

Síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias. Estudio de 18 casos

Roser Costa Solà^a, Xavier Muñoz Gall^{a,b}, Berta Avilés Huertas^a, M. Estrella Drobnić Martínez^a y Ramon Orriols Martínez^a

^aServei de Pneumología. Hospital General Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

^bDepartament de Biologia Cel·lular, de Fisiologia i d'Immunologia. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

FUNDAMENTO Y OBJETIVO: Estudio descriptivo y evolutivo de una serie de pacientes diagnosticados de síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias.

PACIENTES Y MÉTODO: Estudio retrospectivo de 18 pacientes diagnosticados de síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias. Se recogieron los datos de la historia clínica, el estudio funcional respiratorio, las pruebas de alergia y las analíticas. Se valoró la evolución clínica, funcional y laboral al año del diagnóstico.

RESULTADOS: El estudio incluía 12 varones y 6 mujeres con una edad comprendida entre los 27 y los 66 años. Las actividades implicadas con mayor frecuencia fueron la metalurgia y la limpieza. Los agentes que en más ocasiones estuvieron involucrados fueron sustancias o agentes químicos derivados del cloro y del azufre. El tiempo medio desde la exposición a la aparición de los síntomas fue, en todos, antes de 1 h en 10 pacientes (55%) y antes de las 24 h. Todos los pacientes relataron que habían presentado disnea, 12 (67%) refirieron sibilancias, 8 (44%) síntomas del área otorrinolaringológica, 8 (44%) síntomas sistémicos como, por ejemplo, cefalea y vómitos, y 4 (22%) síntomas oculares. Aunque todos los pacientes habían recibido asistencia médica tras la inhalación, el diagnóstico correcto se retrasó durante meses o años (tiempo medio: 3,6 años). En aquel momento 6 de 18 pacientes (33%) mostraron obstrucción bronquial en las pruebas de función respiratoria. En la evolución clínica presentaron mejoría 8 de 18 pacientes (44%), mientras que el resto quedó sin cambios. En el control funcional 8 de 17 (47%) quedaron estacionados, 6 de 17 (35%) mejoraron y 3 de 17 (18%) empeoraron. De los 14 pacientes en que la inhalación se produjo en el lugar de trabajo, 7 (50%) continuaban trabajando en la misma ocupación, 5 (36%) estaban de baja y 2 (14%) habían cambiado de lugar dentro de la misma empresa.

CONCLUSIONES: El síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas a menudo no se sospecha, lo que puede producir un retraso de meses o años en el diagnóstico y en el tratamiento adecuado. Incluso entonces, éste debería considerarse, ya que en más de una tercera parte de nuestros pacientes se demostró una mejoría clínica y funcional.

Palabras clave: Asma ocupacional. Asma por irritantes.

Reactive airways dysfunction syndrome. A study of 18 cases

BACKGROUND AND OBJECTIVE: We intended to perform a descriptive-evolutive study of a series of patients diagnosed with Reactive Airways Dysfunction Syndrome.

PATIENTS AND METHOD: Retrospective study of 18 patients diagnosed with Reactive Airways Dysfunction Syndrome. Clinical data, functional respiratory study, and allergic and laboratory tests were collected. The clinical, functional and occupational evolution one year after diagnosis was evaluated.

RESULTS: Twelve men and 4 women aged 27 to 66 years were evaluated. More frequent activities were metallurgy and cleaning, and the related agents were derived from chlorine and sulphur. Time from the beginning of exposure to development of symptoms was 1 hour in 10 (55%) patients and less than 24 hours in all cases. All patients reported to have dyspnea (100%), 12 (67%) wheezing, 8 (44%) nose and throat symptoms, 8 (44%) general symptoms such as headache and vomits, and 4 (22%) ocular manifestations. Although all patients received medical assistance after exposure, a correct diagnosis was made some months or years later (average time 3.6 years). At that time there was an airway obstruction in 6 of 18 (33%) patients. With regard to the clinical evolution, there was an improvement in 8 of 18 (44%) patients, while the rest remained stable. In the functional follow up, 8 of 17 (47%) showed no changes, 6 of 17 (35%) improved and 3 of 17 (18%) worsened. Among the patients who inhaled in the workplace, 7 of 14 (50%) continued working in the same job, 5 of 14 (36%) were off sick and 2 of 14 (14%) changed their role in the same company.

CONCLUSIONS: Reactive Airways Dysfunction Syndrome is not frequently suspected and thus its diagnosis and treatment can be delayed for months or years.

Key words: Occupational asthma. Irritant-induced asthma.

El síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias, más conocido como RADS (*reactive airways dysfunction syndrome*), fue descrito como una entidad clínica consistente en la aparición de asma bronquial a partir de una inhalación tóxica masiva. El término fue acuñado y reconocido por primera vez por Brooks et al¹ en el año 1985. Desde entonces se recogen diversas publicaciones donde se han constatado nuevos casos así como diferentes agentes causales². Suele constituir un accidente en el lugar de trabajo y en lugares cerrados o mal ventilados, donde se inhalan productos irritantes a altas concentraciones en forma de gases, humos o vapores.

Las descripciones de este tipo de pacientes en España son muy escasas^{3,4}. Con este estudio, la primera serie de casos en nuestro país, queremos dar a conocer las características y la evolución clínica, funcional y laboral de nuestros pacientes, así como intentar llamar la atención sobre esta enfermedad, que probablemente se encuentra infradiagnosticada.

Pacientes y método

En un período de 11 años, entre 1992 y 2003, de un total de 250 pacientes remitidos por sospecha de asma ocupacional a la Unidad de Enfermedades Respiratorias Ocupacionales de nuestro hospital se diagnosticaron 18 (7%) pacientes de RADS.

Los criterios diagnósticos de RADS que se requirieron para la inclusión en este estudio retrospectivo fueron: a) antecedente de una inhalación aguda de un irritante a dosis altas b) síntomas compatibles con asma en las primeras 24 h, y c) persistencia de la hiperrreactividad bronquial al menos durante 3 meses en un individuo sin antecedentes respiratorios previos.

El estudio de estos pacientes incluyó la historia ocupacional detallada, solicitando de forma expresa los materiales utilizados, una anamnesis clínica en la que se constataron los síntomas respiratorios previos y al inicio del síndrome, y una exploración física completa. Asimismo se documentaron la exposición al tabaco y la atopia. Se consideró que un paciente era atópico si tenía unos valores de immunoglobulina (Ig) E elevados (mayores de 250 U/ml) y/o pruebas cutáneas frente a neumoalérgenos comunes positivas a uno o más alérgenos. En el caso de que el agente causal del RADS se hubiera descrito como un posible agente sensibilizante, se estudió la existencia de IgE específica. En el momento del diagnóstico se realizaron una radiografía de tórax y un estudio funcional que incluía una espirometría forzada y una prueba broncodilatadora. Tanto el equipo utilizado (Datospir 200, Sibel, Barcelona) como la técnica empleada cumplían la normativa de

Correspondencia: Dr. R. Orriols Martínez.
Servei de Pneumología. Hospital General Universitari Vall d'Hebron.
Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.

Recibido el 25-8-2004; aceptado para su publicación el 30-11-2004

la European Respiratory Society⁵. Se adiestró a los pacientes en la automonitoreo del pico de flujo espiratorio máximo con un aparato portátil Mini Wright Peak Flow Meter (Clement Clarke International, Reino Unido) siguiendo las indicaciones de Moscato et al⁶. Si la prueba broncodilatadora era negativa y el registro del pico de flujo espiratorio máximo no demostraba asma bronquial⁷ se realizaba una prueba de metacolina. Ésta se efectuó según el método descrito por Yan et al⁸, utilizando un dosímetro Mefar MB3 (Mefar, Ele H₂O, Medicalli, Brescia, Italia). La prueba se consideró negativa si la concentración de metacolina causante de un descenso del 20% del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) era superior a 8 mg/ml de acuerdo con la normativa de la European Respiratory Society⁵.

Se realizaron un seguimiento clínico y una evaluación al año del diagnóstico. Se valoraron: a) la evolución clínica: la mejoría o el empeoramiento de los síntomas que comportara un cambio de nivel de gravedad según la clasificación de la GEMA (Guía Española del Manejo del Asma)⁹ y, en consecuencia, también un cambio del tratamiento; b) la evolución funcional: la mejoría si se observaba un aumento del FEV₁ igual o superior al 15% y/o variación cualitativa (de positiva a negativa) en la respuesta de la prueba broncodilatadora o de metacolina, o el empeoramiento si se observaba una disminución del FEV₁ igual o superior al 15%; y c) la evolución laboral.

Resultados

Se incluyó en el estudio a 6 mujeres y 12 varones, con edades comprendidas entre los 27 y 66 años (media de 43,5 años). De ellos, sólo una paciente tenía antecedentes familiares y personales de atopía. Eran fumadores de menos de 20 paquetes-año 8 pacientes (44%), no fumadores 7 (39%) y 3 (17%) eran ex fumadores. Ningún paciente había presentado otros antecedentes respiratorios previos.

Las actividades implicadas con mayor frecuencia fueron la industria metalúrgica y la limpieza. Los agentes que en más ocasiones estuvieron involucrados fueron sustancias o agentes químicos derivados del cloro y del azufre (tabla 1).

La IgE total estaba elevada en 6 (40%) de 15 pacientes. De ellos, en 2 pacientes se

realizó dosificación de IgE específica frente al agente causal, que resultó negativa. En los otros 4 pacientes no se llevó a cabo estudio de IgE específica al no haber técnicas de laboratorio estandarizadas para estos productos. Las pruebas cutáneas frente a neumoalérgenos comunes mostraron positividad para *Parietaria judaica* en un paciente, para ácaros en un segundo paciente y para gramíneas, artemisa, olea y ácaros en un tercero; estos pacientes pertenecen al grupo de los 6 que presentaron IgE elevada.

Excepto 1 paciente, todos continuaron la tarea que estaban realizando al no conocer o percibir de modo inmediato la gravedad de la exposición. En ningún caso se habían tomado las medidas preventivas adecuadas. El tiempo medio desde la exposición hasta la aparición de los síntomas fue antes de 1 h en 10 (55%) casos y antes de las 24 h en todos. Los 18 (100%) pacientes relataron que habían presentado disnea, 12 (67%) sibilancias, 8 (44%) síntomas del área otorrinolaringológica, 8 (44%) síntomas sistémicos como por ejemplo cefalea y vómitos, y 4 (22%) síntomas oculares. Todos los pacientes requirieron asistencia médica tras la inhalación.

El diagnóstico correcto se retrasó meses o años (tiempo medio: 3,6 años). En aquel momento 6 de 18 pacientes (33%) mostraron obstrucción bronquial en las pruebas de función respiratoria. La media del FEV₁ fue de 2,66 (77%). En todos los pacientes se demostró reversibilidad y/o variabilidad de la obstrucción y/o hipereactividad de la vía respiratoria compatible con el diagnóstico de asma bronquial. En el momento del diagnóstico recibieron tratamiento con corticoides parenterales 10 pacientes (55%).

En la evolución clínica, con los criterios descritos anteriormente, de los 18 pacientes, 8 (44%) presentaron mejoría, mientras que el resto quedó sin cambios. En el control funcional 8 (47%) de 17 quedaron estacionados, 6 (35%) de 17 mejoraron y 3 (18%) de 17 empeoraron. A los 12 meses del diagnóstico la media del FEV₁ fue de 2,84 (85%).

De los 14 pacientes en los que la inhalación se produjo en el lugar de trabajo, 7 (50%) continuaban en la misma ocupación, 5 (36%) estaban de baja y 2 (14%) habían cambiado de lugar dentro de la misma empresa. De los 7 que continuaron trabajando en la misma ocupación, 4 presentaron mejoría clínica y 3 se mantuvieron estables. Se desconoce la evolución funcional en un paciente, 3 se mantuvieron estables, 2 presentaron mejoría y uno empeoró. De los 5 pacientes en baja laboral mejoraron clínicamente 2 y 3 permanecieron estables. A nivel funcional, excepto 2 que empeoraron, el resto no presentó cambios. Uno de los 2 pacientes que cambiaron de trabajo presentó mejoría clínica y en ambos se constató una buena evolución funcional. En la tabla 2 se describen los principales hallazgos de la serie de pacientes.

Discusión

Nuestros hallazgos confirman que el RADS no es una entidad infrecuente entre la población remitida para estudio de una posible asma ocupacional. En efecto, igual que en nuestro estudio representaron el 7%, en la primera serie de casos descrita por Brooks et al¹ se señaló que el 6% de los casos de asma relacionadas con la ocupación se debían a RADS.

No se conocen suficientemente los factores que influyen en la aparición del síndrome tras la exposición. Kern¹⁰ estudió a una población de trabajadores de un hospital que sufrieron un accidente laboral en el que se produjo una exposición a dosis altas de ácido acético. Cumplieron criterios de RADS 3 (21,4%) de los 14 trabajadores expuestos a concentraciones altas, 1 de los 30 (3,3%) expuestos a concentraciones intermedias y ninguno de los 7 expuestos a concentraciones bajas. En otro estudio reciente, Prezant et al¹¹, a raíz del atentado contra el World Trade Center en septiembre de 2001, comprobaron que presentaban los y otros síntomas respiratorios 128 (8%) bomberos expuestos a concentraciones altas de irritantes, 187 (3%) expuestos a una concentración moderada y 17 (1%) expuestos a una concentración baja. Además, entre el grupo sin estos síntomas que se pudo estudiar se constató que un 23% de los bomberos expuestos a una concentración alta de irritantes y un 8% de los expuestos a una concentración mode-

TABLA 1

Ocupaciones y agentes o productos causales implicados en el síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas

Ocupaciones	N.º de pacientes	Agentes/productos*
Metalurgia	5	Ácido sulfúrico (2) Metales galvanizados (2) Gases derivados de la combustión de goma (1) Gases derivados de la fabricación de ladrillos (1)
Limpieza	5	Resinas y disolventes (1) Peróxido de dicumilo (1) Hipoclorito sódico (lejía) (2) Cloruros (2) Desengrasante (2) Ácido sulfúrico (1) Ácido clorídrico (sulfumán) (1) Hexaclorocicloexano (1) N-alquildimetilbencilmamonio (1)
Emergencias Construcción	2	Humos derivados de incendios (2)
Alimentación Papelería	2	Gases derivados de soldadura de metales galvanizados (1) Gases de fosa séptica (1)
Química	1	Productos químicos empleados en la producción de embutidos (1) Dióxido de cloro (1) Anhídrido sulfuroso (1)
Sanitaria	1	Resinas (1) Colorantes sulfurosos (1) Glutaraldehído (1)

*Entre paréntesis se indica el número de pacientes en contacto con el agente o producto químico. Un paciente puede tener contacto con más de un agente o producto.

TABLA 2

Resumen de resultados

	Sexo	Edad	Paquetes tabaco/año	Tarea durante la inhalación	Meses tras inhalación	FEV ₁ /FVC	FEV ₁	Prueba diagnóstica	FEV ₁ ^b	Evolución funcional ^c	Evolución clínica ^d	Evolución laboral ^e
1	V	55	18	Trabajando en imprenta	204	76%	1,9 (56%)	FEM	2,4 (65%)	Buena ^c	SC	Continúa
2	V	38	13	Trabajando de químico	3	81%	3,61 (95%)	PBD	4,34 (120%)	Buena ^c	Buena	Continúa
3	V	36	8	Trabajando pasta de papel	17	62%	2,84 (67%)	PBD	2,94 (68%)	SC	Buena	Continúa
4	M	40	20	Limpieza contratada	19	85%	2,51 (81%)	FEM	2,87 (95%)	SC	SC	Baja
5	M	49	—	Trabajando en hospital	4	77%	2,82 (109%)	FEM	2,82 (111%)	SC	SC	Baja
6	V	31	11	Trabajando de soldador	14	81%	3,5 (95%)	Metacolina	3,4 (94%)	SC	Buena	Continúa
7	M	50	—	Fumigando perro propio ^a	1 día	74%	1,2 (47%)	PBD	2,68 (105%)	Buena ^c	SC	^a
8	V	40	20	Incendio (médico SEM)	2	77%	3,48 (83%)	Metacolina	4,39 (106%)	Buena ^c	Buena	Cambio
9	V	56	Ex fumador	Limpieza piscina propia ^a	60	70%	3,19 (83%)	PBD	3,53 (95%)	Buena ^d	SC	^a
10	V	45	10	Trabajando de tornero	12	84%	3,58 (92%)	FEM	3,52 (92%)	SC	Buena	Baja
11	V	48	—	Trabajando de soldador	4	56%	1,81 (50%)	PBD	1,5 (46%)	Mala ^e	Buena	Baja
12	V	27	—	Trabajando de mecánico	48	67%	3,7 (85%)	PBD	—	SC	Buena	Continúa
13	M	35	20	Limpieza en casa propia ^a	24	80%	2,49 (84%)	PBD	2,6 (88%)	SC	Buena	^a
14	M	42	—	Trabajo en alimentación	72	64%	1,83 (74%)	Metacolina	2,64 (99%)	Buena ^a	SC	Cambio
15	V	40	—	Incendio (bombero)	180	64%	3,07 (70%)	Metacolina	3,09 (74%)	SC	SC	Continúa
16	V	42	Ex fumador	Limpiendo en empresa	25	80%	2,65 (70%)	PBD	2,23 (60%)	Mala ^e	SC	Baja
17	M	66	—	En casa. Humos depuradora ^a	72	73%	1,36 (73%)	PBD	1,46 (82%)	SC	SC	^a
18	V	44	Ex fumador	Caída en fosa séptica	11	85%	2,43 (65%)	PBD	1,83 (48%)	Mala ^e	SC	Continúa

V: varón; M: mujer; SEM: servicio de emergencias médicas; FEM: registro del pico de flujo espiratorio máximo; PBD: prueba broncodilatadora; SC: sin cambios; FVC: capacidad vital forzada; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

^aInhalación sin relación con el trabajo. ^bAl año del diagnóstico. ^cAumento del FEV₁ un 15% o más. ^dPBD negativa. ^eDescenso del FEV₁ un 15% o más.

rada presentaban hiperreactividad bronquial. Parece probado así que la intensidad de la exposición a irritantes se relaciona con la aparición posterior de clínica respiratoria e hiperreactividad bronquial. Es muy probable que también el tipo de ocupación, de agentes y productos irritantes, y factores propios del individuo influyan en la aparición y la gravedad del síndrome. En nuestro estudio, las ocupaciones que se han visto más implicadas en el origen del RADS son la metalúrgica y la limpieza, y los agentes involucrados más frecuentemente fueron agentes químicos derivados del cloro y del azufre (tabla 1). En la bibliografía se han descrito muchos agentes irritantes como causantes de RADS² y, dado que actualmente cada vez se produce un mayor número de productos químicos, es posible que en un futuro se vayan describiendo nuevos casos por diferentes agentes. Por otro lado, Brooks et al¹² comprobaron la existencia de atopia previa al episodio en 15 (52%) de 29 pacientes y apuntaron que la atopia no se relacionaba con la aparición posterior de RADS. En nuestro estudio los pacientes que cumplían los mismos criterios de atopia que en el estudio mencionado representarían 6 (40%) de 15.

Es de destacar que aproximadamente la mitad de nuestros pacientes no percibió la gravedad de la exposición en el momento preciso del accidente, ya que los síntomas se iniciaron horas después de manera progresiva. Además de los síntomas propios de la irritación de las distintas mucosas, un porcentaje apreciable de pacientes (44%) presentó manifestaciones sistémicas como cefalea o vómitos que podrían ser atribuibles a toxicidad neurológica¹³. En nuestra serie el diag-

nóstico correcto de los pacientes se retrasó meses o años, momento en el que un 33% mostró obstrucción en las pruebas funcionales respiratorias. En la serie de Brooks et al¹ se objetivó obstrucción en 4 (40%) de 10 pacientes, también en el momento del diagnóstico, y en el resto el estudio funcional fue normal. Esta afectación de la función pulmonar, en ocasiones largo tiempo después de la inhalación, podría deberse a la falta de tratamiento adecuado. Observaciones clínicas¹⁴⁻¹⁶ han señalado que el tratamiento con dosis altas de glucocortoides iniciadas tras la inhalación podría mejorar el pronóstico de estos pacientes. En un estudio experimental¹⁷ se observó que tras la exposición a concentraciones altas de cloro los cambios máximos en el epitelio ocurrían en los primeros 3 días, coincidiendo con el momento de máxima hiperreactividad bronquial, y que el tratamiento con glucocorticoides parenterales durante una semana se relacionaba con una menor extensión del daño epitelial. Así pues, aunque otros trabajos deberían confirmarlo, el tratamiento temprano e intenso con glucocorticoides podría ser recomendable en los individuos que hayan presentado una inhalación intensa de un producto o agente irritante.

En las series descritas por Brooks et al¹ y Tarlo y Broder¹⁸ el tiempo medio de persistencia de los síntomas tras el episodio inhalatorio fue de aproximadamente 3 años. Demeter y Cordasco¹⁹, en una serie de 11 casos seguidos durante al menos 2 años, observaron que 6 (55%) tuvieron regresión de la clínica, 3 (27%) permanecieron estables y 2 (18%) progresaron. En nuestra serie, en el momento del diagnóstico todos los pacientes se encontraban sintomáticos, cuando había transcurrido

un tiempo medio de 3,6 años tras la inhalación. Llama la atención que tras el diagnóstico y después de un año de tratamiento, 8 (44%) de 18 pacientes habían presentado mejoría clínica y en 6 (35%) de 17 hubo mejoría funcional. Estos resultados indican que el tratamiento sería recomendable incluso en fase tardía.

En el asma ocupacional inmunológica se ha demostrado que la permanencia en el lugar de trabajo una vez iniciados los síntomas se relaciona con empeoramiento clínico y funcional²⁰. Nuestros resultados muestran que ninguno de los 7 pacientes que se mantuvieron en el mismo lugar de trabajo presentó una evolución clínica desfavorable, aunque uno sí la presentó funcionalmente. Parece lógico pensar que los trabajadores, una vez estabilizados, puedan reincorporarse a su puesto de trabajo, siempre que no existan concentraciones elevadas de irritantes.

En nuestra serie, en 4 (22%) de 18 pacientes la inhalación se produjo cuando realizaban tareas domésticas. Dada la frecuente exposición a productos relacionados con las labores de limpieza, debería considerarse la necesidad de mayor información y prevención en dicho ámbito. Es de destacar también que 2 de nuestros pacientes, un bombero y un médico de emergencias no protegidos debidamente, presentaron RADS tras ser requeridos en situaciones donde se producían humos. Se han descrito casos parecidos en circunstancias similares^{11,21}. Dado que, por desgracia, ésta es una situación frecuente, deben hacerse esfuerzos para informar a la sociedad del riesgo evidente de inhalación en ciertas circunstancias y de la necesidad de adoptar medidas de protección adecuadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS): persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest*. 1985;88:376-84.
2. Gautrin D, Bernstein IL, Brooks S. Reactive airways dysfunction syndrome or irritant-induced asthma. En: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, asthma in the workplace editors. 2.^a ed. New York. Marcel Dekker; 1999. p. 565-93.
3. Álvarez MJ, Tabar AI, Lizaso MT, Quirce S. Síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias inducido por un pegamento. *Med Clin (Barc)*. 1996;106:517-8.
4. Tabar AI, Álvarez MJ, Acero S, Olaguibel JM, García BE, Quirce S. Reactive airways dysfunction syndrome: two case reports. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 1998;8:119-22.
5. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J*. 1993;6 Suppl 16:5-40.
6. Moscato G, Godnic-Cvar J, Maestrelli P, Malo JL, Burge PS, Coifman R. Statement on self-monitoring of peak expiratory flows in the investigation of occupational asthma. *Eur Respir J*. 1995;8: 1605-10.
7. Kaminsky DA, Irvin CG. Lung function in asthma. En: Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, Woolcock AJ, editors. *Asthma*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 1277-99.
8. Yan K, Salome C, Woolcock AJ. Rapid method for measurement of bronchial responsiveness. *Thorax*. 1983;38:760-5.
9. Grupo Español para el Manejo del Asma. Guía Española del Manejo el Asma (GEMA). Barcelona: Ediciones Mayo SA, 2003.
10. Kern DG. Outbreak of the reactive airways dysfunction syndrome after a spill of glacial acetic acid. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144:1058-64.
11. Prezant DJ, Weiden M, Banauch GI, McGuinness G, Rom WN, Aldrich TK, et al. Cough and bronchial responsiveness in firefighters at the World Trade Center Site. *N Engl J Med*. 2002; 347:806-15.
12. Brooks SM, Hammad Y, Richards I, Giovinco-Barbas J, Jenkins K. The spectrum of irritant-induced asthma. Sudden and not-so-sudden onset and the role of allergy. *Chest*. 1998;113: 42-9.
13. Sánchez Agudo L. Enfermedades ocupacionales y ambientales. En: Rodés J, Guardia J, editores. *Medicina interna*. 2.^a ed. Barcelona: Masson, SA, 2004; p. 1044-52.
14. Chester EH, Kaimal J, Payne CB Jr, Kohn PM. Pulmonary injury following exposure to chlorine gas. Possible beneficial effects of steroid treatment. *Chest*. 1977;72:247-50.
15. Lemière C, Malo JL, Boulet LP, Boutet M. Reactive airways dysfunction syndrome induced by exposure to a mixture containing isocyanate: functional and histopathologic behaviour. *Allergy*. 1996; 51:262-5.
16. Lemière C, Malo JL, Boutet M. Reactive airways dysfunction syndrome due to chlorine: sequential bronchial biopsies and functional assessment. *Eur Respir J*. 1997;10:241-4.
17. Demnati R, Fraser R, Ghezzo H, Martin JG, Plaa G, Malo JL. Time-course of functional and pathological changes after a single high acute inhalation to chlorine in rats. *Eur Respir J*. 1998; 11:1-7.
18. Tarlo SM, Broder I. Irritant-induced occupational asthma. *Chest*. 1989;96:297-301.
19. Demeter SL, Cerdas EM. Reactive airways dysfunction syndrome: a subset of occupational asthma. *J Disability*. 1990;1:23-39.
20. Oriol R, Drobnić ME, Muñoz X, Rodrigo MJ, Morell F. Asma ocupacional por isocianatos: estudio de 21 pacientes. *Med Clin (Barc)*. 1999; 113:659-62.
21. Feldman DM, Baron SL, Bernard BP, Lushniak BD, Banauch G, Arcenales N, et al. Symptoms, respirator use, and pulmonary function changes among New York city firefighters responding to the World Trade Center disaster. *Chest*. 2004; 125:1256-64.