

Revisiones

Polimorfismo genético relacionado con la probabilidad de desarrollar asma ocupacional en trabajadores expuestos a isocianatos

Genetic polymorphism linked to the probability of developing occupational asthma in workers exposed to isocyanates

Gaetano Pepe Betancourt^{1,4}, Tonny Hibsén Da Silva Sánchez^{2,5}, Iván Godoy Carus^{3,6}

1. Hospital San Pedro. Logroño. España.

2. Complejo Universitario Hospitalario de Vigo. Galicia. España.

3. Hospital Severo Ochoa. Madrid. España.

4. Unidad Docente de Medicina del Trabajo de La Rioja. España.

5. Unidad Docente de Medicina del Trabajo de Galicia. España.

6. Unidad Docente de Medicina del Trabajo de la Comunidad de Madrid. España.

Recibido: 23-01-14

Aceptado: 19-02-14

Correspondencia

Gaetano Pepe Betancourt

Servicio de Prevención de Riesgos Laborales

Hospital San Pedro

C/ Piqueras 98

CP 26007 Logroño (La Rioja) España

Tfno: 941298390

E-mail: gpbetancour@riojasalud.es

Este trabajo se ha desarrollado dentro del Programa Científico de la Escuela Nacional de Medicina del Trabajo del Instituto de Salud Carlos III en Convenio con la Unidad Docente de Medicina del Trabajo de La Rioja, Unidad Docente de Medicina del Trabajo de Galicia y la Unidad Docente de Medicina del Trabajo de la Comunidad de Madrid.

Resumen

Introducción: El desarrollo tecnológico ha traído como consecuencia el uso de sustancias químicas potencialmente perjudiciales para la salud de los trabajadores. Particularmente el uso de isocianatos ha resultado en una mayor morbilidad de patología respiratoria, especialmente el asma. Considerando que no todos los trabajadores expuestos desarrollan la enfermedad se ha propuesto un modelo de interacción gen-medioambiental, el cual trata de explicar la predisposición genética que tienen algunos individuos a desarrollar asma ocupacional y otros no.

Objetivo: Conocer la evidencia científica relacionada con el polimorfismo genético y la susceptibilidad que tienen los trabajadores expuestos a isocianatos a desarrollar asma ocupacional.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática mediante una búsqueda bibliográfica utilizando las bases de datos Pubmedline, así como en los repositorios Dialnet y ELSEVIER. Se extrajeron los artículos relacionados al objetivo de esta revisión, no se aplicaron filtros de temporalidad, utilizándose los siguientes descriptores: MeSH Major Topic, MeSH Terms. El periodo de búsqueda fue desde el 20 de noviembre de 2013 y finalizó el 15 de diciembre de 2013. El nivel de evidencia se estableció de acuerdo a los criterios GRADE.

Resultados: Se analizaron a texto completo 42 artículos, la evidencia científica se sustentó en 11 estudios de casos-controles. Dada la complejidad del polimorfismo genético asociado con la expresión

fenotípica de la enfermedad, como limitación de los estudios, los autores coinciden que el tamaño muestral no es suficientemente grande, sin embargo después de ajustar los factores de confusión los artículos encontrados tuvieron un nivel de evidencia B de GRADE.

Conclusión: La genética tiene una influencia significativa en el asma ocupacional inducida por isocianatos. El peso de la susceptibilidad genética y de la interacción gen-medioambiente aún no se han esclarecido del todo. Comprender estas relaciones tiene implicaciones para la salud de los trabajadores, dado que algunos factores del lugar de trabajo tienen influencia en el riesgo genético los cuales pueden y deben modificarse.

Med Segur Trab (Internet) 2014; 60 (234) 239-259

Palabras claves: Asma ocupacional, isocianatos, susceptibilidad y polimorfismo genético.

Abstract

Introduction: Technological development has led to the use of chemicals potentially damaging to workers' health. In particular, the use of isocyanates has resulted in a greater morbidity caused by respiratory pathology, especially asthma. Considering that not all the exposed workers develop the disease, a gene-environment interaction model has been proposed, which tries to explain the genetic predisposition that some individuals have and others have not to develop occupational asthma.

Objective: To find out about the scientific evidence related to the genetic polymorphism and workers exposed to isocyanates' susceptibility to develop occupational asthma.

Methods: We conducted a systematic review. Bibliographic electronic searches were conducted in PubMedline databases, as well as in Dialnet and ELSEVIER repositories. Papers related to this review's objective were retrieved, without applying temporary filters, using the following descriptors: MeSH Major Topic, MeSH Terms. Search period started on November 20th 2013 and ended on December 15th 2013. We established the level of evidence according to GRADE criteria.

Results: Forty-two full-text papers were analyzed, scientific evidence being supported by eleven case-control studies. Given the complexity of the genetic polymorphism associated with disease phenotype, as a limitation from the studies, authors agree that the sample size is not large enough, yet the papers found obtained a GRADE B level of evidence after adjustment for confounding factors.

Conclusion: Genetics has a significant influence on isocyanate-induced occupational asthma. The weight of genetic susceptibility and gene-environment interaction remains unclear. Understanding these relationships has implications for workers' health, given the influence that some workplace factors have on genetic risk, which can and must be modified.

Med Segur Trab (Internet) 2014; 60 (234) 239-259

Key words: occupational asthma, isocyanates, susceptibility, genetic polymorphism.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo tecnológico e industrial trae como consecuencia el aumento del uso de diversas sustancias químicas. Se han identificado más de 250 sustancias orgánicas e inorgánicas, humo, polvos, vapores, etc. capaces de provocar patología respiratoria ocupacional, siendo el asma ocupacional (AO) la patología más frecuente^(1,2). Según la OMS cada año se registra 217 millones de casos de enfermedad profesional, 50 millones corresponden a patología respiratoria y de ellos el 20-40% corresponden a AO. Es importante señalar que en los países industrializados el 9-15% de los casos de asma diagnosticados en la edad adulta están relacionados con el ambiente laboral y que los isocianatos (NCO) son los responsables del 5-10% de esta enfermedad^(1,14). Según datos estadísticos del CEPROSS⁽³⁾ desde Enero a Noviembre de 2013 se han declarado 24 casos de enfermedad profesional causada por isocianatos. Se ha informado que los pintores de la industria automotriz que usan las pinturas a base de isocianatos, tienen 80 veces más probabilidades de padecer AO que otros trabajadores⁽⁴⁾ y el riesgo atribuible oscilan de 3-7%⁽²⁾.

El asma ocupacional se caracteriza por la obstrucción variable del flujo de aire y/o a la hiperactividad de las vías respiratorias debido a la exposición en el lugar de trabajo y puede dar cuenta de un 10-25% de todos los casos de adultos de asma. Epidemiológicamente más del 90% de los casos de asma ocupacional son inducidos por fenómeno de hiperreactividad bronquial⁽⁵⁾. Se ha descrito que algunos de los individuos que desarrollan asma ocupacional por NCO persisten con sus síntomas de asma aun tras el cese de la exposición. Paggiaro et al. Observaron una remisión del asma sólo en el 50% de los sujetos tras dejar el trabajo. La evolución desfavorable en la mitad de los pacientes se atribuye principalmente a la larga duración de los síntomas antes del diagnóstico, así como a la mayor gravedad de la misma⁽²⁾. Es además una enfermedad prevenible, por lo que se deben poner en práctica medidas de protección en aquellos sectores donde se manipulan estas sustancias, protegiendo y promoviendo la salud de los trabajadores.

Los isocianatos son compuestos alifáticos aromáticos de bajo peso molecular altamente reactivos, siendo la vía principal de exposición la vía aérea, fundamentalmente la inhalación de vapores o aerosoles, aunque también puede ocurrir la exposición por contacto de la piel durante el manejo de isocianatos líquidos o aerotransportados. En cuanto al nivel de exposición el valor límite ambiental permisible de exposición aguda (VLA-ED) para el isocianato de fenilo (MDI) (0,01 ppm), 3-Isocianometil-3,5,5-trimetilciclohexilisocianato (TDI) (0,005 ppm) y para el isocianato de metilo (HDI) el valor límite ambiental permisible de exposición crónica VLA-EC (0,02), no estableciéndose VLA-ED para este último. Estos se utilizan cada vez y en la actualidad muchos trabajadores están expuestos a mezclas complejas de oligómeros de isocianato⁽⁶⁾.

Los mecanismos fisiopatológicos inductores del asma inducida por NCO son de etiología múltiple. El diagnóstico, evolución y pronóstico dependen del tiempo, la concentración de la exposición y de la antigüedad en el campo laboral, así como también de factores predisponentes tales como la hiperreactividad de las vías respiratorias, la predisposición genética y el tabaquismo. Con respecto a este último factor, el riesgo de padecer asma ocupacional tras la exposición a alérgenos laborales es mayor en fumadores y parece que el tabaco favorece la sensibilización. Además se señala que el metil isocianato (MDI) es una sustancia que se encuentra entre los componentes del tabaco de manera que los trabajadores están más expuestos a ella.

En relación al mecanismo inmunológico, el loci de las moléculas de HLA de clase II se encuentran en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3) y juegan un papel crucial en la respuesta inmune, ya que se unen a péptidos derivados de antígenos y los presentan a los linfocitos T a través del receptor de células T, el mecanismo mediado por IgE es el más implicado y hasta ahora el más estudiado^(7,8,9,10), por otra parte la predisposición genética es importante, ya que probablemente la sensibilización frente a los alérgenos presentes en el medio laboral está condicionada por ciertos factores genéticos

determinados y restringidos por los antígenos HLA, que explicaría al menos en parte, por qué algunos individuos desarrollan (AO) y otros no. Por otro lado no siempre a la retirada del trabajador del lugar de trabajo fue seguido por una remisión completa de los síntomas, y de hecho esto ha ocurrido sólo en un pequeño porcentaje de los casos 24,3%⁽¹¹⁾. Recientemente se han descrito asociaciones entre determinados fenotipos HLA y la sensibilización a ciertos alérgenos laborales, así como también factores de protección y la influencia de factores genéticos modificadores de la susceptibilidad del AO inducida por NCO⁽¹²⁾. El metabolismo del NCO no se entiende todavía, pero hay pruebas de que diferentes vías metabólicas están implicadas en la biotransformación⁽¹³⁾.

La monitorización biológica se utiliza cada vez más para evaluar la exposición y la eficacia de las medidas de control⁽⁴⁻¹⁴⁾. Los métodos de detección biológico ya están disponibles para los NCO más comunes, se basan en el análisis de hexametileno diamina, tolueno diamina, isoforona di-amina, y metilendiamina liberados después de la hidrólisis de aductos de isocianato-proteína en la orina o sangre y cuyo metabolito en orina es el ácido hipúrico⁽¹⁵⁾. Estudios ocupacionales muestran una buena correlación entre la exposición por inhalación a los monómeros de isocianato y diaminas isocianato derivados en la orina o en la sangre. Sin embargo, la exposición ocupacional a los NCO es a menudo una mezcla de monómeros y oligómeros por lo que hay cierta incertidumbre en la comparación de los resultados del control biológico de exposición⁽⁴⁻¹⁴⁾. La vida media del marcador biológico en la orina es relativamente corta, 2-5 horas, lo que significa que las muestras de orina deben recogerse al final de la exposición y los resultados reflejan sobre todo la exposición en el día de la recogida⁽¹⁴⁾, la vida media en plasma suele ser más larga (20-25 días), Sabbioni G. et al., demuestra que metilendifenilo (MDI) forma enlaces de lisina en la albúmina plasmática y puede ofrecer potencial para evaluar el riesgo⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. Todos los estudios con voluntarios y los estudios profesionales con vigilancia tanto del aire como los biológicos muestran una buena correlación entre la exposición principalmente por inhalación y los niveles de biomarcadores en la orina o en la sangre y defienden la utilidad de las determinaciones biológicas. Sin embargo, la comodidad y la naturaleza no invasiva de muestreo de orina hace que este sea el enfoque más ampliamente utilizado para evaluar la exposición⁽¹⁶⁾. Existe una clara evidencia de exposición dérmica y absorción en la piel^(18,19), sin embargo la exposición por vía dérmica es variable y depende en gran medida del proceso de la exposición, la volatilidad del NCO y del uso de medidas apropiadas de protección individual (EPIS).

OBJETIVO

La presente revisión tiene como objetivo evaluar la evidencia científica que relaciona el polimorfismo genético y la susceptibilidad que tienen los trabajadores expuestos a isocianatos de desarrollar asma ocupacional.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Reconocer la relación del polimorfismo genético con los posibles mecanismos fisiopatológicos del asma inducida por isocianatos.
2. Describir la presencia de un determinado gen y/o su alelo, así como la modificación del mismo con las manifestaciones clínicas del asma inducida por isocianatos.
3. Identificar la presencia de genes protectores o inductores a la susceptibilidad de desarrollar asma por isocianatos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó la búsqueda de artículos científicos en las bases de datos bibliográficas en Internet, PubMed/MEDLINE, ELSEVIER, SciELO, Google académico. Para realizar la búsqueda se utilizaron términos libres y descriptores DeCS, MeSH y MeSH Major Topic.

Abordando el tema de trabajadores con asma relacionada con la exposición a isocianatos y la asociación que existe entre la enfermedad y el polimorfismo genético. La búsqueda se realizó ente el 20 de noviembre 2013 y finalizó el 15 de diciembre del 2013. Las fórmulas de búsqueda se muestran en la [Tabla 1](#).

Tabla 1. Estrategia de búsqueda

Base de Datos	Términos de búsqueda	Estrategia de búsqueda
MEDLINE-Pubmed	Isocianatos, metabolismo, excreción urinaria, efectos adversos, asma y polimorfismo genético.	("isocyanates/metabolism"[MeSH Terms]) AND "isocyanates/urine", ("isocyanates/metabolism"[MeSH Terms]) AND "isocyanates/adverse effects"[MeSH Terms] Filters: published in the last 10 years; Humans, (("Isocyanates"[Majr]) AND Asthma[MeSH Terms]) AND "genetic variation"[MeSH Terms] (("isocyanates"[MeSH Major Topic]) AND "asthma"[MeSH Terms]) AND "polymorphism, genetic"[MeSH Terms].
Dialnet	Isocianatos, metabolismo, excreción urinaria, efectos adversos, asma y polimorfismo genético.	Isocianatos, metabolismo AND excreción urinaria, AND muestreo AND asma AND polimorfismo genético.
ELSEVIER	Isocianatos, metabolismo, excreción urinaria, efectos adversos, asma ocupacional y polimorfismo genético.	Isocianatos, metabolismo AND excreción urinaria, AND muestreo AND asma AND polimorfismo genético.
Google Académico	Isocianatos, metabolismo, asma y polimorfismo genético.	asma AND humanos AND exposición AND isocianatos AND hiperreactividad bronquial AND metabolismo AND polimorfismo genético AND efectos adversos filetype:pdf.

Una vez obtenida la colección bibliográfica se realizó una evaluación de pertinencia cotejando la idoneidad de los artículos para el estudio a partir de la revisión de los títulos y el resumen de los mismos.

Posteriormente a los artículos seleccionados se les aplicaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Estudios observacionales de cohorte y casos y controles.	Asma no ocupacional.
Contexto: asma como enfermedad ocupacional y la asociación con la exposición a Isocianatos, polimorfismo y susceptibilidad genética.	Toxicocinética.
Estudios nacionales o internacionales.	Casos clínicos, a propósito de un caso.
En Idioma Inglés, Español, Italiano o Portugués.	—

1. En caso de encontrar un artículo repetido en varias publicaciones se incluyó aquel publicado en una revista con mayor factor de impacto y/o aquel publicado más recientemente.
2. Libros, protocolos, revisiones, comunicaciones, notas técnicas.

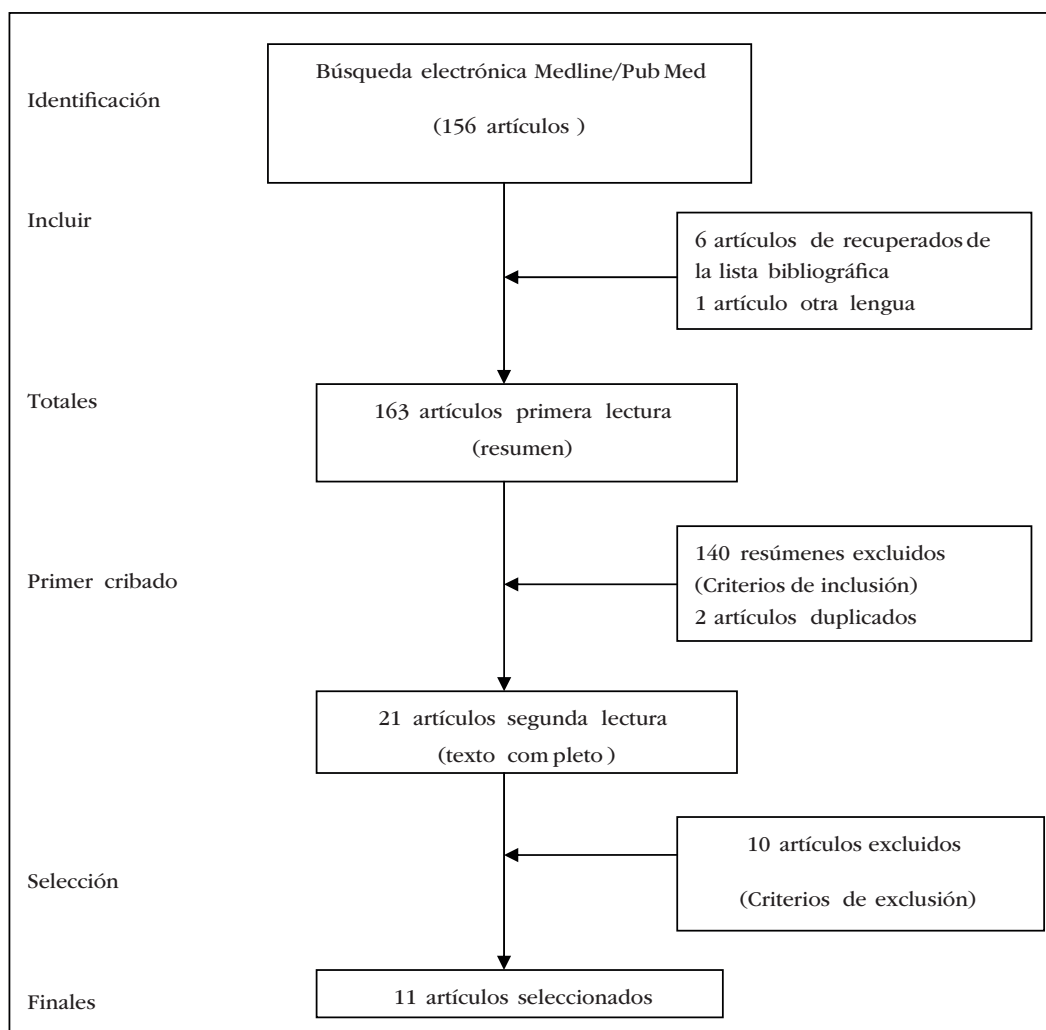
La identificación de los artículos se completó con la búsqueda de material bibliográfico a texto completo de los trabajos preseleccionados, después de un cribado

inicial. Para la síntesis de la evidencia se analizó en cada artículo: el tipo de estudio, tamaño y tipo de muestra, factores de confusión, medidas de control de sesgo, variables dependientes y técnicas de medición, variables independientes y técnicas de evaluación, resultados y medida de resultados y conclusiones. Las posibles discordancias se solucionaron mediante consenso entre los componentes del equipo.

RESULTADOS

A partir de la estrategia de búsqueda se obtuvo un total de 156 artículos, una vez eliminados los duplicados e incluidos los artículos de la lista de referencia, se procedió al análisis de pertinencia y a aplicar los criterios de inclusión y exclusión, con la obtención final de 11 artículos que conforman la base del estudio (Figura 1).

Figura 1. El flujograma ilustra el proceso seguido y los resultados obtenidos en la selección de los artículos, una vez aplicado los criterios de inclusión y exclusión



Todos los artículos seleccionados se correspondían con estudios observacionales, longitudinales de casos – controles y de Cohorte longitudinal ambidireccional, con control de sesgo por análisis de regresión logística, siendo el mayor de ellos con una muestra de 410 sujetos. Nivel de evidencia B de GRADE.

Aun cuando en la búsqueda de artículos no se aplicaron filtros de temporalidad, se observó que el mayor número de artículos fueron publicados entre los años 2004 al 2013 (54,5%), siendo el primero de ellos publicado por A. Balboni en 1996.

La producción científica más prolífica se genera en Europa con un total de 7 artículos (63,63%), seguida de Canadá y Estados Unidos, siendo 3 artículos (27,27%) estudios colaborativos entre los que se encuentra España.

El 90,9% de los trabajos (10 artículos), fueron realizados con trabajadores con asma confirmada con prueba de metacolina y FEV1. Solo un estudio fue realizado en función de los síntomas (Irritación de ojos, rinorrea, estornudos, tos seca o productiva), siempre la exposición a isocianatos en sus diferentes formas monoméricas y oligoméricas fue la norma, así como también los casos controles asmáticos asintomáticos expuestos, los no expuestos y los controles no asmáticos.

Las principales características y resultados de los artículos revisados se representan en la [tabla 2](#), donde se resumen las principales peculiaridades de cada uno en cuanto a autor, año y país de publicación, título del estudio, tipo de diseño, población y muestra.

Tabla 3. Características de los artículos revisados

Autor	Año	Artículo	Tipo de estudio	Población	Muestra	Control de sesgo
A. Balboni	Italia 1996	Association between toluene diisocyanate-induced asthma and DQB1 markers: a possible role for aspartic acid at position 57.	Casos y controles	Caucásicos Norte de Italia	N=168	Sí
C. E. Mapp	Italia 2000	Association between HLA genes and susceptibility to toluene diisocyanate-induced asthma.	Cohorte prospectivo ambidireccional	Caucásicos Norte de Italia	N=195	Sí
PaËivi Piirilac	Finlandia 2001	Glutathione S-transferase genotypes and allergic responses to diisocyanate exposure.	Casos y controles	Trabajadores expuestos a HDI, MDI, TDI	N=182	Sí
Cristina E	Italia 2002	Glutathione S-transferase <i>GSTP1</i> is a susceptibility gene for occupational asthma induced by isocyanates.	Casos y controles	Trabajadores expuestos a TDI	N=131	Sí
Harriet Wikman	Finlandia Francia 2002	N-Acetyltransferase genotypes as modifiers of diisocyanate exposure-associated asthma risk.	Casos y controles	Trabajadores expuestos a HDI, MDI, TDI	N= 182	Sí
B. Begh	Italia 2004	Lack of association of HLA class I genes and TNF a-308 polymorphism in toluene diisocyanate-induced asthma.	Casos y controles	Trabajadores expuestos a TDI	N=192	Sí
David I. Bernstein	Canada USA España 2006	Diisocyanate asthma and gene-environment interactions with <i>IL4RA</i> , <i>CD-14</i> , and <i>IL-13</i> genes.	Casos y controles	Trabajadores expuestos a isocianatos	N=137	Sí
Karin Broberg	Suecia 2008	Influence of genetic factors on toluene diisocyanate-related symptoms: evidence from a cross-sectional study.	Casos y controles	Trabajadores expuestos a TDI	N=246	Sí
Jeong-Hee Choi	Corea 2009	The HLA DRB1 * 1501-DQB1 * 0602-DPBI * 0501 Haplotype Is a Risk Factor for Toluene Diisocyanate-Induced Occupational Asthma.	Casos y controles	Trabajadores expuestos a TDI	N=258	Sí
Berran Yucesoy	Canada Francia 2012	Genetic Variants in Antioxidant Genes Are Associated With Diisocyanate-Induced Asthma.	Casos y controles	Trabajadores expuestos a HDI, MDI, TDI	N=353	Sí
David I. Bernstein	Canada USA España 2012	(CTNNA3 (α -Catenin) Gene Variants Are Associated With Diisocyanate Asthma: A Replication Study in a Caucasian Worker Population.	Casos y controles	Trabajadores expuestos a HDI, MDI, TDI	N= 410	Sí

La alta complejidad del genotipo del HLA de clase II hace que los estudios sean muy complicados y a veces con resultados contradictorios, sin embargo es conocido el papel de este polimorfismo en la patogénesis del asma, A. Balboni et al.⁽²⁰⁾ confirman que el gen DQB1 *0503 está asociado a susceptibilidad en tanto que el DQB1 * 0501 está asociado a protección, sin embargo ambos genes están asociados a susceptibilidad y que el carácter de protección solo lo proporciona la sustitución por aminoácido Aspártico en la posición 57 en *0503 y de Vallina en * 0501, condición más frecuentemente observada en homocigotos, sugiriendo el rol directo de este residuo en la etiología del asma inducida por tolueno. Otros genes del HLA clase II fueron estudiados por C. E. Mapp et al.⁽⁸⁾. Este estudio muestra una asociación positiva de DQA1 * 0104 y DQB1 * 0503 con la enfermedad y una asociación negativa con DQA1 * 0101 y DQB1 * 0501, lo que sugiere que tanto la DQA1 y DQB1 son los marcadores están implicados en la susceptibilidad y en la protección del asma inducida por TDI (Tabla 4).

La forma predominante de la exposición ocupacional a diisocianatos es a través de la vía inhalatoria, sin embargo la exposición cutánea no deja de ser menos importante así; Thomasen JM et al.⁽¹⁸⁾, observaron que la exposición dérmica se relaciona con una tasa de penetración cutánea individual al Isocianato. Por otro lado Arrandale V et al.⁽¹⁹⁾, observó una asociación estadísticamente significativa entre la absorción cutánea, atopia y síntomas respiratorios. Los compuestos reactivos de isocianatos forman conjugados químicos covalentes mediados por el sistema N acetil transferasa (NAT) por que los genotipos para acetiladores lentos y su combinación (NAT2/NAT1 acetilador lento y GSTM1 nulo, representaban un riesgo mayor de padecer asma inducida por isocianatos, especialmente para tolueno, hecho este que fue observado por Harriet W. y colaboradores⁽¹³⁾. Por otro lado la formación de leucotrienos ha sido implicado como posibles mediadores de la respuesta a histamina responsable también en la patogénesis del asma bronquial, la formación de estos metabolitos dependen en gran medida de la N-acetilación por la GST jugando un papel importante en la modulación susceptibilidad individual a la exposición asociada diisocianato y el riesgo de asma ocupacional (Tabla 5).

Hasta la fecha, se han encontrado variantes alélicas comunes en cuatro de los genes de la Glutación S transferasa (GST), cuando se estudió el polimorfismo genético, el efecto más marcado fue visto con la combinación de los genotipos GSTM1 nulo y GSM3 AA con la falta de anticuerpos IgE específicos y su tardío cambio en las pruebas de provocación, en el estudio de Päivi Piirilä⁽²¹⁾ no se observó asociación estadísticamente significativa entre los genotipos GSTP1 y el riesgo de asma inducida por diisocianatos, por lo que sugieren que el polimorfismo para GST, juegan un papel importante modulando la respuesta a la exposición al diisocianatos. Otros autores como Cristina E.⁽²²⁾ solo observó asociación estadísticamente significativa para el gen GSTP1 * Val105 confiere protección contra el asma inducida por TDI y la hiperreactividad de las vías respiratorias. Esta opinión es apoyada por el hallazgo de que el efecto protector aumenta en proporción a la duración de la exposición a TDI (Tabla 6).

Tabla 4. Asociación del polimorfismo del HLA de clase II, asociado riesgo de AO inducida por isocianatos

Autor	Artículo	Tipo de estudio	Población y muestra	Nivel de Evidencia GRADE	Polimorfismo Genético estudiado	Medidas de asociación	Resultados, discusión y conclusión
A. Balboni Italia 1996	Association between toluene diisocyanate-induced asthma and DQB1 markers: a possible role for aspartic acid at position 57.	Casos y controles	Caucásicos Norte de Italia N=168	B	HLA II BQB1 0503 Asp/Asp57 0501 Val57	p=0.0447 RR: 5,58 pc=0.038 RR: 0,04	La evaluación de los genes HLA de clase II en los casos de asma inducidos por TDI mostró una asociación positiva con HLA-DQB1 * 0503 (susceptibilidad) y una asociación negativa (protección) con los alelos HLADQB1 * 0501, que difieren en el residuo 57 para un solo aminoácido, es decir, aspártico ácido en DQB1 * 0503 y DQB1 * vallina en 0501.
C. E. MAPP Italia 2000	Association between HLA genes and susceptibility to toluene diisocyanate-induced asthma.	Cohorte prospectivo ambidireccional 10 años	Caucásicos Norte de Italia N=195	B	HLA II DQA1 0104 DQB1 0503 Aspartico57* DQA1 0101 Valina57* DQB1 0501	p=0.008 p=0,027 p=NS p=NS	Este estudio muestra una asociación positiva de DQA1 * 0104 y DQB1 * 0503 con la enfermedad y una asociación negativa con DQA1 * 0101 y DQB1 * 0501, lo que sugiere que los marcadores DQA1 y DQB1 están involucrados en la susceptibilidad y en la protección en el asma inducida por el TDI. La mayoría de los sujetos asmáticos eran homocigotos para la presencia de un residuo de ácido aspártico en la posición 57, lo que sugiere un papel directo para este residuo en la etiología de este tipo de asma ocupacional. Así mismo se observó que los sujetos podrían desarrollar asma inducida por isocianatos a partir del 1-2 años de exposición.

Tabla 5. Polimorfismo genético de las N acetil transferasa (NAT) asociado a TDI y combinación de isocianatos

Autor	Artículo	Tipo de estudio	Población y muestra	Nivel de Evidencia GRADE	Polimorfismo Genético estudiado	Medidas de asociación	Resultados, discusión y conclusión
Harriet Wikman Finlandia Francia 2012	N-Acetyltransferase genotypes as modifiers of diisocyanate exposure-associated asthma risk.	Casos y controles	Trabajadores expuestos a HDI, MDI, TDI N= 182	B	NAT1 GSM1 nulo ACETILADORES RAPIDOS Alelos 10/11 ACETILADORES LENTOS Alelos 3/4/14 ^a /15	OR 4.53 (1.76-11.6)	Los genotipos para acetiladores lentos, representaban un riesgo mayor de padecer asma inducida por isocianatos, especialmente para tolueno, siendo el riesgo menor cuando los trabajadores son expuestos a las formas poliméricas de isocianatos TDI, MDI, HDI. La vía NAT también podría afectar la formación de haptenos inmunológicos a partir de isocianatos. La formación de haptenos se vería favorecida en acetiladores lentos que en acetiladores rápidos.
					TDI TDI/MDI/HDI NAT2	OR 7.7 (1.18-51.6) OR 2.54 (1.32-4.91)	
					GSM1 nulo COMBINACIÓN	OR 3.12 (1.11-8.78)	
					NAT1/NAT2 AC. LENTOS	OR 4.20 (1.51- 11.6)	
					GSM1 nulo/NAT1 MDI	OR: 7.58 (1.42-40.3)	
					GSM1 nulo/NAT1 TODO	OR: 4.53 (1.76-11.6)	
					GSM1 nulo/NAT2 MDI	OR:7.34 (1.33-40.4)	
					GSM1 nulo/NAT2 TODO	OR:3.12 (1.11-8.78)	

Tabla 6. Asociación de genotipos GST y la combinación de los genotipos GSTM1 nulo y GSTM3 AA

Autor	Artículo	Tipo de estudio	Población y muestra	Nivel de Evidencia GRADE	Polimorfismo Genético estudiado	Medidas de asociación	Resultados, discusión y conclusión
PaËivi Piiirilac Finlandia 2001	Glutathione S-transferase genotypes and allergic responses to diisocyanate exposure.	Casos y controles	Trabajadores expuestos a HDI, MDI, TDI N=182	B	Genes de la Glutatión S transferasa GSTM1 Nulo GSTM3 AA COMBINACION GSTM1-GSTM3	OR 1.89 (1.01±3.52) OR 3.75 (1.26-11.2) OR 11.0 (2.19-55.3)	Asociación de la combinación GSTM1-GSTM3, Observándose menores niveles de IgE específica-diisocianato, pero mayor sintomatología clínica. Lo que podría sugerir que los diisocianatos pueden reaccionar con el Glutatión S transferasa para formar conjugados, los cuales se excretan como tal o forman haptenos los cuales disminuyen cuando la cantidad de conjugados de GST-diisocianato es reducida debido al deterioro de la actividad de la enzima GST, traduciéndose en una actividad moduladora para la formación de IgE específica.
Cristina E. Italia 2002	Glutathione S-transferase GSTP1 is a susceptibility gene for occupational asthma induced by isocyanates.	Casos y controles	Trabajadores expuestos a TDI N=131	B	Genes de la Glutatión S transferasa Homocigotos Valina GSTP1 Ala114/Ala114 AHR negative AHR Positive Asthma negative Asthma positive	P =.033 P= 0,2 OR 0.23 (0.05-1.13)	Estos datos sugieren que la homocigosidad para la Alelo GSTP1 * Val105 confiere protección contra el asma inducida por TDI- y la hiperreactividad de las vías respiratorias. Esta opinión es apoyada por el hallazgo de que el efecto protector aumenta en proporción a la duración de la exposición a TDI.

Tabla 7. Variantes genéticas de la GST, manganeso superóxido dismutasa (SOD2), Hidrolasa microsomal (EPHX)

Autor	Artículo	Tipo de estudio	Población y muestra	Nivel de Evidencia GRADE	Polimorfismo Genético estudiado	Medidas de asociación	Resultados, discusión y conclusión
Berran Yuce soy Canadá Francia 2012	Genetic Variants in Antioxidant Genes Are Associated With Diisocyanate-Induced Asthma.	Casos y controles	Trabajadores expuestos a HDI, MDI, TDI N=353	B	Glutación S-transferasa SOD rs4880 GSTP1 (rs762803) GSTMI*EPHX1 (rs2854450) EPHX1 (rs2740168)*EPHX1 (rs1051741) EPHX1 (rs1051741) EPHX1 (rs2740171)	P= 0.004 OR= 2.70 (1.31, 28.4) P= 0.021 OR= 6.10 (1.31-28.4) P=0.002 OR= 7.34 (2.04, 26.5) P=0.045 OR=8,55 (1.05, 69.9) P=0.019 OR=10.36 (1.47, 72.96) P=0.002 OR=6.22 (1.95, 19.82)	Este estudio demuestra una asociación estadísticamente significativa entre los genes estudiados asociados a asma inducida por isocianatos, en ambos análisis; univariantes y multivariantes. Tomados en conjunto, los resultados de este estudio se observa que las variables son significativas, apoyando la hipótesis de que la variabilidad genética dentro de antioxidantes contribuye con los sistemas de defensa a la patogénesis de esta enfermedad.

Así mismo el estudio de las variantes genómicas realizado por Berran Yucesoy et al.⁽²³⁾ encuentra asociación significativa entre el estrés oxidativo crónico de las vías aéreas y los alelos SOD rs4880 y las variantes EPHX1, GSTP1 asociadas a asma inducida por isocianatos. Por otro lado el enzima glutatión S hidroxilasa es una de las mayores defensas antioxidante en la interface aire-pulmón y es usada esencialmente como cofactor del glutatión S Transferasa en la conjugación de sustancias hidrofílicas, el gen más estudiado es el GSTP1 Val105, el cual está fuertemente expresado en la GST en el epitelio respiratorio y cuya variante ha sido reportada como protectora del riesgo de asma (Tabla 7).

La mayoría de los autores coinciden en que las moléculas del HLA clase I son altamente polimórficas y por lo tanto, existen posibles genes candidatos de influir en el desarrollo de una respuesta inmunológica específica, esa situación y el pequeño tamaño de las muestras analizadas dificulta el estudio de este polimorfismo, B. Begh⁽⁹⁾, observó una falta de asociación entre esta y la presentación fenotípica de la enfermedad. El FNT α A-308G es una potente citoquina involucrada en el procesos inflamatorio de las vías aéreas en asmáticos, siendo posible que esta asociación negativa podría resultar de un error de tipo II, requiriéndose estudios con mayores poblaciones (Tabla 8).

El medio más eficaz de detectar una interacción gen-medioambiente es medir tanto el genotipo como el factor de riesgo medioambiental, este principio es fundamental para comprender una relación epidemiológica, así D. Bernstein⁽²⁴⁾ observó que Las citocinas, IL-4 e IL -13, desempeñan un papel clave en las células B y un cambio en las IgE y se cree que puede determinar al menos parcialmente la expresión de la inflamación de las vías respiratorias y enfermedades alérgicas. La IL-4 puede al menos tener un papel importante en el fenotipo de asma crónica asociada a isocianatos (Tabla 8).

Jeong-Hee Choi et al.⁽¹⁰⁾ sugieren que la historia natural del asma por isocianatos se asemeja a la hipersensibilidad de tipo I responsable del asma alérgica, los anticuerpos del tipo IgE específica no fueron detectados en la mayoría de los sujetos con asma inducida por isocianatos, esto podría deberse al pobre entendimiento de los antígenos de isocianatos y sus proteínas transportadoras, observación también sugerida por Päivi Piirilä et al.⁽²¹⁾ Este hallazgo también fue confirmado por B. Begh⁽⁹⁾, lo que presupone que los alelos y haplotipos de HLA de clase I, no se asocian con asma inducida por toluenos. Sin embargo también se estudiaron los alelos DQB1*0402 del HLA, tal vez más susceptible de sensibilización IgE específica contra conjugados de TDI-albumina, los cuales podrían contribuir al menos en parte el desarrollo de esta enfermedad. En otro orden también se analizó el polimorfismo HLA de clase II observándose una fuerte asociación entre los haplotipos DRB1*1501, DQB1*0602, DPB1*0501 los cuales puede ser considerados como marcadores genéticos para el desarrollo de asma inducida por TDI. Varios Alelos HLA mejoran la sensibilización IgE específica en sujetos expuestos. Por lo tanto, los polimorfismos del gen HLA puede contribuir a la patogénesis del asma inducida por tolueno (Tabla 8).

Las Interacciones gen-gen son de importancia relevante. Hay que tomar en cuenta lo complejo del metabolismo de isocianatos, así como la respuesta del sistema inmune, el carácter poligénico de la enfermedad y la variabilidad de la exposición ambiental. Karin Broberg⁽²⁵⁾, realizó un análisis de conexión gen-gen y alelo compartido al efecto de los síntomas de vías respiratorias; (ojos, sibilancias, tos seca y con moco), de los sujetos expuestos al TDI así como las personas no expuestas. El genotipo CCL5 parece tener un alto riesgo de síntomas asociado a sibilancias y tos con moco, siendo este riesgo tres veces mayor con la asociación de CCL5 y la exposición a TDI. Las interacciones gen-gen en este estudio consideraron al complejo metabolismo del isocianato así como su respuesta inmune, los análisis de combinación gen-gen no mostraron evidencia de su efecto aditivo, solo con excepción de la combinación GSTM1 y GSTP1 para tos con moco en los trabajadores no expuestos (Tabla 9).

Las variantes genéticas de las CTNNA3 (α -Catenina), gen que se encuentra localizado en el cromosoma 10q21.3, los cuales están involucrados en la formación de estrechas adherencias intercelulares. En el análisis de D. Bernstein⁽²⁶⁾ respecto a CTNNA3 (α T catenina) encontró nucleótidos polimórficos (rs10762058, rs7088181, rs1786929, and rs4378283) asociados a asma ocupacional inducida por isocianatos, lo que sugiere que los polimorfismos genéticos de CTNNA3 pueden conferir un riesgo de asma inducida por TDI-aumentando el daño epitelial e inflamación de las vías respiratorias (Tabla 10).

Tabla 8. Relación polimórfica de HLA clase I, IL4, IL5 y TNF- α A

Autor	Artículo	Tipo de estudio	Población y muestra	Nivel de Evidencia GRADE	Polimorfismo Genético estudiado	Medidas de asociación	Resultados, discusión y conclusión
B. Begh Italia 2004	Lack of association of HLA class I genes and TNF α -308 polymorphism in toluene diisocyanate-induced asthma.	Casos y controles	Trabajadores expuestos a TDI N=192	B	HLA I A (alelos) B (alelos) C (alelos) TNF- α A	p=0,03 pCc= 0,05 p= >0,05	Este estudio no muestra una asociación significativa entre los genes HLA de clase I y el polimorfismo de TNF- α -308G con el riesgo de asma inducida por el TDI. La falta de asociación entre los genes HLA de clase I y asma inducida por TDI-puede explicarse por el pequeño número de sujetos estudiado. Es posible que la asociación negativa con el genotipo TNF- α 308 G pueda resultar de un error de tipo II.
David I. Bernstein Canadá Usa España 2006	Diisocyanate asthma and gene-environment interactions with <i>IL4RA</i> , <i>CD14</i> , and <i>IL-13</i> genes.	Casos y controles	Trabajadores expuestos a isocianatos N=137	B	<i>IL4RA</i> (150V) II <i>IL-13</i> (R110Q) RR <i>CD14</i> (C159T) CT TODOS LOS GENES	OR: 3.29 (1.33– 8.14) OR: 4.19 (1.35–12.68) OR: 5.2 (1.82–14.88) OR: 6.4 (1.57–26.12)	En conclusión, nuestros datos demuestran claramente que las combinaciones de <i>IL4RA</i> , polimorfismos de <i>IL-13</i> , y <i>CD14</i> pueden representar marcadores genéticos de susceptibilidad de asma inducida por diisocianatos especialmente por HDI.

Autor	Artículo	Tipo de estudio	Población y muestra	Nivel de Evidencia GRADE	Polimorfismo Genético estudiado	Medidas de asociación	Resultados, discusión y conclusión
Jeong-Hee Cho 2009	The HLA DRB1 * 1501-DQB1 * 0602-DPB1 * 0501 Haplotype Is a Risk Factor for Toluene Diisocyanate-Induced Occupational Asthma.	Casos y controles		B	HLA C Cw*0303 BQB1 Cw*0602 HLA DRB1*1501	p=0,005 OR 2.71 (1.37-5.35) p=0,028 OR 0.46 (0.22-0.92) P=0,008 OR 2.58(1.29-5.19) p=0,06 OR 2.81 (1.36-5.79)	El HLA haplotipos DRB1 * 1501 -DQB1 * 0602-DPB1 * 0501 puede ser considerados como marcadores genéticos para el desarrollo de asma inducida por TDI en coreanos. Varios Alelos HLA mejoran la sensibilización IgE específica en sujetos expuestos como se indica.
					COMBINACIÓN		
					DRB1*1501-DQB1*0602-DPB1*0501	p=<0,001 OR 7.23(2.32-22.51)	
					DRB1*1501-DQB1*0602	p=0,006 OR 2.81(1.36-5.79)	
					DRB1*1501-DPB1*0501	p=0,001 OR: 7.8 (2.52-24.13)	
					DQB1*0602-DPB1*0501	p=<0,001 OR 7.23 (2.32-22.51)	
					ASOCIACIÓN ALELO		
					IgE / Albumina-Tolueno		
					A*0206	p=0.018 OR 2.39 (1.16-4.93)	
					A*0206*Cw0102	p=0.011 OR 5.18 (1.45-18.44)	
					DRB1*0802	p=0.027 OR 3.22 (1.14-9.05)	
					DQB1*0402	p=0.006 OR 4.55 (1.54-13.44)	

Tabla 9. Variabilidad de la penetrancia fenotípica del asma inducida por isocianatos, relacionada con los genotipos CYP1A1, CCL5, TNT α 308, GSTM1 Nulo GSTP1*105 y CCL5-403

Autor	Artículo	Tipo de estudio	Población y muestra	Nivel de Evidencia GRADE	Polimorfismo Genético estudiado	Medidas de asociación	Resultados, discusión y conclusión
Karin Broberg Suecia 2008	Influence of genetic factors on toluene diisocyanate-related symptoms: evidence from a cross-sectional study.	Casos y controles	Trabajadores expuestos a TDI N=246	B	RESPIRATORIO SIBILANCIAS CYP1A1*2B CCL5-403 Exp GA+AA TNT α 308	OR:14 (1.5-130) OR 3.1 (1.3-7.1) $p=0,043$ OR 0.37(0.14-0.99)	Mediante el estudio de los sujetos expuestos al TDI así como las personas no expuestas, las interacciones específicas de genes-TDI se indicaron para los síntomas de vías respiratorias. El hallazgo de que ciertos genotipos modificaron el efecto de los síntomas, sugiere que estos síntomas están asociados entre sí y tienen mecanismos comunes.
					TOS SECA HLADQB1*05 Exp TNF-308 Exp	OR 2.7 (1.2-6.3) $p=0,023$ OR 0.43(0.66-7.3)	
					TOS CON MOCO GSTM1 Exp. Nulo GSTP1*105 CCL5-403	OR 3.5 (1.3-9.4) OR 3.0 (1.1-8.0) OR 2.9 (1.3-6.6)	

Tabla 10. Influencia de polimorfismo genético de las CTNNA3 (α-Catenina), relacionados con daño tisular y asma inducida por TDI

Autor	Artículo	Tipo de estudio	Población y muestra	Nivel de Evidencia GRADE	Polimorfismo Genético estudiado	Medidas de asociación	Resultados, discusión y conclusión
David I. Bernstein Canada USA España 2012	CTNNA3 (α-Catenin) Gene Variants Are Associated With Diisocyanate Asthma: A Replication Study in a Caucasian Worker Population	Casos y controles	Trabajadores expuestos a HDI, MDI, TDI N= 410	B	CTNNA3 (alpha-T catenina) (SNPs) rs7088181 rs10762058	p=0.01 OR 9.05 (1.69/48.54) p=0.008 OR 6.82 (1.65, 28.24)	Se observó una relación estadísticamente significativa con CTNNA3 rs7088181 y rs10762058 SNPs (pero no rs4378283 y rs1786929) los cuales se asociaron significativamente con asma inducida por isocianatos en trabajadores, en comparación con los sujetos asintomáticos expuestos. Estos hallazgos sugieren que una determinada genética podría reducir la expresión de alfa-T-catenina, la cual podría influir la adhesión celular en las vías respiratorias y puede desempeñar un papel en la patogénesis del asma inducida por isocianatos.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Pocas han sido las líneas de investigación abiertas para el asma ocupacional inducida por isocianato, se observó que el mayor número de artículos fueron publicados entre los años 2004 al 2013, lo que parece indicar un mayor interés del estudio de la predisposición genética asociada al desarrollo de enfermedades. También hay que tomar en cuenta que el desarrollo de las tecnologías biomédicas para la detección de polimorfismos de nucleótidos se ha perfeccionado en los últimos años.

El asma bronquial ocupacional inducida por isocianatos es una enfermedad multifactorial y al parecer genéticamente heterogénea. Por los resultados encontrados, esta enfermedad involucra una diversidad de genes localizados en diferentes cromosomas, así como también sus alelos y la sustitución de nucleótidos, la condición de homocigoto y heterocigoto, lo cual determinaría la penetrancia fenotípica de la enfermedad. Por otro lado hay que tomar en cuenta los factores medioambientales que influyen en la expresión de la enfermedad, como el tiempo y la intensidad de la exposición a isocianatos en el lugar de trabajo.

Las Interacciones gen-gen son de importancia relevante. Hay que tomar en cuenta lo complejo del metabolismo de isocianatos, así como la respuesta del sistema inmune, el carácter poligénico de la enfermedad y la variabilidad de la exposición ambiental. El hallazgo de que ciertos genotipos modifican el efecto de los síntomas, sugiere que estos están asociados entre sí y tienen mecanismos comunes. Se observó que los niveles circulantes bajos TNF-308G y -863A pueden estar relacionados con los síntomas de la población expuesta a TDI. Se observó en un incremento del riesgo de asma para los portadores del gen HLA II-DQB1*0503Asp57, hecho coincidente con los estudios realizados por A. Balboni⁽⁷⁾ y C.E. Mapp et al.⁽⁸⁾ podría hipotéticamente contribuir con la formación de potentes metabolitos reactivos por la Oxiacetilación en las vías aéreas lo que incrementaría el riesgo individual de síntomas asociados a TDI.

La presencia de inflamación en las vías respiratorias es una importante característica bioquímica de asma. El estrés oxidativo, con la formación de radicales libres de oxígeno, es un componente clave en la inflamación, sugiriendo que las GST polimórficas, especialmente la clase mu, juegan un papel importante en la modulación de la respuesta del individuo a la exposición ocupacional a los diisocianatos, hecho que fue observado por Päivi Piirilä⁽²¹⁾. El análisis de anticuerpos IgE específico solo se observó en 10-30% de los casos lo que sugiere que otros mecanismos inmunológicos o no inmunológicos están implicados en la etiología de esta enfermedad.

El riesgo de desarrollar asma aumenta con el tiempo de exposición, pero el curso temporal sigue un patrón de una curva epidémica, con un período promedio de 1-2 años, compatible con el desarrollo de sensibilización y asma en una población susceptible. Sin embargo, el período latente entre el comienzo de exposición y el comienzo de los síntomas es muy variable, Cristina E et. al⁽²²⁾, estudiaron el gen GSTP1*Val105 sugiriendo que el mismo confiere protección contra el asma inducida por TDI, siendo un protector de la enfermedad o al menos actuaría como un modulador, por lo que algunos sujetos desarrollan asma después de varios años de exposición y explicaría en parte el por qué algunos sujetos expuestos desarrollan asma y otro no.

El papel fuerte de los NAT, observado por Harriet W. y colaboradores⁽¹³⁾, podría deberse a la formación de haptenos inmunológicos provenientes del isocianato, siendo esta formación más favorable en acetiladores lentos que en acetiladores rápidos, estos resultados sugieren que, además de GST, NAT juegan un papel importante en la modulación de la susceptibilidad individual de asma inducida a la exposición diisocianato.

Las asociaciones del HLA no siempre proporcionan evidencias claras de una respuesta inmunológica específica en el asma causada por sensibilizadores de bajo peso molecular. El estudio de B. Begh⁽⁹⁾ demostró que el polimorfismo FNT α A-308G no juega el mayor rol en la enfermedad.

El gen más estudiado es el GSTP1 Val105, el cual está fuertemente expresado en la GST en el epitelio respiratorio y cuya variante ha sido reportada como protectora del riesgo de asma; Berran Yucesoy et al.⁽²³⁾, sin embargo este estudio es inconsistente cuando se trata de DA, a diferencia de las observaciones del estudio de Cristina E.⁽²²⁾ quien si encuentra asociación de protección y modulador del asma asociado con isocianatos.

La reducción genéticamente determinada de la expresión de las α T catenina y su influencia a nivel de las adhesiones celulares en las vías aéreas podrían desempeñar un papel en la patogénesis de esta enfermedad ocupacional. Se necesitarán más estudios para aclarar el mecanismo exacto por el cual CTNNA3 contribuye al asma inducida por TDI⁽²⁶⁾. Otro hallazgo de D. Bernstein⁽²⁴⁾ sugiere que la IL-4 e IL-5 se expresan en el tejido bronquial a las 48 horas después de la provocación por inhalación de isocianato, sólo la IL-5 persiste en pacientes con asma crónica después de la eliminación de TDI desde el lugar de trabajo. Concluyendo que los datos demuestran claramente que las combinaciones de IL4RA, polimorfismos de IL-13, y CD14 pueden representar marcadores genéticos de susceptibilidad de asma inducida por diisocianatos especialmente por HDI.

El medio más eficaz de detectar una interacción gen-medioambiente es medir tanto el genotipo como el factor de riesgo medioambiental, este principio es fundamental para comprender una relación epidemiológica. El fenotipo representa una interacción genotipo medioambiente, pues solo habrá enfermedad si existe exposición y el fenotipo no se expresa si no está genéticamente determinado (susceptibilidad). Existe además el problema de la penetrancia incompleta, es decir que un individuo posee un polimorfismo predisponente y no desarrollar la enfermedad, en contraposición de aquel que no lo posee y si la desarrolla si la exposición es lo suficientemente intensa (fenocopia). La susceptibilidad genética puede influir en la enfermedad de diferentes formas. Primero, en el propio riesgo de enfermedad; segundo, puede aumentar por la exposición medioambiental al isocianato, y tercero, el factor de riesgo puede aumentar el efecto genético⁽¹²⁾.

La genética tiene una influencia significativa en el asma ocupacional inducida por isocianatos, pero el "peso" de la susceptibilidad genética y de la interacción gen-medioambiente aún no se han esclarecido del todo. Para comprender completamente la genética de esta enfermedad compleja, es esencial establecer un equipo multidisciplinario a fin de identificar las rutas metabólicas y definir el genotipo preciso de la enfermedad. Una vez entendidos los mecanismos y cómo el polimorfismo genético interactúa con los factores medioambientales, se debe identificar a los sujetos con predisposición a desarrollar asma ocupacional u otras enfermedades alérgicas. Estas cuestiones permanecen abiertas, ya que, hasta el presente, la búsqueda de genes en el asma y las alergias aún continúa, ya que mucha de la información aun es fragmentaria.

El enfoque epidemiológico hace posible evaluar modelos para investigar la relación entre susceptibilidad genética y factores de riesgo medioambientales. Comprender las relaciones entre genes y medioambiente de trabajo tiene implicaciones en la sociedad y la salud de los trabajadores, dado que algunos factores del medioambiente y del lugar de trabajo que tienen influencia en el riesgo genético pueden modificarse.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Dr. Jerónimo Maqueda B. la revisión del presente documento. También reconocen al Instituto de Salud Carlos III. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene del Trabajo. Madrid. España.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Flaviis MI de. Asma ocupacional por exposición a isocianatos, mezclados con otras sustancias y factores asociados. [Tesis doctoral]. Universidad Centro Occidental Lisandro Alvarado. Venezuela, Barquisimeto. 2008.
2. Orriols, R, Drobnic, ME, Muñoz, X. et al. Asma ocupacional por isocianatos: estudio de 21 pacientes. *Med Clin (Barc)*.1999; (113):659-662.

3. Ministerio de Empleo y Seguridad Social de España [sede web]. [actualizado 15 de Diciembre 2013] CEPROSS; [1 pantalla]. Disponible en: Internet_1/Estadística/Est/Observatorio_de_las_Enfermedades_Profesionales/cepross2k11/Partes_comunicados/index.htm
4. Cocker J, Biological monitoring for isocyanates. *Ann Occup Hyg.* 2011; 55 (2):127-31.
5. Shams KA, Boldú J, Tiberio G, et al. Registro de enfermedades respiratorias de origen laboral en Navarra. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2005; 28 (1): 135-143.
6. Ministerio de Seguridad y Empleo. Catálogo de publicaciones del INSHT. Límites de exposición profesional para agentes químicos en España 2013. Disponible en: <http://www.insht.es/catalogopublicaciones/>. ISBN: 078-84-7425-808-0.
7. Balboni A, Baricordi OR, Fabbri LM, Gandini E, Ciaccia A, Mapp CE. Association between toluene diisocyanate-induced asthma and DQB1 markers: a possible role for aspartic acid at position 57. *Eur Respir J*, 1996, 9:207-210.
8. Mapp C E, Begheá B, Balboni A, Zamorani G, et. al. Association between HLA genes and susceptibility to toluene diisocyanate-induced asthma. *Clinical and Experimental Allergy.* 2000; 30: 651-656.
9. Begh B, Padoan M, Moss, CT, Barton SJ, et. al. Lack of association of HLA class I genes and TNF a-308 polymorphism in toluene diisocyanate-induced asthma. *Allergy.* 2004; 59 61-64.
10. Choi JH, Lee KW, Kim CW, Park CS, Lee HY, Hur GY, et. al. The HLA DRB1*1501-DQB1* 0602-DPB1*0501 Haplotype Is a Risk Factor for Toluene Diisocyanate-Induced Occupational Asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 150:156-163
11. Valentino M, Rapisarda V. Evoluzione dell'asma da isocianati in rapporto alla cessazione dell'esposizione: studio longitudinale su 50 soggetti. *Clinica di Medicina del Lavoro, Università di Ancona - Polo Didattico Torrette. G Ital Med Lav Erg.* 2002; 24 (1) 26-31.
12. C.E. Mapp. O.Vandenplas y J.-L. Malo. El papel de los factores genéticos en el asma ocupacional. SERIE "CONTROVERSIAS EN EL ASMA OCUPACIONAL". *Eur Respir J (edición española).* 2004; 5 (1): 29-35.
13. Harriet W, Piirilä P, Christina, Ritva L, et. al. N-Acetyltransferase genotypes as modifiers of diisocyanate exposure-associated asthma risk. *Pharmacogenetics.* 2002; 12: 227-233.
14. Karimi A, Shokouhi Shoormasti R, Miri S, et al. Asthma Symptoms and Specific IgE Levels among Toluene Diisocyanate (TDI) Exposed Workers in Tehran, Iran. *Iran J Public Health.* 2013 1; 42 (4):397-401.
15. Flack SL, Fent KW, Trelles Gaines LG, Thomasen JM, et. al. Quantitative plasma biomarker analysis in HDI exposure assessment. *Ann Occup Hyg.* 2010 Jan. 54 (1):41-54.
16. Sabbioni G, Gu Q, Vanimireddy LR. Determination of isocyanate specific albumin-adducts in workers exposed to toluene diisocyanates. *Epub* 2012 Jan;17 (2):150-9.
17. Kakooei H, Shahtaheri SJ, Karbasi HA. Evaluation of workers' exposure to methylene diphenyl diisocyanate (MDI) in an automobile manufacturing company, Iran. *Int J Occup Saf Ergon.* 2006; 12 (4):443-9.
18. Thomasen JM, Nylander-French LA. Penetration patterns of monomeric and polymeric 1,6-hexamethylene diisocyanate monomer in human skin. *J Environ Monit.* 2012 Feb. 14 (3):951-60.
19. Arrandale V, Meijster T, Pronk A, Doekes G, et. al. Skin symptoms in bakery and auto body shop workers: associations with exposure and respiratory symptoms. *Int Arch Occup Environ Health.* 2013 Feb; 86 (2):167-75.
20. Balboni A, Baricordi OR, Fabbri LM, Gandini E, Ciaccia A, Mapp CE. Association between toluene diisocyanate-induced asthma and DQB1 markers: a possible role for aspartic acid at position 57. *Eur Respir J*, 1996, 9:207-210.
21. Piirilä P, Wikmanb H, Luukkonen R, Kääriä K, Rosenbergb C, Nordmana H. Glutathione S-transferase genotypes and allergic responses to diisocyanate exposure. *Pharmacogenetics* 2001; 11:437-445
22. Mapp CE, Fryer AA, De Marzo N, Pozzato V, Padoan M, Boschetto P, et.al. Glutathione S-transferase GSTP1 is a susceptibility gene for occupational asthma induced by isocyanates. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:867-72
23. Yucesoy B, Victor J Johnson, Lummus Z.I, Kissling G.E, et. al. Genetic Variants in Antioxidant Genes Are Associated With Diisocyanate-Induced Asthma. *Toxicological sciences.* 2012; 129 (1):166-173.
24. David I. Bernstein, Ning W, Campo P, Ranajit C et. al Diisocyanate asthma and gene-environment interactions with *IL4RA*, *CD-14*, and *IL-13* genes. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97: 800-806.
25. Broberg K, Tinnerberg H, Axmon A, Warholm M, Rannug A, Littorin M. Influence of genetic factors on toluene diisocyanate-related symptoms: evidence from a cross-sectional study *Environ Health.* 2008; 7: 15.
26. Bernstein D I, Kashon M, Lummus Z L, Johnson VJ, Fluharty K, Gautrin D, et.al. CTNNA3 (α -Catenin) Gene Variants Are Associated With Diisocyanate Asthma: A Replication Study in a Caucasian Worker Population. *Toxicological Sciences* 2013;131(1): 242-246.

27. Creely KS, Hughson GW, Cocker J, Jones K. Assessing isocyanate exposures in polyurethane industry sectors using biological and air monitoring methods. Institute of Occupational Medicine. *Ann Occup Hyg.* 2006. 50 (6):609-21.
28. Martínez GC, Rego FG. Enfermedades respiratorias de origen ocupacional. *Arch Bronconeumol.* 2000; 36 (11):631-44.
29. Lemons AR, Bledsoe TA, Siegel PD, Beezhold DH, Green BJ. Development of sandwich ELISAs for the detection of aromatic diisocyanate adducts. *J Immunol Methods.* 2013 Nov; 39 (1-2): 66-70.
30. Pearson RL, Logan PW, Kore AM, Strom CM, Brosseau LM, et. Al. Isocyanate exposure assessment combining industrial hygiene methods with biomonitoring for end users of orthopedic casting products. *Ann Occup Hyg.* 2013; 57 (6):758-65.
31. Tinnerberg H, Broberg K, Lindh CH, Jönsson BA. Biomarkers of exposure in Monday morning urine samples as a long-term measure of exposure to aromatic diisocyanates. *Int Arch Occup Environ Health.* 2013
32. Schroeter JD, Kimbell JS, Asgharian B, Tewksbury EW, et. al. Inhalation dosimetry of hexamethylene diisocyanate vapor in the rat and human respiratory tracts. *Inhal Toxicol.* 2013 Feb; 25 (3):168-77.
33. Jones K, Cocker J, Piney M. Isocyanate exposure control in motor vehicle paint spraying: evidence from biological monitoring. *Ann Occup Hyg.* 2013 Mar; 57 (2):200-9.
34. Wisnewski AV, Redlich CA. Recent developments in diisocyanate asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2001 Apr; 1 (2):169-75.
35. Bello D, Woskie SR, Streicher RP, Liu Y, Stowe MH, Eisen EA, et. al. Polyisocyanates in occupational environments: a critical review of exposure limits and metrics. *Am J Ind Med.* 2004 Nov; 46 (5):480-91.
36. Nakashima K, Takeshita T, Morimoto K. Diagnosis and prevention of diseases induced by isocyanate. *Environ Health Prev Med.* 2002 May; 7 (2):40-6.
37. Sabbioni G, Dongari N, Kumar A. Determination of a new biomarker in subjects exposed to 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate. *Biomarkers.* 2010 Sep; 15 (6):508-15.
38. Tarlo SM, Liss GM. Prevention of occupational asthma--practical implications for occupational physicians. *Occup Med (Lond).* 2005 Dec; (8):588-94.
39. Berode M, Jost M, Ruegger M, Savolainen H. Host factors in occupational diisocyanate asthma: a Swiss longitudinal study. *Int Arch Occup Environ Health.* 2005 Mar; 78 (2):158-63.
40. Williams NR, Jones K, Cocker J. Biological monitoring to assess exposure from use of isocyanates in motor vehicle repair. *Occup Environ Med.* 1999 Sep; 56 (9):598-601.
41. C Martínez González, G Rego Fernández. Enfermedades respiratorias de origen ocupacional. *Arch Bronconeumol.* 2000; 11 (36) 631-44.