, $p < 0.01$). 5/14 poultry farmers reported wheezing and/or asthma within the last year (35.7%), and in 2 of them spirometry demonstrated current asthma (14.3%). Specific bronchial provocation confirmed the diagnosis of occupational asthma in one subject with current asthma sensitized to the storage mite *Lepidoglyphos destructor* (7.1%).

CONCLUSIONS: One third of poultry farmers working inside confinement buildings reported wheezing, that is partly attributable to occupational asthma caused by storage mites.

Key words: Poultry worker. Occupational asthma. Sensitization. Storage mites. *Lepidoglyphos destructor*.

Correspondencia: Dr. E. Monsó.
Servei de Pneumologia. Hospital Germans Trias i Pujol.
Ctra. del Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona.
Correo electrónico: emonso@ns.hugtip.scs.es

Recibido el 28-5-2001; aceptado para su publicación el 13-11-2001.

Estudios de base poblacional han observado una mayor prevalencia de síntomas respiratorios en los trabajadores de agricultura y/o ganadería respecto a los sujetos no expuestos a plantas y/o animales en su trabajo^{1,2}. En el trabajo agrícola es habitual la exposición a agentes potencialmente causantes de enfermedad respiratoria, como pólenes, hongos, pesticidas u otras sustancias químicas³. En la ganadería, los trabajadores están expuestos a proteínas animales procedentes de la piel o las plumas, aditivos incorporados a los piensos, ácaros de almacenamiento, bacterias, hongos y diversos gases, como el CO₂ y el amoníaco, que pueden alcanzar concentraciones capaces de causar enfermedad respiratoria cuando la cría se realiza dentro de edificios de confinamiento. Los agentes a los que están expuestos los trabajadores de agricultura y/o ganadería pueden afectar al aparato respiratorio por sensibilización o por toxicidad directa, y aumentar por cualquiera de estos dos mecanismos la prevalencia de síntomas respiratorios en la población expuesta^{4,5}.

En el Estudio Europeo de Salud Respiratoria en la Agricultura y la Ganadería (EESRAG)⁶ se observó que la prevalencia de sibilancias y asma era muy elevada en los avicultores⁷, siendo el trabajo dentro de edificios de confinamiento un factor adicional de riesgo para la existencia de sintomatología respiratoria⁸. Con el objetivo de definir las características ambientales del interior de los edificios de confinamiento donde trabajan los avicultores de nuestro país y determinar las prevalencias de sensibilización a alérgenos relacionados con la avicultura y de asma ocupacional, hemos realizado un estudio transversal de la muestra poblacional de avicultores españoles que participaron en el EESRAG.

Pacientes y método

Diseño y población

En el marco del EESRAG (Acción Concertada Europea Prevalence and Risk factors for airway obstruction in farmers), que tenía como objetivo analizar en

diversas regiones europeas la asociación entre el trabajo en agricultura y/o ganadería y enfermedad respiratoria obstructiva⁶, se ha realizado un estudio transversal de los avicultores que trabajaban en el interior de edificios de confinamiento. De la muestra poblacional de avicultores que participó en el EESRAG en nuestro país, seleccionada al azar a partir del censo ($n = 79$)⁷, se seleccionaron para el presente estudio los criadores de aves con actividad laboral en las tres comarcas con mayor implantación de la avicultura (Baix Camp, Alt Urgell y Maresme), que reunían a más del 75% de la muestra poblacional participante en el EESRAG con esta actividad laboral ($n = 61$). De estos avicultores se seleccionaron como muestra poblacional a estudiar todos los sujetos cuya tarea diaria se realizaba dentro de edificios de confinamiento ($n = 15$).

Cuestionario

Todos los individuos respondieron un cuestionario en una entrevista personal, que contenía 21 preguntas previamente validadas separadas en 2 apartados. La primera parte consistía en 6 preguntas sobre datos sociodemográficos, hábito tabáquico, rinitis y síntomas respiratorios en el último año (sibilancias o ataques de asma), obtenidas del European Community Respiratory Health Survey⁹⁻¹¹, y 3 preguntas sobre síntomas durante el trabajo (rinitis, tos o sibilancias)¹². La segunda parte constaba de 12 preguntas referentes a la exposición laboral (años de trabajo, horas de trabajo al día y especie criada)⁸, completadas con preguntas referentes a la alimentación de las aves (tipo y sistema de alimentación) y al tratamiento de los residuos orgánicos (frecuencia de manipulación, desinfección y productos utilizados).

Mediciones ambientales

Se realizaron las siguientes mediciones en los edificios de confinamiento: área (m^2), temperatura ($^{\circ}C$), humedad relativa (%), velocidad del aire (m/s), concentración de CO_2 y amoníaco (ppm), concentración de polvo total, de endotoxina y de microorganismos (bacterias y hongos). Estas últimas cuatro mediciones se realizaron utilizando bombas de aspiración portátiles para muestreo ambiental, que los pacientes llevaron durante el desarrollo de sus tareas habituales. El tiempo de recogida de las muestras fue de 120 min para el polvo total y la endotoxina, y de 60 min para los microorganismos. Las mediciones fueron realizadas siempre por el mismo operador y remitidas al mismo laboratorio de referencia. La temperatura, la humedad relativa y la velocidad del aire fueron medidas con un instrumento multifunción (Test 400, Testo; Lenzkirch, Alemania) en el centro del edificio de confinamiento a una altura de 1,5 m del suelo siguiendo una metodología previamente descrita¹³. Las concentraciones de CO_2 y de amoníaco fueron medidas por detección colorimétrica (Carbon Dioxide 100/a, 81 01811, 100-3000 ppm/ Ammonia 5/a, CH 20501, 5-70 ppm. Draeger Sicherheitstechnik, Luebeck, Alemania), utilizando un medidor que incorporaba un dispositivo de aspiración operado manualmente (Accuro, Draeger Sicherheitstechnik). Todos estos parámetros ambientales fueron medidos una vez por la mañana, cuando el trabajador entraba dentro del edificio. El polvo total se recogió en filtros de fibra de vidrio de 37 mm de diámetro (SKC; Muellerheim, Germany) previamente pesados (Technischer Überwachungsverein, Hanover, Germany) y colocados en una bomba de aspiración portátil (GSP, Personal air sampler, GSA Megerlebau Neuss, Alemania), operada por medio de una batería que proveía un flujo aéreo constante de 3,5 l/min (224 PCXR 7 KB, SKC; Muellerheim, Alemania). Después de la exposición, los filtros fueron secados durante 24 h bajo condiciones ambientales predeterminadas ($23^{\circ}C$ y el 50% de humedad) y nuevamente pesados. Los resultados de polvo total obtenidos se expresan en mg/m^3 . El contenido de endotoxina de las muestras de polvo total fue determinado por medio de la prueba cinética-turbidimétrica de Limulus siguiendo el procedimiento de Hollander¹⁴. Los resultados obtenidos se ajustaron al volumen de aire aspirado y se expresan en ng/m^3 y en ng por mg de polvo total (EC 6 estándar, 8 EU = 1 ng). El límite inferior de detección de la técnica fue de 0,005 EU. Para

medir la concentración de microorganismos en el aire ambiente del edificio de confinamiento se colocaron filtros de policarbonato (poro: 0,4 μm , diámetro: 25 mm) en cápsulas de polipropileno selladas (Pegasus Labor; Dusseldorf, Alemania) conectadas a una bomba de aspiración portátil calibrada para un flujo aéreo de 1 l/min, y se enviaron las muestras al laboratorio el mismo día de su obtención. La concentración de microorganismos fue determinada por el método de CAMNEA¹⁵. Para determinar el número de microorganismos viables se realizaron cultivos cuantificados para bacterias y hongos, y se realizó el recuento de las unidades formadoras de colonias (ufc). La concentración de microorganismos se expresa como ufc/ m^3 , siendo la concentración mínima detectable de la técnica 50 ufc/filtro. Para todas las medidas de variables continuas que mostraron un resultado por debajo del límite inferior de detección se consideró un valor de la mitad de dicho límite.

Pruebas cutáneas de alergia

Se realizaron pruebas cutáneas de alergia por la técnica de prick siguiendo las recomendaciones de Pepys¹⁶, utilizando extractos comerciales de 10 alérgenos comunes (*Dermatophagoides farinae* y *pteronissinus*, *Alternaria*, *Aspergillus* mezcla, pólenes de árboles, de gramíneas y de hierbas, *Parietaria officinalis*, y extractos dérmicos de gato y perro) y nueve alérgenos específicos relacionados con la avicultura: harinas de maíz, soja y trigo, excremento de gallina y paloma, plumas de gallina, paloma y ganso, y el ácaro de almacenamiento *Lepidoglyphos destructor* (Leti S.A.; Barcelona, España y Stallergenes; Antony, Francia). Como controles positivo y negativo se utilizó histamina a una concentración de 1/200 mg/ml y solución salina, respectivamente. Tras 15 min se midió la reacción cutánea por su diámetro mayor considerándose positiva toda reacción igual o superior a 3 mm en ausencia de reacción al diluyente y en presencia de reacción a la histamina. Los sujetos se consideraron atópicos cuando fueron positivos para uno o más de los alérgenos comunes. El hallazgo de sensibilización a uno o más de los alérgenos relacionados con la avicultura estudiados se consideró diagnóstico de sensibilización a estos alérgenos.

Funcionalismo respiratorio

Todos los sujetos realizaron una espirometría forzada con un espirómetro seco (Datospir 70, Sibelmed, Barcelona, España), siguiendo la metodología recomendada por la SEPAR¹⁷, al inicio y al final de su jornada laboral, con una prueba broncodilatadora después de esta última. Los valores obtenidos se expresan como porcentaje de los valores de referencia de la población mediterránea¹⁸. Además, para cada sujeto se calculó el descenso en el FEV_1 durante la jornada laboral (FEV_1 inicial- FEV_1 final), expresando el resultado como porcentaje del valor inicial. Se estableció el diagnóstico de asma actual cuando el paciente había referido sibilancias y/o asma el último año, el funcionalismo respiratorio inicial y/o final mostraba un $FEV_1\% < 80$ y la prueba broncodilatadora era positiva $> 12\%$ ¹⁹. Todos los sujetos que referían sibilancias y/o asma el último año ($n = 5$), independientemente de su función respiratoria, realizaron una prueba de provocación bronquial específica en el lugar de trabajo. Inicialmente, se midió el FEV_1 horario a lo largo de 8 h en un día sin exposición laboral, para determinar la variabilidad basal. Seguidamente, se realizaron nuevas mediciones de FEV_1 durante un día de trabajo dentro del edificio de confinamiento, cada media hora durante dos horas, y posteriormente a partir de ese momento. El diagnóstico de asma ocupacional actual se estableció cuando aparecían síntomas durante la exposición en el lugar de trabajo y se objetivaba una caída del $FEV_1 \geq 20\%$ del valor basal en un mínimo de dos determinaciones consecutivas durante la jornada de trabajo, con una variabilidad $< 10\%$ en la jornada control, de acuerdo con las recomendaciones publicadas^{20,21}.

Análisis estadístico

Todos los datos fueron introducidos en una base de datos y analizados usando el equipo de software SPSS (Chicago, IL, EE.UU.). Las variables categóricas

se expresaron como frecuencias absolutas y relativas y las variables continuas como medias y desviaciones estándar, o como medianas y rangos intercuartiles si la distribución no era normal. El grado de correlación entre las medidas ambientales cuantitativas fue determinada utilizando el coeficiente de correlación de Spearman. Las prevalencias de sensibilización a alérgenos relacionados con la avicultura y de asma ocupacional en la muestra poblacional estudiada se determinó utilizando como denominador el número de sujetos expuestos.

Resultados

Población

Catorce sujetos, de la muestra poblacional de 15 avicultores cuya actividad laboral se realizaba en edificios de confinamiento, aceptaron participar en el estudio (índice de participación del 93,3%). Las características sociodemográficas, hábito tabáquico, función respiratoria y las prevalencias de síntomas respiratorios de la muestra estudiada aparecen en las tablas 1 y 2. Todos los sujetos trabajaban en cría de pollos, gallinas o patos, o en producción de huevo. Cuatro avicultores estaban expuestos también a ganado bovino, pero esta última actividad no se desarrollaba dentro de edificios de confinamiento. Para la alimentación de las aves se utilizaba pienso en grano en todas las explotaciones avícolas, y adicionalmente pienso en harina en 12 de ellas (86%). El sistema de alimentación era exclusivamente manual en 6 explotaciones (43%), y el tratamiento de los residuos se efectuaba con una frecuencia menor que mensual en 13 de los edificios de confinamiento (92,9%) (tabla 1).

Características de los edificios de confinamiento

Los edificios de confinamiento estudiados tenían una mediana de 870 m^2 de área y 82% de humedad relativa, con escasa circulación de aire. La concentración mediana de amoníaco fue de 7,5 ppm. Las concentraciones de polvo total, endotoxina y bacterias fueron elevadas, con una gran variabilidad en las mediciones (tabla 3). En tres de los edificios de confinamiento *Pseudomonas* sp. fue la bacteria hallada a una mayor concentración. La concentración fúngica en el aire de los edificios de confinamiento fue muy inferior a la bacteriana, siendo *Aspergillus* sp. ($n = 8$), *Penicillium* sp. ($n = 6$), *Eurotium* sp., *Scopulariopsis* sp. y *Wallemia* sp. ($n = 5$, respectivamente) los hongos más prevalentes.

La concentración de endotoxina se correlacionó con la concentración de bacterias (coeficiente de correlación de Spearman $r = 0,69$; $p < 0,01$) y de hongos ($r = 0,57$; $p < 0,05$) en el aire, pero no mostró una correlación estadísticamente significativa con la concentración de polvo total ($r = 0,34$; $p > 0,05$).

TABLA 1

Características de la muestra estudiada (n = 14)

Datos sociodemográficos	
Edad (años), media (DE)	42 (12)
Sexo (masculino), n (%)	12 (85,7)
Tabaquismo (actual o anterior), n (%)	8 (57,1)
Características de la explotación avícola	
Producción de huevo, n (%)	10 (71,4)
Cría de pollo/gallina, n (%)	8 (57,1)
Cría de pato, n (%)	3 (21,4)
Años en avicultura, mediana (rango intercuartil)	8,5 (1,7-27,7)
Horas/día de trabajo, mediana (rango intercuartil)	6,7 (2,4-9,0)
Alimentación con pienso en seco, n (%)	14 (100)
Supervisión personal alimentación, n (%)	12 (85,7)
Alimentación por sistema manual, n (%)	6 (42,9)
Manipulación residuos < 1 vez al mes, n (%)	13 (92,8)
Desinfección < 1 vez al mes, n (%)	13 (92,8)
Función respiratoria	
FVC% basal, media (DE)	77,2 (16,9)
FEV ₁ % basal, media (DE)	84,3 (20,9)
FEV ₁ % < 80, n (%)	5 (35,7)
Prueba broncodilatadora positiva, n (%)	6 (42,8)

DE: desviación estándar.

TABLA 2

Síntomas respiratorios y asma ocupacional (n = 14)

	N (%)
Síntomas respiratorios el último año	
Rinitis	3 (21,4)
Sibilancias	5 (35,7)
Asma	2 (14,3)
Sibilancias y/o asma	5 (35,7)
Síntomas en el trabajo	
Rinitis	2 (14,3)
Tos	4 (28,5)
Sibilancias	1 (7,1)
Uno o más síntomas	4 (28,5)
Descenso FEV ₁ en la jornada laboral	
> 3%, n (%)	7 (50,0)
> 5%, n (%)	6 (42,8)
Sensibilización	
Atopia	2 (14,2)
Sensibilización a antígenos de la avicultura ^a	1 (7,1)
Asma actual ^b	
Asma no ocupacional	1 (7,1)
Asma ocupacional	1 (7,1)

^aPrueba cutánea positiva para harinas, antígenos aviares y/o ácaros de almacenamiento; ^bSibilancias y/o asma en el último año, FEV₁% < 80 y prueba broncodilatadora positiva > 12%.

TABLA 3

Características de los edificios de confinamiento (n = 14)

	Mediana (rango intercuartil)
Area (m ²)	870 (810-1.200)
Temperatura (°C)	17 (16-19)
Humedad relativa (%)	82 (71-87)
Velocidad del aire (m/s)	0,09 (0,04-0,17)
CO ₂ (ppm)	1.000 (750-1.500)
Amoníaco (ppm)	7,50 (5-20)
Polvo total (mg/m ³)	2,65 (1,82-4,59)
Endotoxina (ng/m ³)	137,1 (58,6-243,9)
Endotoxina en polvo total (ng/mg)	45,2 (17,3-128,2)
Bacterias (ufc/m ³) × 10 ³	7.600 (907-28.000)
Hongos (ufc/m ³) × 10 ³	6 (3-35)

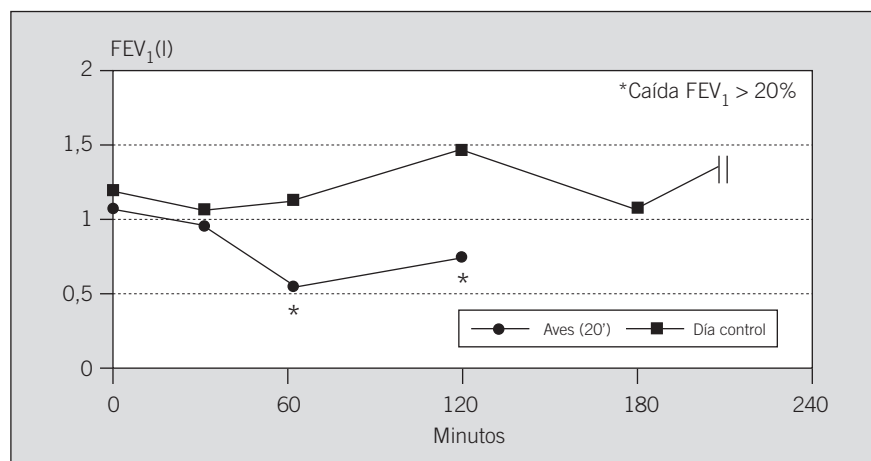


Fig. 1. Prueba de provocación bronquial específica en el lugar de trabajo confirmativa de asma ocupacional.

Síntomas y sensibilización a alérgenos relacionados con la avicultura

Cinco de los 14 sujetos estudiados habían tenido sibilancias durante el último año (35,7%), y dos de ellos habían presentado crisis de asma (14,2%). Cuatro avicultores refirieron algún síntoma respiratorio durante el trabajo (rinitis, tos o sibilancias) (28,6%), y en tres de estos sujetos esta última sintomatología aparecía acompañando al cuadro de sibilancias y/o asma en el último año (tabla 2). Esta elevada prevalencia de síntomas no estaba relacionada con el tabaquismo, ya que 3 de los 6 avicultores que nunca habían fumado refirieron sibilancias y síntomas en el trabajo (50,0%), una proporción superior a la observada en los avicultores fumadores, que no superaba el 25%.

Las pruebas de alergia cutánea mostraron atopia en 2 de los 14 sujetos estudiados (14,2%). Las pruebas con antígenos relacionados con el lugar de trabajo no mostraron positividad en ningún caso para las harinas o los antígenos aviares, pero sí un resultado positivo para el ácaro de almacenamiento *Lepidoglyphus destructor* (7,1%) (tabla 2).

Función respiratoria

La realización del estudio funcional respiratorio mostró un trastorno ventilatorio obstructivo (FEV₁% < 80) con prueba broncodilatadora positiva en 2 de los 5 avicultores que habían referido sibilancias y/o asma en el último año, y estos sujetos fueron considerados como afectados de asma actual. Ambos avicultores presentaban también síntomas respiratorios durante el trabajo. Los 5 avicultores que habían referido sibilancias y/o asma realizaron una prueba de provocación bronquial específica en el lugar de trabajo, que resultó positiva en uno de los sujetos estudiados, en el que el funcionalis-

mo respiratorio ya había mostrado previamente asma actual (fig. 1). Este avicultor fue diagnosticado de asma ocupacional.

El trabajador afectado de asma ocupacional era un sujeto de 50 años de sexo masculino con 30 años de actividad laboral en la cría avícola y porcina, que había comenzado hacía 25 años con síntomas de rinitis y sibilancias exclusivamente ante la exposición a aves. Sus síntomas habían empeorado en los últimos cinco años, hasta requerir atención urgente en diversas ocasiones en el último año. Su FEV₁ basal era de 1,07 l (26%) y mostró positividad a los alérgenos comunes *Der-matophagoides farinae* (20 mm) y *Der-matophagoides pteronyssinus* (25 mm) en las pruebas cutáneas de alergia, que también resultaron positivas para *Lepidoglyphus destructor* (20 mm), ácaro que contamina con frecuencia los pien-sos utilizados en avicultura. Ante estos resultados el paciente fue diagnosticado de asma ocupacional por ácaros de almacenamiento.

En 7 de los avicultores estudiados se observó un descenso en el FEV₁ durante la jornada laboral superior al 3% del valor inicial (50,0%), y en 6 casos este descenso superaba el 5% (35,7%). Sin embargo, este descenso se asociaba a síntomas respiratorios en el trabajo únicamente en un caso, no refiriendo los otros 6 avicultores ninguna sintomatología durante la jornada laboral.

Discusión

En nuestro estudio una tercera parte de los avicultores que trabajaban en edificios de confinamiento referían sibilancias y/o asma el último año, una cuarta parte, síntomas durante el trabajo y en la mitad de los casos estudiados el FEV₁ descendió más de un 3% durante la jornada laboral. El estudio funcional respiratorio confirmó asma actual en 2 de los avicul-

tores con sibilancias y/o asma el último año y síntomas durante el trabajo (14,3%). La realización de la prueba de provocación específica en el lugar de trabajo demostró un descenso del FEV₁ durante la jornada laboral diagnóstica de asma ocupacional en uno de estos 2 avicultores, sensibilizado al ácaro de almacenamiento *Lepidoglyphus destructor*. Nuestros resultados confirman la elevada prevalencia de síntomas de enfermedad respiratoria obstructiva en los avicultores que trabajan en edificios de confinamiento, y sugieren que ésta es atribuible en parte a asma ocupacional por sensibilización a antígenos relacionados con la avicultura. La elevada prevalencia de síntomas respiratorios durante el trabajo y los sibilancias en el grupo de sujetos sin antecedentes de tabaquismo, además, sugieren que estos síntomas no tienen relación con el consumo de tabaco.

La alta prevalencia de síntomas respiratorios, referida por los avicultores incluidos en nuestro estudio, muy probablemente tiene relación con la presencia de contaminantes ambientales en los edificios de confinamiento. La atopia no justifica la prevalencia de sintomatología observada, ya que en los trabajadores de avicultura estudiados las pruebas cutáneas a alérgenos comunes tan sólo han resultado positivas en un 14% de los sujetos, una proporción muy inferior a la observada en la población general de Barcelona²². En la mayoría de los edificios estudiados se detectaron concentraciones ambientales de polvo total y endotoxina potencialmente causantes de síntomas respiratorios. Donham et al⁵, en un estudio destinado a determinar los valores de contaminantes ambientales que se asocian a la aparición de sintomatología respiratoria en los avicultores que trabajan en edificios de confinamiento, hallaron que una concentración de polvo total superior a 2,4 mg/m³ y/o de endotoxina superior a 76 ng/m³ se asociaba a una caída en FEV₁ superior al 3% a lo largo de la jornada laboral, y confirmaron la existencia de una relación dosis-respuesta entre la concentración de estos dos contaminantes ambientales y el declive de la función pulmonar durante la jornada. En su estudio, estos valores eran superados en más de la mitad de las explotaciones estudiadas. Nuestros resultados son coincidentes con esta observación, ya que una caída en el FEV₁ superior al 3% durante la jornada laboral se pudo identificar en 7 de los 14 sujetos examinados (50,0%). La exposición a concentraciones elevadas de endotoxina en el lugar de trabajo se asocia también a sintomatología respiratoria²³. Thelin et al²⁴, en un estudio realizado en 47 avicultores, observaron que la concentración de endotoxina en los edificios de confinamiento se correlacionaba tanto con la pérdida

de FEV₁ a lo largo de la jornada laboral como con la presencia de síntomas respiratorios. El descenso del FEV₁ durante la jornada laboral, sin embargo, no necesariamente se asocia a la aparición de síntomas respiratorios durante el trabajo, como muestra nuestro estudio, en el que menos del 20% de los sujetos en los que se objetivaba una pérdida de FEV₁ en la jornada laboral refería sintomatología en el trabajo.

La concentración de endotoxina no se correlacionó con la de polvo total en los edificios de confinamiento, pero mantuvo una estrecha correlación con la concentración bacteriana ($r = 0,69$; $p < 0,01$) y fúngica ($r = 0,57$; $p < 0,05$) en nuestro estudio. La concentración de bacterias detectada en los edificios de confinamiento estudiados fue elevada, superior a 5.000×10^3 ufc/m³ en más de la mitad de las observaciones. Otros estudios han observado una concentración elevada de microorganismos en los edificios de confinamiento de aves, superior a la observada en edificios de cría de otras especies animales^{13,25,26}. Esta elevada concentración de microorganismos, al asociarse a concentraciones elevadas de endotoxina y otros contaminantes, favorece la aparición de sintomatología respiratoria²⁴. La elevada prevalencia de sintomatología respiratoria observada en nuestro estudio no es atribuible a la concentración de amoníaco en el interior de los edificios de confinamiento, que se encontró mayoritariamente por debajo de 12 ppm, límite a partir del cual ya puede existir afección respiratoria⁵.

No hemos encontrado sensibilización inmediata a antígenos aviares en ningún caso, pero hemos identificado un caso de sensibilización a un ácaro de almacenamiento, *Lepidoglyphus destructor* (7,1%). La sensibilización a ácaros de almacenamiento, como *Acarus siro*, *Glycophagus domesticus*, *Tyrophagus longior*, *Tyrophagus putrescentiae* y *Lepidoglyphus destructor*, puede observarse en un 5-20% de los sujetos expuestos en su trabajo a harinas y/o grano, entre ellos los agricultores y los ganaderos²⁷⁻³⁰. La humedad favorece esta sensibilización²⁸, al facilitar el crecimiento de los ácaros de almacenamiento en el grano o la harina. La existencia de sensibilización cruzada con *Dermatophagoides pteronyssinus* supone un problema para la valoración de la sensibilización a ácaros de almacenamiento, y muy probablemente es la causa de que se pueda identificar sensibilización a ácaros de almacenamiento en un 5-15% de la población general, no expuesta a harinas o grano en su trabajo^{31,32}. Esta sensibilización cruzada se produce fundamentalmente por la existencia de antígenos comunes entre *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Acarus siro*, *Tyrophagus lon-*

gior y *Tyrophagus putrescentiae*³³. La reactividad cruzada entre *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Lepidoglyphus destructor*, no obstante, es escasa³³, por lo que debe interpretarse la sensibilización a *Lepidoglyphus destructor* encontrada en uno de los avicultores estudiados como relacionada con la exposición a este ácaro durante la jornada de trabajo en el edificio de confinamiento. En los países del norte de Europa *Lepidoglyphus destructor* es el más importante ácaro de almacenamiento, y el 95% de los granjeros sensibilizados a este tipo de ácaros lo están a esa especie^{34,35}. Radon et al³⁶, en un estudio dirigido a relacionar la exposición a antígeno de *Lepidoglyphus destructor* con la sensibilización a este ácaro de almacenamiento en trabajadores de ganadería porcina, hallaron que la exposición a concentraciones elevadas de antígeno en el edificio de confinamiento era un factor determinante para la sensibilización.

La prevalencia elevada de sibilancias y/o asma observada en nuestro estudio es concordante con estudios previos, que han llevado a considerar la avicultura como una situación de riesgo para el asma bronquial^{7,8,37,38}. Kimbell-Dunn et al³⁷, en un análisis de base poblacional realizado sobre una muestra de 2.500 agricultores y/o ganaderos neozelandeses, hallaron que un 43% de los avicultores presentaban sibilancias y un 17% asma, prevalencias muy superiores a las observadas en el resto de agricultores y/o ganaderos estudiado. De manera similar, en el EESRAG un 39% de los avicultores refirió síntomas de asma bronquial, una prevalencia muy superior a la hallada para otros tipos de explotación ganadera^{7,39}. En ese mismo estudio se demostró además que existía una relación dosis-respuesta entre las horas de trabajo en el interior del edificio de confinamiento avícola y la aparición de síntomas respiratorios durante el trabajo⁸. Investigaciones iniciales de la salud respiratoria de los avicultores sugirieron que la elevada prevalencia de asma bronquial en esta población podría ser atribuible parcialmente a asma ocupacional, ya que la aparición de sintomatología se relacionaba con sensibilización a agentes presentes en el lugar de trabajo⁴⁰. Sin embargo, los estudios en avicultores que han confirmado el diagnóstico de asma ocupacional por medio de provocación bronquial específica siguiendo una metodología estricta^{20,21}, son muy escasos. Lutsky et al⁴¹ diagnosticaron un caso de asma ocupacional por ácaros de almacenamiento en un estudio de 16 avicultores, utilizando para ello la provocación bronquial específica con extracto antigénico. Perfetti et al⁴² diagnosticaron 4 casos por medio de provocación bronquial específica en el lugar de

trabajo, todos ellos sensibilizados a antígenos aviares. El caso de asma ocupacional diagnosticado por provocación bronquial específica en nuestro estudio confirma que la elevada prevalencia de sibilancias y asma bronquial en los trabajadores de avicultura es en parte atribuible a asma ocupacional, enfermedad que podría afectar hasta a un 20% de los avicultores sintomáticos que trabajan en el interior de edificios de confinamiento. En nuestro caso no fueron los antígenos aviares el agente causal, sino el ácaro de almacenamiento *Lepidoglyphus destructor*, contaminante de los piensos utilizados en avicultura. La exposición a piensos avícolas se ha asociado a asma ocupacional no sólo en avicultores, sino también en manipuladores industriales de este tipo de piensos⁴³.

El tamaño de la muestra examinada en nuestro estudio no es suficiente para valorar el grado de asociación entre las distintas mediciones ambientales realizadas y la presencia de sintomatología respiratoria y/o descenso en la función respiratoria durante la jornada laboral. Sin embargo, que la muestra estudiada formase parte de los avicultores que participaron en EESRAG, que habían sido seleccionados al azar a partir de un censo, y que la participación fuera superior al 95%, nos hace estimar que la muestra de avicultores examinada es representativa de los trabajadores de avicultura que trabajan en el interior de edificios de confinamiento en nuestro país. Las prevalencias de sintomatología respiratoria observadas, similares a las obtenidas en muestras poblacionales de mayor tamaño^{7,37}, reafirman esta observación. De nuestro estudio se concluye que más de una cuarta parte de los avicultores que trabajan en el interior de edificios de confinamiento presentan síntomas respiratorios, y que en cerca de la mitad de ellos el FEV₁ desciende en más del 5% a lo largo de la jornada laboral. Las mediciones de contaminantes ambientales realizadas en el interior de los edificios de confinamiento muestran que los avicultores están expuestos a concentraciones elevadas de polvo total, endotoxina y microorganismos, que muy probablemente se relacionan con la sintomatología y las alteraciones funcionales observadas. Por otro lado, aunque la exposición a alérgenos relacionados con la avicultura causó sensibilización en menos de una décima parte de nuestros casos, las pruebas de provocación bronquial específica demostraron que algunos de los avicultores sensibilizados llegan a desarrollar asma ocupacional, y que por tanto esta enfermedad puede justificarse en parte la elevada prevalencia de sintomatología respiratoria observada en los avicultores que trabajan en el interior de edificios cerrados.

Agradecimiento

A Sandra Cabrera por la realización del trabajo de campo y a Sandra Alonso por su ayuda en la preparación de manuscrito. Financiado por FIS 99/1022.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kogevinas M, Antó JM, Sunyer J, Tobias A, Kromhout H, Burney P, et al. Occupational asthma in Europe and other industrialised areas: a population-based study. *Lancet* 1999;353:1750-4.
- Provencher S, Labrèche FP, DeGuire L. Physician-based surveillance system for occupational respiratory diseases: the experience of PROPULSE, Québec, Canada. *Occup Environ Med* 1997;54:272-6.
- Schenker MB, Christiani D, Cormier Y, Dimich-Ward H, Doekes G, Dosman J, et al. Respiratory health hazards in agriculture. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:S1-S76.
- Bessot JC, Blaumeiser N, Kopferschmitt MC, Pauli G. Occupational asthma in an agricultural setting. *Rev Med Respir* 1996;13:205-15.
- Donham KJ. Respiratory disease hazards to workers in livestock and poultry confinement structures. *Semin Respir Med* 1993;14:49-59.
- Nowak D. Prevalence and risk factors for airway diseases in farmers. A new EC multicentre project. *Ann Agric Environ Med* 1994;1:81-2.
- Magarolas R, Monsó E, Aguilar X, Radon K, Nowak D, Martínez C, Morera J. Prevalencia y factores de riesgo de síntomas respiratorios en la agricultura y la ganadería. *Med Clin (Barc)* 2000;114:685-9.
- Radon K, Danuser B, Iversen M, Jörres R, Monsó E, Opravil U, et al. Respiratory symptoms in European animal farmers. *Eur Respir J* 2001;17:747-54.
- Burney PGJ, Chinn S. Developing a new questionnaire for measuring the prevalence and distribution of asthma. *Chest* 1987;91:S79-S83.
- Burney P, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994;7:954-60.
- Grupo Español del Estudio Europeo del Asma. Prevalencia de síntomas relacionados con el asma en cinco áreas españolas. *Med Clin (Barc)* 1995;104:487-92.
- Rylander R, Peterson Y, Donham KJ. Questionnaire evaluating organic dust exposure. *Am J Ind Med* 1990;17:121-6.
- Radon K, Weber C, Iversen M, Danuser B, Pedersen S, Nowak D. Exposure assessment and lung function in pig and poultry farmers. *Occup Environ Med* 2001;58:405-10.
- Hollander A, Heederik D, Versloot P, Douwes J. Inhibition and enhancement in the analysis of airborne endotoxin levels in various occupational environments. *Am Ind Hyg Assoc J* 1993;54:647-53.
- Palmgreen U, Ström G, Blomquist G, Malmberg P. Collection of airborne microorganisms on Nucleopore filters, estimation and analysis-CAM-NEA method. *J Appl Bact* 1986; 61:401-6.
- Pepys J. Types of allergic reaction. *Clin Allergy* 1993;3:491-509.
- Grupo de trabajo de la SEPAR para la práctica de la espirometría en clínica. Normativa para la espirometría forzada. Barcelona: Doyma, 1985.
- Roca J, Sanchis J, Agustí-Vidal A, Segarra F, Navajas D, Rodríguez-Roisin R, et al. Spirometric reference values from a Mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986;22:217-24.
- ATS Official Statement. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1202-18.
- Chan-Yeung M, Brooks S, Alberts M, Balmes JR, Bascom R, Bernstein L, et al. Assessment of asthma in the workplace. *Chest* 1995;108:1084-7.
- Cartier A, Bernstein L, Sherwood Burge P, Cohn JR, Fabbri L, Hargreave FE, et al. Guidelines for bronchoprovocation on the investigation of occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989;82:3-9.
- Cortés X, Soriano J, Sánchez-Ramos JL, Azofra J, Almar E, Ramos J, et al. Estudio Europeo del Asma. Prevalencia de atopia en adultos jóvenes de 5 áreas españolas. *Med Clin (Barc)* 1998;111:573-7.
- Schwartz DA, Thorne PS, Yalga SJ, Burmeister LF, Olenchok SA, Watt JL, et al. The role of endotoxin in grain dust-induced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:603-8.
- Thelin A, Tegler O, Rylander R. Lung reactions during poultry handling related to dust and bacterial endotoxin levels. *Eur J Respir Dis* 1984;65:266-71.
- Seedorf J, Hartung J, Schröder M, Linkert KH, Pedersen S, Takai H, et al. Concentration and emissions of airborne endotoxins and microorganisms in livestock buildings in Northern Europe. *J Agri Eng Res* 1998;70:97-109.
- Clark S, Rylander R, Larsson L. Airborne bacteria, endotoxin and fungi in dust in poultry and swine confinement buildings. *Am Ind Hyg Assoc J* 1983;44:537-41.
- Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, editors. *Asthma in the workplace*. 2nd edition. New York: Marcel Dekke, 1999.
- Iversen M, Pedersen B. The prevalence of allergy in Danish farmers. *Allergy* 1990;45:347-53.
- Iversen M, Korsgaard J, Hallas T, Dahl R. Mite allergy and exposure to storage mites and house dust mites in farmers. *Clin Exp Allergy* 1990;20:211-9.
- DeZotti R, Larese F, Bovenzi M, Negro C, Molinari S. Allergic airway disease in Italian bakers and pastry makers. *Occup Environ Med* 1994;51:548-52.
- Luczynska CM, Griffin P, Davies RJ, Topping MD. Prevalence of specific IgE to storage mites (*A. siro*, *L. destructor* and *T. longior*) in an urban population and crossreactivity with the house dust mite (*D. pteronyssinus*). *Clin Exp Allergy* 1990;20:403-6.
- Iversen M, Dahl R. Allergy to storage mites in asthmatic patients and its relation to damp housing conditions. *Allergy* 1990;45:81-5.
- Johansson E, Johansson SG, VanHage-Hamsten M. Allergenic characterization of *Acarus siro* and *Tyrophagus putrescentiae* and their crossreactivity with *Lepidoglyphus destructor* and *Dermaphagoides pteronyssinus*. *Clin Exp Allergy* 1994;24:382-3.
- Katila MJ, Mäntyjärvi RA, Ojanen TH. Sensitization against environmental antigens and respiratory symptoms in swine workers. *B J Ind Med* 1981;38:334-8.
- Van Hage-Hamsten M, Johansson SGO, Höglund S, Tüll P, Wiren A, Zetterström O. Storage mite allergy is common in a farming population. *Clin Allergy* 1985;15:555-64.
- Radon K, Schottky A, Garz S, Koops F, Szadkowski D, Nowak D, et al. Distribution of dust-mite allergens (*Lep d2*, *Der p1*, *Der f1*, *Der 2*) in pig-farming environments and sensitization of the respective farmers. *Allergy* 2000;55:219-25.
- Kimbell-Dunn M, Bradshaw L, Slater T, Erkinjuntti-Pekkanen R, Fishwick D, Pearce N. Asthma and allergy in New Zealand farmers. *Am J Ind Med* 1999;35:51-7.
- Muller S, Bergmann KCh, Kramer H, Wuthe H. Sensitization, clinical symptoms, and lung function disturbances among poultry farm workers in the German Democratic Republic. *Am J Ind Med* 1986;10:281-2.
- Subirats A, Vila LI, Vila T, Morell F, Vallescar R, Margalef N. Prevalencia de enfermedades respiratorias en una población rural del norte de Cataluña: La Cerdanya. *Med Clin (Barc)* 1994;103:481-4.
- Bar-Sela S, Teichtahl H, Lutsky I. Occupational asthma in poultry workers. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:271-5.
- Lutsky I, Teichtahl H, Bar-Sela S. Occupational asthma due to poultry mites. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:56-60.
- Perfetti L, Cartier A, Malo JL. Occupational asthma in poultry-slaughterhouse workers. *Allergy* 1997;52:594-5.
- Zuskin E, Kanceljak B, Mustajbegovic J, Schachter EN, Stilianovic L. Respiratory symptoms and immunological status in poultry food processing workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1994;66:339-42.

7.4 Occupational Asthma in Greenhouse Flower and Ornamental Plant Growers. Monsó E, Magarolas R, Badorrey I, Radon K, Nowak D, Morera J. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 954-960.

Occupational Asthma in Greenhouse Flower and Ornamental Plant Growers

Eduard Monsó, Ramón Magarolas, Isabel Badorrey, Katja Radon, Dennis Nowak, and Josep Morera

Department of Pneumology, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona; Pneumology Unit, Hospital Mare de Deu de la Salut, Tarragona, Catalonia, Spain; and Institute and Outpatient Clinic for Occupational and Environmental Medicine, Faculty of Medicine, Ludwig Maximilians University, Munich, Germany

The objective of this study was to determine the prevalence of occupational asthma and sensitization to workplace allergens in greenhouse flower and/or ornamental plant growers. A random sample of 40 growers who cultivated such crops and had participated in the European Farmers' Study was selected for a cross-sectional study that included (1) greenhouse characteristics and air contaminants (dust, endotoxin, and microorganisms), (2) respiratory symptoms, (3) occupational asthma diagnosed by bronchial provocation challenge, and (4) sensitization to workplace flowers or molds. Associations among respiratory symptoms, sensitization, greenhouse characteristics, and air contaminants were analyzed by logistic regression modeling. Thirty-nine growers agreed to participate (response rate, 97.5%). Bronchial provocation challenge confirmed occupational asthma in three workers (7.7%), all of them sensitized to workplace flowers or molds. No cases of occupational asthma were found among nonsensitized growers. Poor ventilation proved to be a marginal risk factor for wheezing (air velocity: odds ratio, 0.11; 95% confidence interval, 0.01–1.04). Sensitization to flowers or molds was found in 13 of 38 growers (34.2%) but was not related to greenhouse characteristics. We conclude that one-fourth of greenhouse flower and/or ornamental plant growers sensitized to workplace flowers or molds have occupational asthma, a disease that is suffered by 8% of the growers who cultivate these crops.

Keywords: flower; greenhouse; molds; occupational asthma; sensitization

Crop farming is a risk factor for respiratory symptoms, and more specifically, for bronchial asthma (1–3). Agriculture workers are currently exposed to a variety of respiratory irritants and sensitizers, such as pollens, molds, endotoxin, mites, and pesticides (4–6), and the exposure to field crops for long periods has been considered a risk factor for respiratory symptoms (7). The cultivation of greenhouse flowers and/or ornamental plants emerged as a significant risk factor for bronchial asthma in the European Farmers' Study (8), which focused on the prevalence and risk factors for airway obstruction in farmers and agriculture workers (8–10). Previous work on greenhouse growers has found a high prevalence of respiratory symptoms when compared with control populations (11), and occupational asthma to *Tetranychus urticae*, a macroscopic mite that may infest a wide range of plants, has been occasionally reported in these growers (12–14). Such reports, however, have focused on greenhouse workers cultivating vegetables and tomatoes and have included only flower growers cultivat-

ing *Dianthus caryophyllus*. Greenhouse flower and/or ornamental plant growers, however, cultivate a wide range of flowers and are also exposed to molds that are well known to be respiratory sensitizers, and these exposures may be related to the appearance of occupational asthma.

The objective of the present study was to measure greenhouse air contaminants and to assess the prevalence of occupational asthma and sensitization to workplace allergens among the greenhouse flower and/or ornamental plant growers who participated in the European Farmers' Study. In addition, we also sought to identify greenhouse-related risk factors for wheezing and sensitization to workplace allergens in this population.

METHODS

Design and Population

As part of the European Farmers' Study (European Union Concerted Action "Prevalence and Risk Factors for Airway Diseases in Farmers") (9), we performed a cross-sectional study of greenhouse characteristics, air contaminants, prevalence of occupational asthma, and sensitization in flower and/or ornamental plant growers working inside greenhouses. Enrollment details of the random sample of crop farmers from four European countries (Denmark, Germany, Switzerland, and Spain) who participated in the European Farmers' Study have been reported elsewhere (response rate, 85.3%) (8). Seventy-three of the 85 flower/ornamental plant growers working inside greenhouses worked in Spain (85.9%), and for the present study a random sample of 40 growers was selected from this population.

Questionnaire

A questionnaire with 10 items was used. Five questions concerned age, sex, smoking habits, wheezing, and asthma attacks within the past year, obtained from the European Community Respiratory Health Survey questionnaire (15, 16). Five questions about occupational details asked the subject to specify the cultivated flowers or ornamental plants, the number of hours spent working inside greenhouses or storage areas every day, and the method and frequency of pesticide use.

Field Measurements

Area (m²), temperature (°C), relative humidity (%), air velocity (m/s), and CO₂ concentration (ppm) were measured in the greenhouse when the worker began to work in the morning. Exposure to total dust, endotoxin in total dust, and microorganisms was determined at the breathing zone by means of a personal sampler. Personal samples were taken during daily work inside the greenhouse, or in the storage area beside the greenhouse when that place was the main workplace of the grower on the sampling day.

Temperature, relative humidity, and air velocity were measured with a multifunction instrument (Test 400; Testo, Lenzkirch, Germany) at the center of the greenhouse 1.5 m above the floor. CO₂ concentrations were measured with colorimetric detector tubes (Carbon Dioxide 100/a., 100–3,000 ppm; Draeger Sicherheitstechnik, Luebeck, Germany) with a manually operated pump (Accuro; Draeger Sicherheitstechnik). The details of dust sampling have been described elsewhere (17). In brief, airborne dust was collected on glass fiber filters placed in a holder with a constant airflow. Dust concentration was measured gravimetrically and related to air volume (lower detection

(Received in original form June 29, 2001; accepted in final form January 10, 2002)

Supported by the European Union (BMH1-CT94-1554) and by the Fondo de Investigaciones Sanitarias (99/1022).

Correspondence and requests for reprints should be addressed to Eduard Monsó, M.D., Servei de Pneumologia, Hospital Germans Trias i Pujol, Carretera del Canyet, s/n Apartat de Correus 72, 08916 Badalona, Catalonia, Spain. E-mail emonso@ns.hugtip.scs.es

Am J Respir Crit Care Med Vol 165, pp 954–960, 2002

DOI: 10.1164/rccm.2106152

Internet address: www.atsjournals.org

limit, 0.09 mg/filter). Endotoxin content of dust samples was determined by a kinetic-turbidimetric *Limulus* assay, as described by Hollander and coworkers (18), related to air volume and expressed as nanograms per cubic meter (EC 6 standard, 8 EU = 1 ng; lower detection limit, 0.005 EU/filter). Airborne microorganisms were collected on polycarbonate filters sealed in presterilized holders with a constant airflow. All samples were sent to a microbiology laboratory (Pegasus Labor, Dusseldorf, Germany) immediately after sampling and cultivated within the following 24 hours. The total concentration of airborne microorganisms was determined by the CAMNEA method (19) and quantified by inoculation of suitable dilutions of the extraction fluid on plates with selective media. After incubation, colony-forming units were counted and the concentration of microorganisms was expressed as colony-forming units per cubic meter (lower detection limit, 50 CFU/filter).

Lung Function

All subjects performed forced spirometry and reversibility testing before entering work according to standard techniques (20). Reference values were obtained from selected volunteers from the province of Barcelona (21). Current asthma was diagnosed when wheezing and/or asthma attacks within the past year were reported, FEV₁ was below 80% of reference, and the reversibility test was positive (greater than 12%) (22). All subjects reporting wheezing and/or asthma in the past year ($n = 12$), independent of their baseline lung function, were asked to undergo a bronchial provocation challenge at the workplace. First, FEV₁ was recorded every hour for eight hours on a nonexposure day to assess the variability of lung function. Second, FEV₁ was recorded again on a day when the subject was working inside the greenhouse, every half-hour for two hours, and hourly thereafter. Current occupational asthma was diagnosed when a sustained decrease $\geq 20\%$ from baseline was observed in one or more successive measurements, in the absence of FEV₁ variability $\geq 10\%$ on the control day, according to published guidelines (23, 24). Patients with a positive bronchial provocation challenge were asked to leave the greenhouse and continued to perform the scheduled spirometries outside to check their return to baseline values.

Skin Testing

Skin tests were performed at baseline by the prick method (25). Histamine phosphate (1/200 mg/ml) was used as the positive control and the diluent (glycerin, 50%) served as the negative control. The largest wheal diameter was assessed 15 minutes after the allergen extract had been applied. A positive reaction was defined as a wheal ≥ 3 mm in the absence of reaction to the diluent and in the presence of a positive reaction to histamine phosphate. Atopy was defined by at least one positive reaction to eight common allergens (*Dermatophagoides farinae* and *Dermatophagoides pteronyssinus*, mixed trees, mixed grass, mixed gramineae, *Parietaria officinalis*, cat hair, and dog hair). To identify sensitization to workplace allergens, skin prick tests were performed with extracts from allergens present in the greenhouse area: flowers (*Gladiolus* spp., *Hyacinthus orientalis*, *Narcissus pseudonarcissus*, *Solidago canadensis*, *Chrysanthemum leucanthemum*, and *Helianthus annuus*) and molds (*Alternaria alternata*, *Aspergillus* spp., *Cladosporium herbarum*, and *Penicillium* spp.) (Leti S. A., Barcelona, Spain, and Stallergènes, Antony, France).

Statistical Analysis

All data were entered into a database and analyzed with the SPSS (Chicago, IL) statistical software package. For categorical variables, results were expressed as absolute and relative frequencies, and for continuous variables as means and standard deviations or as medians and interquartile ranges, when the distribution was not normal. A value of half the lower detection limit was used for all measures of continuous variables showing a result below that value. The prevalence of occupational asthma was determined on the basis of the results of workplace bronchial challenge and the prevalence of sensitization to workplace allergens, taking into account the results of skin testing. Logistic regression modeling was used for the assessment of associations between variables, considering wheezing and sensitization to workplace allergens to be dependent variables. Age, sex, smoking, atopy, crop (flowers or ornamental plants), hours inside per day, application of

pesticides by hand pump, frequency of pesticide use (categorized as $<$ weekly or $\geq$ weekly), and greenhouse characteristics (categorized as $>$ median or $\leq$ median) were considered independent variables. The results were expressed as crude and adjusted odds ratios (ORs), with 95% confidence intervals (CIs). Age and all variables showing an association with the outcome variable ($p < 0.20$) in the univariable analysis were included in the multivariable models, and the most parsimonious model that still explained the data was accepted as the final multivariable model. All statistical tests were two tailed, and a p value equal to or less than 0.05 was reported as statistically significant.

RESULTS

Population

Thirty-nine flower and/or ornamental plant growers from the target population of 40 growers working inside greenhouses in Spain agreed to participate in the study (response rate, 97.5%). Skin testing was not accepted by one of the participants. Most growers cultivated 5–10 different flowers or ornamental plants, changing some of the species seasonally. *Gladiolus* spp., *Chrysanthemum* spp., *Dianthus* spp., *Gerbera jamesonii*, *Rosa* spp., and *Geranium* spp. were the most commonly cultivated greenhouse plants.

A 7.7% prevalence of asthma attacks within the last year was reported by the enrolled growers, who were mainly middle-aged men. When the participants were compared with the subjects from the reference population of greenhouse flower and/or ornamental plants participating in the European Farmers' Study but not included in the present study, only nonsignificant differences in age, sex, smoking, or prevalence of asthma attacks within the past year were found, suggesting that the studied sample was representative (Table 1).

Greenhouse Characteristics

Thirty-nine personal samples of dust, endotoxin, and microorganisms were obtained in the greenhouses ($n = 34$) or the storage areas beside the greenhouses ($n = 5$) (Table 2). Dust and endotoxin levels were low, sometimes failing to reach the detection limit of the technique, but in most cases airborne mold concentration was high, with a wide range of measurements. Recovered molds were mainly *Cladosporium* spp. (32 cases), *Penicillium* spp. (18 cases), *Botrytis* spp. (12 cases), *Acremonium* spp. (7 cases), *Aspergillus* spp. (7 cases), and *Alternaria* spp. (6 cases) (Figure 1).

Occupational Asthma and Sensitization to Workplace Allergens

Two subjects reporting wheezing and the three subjects who reported asthma attacks within the last year had lung function impairment confirming current asthma (12.8%). Workplace bronchial provocation challenge showed a pattern of occupational

TABLE 1. GREENHOUSE GROWERS*: DESCRIPTIVE STATISTICS

	Participants	Nonparticipants	p Value [†]
n (%)	39 (53.4)	34 (46.6)	—
Age, yr: mean (SD)	48.6 (10.2)	47.8 (11.5)	NS
Sex (men), n (%)	35 (89.7)	28 (82.3)	NS
Smoking (former or current), n (%)	18 (46.2)	11 (32.3)	NS
Asthma attacks in past year, n (%)	3 (7.7)	2 (5.9)	NS
FEV ₁ , %pred: mean (SD)	97.6 (14.2)	—	—
FVC, %pred: mean (SD)	89.5 (11.6)	—	—

Definition of abbreviation: NS = not significant.

* $n = 73$.

[†] χ^2 or Fisher test for categorical variables and Student t test for continuous variables as required.

TABLE 2. GREENHOUSE CHARACTERISTICS*

Characteristic	Value
Crop	
Flowers, n (%)	25 (64.1)
Ornamental plants, n (%)	14 (35.9)
Hours per day of indoor work	
Greenhouse, mean (SD)	4.4 (2.4)
Storage area, mean (SD)	4.9 (2.4)
Pesticide use	
By hand pump, n (%)	8 (20.5)
≥ 1/wk, n (%)	30 (76.8)
Greenhouse characteristics†	
Area, m ²	1,140 (338–1,848)
Temperature, °C	24 (18–27)
Humidity, %	56 (46–64)
CO ₂ , ppm	500 (400–600)
Air velocity, m/s	0.31 (0.18–0.51)
Total dust, mg/m ³	0.09 (0.08–0.21)
Endotoxin in total dust, ng/m ³	0.32 (0.17–0.89)
Bacteria, CFU/m ³	2,300 (770–5,200)
Molds, CFU/m ³	5,000 (1,700–11,000)

* n = 39 growers.

† Expressed as median (interquartile range). In five cases personal samples of dust, endotoxin, and microorganisms were obtained in the storage area beside the greenhouse (see text for details).

asthma in three of these five growers, two with asthma attacks in the past year and one with wheezing but who was not diagnosed with asthma before the study (Table 3) (Figure 2). Bronchial challenge did not demonstrate a pattern of occupational asthma in the subjects reporting wheezing and/or asthma attacks within the past year who had normal lung function at baseline (n = 7). Thus, a 7.7% prevalence of current occupational asthma was found in the studied sample of greenhouse growers.

Sensitization to one or more workplace allergens was found in 13 growers (34.2%), to flowers in 8 cases (21.0%) (*Chrysanthemum leucanthemum*, 7; *Solidago canadensis*, 4; *Helianthus annuus*, 4; *Gladiolus* spp., 2; *Narcissus pseudonarcissus*, 2; *Hy-*

TABLE 3. OCCUPATIONAL ASTHMA AND SENSITIZATION*

Characteristic	Value
Current asthma†	
Nonoccupational	2 (5.1)
Occupational	3 (7.7)
Sensitization‡	
Atopy, n (%)	16 (42.1)
To workplace molds, n (%)	7 (18.4)
To workplace flowers, n (%)	8 (21.1)
To one or more workplace allergens, n (%)	13 (34.2)

* n = 39 growers.

† Current asthma confirmed by FEV₁ < 80% of the reference and reversibility test > 12% from baseline in subjects reporting wheezing and/or asthma within the past year. Occupational asthma confirmed through bronchial provocation challenge in the workplace.

‡ Skin testing not accepted by one subject. Atopy defined as a positive reaction to at least one of eight common allergens and sensitization to workplace allergens as at least one positive reaction to workplace flowers and/or molds.

acinthus orientalis, 1), and to molds in 7 cases (18.4%) (*Aspergillus* spp., 4; *Alternaria* spp., 4; *Penicillium* spp., 3; *Cladosporium herbarum*, 2). The three growers with occupational asthma were sensitized to various molds in one case (*Aspergillus* spp., *Alternaria* spp., *Penicillium* spp., and *Cladosporium herbarum*), to *Gladiolus* spp. in the second, and to *Aspergillus* spp. and various flowers the patient cultivated in the third (*Gladiolus* spp., *Narcissus pseudonarcissus*, *Solidago canadensis*, *Helianthus annuus*, and *Chrysanthemum leucanthemum*). Current occupational asthma was then diagnosed in 3 of the 12 subjects sensitized to workplace allergens (23.1%).

Risk Factors for Wheezing and Sensitization to Workplace Allergens

Greenhouse characteristics and the concentration of air contaminants in the workplace were not significantly related to wheezing and sensitization to workplace allergens, and only a marginal association between wheezing and air velocity inside the greenhouse emerged from the present study (OR, 0.11; 95%

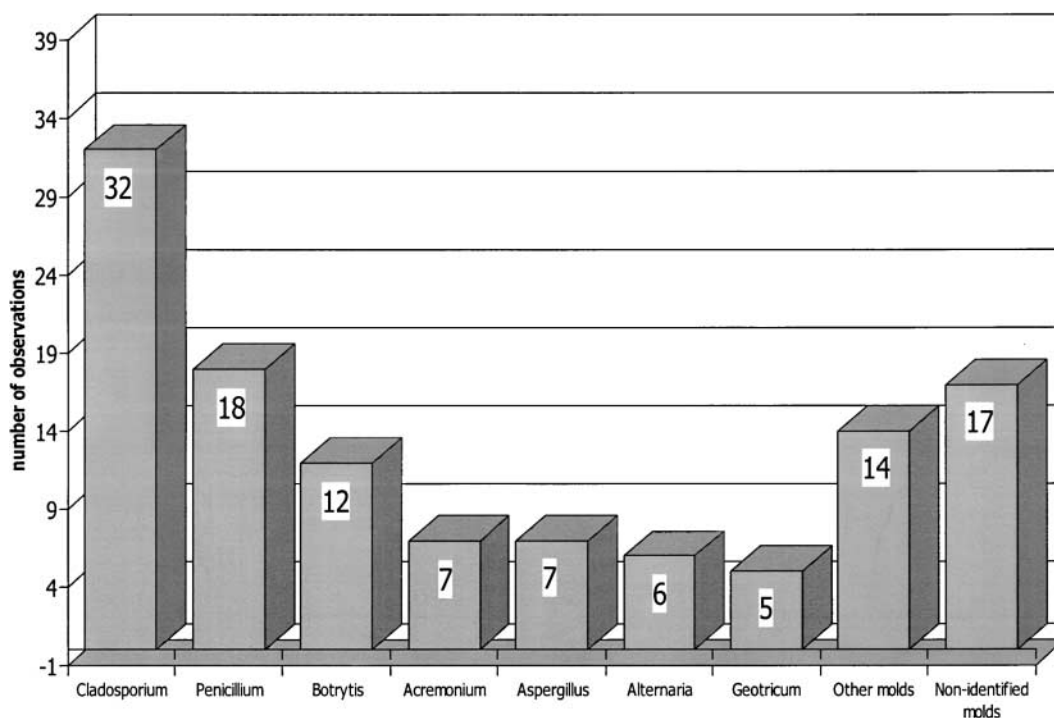


Figure 1. Air contamination by molds inside greenhouses (n = 39 observations).

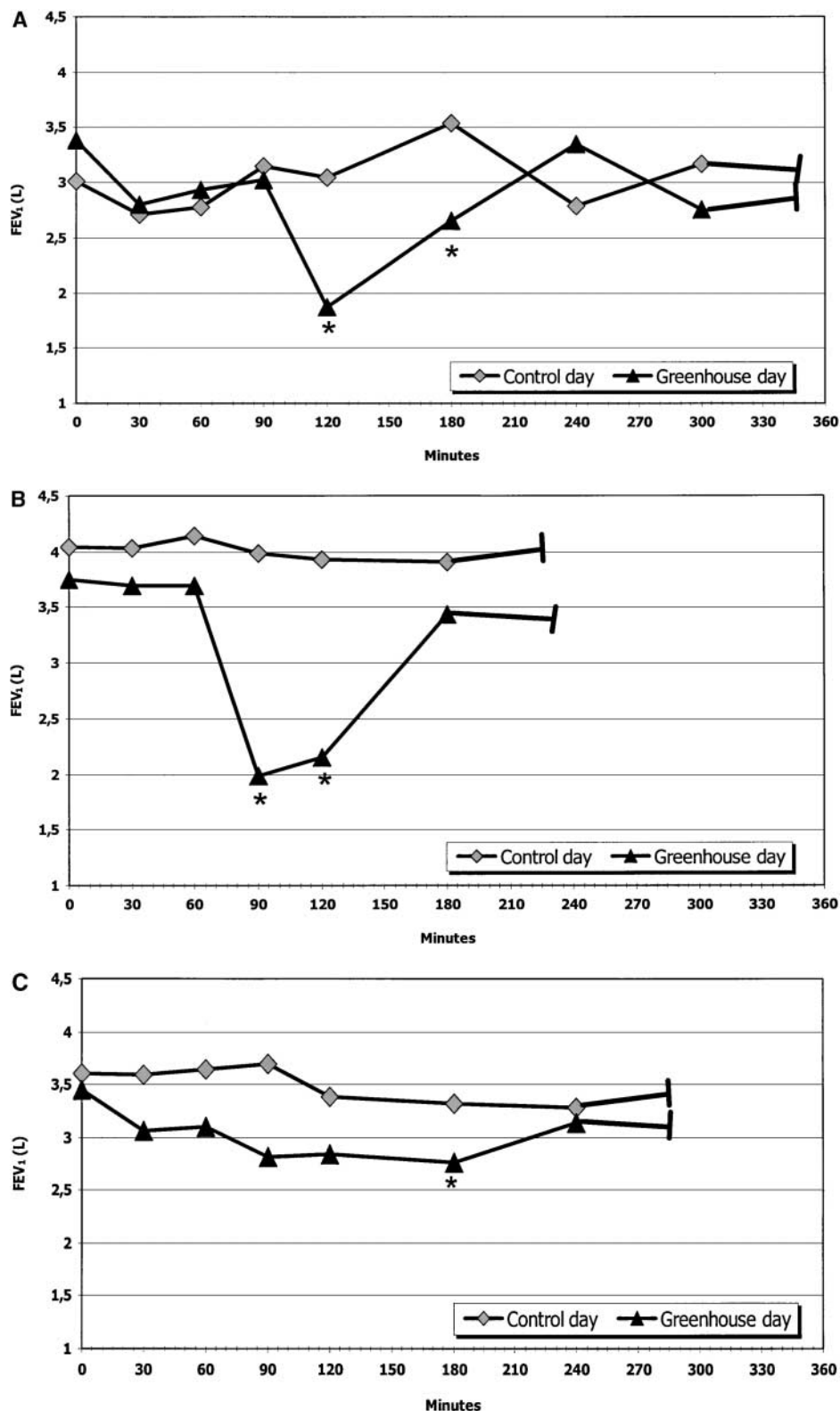


Figure 2. Three growers (A–C) with occupational asthma yield positive results to bronchial provocation challenges at the workplace (*FEV₁ decrease $\geq$ 20% of baseline).

CI, 0.01–1.04). Growers who did not report wheezing within the past year worked in more ventilated greenhouses (Table 4). Sensitization to workplace allergens was only associated with atopy (OR, 22.0; 95% CI, 3.65–133.51). In fact, subjects sensitized to workplace allergens were exposed to concentrations of molds in greenhouse air that were similar to those found in the greenhouses of nonsensitized subjects (Table 5).

DISCUSSION

To our knowledge, this population-based study is the first to examine the prevalence of occupational asthma in flower and/or ornamental plant growers working inside greenhouses. We found that nearly 8% of the growers had occupational asthma caused by workplace flowers and/or molds. Sensitization to

TABLE 4. RISK FACTORS FOR WHEEZING

	Wheezing		Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)*
	Present (n = 12)	Absent (n = 27)		
Demographics				
Age, yr: mean (SD)	45 (9)	50 (10)	0.95 (0.89–1.02)	0.92 (0.84–1.02)
Male, n (%)	10 (83.3)	25 (92.6)	2.50 (0.31–20.27)	—
Smoking (current or former), n (%)	8 (66.7)	10 (37.0)	3.40 (0.81–14.23)	4.25 (0.81–22.31)
Sensitization†				
Atopy, n (%)	6 (50.0)	10 (38.5)	1.60 (0.40–6.36)	—
Workplace allergens, n (%)	5 (41.7)	8 (30.8)	1.61 (0.40–6.63)	—
Crop and work hours per day				
Flowers, n (%)	7 (58.3)	18 (66.7)	0.70 (0.17–2.83)	—
Hours per day in greenhouse, mean (SD)	5 (3)	4 (2)	1.17 (0.88–1.56)	—
Hours per day in storage area, mean (SD)	4 (2)	5 (3)	0.89 (0.68–1.17)	—
Pesticide use				
By hand pump, n (%)	2 (16.7)	6 (22.2)	0.70 (0.12–4.10)	—
≥ 1/wk, n (%)	9 (75.0)	21 (77.8)	0.86 (0.17–4.21)	—
Greenhouse characteristics‡				
Area, m ² : n (%)	8 (66.7)	11 (40.7)	2.91 (0.70–12.09)	3.85 (0.50–9.39)
Temperature, °C: n (%)	5 (41.7)	13 (48.1)	0.77 (0.19–3.04)	—
Humidity, %: n (%)	8 (66.7)	13 (48.1)	2.15 (0.52–8.89)	—
CO ₂ , ppm: n (%)	6 (50.0)	9 (33.3)	2.00 (0.50–8.00)	—
Air velocity, m/s: n (%)	4 (33.3)	14 (56.0)	0.39 (0.09–1.65)	0.09 (0.01–1.04)
Total dust, mg/m ³ : n (%)	7 (77.8)	16 (61.5)	2.19 (0.38–12.70)	—
Endotoxin, ng/m ³ : n (%)	2 (28.6)	12 (54.5)	0.33 (0.05–2.10)	—
Bacteria, CFU/m ³ : n (%)	5 (41.7)	14 (51.9)	0.66 (0.17–2.62)	—
Molds, CFU/m ³ : n (%)	5 (41.7)	13 (48.1)	0.77 (0.19–3.04)	—

Definition of abbreviations: CI = confidence interval; OR = odds ratio.

* Age and all variables showing an association with the outcome variables ($p < 0.20$) in the univariable analysis included in the multivariable model.

† Skin testing not accepted by one subject. Atopy defined as a positive reaction to at least one of eight common allergens. Sensitization to workplace allergens defined as at least one positive reaction to flowers or molds.

‡ Over the median, absolute and relative frequencies; logistic regression, > median versus ≤ median.

workplace allergens, however, was not related to greenhouse characteristics or to the concentration of indoor air contaminants.

The European Farmers' Study reported a 3.2% asthma prevalence for crop farmers (8), a figure that was similar to that reported for the general European population (26). Analysis of specific crops in that study, however, showed an unexpectedly high 5.1% prevalence of asthma for flower and/or ornamental plant growers, and work inside greenhouses emerged as an additional risk factor for asthma (8). In the present study, we found that the high prevalence of asthma in these growers is partly attributable to occupational asthma related to sensitization to flower allergens and/or molds present as contaminants in the air of the greenhouse. Our identification of occupational asthma in 7.7% of the greenhouse flower and/or ornamental plant growers agrees with the occasional published reports of individual cases of occupational asthma in flower handlers (27–32).

We found a 21% prevalence of sensitization to cultivated flowers in the studied greenhouse growers. Goldberg and coworkers (33), in a cross-sectional study of 75 flower growers, found sensitization to flower allergens in 52% of the subjects, a prevalence much higher than that found in a reference population. Of their flower growers, 15% abandoned the occupation because of unbearable symptoms, suggesting that their sensitization was clinically significant. In addition, we have also been able to demonstrate high greenhouse concentrations of molds, to which 18% of the subjects were sensitized, confirming the important role of these microorganisms in the respiratory symptoms of greenhouse flower and ornamental plant growers.

The low level of dust and endotoxin found inside the examined greenhouses did not suggest that these substances are clinically significant as triggers of the symptoms reported by

the growers. Although exposure to endotoxin in grain handlers has been associated with respiratory symptoms (34), this effect is related to inhaled dose and does not appear when the workers are exposed to low concentrations (35). In spite of the low level of dust and endotoxin, poor ventilation emerged as a marginally significant risk factor for wheezing, perhaps because of the exposure to unidentified air contaminants that may reach irritant concentrations in less-ventilated greenhouses.

Sensitization to workplace allergens was surely related to the presence of flower allergens and molds in the greenhouses, but appeared in atopic subjects independently of the characteristics of the greenhouses where the plants were growing, as shown by the lack of association in our study between sensitization and the concentration of air contaminants in the workplace.

In our growers, we cannot rule out a possible allergenic role of cultivated flowers or ornamental plants to which skin testing was not performed. Similarly, we cannot discard allergy to *Tetranychus urticae*, the red spider mite, because we have not studied sensitization to this mite, which contaminates cultivated plants and which has been reported to be associated with the appearance of work-related symptoms (12–14, 36, 37). Astarita and coworkers (38) studied 46 symptomatic growers, some of whom worked inside greenhouses, and found that three-quarters were sensitized to this mite. The fact that in our study no positive bronchial provocation challenges were found in symptomatic growers who were not sensitized to the tested flowers and/or molds, however, is consistent with denying a clinically significant role of other flowers/ornamental plants or the red spider mite in the pathogenesis of occupational asthma in our growers.

In summary, the cultivation of flowers and/or ornamental plants inside greenhouses may cause occupational asthma in up to 8% of the growers through sensitization to flower allergens and workplace molds. Skin testing identifies sensitization

TABLE 5. RISK FACTORS FOR SENSITIZATION TO WORKPLACE ALLERGENS

	Sensitization to Workplace Allergens*		Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)†
	Present (n = 13)	Absent (n = 25)		
Demographics				
Age, yr: mean (SD)	48 (9)	48 (11)	1.01 (0.94–1.08)	1.01 (0.92–1.11)
Male, n (%)	11 (84.6)	23 (92.0)	2.09 (0.30–16.86)	—
Smoking (current or former), n (%)	6 (46.2)	12 (48.0)	0.93 (0.24–3.56)	—
Sensitization*				
Atopy, n (%)	11 (84.6)	5 (20.0)	22.00 (3.64–132.73)	22.07 (3.65–133.51)
Crop and work hours per day				
Flowers, n (%)	9 (69.2)	15 (60.0)	1.50 (0.36–6.23)	—
Hours per day in greenhouse, mean (SD)	4 (2)	5 (2)	0.91 (0.70–1.21)	—
Hours per day in storage area, mean (SD)	5 (3)	5 (3)	1.12 (0.86–1.47)	—
Pesticide use				
By hand pump, n (%)	4 (30.8)	4 (16.0)	2.33 (0.47–11.45)	—
≥ 1/wk, n (%)	10 (76.9)	19 (76.0)	1.05 (0.22–5.13)	—
Greenhouse characteristics‡				
Area, m ² : n (%)	6 (46.2)	12 (48.0)	0.99 (0.24–3.56)	—
Temperature, °C: n (%)	7 (53.8)	10 (40.0)	1.75 (0.45–6.77)	—
Humidity, %: n (%)	7 (53.8)	13 (52.0)	1.08 (0.28–4.13)	—
CO ₂ , ppm: n (%)	5 (38.5)	10 (40.0)	0.94 (0.24–3.70)	—
Air velocity, m/s: n (%)	7 (58.3)	11 (45.8)	1.65 (0.41–6.71)	—
Total dust, mg/m ³ : n (%)	9 (81.8)	14 (60.9)	2.89 (0.50–16.58)	—
Endotoxin, ng/m ³ : n (%)	6 (66.7)	8 (42.1)	2.75 (0.52–14.44)	—
Bacteria, CFU/m ³ : n (%)	5 (38.5)	14 (56.0)	0.49 (0.12–1.93)	—
Molds, CFU/m ³ : n (%)	6 (46.2)	12 (48.0)	0.93 (0.24–3.56)	—

Definition of abbreviations: CI = confidence interval; OR = odds ratio.

* Skin testing not accepted by one subject. Atopy defined as a positive reaction to at least one of eight common allergens. Sensitization to workplace allergens defined as at least one positive reaction to flowers or molds.

† Age and all variables showing an association with the outcome variables ($p < 0.20$) in the univariable analysis included in the multivariable model.

‡ Over the median, absolute and relative frequencies; logistic regression, > median versus ≤ median.

to these allergens in one-third of the growers cultivating flower and/or ornamental plants. The concentration of indoor air contaminants, however, is not a main determinant of sensitization to these workplace allergens.

Acknowledgment: The authors are grateful to R. Reinón, S. Alonso, S. Cabrera, and C. Rodríguez for field work, to M. de Sanpedro and F. Lopez for advice during the study, to J. Hartung for performance of the endotoxin measurements, and to M. E. Kerans for help in preparation of the manuscript.

References

- Schenker MB, Christiani D, Cormier Y, Dimich-Ward H, Doekes G, Dosman J, Douwes J, Dowling K, Enarson D, Green F, *et al.* Respiratory health hazards in agriculture [ATS Official Conference Report]. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:S1–S76.
- Provencher S, Labrèche FP, De Guire L. Physician based surveillance system for occupational respiratory diseases: the experience of PRO-PULSE, Québec, Canada. *Occup Environ Med* 1997;54:272–276.
- Kogevinas M, Antó JM, Sunyer J, Tobias A, Kromhout H, Burney P. Occupational asthma in Europe and other industrialised areas: a population-based study. European Community Respiratory Health Survey Study Group. *Lancet* 1999;353:1750–1754.
- Bessot JC, Blaumeiser M, Kopferschmitt MC, Pauli G. Occupational asthma in an agricultural setting. *Rev Mal Respir* 1996;13:205–215.
- Senthilselvan A, McDuffie HH, Dosman JA. Association of asthma with use of pesticides. Results of a cross-sectional survey of farmers. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:884–887.
- Alvarez E, Aurrekoetxea JJ, Santa Marina L, Marzana I. Exposure to organophosphorous plaguicides in greenhouse workers in the Basque Country (Spain). *Med Clin (Barc)* 1993;101:681–683.
- Gramsky TE, Schenker MB, McCurdy SA, Samuels SJ. Smoking, respiratory symptoms, and pulmonary function among a population of Hispanic farmworkers. *Chest* 1992;101:1361–1368.
- Monsó E, Magarolas R, Radon K, Danuser B, Iversen M, Weber C, Opravil U, Donham KJ, Nowak D. Respiratory symptoms of obstructive lung disease in European crop farmers. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1246–1250.
- Nowak D. Prevalence and risk factors for airway diseases in farmers: a new EC multicentre project. *Ann Agric Environ Med* 1994;1:81–82.
- Radon K, Danuser B, Iversen M, Jörres R, Monso E, Opravil U, Weber C, Donham KJ, Nowak D. Respiratory symptoms in European animal farmers. *Eur Respir J* 2001;17:747–754.
- Zuskin E, Schachter EN, Mustajbegovic J. Respiratory function in greenhouse workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;64:521–526.
- Delgado J, Orta JC, Navarro AM, Conde J, Martinez A, Martinez J, Palacios R. Occupational allergy in greenhouse workers: sensitization to *Tetranychus urticae*. *Clin Exp Allergy* 1997;27:640–645.
- Erlam AR, Johnson AJ, Wiley KN. Occupational asthma in greenhouse tomato growing. *Occup Med (Lond)* 1996;46:163–164.
- Orta JC, Navarro AM, Bartolomé B, Delgado J, Martinez J, Sanchez MC, Martinez A, Valverde A, Conde J, Palacios R. Comparative allergenic study of *Tetranychus urticae* from different sources. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1998;8:149–154.
- Burney PGJ, Chinn S. Developing a new questionnaire for measuring the prevalence and distribution of asthma. *Chest* 1987;91:79s–83s.
- Burney P, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994;7:954–960.
- Radon K, Weber C, Iversen M, Danuser B, Pedersen S, Nowak D. Exposure assessment and lung function in pig and poultry farmers. *Occup Environ Med* 2001;58:405–410.
- Hollander A, Heederik D, Verslot P, Douwes J. Inhibition and enhancement in the analysis of airborne endotoxin levels in various occupational environments. *Am Ind Hyg Assoc J* 1993;54:647–653.
- Palmgreen U, Ström G, Blomquist G, Malmberg P. Collection of airborne microorganisms on Nuclepore filters, estimation and analysis: CAMNEA method. *J Appl Bacteriol* 1986;61:401–406.
- American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1987 update. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1285–1298.
- Roca J, Sanchis J, Agustí-Vidal A, Segarra F, Navajas D, Rodríguez-Roisin R, Casan P, Sans S. Spirometric reference values from a Mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986;22:217–224.
- American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies [ATS Official Statement]. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1202–1218.
- Chan-Yeung M. Assessment of asthma in the workplace [ACCP Consensus Statement]. *Chest* 1995;108:1084–1117.
- Cartier A, Bernstein L, Sherwood Burge P, Cohn JR, Fabbri L, Hargreave FE, Malo JL, McKay RT, Salvaggio JE. Guidelines for bronchoprovocation on the investigation of occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:823–829.

25. Pepys J. Types of allergic reaction. *Clin Allergy* 1993;3:491–509.
26. European Community Respiratory Health Survey. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996;9:687–695.
27. Piirila P, Keskinen H, Leino T, Tupasela O, Tuppurainen M. Occupational asthma caused by decorative flowers: review and case reports. *Int Arch Occup Environ Health* 1994;66:131–136.
28. Giavina-Bianchi PF Jr, Castro FF, Machado ML, Duarte AJ. Occupational respiratory allergic disease induced by *Passiflora alata* and *Rhamnus purshiana*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:449–454.
29. Kanerva L, Makinen-Kiljunen S, Kiistala R, Granlund H. Occupational allergy caused by spathe flower (*Spathiphyllum wallisii*). *Allergy* 1995;50:174–178.
30. Piirila P, Kanerva L, Alanko K, Estlander T, Keskinen H, Pajari-Backas M, Tuppurainen M. Occupational IgE-mediated asthma, rhinoconjunctivitis, and contact urticaria caused by Easter lily (*Lilium longiflorum*) and tulip. *Allergy* 1999;54:273–277.
31. Vidal C, Polo F. Occupational allergy caused by *Dianthus caryophyllus*, *Gypsophila paniculata*, and *Lilium longiflorum*. *Allergy* 1998;53:995–998.
32. deJong NW, Vermeulen AM, Gerth vanMijk R, deGroot H. Occupational allergy caused by flowers. *Allergy* 1998;53:204–209.
33. Goldberg A, Confino-Cohen R, Waisel Y. Allergic responses to pollen of ornamental plants: high incidence in the general atopic population and specially among flower growers. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:210–214.
34. Schwartz DA, Thorne PS, Yagla SJ, Burmeister LF, Olenchok SA, Watt JL, Quinn TJ. The role of endotoxin in grain dust-induced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:603–608.
35. Post W, Heederik D, Houba R. Decline in lung function related to exposure and selection processes among workers in the grain processing and animal feed industry. *Occup Environ Med* 1998;55:349–355.
36. Delgado J, Gomez E, Palma JL, Gonzalez J, Monteseirin FJ, Martinez A, Martinez J, Conde J. Occupational rhinoconjunctivitis and asthma caused by *Tetranychus urticae* (red spider mite): a case report. *Clin Exp Allergy* 1994;24:477–480.
37. Jee YK, Park HS, Kim HY, Park JS, Lee KY, Kim KY, Kim YK, Cho SH, Min KU, Kim YY. Two-spotted spider mite (*Tetranychus urticae*): an important allergen in asthmatic non-farmers symptomatic in summer and fall months. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:543–548.
38. Astarita C, Franzese A, Scala G, Sproviero S, Raucci G. Farm workers' occupational allergy to *Tetranychus urticae*: clinical and immunologic aspects. *Allergy* 1994;49:466–471.

DISCUSSIÓ

8. DISCUSSIÓ

La primera publicació és un estudi transversal realitzat a una mostra d'agricultors i ramaders de Catalunya amb l'objectiu de determinar la prevalença de símptomes respiratoris en aquesta població, i de conèixer el grau d'associació d'aquests símptomes amb l'exposició a diferents tipus de bestiar o conreus.

Les malalties respiratòries en la població rural de Catalunya, que té l'agricultura com a principal activitat laboral, van ésser estudiades per Subirats *et al.*, que obtingueren prevalences del 6% d'asma i del 9% de bronquitis crònica; aquesta darrera era superior a l'observada en la població no agricultora ni ramadera de la mateixa àrea, però sense que la diferència fos estadísticament significativa, molt probablement a causa del tamany de la mostra estudiada (175). Els estudis sobre la salut respiratòria de les poblacions que tenen l'activitat agrícola i ramadera com a principal ocupació, mostren que la prevalença de símptomes respiratoris varia àmpliament (79,166,176). Les diferències poden estar relacionades amb factors sociodemogràfics o amb l'heterogeneïtat de les exposicions laborals (177). Prevalences similars a les obtingudes per Subirats *et al.*, han estat trobades en altres països, com Austràlia, amb una prevalença d'asma del 5,9% en treballadors rurals (178), i a Noruega, amb una prevalença del 6,3% de la mateixa malaltia (63). A França, la prevalença de bronquitis crònica en la població rural d'agricultors i/o ramaders ha estat estimada per Dalphin *et al.*, en un 9,3% (179), i la d'asma, en un 5,3% (107). L'elevada prevalença de símptomes respiratoris en els agricultors i ramaders pot no ser sempre evident, a causa de la possibilitat que els treballadors simptomàtics abandonin la seva ocupació més freqüentment que els asimptomàtics. No obstant, la proporció de canvi d'ocupació és baixa en els agricultors i ramaders que són propietaris (180).

En comparar les prevalences trobades en la població general del European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) amb les obtingudes en l'estudi realitzat a Catalunya, trobem, en el subgrup d'edat de 18-44 anys, una

prevalença més elevada dels símptomes d'al·lèrgia nasal (el 18,2% enfront al 13,1%) i més baixa de sibilants en els darrers 12 mesos (el 13,7% enfront al 19,2%) a la nostra població, essent iguals les prevalences d'atacs d'asma en els darrers 12 mesos (2,1%). El fet de trobar una menor o igual prevalença global de simptomatologia respiratòria entre la població agrícola i/o ramadera pot interpretar-se, no obstant, per l'autoselecció de la població basada en la salut o efecte del "treballador sa", tal i com s'ha observat en altres estudis i comentat prèviament (114,120,122,180).

En aquest estudi hem trobat 88 subjectes (37,9%) amb símptomes en el treball, 82 (35,3%) amb símptomes de bronquitis crònica, i 69 (29,7%) amb símptomes d'STPO, en relació amb l'exposició a bestiar boví. S'han trobat prevalences significativament elevades en aquest grup poblacional en altres estudis, en especial en els grups de població de més edat (61) i no fumadors (106), i s'ha observat un efecte additiu del tabaquisme sobre els símptomes de bronquitis crònica i d'asma associats amb aquesta exposició (62,107). Dalphin *et al.*, en un estudi dut a terme en 197 subjectes amb bronquitis crònica que treballaven amb vaques, atribueixen un paper predisposant per a la bronquitis crònica als episodis previs de reaccions agudes després d'exposicions a pols orgànica (51). La prevalença de símptomes d'STPO en aquest mateix grup ocupacional evidencia, en el nostre estudi, una OR: 1,6 amb un IC del 95% de 1,0-2,8, la qual cosa no ens permet d'establir amb seguretat una associació entre ambdues variables, però sí suggerir-la. No es pot descartar que alguns dels pacients que presenten símptomes d'STPO pateixin alveolitis al·lèrgica extrínseca, per la similitud de la presentació inicial d'ambdós quadres clínics. El fet que el quadre referit tendeixi a autolimitar-se suggereix que els símptomes deuen correspondre realment a l'STPO i no a l'alveolitis al·lèrgica extrínseca. No obstant, en tractar-se, aquest, d'un estudi de tipus transversal, no permet confirmar amb absoluta seguretat aquest aspecte.

El segon treball és també un estudi transversal, en el qual una mostra d'agricultors de quatre països europeus ha estat examinada per tal de valorar, en

ells, la prevalença de símptomes de malaltia respiratòria obstructiva, així com l'associació dels símptomes amb l'exposició a diferents tipus de cultius.

En aquest estudi, hem examinat una mostra a partir d'una població de 200.000 agricultors europeus que treballaven en cultius comuns als quatre països estudiats, i hem trobat que un 15,0% referien sibilants, un 3,2% referien asma, un 14,5% al·lèrgia nasal i un 12,2% expectoració crònica. Aquestes dades són similars a les prevalences trobades en la població general europea (116) i no suggereixen una prevalença més elevada de símptomes de malaltia respiratòria obstructiva entre els treballadors agrícoles europeus.

L'activitat laboral agrícola i ramadera sovint ha estat associada amb símptomes respiratoris i alteracions funcionals en els treballadors exposats a bestiar, (152,155,159) però la producció agrícola ha estat molt menys estudiada. La major part dels treballs realitzats a treballadors exposats a plantes s'ha centrat en la manufacturació i utilització dels productes de les plantes. Més específicament, els símptomes respiratoris induïts per la pols del gra han estat ben descrits en els manipuladors de gra (70,112), i la bisinosi ha estat documentada en els treballadors de filatures de cotó (181). Les endotoxines són també una causa comprovada de símptomes respiratoris, tant en treballadors exposats a bestiar com en processadors de cultius alimentaris (182). Un estudi fet a agricultors que cultivaven cereals mostrà una prevalença del 10% d'expectoració crònica, el doble de la detectada en una població control de la mateixa regió de França (183). Vergnenegre *et al.* van trobar una prevalença similar d'expectoració crònica (7,7%), així com un risc més elevat de malaltia pulmonar obstructiva en els treballadors agrícoles que treballaven en petites explotacions (151). Gamsky *et al.*, en un estudi fet a 759 treballadors agrícoles de Califòrnia, van trobar que el risc de símptomes respiratoris s'incrementava quan els treballadors tenien exposicions als camps de cultiu superiors a 8 mesos a l'any (114).

Quan en el nostre estudi vam fer una anàlisi de les prevalences en relació amb els cultius específics, vam observar en els treballadors que cultivaven flors una prevalença significativament més elevada ($p < 0,05$) de sibilants (20,5%) i d'asma

(5,1%). Un cop fets els ajustaments per covariables, el treballar amb flors continuava associant-se amb risc elevat d'asma bronquial (OR 2,1 IC 95% 1,1-3,9). S'han descrit, com ja hem esmentat anteriorment, casos ocasionals d'asma ocupacional en els treballadors de la flor (140) però, fins on coneixem, cap associació epidemiològica entre producció de flors i asma bronquial ha estat descrita prèviament.

Es va trobar una elevada prevalença de símptomes aguts entre els cultivadors de plantes productores d'oli (STPO 18,3%, símptomes en el treball 26,5%), la qual cosa suggereix un impacte agut d'aquesta activitat laboral sobre la salut respiratòria en aquest tipus de conreus. Aquest efecte va ser confirmat en l'anàlisi multivariada, que va demostrar que el cultiu de plantes productores d'oli era no tan sols un factor de risc d'STPO (OR 1,5 IC 95% 1,3-1,9) i de símptomes en el treball (OR 1,4 IC 95% 1,2-1,7), sinó també d'expectoració crònica (OR 1,3 IC 95% 1,1-1,6).

En aquest estudi, el treball en hivernacles aparegué com a factor de risc marginal de malaltia respiratòria. No s'observà una tendència a una major prevalença de símptomes en relació amb l'increment del nombre d'hores a l'interior de l'hivernacle, però l'anàlisi multivariada suggerí un cert impacte del treball en hivernacles sobre la simptomatologia, ja que mostrà una tendència a l'increment del risc d'asma (OR 2,1 IC 95% 0,9 - 4,5). En la quarta publicació que aportem, analitzem aquests aspectes.

En el primer treball presentat en aquesta tesi (184), prop de la tercera part de la població amb exposició laboral a aus va referir tenir símptomes d'asma i la quarta part, d'al·lèrgia nasal. Hi ha relativament pocs estudis publicats sobre treballadors avícoles i la majoria troben en ells un increment de la prevalença global de símptomes respiratoris (185), de bronquitis crònica (109) o d'asma (120). Bar-Sela *et al.*, en un estudi fet a 16 treballadors avícoles, van trobar una associació significativa ($p < 0,001$) entre els símptomes de rinitis i/o asma, la presència d'IgE específica elevada i proves cutànies positives a antígens aviaris (186). Més recentment, Rees *et al.*, van dur a terme un estudi

transversal en 134 treballadors exposats a aus de corral, en el qual van trobar una elevada prevalença de tos (32%) i de sibilants (23%) en relació amb el treball, així com de símptomes d'STPO, d'al·lèrgia nasal i d'asma, aquesta darrera amb prevalences que s'incrementaven proporcionalment segons el grau d'exposició; cinc treballadors exposats presentaven proves cutànies positives a antígens específics de les aus, sense que cap dels subjectes del grup control les presentés. Igualment, van trobar més treballadors amb testos d'immunodifusió positius al pinso, al sèrum i a la femta de pollastre, així com IgE específica a la femta de pollastre, que en els subjectes no exposats. No obstant, no s'observà associació entre les proves immunològiques i la presència de símptomes respiratoris, per la qual cosa els autors van concloure afirmant la necessitat d'un estudi prospectiu i la realització de proves cutànies de forma generalitzada (108). Radon *et al.* van confirmar l'existència d'una relació dosi-resposta entre el temps d'exposició diari a les aus i l'aparició de sibilàncies durant el treball, en l'Estudi Europeu de Salut Respiratòria en els Agricultors i Ramaders (EESRAR), en els quals el risc augmentava més del doble quan s'ocupava més temps treballant a l'interior de l'edifici de confinament on es trobaven les aus (104).

Per tal de definir les característiques ambientals de l'interior dels edificis de confinament on treballen els avicultors del nostre país i determinar les prevalences de sensibilització a al·lèrgens relacionats amb l'avicultura, així com d'asma ocupacional, vam realitzar el tercer treball, que és un estudi transversal de la mostra poblacional d'avicultors espanyols que participaren en el EESRAR.

L'elevada prevalença de símptomes respiratoris, referida pels avicultors inclosos en el nostre estudi, molt probablement té relació amb la presència de contaminants ambientals en els edificis de confinament. En la majoria dels edificis estudiats es van detectar elevades concentracions ambientals de contaminants, amb una gran variabilitat en les medicions. Les concentracions, expressades com a medianes i rang interquartil, foren per a l'amoniac de 7,50 (5-20) ppm, per a la pols total de 2,65 (1,82-4,59) mg/m³, per a l'endotoxina de 137,1 (58,6-243,9) ng/m³, per a l'endotoxina a pols total de 45,2 (17,3-128,2) ng/m³ i per als bacteris

de 7.600 (907-28.000) $\times 10^3$ ufc/m³. *Pseudomona sp* fou el bacteri que assolí la concentració més elevada en tres dels 14 edificis analitzats. La concentració fúngica (6 [3-35] $\times 10^3$ ufc/m³) fou molt inferior a la bacteriana. La concentració d'endotoxina es correlacionà amb la concentració de bacteris (coeficient de correlació d'Spearman $r=0,69$; $p<0,01$) i de fongs ($r=0,57$; $p<0,05$) en l'aire ambiental, però no mostrà una correlació estadísticament significativa amb la concentració de pols total ($r=0,34$; $p>0,05$). Aquestes elevades concentracions ambientals de pols total i d'endotoxina són potencialment causants de simptomatologia respiratòria, tal com observaren Donham *et al.* (187) en un estudi destinat a determinar els valors de contaminants ambientals que s'associen amb l'aparició de simptomatologia respiratòria en els avicultors que treballen en edificis de confinament. En aquest treball van trobar que una concentració de pols total superior a 2,4 mg/m³ i/o d'endotoxina superior a 76 ng/m³ s'associava amb una caiguda del FEV₁ superior al 3% al llarg de la jornada laboral. Aquests valors eren superats en més de la meitat de les explotacions estudiades. Els nostres resultats són coincidents amb aquesta observació, ja que es va poder identificar en 7 dels 14 subjectes examinats (50,0%), una caiguda del FEV₁ superior al 3% durant la jornada laboral.

Hem vist que la concentració de bacteris detectada en els edificis de confinament estudiats fou elevada, superior a 5.000×10^3 ufc/m³ en més de la meitat de les observacions. Altres estudis han observat una concentració elevada de microorganismes als edificis de confinament d'aus, superior a l'observada en edificis de cria d'altres espècies animals (58,188,189). Aquesta elevada concentració de microorganismes, en associar-se amb concentracions elevades d'endotoxina i d'altres contaminants, afavoreix l'aparició de simptomatologia respiratòria (65).

No hem trobat sensibilització immediata a antígens aviaris en cap cas, però hem identificat un cas de sensibilització a un àcar d'emmagatzemament, *Lepidoglyphus destructor* (7,1%). La sensibilització a àcars d'emmagatzemament, com *Acarus siro*, *Glycophagus domèsticus*, *Tyrophagus longior*, *Tyrophagus putrescentiae* i *Lepidoglyphus destructor*, es pot observar en un 5-20% dels

subjectes exposats en el seu lloc de treball a farines i/o gra, entre ells els agricultors i els ramaders (55, 83,190,191). L'existència de sensibilització creuada amb *Dermatophagoides pteronyssinus* pot suposar un problema per a la valoració de la sensibilitat a àcars d'emmagatzemament i, molt probablement, és la causa que es pugui identificar sensibilització a àcars d'emmagatzemament en un 5-15% de la població general, no exposada a farines o a gra en el seu lloc de treball (96,192). No obstant, la reactivitat creuada amb *Lepidoglyphus destructor* és escassa (193), per la qual cosa ha d'interpretar-se la sensibilització a *Lepidoglyphus destructor*, trobada en un dels avicultors estudiats, com a relacionada amb l'exposició a aquest àcar durant la jornada de treball en l'edifici de confinament.

La prevalença elevada de sibilàncies i/o asma observada en el nostre estudi concorda amb estudis previs, que han dut a considerar l'avicultura com una situació de risc d'asma bronquial (104,120,184,194). Kimbell-Dunn *et al.* (120), en una anàlisi de base poblacional realitzada sobre una mostra de 2.500 agricultors i/o ramaders neozelandesos, van trobar que un 43% dels avicultors presentaven sibilàncies i un 17% asma, prevalences molt superiors a les observades en la resta d'agricultors i/o ramaders estudiada. De manera similar, en l'EESRAR, un 39% dels avicultors va referir símptomes d'asma bronquial, una prevalença molt superior a l'observada en altres tipus d'explotació ramadera (175,184). Investigacions inicials de la salut respiratòria dels avicultors van suggerir que l'elevada prevalença de l'asma bronquial en aquesta població podria ser atribuïda parcialment a asma ocupacional, ja que l'aparició de simptomatologia es relacionava amb sensibilització a agents presents en el lloc de treball (186). No obstant, els estudis en avicultors que han confirmat el diagnòstic d'asma ocupacional per mitjà de provocació bronquial específica seguint una metodologia estricta (2,3) són molt escassos. El cas d'asma ocupacional diagnosticat per provocació bronquial específica en el nostre estudi, confirma que l'elevada prevalença de sibilàncies i d'asma bronquial en els treballadors amb aviram és, en part, atribuïble a asma ocupacional, malaltia que podria afectar fins un 20% dels avicultors simptomàtics que treballen a l'interior d'edificis de confinament. En el nostre cas no foren els antígens aviaris els agents

causals, sinó l'àcar d'emmagatzemament *Lepidoglyphus destructor*, contaminant dels pinsos utilitzats en l'avicultura. L'exposició a pinsos avícoles s'ha associat amb asma ocupacional no tan sols en avicultors, sinó també en manipuladors industrials d'aquest tipus de pinsos (110).

El quart treball és, fins on coneixem, el primer estudi poblacional que examina la prevalença d'asma ocupacional en cultivadors de flors i/o plantes ornamentals que treballen en hivernacles.

A l'Estudi Europeu de Salut Respiratòria en els Agricultors i Ramaders (EESRAR) – en el segon treball que presentem - vam detectar una prevalença d'asma bronquial del 3,2% en els agricultors (195), similar a l'observada en la població general europea (116). No obstant, en aquest estudi, l'anàlisi dels cultius específics mostrava, com hem vist, una elevada prevalença d'asma, del 5,1%, en els cultivadors de flors i/o de plantes ornamentals, i el treball a l'interior d'hivernacles emergia com a factor de risc addicional d'asma (195). En el quart estudi hem trobat que l'elevada prevalença d'asma en aquests cultivadors és, parcialment, atribuïble a asma ocupacional relacionada amb la sensibilització a al·lèrgens de flors i/o fongs presents, com a contaminants, en l'aire de l'hivernacle. La identificació, per part nostra, d'un 7,7% d'asma ocupacional en els cultivadors de flors i/o plantes ornamentals, concorda amb les ocasionals publicacions de casos individuals d'asma ocupacional en els manipuladors de flors, com hem comentat prèviament (139-142,147,196).

Vam detectar una prevalença del 21% de sensibilització a les flors cultivades en els treballadors d'hivernacles estudiats. Goldberg *et al.* (197), en un estudi transversal fet a 75 cultivadors de flors, van trobar sensibilització als al·lèrgens de les flors en el 52% dels subjectes, una prevalença molt més elevada que la detectada en una població de referència. La prevalença era encara més elevada, del 83%, en aquells treballadors que també estaven sensibilitzats als al·lèrgens comuns. Dels cultivadors de flors, un 15% van abandonar la feina a causa dels símptomes, la qual cosa suggereix que la seva sensibilització era clínicament significativa. Addicionalment, també hem pogut demostrar elevades

concentracions de fongs, als quals eren sensibilitzats un 18% dels subjectes, cosa que confirma l'important paper d'aquests microorganismes en els símptomes respiratoris dels cultivadors de flors i plantes ornamentals d'hivernacle.

La sensibilització als al·lèrgens del lloc de treball estava relacionada amb la presència d'al·lèrgens de flors i fongs en els hivernacles, i es manifestava en els subjectes atòpics independentment de les característiques dels hivernacles on es cultivaven les flors, com es demostrà per la manca d'associació, en el nostre estudi, entre la sensibilització i la concentració de contaminants aeris en el lloc de treball.

No podem descartar, en els nostres treballadors, un possible paper al·lèrgic de plantes ornamentals o de flors cultivades de les quals no hàgim realitzat proves cutànies. Igualment no podem descartar una al·lèrgia a l'aranya roja (*Tetranychus urticae*), ja que no hem estudiat la sensibilització a aquest agent que contamina els conreus de plantes, i del qual s'ha descrit l'associació amb l'aparició de símptomes relacionats amb el treball (85-89). Astarita *et al.* (90) van estudiar 48 treballadors simptomàtics, alguns dels quals treballaven en hivernacles, i van trobar que tres quartes parts dels treballadors presentaven sensibilització a l'aranya roja. No obstant, el fet que en el nostre estudi no s'hagi detectat cap test de broncoprovocació positiu en els treballadors simptomàtics no sensibilitzats a les flors i/o fongs testats, ens permet desestimar una rellevància clínica significativa d'altres flors i/o plantes ornamentals o de l'aranya roja en la patogènesi de l'asma ocupacional en els nostres treballadors.

CONCLUSIONS

9. CONCLUSIONS

- 1) En la ramaderia, les principals exposicions de risc de simptomatologia respiratòria són l'aviram i el bestiar boví.
- 2) En l'agricultura, el cultiu de flors i de plantes productores d'oli s'associen amb un increment del risc de símptomes respiratoris.
- 3) Una tercera part dels avicultors que treballen en edificis de confinament presenta sibilàncies, i aquesta simptomatologia és atribuïble, en part, a asma ocupacional per sensibilització als àcars d'emmagatzemament.
- 4) Un 8% dels cultivadors de flors i/o plantes ornamentals en hivernacles presenta asma ocupacional per sensibilització als al·lèrgens de les flors o dels fongs del lloc de treball.

BIBLIOGRAFIA

10. BIBLIOGRAFIA

1. ATS Official Statement. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1202-1218.
2. Chan-Yeung M, Brooks S, Alberts M, Balmes JR, Bascom R, Bernstein L, *et al.* Assessment of asthma in the workplace. *Chest* 1995; 108: 1084-1117.
3. Cartier A, Bernstein L, Sherwood Burge P, Cohn JR, Fabbri L, Hargreave FE, Malo JL, McKay RT, Salvaggio JE. Guidelines for bronchoprovocation on the investigation of occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 823-829.
4. Pepys J. Types of allergic reaction. *Clin Allergy* 1973; 3: 491-509.
5. Grupo de trabajo de la SEPAR para la práctica de la espirometría en clínica. Normativa para la espirometría forzada. Barcelona. Doyma, 1985.
6. Roca J, Sanchís J, Agustí-Vidal A, Segarra F, Navajas D, Rodríguez-Roisin R, Casan P, Sans S. Spirometric reference values from a Mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986; 22: 217-224.
7. Plinio Segundo, Cayo. Historia natural. Obra completa. Ed. Gredos, S.A.
8. Agricola G. De Re Metallica, 1556. Hoover HC and Hoover LH. The mining Magazine (London), 1912.
9. Paracelsus T. On the miners' sickness and other miners'diseases. In Sigerist HE, ed. Four Treatises on Paracelsus. Baltimore, John Hopkins Press, 1941.
10. Magnus Olaus. *Historia de gentibus septentrionalibus*. Roma 1555; Fisher P, Higgins H, trad. Foote P, ed. 3 vols. London: Hakluyt Society, 1996-1999.

11. Ramazzini B. *De Morbis Artificum Diatriba*. Geneva 1713. Wrigth WC, trad., The University of Chicago Press, Chicago 1940.
12. Stellman SD, Boffetta P, Garfinkel L. Smoking habits of 800.000 American men and women in relation to their occupations. *Am J Ind Med* 1988; 13: 43-58.
13. Anuario de Producción. FAO,1996.
14. International Rhinitis Management Working Group. International Consensus Report of the Diagnosis and Management of Rhinitis. *Allergy* 1994; 49(suppl 19): 5-34.
15. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, in colabration with the World Health Organization. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 part 2: 147s-333s.
16. Linneberg A, Nielsen NH, Frolund L, Madsen F, Dirksen A, Jorgensen T. The link between allergic rhinitis and allergic asthma. A population based study. The Copenhagen Allergy Study. *Allergy* 2002; 57: 1048-1052.
17. Malo JL, Lemiere C, Desjardins A, Cartier A. Prevalence and intensity of rhinoconjunctivitis in subjects with occupational asthma. *Eur Respir J* 1997; 10: 1513-1515.
18. Lundblad L. Allergic rhinitis and allergic asthma: a uniform airway disease?. *Allergy* 2002; 57: 969-971.
19. Pawels RA, Buist S, Calverley MA, Jenkins CR, Hurd SS on behalf of the GOLD Commitee. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256-1276.

20. Ciba Guest Symposium Report. Terminology, definitions of chronic pulmonary emphysema and related conditions. *Thorax* 1959; 14: 286-299.
21. Snider GL, Kleinerman J, Thurlbeck WM, Engeli ZH. The definition of emphysema: report of National Heart, Lung and Blood Institute, Division of Lung Diseases, Workshop. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 182-185.
22. Schenker MB, Christiani D, Cormier Y, Dimichi-Ward H, Doekes G, Dosman J, *et al.* Respiratory health hazards in agriculture. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1s-76s.
23. National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) (ed). Global Strategy for Asthma Management. WHO Workshop 2002.
24. Bernstein IL, Bernstein DI, Chan-Yeung M, Malo JL. Definition and classification of asthma. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, eds. *Asthma in the workplace* (2nd ed). New York: Marcel Dekker, Inc., 1999;1-3
25. Chan-Yeung M, Malo JL, Lagier F, Ghezzi H, Harris K *et al.* Aetiological agents in occupational asthma. *Eur Respir J* 1994; 7: 346-371.
26. Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS): persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest* 1985; 88: 376-84.
27. Vandenas O, Malo JL. Definitions and types of work-related asthma: a nosological approach. *Eur Respir J* 2003; 21: 706-712.
28. Gibson PG, Fujimura M, Niimi A. Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment. *Thorax* 2002; 57: 178-182.

29. Kongerud J, Boe J, Soyseth V, Naalsund A, Magnus P. Aluminium potroom asthma confirmed by monitoring of forced expiratory volume in one second. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 150: 1714-1717.
30. Chan-Yeung M, Kennedy SM, Schwartz DA. Grain dust-induced lung diseases. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, eds. *Asthma in the workplace* (2nd ed). New York: Marcel Dekker, Inc., 1999; 595-616.
31. McKerrow CB, McDermott JC, Gibson JC, Schilling RSF. Respiratory function during the day in cotton makers: a study in bissinosis. *Br J Ind Med* 1958; 15: 75-83.
32. Rask-Andersen A. Organic dust toxic syndrome among farmers. *Br J Ind Med* 1989; 46: 233-238.
33. Von Essen S, Robbins RA, Thompson AB, Rennard SI. Organic dust toxic syndrome: an acute febrile reaction to organic dust exposure distinct from hypersensitivity pneumonitis. *J Toxicol Clin Toxicol* 1990; 28: 389-420.
34. Causative agents for organic dust related disease. Proceedings of an International Workshop. Skokloster, Sweden, April 6-9, 1992. *Am J Ind Med* 1994; 25: 1-146.
35. Health effects of organic dusts in the farm environment. Proceedings of an International Workshop. Skokloster, Sweden, April 23-25, 1985. *Am J Ind Med* 1986; 10: 193-340.
36. Organic dusts and lung diseases. Proceedings of an International Workshop. Skokloster, Sweden, October 24-27, 1988. *Am J Ind Med* 1990; 17: 1-148.

37. Malmberg P, Rask-Andersen A, Rosenhall L. Exposure to microorganisms associated with allergic alveolitis and febrile reactions to mold dust in farmers. *Chest* 1993; 103: 1202-1209.
38. Fink J. Hipersensitivity pneumonitis. *Clin Chest Med* 1992;13: 300-309.
39. Newman-Taylor A. Extrinsic allergic alveolitis. *Respiratory Medicine*. Ed R.A.L. Brewis, B Corrin, DM Geddes, GJ Gibson. London 1995: 1394-1402.
40. Campbell J. Acute symptoms following work with hay. *BMJ* 1932; 2: 1143-1144.
41. Pepys J, Riddell RW, Citron KM, Clayton YM. Precipitins against extracts of hay and fungi in the serum of patients with farmer's lung. *Acta Allergologica* 1961; 16: 76.
42. Pepys J, Jenkins PA, Festenstein PH, Gregory PH, Lacey ME, Skinner FA. Farmer's Lung: thermophilic actinomycetes as a source of "farmer's lung hay" antigen. *Lancet* 1963; 2: 607-611.
43. Richerson HB, Bernstein IL, Fink JN, Hunninghake GW, Novey HS, Reed CE, Salvaggio JE, Schuyler MR, Schwartz HJ, Stechschulte DJ. Guidelines for the clinical evaluation of hipersensitivity pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 839-844.
44. Terho EO. Diagnostic criteria for farmer's lung disease. *Am J Ind Med* 1986; 10: 329.
45. Goffart A. The ensilage of maize and other green fodder crops. Brown. New York 1879.
46. Osbern LN, Crapo RO. Dung lung: a report of toxic exposure to liquid manure. *Ann Int Med* 1981; 95: 312-314.

47. Douglas WW, Hepper NG, Colby TV. Silo-filler's disease. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 291-304.
48. Donham KJ, Knapp LW, Monson R, Gustafson K. Acute toxic exposure to gases from liquid manure. *J Occup Med* 1982; 24: 142-145.
49. Donham KJ, Yeggy J, Dague R. Chemical and physical parameters of liquid manure from swine confinement facilities: Health implications for workers, swine and the environment. *Agri Wastes* 1985; 14: 97-113.
50. Leduc D, Gris P, Lheureux P, Gevenois PA, De Vuyst P, Yernault JC. Acute and long term respiratory damage following inhalation of ammonia. *Thorax* 1992; 47: 755-757.
51. Dalphin JC, Pernet A, Dubiez D, Devieubre D, Allemand H, Depierre A. Etiologic factors of chronic bronchitis in dairy farmers. *Chest* 1993; 103: 417-421.
52. Bessot JC, Blaumeiser M, Kopferschmitt MC, Pauli G. L'asthme professionnel en milieu agricole. *Rev Mal Respir* 1996; 13: 205-215.
53. Brauer M, Blair J, Vedal S. Effect of ambient ozone exposure on lung function in farm workers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 981-987.
54. Blaski CA, Clapp WD, Thorne PS, Quinn TJ, Watt JL, Fress KL, Yagla SJ, Schwartz DA. The role of atopy in grain dust-induced airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 334-340.
55. Iversen M, Korsgaard J, Hallas T, Dhal R. Mite allergy and exposure to storage mites and house dust mites in farmers. *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 211-219.

56. Senthilselvan A, McDuffie HH, Dosman JA. Association of asthma with use of pesticides: results of a cross-sectional survey of farmers. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 884-887.
57. Donham KJ, Hagling P, Peterson Y, Rylander R. Environmental and health studies in swine confinement buildings. *Am J Ind Med* 1986; 10: 289-293.
58. Clark S, Rylander R, Larsson L. Airborne bacteria, endotoxin and fungi in dust in poultry and swine confinement buildings. *Am Ind Hyg Assoc J* 1983; 44: 537-541.
59. Preller L, Heederik D, Boleij JS, Vogelzang PF, Tielen MJ. Lung function and chronic respiratory symptoms of pig farmers: focus on exposure to endotoxins and ammonia and use of disinfectants. *Occup Environ Med* 1995; 52: 654-660.
60. Terho EO, Husman K, Vohlonen I. Prevalence and incidence of chronic bronchitis and farmer's lung with respect to age, atopy, and smoking. *Eur J Respir Dis* 1987; 152 (Suppl.): 19-28
61. Iversen M, Dahl R, Kosgaard J, Hallas R, Jensen EJ. Respiratory symptoms in Danish farmers: an epidemiological study of risk factors. *Thorax* 1988; 43: 872-877.
62. Melbostad E, Eduard W, Magnus P. Chronic bronchitis in farmers. *Scand J Environ Health* 1997; 23: 271-280.
63. Melbostad E, Eduard W, Magnus P. Determinants of asthma in a farming population. *Scand J Work Environ Health* 1998; 24: 262-269.
64. Yesalis III CE, LemkeJH, Wallace RB, Kohout FJ, Morris MC. Health status of the rural elderly according to farm work history: the Iowa 65+ rural health study. *Arch Environ Health* 1985; 40: 245-53.

65. Thelin A, Tegler O, Rylander R. Lung reactions during poultry handling related to dust and bacterial and endotoxin levels. *Eur J Respir Dis* 1984; 65: 266-271.
66. Morris PD, Lenhart SW, Service WS. Respiratory symptoms and pulmonary function in chicken catchers in poultry confinement units. *Am J Ind Med* 1991; 19: 195-204.
67. Zock JP, Doekes G, Heederik D, van Zuylen M, Wielaard P. Airborne dust antigen exposure and specific IgG response in the potato processing industry. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 542-548.
68. Rylander R, Morey P. Airborne endotoxin in industries processing vegetal fibers. *Am Ind Hyg Assoc J* 1982; 43: 811-812.
69. DeLucca AJ, Palmgren MS. Seasonal variations in aerobic bacterial populations and endotoxin concentrations in grain dusts. *Am Ind Hyg Assoc J* 1987; 48: 106-110.
70. Schwartz DA, Thorne PS, Yagla SJ, Burmeister LF, Olenchok SA, Watt JL, Quinn TJ. The role of endotoxin in grain-dust induced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 603-608.
71. Smid T, Heederik D, Mensink G, Houba R, Boleij JSM. Exposure to dust, endotoxins, and fungi in the animal feed industry. *Am Ind Hyg Assoc J* 1992; 53: 362-368
72. Dutch Expert Committee on Occupational Standards. Health based recommended occupational exposure limit for endotoxins. Health Council of the Netherlands. Rijswijk 1997.
73. Dowes J, Heederik D. Epidemiologic investigations of endotoxins. *Int J Occup Environm Health* 1997; 3: 26s-31s.

74. Rylander R, Peterson Y. Second Glucan Inhalation Toxicity Workshop. ICOH Committee on Organic Dusts Report. International Commission on Occupational Health. 1993.
75. Aderem A, Ulevitch RJ. Toll-like receptors in the induction of the innate immune response. *Nature* 2000; 406: 782-787.
76. Arbour NC, Lorenz E, Schutte BC, Zabner J, Kline JN, Jones M, Frees K, Watt JL, Schwartz DA. TLR4 mutations are associated with endotoxin hiperresponsiveness in humans. *Nat Genet* 2000; 25: 187-191.
77. Platts-Mills TAE, de Weck AL. Dust mite allergens and asthma: a worldwide problem. *J Allergy Clin immunol* 1989; 83: 416-427.
78. Ingram CG, Jeffrey IG, Symington YS, Cuthbert OD. Bronchial provocation studies in farmers allergic to storage mites. *Lancet* 1979; 2: 1330-1332.
79. Cuthbert OD, Jeffrey IG, McNeill HB, Wood J, Topping MD. Barn allergy among Scottish farmers. *Clin Allergy* 1984; 14: 197-206.
80. Blainey Ad, Topping MD, Ollier S, Davies RJ. Respiratory symptoms in arable farmworkers: role of storage mites. *Thorax* 1988; 43: 697-702.
81. Van Hage-Hamsten M, Höglund S, Tüll P, Wiren A, Zetterström O. Storage mites allergy is common in farming population. *Clin Allergy* 1985; 15: 555-564.
82. Kronquist M, Johansson E, Pershagen G, Johansson SGO, van Hage-Hamsten M. Increasing prevalence of asthma over 12 years among dairy farmers in Gotland Sweden: storage mites remain dominant allergen. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 35-41.
83. Iversen M, Pedersen B. The prevalence of allergy in Danish farmers. *Allergy* 1990; 45: 347-353.

84. Terho EO, Vohlonen I, Husman K, Rautalahti M, Tukiainen H, Viander M. Sensitization to storage mites and other work-related and common allergens among Finnish dairy farmers. *Eur J Respir Dis* 1987; 152 (Suppl): 165-174.
85. Delgado J, Orta JC, Navarro AM, Conde J, Martinez A, Martinez J, Palacios R. Occupational allergy in greenhouse workers: sensitization to *Tetranychus urticae*. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 640–645.
86. Erlam AR, Johnson AJ, Wiley KN. Occupational asthma in greenhouse tomato growing. *Occup Med (Lond)* 1996; 46: 163–164.
87. Orta JC, Navarro AM, Bartolomé B, Delgado J, Martinez J, Sanchez MC, Martinez A, Valverde A, Conde J, Palacios R. Comparative allergenic study of *Tetranychus urticae* from different sources. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998; 8: 149–154.
88. Delgado J, Gomez E, Palma JL, Gonzalez J, Monteseirin FJ, Martínez A, Martínez J, Conde J. Occupational rhinoconjunctivitis and asthma caused by *Tetranychus urticae* (red spider mite): a case report. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 477–480.
89. Jee YK, Park HS, Kim HY, Park JS, Lee KY, Kim KY, Kim YK, Cho SH, Min KU, Kim YY. Two-spotted spider mite (*Tetranychus urticae*): an important allergen in asthmatic non-farmers symptomatic in summer and fall months. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 543–548.
90. Astarita C, Franzese A, Scala G, Sproviero S, Rauci G. Farm workers' occupational allergy to *Tetranychus urticae*: clinical and immunological aspects. *Allergy* 1994; 49: 466-471.
91. Navarro AM, Delgado J, Sánchez MC, Orta JC, Martínez A, Palacios R, Martínez J, Conde J. Prevalence of sensitization to *Tetranychus urticae* in greenhouse workers. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 863-866.

92. Johansson E, Kolmodin-Hedman B, Kallstrom E, Kaiser L, van Hage-Hamsten M. IgE-mediated sensitization to predatory mites in Swedish greenhouse workers. *Allergy* 2003; 58: 337-341.
93. Hollander A, Heederick D, Doekes G. Respiratory allergy to rats: exposure-response relationship in laboratory animal workers. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 562-567.
94. Terho EO, Husman K, Vohlonen I, Rautalahti M, Tukiainen H. Allergy to storage mites or cow dander as a cause of rhinitis among Finnish dairy farmers. *Allergy* 1985; 40: 23-26.
95. Van Hage-Hamsten M, Johansson SGO, Höglundt S, Tull P, Zetterstrom O. Occurrence of allergy to storage mites and IgE antibodies to pollens in a Swedish farming population. *Eur J Respir Dis* 1987; 71 (Suppl 154): 52-59.
96. Iversen M, Dhal R. Allergy to storage mites in asthmatic patients and its relation to damp housing conditions. *Allergy* 1990; 45: 81-85.
97. Sutton R, Skeritt JH, Baldo BA, Wrigley CW. The diversity of allergens involved in bakers' asthma. *Clin Allergy* 1984; 14: 93-107.
98. Antó JM, Sunyer J, Reed CE, Sabria J, Martínez F, Morell F, Codina R, Rodríguez-Roisin R, Rodrigo MJ, Roca J, Sáez M. Preventing asthma epidemics due to soybeans by dust-control measures. *N Engl J Med* 1993; 329: 1760-1763.
99. Van Egmond HP. Current situation on regulations for mycotoxins: overview of tolerances and status of standard methods of sampling and analysis. *Food Addit Contam* 1989; 139-188.

100. Land CJ, Hult K, Fuchs R, Hagelbert S, Lundström H. Termogenic mycotoxins from *aspergillus fumigatus* as a possible occupational health problems in sawmills. *Appl Environ Microbiol* 1987; 53: 787-790.
101. Zock JP, Sunyer J, Kogevinas M, Kromhout H, Burney P, Antó JM. Occupation, chronic bronchitis and lung function in young adults. An International study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1572-1577.
102. Chen Y, Horne SL, McDuffie HH, Dosman JA. Combined effect of grain farming and smoking on lung function and the prevalence of chronic bronchitis. *Int J Epidemiol* 1991; 20: 416-423.
103. Cormier Y, Boulet LP, Bedard G, Tremblay G. Respiratory health of workers exposed to swine confinement buildings only or to both swine confinement buildings and dairy barns. *Scand J Work Environ Health* 1991; 17: 269-275.
104. Radon K, Danuser B, Iversen M, Jörres R, Monsó E, Opravil U, Weber C, Donham KJ, Nowak D. Respiratory symptoms in European animal farmers. *Eur Respir J* 2001; 17: 747-754.
105. Danuser B, Weber C, Künzli N, Schindler C, Nowak D. Respiratory symptoms in Swiss farmers: An epidemiological study of risk factors. *Am J Ind Med* 2001; 39: 410-418.
106. Dalphin JC, Bildstein F, Pernet D, Dubiez A, Depierre A. Prevalence of chronic bronchitis and respiratory function in a group of dairy farmers in the French Doubs province. *Chest* 1989; 95: 1244-1247.
107. Dalphin JC, Dubiez A, Monnet E, Gora D, Westel V, Pernet D, Polio JC, Gibey R, Laplante JJ, Depierre A. Prevalence of asthma and respiratory symptoms in dairy farmers in the French province of the Doubs. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1493-1498.

108. Rees D, Nelson G, Kielkowski D, Wasserfall C, da Costa A. Respiratory health and immunological profile in poultry workers. *S Afr Med J* 1998; 88: 1110-1117.
109. Brown AM. The respiratory health of Victorian broilers growers. *Med J Austr* 1990; 152: 521-524.
110. Zuskin E, Kanceljak B, Mustajbegovic J, Schachter EN, Stilinovic L. Respiratory symptoms and immunological status in poultry food processing workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1994; 66: 339-342.
111. Leisticow B, Pettit W, Donham K, Merchant J, Pependorf W. Respiratory risks in poultry farmers. In JA Dosman and DW Cockcroft, editors. *Principles of Health and Safety in Agriculture* 1989. CRC Press, Boca Raton, FL. 62-65.
112. Deetz DC, Jaigelo PJ, Quinn TJ, Thorne PS, Bleuer SA, Schwartz DA. The kinetics of grain induced inflammation of the lower respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 254-259.
113. Manfreda J, Cheang M, Warren CP. Chronic respiratory disorders related to farming and exposure to grain dust in a rural adult community. *Am J Ind Med* 1989; 15: 7-19.
114. Gamsky TE, Schenker MB, McCurdy SA, Samuels SJ. Smoking respiratory symptoms, and pulmonary function among a population of Hispanic farmworkers. *Chest* 1992; 101: 1361-1368.
115. Zuskin E, Schachter EN, Mustajbegovic J. Respiratory function in greenhouse workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1993; 64: 521-526.

116. European Community Respiratory Health Survey. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996; 9: 687-695.
117. Kogevinas M, Antó JM, Sunyer J, Tobias A, Kromhout H, Burney P, and the European Community Respiratory Health Survey Study Group. Occupational asthma in Europe and other industrialized areas: a population-based study. *Lancet* 1999; 353: 1750-1754.
118. Fishwick D, Pearce N, D'Souza W, Lewis S, Town I, Armstrong R, Kogevinas M, Crane J. Occupational asthma in New Zealanders: a population based study. *Occup Environ Med* 1997; 54: 301-306.
119. Provencher S, Labrèche FP, De Guire L. Physician based surveillance system for occupational respiratory diseases: the experience of PROPULSE, Québec, Canada. *Occup Environ Med* 1997; 54: 272-276.
120. Kimbell-Dunn M, Bradshaw L, Slater T, Erkinjuntii-Pekkanen R, Fishwick D, Pearce N. Asthma and allergy in New Zealand farmers. *Am J Ind Med* 1999; 35: 51-57.
121. Chan-Yeung M. Grain dust asthma, does it exist? In Dosman JA and Cockcroft DW, eds. *Principles of Health and Safety in Agriculture*. CRC Press Inc. Boca Raton, Florida 1990; 169-171.
122. Vogelzang PFL, Van der Gulden JWJ, Tielen MJM, Folgering H, Van Schayck CP. Health-based selection for asthma, but not for chronic bronchitis in pig farmers: an evidence-based hypothesis. *Eur Respir J* 1999; 13: 187-189.

123. Thelin A, Hoglund S. Change of occupation and retirement among Swedish farmers and farm-workers in relation to those in other occupations: a study of "elimination" from farming during the period 1970-1988. *Soc Sci Med* 1994; 38: 147-151.
124. Braun-Fahrländer Ch, Eder W, Schreuer M, Riedler J, Carr D, Maisch S, *et al*. Exposure to farming environment during the first year of life protects against the development of asthma and allergy. *Am J Respir Crit Med* 2001; 162: A157.
125. Riedler J, Braun-Fahrländer C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maish S, Carr D, Schierl R, Nowak D, Von Mutius E. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional study . *Lancet* 2001; 358: 1129-1133.
126. Ernst P, Cormier Y. Relative scarcity of asthma and atopy among adolescents raised on a farm. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1563-1566.
127. Kilpelainen M, Terho EO, Helenius H, Koskenvuo M. Farm environment in childhood prevents the development of allergies. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 201-208.
128. Von Mutius E, Braun-Fahrländer C, Riedler J, Ehlermann S, Maisch S, Waser M. Exposure to endotoxin or other bacterial components might protect against the development of atopy. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1230-1235.
129. Von Ehrenstein OS, von Mutius E, Illi S, Hachmeister A, von Kries R. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 187-193.
130. Dows SH, Marks GB, Mitakakis TZ, Leuppi LD, Car NG, Peat JK. Having lived on a farm and protection against allergic diseases in Australia. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 570-575.

131. Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann N, Niggemann B, Somerfeld C, Whan U; MAS group. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school: a birth cohort study. *BMJ* 2001; 322: 390-395.
132. Von Mutius E. The environmental predictors of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 9-19.
133. Preller L, Doekes G, Heederik D, Vermeulen R, Vogelzang PF, Boleij JS. Desinfectant use as a risk factor for atopic sensitization and symptoms consistent with asthma: an epidemiological study. *Eur Respir J* 1996; 9: 1407-1413.
134. Senthilselvan A, Chen Y, Dosman JA. Predictors of asthma and wheezing in adults. Grain farming, sex and smoking. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 667-670.
135. McCurdy SA, Ferguson TJ, Goldsmith DF, Parker JE, Schenker MB. Respiratory health of California rice farmers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1553-1559.
136. Tanaka H, Saikai T, Sugawara H, Takeya I, Tsunamatsu K, Matsuura A, Abe S. Work-place related chronic cough on a mushroom farm. *Chest* 2002; 122: 1080-1085.
137. Eriksson NE, Lowhagen O, Nilsson JE, Norrlind K, Wihl JA. Flowers and other trigger factors in asthma and rhinitis – an inquiry study. *Allergy* 1987; 42: 374-381.
138. Viljanen AA, Kreuz KE, Viljanen B. Correlation between skin and challenge test and anamnestic data in one thousand consecutive asthma and rhinitis patients. *Scan J Respir Dis Suppl* 1978; 102: 171-174.
139. De Jong NW, Vermeulen AM, Gerth van Wijk R, de Groot H. Occupational allergy caused by flowers. *Allergy* 1998; 53: 204-209.

140. Piirila P, Keskinen H, Leino T, Tupasela O, Tuppurainen M. Occupational asthma caused by decorative flowers: review and case reports. *Int Arch Occup Environ Health* 1994; 66: 131-136.
141. Piirila P, Kanerva L, Alanko K, Eastlander T, Keskinen H, Pajari-Backas M, Tuppurainen M. Occupational IgE-mediated asthma, rhinoconjunctivitis and contact urticaria caused by Easter Lily (*Lilium longiflorum*) and tulip. *Allergy* 1999; 54: 273-277.
142. Giavina-Bianchi PF Jr, Castro FF, Machado ML, Duarte AJ. Occupational respiratory allergic disease induced by *Passiflora alata* and *Rhamnus purshiana*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 449-454.
143. Bousquet J, Hivert H, Clauzel AM, Hewitt B, Michel FB. Occupational allergy to sunflower pollen. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 70-75.
144. Sánchez-Guerrero IM, Escudero AI, Bartolom B, Palacios R. Occupational allergy caused by carnation (*Dianthus caryophyllus*). *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 181-185.
145. Van der Zee J, de Jager KS, Kuipers BF, Stapel SO. Outbreak of occupational allergy asthma in *Stephanotis floribunda* nursery. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 950-952.
146. Schroekenstein DC, Meier-Davis S, Yunginger JW, Bush RK. Allergens involved in occupational asthma caused by baby's breath (*Gypsophila paniculata*). *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 189-193.
147. Kanerva L, Makinen-Kijunen S, Kiistala R, Grandlund H. Occupationally allergy caused by spathe flower (*Spathiphyllum wallisii*). *Allergy* 1995; 50: 174-178.

148. Miesen WMA, van der Heyde S, Kerstjens HAM, Dubois AEJ, Monchy JGR. Occupational asthma due to IgE mediated allergy to the flower *Molucella laevis* (Bells of Ireland). *Occup Environ Med* 2003; 60: 701-703.
149. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1968; 278: 1355-1360.
150. Cosio M, Ghezzo H, Hogg JC, Corbin R, Loveland M, Dosman J, Macklem PT. The relations between structural changes in small airways and pulmonary function tests. *N Engl J Med* 1978.; 298: 1277-1281.
151. Vergnenegre A, D'Arco X, Melloni B, Antonini MT, Courat C, Dupont-Cuisiner M, Bonnaud F. Work-related distal airway obstruction in an agricultural population. *Occup Environ Med* 1995; 52: 581-586.
152. Jorna TH, Borm PJ, Valks J, Houba R, Wouters EF. Respiratory symptoms and lung function in animal feed workers. *Chest* 1994; 106: 1050-1055.
153. Choudat D, Goehen M, Korobaef M, Boulet A, Dewitte JD, Martin MH. Respiratory symptoms and bronchial reactivity among pig and dairy farmers. *Scan J Work Environ Health* 1994; 20: 48-54.
154. Dosman JA, Graham BL, Hall D, Pahwa P, McDuffie HH, Lucewicz M, To T. Respiratory symptoms and alterations in pulmonary function tests in swine producers in Saskatchewan: results of a survey of farmers . *J Occup Med* 1988; 30: 715-720.
155. Zejda JE, Hurst TS, Rhodes CS, Barber EM, McDuffie HH, Dosman JA. Respiratory health of swine producers. Focus on young workers. *Chest* 1993; 103: 702-709.

156. Zuskin E, Mustajbegovic J, Schachter EN, Kern J, Rienzi N, Goswami S, Marom Z, Maayani S. Respiratory function in poultry workers and pharmacologic characterization of poultry dust extract. *Environ Res* 1995; 70: 11-19.
157. Iversen M, Pedersen B. Relation between respiratory symptoms, type of farming and lung function disorders in farmers. *Thorax* 1990; 45: 919-923.
158. Iversen M, Dahl R. Working in swine-confinement buildings causes an accelerated decline in FEV₁: a 7-yr follow-up of Danish farmers. *Eur Respir J* 2000; 16: 404-408.
159. Schwartz D, Donham KJ, Olenchock SA, Pependorf WJ, Scott van Fossen D, Burmeister LF, Merchant JA. Determinants of longitudinal changes in spirometric function among swine confinement operators and farmers. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 47-53.
160. Donham KJ, Leisticow B, Merchant J, Leonard S. Assessment of U.S. poultry worker respiratory risk. *Am J Ind Med* 1990; 17: 73-74.
161. Chan-Yeung M, Dimichi-Ward H, Enarson DA, Kennedy SM. Five cross-sectional studies of grain elevator workers. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1269-1279.
162. National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH alert: request for assistance in preventing organic dust toxic syndrome. Cincinnati, OH: US Department of Health and Human Services, 1994: Publication No. 94-102.
163. Terho EO, Heinonen OP, Lammi S. Incidence of farmer's lung leading to hospitalization and its relation to meteorological observations in Finland. *Acta Med Scand* 1983; 213: 295-298.

164. Boyd DH. The incidence of farmer's lung in Caithness. *Scot Med J* 1971; 16: 261-262.
165. Rask-Andersen A, Malmberg P. The organic dust toxic syndrome in Swedish farmers: symptoms, clinical findings and exposure in 98 cases. *Am J Ind Med* 1990; 17: 116-117.
166. Malmberg P, Rask-Andersen A, Höglund S, Kolmodin-Hedman B, Guernsey JR. Incidence of organic dust toxic syndrome and allergic alveolitis in Swedish farmers. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1988; 87: 47-54.
167. Husman K, Terho EO, Notkola V, Nuutinen J. Organic dust toxic syndrome among Finnish farmers. *Am J Ind Med* 1990; 17: 79-80.
168. Malmberg P, Rask-Andersen A, Palmgren U, Höglund S, Kolmodin-Hedman B, Stalenheim G. Exposure to microorganisms, febrile and airway-obstructive symptoms, immune status and lung function of Swedish farmers. *Scan J Work Environ Health* 1985; 11: 287-293.
169. Carvalheiro MF, Peterson y, Rubenowitz E, Rylander R. Bronchial reactivity and work-related symptoms in farmers. *Am J Ind Med* 1995; 27: 65-74.
170. Rask-Andersen A, Land CJ, Enlund K, Lundin A. Inhalation fever and respiratory symptoms in the trimming department of Swedish sawmills. *Am J Ind Med* 1994; 25: 65-67.
171. Simpson JC, Niven RM, Pickering CA, Fletcher AM, Oldham LA, Francis HM. Prevalence and predictors of work related respiratory symptoms in workers exposed to organic dusts. *Occup Environ Med* 1998; 55: 668-672.

172. Vogelzang PF, van der Gulden JW, Folgering H, van Schayck CP. Organic dust toxic syndrome in swine confinement farming. *Am J Ind Med* 1999; 35: 332-334.
173. Von Essen S, Fryzek J, Nowakowsky B, Wampler M. Respiratory symptoms and farming practices in farmers associated with an acute febrile illness after organic dust exposure. *Chest* 1999; 116: 1452-1458.
174. Blanc PD. Husker days and fever nights. Counting cases of organic dust toxic syndrome. *Chest* 1999; 116: 1157-1158.
175. Subirats A, Vila LI, Vila T, Morell F, Vallescar R, Margalef N. Prevalencia de enfermedades respiratorias en una población rural del norte de Catalunya: La Cerdanya. *Med Clin (Barc)* 1994; 103: 481-484.
176. Heinonen OP, Horsmanheimno M, Vohlonen I, Terho EO. Prevalence of allergic symptoms in rural and urban populations. *Eur J Respir Dis* 1987; 152 (Suppl.) : 64-69.
177. Omland O, Sigsgaard T, Hjort C, Pedersen F, Miller MR. Lung status in young Danish rurals: the effect of farming exposure on asthma-like symptoms and lung function. *Eur Respir J* 1999; 13: 31-37.
178. Woolcock AJ, Peat JK, Salome CM, Yan K, Anderson SD, Schoeffel RE, McCowage G, Killalea T. Prevalence of bronchial hiperresponsiveness and asthma in a rural adult population. *Thorax* 1987; 42: 361-368.
179. Dalphin JC, Debieuvre D, Pernet D, Matheu MF, Polio JC, Toson B, Dubiez A, Monnet E, Laplante JJ, Depierre A. Prevalence and risk factors for chronic bronchitis and farmer's lung in french dairy farmers. *Br J Ind Med* 1993; 50: 941-944.

180. Tupi K, Vohlonen I, Terho EO, Husman K. Effects of respiratory morbidity on occupational activity among farmers. *Eur J Respir Dis* 1987; 152 (Supl.): 206-211.
181. Glindmeyer HW, Lefante JJ, Jones RN, Rando RJ, Weill H. Cotton dust and across-shift change in FEV1 as predictors of annual change in FEV1. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 584-590.
182. Zock JP, Heederick D, Brunekreef B. Influence of shift work and host factors on endotoxin-related acute peak flow changes. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 137-142.
183. Dalphin JC. La bronchite chronique obstructive (BCO) en milieu agricole fourrager. *Rev Mal Respir* 1996; 13: 575-581.
184. Magarolas R, Monsó E, Aguilar X, Radon K, Nowak D, Martínez C, Morera J. Prevalencia y factores de riesgo de síntomas respiratorios en la agricultura y la ganadería. *Med clin (Barc)* 2000; 114: 685-689.
185. Reynolds SJ, Parker D, Vesley D, Smith D, Woellner R. Cross-sectional epidemiological study of respiratory disease in turkey. *Am J Ind Med* 1993; 24: 713-722.
186. Bar-Sela S, Teichthal H, Lutsky Y. Occupational asthma in poultry workers. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 271-275.
187. Donham KJ. Respiratory disease hazards to workers in livestock and poultry confinement structures. *Semin Respir Med Med* 1993; 14: 49-59.
188. Radon K, Weber C, Iversen M, Danuser B, Pedersen S, Nowak D. Exposure assessment and lung function in pig and poultry farmers. *Occup Environ Med* 2001; 58: 405-410.

189. Seedorf J, Hartung J, Schröder M, Linkert KH, Pedersen S, Takai H, *et al.* Concentration and emissions of airborne endotoxins and microorganisms in livestock buildings in Northern Europe. *J Agri Eng Res* 1998; 70: 97-109.
190. Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, editors. Asthma in the workplace. 2nd edition. New York: Marcel Dekker, 1999.
191. DeZolti R, Larese F, Bovenzi M, Negro C, Molinari S. Allergic airway disease in Italian bakers and pastry makers. *Occup Environ Med* 1994; 51: 548-552.
192. Luczynska CM, Griffin P, Davies RJ, Topping MD. Prevalence of specific IgE to storage mites (*A. siro*, *L. destructor* and *T. longior*) in an urban population and crossreactivity with the house dust mite (*D. pteronyssinus*). *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 403-406.
193. Johansson E, Johansson SG, VanHage-Hamsten M. Allergenic characterization of *Acarus siro* and *Tyrophagus putrescentiae* and their crossreactivity with *Lepidoglyphus destructor* and *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 382-383.
194. Muller S, Berbmann KCH, Kramer H, Wuthe H. Sensitization, clinical symptoms and lung function disturbances among poultry farm workers in the German Democratic Republic. *Am J Ind Med* 1986; 10: 281-282.
195. Monsó E, Magarolas R, Radon K, Danuser B, Iversen M, Weber C, Opravil U, Donham KJ, Nowak D. Respiratory symptoms of obstructive lung disease in European crop farmers. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1246-1250.
196. Vidal C, Polo F. Occupational allergy caused by, *Dianthus caryophyllus*, *Gypsophila paniculata*, and *Lilium longiflorum*. *Allergy* 1998; 53: 995-998.

197. Goldberg A, Confino-Cohen R, Waisel Y. Allergic responses to pollen of ornamental plants: high incidence in the general atopic population and specially among flower growers. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 210-214.