

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA EN TRABAJADORES DE LA LIMPIEZA

TRABAJO DE INVESTIAGCIÓN

Convocatoria Septiembre 2011



Ricardo Bravo Graterol

Licenciado en Medicina

Dirección: Dr. Ramon Orriols Martínez

Departament de Medicina/ Universitat Autònoma de Barcelona

ANEXO 1

CERTIFICAT DEL DIRECTOR O CO-DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

Dr. Ramon Orriols Martínez, Cap de Secció del Servei de Pneumologia de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron i Professor associat del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona

FAIG CONSTAR: que el treball titulat *Enfermedad Pulmonar Intesrticial difusa en trabajadores de la limpieza* ha estat realitzat sota la meva direcció pel llicenciat **Ricardo Alejandro Bravo Graterol**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna (curs 2010-2011), a la convocatòria de setembre.

I, perquè així consti signo aquest document.

Barcelona, 29 de juliol de 2011

ÍNDICE

	Pág.
Anexo 1	2
Agradecimientos	4
Resumen	5
Introducción	6
Materiales y métodos	13
Resultados	16
Discusión	26
Conclusiones	34
Bibliografía	35

AGRADECIMIENTOS

Venido allende del Atlántico, cargado de sueños e ilusiones, hoy miro con nostalgia y alegría este camino transitado, ya que parte de esos propósitos los he logrado. Los hombres somos producto del medio y sus circunstancias, y es aquí donde quiero darle realce e importancia a estas líneas, ya que sin el apoyo, la orientación y la estimulación académica del Servicio de Neumología del Hospital Universitario Vall d'Hebron, difícil hubiese sido alcanzar esas metas. A cada una de esas personas que por razones de tiempo y espacio no puedo nombrar, gracias muchas gracias. No puedo terminar sin antes mencionar muy especialmente al Dr. Ramon Orriols Martínez quien con su vocación de académico y docente orientó con notable profesionalismo este trabajo de investigación. Asimismo debo agradecer el invaluable apoyo entregado por la Dra. María Ángeles Montero (Servicio de Anatomía Patológica) y la Dra. Esther Pallisa (Servicio de Radiología) en la revisión de todo el material radiológico e histopatológico de este trabajo de investigación. Un reconocimiento muy especial a Lidia Sáez, Rosa Llòria y Montse Murillo, secretarias del Servicio de Neumología.

RESUMEN

A excepción de cuando se producen inhalaciones masivas existe poca información, de la relación de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas y los productos de limpieza.

En este trabajo se describen las características de 5 trabajadores de la limpieza que fueron diagnosticados de enfermedad pulmonar intersticial difusa no aguda de causa desconocida mediante biopsia pulmonar quirúrgica.

La edad media fue de 64 (53-74) años y 4 fueron mujeres. Las exposiciones más frecuentes fueron el salfumán y lejía, y ninguno de los pacientes utilizó protección adecuada. La disnea estuvo presente en todos los pacientes. Cuatro presentaron trastorno ventilatorio restrictivo y uno obstructivo. Todos los pacientes presentaron en la tomografía axial computarizada de alta resolución signos de afectación de las vías aéreas, además de alteraciones en los espacios alveolo-intersticiales. Los hallazgos histológicos del lavado broncoalveolar fueron inespecíficos y no orientaban hacia ninguna enfermedad pulmonar intersticial difusa específica. Los hallazgos histopatológicos mostraron además fibrosis intersticial con componente inflamatorio linfocitario, afectación concomitante de la vía aérea de predominio centrolobulillar con infiltrado inflamatorio linfocitario y metaplasia peribronquiolar. En dos pacientes existió relación temporal entre la exposición y las manifestaciones de la enfermedad. Todos los pacientes presentaron progresión de su enfermedad hasta la insuficiencia respiratoria a pesar de las medidas terapéuticas.

Los productos utilizados para llevar a cabo su trabajo podrían ser la causa de enfermedad pulmonar intersticial difusa en los trabajadores de la limpieza. Sería conveniente extremar las medidas de protección en los trabajadores de la limpieza.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) constituyen un grupo muy heterogéneo de entidades caracterizadas por afectar a los espacios alveolo-intersticiales y presentar en común la clínica y exploración física, junto a las manifestaciones radiológicas y de la función respiratoria. El término EPID no describe en realidad el sustrato anatomopatológico de dichas entidades clínicas puesto que no sólo afectan a las estructuras alveolo-intersticiales, sino también en muchas ocasiones, las pequeñas vías respiratorias, así como la vasculatura pulmonar (Xaubet, 2003).

Se distinguen 3 grupos de EPID (Tabla 1). El primer grupo abarca a las neumonías intersticiales idiopáticas. En el segundo grupo figuran las EPID de causa conocida o asociadas a otras entidades clínicas bien definidas. En él se incluyen las manifestaciones pulmonares de las enfermedades del colágeno, que con frecuencia tienen una histología indistinguible de las neumonías intersticiales idiopáticas. En este grupo también se incluyen las EPID ocasionadas por fármacos, polvos orgánicos (alveolitis alérgicas extrínsecas (AAE)), polvos inorgánicos (neumoconiosis) y las asociadas a enfermedades hereditarias. El tercer grupo está formado por un conjunto de entidades que aunque la mayoría son idiopáticas presentan una histología bien definida como la sarcoidosis o la linfangioleiomiomatosis. Esta clasificación es objeto de controversia de manera periódica de modo que va siendo modificada. Actualmente está siendo revisada por diversos motivos. La bronquiolitis respiratoria asociada a EPID (BR/EPID), y en menor grado la neumonía intersticial descamativa (NID), están íntimamente ligadas al consumo de tabaco y quizás deberían incluirse dentro de las EPID de causa conocida. La neumonía intersticial linfoide, por su parte es un proceso linfoproliferativo, asociado a menudo a infección por VIH, a linfomas o a otras entidades clínicas. Además, existen casos que pueden permanecer inclasificables después de aplicar todo el protocolo diagnóstico frecuentemente porque existen discrepancias entre los datos clínicos, radiológicos o patológicos (Ancochea, 2010).

La etiología de las EPID es muy variada y en la actualidad se conocen más de 150 causas diferentes. Existen factores ambientales o exógenos (exposición a sustancias orgánicas, maderas, metales, agentes infecciosos como los virus, etc.) que están involucrados en la enfermedad, sin olvidar también factores endógenos como el reflujo gastroesofágico y la autoinmunidad (Jareño, 2008). Es importante contrastar que muchas de estas enfermedades, desde el punto de vista de su patogénesis, están producidas por la exposición a agentes transportados por la vía aérea. Sin embargo, en aproximadamente el 65% de los casos de EPID no se llega a identificar el agente causal (Xaubet, 2003).

Tabla 1: Clasificación de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas

Neumonías intersticiales idiopáticas	Fibrosis pulmonar idiopática Neumonía intersticial aguda Neumonía intersticial no específica Bronquiolitis respiratoria con enfermedad pulmonar intersticial (Bronquiolitis respiratoria/EPID) Neumonía intersticial descamativa Neumonía organizada criptogenética Neumonía intersticial linfocítica
De causa conocida o asociadas	Asociadas a enfermedades del colágeno Causadas por polvos inorgánicos (neumoconiosis) Inducidas por fármacos y radioterapia Causadas por polvos orgánicos (alveolitis alérgicas extrínsecas) Asociadas a enfermedades hereditarias (enfermedad de Hermansky-Pudlak, etc.)
Primarias o asociadas a otros procesos no bien definidos	Sarcoidosis Proteinosis alveolar Microlitiasis alveolar Linfangioleiomiomatosis Eosinofilia pulmonares Histiocitosis X (granulomatosis de células de Langerhans) Amiloidosis Otras EPID

Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez Becerra E, et al. Normativa para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Arch Bronconeumol. 2003; 39:580-600.

Durante unas 40 horas semanales de trabajo las vías respiratorias pueden entrar en contacto con 14.000 litros de aire (Beckett, 2000). Sin embargo, la exposición por inhalación puede producirse no sólo en ámbitos de trabajo como en los industriales, sino en ambientes como el hogar, lugares públicos y en otros ambientes. Muchos humos, gases, vapores, polvos y otras sustancias inhaladas producidos en estos ambientes tienen efectos potencialmente tóxicos y en muchos casos ocasionan lesiones bronco-pulmonares.

Las respuestas patológicas iniciales a un agente inhalado nocivo dependen de varios factores, como la concentración de la sustancia en el aire ambiente, el pH de la sustancia inhalada, la presencia y el tamaño de las partículas, la solubilidad en agua del agente inhalado, la duración de la exposición y si la exposición ocurre en un espacio cerrado o en un área con ventilación adecuada. Además, una cantidad indeterminada de factores del huésped como la edad, la condición de fumador, la presencia de enfermedades pulmonares o extra pulmonares preexistentes y el uso de protección de la vía respiratoria afectan la respuesta de una persona a la inhalación de una sustancia tóxica. Respecto a las características de los agentes nocivos solo mencionar algunos aspectos de la solubilidad de las sustancias y el tamaño de las partículas. En general, las sustancias muy hidrosolubles como el amoníaco, el dióxido de azufre y el ácido clorhídrico pueden causar una lesión irritante inmediata en la vía respiratoria superior y producen a menudo síntomas tan molestos que las personas expuestas abandonan el área de exposición con rapidez y evitan la inhalación tóxica continuada. Sin embargo,

la exposición extrema a cualquiera de estos irritantes puede producir también compromiso del aparato respiratorio superior e inferior. En contraste, las toxinas inhaladas que tienen poca solubilidad en agua como el fosfeno, el ozono y los óxidos de nitrógeno tienen poco o ningún efecto agudo en la vía respiratoria superior y en cambio, pueden producir enfermedad a nivel del bronquiolo terminal y del alveolo. Dado que estos agentes no producen síntomas inmediatos de irritación de la vía aérea superior, las personas expuestas pueden permanecer inadvertidamente en el área de exposición y así aumentar la duración de su exposición a los agentes nocivos. Los agentes que exhiben solubilidad intermedia al agua, como el cloro, pueden también tener efecto patológico en todo el sistema respiratorio (Tanoue, 2004). Además de la solubilidad, el tamaño de las partículas inhaladas es importante en la patogenia de la lesión por inhalación tóxica. Las partículas que miden 10 μm o más de diámetro son depositadas en nariz y faringe mientras que las de 5.0 μm o menos de diámetro tienen la capacidad de penetrar en el aparato respiratorio inferior y a menudo producen lesión a nivel de los bronquiolos terminales y alveolos. Una excepción lo constituyen las fibras como las de amianto o las fibras de minerales artificiales, que a pesar de tener una longitud de 10 a 30 μm pueden alcanzar el alveolo pues su diámetro es inferior a 5 μm . Las partículas pueden tener efectos tóxicos directos por sí mismas o pueden también actuar además como vehículos para agentes gaseosos adsorbidos que son transportados más distalmente a los pulmones y producen daño cuando interactúan con los bronquiolos terminales y las células alveolares (Tanoue, 2004).

El trabajo de la limpieza es una actividad que se lleva a cabo a nivel mundial en múltiples y diferentes ambientes y es realizado tanto de manera profesional como no profesional en ambientes industriales o domésticos abiertos y/o cerrados. Los trabajadores de la limpieza forman una proporción importante del total de la población de trabajadores, por ejemplo: 3% en USA, 4% en Finlandia y 10% de la población de trabajadores en España. A menudo tienen poca capacitación ocupacional y tienen tendencia a pertenecer a grupos socioeconómicos desfavorecidos, con una alta proporción de mujeres de edad avanzada e inmigrantes. Un grupo muy importante de estos son empleados del sector no profesional, particularmente el de casas particulares. Por ende, esta actividad es caracterizada por unas precarias condiciones laborales, lo que trae como consecuencia una baja protección social y legal, que muchas veces escapan de controles tales como regulaciones, vigilancia de salud y prevención de riesgos. Es común que los trabajadores de la limpieza sobre todo en ambientes industriales realicen sus actividades en horarios de trabajo inhabituales, generalmente antes o después de las horas regulares de trabajo, horas donde generalmente los aparatos de ventilación, calefacción y aire acondicionado, se encuentran apagados o están funcionando a bajos niveles. Consecuentemente los trabajadores de la limpieza están expuestos al frío, calor y pobre ventilación, y en el caso de quirófanos, laboratorios o talleres, puede resultar en un incremento de la exposición respiratoria. Otro factor importante es que las construcciones están relacionadas con propósitos no relacionados con la limpieza, por lo que la falta de infraestructura, ventilación, materiales y herramientas, pueden conllevar también un

mayor riesgo de accidentes laborales. No es inusual que estos productos sean utilizados en altas concentraciones o en cantidades mayores de las necesarias. Esto puede ser relacionado con la creencia que se puede limpiar mejor y más rápido de esta forma principalmente (Zock, 2005).

El trabajo de la limpieza pretende mantener la funcionalidad, la apariencia y las apropiadas condiciones higiénicas de las instalaciones tanto interiores como exteriores, lo que puede resultar en una amplia variedad de tareas, en las que se utilizan diversos productos. La finalidad principal del uso de los productos de limpieza consiste en facilitar la eliminación de contaminantes de las superficies basándose en procesos físicos y químicos, incluyendo la disolución de depósitos de minerales, grasa o sales orgánicas, reacciones ácido-básicas, o la formación de complejos (micelas). Sin embargo, los productos de limpieza son utilizados también con otros fines entre los que se encuentra: a) cuidado y mantenimiento de superficies y materiales, b) abrillantar y pulir, c) desinfección de superficies y d) desodorizar o enmascarar olores desagradables. Dependiendo de estos propósitos y del tipo de superficie a limpiar, estos productos contienen una amplia variedad de componentes químicos. Muchos de los productos son irritantes, otros pueden ser sensibilizantes y algunos de ellos pueden causar patología tanto por vía irritante como sensibilizante. (Tabla 2).

Tabla 2. Componentes principales de los productos de limpieza. Funciones y efectos potenciales sobre la salud.

Tipo de producto	Propósito	Ejemplo	Efectos potenciales sobre la salud
Detergentes (surfactantes)	Disminuyen la tensión superficial del agua	Sales de ácidos grasos (jabones), sulfonatos orgánicos	Piel, ojos, e irritación de membranas mucosas
Agentes complejantes ((suavizadores de agua)	Disuelven y unen al calcio y otros cationes; regulan el pH	EDTA*, tripolifosfatos	Piel, ojos, e irritación de membranas mucosas
Agentes alcalinos	Disolver las grasas, desinfección, inhibir la corrosión de superficies metálicas	Silicatos, Carbonatos, hidróxido de sodio, amonio.	Piel, ojos, e irritación de membranas mucosas
Ácidos	Disuelven el calcio	Fosfórico, acético, cítrico, sulfámico y ácido clorhídrico	Piel, ojos, e irritación de membranas mucosas
Solventes	Disolver las grasas	Alcoholes, los éteres de glicol	neurotóxico
Inhibidores de la corrosión	Protección de superficies metálicas	etanolaminas	Sensibilización
Formadores de películas, pulidores	Cuidados de superficies	Ceras, polímeros acrílicos, polietileno	Sensibilización
Desinfectantes	Destruir bacterias y otros microorganismos	Hipoclorito, aldehídos, compuestos de amonio cuaternario	Sensibilización, irritación de membranas mucosas
Preservativos	evitar el crecimiento microbiano durante el almacenamiento de los productos	Cloruro de benzalconio, Isotiazolinonas, formaldeido	Sensibilización
Perfumes, desodorantes	Introducen un olor agradable	d-limoneno, terpenos (pineno)	Sensibilización, irritación

*ácido tetraacético etilendiamina.

Zock JP. World at work: Cleaners. *Ocup Environ Med* 2005;62:581-584.

Los accidentes por inhalación en los que se produce una exposición a grandes concentraciones, ocurren muchas veces tras la mezcla inadecuada de productos de limpieza. El más comúnmente reportado es la mezcla de un blanqueador (hipoclorito de sodio) con ácidos (por ej. ácido fosfórico utilizado para limpiar inodoros, ácido hipocloroso utilizado para descalcificar) que conduce a la liberación de cloro libre. La mezcla de blanqueadores con amonio conduce a la liberación de cloraminas. Estos accidentes pueden provocar efectos respiratorios agudos y severos incluyendo complicaciones como lo son el síndrome de distrés respiratorio agudo, la neumonía organizativa, la bronquiolitis constrictiva o el síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias. La lesión del parénquima pulmonar que resulta en el síndrome de distrés respiratorio agudo recorre el espectro de neumonitis, edema pulmonar y exudado inflamatorio, para finalizar en la fibrosis pulmonar de manera rápida tras la inhalación. La imagen patológica tiene características de daño alveolar difuso indistinguible de la que se produce en la neumonía intersticial aguda (NIA). En la fase inicial aparece edema alveolar e intersticial, membranas hialinas, hemorragia alveolar e inflamación aguda intersticial. Luego comienza la fase de organización que muestra fibrosis laxa, mayoritariamente dentro de los septos alveolares, y una hiperplasia intensa con atipia de los neumocitos tipo 2. Suelen encontrarse trombos en las arterias de pequeño y mediano calibre junto con metaplasia escamosa del epitelio bronquiolar. En la fase terminal todo ello evoluciona a fibrosis residual e irreversible (Ancochea, 2010). La neumonía organizativa puede ser también una consecuencia tardía o retardada de la inhalación de sustancias tóxicas, especialmente las sustancias solubles al agua (Popper, 2002) y también puede ser en ocasiones consecuencia de una NIA con daño alveolar difuso no resuelto (Tanoue, 2004). La histología muestra la presencia de tejido de granulación en las vías respiratorias pequeñas y los conductos alveolares. El tejido de granulación se extiende dentro de los alveolos y puede producir cicatrización intersticial (Ancochea, 2010). La bronquiolitis obliterante se caracteriza por obstrucción de los bronquiolos como consecuencia de los procesos de reparación tisular que tiene lugar tras la lesión del epitelio bronquial (Martínez, 2000). Puede producirse como consecuencia tardía de varios tóxicos y pueden tener un periodo relativamente asintomático, que es seguido por el desarrollo de obstrucción del flujo aéreo de forma irreversible. El cuadro histológico se caracteriza por la presencia de tejido de granulación dentro de la luz de pequeñas vías respiratorias y por la destrucción de las vías respiratorias pequeñas con cicatrización fibrosa obliterante. En la bronquiolitis obliterante pura no existe tejido de granulación ni fibrosis en los alvéolos lo que distinguiría esta entidad de la neumonía organizativa que hubiera evolucionado a fibrosis (Tanoue, 2004). El síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas es un término acuñado por Brooks y cols. (Brooks, 1985) para describir el cuadro de asma bronquial que se produce en algunos pacientes tras la exposición masiva a irritantes tóxicos. En un estudio realizado en nuestro país se constató que los productos de limpieza eran una causa muy frecuente de esta entidad (Costa, 2005). Los cambios histológicos que se producen varían según la cronicidad de las lesiones. En etapas tempranas tras la exposición se produce inflamación por polimorfonucleares y linfocitos en el epitelio, puede existir exudado fibrohemorrágico, y más tarde descamación epitelial y metaplasia celular escamosa. En etapas avanzadas aparece inflamación

eosinofílica y fibrosis subepitelial con engrosamiento de la membrana basal (Lemiere, 1997). Es de destacar que en un estudio reciente (Taqueda, 2009), en estas fases avanzadas, el engrosamiento de la membrana basal en la disfunción reactiva de las vías aéreas fue significativamente mayor al engrosamiento en otro tipo de causas de asma. Finalmente hay que mencionar que se han descrito casos de neumonitis lipoidea con relleno alveolar, en sujetos expuestos a inhalación de vapores oleosos (Cullen, 1981).

Además del síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas numerosos estudios epidemiológicos han documentado un mayor riesgo de asma bronquial en relación con el trabajo de la limpieza producido por concentraciones moderadas o bajas de irritantes. Aunque esta entidad está aún por definir, y en discusión, es mencionada en muchas ocasiones al clasificar el asma bronquial ocupacional (Orriols, 2006 a). En un estudio poblacional en el que se incluyeron más de 15000 personas de 12 países, Kogevinas y cols. (Kogevinas 1999), en 1999, concluyeron que el riesgo de presentar asma en limpiadores era mayor de manera significativa respecto a una población control. Además estos resultados eran consistentes para todas las definiciones de asma y para todos los países participantes en el estudio. Hay que destacar que en este estudio también se constató mayor riesgo de asma para las amas de casa, posiblemente en relación con la utilización de productos de limpieza. Ocho años más tarde, estos mismos autores (Kogevinas, 2007) evaluaron de manera prospectiva casi 7000 personas que habían participado en el estudio previo y que no habían sido etiquetados de presentar asma. Mediante cuestionario y prueba de metacolina constataron que un 3.7% de limpiadores habían desarrollado asma en este tiempo de seguimiento lo que suponía un significativo mayor riesgo de adquirir asma que el de la población control. La existencia de asma ocupacional por productos de limpieza ha sido constatada también en estudios de vigilancia (Orriols, 2006 b). Un registro voluntario en Cataluña mostró 174 nuevos casos de asma ocupacional en el año 2002 y en 15 (9%) de los casos el asma fue imputada a los productos de la limpieza. Zock y cols. (Zock, 2002) al comparar el asma de limpiadores con un grupo de asmáticos de causa no ocupacional comprobaron que entre los limpiadores existía, como era de esperar, un mayor riesgo de presentar molestias torácicas y sibilantes durante el trabajo, y, curiosamente, también un mayor riesgo de bronquitis crónica. Es de destacar que en los asmáticos limpiadores existió menor riesgo de atopia, indicando que los mecanismos que dependen de la IgE parecen poco involucrados. Este hecho es también apoyado por Medina-Ramon y cols. (Medina-Ramon, 2006) al constatar en limpiadoras con broncopatía obstructiva que los síntomas respiratorios que presentaban al limpiar no se asociaban a atopia, ni ésta modificaba la relación existente entre síntomas y productos de limpieza. Además los síntomas de asma se producían más los días que limpiaban más tiempo, entre la limpiadoras que realizaban más número de tareas y entre aquellas que utilizaban sobre todo productos como la lejía, el amoníaco, y pulverizadores desengrasantes, considerados fundamentalmente irritantes. En otro trabajo de Medina-Ramon M y cols. (Medina-Ramon, 2005) realizado en casas particulares en 10 limpiadoras a las que se midieron los niveles de cloro y amoníaco siempre se encontraron niveles de exposición detectables de estos productos durante las tareas domésticas. Lo más interesante fue observar que, aunque la

media de los niveles de cloro y amoníaco estuvieron por debajo de niveles irritantes en todas las trabajadoras, durante las tareas que realizaban, se producían picos irritantes de estos elementos, por encima de los niveles considerados no tóxicos. Un reciente estudio transversal de Vizcaya y cols., (Vizcaya 2011) que evaluó casi a 1000 trabajadores de la limpieza industrial también apuntó y apoyó la hipótesis irritativa en la mayoría de casos de asma bronquial en este tipo de trabajadores.

Existe muy poca información en la literatura médica actual, a excepción de los casos en que se producen inhalaciones masivas con exposiciones a altas concentraciones, sobre la relación de las EPID con el trabajo y la inhalación de productos de limpieza. Andujar y cols (Andujar, 2009), describieron como la inhalación de vapores provenientes de blanqueadores, o la mezcla de estos con desincrustantes de cañerías, pueden relacionarse con el síndrome de distrés respiratorio agudo. Kawaura y cols (Kawaura, 2009) describieron un caso de distrés respiratorio severo tras la exposición aguda de un gas irritante en un espacio cerrado durante el pulido de una superficie de acero con un limpiador químico que contenía ácido fluorhídrico y ácido nítrico. Murphy y cols (Murphy, 2010) describieron otro caso de síndrome de distrés respiratorio agudo y colapso pulmonar a las 52 horas de una exposición ocupacional con un limpiador químico industrial que contenía de ácido nítrico. Di Stefano y cols (Di Stefano, 2003) informaron un caso de neumonía organizativa (NO) cavitada asociada con la deficiencia de mieloperoxidasa en un limpiador de pisos tras una exposición masiva y accidental de compuestos de benzalconio. Aparte de los cuadros que se originan tras inhalaciones masivas de tóxicos a altas concentraciones, se han descrito también casos de AAE secundarios a enzimas proteolíticas tras la manipulación de detergentes (Tripathi, 2001). En este caso, y a diferencia de lo que hemos venido comentando el cuadro se produce por un mecanismo de hipersensibilidad y su inicio no está ligado necesariamente a la inhalación masiva de un producto de limpieza.

La posible relación de la EPID con productos de limpieza, fuera de lo que hemos mencionado, es prácticamente desconocida. En la literatura revisada, según nuestros datos, sólo ha sido registrado una observación clínica de EPID no debida a inhalación masiva ni a AAE asociada a inhalación de productos de limpieza (Serrano, 2006). Estos autores describieron un caso de una limpiadora que desarrolló Fibrosis pulmonar centrada en la vía aérea, entidad que había sido descrita previamente por Churg et al. (Churg, 2004).

El objetivo de este trabajo es la descripción de las características y evolución de aquellos pacientes que habían sido diagnosticados de EPID mediante biopsia pulmonar a cielo abierto y que habían trabajado de manera prácticamente exclusiva en labores de limpieza.

MATERIALES Y MÉTODOS

El trabajo realizado es un estudio retrospectivo, que tiene la finalidad de describir las características y la evolución de aquellas trabajadoras de limpieza que fueron diagnosticadas de EPID de causa desconocida mediante biopsia pulmonar quirúrgica.

Entre mayo de 2008 y noviembre de 2010, se realizó la búsqueda de todos los datos de trabajadores de la limpieza que estaban diagnosticados de EPID de causa desconocida mediante biopsia pulmonar quirúrgica, para lo cual se revisó el archivo de biopsias del servicio de anatomía patológica del Hospital Universitario Vall d'Hebron.

Los criterios de EPID para ser incluidos en el estudio fueron: a) patrón radiológico en la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) compatible con EPID, b) biopsia pulmonar quirúrgica con diagnóstico de EPID. Por otro lado se consideraron solo aquellas trabajadoras que hubieran trabajado de modo prácticamente exclusivo en la limpieza, bien en el ámbito industrial, bien en el ámbito doméstico, o en ambos. Se excluyeron los casos ocasionados tras accidentes de inhalaciones masivas de concentraciones muy elevadas de cualquier tóxico.

Se recogieron datos clínicos, de funcionalismo respiratorio, analíticos, radiológicos, de la broncofibroscopia y de la biopsia pulmonar quirúrgica.

Los datos clínicos recogidos fueron: edad, sexo, antecedentes familiares prestando especial atención a antecedentes de EPID, antecedentes personales de tabaquismo, consumo de otras drogas y/o exposición a animales o cualquier otro factor etiológico de AAE. También se interrogó sobre la exposición a tóxicos y antecedentes personales de enfermedades y síntomas respiratorios en el momento del diagnóstico y durante la evolución clínica del paciente. La exposición laboral se recogió tras una exhaustiva revisión de la historia clínica y mediante interrogatorio y un cuestionario obtenido por entrevista directa y/o vía telefónica, expresamente creado para los trabajadores de la limpieza y que ya ha sido utilizado en otros trabajos (Vizcaya, 2011).

Las pruebas funcionales respiratorias existentes en el archivo general de historias clínicas y el laboratorio de funcionalismo pulmonar de nuestro centro fueron revisadas. Las pruebas de función pulmonar se realizaron con un aparato de MasterLab (MasterLab, Jaegger, Alemania). La capacidad vital forzada (CVF), el volumen espiratorio máximo espirado en el primer segundo (FEV1) fueron realizado según los criterios de la *American Thoracic and European Respiratory Societies* (Miller, 2005). Los volúmenes pulmonares estáticos se midieron mediante el método de pletismografía, y la DLCO se midió con el método de la apnea (Forster, 1954). La predicción de los valores espirométricos fue la propuesta por Roca et al (Roca, 1986) para la población del Mediterráneo. Los valores de referencia utilizados para los volúmenes pulmonares estáticos y prueba de DLCO

fueron los propuestos por la European Respiratory Society (Cotes, 1993; Quanjer, 1993). Un patrón ventilatorio restrictivo fue definido si la capacidad vital forzada (CVF) era < del 85% del valor de referencia con una relación del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV 1) / FVC > 80% (Quanjer, 1993) y junto con una capacidad pulmonar total TLC <80% del valor de referencia (Pellegrino, 2005). Un patrón ventilatorio obstructivo fue establecido sobre la base de la relación FEV1/FVC <70% con FEV1 <80% del valor predicho (Quanjer, 1993). La presencia simultánea de ambos patrones se definió como un patrón ventilatorio mixto. La DLCO se consideró disminución en los valores de <80% del valor predicho (Pellegrino, 2005). La gravedad de los distintos patrones ventilatorios se describió según el último consenso de la *American Thoracic and European Respiratory Societies* de 2005 (Pellegrino 2005). Así pue,s tomando en consideración los valores del FEV1 para la graduación de la gravedad del patrón ventilatorio obstructivo, se consideró leve un FEV1 > 70% del predicho; moderado si los valores del FEV1 estaban entre el 60-69% del predicho; moderado grave si los valores del FEV1 estaban entre el 50-59% del predicho; grave si los valores de FEV1 estaban entre el 35-49% del predicho y muy grave si los valores del FEV1 eran < al 35% del predicho. Para el trastorno ventilatorio restrictivo se tomaron los valores de la CVF para calcular la gravedad del trastorno ventilatorio restrictivo. De modo que si la CVF > 70% se consideró leve; moderado si los valores de la FVC estaban entre el 60-69% del predicho; moderado grave si los valores de la CVF estaban entre el 50-59% del predicho; grave si los valores de FVC estaban entre el 35-49% del predicho y muy grave si los valores del FVC eran < al 35% del predicho (Pellegrino, 2005).

Se obtuvieron datos acerca de la gasometría durante el inicio de la enfermedad y durante su evolución clínica. Se evaluó el estado gasométrico del paciente como normal si tenía una pO₂ > 80 mmHg y pCO₂ < 45 mmHg; hipoxemia cuando la pO₂ se situaba entre 60 y 80 mmHg de O₂ e insuficiencia respiratoria si pO₂ < 60 mmHg de O₂. La hipercapnia se definía con una pCO₂ > 45 mmHg.

La radiografía y la TACAR de tórax de los pacientes fueron reevaluados por una radióloga de nuestro dentro (Dra. Esther Pallisa). Ésta valoró de manera sistemática en todos los pacientes las siguientes alteraciones de la TACAR: vidrio esmerilado, márgenes irregulares, líneas y septos subpleurales, quistes subpleurales, patrón en panal, bronquiectasias, patrón en mosaico y nodulillos centrolobulillares.

Se obtuvieron datos de la broncofibroscopia y se analizaron los productos de la broncofibroscopia. En todos los casos se efectuó un lavado broncoalveolar (LBA) y se realizó biopsia trasbronquial (BTB) cuando no existían contraindicaciones para su realización. El LBA fue realizado de acuerdo con las recomendaciones de la *European Respiratory Society* (Klech, 1989). El procedimiento usado para la realización de la biopsia trasbronquial ha sido descrito por otros autores (Anders, 1988).

La biopsia pulmonar quirúrgica se practicó mediante toracotomía mínima en 4 pacientes y mediante videotoracotomía en 1 paciente. Además en uno de nuestros pacientes se obtuvo el explante pulmonar tras

trasplante unipulmonar derecho. Las biopsias realizadas a estos pacientes fueron estudiadas de forma retrospectiva por una patóloga de nuestro centro (Dra. Maria Angeles Montero).

En el seguimiento se valoró: a) la evolución clínica: mejoría, mantenimiento o empeoramiento de la sintomatología dependiendo del grado de disnea según los criterios de clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA) (The criteria committee NYHA, 1994); b) la evolución funcional se siguió haciendo referencia a mejoría o estabilidad o empeoramiento dependiendo del si los valores cambiaban de nivel de gravedad.

La evolución de los pacientes se realizó desde el momento del diagnóstico hasta la realización de un trasplante pulmonar, la actualidad, y/o el fallecimiento del paciente.

RESULTADOS

Cinco pacientes formaron el grupo de estudio (Tabla 3). Cuatro fueron mujeres y uno hombre. En el momento del diagnóstico los pacientes tenían edades entre 53 y 74 años con una media de 64 años. En ninguno de los pacientes existía antecedente de tabaquismo actual ni previo. Respecto a los antecedentes familiares, tres pacientes tenían antecedentes familiares de EPID. Dos de las pacientes (casos 1 y 2) incluidas en el estudio eran hermanas. Otra paciente (caso 3) tenía un hermano afecto de EPID, que además como antecedente laboral destacaba que había trabajado como yesero. La biopsia pulmonar quirúrgica del hermano fue consistente con NIU. Sólo una paciente tenía antecedentes de enfermedad respiratoria previa caracterizada por asma alérgica (caso 2). El período de evolución de los pacientes entre el tiempo de exposición y el inicio de los síntomas varió entre los cinco a los 47 años con una media de 27,6 años. Los síntomas más comunes en el momento del diagnóstico fueron disnea en cuatro pacientes, tos seca en uno y expectoración en otro. Uno de los pacientes (caso 3) estaba asintomático, aunque poco después del diagnóstico presentó clínica de disnea de esfuerzo. En tres pacientes los síntomas se desarrollaron de una manera insidiosa y con progresión paulatina mientras que otros dos casos presentaron un curso más rápido instaurado en 1 mes. En uno de ellos (caso 2) el cuadro clínico se inició 30 días después de una exposición inusualmente intensa de vapores de sulfuro y presentó una exacerbación de la enfermedad al volverse a exponer a estos vapores. Otra paciente (caso 1) también presentó deterioro tras reincidencia en la exposición a productos de limpieza. A la exploración física los cinco pacientes presentaron estertores crepitantes secos en las bases pulmonares a la auscultación. No se evidenció acropaquias en ninguno de ellos ni signos de enfermedades sistémicas u otras enfermedades que hicieran pensar en alguna causa específica de EPID. Los datos analíticos fueron normales o inespecíficos.

En las pruebas de función pulmonar, la espirometría objetivó un trastorno ventilatorio restrictivo en 4 de los pacientes y un paciente presentó un trastorno ventilatorio obstructivo en la espirometría forzada. Los volúmenes pulmonares estaban reducidos en 4 de los pacientes y un paciente presentó atrapamiento aéreo leve con un volumen residual del 156% del previsto y una capacidad pulmonar total discretamente aumentada del 135% del valor de referencia. Es de destacar que este paciente presentaba concomitantemente bullas bilaterales. En el test de transferencia de CO se evidenció en todos los pacientes un descenso de la difusión de grado variable; en tres de éstos dicho test corregía al ajustar por el volumen alveolar.

Las radiografías de tórax mostraron un patrón difuso intersticial de predominio bibasal en los cinco pacientes con, además, bullas bilaterales en uno de ellos. Las TACAR evidenciaron un patrón radiológico de patología difusa intersticial en todos los pacientes. Se constataron áreas en vidrio deslustrado, además de márgenes irregulares, engrosamientos de septos y líneas subpleurales. Sólo dos de ellos presentaron quistes subpleurales y otro panal de abeja. En 3 pacientes se evidenciaron bronquiectasias por tracción. Un paciente presentaba de forma concomitante lesiones de enfisema panacinar (caso 5). Es de destacar que todos los

pacientes presentaban también uno o varios signos de afectación de vías aéreas. Cuatro pacientes tenían patrón en mosaico sugestivo de atrapamiento aéreo y dos nodulillos centrilobulillares (Fig. 1 y 2).

Los productos de la fibrobroncoscopia (BAS/BAL) fueron negativos para células malignas e investigación microbiológica en los cinco pacientes. Los resultados del estudio citológico del LBA en conjunto evidenciaron un aumento de la celularidad, aunque solo se pudo obtener el valor absoluto del recuento celular del LBA en 2 pacientes (casos 1 y 3) con 14×10^6 y 33×10^6 células 100 ml respectivamente; en el resto de pacientes se objetivó un incremento celular a expensas de procesos inflamatorios de carácter leve-moderado.

En todos los pacientes existió una celularidad constituida principalmente por macrófagos, con valores entre el 59% al 95% (media de 80), uno de ellos con presencia de macrófagos pigmentados intraalveolares. En tres pacientes existía un incremento moderado de linfocitos (10%, 10% y 11%), en uno de los cuales se disponía de poblaciones linfocitarias (L: 11% índice T4/T8: 1.3 (1.46 en sangre periférica); dos pacientes presentaban un incremento de polimorfonucleares (16% y 30%). Los valores de referencia utilizados fueron para una población no fumadora (Low, 1978). De manera individual la citología del BAL de cada uno de los pacientes podría calificarse de predominio de macrófagos 1 paciente, de linfocitos en 1 paciente, de polimorfonucleares en otro y mixto en 2 pacientes (Low, 1978).

En la histopatología la característica más llamativa de estos 5 casos fue, además de la afectación intersticial linfocitaria con fibrosis, la afectación concomitante de la vía aérea de carácter centrolobulillar con infiltrado celular inflamatorio crónico y metaplasia peribronquiolar (Fig. 3). La inflamación que predominaba tanto a nivel de estructuras alveolares como bronquiolares era de tipo linfocitario. En uno de los pacientes se halló abundante moco alveolar con tinción rojo Congo negativa. En un paciente se evidenció también enfisema panacinar.

El seguimiento de los pacientes osciló entre los 3 y los 19 años con una media de 9,8 años. Todos los pacientes recibieron tratamiento con corticoesteroides, uno Azatioprina, y otro Micofenolato mofetil. Dos de los pacientes murieron de la enfermedad durante el seguimiento a los 11 y 13 años. Un paciente recibió trasplante unipulmonar derecho a los 3 años del diagnóstico y 2 pacientes seguían vivos con progresión a insuficiencia respiratoria crónica y requerimiento de oxigenoterapia crónica domiciliaria.

A continuación describiremos de forma detallada e individual la historia clínica de cada uno de los pacientes.

Caso nº 1:

Paciente de 74 años, de sexo femenino, no fumadora, que había trabajado desde los 20 hasta los 68 años como limpiadora de casas particulares, además realizaba las labores de limpieza en su propia casa y no

había trabajado en ninguna otra ocupación. Explicaba exposición cada día laboral a diversos productos de la limpieza entre los que destacaban el sulfuro de amonio, la lejía, el amoníaco, los desengrasantes, los productos multiusos, muchos de ellos perfumados. Estos dos últimos eran manipulados en muchas ocasiones en forma de spray. Contacto con 2 periquitos que ella tenía en casa durante 4 años, hasta 2001. Como antecedentes familiares tiene una hermana afectada de EPID, también limpiadora (caso nº 2). La paciente fue vista por primera vez en consultas del Hospital Universitario Vall d'Hebron en 2003 por clínica de tos y escasa expectoración amarillenta de 5 años de evolución en relación con la manipulación de productos de limpieza, sin otra sintomatología asociada. A la exploración física destacaba crepitantes secos bibasales, sin acropaquias ni otros hallazgos significativos. Las PFR mostraron un patrón restrictivo en grado moderado y descenso moderado de la difusión de CO que corregía con el volumen alveolar. La GSA mostró ligera hipoxemia con normocapnia. La TAC torácica informó de engrosamiento de los septos subpleurales, dilataciones bronquiales bibasales por tracción y zonas en vidrio esmerilado, además de patrón en mosaico en cortes espiratorios. Los productos de la broncofibroscopia fueron negativos para células malignas y hallazgos microbiológicos. Se evidenciaron estructuras proteináceas en forma de depósitos densos PAS positivo, rojo congo negativo. El número total de células fue de 14×10^6 / 100 ml y el recuento celular del BAL mostró 76% M, 6% L, 16% PMN con índice T4/T8: 5.7 (1.7 en sangre). La biopsia transbronquial mostró bronquitis linfoplasmocitaria leve inespecífica y ausencia de parénquima pulmonar. Dado lo inespecífico de los hallazgos así como la presencia de material proteináceo PAS positivo en el BAL se decidió realización de biopsia pulmonar quirúrgica en 2003, cuyo resultado anatomopatológico informó de fibrosis importante, tanto centrolobulillar como periférica con abundante moco alveolar con tinción de rojo Congo (-). Además se constató bronquiolitis moderada con inflamación de tipo linfocitario y metaplasia peribronquiolar. A raíz de los hallazgos en las exploraciones se aconsejó la evitación de productos de limpieza, además de tratamiento corticordeo y sintomático, tras lo cual la paciente permaneció estable. En 2005 se realizó TAC torácico de control que evidenció áreas de aumento de densidad subpleural y peribronquiolar en vidrio esmerilado con imágenes reticulares, sin predominio basal ni afectación en senos costofrénicos y que se acompañaban de patrón en mosaico sugestivo de atrapamiento aéreo. Los hallazgos radiológicos habían aumentado respecto al estudio previo de 2003. El test de transferencia de CO evidenció un moderado-grave descenso de la difusión que no corregía por el volumen alveolar. A pesar del deterioro funcional y radiológico, la paciente posteriormente permaneció clínicamente estable. En Noviembre de 2007 presentó empeoramiento clínico en forma de agudización, que requirió ingreso hospitalario sin evidenciarse infección en ninguno de los productos obtenidos de la paciente. Desde entonces la paciente empeoró desde el punto de vista clínico con aumento progresivo de su disnea habitual hasta hacerse de reposo. Tras reinterrogar a la paciente, ésta indicó que a pesar de nuestras advertencias seguía realizando tareas domésticas en casa de manera puntual con la evitación en lo posible de la lejía, el sulfuro de amonio y el amoníaco, pero con la utilización de productos multiusos en spray. Un control posterior en 2008 constató progresión de la enfermedad. Las pruebas de funcionalismo pulmonar evidenciaron empeoramiento e

informaron de un trastorno ventilatorio restrictivo en grado grave y la gasometría arterial constató cuadro de insuficiencia respiratoria sin hipercapnia por lo que asoció al tratamiento oxigenoterapia crónica domiciliaria.

Durante los años siguientes presentó varias agudizaciones que precisaron en ocasiones ingreso hospitalario, sin que en ningún caso se evidenciara infección respiratoria durante dichos episodios. En 2010 tras un cuadro de agudización la paciente presentó cuadro de insuficiencia respiratoria hipercápnic, que requirió soporte ventilatorio con ventilación no invasiva con mala evolución clínica que llevo a la paciente a su fallecimiento.

Caso nº 2:

Paciente de 75 años, de sexo femenino, no fumadora, que había trabajado desde los 43 hasta los 59 años como limpiadora de casas particulares. Excepto las labores de su propia casa en la que también realizaba la limpieza, no había trabajado en ninguna otra ocupación. Explicaba exposición cada día laboral a diversos productos de la limpieza entre los que destacaban el sulfuro de carbono, la lejía, los desengrasantes y los productos multiusos, estos dos últimos en muchas ocasiones en forma de spray. La exposición al sulfuro de carbono había sido mucho más frecuente en los últimos meses antes de iniciar los síntomas. Como antecedentes familiares tenía una hermana afectada también de EPID, que como ella trabajaba de limpiadora (caso nº 1). Había presentado rinitis alérgica y asma alérgica, con pruebas cutáneas positivas a parietaria y a ácaros hasta su juventud. Desde entonces había estado asintomática. En julio de 1994 ingresó en nuestro servicio por clínica de fiebre, síntomas constitucionales, tos seca y disnea de más de 1 mes de evolución, coincidiendo con una exposición más intensa, previa de vapores de sulfuro de carbono. A la exploración destacaba crepitantes secos bibasales, sin acropaquias ni otros hallazgos significativos. Las PFR mostraron un patrón restrictivo en grado leve, con descenso moderado de la difusión de CO que corregía con el volumen alveolar. La TAC torácica mostró múltiples imágenes lineales de engrosamiento de septos, con nódulos puntiformes centrolobulillares y áreas de vidrio deslustrado de predominio subpleural y basal. Los productos de la broncofibroscopia fueron negativos para células malignas e investigación microbiológica e informaron de un proceso inflamatorio de leve intensidad. El recuento celular del BAL mostró 59%M, 11%L, 30%PMN con índice T4/T8: 1.3 (1.46 en sangre). La biopsia transbronquial mostró engrosamiento de los septos, con infiltrado linfocitario del intersticio y descamación alveolar. Se inició tratamiento corticoideo, a altas dosis a finales de Julio de 1994 mejorando clínica y funcionalmente. No obstante la paciente, a pesar nuestras indicaciones, volvió a exponerse a productos de limpieza y de nuevo al sulfuro de carbono frecuentemente de manera específica, presentando un importante deterioro clínico y funcional. Se realizó entonces biopsia pulmonar a cielo abierto en Septiembre de 1994 que mostró fibrosis intersticial con ligero infiltrado inflamatorio linfocitario y áreas apanaladas con patrón centrolobulillar. Había fibrosis de la submucosa bronquial sin obliteración de la luz con metaplasia bronquiolar. No se observó necrosis, granulomas, ni otros elementos que pudieran hacer pensar en alguna enfermedad específica.

Tras evitar la exposición a productos de limpieza y seguir tratamiento corticoideo la paciente presentó mejoría, persistiendo posteriormente estable desde el punto de vista clínico y funcional. En 2006 presentó empeoramiento clínico y funcional, evidenciándose en la TAC torácica áreas de vidrio esmerilado y desestructuración del parénquima periférico de predominio basal, con áreas de panalización subpleural, bronquiectasias por tracción y engrosamiento regular de los septos. Al reinterrogar a la paciente de nuevo se constató que el empeoramiento coincidía con la exposición laboral en su propio domicilio con productos de limpieza. Se reintrodujo tratamiento con corticoides a altas dosis y se inició azatioprina, logrando estabilizar de nuevo a la paciente. Durante los años siguientes se evidenció progresión de su disnea habitual hasta hacerse de reposo. En diciembre de 2010 se constató en la GSA insuficiencia respiratoria no hipercápnica, por lo que se asoció al tratamiento oxigenoterapia crónica domiciliaria. Las pruebas de funcionalismo pulmonar objetivaron un grave trastorno ventilatorio restrictivo. En enero de 2011 presentó agudización con insuficiencia respiratoria hipercápnica que a pesar de tratamiento corticoideo a altas dosis y de soporte ventilatorio con ventilación mecánica no invasiva, presentó mala evolución que la llevó al fallo multiorgánico y a la muerte.

Caso nº 3:

Paciente de 68 años, de sexo femenino, no fumadora, trabajadora de la limpieza de casas particulares durante 25 años, de los 35 a los 60 años. Realizaba además las tareas de limpieza en su propio domicilio y no había trabajado en ninguna otra ocupación. Explicaba exposición cada día laboral con múltiples productos de limpieza entre los que destacaban el sulfamán, la lejía, jabón en polvo (Ariel®), jabones para lavavajillas (Fairi®), un abrillantador de productos metálicos (Sidol-aladin®) que contiene amoníaco entre sus ingredientes y productos multiusos que utilizaba en forma de spray. Durante estos 25 años limpió la ropa a mano con Ariel® en un bañero con agua caliente del que se desprendía vapor, notando molestias a nivel faríngeo que cedían espontáneamente en un plazo de 1 hora. Refería además que limpiaba superficies metálicas 6 horas al mes aproximadamente y usaba plancha de vapor cotidianamente. Había tenido un pájaro (jilguero) hacía 20 años durante 2-3 años en una galería exterior. Como antecedentes familiares tenía un hermano afecto de EPID tipo NIU, también diagnosticado en nuestro centro, que había trabajado como yesero y que falleció en espera de trasplante pulmonar. En 2006 se evidenció como hallazgo casual en la radiografía de tórax un patrón pulmonar intersticial a raíz de cuadro catarral de vías altas seguido de tos seca sin expectoración, sin fiebre, disnea ni otra clínica acompañante. En el año 2007 se inició estudio en nuestro centro. A la exploración física destacaban discretos crepitantes bibasales. No existía acropaquia. Las PFR objetivaron un patrón ventilatorio restrictivo en grado leve y disminución leve de la difusión, que no corregía por el volumen alveolar. La TAC torácica evidenció un patrón reticular de predominio periférico bilateral, acompañado de áreas aumentadas de densidad en vidrio esmerilado, engrosamientos de septos interlobulillares, distorsión del parénquima pulmonar y presencia de bronquiectasias por tracción, más marcado en lóbulos inferiores, en llingula y lóbulo medio. También se constató patrón en mosaico y nodulillos centrollobulillares sugestivo de patología de vía aérea. Los productos

de la broncofibroscopia fueron negativos para células malignas e investigación microbiológica. El lavado broncoalveolar mostró celularidad formada principalmente por macrófagos pigmentados intraalveolares con escasa celularidad inflamatoria principalmente representada por linfocitos y PMN. El recuento del BAL objetivó 33×10^6 células/100 ml y la fórmula celular evidenció Macrófagos 84%, Linfocitos 9%, PMN: 6%, Eosinófilos: 1%. El resultado de la biopsia transbronquial mostró engrosamiento septal focal. Sin embargo, la muestra no fue representativa. Durante el estudio de su EPID y en vista de la ausencia de sintomatología se mantuvo conducta expectante. Posteriormente en 2007 presentó progresión clínica con disnea de grandes esfuerzos (clase funcional NYHA: I) tras lo cual se inició tratamiento con corticosteroides a bajas dosis y acetilcisteína. En enero de 2008 se decidió realizar biopsia pulmonar quirúrgica en la que el resultado anatomopatológico informó de fibrosis de localización subpleural y centrolobulillar. La fibrosis subpleural mostró aspecto heterogéneo, con presencia de focos de actividad fibroblástica en áreas de interfase y leve a moderado componente inflamatorio de tipo crónico. En las áreas periféricas se identificó fibrosis colágena con mínimas áreas de pulmón en panel. El centro del lobulillo presentó leve fibrosis peribronquiolar que se extendía focalmente hacia los septos alveolares, con presencia multifocal de metaplasia peribronquiolar. El lobulillo mostró leve a moderado acumulo de macrófagos intraalveolares. En septiembre de 2009 se constató nuevamente empeoramiento clínico y funcional, con progresión de su disnea habitual hasta hacerse de moderados esfuerzos (clase funcional NYHA: II), y empeoramiento funcional evidenciándose en las PFR patrón ventilatorio restrictivo en grado moderado, con disminución moderada de la difusión, que no corregía por el volumen alveolar. Por este motivo se inició tratamiento con micofenolato mofetil y se aumentó la dosis de corticoterapia. Se reinterrogó a la paciente y ésta a pesar de nuestras indicaciones continuaba realizando tareas domésticas de limpieza en su domicilio, aunque refería que evitaba los productos más irritantes y la manipulación directa de productos de limpieza. En julio de 2010 durante nuevo control la paciente explicaba aumento de la disnea de esfuerzo, con disnea de pequeños esfuerzos (clase funcional NYHA III), ante lo cual se aumentó dosis de micofenolato mofetil. Posteriormente en diciembre de 2010 persistía con la misma clínica aunque las PFR evidenciaron empeoramiento con descenso de la FVC y de la difusión respecto a estudios previo. Está pendiente de un nuevo control en consultas externas.

Caso nº 4:

Paciente de 53 años, de sexo masculino, no fumador, natural de Marruecos, residente en España desde hace 10 años. Había trabajado los últimos 5 años previos al diagnóstico como empleado en una empresa de limpieza profesional. Previamente había trabajado como dependiente en una tienda de ropa en su país de origen y no había presentado inhalaciones de productos tóxicos. Explicaba exposición cada día laboral a diversos productos de la limpieza entre los que destacaban el sulfamán, la lejía, los desengrasantes, productos para limpieza de suelos en grandes superficies y los productos multiusos, estos dos últimos en muchas ocasiones en forma de spray, que en ocasiones él mezclaba sin protección y en espacios cerrados. No tenía antecedentes de

inhalaciones masivas. El paciente fue derivado a nuestro centro para evaluación de trasplante pulmonar por neumopatía intersticial diagnosticada en marzo de 2005 a raíz de clínica de disnea de moderados-grandes esfuerzos de 1 mes de evolución. La Rx. de tórax evidenció un patrón intersticial en ambas bases pulmonares. Las PFR evidenciaron un patrón ventilatorio restrictivo en grado moderado-grave con disminución grave de la difusión, que corregía parcialmente por VA. La TAC torácico mostró afectación pulmonar en vidrio esmerilado y reticular de predominio periférico y bibasal. Se observó la presencia de nodulillos centrolobulillares. Los productos de la broncofibroscopia fueron negativos para células malignas e investigación microbiológica e informó de inflamación leve. La fórmula celular del BAL mostró: Macrófagos 90%, Linfocitos 10%. La biopsia transbronquial no evidenció alteraciones significativas. En abril de 2005 se realizó biopsia pulmonar a cielo abierto en otro centro hospitalario que informaron de la existencia de ensanchamiento de los septos interalveolares con algún foco de proliferación fibroblástica. El paciente fue tratado con corticoides y a pesar de evitar el contacto con todo tipo de productos de limpieza presentó una evolución tórpida, con deterioro clínico y progresión de su disnea habitual hasta hacerse de pequeños esfuerzos. En 2008 se constató empeoramiento en las PFR con un patrón ventilatorio restrictivo en grado muy grave. Además la TACAR objetivó múltiples engrosamientos septales irregulares con áreas en vidrio deslustrado, pequeñas lesiones quísticas y dilataciones bronquiales que sugerían bronquiectasias por tracción con distribución bilateral y difusa de predominio periférico y en campos pulmonares inferiores, además de nodulillos centrilobulillares. Debido a la progresión de la enfermedad en octubre de 2008 se realizó trasplante unipulmonar derecho, con buena evolución posterior. El resultado anatomopatológico del pulmón explantado evidenció en lóbulo superior derecho patrón de neumonía intersticial usual con extensa afectación centrolobulillar, metaplasia bronquiolar y abundante infiltrado linfoplasmocitario. En lóbulo inferior derecho, sin embargo se observó fibrosis pulmonar no clasificable con extensas áreas en patrón en panal y abundantes imágenes de bronquiolitis obliterante.

Caso nº 5:

Paciente de 74 años, de sexo femenino, no fumadora, que había trabajado desde los 25 a los 73 años como limpiadora de casas particulares. Además de las labores de su propia casa donde también realizaba la limpieza, no había trabajado en ninguna otra ocupación. Explicaba exposición cada día laboral a diversos productos de la limpieza entre los que destacaban el sulfuro de carbono, la lejía, los desengrasantes y los productos multiusos, estos dos últimos en muchas ocasiones en forma de spray. En muchas ocasiones utilizaba los productos mezclándolos. Niega antecedentes de inhalaciones masivas. En 2006 la paciente es derivada a nuestras consultas desde otro centro hospitalario donde era estudiada y tratada desde 2005 a raíz de clínica de 2 años de evolución caracterizada por disnea de esfuerzo, que había sido progresiva hasta hacerse de moderados esfuerzos. A la exploración destacaba hipofonesis global, crepitantes secos bibasales, sin otros hallazgos significativos.

La Rx. de tórax evidenció tractos fibrosos y bullas en ambos campos pulmonares además de patrón intersticial bilateral. Las PFR mostraron un patrón ventilatorio obstructivo en grado moderado, con descenso grave de la difusión de CO que no corregía con el volumen alveolar. La GSA mostró ligera hipoxemia con normocapnia. El TAC torácico mostró a nivel de las bases pulmonares la presencia de lesiones quísticas tipo enfisema con carácter buloso, y con presencia de alguna imagen de atelectasia parenquimatosa secundaria a las bulla; vidrio esmerilado. También se evidenciaron nódulos centrolobulillares, patrón en mosaico y engrosamientos bronquiales asociadas también a calcificaciones bronquiales.

Los productos de la broncofibroscopia fueron negativos para células malignas e investigación microbiológica. Se constató la presencia de proceso inflamatorio de leve intensidad. La fórmula celular del BAL mostró 95% M, 1% L, 1% PMN. No se realizó biopsia transbronquial durante la broncofibroscopia en vista de desaturación de la paciente durante el procedimiento. En agosto de 2006 se realizó biopsia pulmonar mediante toracotomía, biopsia en la llingula que informó de fibrosis centrolobulillar con metaplasia bronquiolar, bronquiolitis celular leve y enfisema panacinar. Se inició tratamiento corticoideo y sintomático y fue derivada nuevamente a su médico de cabecera para continuar tratamiento. Presentó mala evolución clínica posterior, con progresión de la enfermedad y múltiples consultas a urgencias de nuestro centro por disnea. Actualmente se encuentra con disnea de pequeños esfuerzos, en situación de insuficiencia respiratoria crónica no hipercápnica por lo que es portadora de oxigenoterapia crónica domiciliaria.

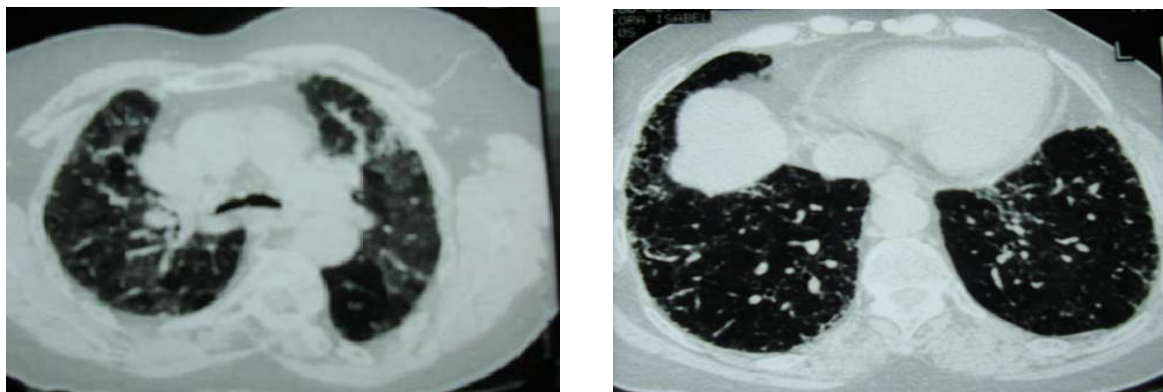


Fig. 1: TACAR del paciente nº 1 se observa engrosamiento de los septos subpleurales, dilataciones bronquiales por tracción, zonas en vidrio esmerilado y patrón en mosaico en los cortes espiratorios.



Fig. 2: TACAR del paciente nº 5 se evidencian discretas áreas en vidrio esmerilado y los nódulos centrolobulillares.

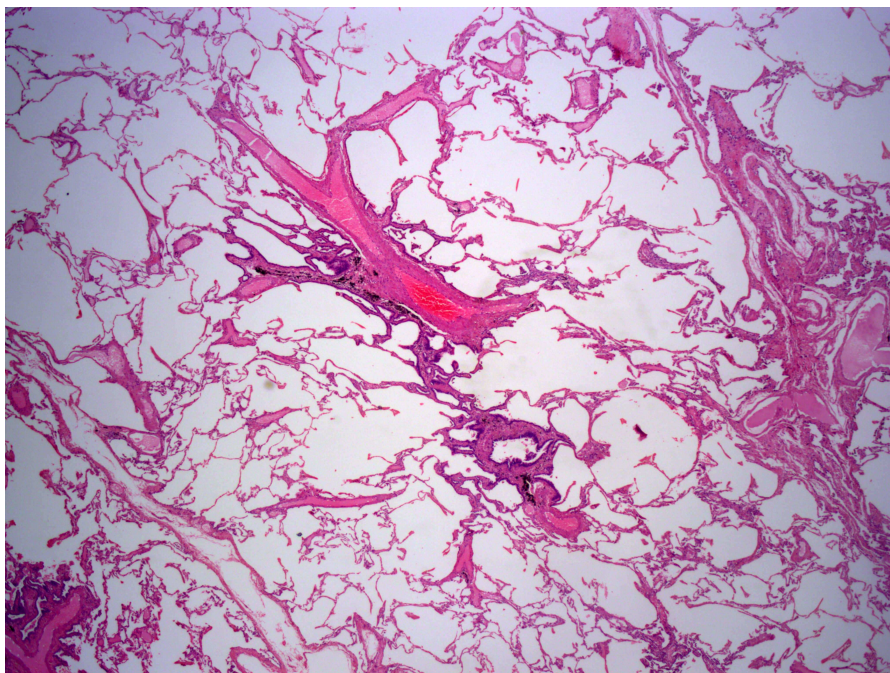


Fig. 3: Biopsia pulmonar quirúrgica del paciente nº 5, se observa lesión centrolobulillar bronquiocéntrica del infiltrado celular inflamatorio crónico, acompañado de metaplasia peribronquiolar.

Tabla 3: Características de los pacientes

Caso	1	2	3	4	5
Características					
Sexo/edad	♀/ 74 años*	♀/65 años*	♀ /64 años*	♂/53 años*	♀/74 años*
Tabaquismo	No	No	No	No	No
Productos de Limpieza	Jabones, Amoniaco, lejía**, sulfumán**, multiusos, productos perfumados	Jabones, Amoniaco, lejía**, sulfumán**, multiusos, productos perfumados y desengrasantes.	Ariel**, Fairi, sulfumán**, lejía**, sidol-aladin, desengrasantes, multiusos, productos perfumados.	Lejía**, sulfumán**, jabones, desengrasantes productos varios.	lejía**, sulfumán**, jabones, desengrasantes, productos multiusos y desengrasantes
Otras exposiciones	Aves	No	Aves	No	No
PFR	Restricción Descenso de la difusión de CO	Restricción. Descenso de la difusión de CO	Restricción. Descenso de la difusión de CO	Restricción. Descenso de la difusión de CO	Obstrucción. Descenso de la difusión de CO
LBA	14x10 ⁶ cél 100 ml. Fórmula: M: 76%, L: 6%, PMN: 16%, Índice T4/T8: 5.7 (1.7 en sangre).	Fórmula: M: 59%, L: 11%, PMN 30%. Índice T4/T8: 1.3 (1.46 en sangre)	33x10 ⁶ cél 100 ml. Fórmula M 84%, L: 9%, PMN: 6%, E: 1%.	Fórmula: M 90%, L 10%.	Fórmula: M: 95%, L: 1%, PMN 1%.
TACAR:	Engrosamiento de los septos subpleurales, dilataciones bronquiales bibasales por tracción, zonas en vidrio esmerilado. Patrón en mosaico en cortes espiratorios	Áreas de vidrio esmerilado periférico y de predominio basal. Engrosamiento regular de los septos. Nodulillos centrolobulillares	Patrón reticular de predominio periférico bilateral, áreas en vidrio esmerilado, engrosamientos de septos interlobulillares, distorsión del parénquima pulmonar. Bronquiectasias por tracción. Patrón en mosaico y nodulillos centrolobulillares	Afectación pulmonar en vidrio esmerilado y reticular de predominio periférico y bibasal. Presencia de nodulillos centrolobulillares	Lesiones quísticas tipo enfisema bulloso en bases pulmonares. Áreas en vidrio esmerilado. Nódulos centrolobulillares, engrosamientos bronquiales. Patrón en mosaico en cortes espiratorios.
BPQ	Fibrosis importante, tanto centrolobulillar como periférica. Bronquiolitis moderada con inflamación de tipo linfocitario. Metaplasia bronquiolar	Fibrosis intersticial con ligero infiltrado inflamatorio linfocitario y áreas aplanadas con patrón centrolobulillar. Fibrosis de la submucosa bronquial sin obliteración de la luz con metaplasia bronquiolar.	Fibrosis subpleural y centrolobulillar. Leve a moderado componente inflamatorio crónico. Presencia bronquial de metaplasia peribronquiolar.	LSD: patrón de neumonía intersticial usual con extensa afectación centrolobulillar, metaplasia bronquiolar y abundante infiltrado linfoplasmocitario. LID: fibrosis pulmonar no clasificable con extensas áreas en patrón en panal y abundantes imágenes de bronquiolitis obliterante	Fibrosis centrolobulillar con metaplasia bronquiolar. Bronquiolitis celular leve. Enfisema panacinar

*Años en el momento del diagnóstico de EPID; ** El/Los productos de limpieza más utilizados; PFR: pruebas de función respiratoria; LBA: citología del lavado broncoalveolar, TACAR: Tomografía axial computarizada de alta resolución; BPQ: Biopsia pulmonar quirúrgica; LSD: lóbulo superior derecho, LID lóbulo inferior derecho.

DISCUSIÓN

Las EPID comprenden un amplio grupo de entidades clinicopatológicas que tienen en común la afectación de los espacios alveolo-intersticiales, pero que difieren en los mecanismos celulares y moleculares de su patogénesis y en la presencia de diferentes grados de inflamación y fibrosis del parénquima pulmonar. Como ya se ha expresado anteriormente se conocen más de 150 causas de EPID, pero sólo se establece el diagnóstico en aproximadamente 30-40% de los casos (Xaubet, 2003). Se conocía desde hace mucho tiempo que una gran parte de estas EPID, de causa conocida, estaban causadas por la inhalación de material inorgánico (neumoconiosis) y orgánico (AAE). Más recientemente se ha imputado al tabaco, otro material que se inhala, ser la causa de algunas formas de EPID (neumonía intersticial descamativa, bronquiolitis respiratoria/EPID, Histiocitosis X) (Xaubet, 2003). Además, no es raro que vayan apareciendo en la literatura casos de EPID causados por inhalación de nuevos elementos o materiales o por una diferente manipulación de los ya conocidos. Son notables, por ejemplo, la EPID recientemente descrita causada por la inhalación de Indio, un elemento contenido en el material utilizado en la manufactura de paneles publicitarios de vidrio plano (Omae, 2011), o la EPID que se produjo en el Síndrome Ardystil, cuando los pacientes inhalaban los componentes de los tintes al ser aerosolizados (Moya, 1994).

Muchos de los productos de limpieza que habitualmente se utilizan en el mercado pueden ser inhalados y podrían, a través de mecanismos tóxicos o sensibilizantes, producir daño pulmonar y causar EPID. Sin embargo, la evidencia científica de esta relación es prácticamente inexistente.

En nuestro trabajo, además de revisar la literatura sobre el tema, se estudió todo el material disponible de 5 pacientes que habían trabajado de manera exclusiva en la limpieza y que habían sido diagnosticadas de EPID de causa desconocida después de realizarse todas las exploraciones necesarias para poder llegar a un diagnóstico, incluyendo la biopsia a cielo abierto.

Cuatro de nuestros casos eran mujeres. En enfermedades relacionadas con el trabajo de limpieza o con los productos de limpieza ya es esperable una gran proporción de pacientes del sexo femenino ya que esta ocupación es habitualmente realizada por mujeres. En un trabajo realizado por Zock y col. (Zock, 2005), donde se informó acerca de los múltiples riesgos laborales de los trabajadores de la limpieza, se describió que el trabajo de la limpieza generalmente era realizado por una alta proporción de mujeres. Este hecho contrasta con la proporción de aproximadamente un 50% de personas de este sexo en las EPID de etiología desconocida.

El único varón de nuestro estudio era inmigrante, que trabajaba en una empresa de limpieza profesional, una condición actualmente muy común entre trabajadores de la limpieza y que también es comparable con la información encontrada en el trabajo de Zock y col. (Zock, 2005), en donde se objetivó que

los inmigrantes constituían un grupo muy importante de trabajadores de la limpieza sobre todo en áreas industrializadas.

El rango de edad de los casos de este estudio estaba comprendido entre los 53 y 74 años. Este rango de edad es similar a los de las EPID de causa desconocida (Xaubet, 2003). Así, de modo específico, la fibrosis pulmonar idiopática suele diagnosticarse en sujetos mayores de 50 años (Ancochea, 2010). Esta información contrasta con los diferentes estudios epidemiológicos donde se relacionan a los profesionales de la limpieza con las enfermedades bronquiales como el asma. Rosenman y col. (Rosenman, 2003) constataron que la edad de individuos con asma causada o agravada por la exposición de productos de limpieza era menor a aquella de nuestros pacientes. Desconocemos si los productos de limpieza ocasionan lesiones a nivel bronquial a edades más tempranas que a nivel del parénquima pulmonar.

Ninguno de los pacientes era o había sido fumador. Es conocido que existen EPID relacionadas con el tabaquismo como la neumonía intersticial descamativa, la bronquiolitis respiratoria/EPID y la histiocitosis X que son imputadas a este hábito. Ocurre lo contrario en la sarcoidosis y las alveolitis alérgicas extrínsecas (Xaubet, 2003), en las que se ha sugerido que el tabaquismo es protector. Desconocemos en la actualidad el papel que pudiera jugar el hábito tabáquico en los trabajadores de la limpieza que presentan EPID.

Tres de los casos del presente estudio presentaban antecedentes de familiares afectados de EPID. Dos de las pacientes eran hermanas y otra paciente tenía un hermano afecto de EPID que había trabajado como yesero, cuya biopsia pulmonar quirúrgica fue compatible con NIU. El hecho que dos o más individuos de una misma familia tengan una neumonía intersticial idiopática, representa el 0,5-2% de las fibrosis pulmonares idiopáticas y se ha imputado a un trastorno autosómico dominante con penetrancia variable (Allan, 2006). Las características clínicas de la fibrosis pulmonar idiopática familiar son indistinguibles de la fibrosis pulmonar idiopática esporádica, con la diferencia de que la enfermedad familiar suele diagnosticarse a edades más tempranas (Xaubet, 2003, Gross, 2001). La probabilidad de una fibrosis pulmonar familiar en los pacientes de nuestro estudio es baja ya que en primer lugar la edad de presentación es muy similar a la de la fibrosis pulmonar idiopática esporádica, y en segundo lugar las lesiones anatomopatológicas halladas presentan algunas características, como la afectación bronquiocéntrica con metaplasia bronquiolar, que no son características de la fibrosis pulmonar idiopática familiar. Sin embargo, la etiología de las EPID depende de la asociación de factores ambientales, conocidos o no, con una predisposición genética. Lo que podría explicar más de un caso en una misma familia. En un estudio sobre 111 familias con fibrosis pulmonar en más de un miembro de la familia existían formas diferentes de neumonías intersticiales idiopáticas en la misma familia. Así, de los 309 pacientes afectados, el 80% tenían NIU, el 6% tenían NINE y, con menos frecuencia NOC y BR/EPID. Estos hallazgos indican que las mismas mutaciones podrían predisponer al desarrollo de diferentes enfermedades intersticiales (Xaubet, 2007).

El lapso de tiempo, que los pacientes trabajaron como limpiadores de la limpieza y el inicio de los síntomas respiratorios se encontraba entre los 5 y 48 años. Es de destacar que el paciente que había trabajado como profesional de la limpieza durante 5 años, el período más corto, era empleado de una empresa de limpieza profesional. Los 4 pacientes restantes trabajaban como autónomos en tareas de limpieza de casas particulares. En uno de éstos el cuadro clínico se inició 30 días después de una exposición inusualmente intensa de vapores de sulfuro de carbono. Esta información podría poner de manifiesto que los riesgos ocupacionales en los trabajadores de la limpieza dependerían de no sólo el tipo de producto, sino también de la cantidad, intensidad, el lugar y la protección utilizada. Es frecuente que los trabajadores de la limpieza a nivel industrial realicen esta actividad con productos a altas concentraciones y/o con cantidades mayores de las necesarias. Esto puede ser relacionado con la creencia que se puede limpiar mejor y más rápido de esta forma principalmente (Zock, 2005). Además, es común la mezcla de productos de limpieza. Muchos de éstos, se aplican en forma de spray o con la ayuda de atomizadores, con la consecuente inhalación de compuestos volátiles. Estos factores podrían modificar el inicio, el curso y la evolución de esta enfermedad en los trabajadores de la limpieza.

Los síntomas más frecuentes de nuestros pacientes fueron la tos y la disnea de esfuerzo progresiva. Así, la presentación clínica de todos los pacientes fue muy similar a las de las EPID en general, donde los síntomas cardinales son la tos y la disnea de esfuerzo (Xaubet, 2003). Uno de los pacientes estaba asintomático en el momento del diagnóstico y presentó una radiografía de tórax anormal realizada para estudio de un catarro común. No es extraño que algunos pacientes con EPID puedan estar asintomáticos y descubrirse la enfermedad por un estudio radiológico realizado por otro motivo (Xaubet, 2003). Ninguno de los pacientes presentó clínica de broncoespasmo, hemoptisis ni síntomas sistémicos. Con respecto a la exploración física todos los pacientes presentaron estertores crepitantes, sin clínica de broncoespasmo y sin acropaquia. Datos muy comparables con las EPID de causa desconocida excepto por la ausencia de acropaquia, que aunque éstas no están en todas las EPID, suelen encontrarse en el 50% de las NIU y la NID, en el 30% de las NINE y en casos aislados de la BR/EPID (Ancochea, 2010).

Las pruebas de funcionalismo pulmonar evidenciaron un trastorno ventilatorio restrictivo con distintos grados de severidad en 4 de los pacientes, con pérdida de los volúmenes pulmonares. El paciente restante presentó un trastorno ventilatorio obstructivo. Hay que destacar que en este paciente coexistía en la TACAR imágenes compatibles con enfisema pulmonar. En las EPID asociadas a enfisema pulmonar la capacidad vital forzada (CVF) y los volúmenes pulmonares son normales (Xaubet, 2003), por lo que en muchas ocasiones el trastorno ventilatorio que presentan, como en el caso de de nuestro paciente, es obstructivo. Estos datos, son muy similares a los encontrados en pacientes afectados de EPID, donde el trastorno funcional se caracteriza por

un trastorno restrictivo, aunque algunas EPID también pueden cursar con una alteración ventilatoria obstructiva (AAE, sarcoidosis, histiocitosis X, neumonía eosinófila y linfangioleiomatosis) (Xaubet, 2003). Además, todos los pacientes presentaban diversos grados de descenso de la difusión de CO que no corregían con el volumen alveolar. En las EPID la capacidad de transferencia del CO está disminuida, y es uno de los indicadores más sensibles y que mejor se correlacionan con la extensión de la alteración pulmonar en la TACAR y con la evolución clínica de los pacientes. Cuando la DLCO es menor del 70%, existe una mayor probabilidad de desaturación con el ejercicio, y si ésta aparece disminuida en más del 50%, existe un mayor riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar y de hipoxemia con el ejercicio (Xaubet, 2003).

Las características de la TACAR de nuestros pacientes constataron afección del parénquima pulmonar y de las vías aéreas pequeñas. La afectación del parénquima pulmonar mostró, en todos los pacientes, áreas en vidrio deslustrado, además de engrosamiento de los septos, imágenes irregulares y líneas subpleurales. Estos hallazgos son inespecíficos y, por tanto pueden estar presentes en otras EPID de causa desconocida. Sin embargo, aunque las áreas en vidrio deslustrado que fueron mostradas en todos nuestros pacientes pueden estar en la NIU son más características en otras EPID de causa desconocida como la NINE, la BR/EPID o la NID, a veces imputadas a agentes tóxicos inhalados, como serían los productos de la limpieza en nuestro caso. La presencia de alteraciones que sugerían afectación de vías aéreas periféricas, que se constató en todos los pacientes, también apoyaría un papel patógeno de agentes inhalados. Nos parece interesante, de nuevo, hacer notar que en otras EPID como en la BR/EPID y en la AAE también son típicas estas alteraciones (Xaubet, 2003; Ancochea, 2010), siendo estas EPID consideradas de vía patogénica inhalatoria.

Los resultados del LBA en conjunto evidenciaron un aumento de la celularidad. Aunque, como se ha comentado anteriormente sólo fue posible obtener el valor absoluto del recuento celular en dos pacientes, en estos se evidenció un incremento, si lo comparamos con los valores de referencia (Low, 1978). En el resto de los pacientes también se observó un aumento de la celularidad según la valoración cualitativa citológica del componente inflamatorio observado en el BAL. La fórmula celular de BAL se caracterizó por un predominio de macrófagos que oscilaba entre el 59% y el 95%, uno de ellos presentó macrófagos pigmentados intraalveolares. No hubo un patrón uniforme y de manera individual la citología del BAL de cada uno de los pacientes presentó predominio de macrófagos en 1 paciente, de linfocitos en 1 paciente, de polimorfonucleares en otro y mixto en 2 pacientes. El incremento de linfocitos fue muy moderado y se hubiera incluso catalogado como normal si se hubieran utilizado como valores de referencia los de la población general (De Gracia, 2008), y no los de una población no fumadora (Low, 1979). Sólo dos pacientes presentaban estudio de poblaciones linfocitarias en la revisión de la historia clínica, los cuales estaban dentro de los límites de la normalidad. Aunque el resultado del LBA generalmente aporta una información orientativa para el diagnóstico de la mayoría de las EPID, en las EPID de los trabajadores de la limpieza parece totalmente inespecífico. En todo caso, el resultado es distinto de

aquellas otras EPID que en los casos característicos poseen un patrón de la citología del BAL más específico. La alveolitis neutrofílica suele encontrarse en la FPI o secundaria, la alveolitis linfocítica se encuentra en las enfermedades granulomatosas y la alveolitis eosinofílica en las eosinofílicas pulmonares (Fernández, 2008). En ninguno de los pacientes se evidenció eosinofilia lo que descartaría el diagnóstico de eosinofilia pulmonar en estos pacientes. El paciente que presentó predominio de linfocitos en el LBA no presentaba manifestaciones clínicas y en los estudios complementarios no se encontraron datos que sugirieran una enfermedad granulomatosa como diagnóstico. El paciente que tenía predominio de PMN, el diagnóstico de FPI sería improbable ya que las alteraciones radiológicas e histológicas difieren considerablemente de las que son características de esta enfermedad. Los patrones mixtos evidenciados fueron a expensas de PMN y linfocitos que aportaron, como ya hemos comentado datos poco orientativos hacia una patología pulmonar intersticial específica. Los hallazgos de una alveolitis a expensas de macrófagos en un paciente y la existencia de macrófagos pigmentados intraalveolares en otro son comparables con las alveolitis causadas por la NID y BR/EPID. En cuanto a la histopatología además de las clásicas alteraciones de los espacios alveolo-intersticiales de las EPID, la característica más llamativa y común de estos 5 casos fue la alteración centrolobulillar, bronquiocéntrica con infiltrado celular crónico y metaplasia bronquiolar. Algunas enfermedades intersticiales difusas del pulmón se caracterizan por la asociación de alteraciones histológicas en los espacios alveolo-intersticiales y en los bronquios terminales. Las más frecuentes y bien definidas son la AAE y la BR EPID. Sin embargo, la BR/EPID es una enfermedad poco frecuente que aparece en un pequeño porcentaje de fumadores y ex fumadores importantes (más de 30 paquetes año), lo que permite descartar esta posibilidad como causa de nuestros pacientes. Además, la BR/EPID suele ser asintomática o poco sintomática y la evolución y el pronóstico parece ser mejor que en esta enfermedad. Respecto a la AAE, hay que mencionar que a pesar de realizar un interrogatorio exhaustivo sobre las posibles causas de esta enfermedad y realizar todos los estudios pertinentes para descartarlas, el hecho que todos los pacientes tuvieran una muestra quirúrgica para el estudio histopatológico descarta con seguridad esta posibilidad.

La posible relación de productos de limpieza las otras EPID es prácticamente desconocida. Únicamente Serrano y cols. (Serrano) describieron un caso de fibrosis pulmonar intersticial centrada en las vías aéreas en una limpiadora, que había trabajado en la limpieza y blanqueado de suelos utilizando de forma continuada una solución de ácido clorhídrico al 25%, hidróxido de sodio al 55%, agentes tensoactivos y glicoles en recintos con poca ventilación. La fibrosis pulmonar intersticial centrada en las vías aéreas, que no se encuentra incluida dentro de la clasificación de la ATS/ERS de 2002, fue descrita posteriormente por Churg y cols. en 2004 (Churg, 2004). Además de esta entidad, desde el consenso elaborado por la *American Thoracic Society* (ATS) y la *European Respiratory Society* (ERS) en 2002, en donde se elaboró la clasificación de las neumonías intersticiales idiopáticas (ATS/ERS, 2002), se han descrito otras 3 entidades clínicopatológicas en las que la afectación del bronquiolo parece tener relevancia. La neumonía intersticial bronquiocéntrica idiopática

(Yousen, 2002), la Fibrosis centrilobular (De Carvalho, 2002), y la Metaplasia peribronquiolar (Fukoka, 2005). Estas entidades tienen en común las manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales respiratorias propias de las EPID. Sin embargo, los autores consideraron que existían diferencias anatomopatológicas suficientemente características como para considerarlas nuevas entidades.

La neumonía intersticial bronquiocéntrica idiopática descrita por Yousen y cols. en 2002 (Yousen, 2002) se basó en las características de 10 casos en su mayoría mujeres (80%) con edades comprendidas entre los 40 y 50 años. El artículo no mencionaba acerca de la exposición a ningún agente. La exploración funcional constató un patrón ventilatorio restrictivo con descenso de la difusión de CO. Los hallazgos radiológicos evidenciaron infiltrados intersticiales bilaterales predominantemente en lóbulos inferiores y sin panal de abejas. El patrón histológico se caracterizó por un infiltrado celular inflamatorio crónico de origen centrilobular y bronquiocéntrico. Las pequeñas vías aéreas presentaban un infiltrado de linfocitos y células plasmáticas, que se extendió entre los septos alveolares peribronquiolares y entre el espacio intersticial del acino, con presencia de fibrosis y/o metaplasia peribronquiolar. Los autores mencionaron cierto grado de similitud con la AAE, aunque el grado de fibrosis centrilobular parecía más amplio y los granulomas estaban ausentes. Todos los pacientes recibieron tratamiento con corticoides e inmunosupresores y el pronóstico fue malo en la mayoría de los casos.

La fibrosis centrilobular descrita De Carvalho y cols. en 2002 (De Carvalho, 2002) se basó en una serie de 12 casos, con igual proporción en cuanto a sexo y con edades entre los 40-60 años. En el TACAR se evidenció engrosamientos bronquiales, consolidación parenquimatosa subpleural de distribución parcheada en los 2/3 inferiores. Había consolidación focal que obliteraba estructuras centrolobulillares en lóbulos secundarios subpleurales, pero ausencia de panal de abeja. La característica más importante era la presencia de fibrosis centrilobular, necrosis bronquial y un extenso remodelado de distribución bronquiocéntrica. En el 42% de los casos de esta serie se observó la presencia de cuerpos extraños intraluminales. Los autores señalaron que este patrón histológico era sugestivo de aspiración de contenido gástrico ante la presencia de cuerpos extraños intraluminales en algunos de estos pacientes. No obstante, en los casos descritos no se especifica con claridad la existencia de reflujo gastroesofágico ni tampoco inhalaciones de cualquier tipo de agente. El pronóstico no se conoce ya que los autores no aportaron datos sobre la evolución de estos pacientes.

La fibrosis pulmonar centrada en la vía aérea se trata de una entidad clínico-patológica descrita por Churg y cols. en 2004 (Churg, 2004). Es una serie de 12 pacientes en su mayoría mujeres (67%), con edades comprendidas entre los 40-65 años. Casi todos los pacientes se encontraban en insuficiencia respiratoria, con grados variables de hipoxemia y en algunos casos existía además retención de CO. En el TACAR se evidenció imágenes reticulares, fibrosis y engrosamiento peribroncovascular e intersticial, fibrosis alrededor de grandes vías respiratorias y cicatrices alrededor de las vías aéreas. También se encontraron bronquiectasias por tracción

y en algunos casos panal de abejas. El patrón histológico mostraba fibrosis intersticial centrada en bronquiolos respiratorios y membranosos con grados variables de fibrosis y metaplasia bronquiolar que se extendía a una distancia considerable de las vías respiratorias. Esta entidad fue relacionada con la inhalación de distintos agentes tanto ambientales como ocupacionales de origen orgánico e inorgánico, ya que 8 de los pacientes tenían antecedentes de exposición a sustancias potencialmente dañinas para el pulmón, aunque en ningún caso eran productos de limpieza. Los autores mencionaron que las características de esta entidad eran parecidas a las descritas por Youssen y cols. en 2002 (Youssen, 2002), aunque diferían en la evidencia radiológica de fibrosis alrededor de las grandes vías respiratorias y la evidencia histológica de fibrosis alrededor de las pequeñas vías respiratorias. El pronóstico fue malo ya que 5 pacientes presentaron progresión de enfermedad a pesar del tratamiento y 4 de ellos fallecieron. Dos se mantenían estables, 3 presentaron mejoría, 1 se perdió durante el seguimiento y en otro no se obtuvieron datos de la evolución ya que había sido diagnosticado durante la realización del estudio. Un caso muy similar a los descritos por Churg y cols. (Churg, 2004), fue publicado por Colombat y cols. en 2004 (Colombat, 2004), en una paciente de 46 años, no fumadora, que requirió un trasplante pulmonar. Los autores destacaron que la paciente tuvo una evolución lenta y tórpida, y aunque en el paciente existía antecedente de contacto con aves, los estudios paraclínicos descartaron AAE.

La Metaplasia peribronquiolar descrita en 2005 por Fukoka y cols. (Fukoka, 2005) se basó en una serie de 15 pacientes la mayoría del sexo femenino (86%) con edades comprendidas entre los 44-54 años. En la exploración funcional los pacientes presentaron distintos patrones ventilatorios e incluso en algunos fue normal. La TACAR evidenció atenuación en mosaico de forma difusa durante la espiración, discreta opacificación en vidrio deslustrado subpleural y bibasal, atrapamiento aéreo, y ausencia de panal de abejas y de nódulos. La única alteración histológica que se halló fue la metaplasia peribronquiolar. Se trataba de una lesión caracterizada por fibrosis y proliferación del epitelio bronquiolar en las paredes alveolares peribronquiales que se extendía a través de los canales de lambr. El pronóstico fue bueno ya que el seguimiento de 11 de los 15 pacientes durante más de 2 años demostró que la enfermedad estaba estable.

Así como en nuestros pacientes, estas nuevas entidades mencionadas anteriormente están caracterizadas por una afectación bronquiolar con o sin fibrosis peribronquial, que cursan con manifestaciones clínicas, radiológicas y de función respiratoria propias de las EPID idiopáticas.

En cuanto a la evolución clínica de nuestros pacientes es de destacar la progresión de la enfermedad de manera invariable en todos ellos. Tres pacientes presentaron una evolución lenta con progresión a insuficiencia respiratoria crónica y dos pacientes presentaron una evolución más rápida. Sin embargo conocemos que 3 de los pacientes después del diagnóstico, a pesar de nuestras indicaciones, continuaban realizando tareas de limpieza con manipulación de productos de limpieza. Dos de los pacientes fallecieron (caso 1 y 2), y otro paciente requirió trasplante pulmonar (caso 4).

Los trabajadores de la limpieza forman una proporción importante del total de la población de trabajadores que a menudo tienen poca capacitación ocupacional, tienden a pertenecer a grupos socio-económicos desfavorecidos como los inmigrantes. El trabajo de la limpieza es una actividad muy versátil que puede resultar en una amplia variedad de tareas, en las que es muy común la utilización de diversos productos de limpieza. Estos productos contienen una amplia variedad de componentes químicos, muchos de ellos potencialmente tóxicos y por ende podrían afectar diversos órganos de la economía especialmente el pulmón.

A excepción de los casos en que se producen inhalaciones masivas con exposiciones a altas concentraciones y que generalmente se manifiestan como síndrome de distrés respiratorio agudo y neumonía organizativa, existe muy poca información en la literatura médica actual sobre la relación de las EPID con el trabajo y la inhalación de productos de limpieza. Recientemente se han descrito diversas entidades de EPID de causa desconocida cuya característica más llamativa es la afectación de las vías aéreas periféricas (Yousen, 2001; De Carvalho, 2002; Churg, 2004; Fukoka, 2005). No conocemos aún si estas entidades son distintas o bien son distintos estadios de una misma enfermedad (Cano-Jiménez, 2009). Tampoco conocemos sus causas, aunque Churg y cols. (Churg, 2004) mencionó que algunos pacientes con Fibrosis pulmonar centrado en la vía aérea habían inhalado distintos tipos de agentes y Serrano y cols. describieron un caso que lo relacionó a productos de limpieza (Serrano, 2006).

La descripción de esta serie de casos de EPID con afectación de las vías aéreas periféricas en trabajadores de la limpieza no supone más que el planteamiento de una hipótesis causal. No obstante, la consideramos plausible por diversos motivos: en primer lugar, el contacto inhalado prolongado e intenso con productos tóxicos; en segundo lugar, la evidencia de lesiones en estructuras susceptibles de ser dañadas por vía inhalada; en tercer lugar, porque se descartaron otras causas de EPID y finalmente, porque en dos de las pacientes existió una relación temporal de las manifestaciones de la enfermedad y la utilización de los productos de limpieza.

CONCLUSIONES

- Las exposiciones laborales más frecuentemente implicadas en este grupo de trabajadores fueron sulfamán (HCL) y la lejía (NaCl).
- Ninguno de los pacientes utilizó protección adecuada durante su vida laboral y en general, la exposición puede ser considerada prolongada e intensa (aunque no masiva).
- En 3 de los pacientes los síntomas se presentaron de una manera insidiosa (años), y en los 2 restantes de modo más rápido. En dos pacientes existió una relación temporal entre la exposición a productos de limpieza y las manifestaciones de la enfermedad.
- Todos los pacientes presentaron en la TACAR signos de afectación de vías aéreas, además de alteraciones en los espacios alveolo-intersticiales.
- Los resultados del estudio citológico del LBA fueron inespecíficos y no orientaron hacia ninguna EPID de características propias.
- La característica anatomopatológica más llamativa fue la afectación de la vía aérea de carácter centrolobulillar y bronquiocéntrica con un infiltrado celular inflamatorio crónico de tipo linfocitario acompañado de metaplasia peribronquiolar.
- Todos nuestros pacientes presentaron progresión de la enfermedad hasta la insuficiencia respiratoria.
- Aunque la hipótesis de que las EPID en este tipo de trabajadores pueda estar causada por los productos de limpieza está aún por demostrar, sería aconsejable extremar la protección a la inhalación de dichos productos.

BIBLIOGRAFÍA

American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus. Classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:277-304.

Ancochea J, Gomez J, Vilar J, Xaubet A. Consenso para el diagnóstico de las neumonías intersticiales idiopáticas. *Arch Bronconeumol.* 2010; 46(5):2-21.

Anders GT, Johnson JE, Bush BA, Matthews JI. Transbronchial biopsy without fluoroscopy. A seven-year perspective. *Chest.* 1988; 94:557-560.

Andujar P, Nemery B. Acute and subacute chemical pneumonitis. *Rev Mal Respir.* 2009; 26(8): 867-885.

Allam JS, Limper AH. Idiopathic pulmonary fibrosis: is it a familial disease?. *Curr Opin Pulm Med.* 2006;12(5):312-317.

Babu RV, Cardenas V, Sharma G. Acute respiratory distress syndrome from chlorine inhalation during a swimming pool accident: a case report and review of the literature. *J intensive Care Med.* 2008;23(4):275-280.

Beckett W. Occupational Respiratory Diseases. *N Engl J Med.* 2000; 342(6):406-13.

Brooks SM, Weis MA, Berntein IL. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS): persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest* 1985; 88: 376-384.

Cano-Jimenez E, Molina M, Ramírez J, Sánchez M, Aliaga J, Xaubet A, et al. Enfermedad pulmonar intersticial difusa por metaplasia peribronquiolar. *Arch Bronconeumol.* 2009:45-57-9.

Churg A, Myers J, Suárez T, Gaxiola M, Estrada A, Mejía M, et al. Airway-centered interstitial fibrosis: a distinct form of aggressive diffuse lung disease. *Am J Surg Pathol.* 2004;28:62-8.

Colombat M, Groussard O, Taillé C, Marrash-Chahla R, Brugière O, Mal H, et al. Lung transplantation in a patient with airway-centered fibrosis. *Am J Surg Pathol.* 2004; 28(11):1540-1542.

Costa R, Muñoz X, Aviles B, Drobic ME, Orriols R: Síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias. Estudio de 18 casos. *Med Clin (Barc).* 2005; 11:419-426.

Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, Roca J, Yernault JC. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report Working Party Standardization of Lung Function Test, European community for steel and coal, Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J.* 1993; 6(16):41-52.

Cullen MR, Balmes JR, Robins JM; Smith GJW. Lipoid pneumonia caused by oil mist exposure in a steel rolling tandem mill. *Am J Ind Med.* 1981; 2:51-58.

De Carvalho M, Kairalla R, Capelozzi V, Deheinzein D, Do Nascimento PH, De Carvalho C. Centrilobular fibrosis: a novel histological pattern of idiopathic interstitial pneumonia. *Pathol Res Pract.* 2002;198:577-83.

De Gracia J. Exploraciones complementarias .En Morell F. *Pneumológica. Pautas datos y técnicas en medicina respiratoria 8.ª ed.* Barcelona. Ediciones Elsevier Masson. 2008; 209-247.

Di Stefano F, Verna N, Di Giampaolo L, Boscolo P, Di Gioacchino M. Cavitating BOOP associated with myeloperoxidase deficiency in a floor cleaner with an incidental heavy exposure to Benzacloonium compounds. *J occup Health* 2003; 45: 182-184.

Fernandez JM, Jareño J, Nieto MA, Bustos A. Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas. Abordaje diagnóstico. En: *Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas. Monografías NEUMOMADRID.* Ediciones ERGON Madrid. 2008;12:25-38.

Fukuoka J, Franks TJ, Colby TV, Flaherty KR, Galvin JR, Hayden D. Peribronchiolar metaplasia: a common histologic lesion in diffuse lung disease and a rare cause of interstitial lung disease. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:948-954.

Forster RE, Fowler WS, Bates DV, Van Lingen B. The absorption of carbon monoxide by the lungs during breathholding. *J clin Invest.* 1954; 33:1135-1145.

Gross TJ, Hunninghake GW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2001; 345:517-25.

Jareño J, De Granda I, Arias EM, Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas. Conceptos generales y clasificación. En: *Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas. Monografías NEUMOMADRID.* Ediciones ERGON Madrid. 2008;12:9-24.

Kawaura F, Fukoka M, AragnaneN, Nayashi S. Acute respiratory distress syndrome induced by hydrogen fluoride gas inhalation. *Nihon Kokyuky Gakkai Zasshi.* 2009; 47(11): 991-995.

Klech H, Pohl W. Technical recommendation and guidelines for bronchoalveolar lavage (BAL). Report of the European Society of Pneumology Task Group. *Eur Respir J.* 1989;2:561-585.

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. *The Lancet* 1999; 353:1750-4.

Kogevinas M, Zock J-P, Jarvis D, Kromhout H, Lillienberg L, Plana E, et al. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *The Lancet* 2007;370:336-4.

Lemiere C, Malo J-L, Boulet M. reactive airways dysfunction syndrome due to chlorine: sequential bronchial biopsies and functional assessment. *Eur Resp J.* 1997; 10:241-244.

Low RB, Davis GS, Giancola MS. Biochemical analyses of bronchoalveolar lavage fluids of healthy humans volunteer smokers and nonsmoker. *Am Rev Resp Dis.* 1978; 118:863-875.

Martinez C, Rego G. Enfermedades respiratorias de origen ocupacional. *Arch Bronconeumol.* 2000; 36:631-644.

Medina-Ramón M, Zock JP, Kogevinas M, Sunyer J, Torralba Y, Borrell A et al. Asthma, chronic bronchitis, and exposure to irritant agents in occupational domestic cleaning: a nested case-control study *Occup Environ Med* 2005;62:598-606.

Medina-Ramon M, Zock J-P, Kogevinas M, Sunyer J, Basagaña X, Schwartz J, et al. Short-term respiratory effects of cleaning exposures in female domestic cleaners. *Eur Respir J* 2006; 27:1196-1203.

Miller MR, Hankison J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005; 26): 319-338.

Morris JF, Koshy A, Johnson LC. Spirometric standards for healthy nonsmoking adults. *Am Rev Respir Dis.* 1971; 103:57-67.

Moya C, Antó JM, Newman-Taylor AJ. Collaborative Group for the Study of Toxicity Aerographic Factories. Outbreak of organising pneumonia in textile printing sprayers. *Lancet* 1994; 344:498-502.

Muñoz A, Aranda I, Pascual J, Ferrando C. Neumonía intersticial bronquiocéntrica idiopática: una nueva neumonía intersticial idiopática. *Arch Bronconeumol.* 2007; 43:464-466.

Murphy CM, Akbarnia H, Rosse SR. Fatal pulmonary edema after acute occupational exposure to nitric acid. *J Emerg Med.* 2010; 39(1):39-43.

Omae K, Nakano M, Tanaka A, Hirata M, Hamaguchi T, Chonan T. Indium lung case reports and epidemiology. *Int Arch Occup Environ Health.* 2011;84(5):471-477.

Orriols R, Costa R, Albanell M, Alberti C, Castejon J, Monso E, et al. Reported occupational respiratory diseases in Catalonia *Occup Environ Med* 2006; 63:255-260. (b)

Orriols R, Shams KA, Alday E, Cruz MJ, Galdiz JB, Isidro I, Muñoz X, Quirce S, Sastre J. Normativa del asma ocupacional. Arch Bronconeumol. 2006; 42(9):457-454. (a)

Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburri R et al. Interpretative strategies for lung function test. Eur Respir J. 2005; 26:948-968.

Popper HH. Bronchiolitis obliterans. Organizing pneumonia. Verh Dtsch Ges Pathol. 2002; 86: 101-106.

Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of lung Function Test, European Community for Steel and Coal, Official Statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J. 1993;6(supl 16):5-40.

Roca J, Sanchis J, Agusti-vidal A, Segarra F, Vavajas D, Rodriguez-Roisin R, et al. Spirometric reference values from a Mediterranean population. Bull Eur physiopathol Respir. 1986;22:217-224.

Rosenman K, Reilly M, Schill D, Valiante D, Flattery J, Harrison R, et al. Cleaning Products and Work-Related Asthma. JOEM. 2003; 45 (5):556-563.

Serrano M, Molina-Molina M, Ramírez J, Sánchez M, Xaubet A. Fibrosis pulmonar intersticial centrada en las vías aéreas asociada a inhalación de productos de limpieza. Arch Bronconeumol. 2006; 557-559.

Tanoue L. Inhalaciones tóxicas. En: Fishman AP, ed. Manual de enfermedades pulmonares 3ª ed. Mexico DF: Ediciones McGraw-Hill. 2004; 20:282-300.

Taqueda N, Maghni K, Daigies S, L'Archeveque J, Castellanos L, Al-Ramli W, et al. Long term pathologic consequences of acute irritant-induced asthma. J Allergy Clín Immunol 2009; 124:975-982.

The criteria committee of the New Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston: Little, Brown; 1994:253-256.

Tripathi A, Grammer LC. Extrinsic allergic alveolitis from a proteolytic enzyme. Ann Allergy Asthma Immunol. 2001; 86(4): 425-427.

Vizcaya A, Mirabelli M, Antó JM, Orriols R, Burgos F, Argona L, et al. Asthma symptoms in cleaning workers: A cross-sectional study in a workforce population in Barcelona, Spain. Occup Environ Med 2011 (en prensa)

Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez Becerra E, et al. Normativa SEPAR para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Arch Bronconeumol. 2003; 39:580-600.

Xaubet A, Molina-molina M, Sanchez M, De la bibliografía a la clínica. Enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Arch Bronconeumol. 2007; 43(2): 24-30.

Yousem SA, Dacic S. Idiopathic bronchiolocentric interstitial pneumonia. Mod Pathol. 2002; 15:1148-53.

Zock JP, Kogevinas M, Sunyer J, Jarvis D, Torén K, Antó JM, et al. Asthma characteristics in cleaning workers, workers in other risk jobs and office workers. Eur Respir J 2002;20:679-85.

Zock JP. Wold at work: cleaners. Ocup Environ Med 2005; 62: 581-584.