

UNA GUIA PARA EL MÉDICO DE ATENCIÓN PRIMARIA EN LA EVALUACIÓN DE TRABAJADORES EXPUESTOS A DIISOCIANATOS PARA ASMA OCUPACIONAL

D I Bernstein
Division of Allergy-Immunology
College of Medicine
University of Cincinnati
Cincinnati, Ohio, USA

Issued: December 2017

Number of pages: 26

Copyright International Isocyanate Institute Inc. 2017

Spanish translation of III Report 11686 – “A guide for the primary care physician in evaluating diisocyanate exposed workers for occupational asthma”

III Report

International Isocyanate Institute Inc.

III Scientific Office

Disclaimer

This report is on research sponsored by the International Isocyanate Institute, Inc.

The information, analysis, methods and recommendations herein are presented in good faith, are believed to be accurate and reliable, but may well be incomplete and/or not applicable to all conditions or situations that may be encountered.

Although presented in good faith, no representation, guarantee or warranty is made as to the accuracy, reliability or completeness of this report, or that the application or use of any of the information, analysis, methods and recommendations herein will avoid, reduce or ameliorate hazards, accidents, losses, damages or injury of any kind to persons or property. Readers are therefore cautioned to satisfy themselves as to the applicability and suitability of said information, analysis, methods and recommendations for the purposes intended prior to use.

UNA GUIA PARA EL MÉDICO DE ATENCIÓN PRIMARIA EN LA EVALUACIÓN DE TRABAJADORES EXPUESTOS A DIISOCIANATOS PARA ASMA OCUPACIONAL

David I. Bernstein M.D.
Profesor of Medicina y Salud Ambiental
División de Inmunología y Alergia
Departamento de Medicina Interna
Facultad de Medicina Universidad de Cincinnati
Cincinnati Ohio, USA

Derechos de Autor: Isocyanate Institute Inc. 2017

Descargo de Responsabilidad: Este reporte es sobre investigación patrocinada por el Instituto Internacional de Isocianato, Inc. La información, análisis, métodos y recomendaciones en el mismo se presentan de buena fe, se cree que es exacta y confiable, pero también puede estar incompleta y/o no ser aplicable a todas las condiciones o situaciones que pueden presentarse.

Aunque se presenta de buena fe, no se otorga representación o garantía alguna en cuanto a la exactitud, confiabilidad, o lo completo de este reporte, o que la aplicación o uso de cualesquiera información, análisis, métodos y recomendaciones en el mismo evitarán, reducirán o mejorarán los peligros, accidentes, pérdidas, daños o lesiones de cualquier tipo a personas o la propiedad. Por lo tanto se advierte a los lectores que verifiquen por sí mismos la aplicabilidad y lo adecuado de dicha información, análisis, métodos y recomendaciones para los propósitos previstos, antes de su uso.

Introducción

El asma ocupacional (AO) es una enfermedad caracterizada por una obstrucción variable de las vías respiratorias debido a causas u condiciones atribuibles a un medio ambiente ocupacional particular. Las exposiciones en el trabajo pueden ser la causa de un 16% de todos los nuevos casos de aparición de asma en adultos (Bernstein et al., 2013; Tarlo, 2014). Los diisocianatos, un grupo esencial de compuestos reactivos (vea **Tabla 2**), se usan ampliamente para una variedad de aplicaciones en muchas industrias y son sensibilizadores respiratorios conocidos; y la exposición a estos químicos ha sido una causa común de asma ocupacional (Meyer et al., 1999). A pesar del incremento en su uso, se ha reportado una disminución general en el número total de casos de asma ocupacional relacionada a diisocianatos (AD) durante los últimos 10 años. Se han ofrecido varias explicaciones incluyendo la vigilancia médica, esfuerzos de tutela de producto para minimizar las exposiciones a través del incremento en la ventilación y el uso de equipo de protección personal (Buyantseva et al., 2011). Esta guía puede ayudarle a diagnosticar de manera precisa el asma ocupacional relacionada a diisocianatos, y documentando casos reales.

Se ha aprendido mucho acerca de las características clínicas del AD. Los síntomas asmáticos comienzan después de exposiciones de duración variable que van de semanas a años. Es más probable que el asma clínico mejore o incluso sea curado en trabajadores diagnosticados en forma temprana después de haber iniciado los síntomas, siempre y cuando sean restringidos de exposición posterior a diisocianatos (Bernstein et al., 1993; Tarlo and Liss, 2002). Si el diagnóstico e intervención apropiada (es decir, cese de la exposición a diisocianato) se demora, el asma crónico puede persistir por muchos años después de haber dejado el trabajo. Así, la clave para la prevención de la discapacidad debido a AD es la identificación temprana de casos nuevos.

Para lograr esta meta, se ha diseñado la siguiente Guía para ayudar al médico de asistencia primaria en el diagnóstico del AD. Debido a que este diagnóstico se basa en la medición serial de la función pulmonar durante la exposición activa a diisocianatos, este enfoque sólo es aplicable para trabajadores que pueden permanecer en el trabajo durante la evaluación (Tarlo et al., 2008). No deberá usarse para aquéllos que ya han dejado el lugar de trabajo. Si es posible, la medición de la exposición personal debe ejecutarse de manera concurrente con la evaluación del trabajador usando métodos analíticos confiables. Esto puede permitir la comparación de días en los que hay una exposición a diisocianato documentada con síntomas relacionados al trabajo y cambios en la función pulmonar.

Tabla de Contenido

Introducción	2
Propósito	4
Contexto.....	Error! Bookmark not defined.
Causas de Síntomas en Vías Respiratorias Bajas relacionadas al Trabajo.....	5
Definiciones de Asma Relacionado al Trabajo.....	Error! Bookmark not defined.
Objetivos de esta Guía	8
Algoritmo para el Diagnóstico.....	Error! Bookmark not defined.
Paso 1: Obtenga el Historial Médico y Ocupacional de asma relacionado al trabajo	9
Paso 2: Pruebas por espirometría- Confirme la presencia de asma	10
Paso 3: Monitoreo en el Lugar de Trabajo por Monitoreo en Serie de la Función Pulmonar (Tarlo et al., 2008)	10
Paso 4: Prueba con Metacolina (Pralong et al., 2016)	13
Paso 5: Diagnóstico e Intervención	15
APÉNDICE I: FORMULARIO PARA EVALUACIÓN MÉDICA	18
APÉNDICE II	21
APÉNDICE III.....	22
Referencias.....	25

Propósito

La meta principal de esta Guía es proporcionar orientación clínica para el médico a quien se solicita que evalúe a un trabajador expuesto a diisocianatos que está reportando síntomas en vías respiratorias bajas en el trabajo. En este tipo de escenario el *asma ocupacional* (AO) debido a la sensibilización respiratoria a diisocianatos (asma relacionado a diisocianato o AD) es una de las varias causas potenciales de síntomas en vías respiratorias bajas relacionados con el trabajo. Un historial médico sólo de síntomas en vía respiratorias bajas relacionados al trabajo como tos, disnea, opresión en el pecho, y/o sibilancias tiene insuficiente especificidad para establecer un diagnóstico de AO (Tarlo et al., 2008). Idealmente, el diagnóstico de AD debe ser confirmado de manera objetiva demostrando una función pulmonar reducida asociada con exposición a diisocianato en el trabajo y la mejora al no estar en el trabajo. El principal objetivo de este documento, por lo tanto, es el de servir como un recurso para el médico en la identificación de aquellos trabajadores con un diagnóstico probable de AO, usando herramientas clínicas accesibles. El involucramiento del no-especialista en este proceso permitirá la identificación temprana de AD, una condición asmática potencialmente seria. Si el AD se reconoce temprano en su curso, el cese inmediato de la exposición a diisocianatos es efectivo en la reducción y prevención de futuros síntomas de asma relacionados al trabajo.

Esta Guía para la evaluación de trabajadores con sospecha de AD ha sido diseñada para aquellas situaciones en las que no es posible la consulta con un especialista médico con experiencia en la evaluación de trastornos pulmonares ocupacionales. La observancia de los pasos detallados en este algoritmo paso a paso incrementará en gran medida la probabilidad de un diagnóstico certero. La habilidad de apegarse estrictamente a este protocolo puede depender de los recursos disponibles para la ejecución de pruebas de función pulmonar tanto en el trabajo como en el hogar. La desviación a este protocolo puede dar como resultado un diagnóstico erróneo.

Si la Guía a continuación no tiene éxito para establecer o excluir AD vía el monitoreo de la función pulmonar en el lugar de trabajo, puede considerarse una prueba controlada específica de desafío por inhalación (EDI) (si está disponible) con diisocianatos sobre una base de caso por caso. Aunque no están disponibles en muchos países, los protocolos EDI están bien descritos y se llevan a cabo en forma rutinaria y segura en clínicas especializadas bajo la supervisión de especialistas médicos experimentados (Tarlo, 2015). De manera breve, se genera diisocianato ambiental en una cámara en la cual los niveles de químicos pueden ser controlados y monitoreados. Después de obtener su consentimiento informado, el trabajador es expuesto brevemente a dosis sub-irritantes de diisocianato y se monitorea el VEF₁ (volumen espiratorio forzado en un segundo) por un máximo de 24 horas. Una disminución del VEF₁ de $\geq 20\%$ de la línea base previa al desafío, no observada en un día separado de desafío con placebo, confirma el diagnóstico de AD.

Contexto

Causas de Síntomas en Vías Respiratorias Bajas

El diagnóstico certero de AD se facilita grandemente por el entendimiento de que, además del asma, hay varias causas de síntomas de las vías respiratorias bajas relacionadas así como no relacionadas con el trabajo, que es necesario considerar. Al evaluar al trabajador con sospecha de AD, se debe estar consciente de una variedad de otras causas potenciales de síntomas en las vías respiratorias bajas relacionados al trabajo que pueden no ser atribuibles al asma. La tos y síntomas de las vías respiratorias bajas comúnmente son desencadenados por irritantes no específicos en el trabajo en: fumadores activos; personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); y trabajadores con alergias pre-existentes a pólenes estacionales o alérgenos en el aire inhalantes en interiores (p.ej. proteínas animales, ácaros del polvo doméstico). Los trabajadores con rinitis alérgica estacional, por ejemplo, a menudo tienen vías respiratorias “agitadas” o hiper-reativas durante las estaciones pico de polen y, durante este tiempo, tienen mayor probabilidad de desarrollar síntomas de las vías respiratorias bajas (tos o sibilancias) desencadenados por irritantes no específicos en el trabajo o factores físicos (p.ej. aire frío, polvo molesto, humos, etc.). El drenado post-nasal crónico causado por trastornos de las vías respiratorias altas tales como rinitis alérgica o no alérgica es la fuente más común para tos crónica. Finalmente, cualquier paciente con síntomas crónicos no explicables en las vías respiratorias bajas debe recibir también una evaluación médica y procedimientos de imagen torácica para excluir trastornos cardiopulmonares subyacentes (p.ej., falla cardíaca, tumor pulmonar).

Definiciones de Asma Relacionado al Trabajo (ART)

Al usar esta Guía es útil estar familiarizado con las siguientes definiciones de diversas condiciones de asma relacionado al trabajo (Bernstein et al., 2006):

Asma relacionado al trabajo es un término general no específico usado para describir síntomas asmáticos cuyo incremento se identifica por exposición durante o después del trabajo, que usualmente mejoran después de marcharse. El asma relacionado al trabajo abarca: 1) condiciones de asma pre-existentes que se acentúan en el trabajo, a las que se hace referencia como **Asma agravado por el Trabajo o AAT** y; 2) *de novo* **Asma Ocupacional** causado por exposiciones al ambiente exclusivas del medio ambiente de trabajo tales como sensibilizadores respiratorios químicos (diisocianatos así como otros químicos) o niveles elevados de irritantes respiratorios que pueden resultar en Asma Ocupacional Inducida por Irritantes (al que también se hace referencia como Síndrome de Hiperreactividad Bronquial o SHB). Los criterios de diagnóstico para RADS incluyen: 1) exposición aguda de alto nivel a un irritante respiratorio; 2) aparición de síntomas en las vías respiratorias bajas dentro de las 24 horas después de la exposición al irritante; y 3) una prueba con metacolina positiva demostrando hiper-sensibilidad de las vías respiratorias (Brooks et al., 1985). Este esquema de clasificación se ilustra en la **Figura 1**.

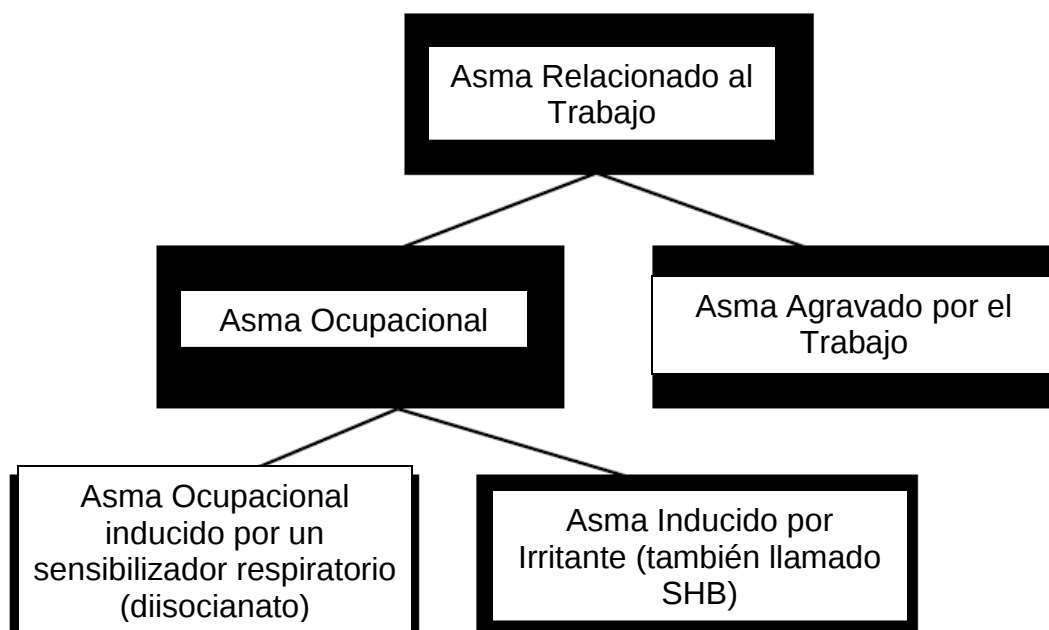


Figura 1. Esquema de clasificación de asma relacionado al trabajo

Asma agravado por el Trabajo (AAT) es el empeoramiento de asma pre-existente debido a factores desencadenantes en el trabajo tales como un irritante no específico (humo ambiental de tabaco, irritantes químicos, etc.) o estímulos físicos (p.ej. ejercicio o aire frío). AAT puede manifestarse por un incremento en la frecuencia o severidad de los síntomas de asma o en la reducción del control de síntomas asmáticos estando en el trabajo, a menudo requiriendo un incremento en el uso de broncodilatadores para rescate (p.ej. albuterol inhalado) (Tarlo et al., 2008). Ejemplos clínicos comunes son los pacientes con asma alérgico de mucho tiempo, causado por exposición al aire libre a polen estacional, cuyos síntomas de asma coincidentemente son desencadenados en el trabajo por esfuerzo o exposición a irritantes en el lugar de trabajo. AAT a menudo puede ser prevenido evitando factores desencadenantes en el lugar de trabajo o ajustando la medicación para asma, y puede no requerir una reubicación o cambio de trabajo.

Asma ocupacional puede definirse como asma causado por alguna exposición específica al lugar de trabajo (Bernstein et al., 2006). Esta definición amplia abarca: 1) **AO causada por sensibilización respiratoria** a un alérgeno en el lugar de trabajo (p.ej. látex de hule natural) o un químico (metileno difenil diisocianato o MDI) caracterizado por un periodo de exposición anterior asintomático (es decir, periodo de latencia) por meses o años antes de la aparición de asma en el trabajo; y 2) **Asma inducido por irritante** (al que también se hace referencia como Síndrome de Hiperreactividad Bronquial) en el cual OA es causado por una sola o múltiples exposiciones por inhalación a elevados niveles de irritantes respiratorios. Cualquiera de las dos categorías de AO casi siempre se reconoce en trabajadores sin historial de asma pre-existente. Por ello es esencial para el médico que realiza la evaluación diferenciar el AO del AAT que, de acuerdo a lo descrito se reconoce principalmente en trabajadores con condición de asma pre-existente cuyos síntomas de asma son desencadenados en el trabajo.

La evaluación de un trabajador expuesto a diisocianato con síntomas respiratorios asociados al trabajo es particularmente un reto porque los diisocianatos pueden ser asociados con una variedad de síndromes respiratorios relacionados al trabajo, incluyendo: 1) Asma ocupacional inducido por diisocianato (AD); 2) asma inducido por irritantes de inicio súbito (SHB); 3) síntomas de tos por irritantes, sin asma; y 4) AAT. En la **Tabla 1** se presentan los aspectos distintivos de las diversas formas de ART por diisocianatos.

Tabla 1. Tipos de asma relacionado al trabajo por diisocianatos

Término	Definición	Escenarios de Exposición a Diisocianatos	Aspectos Clínicos
Asma ocupacional inducido por diisocianatos (AD)	Asma desencadenado por exposición a niveles sub-irritantes de diisocianato; la aparición es precedida por un periodo de exposición asintomático (meses o años)	La inducción de sensibilización respiratoria a menudo requiere de exposiciones de corto tiempo repetidas arriba del LEO*, pero puede ser inducida después de una sola exposición de alto nivel a un diisocianato. La exposición en la piel puede contribuir al desarrollo de sensibilización a diisocianatos.	Probable base inmune, no necesariamente relacionada a IgE, aparición después de exposiciones repetidas
Asma ocupacional inducido por irritantes o SHB	Asma de aparición súbita	Una sola exposición de alto nivel (a menudo accidental) a diisocianatos	Aparición inmediata (vea definición de SHB en texto).
Síntomas en vías respiratorias bajas (no asmático) inducidos por irritantes	Síntomas no asmáticos, especialmente tos, desencadenados por irritantes encontrados en el trabajo	Los diisocianatos y otros químicos en el trabajo son irritantes y pueden desencadenar síntomas de tos.	Los síntomas de tos, a menudo en fumadores, son desencadenados en el trabajo. Se excluye el asma por una prueba con metacolina negativa y ausencia de reversibilidad en la función pulmonar.
Asma agravado por el trabajo (AAT)	Empeoramiento de asma previamente diagnosticado o hiperreactividad bronquial	Exposición “no masiva”, no a isocianatos (p.ej., frío, ejercicio, polvo no sensibilizador. Humos químicos, o aerosoles que generalmente irritarían a la población susceptible)	Provoca síntomas de asma transitorios por una variedad de factores desencadenantes no específicos en el trabajo, incluyendo polvo, olores, vapores, humos, frío, ejercicio.

* Límite de Exposición Ocupacional

Objetivos de esta Guía

El asma ocupacional puede representar el 2-15% de todos los casos nuevos de aparición de asma en adultos (Bernstein et al., 2006). Los diisocianatos, un grupo esencial de compuestos reactivos (vea **Tabla 2**) ampliamente usados para una variedad de aplicaciones en muchas industrias, son una causa relativamente común de asma ocupacional (Klees and Ott, 1999). El objetivo o intento de esta Guía es el de proporcionar consejos a médicos de cuidados primarios a quienes se pide que realicen la evaluación inicial a trabajadores con sospecha de asma ocupacional causado por exposición a químicos de diisocianato. **Esta forma de abordar paso a paso la evaluación de asma relacionado al trabajo solo puede aplicarse a aquellos trabajadores sintomáticos capaces de permanecer en el trabajo el tiempo suficiente para completar la evaluación por monitoreo de la función pulmonar (descrita a continuación).** Esta Guía no aplica a trabajadores que ya no estén en el trabajo y no están expuestos activamente a diisocianatos, y quienes necesiten consultar a un especialista con experiencia en la evaluación de trastornos pulmonares ocupacionales. Donde esté disponible, este tipo de evaluación pudiera incluir una prueba de inhalación específica en un centro especializado, al químico de diisocianato encontrado en el trabajo. Esta Guía de diagnóstico ha sido diseñada para aquellas situaciones en las cuales este tipo de consultores no están disponibles.

Tabla 2. Químicos de diisocianato y aplicaciones comunes en la industria

<i>Químico</i>	<i>Industrias o aplicaciones</i>
Toluen diisocianato (TDI)	espuma flexible, recubrimientos, elastómeros
Difenilmetan diisocianato (MDI)	espuma flexible y rígida, aglutinante en compuestos para fundiciones y productos forestales, adhesivos, elastómeros
Hexametilén diisocianato (HDI)	endurecedores para pinturas en aerosol, recubrimientos
Naftilén diisocianato (NDI)	Manufactura de hule, elastómeros
Prepolímeros (diisocianatos parcialmente reaccionados con polioles)	elastómeros, recubrimientos de un solo componente

Esta Guía puede ayudar a identificar a trabajadores con AO (causado por el lugar de trabajo) así como aquellos con asma no ocupacional (posiblemente agravado en el trabajo, es decir AAT). En esencia, esta Guía describe una prueba de monitoreo en el lugar de trabajo. El ajuste a los pasos detallados a continuación incrementará la probabilidad de un diagnóstico certero. La habilidad para ajustarse estrictamente a este protocolo dependerá del equipo médico supervisor disponible para la vigilancia de las pruebas de función pulmonar (como son las instrucciones para la correcta ejecución de las maniobras de flujo pico) en el escenario de trabajo. Sin embargo, debe hacerse énfasis que las omisiones de pasos clave de evaluación en este protocolo podrían resultar en conclusiones erróneas.

Una limitación en la forma de abordar este monitoreo en el lugar de trabajo es que, aunque puede ser muy útil en demostrar asma relacionado al trabajo; no prueba de manera definitiva la causalidad por diisocianatos vs. otras sustancias encontradas en el medio ambiente de trabajo. Una evaluación experta por un higienista industrial puede ayudar a identificar la exposición causativa relevante y asistir en la diferenciación entre asma ocupacional y asma agravado por el trabajo (de Olim et al., 2015).

Esta Guía no recomienda pruebas inmunes debido a que los anticuerpos IgE específicos para diisocianato – antígenos de prueba conjugados con albúmina sérica humana (ASH) no son lo suficientemente sensibles para ser una herramienta de diagnóstico o detección para identificar trabajadores con AO relacionada a diisocianato. Se encontró IgE específica en menos de la mitad de casos clínicamente confirmados de AO relacionada a diisocianato (Tee et al., 1998). El rol del IgG específico tampoco es claro. Diversos estudios han encontrado que las respuestas específicas de IgG a diisocianato – conjugados de albúmina sérica humana (ASH) - también se asocian generalmente con la exposición y no con la enfermedad (Lushniak et al., 1998). En conclusión, las pruebas inmunológicas no reemplazan los métodos fisiológicos para el diagnóstico de Asma por Diisocianato (Tarlo et al., 2008). Como consecuencia, no es recomendada en forma rutinaria para investigar trabajadores con posible asma relacionada con diisocianatos.

Algoritmo para Diagnóstico

Esta Guía para la evaluación y confirmación de asma relacionado al trabajo se presenta como un algoritmo de diagnóstico paso a paso en las **Figuras 2 y 3**. Las anotaciones explicando los pasos en las figuras se describen en detalle a continuación:

Paso 1: Obtenga el Historial Médico y Ocupacional de asma relacionado al trabajo

Aunque el solo historial consistente con asma ocupacional no es suficiente para confirmar y establecer un diagnóstico de asma ocupacional, es un primer paso esencial. En el **Apéndice I** se proporciona un cuestionario de respiración ocupacional que puede ser usado por el médico para para capturar información relevante pertinente a síntomas asmáticos relacionados al trabajo. Cualquier trabajador empleado en una instalación en la cual se utiliza un diisocianato y que reporta tos, dificultad para respirar, sibilancias, u opresión en el pecho durante o después del turno de trabajo deberá someterse a pruebas adicionales según se describen en los siguientes pasos.

El médico que obtiene el historial ocupacional debe estar consciente de los siguientes patrones diferentes de reacciones asmáticas relacionadas al trabajo después de la sensibilización que pueden ser provocados por niveles sub-irritantes de exposición a diisocianato en el ambiente: 1) aparición temprana de síntomas asmáticos que empiezan dentro de 1-2 horas después de llegar al trabajo y que pueden durar por 3-4 horas o pueden persistir a través de la duración completa del turno de trabajo; 2) aparición tardía de síntomas asmáticos que pueden iniciar 4-12 horas después

de iniciar el turno de trabajo (Nota: se observa el inicio de síntomas respiratorios ocasionales después de salir del trabajo). Se han demostrado estos patrones de reacciones asmáticas después de desafíos por inhalación controlados con diisocianatos (Perrin et al., 1991). Al igual que con aeroalérgenos comunes en exteriores e interiores tales como moho, pólenes, y polvo de casa, la exposición respiratoria a sensibilizadores ocupacionales puede causar respuestas tempranas, tardías, y duales (inmediatas y tardías). Los sensibilizadores químicos ocupacionales de bajo peso molecular son únicos en virtud de su habilidad de causar respuestas tardías aisladas sin respuestas asmáticas inmediatas. Esto debe tomarse en consideración cuando se evalúa la historia temporal entre la exposición en el trabajo y el desarrollo de síntomas respiratorios en trabajadores sintomáticos expuestos a diisocianatos (Perrin et al., 1991).

Usando este conocimiento, el médico que realiza el examen debe estar consciente que algunos trabajadores con asma ocupacional pueden reportar que los síntomas en las vías respiratorias bajas empiezan en el trabajo, mientras que otros pudieran no experimentar síntomas sino hasta muchas horas en el trabajo, o incluso después de haber completado su turno de trabajo. Aunque poco usual, los síntomas asmáticos asociados con el asma de aparición tardía pueden persistir por días, e incluso semanas alejados del trabajo después de una sola exposición a diisocianato. Sin embargo, la mayoría de los trabajadores con asma ocupacional reportan mejora en los síntomas en los fines de semana o en las vacaciones.

Paso 2: Prueba espirométrica- Confirme la presencia de asma

Antes de evaluar a un trabajador por asma relacionado al trabajo es esencial demostrar primero que el trabajador padece de asma, definido como una obstrucción reversible variable de las vías respiratorias. De manera ideal, durante un periodo cuando el trabajador está experimentando síntomas asmáticos, debe realizarse un simple prueba de espirometría antes y después de 2-4 inhalaciones de un β_2 -agonista de corta acción (p. ej. albuterol) administradas por un inhalador de dosis medida o un dispositivo nebulizador. Es importante instruir a los pacientes de retener broncodilatadores inhalados de acción corta por lo menos 4 horas y broncodilatadores β_2 -agonista de acción prolongada (BAAP) por lo menos 12 horas previo a la prueba de espirometría. Un incremento en el VEF₁ de al menos 12% después del tratamiento con broncodilatador con respecto al VEF₁ de línea base antes del tratamiento establece una obstrucción reversible de las vías respiratorias, confirmando el diagnóstico de asma. **El fallo para demostrar obstrucción reversible de las vías respiratorias en un solo día de prueba no excluye el asma.** La prueba para la reversibilidad en el VEF₁ puede repetirse en un día diferente cuando el paciente esté activamente sintomático. **Independientemente de si hay una reversibilidad demostrable en VEF₁, todos los trabajadores reportando síntomas en las vías respiratorias bajas deben proceder al paso 3 para el monitoreo en serie de la función pulmonar tanto en el trabajo como fuera de él, combinado con una prueba de inhalación con metacolina (Paso 4).**

Paso 3: Monitoreo en el Lugar de Trabajo por Monitoreo en Serie de la Función Pulmonar (Tarlo et al., 2008)

Si se supervisa cuidadosamente, el monitoreo en serie de la función pulmonar (es decir, VEF₁ y/o Flujo Espiratorio Máximo [FEM]) estando en el trabajo es considerado **una prueba de monitoreo en el lugar de trabajo**. Porque existe un riesgo potencial al exponer a un trabajador a una sustancia capaz de desencadenar una broncoconstricción aguda, la función pulmonar de línea

base debe ser adecuada y el asma debe estar clínicamente estable durante por lo menos 1 semana antes de iniciar pruebas de monitoreo en el lugar de trabajo. El monitoreo en serie del FEM en el trabajo debe realizarse sólo en trabajadores que tengan un VEF₁ de línea base $\geq 70\%$ de lo pronosticado. Aquellos trabajadores que reportan episodios broncospásticos severos previos relacionados al trabajo, y/o presentan un VEF₁ $< 70\%$ de lo pronosticado deben ser canalizados a un consultor médico con experiencia en la evaluación de asma ocupacional. Trabajadores con condiciones médicas concomitantes (p.ej., insuficiencia cardíaca congestiva) quienes están inestables médicamente no deben ser considerados para pruebas de monitoreo en el lugar de trabajo.

La medición de decrementos en la VEF₁ dentro de un turno de trabajo es una alternativa a los FEM en serie para confirmar una obstrucción de las vías respiratorias relacionada al trabajo. Sin embargo, las pruebas de función pulmonar (p.ej. VEF₁) realizadas antes y después del turno de trabajo durante varios días es menos sensible que las mediciones en serie del FEM realizadas cada 2-4 horas o un mínimo de cuatro veces por día (Anees, 2003; Anees et al., 2004; Nicholson et al., 2005). Un decremento dentro del turno o a través de turnos del VEF₁ de $\geq 10\%$ medido durante semanas en el trabajo (es decir, 2-3 veces/semana) pero no durante las semanas fuera del trabajo significa la presencia de una obstrucción de las vías respiratorias relacionada al trabajo. El fallo para demostrar cambios en el VEF₁ dentro de un turno, o a través de turnos, no excluye el asma ocupacional ni descarta la necesidad de realizar mediciones en serie más frecuentes del FEM.

Para obtener datos de calidad del FEM, los trabajadores deben ser entrenados apropiadamente en el uso del medidor de la tasa de flujo máximo portátil, enfatizando la necesidad de obtener un esfuerzo espiratorio forzado máximo. Se requieren tres esfuerzos para cada medición y deben realizarse de manera muy próxima uno al otro; deben registrarse los tres esfuerzos. En el **Apéndice II** y el **Apéndice III** se proporcionan instrucciones para los trabajadores y diarios para el FEM. Las mediciones del FEM deben ser realizadas por trabajadores sintomáticos en el trabajo durante 1-2 semanas (en un área de trabajo en la cual se está usando diisocianato) y durante 1-2 semanas completamente alejado de la exposición. Las tasas de flujo máximo deben ser registradas en los diarios cada 2-4 horas durante las horas despierto y si se despierta. Se requieren por lo menos 4 lecturas diarias (Anees et al., 2004). Una vez que se han recolectado los registros de flujo máximo, el valor más alto en cada lectura (L/min) pueden ser graficado en el eje Y contra el tiempo en el eje X (vea la Figura 4).

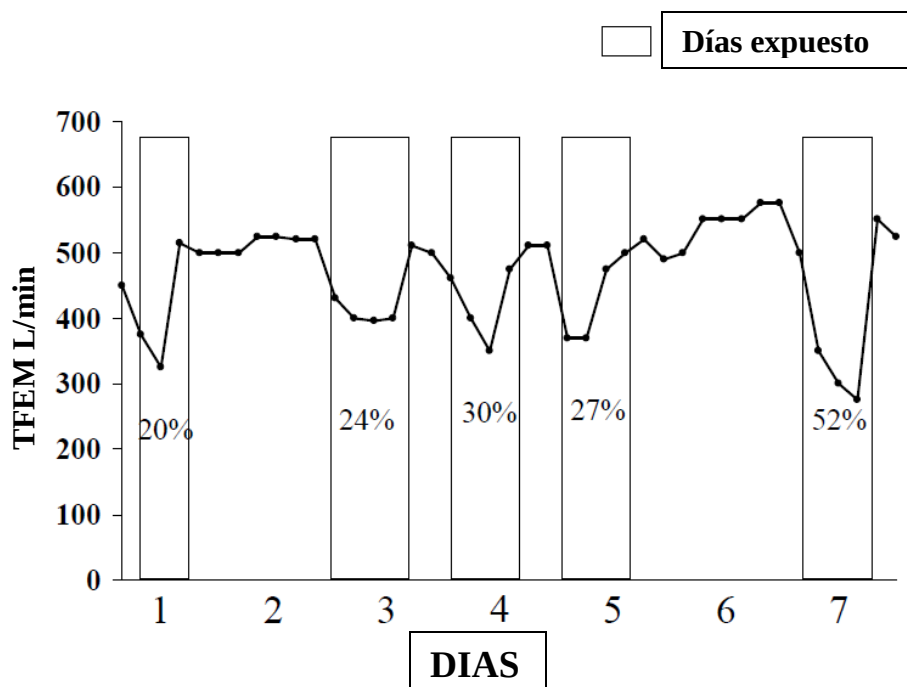


Figura 2. Gráfica de un registro de FEM obtenido de un trabajador con asma ocupacional mostrado como tiempo en días contra la tasa de flujo espiratorio máximo (L/min) (Nicholson et al., 2005)

Durante el monitoreo del FEM no deben retirarse los medicamentos para asma que no sean broncodilatadores, incluyendo corticoesteroides inhalados. Si el médico lo considera seguro, los trabajadores no deberán tomar beta agonista de acción prolongada (p.ej., formoterol) o agentes anti-muscarínicos de acción prolongada (p.ej., tiotropium) durante este periodo de prueba, que podrían potencialmente inhibir cambios en la función pulmonar. Los broncodilatadores β_2 -agonistas de corta acción (p.ej. albuterol) solo deben ser usados “según sea necesario” para tratamiento de rescate para síntomas de asma agudos. No deben incluirse los registros obtenidos durante exacerbaciones agudas de asma o infecciones virales, que puedan causar un decremento en la función pulmonar, en los datos de análisis del FEM.

Idealmente, dos médicos con experiencia que desconozcan la historia médica del trabajador deben interpretar por inspección visual las gráficas del FEM obtenidas durante semanas en y fuera del trabajo. Como se muestra en la **Figura 4**, la variabilidad diaria consistente (valor máximo – mínimo /valor máximo de la FEM x 100) en el FEM de $\geq 20\%$, comparadas con mediciones obtenidas en días (o semanas) fuera del trabajo, son características de asma ocupacional (Tarlo et al., 2008). La ausencia de un incremento en la variabilidad diaria de la FEM $\geq 20\%$ en días de trabajo con concurrente exposición a isocianato hace poco probable el asma ocupacional. Disminuciones significativas en el FEM, tanto durante semanas en el trabajo y durante semanas probablemente sean atribuibles a asma no ocupacional o a asma agravado por el trabajo. El fallo a mejorar fuera del trabajo es visto rara vez en pacientes con AO persistente.

Paso 4: Pruebas con Metacolina (Pralong et al., 2016)

Una prueba de desafío por inhalación de metacolina define la presencia o ausencia de “vías respiratorias hiperactivas” o hiperresponsividad bronquial no específica (HBNE). La prueba con Metacolina (Provocholine^{MR}) se realiza de manera rutinaria en los consultorios de muchos médicos y en laboratorios de función pulmonar. La hiperresponsividad bronquial no específica, definida por una prueba con metacolina positiva, es un aspecto universal de asma persistente con inflamación de las vías respiratorias, pero también puede detectarse en una variedad de condiciones no asmáticas tales como bronquitis crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, y en individuos atópicos y fumadores crónicos.

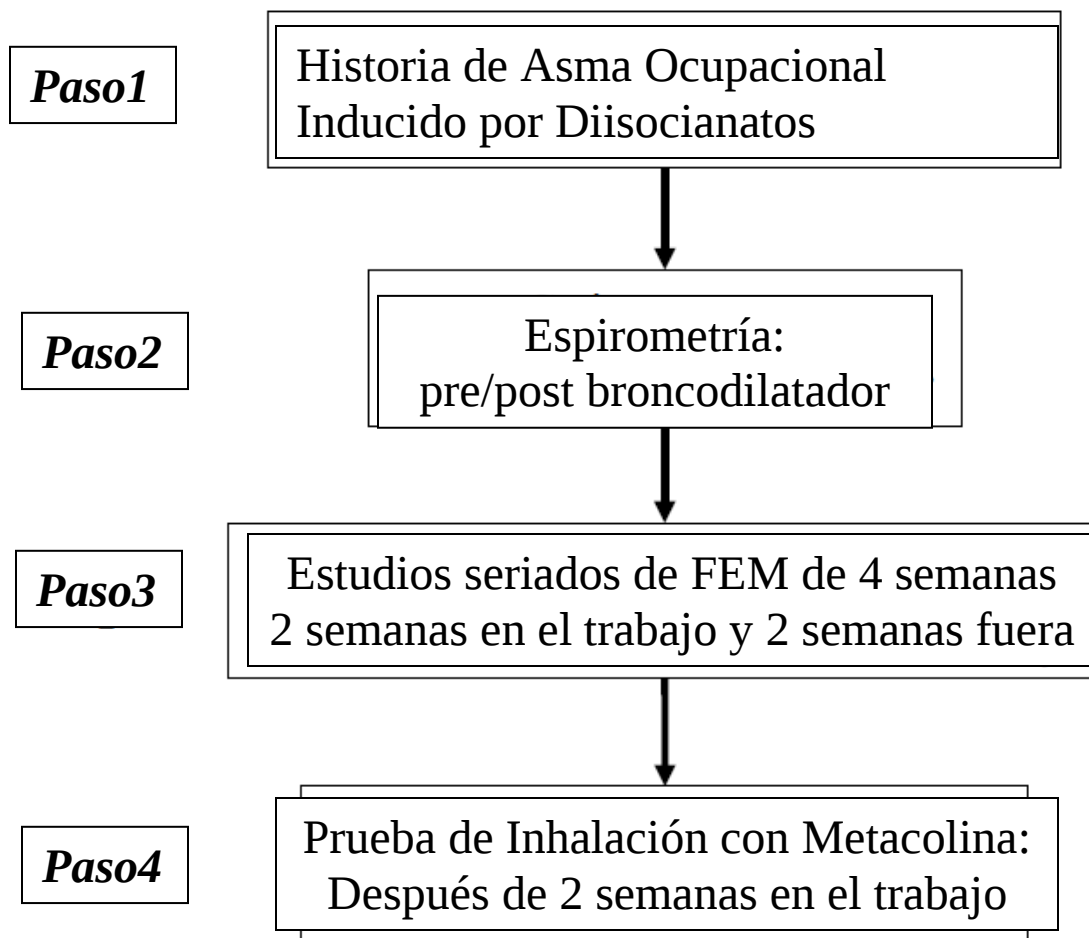
La prueba con metacolina se efectúa haciendo que el paciente inhale salina nebulizada seguida por inhalaciones de dosis incrementales de metacolina (rango de concentraciones: 0.125-25 mg/mL) cada 5-10 minutos hasta que se observe una disminución de 20% del VEF₁ post-salina, o hasta que se hallan aplicado todas las dosis de desafío sin disminución alguna del VEF₁. Una respuesta positiva se define como una disminución del 20% en el VEF₁ después de la inhalación de una concentración provocativa (CP₂₀) de ≤ 16 mg/mL de metacolina (Cockcroft, 2003).

Se prevé que no todos los médicos que usen esta Guía cuenten con acceso a la prueba con metacolina. Esta prueba no es necesaria en un trabajador a quien ya se detectó obstrucción reversible en las vías respiratorias en el Paso 3, a menos que exista la necesidad de validar registros del FEM poco concluyentes.

Para el propósito de confirmar o excluir asma ocupacional, es esencial que se realicen pruebas con metacolina:

- 1) Durante horas de trabajo o dentro de la siguiente hora después de salir del lugar de trabajo porque la reactividad de las vías respiratorias puede normalizarse dentro de 2-3 horas después de salir del trabajo (Durham et al., 1987);
- 2) Después de la exposición normal de la persona a diisocianatos en el lugar de trabajo durante por lo menos 2 semanas; y si es posible,
- 3) En el último día de la semana de trabajo.

Una prueba con metacolina es positiva si la concentración provocativa que suscita una disminución del 20% en el VEF₁ (CP₂₀) de la línea base del desafío con salina es ≤ 16 mg/mL de cloruro de metacolina. Una prueba positiva validará estudios del FEM anormales. Adicionalmente, la normalización de la CP₂₀ de metacolina asociada con la normalización del FEM semanas después de dejar el trabajo respalda aún un diagnóstico de AO (Tarlo et al., 2008). Por otra parte, una prueba normal con metacolina (CP₂₀ >16 mg/mL) es probable que excluya el asma ocupacional y valide estudios normales de estudios del EFM, o invalide mediciones anormales del FEM colectadas por el trabajador (Pralong et al., 2016). Si la prueba con metacolina es normal y los resultados del FEM son anormales, debe sospecharse de una técnica deficiente o de la falsificación de los datos del FEM. Cuando los datos del FEM son discrepantes o poco concluyentes, se recomienda la asistencia a un especialista con experiencia en la evaluación de AO.



Proceda al Paso 5 (Figura 3)

Figura 3. Algoritmo para el diagnóstico de asma ocupacional asociado con la exposición a diisocianatos

Paso 5: Diagnóstico e Intervención

Como se muestra en la **Figura 2**, los Pasos 1, 2 y 3 conducen a cinco combinaciones posibles de resultados de prueba entre trabajadores sintomáticos. En la **Figura 3** se muestran sugerencias de intervenciones para los diagnósticos derivados de los resultados de las pruebas con metacolina y de TFEM, y se describen a continuación:

a. **Estudios de FEM normales y una prueba con metacolina negativa en el trabajo.** Estos trabajadores no padecen de asma y pueden continuar trabajando, pero deben ser re-evaluados cada 6 meses por todo el tiempo que continúen trabajando con diisocianatos y experimenten síntomas respiratorios.

b. **Estudios de FEM normales y una prueba con metacolina positiva en el trabajo.** Es posible que el trabajador tenga una sensibilidad incrementada de las vías respiratorias y no padezca asma relacionado al trabajo, aunque él/ella podrían padecer asma no ocupacional. Si se permite el regreso al trabajo de estos trabajadores, personal capacitado debe realizar espirometrías mensuales antes, durante y después de varios turnos de trabajo, durante los cuales se usan diisocianatos con el fin de confirmar la ausencia de asma relacionado al trabajo. La ausencia de disminuciones del VEF₁ ($\geq 15\%$) dentro del turno excluye el asma ocupacional probablemente excluye el asma relacionado al trabajo.

c. **Estudios de EFM anormales y una prueba con metacolina negativa.** Es poco probable que el trabajador tenga asma. Como ya se mencionó, una técnica deficiente en la ejecución de la prueba del EFM, o el reporte deficiente de los datos del FEM puede explicar estos resultados anómalos. Estos trabajadores pueden ser regresados al trabajo, con la debida precaución. Sin embargo, debe realizarse un cuidadoso seguimiento mensual con determinación cada 2-4 horas del VEF₁ a través de turnos y dentro del turno (vea Paso 5b), y evaluaciones de los síntomas de asma y medicación para asma por todo el tiempo que sea clínicamente indicado.

d. **FEM anormales que disminuyen en el trabajo y mejoran fuera del trabajo, combinado con una prueba positiva con metacolina.** Estos resultados sugieren que el trabajador padece asma ocupacional. Estas personas deben ser excluidas completamente de futuras exposiciones a todos los diisocianatos. Una vez terminada la exposición a diisocianatos, se recomienda una evaluación periódica del VEF₁ y de los síntomas de asma, con el fin de determinar los requisitos para tratamiento a largo plazo y una mejora general del asma.

e. **Cambios anormales del FEM tanto en el trabajo como fuera de él y una prueba positiva con metacolina.** Esta situación presenta un reto clínico único. Estas personas con asma continuo pueden padecer ya sea un asma no ocupacional (que puede agravarse en el trabajo, es decir, AAT), o un asma ocupacional crónico. Debido a que, en casos raros, no puede determinarse una mejora en el asma ocupacional y en la función pulmonar durante meses después de haber cesado la exposición a diisocianatos, se recomienda que a estos trabajadores sean totalmente excluidos por 6 meses de exposiciones a diisocianatos. Se recomiendan evaluaciones mensuales para síntomas clínicos, requisitos de medicación para asma, y VEF₁. Una mejora gradual en la función pulmonar y en los síntomas confirma un asma ocupacional y estos trabajadores no pueden volver a lugares

de trabajo donde sea posible la exposición a diisocianatos. El fallo en mostrar una mejora después de una prolongada ausencia de la exposición en el trabajo puede ser más consistente con asma no ocupacional. Sin embargo, un trabajador así debe ser canalizado con un médico con conocimientos en enfermedades pulmonares ocupacionales para la evaluación y gestión posteriores.

Paso 5

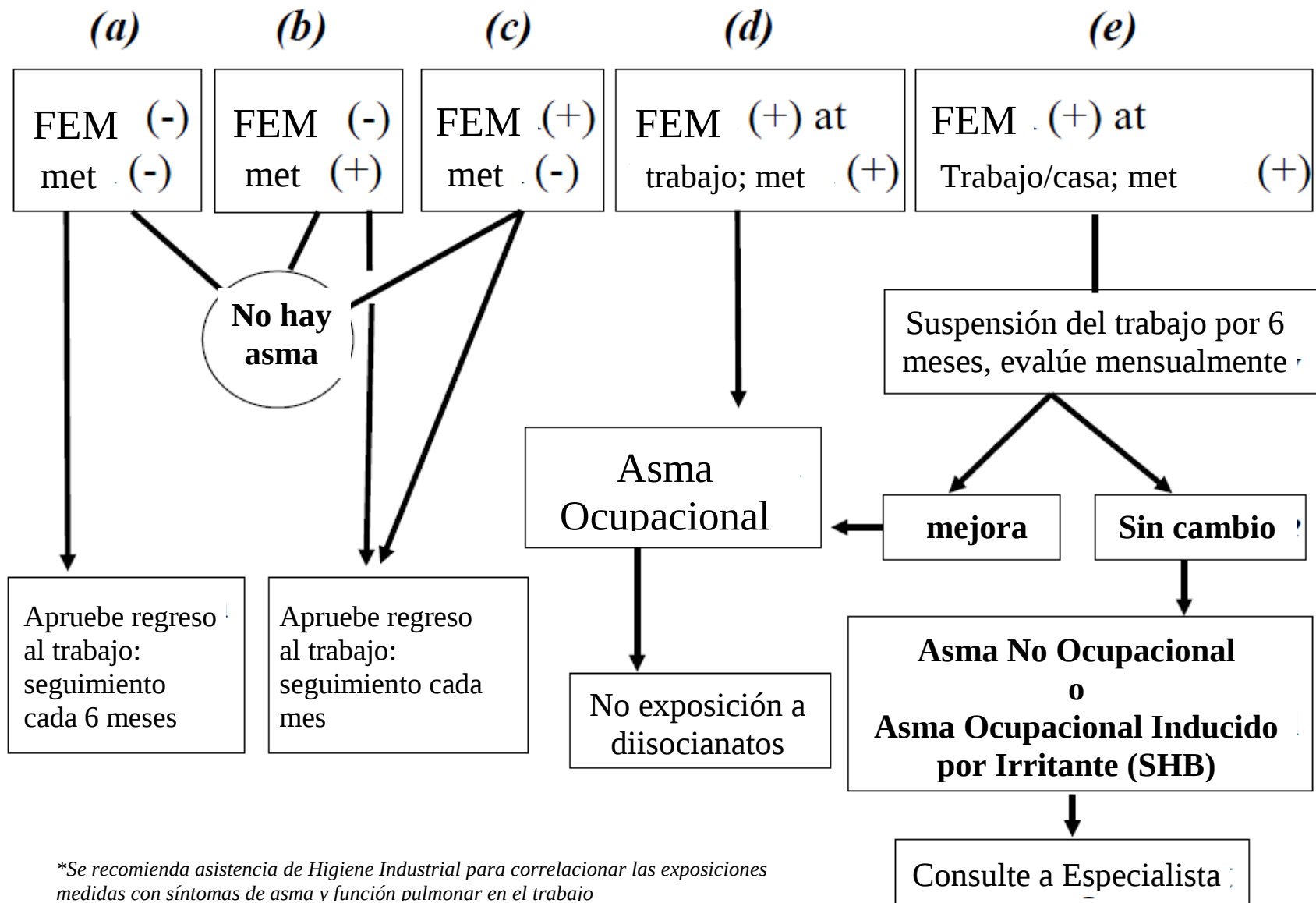


Figura 4. Confirmación de diagnóstico e intervenciones después de la evaluación por asma relacionado a diisocianatos

APÉNDICE I: FORMULARIO DE EVALUACIÓN MÉDICA

(Por favor imprimir)

Fecha de hoy:									
Identificación del asociado									
Apellido:			Nombre:		Inicial:		Estado civil (marque uno) Sol / Cas / Div / Sep / Viu		
Fecha nac: / /	Estatura:	Peso:	Edad:	Sexo: ☐ M ☐ F	Si femenino, ¿está embarazada? ☐ Si ☐ No				
Domicilio particular:					Teléfono de casa: ()		Otro teléfono: ()		
Apartado postal:		Ciudad:				Estado:		CP:	
Ocupación:		Empleador:				Teléfono del empleador: ()			

HISTORIAL OCUPACIONAL (EMPRESA ACTUAL)

¿Alguna vez ha sido transferido de un puesto por razones de salud?					SI		NO	
SI, especifique:								
¿Cuándo comenzó en su trabajo actual?		/ /						
¿Cuál es su descripción de puesto actual?								
¿Cuál es su turno habitual?								
¿En qué turno está trabajando actualmente?								
¿Cuál es su área de trabajo actual?								
¿Qué porcentaje del tiempo se encuentra usted en su área de trabajo?								
Lista de químicos u otras sustancias que pueden ser utilizadas en su área de trabajo durante una semana típica de trabajo.								
Sustancia	¿Cómo está expuesto? (piel, aire)				Mes/Año Inició		Mes/Año Terminó	

Describa trabajos previos a su lugar **actual** de empleo.

(Por favor empiece por su trabajo más reciente y termine con su primer trabajo, y no incluya su trabajo actual.)

Departamento	Título/Descripción	Fechas (Inic/Term)	Total Años

HISTORIAL DE EMPLEOS PREVIOS

Describa trabajo previos en **otros** lugares de empleo.

	Título/Descripción	Fechas (Inic/Term)	Total Años

Liste los químicos u otras sustancias a las que pudo estar expuesto en trabajos previos.

Sustancia	¿Cómo estuvo expuesto? (piel, aire)

ENTREVISTA MÉDICA

¿Alguna vez lo han transferido de un trabajo por razones de salud?

SI

NO

SI, especifique:

Durante su trabajo actual, ha padecido:

Opresión en el pecho	SI	NO
Sibilancias	SI	NO
Tos	SI	NO
Dificultad para respirar	SI	NO

Si contestó SI, responda a lo siguiente....

¿Estos síntomas comienzan <i>inmediatamente</i> después de empezar a trabajar (< 1 hora)?	SI	NO
¿Estos síntomas solo comienzan después de iniciar el trabajo?	SI	NO
SI, ¿aproximadamente cuántas horas después de iniciar el trabajo?		
¿Cuántas horas duran estos síntomas mientras está en el trabajo?		
¿Estos síntomas continúan después de llegar a casa del trabajo? (p.ej. Tos al dormir)	SI	NO
SI, ¿por cuántas horas?		
¿Cuántos días?		
¿A qué hora del día se detienen?		
¿Estos síntomas mejoran los fines de semanas?	SI	NO
¿Estos síntomas mejoran en vacaciones?	SI	NO
¿Cuántos meses estuvo en el trabajo antes de que comenzaran los síntomas?		
IMPRESIÓN: ¿Están presentes síntomas relacionados al trabajo?	SI	NO
¿Los síntomas están asociados con la exposición a una sustancia en el trabajo?	SI	NO
SI, ¿qué proceso o sustancia?		

HISTORIAL DE FUMADOR

¿Fuma?	Ahora	Antes	Nunca
--------	-------	-------	-------

Si, ¿cuántos paquetes por día?			
¿Cuántos años ha fumado?			
¿Usa cigarros electrónicos?	Ahora	Antes	Nunca
Sí, ¿cuántos mililitros por día?			
¿Cuántos años?			
BRONQUITIS CRÓNICA			
¿Tose en la mayoría de los días, durante por lo menos 3 meses del año?		SI	NO
SI, ¿cuántos años ha padecido esta tos?			
OTROS RESPIRATORIO			
¿Alguna vez le ha dicho un médico que padece enfisema o bronquitis crónica?		SI	NO
¿Alguna vez le han diagnosticado o ha sido tratado por asma por un médico?		SI	NO
HISTORIAL ATÓPICO			
¿Padece de comezón en los ojos, nariz con moco y congestionada durante la primavera, verano u otoño sobre una base anual?		SI	NO
SI, ¿en qué año comenzaron estos síntomas?			
EXPOSICIÓN A DIISOCIANATOS			
¿Ha estado presente en un derrame de MDI o TDI?		SI	NO
SI, describa detalles: (fechas, número de incidentes etc.)			
PASATIEMPOS EN CASA			
¿Alguna vez ha aplicado pintura de uretano en aerosol en su automóvil o en otras superficies metálicas en casa?		SI	NO
Si, explique			
¿Usó espuma de PU expansiva para sellar huecos, ventanas, puertas, o lo usa como material en pasatiempos?		SI	NO
SI, explique			
¿Ha usado personalmente en casa pegamentos muy fuertes o recubrimientos basados en poliuretano?		SI	NO
Si, explique			
¿Ha padecido síntomas respiratorios mientras está usando estos productos en casa?		SI	NO
SI, explique			
SÓLO PARA USO DEL MÉDICO (marque uno):			
Impresión:	No Hay Asma		
	Asma No Ocupacional		
	Asma Ocupacional		
	Bronquitis		
Firma del Médico:		Fecha:	

APÉNDICE II

INSTRUCCIONES PARA LA MEDICIÓN DEL FLUJO MÁXIMO

Se le ha entregado un **dispositivo medidor de flujo espiratorio máximo portátil** con el fin de realizar registros en serie de su función pulmonar midiendo sus propios flujos máximos. Esto nos ayudará a evaluar cualquier problema respiratorio potencial relacionado a sus exposiciones en el trabajo. Es muy importante que usted siga estas instrucciones muy cuidadosamente para minimizar errores.

Idealmente debe realizar mediciones del flujo máximo durante un total de cuatro semanas para incluir 2 semanas en el trabajo y 2 semanas alejado de la exposición en el trabajo al químico bajo sospecha. Mientras ejecuta su trabajo, siga las rutinas de trabajo normales y asegúrese de manipular los químicos como lo hace normalmente. Para la siguiente fase, elimine completamente la exposición al químico bajo sospecha en el trabajo por 7-10 días. Puede considerar el tomar vacaciones durante ese periodo para alejarse del trabajo.

1. Realice la prueba de flujo máximo inhalandó aire profundamente, después aguante la respiración y coloque sus labios completa y apretadamente alrededor de la boquilla. Entonces exhale tan fuerte como pueda con un soplido fuerte y explosivo. **Realice tres esfuerzos de flujo máximo para cada punto de tiempo y escriba las 3 lecturas de flujo máximo en la hoja de papel de registro en la hora del día en que se tomaron.** Se proporcionan lecturas como muestra en la primera celda del día 1. La prueba de flujo máximo más alta debe estar dentro de 20 litros del Segundo esfuerzo más grande.
2. Indique en la hoja de registro si el flujo máximo fue tomado en el trabajo o fuera del trabajo, y la tarea que estaba realizando en el momento que realizó las mediciones. Indique también si presenta algunos síntomas respiratorios marcando con un círculo la “S” en la esquina del lado izquierdo en el cuadro de registro del flujo máximo. Escriba también una “M” para medicación tomada por síntomas respiratorios en ese momento.
3. Haga mediciones cada 2-4 horas durante el día, al despertar, al llegar al trabajo, a mediodía y antes de salir, antes de la cena, y antes de irse a dormir. Durante el periodo de prueba de flujo máximo, intente realizar la prueba cada día alrededor de la mismas horas del día. Use la hoja de registro anexa para registrar esta información, haga las copias sean necesarias.
4. Se ha proporcionado espacio para lecturas adicionales, si experimenta cualesquiera síntomas respiratorios, asegúrese de registrar también los síntomas y la actividad que realizaba en ese momento.

APEÉDICE II

MEDIDOR DE FLUJO MÁXIMO DIARIO PARA 14 DÍAS

NOMBRE: _____ TURNO (Ep.ej., 7AM-3PM) _____ FECHA ENTREGADO: _____

INSTRUCCIONES:

1. Mantenga nivelado el Medidor de Flujo Máximo, asegúrese que los agujeros para aire en la parte posterior no estén cubiertos. Póngase de pie. Inhale aire lo más profundo que pueda. Coloque su boca alrededor de la boquilla, sellando sus labios alrededor de la boquilla. Sople lo más fuerte y rápido que pueda. No necesita una exhalación larga. Un soplo corto y fuerte es suficiente.
2. Restablezca la flecha. Repita el procedimiento 3 veces y registre las tres lecturas en la casilla (vea ejemplo día 1) cada 3-4 horas mientras esté despierto.
3. Los flujos máximos al anochecer y al amanecer deben medirse ANTES de tomar cualquier medicación para asma. Si utilizó un inhalador para asma en las últimas dos horas por favor anótelos en el diario colocando una M (por medicación) junto al tiempo de la lectura.
4. Registre síntomas de sibilancias, dificultad para respirar, opresión en el pecho en el momento de la medición del flujo máximo colocando un círculo alrededor de S (por síntomas) en la esquina inferior izquierda de cada casillero.

Hora (Marque AM or PM)	DIA 1	DIA 2	DIA 3	DIA 4	DIA 5	DIA 6	DIA 7	DIA 8	DIA 9	DIA 10	DIA 11	DIA 12	DIA 13	DIA 14
AM PM	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S
AM PM	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S
AM PM	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S
AM PM	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S
AM PM	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S
AM PM	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S
¿Día de trabajo? Si o No														

APÉNDICE III

MUESTRA MEDIDOR DE FLUJO MÁXIMO DIARIO PARA 14 DIAS

NOMBRE: John Doe Turno (p.ej. 7AM-3PM) 7am – 3pm FECHA ENTREGADO: Feb 2016

Hora (Marquee AM or PM)	DIA 1 Lun	DIA 2 Mar	DIA 3 Mie	DIA 4 Jue	DIA 5 Vie	DIA 6 Sab	DIA 7 Dom	DIA 8 Lun	DIA 9 Mar	DIA 10 Mie	DIA 11 Jue	DIA 12 Vie	DIA 13 Sab	DIA 14 Dom
06:00 AM	540	600	530	420	450	600	570	420	420	520	550	500	620	640
	550	580	530	500	450	600	560	450	440	540	520	50	510	600
	530	550	480	410	490	600	600	500	450	540	550	490	620	650
	Pro 540 S	Pro 577 S	Pro 513 S	Pro 443 S	Pro 463 S	Pro 600 S	Pro 577 S	Pro 45 S	Pro 437 S	Pro 533 S	Pro 540 S	Pro 500 S	Pro 617 S	Pro 630 S
12:00 PM	550	520	560	550	550	500	550	420	440	580	560	540	660	640
	535	450	590	550	550	520	570	450	440	560	560	540	660	620
	565	550	600	500	570	550	580	440	450	510	480	550	656	650
	Pro 550 S	Pro 507 S	Pro 583 S	Pro 533 S	Pro 557 S	Pro 523 S	Pro 567 S	Pro 437 S	Pro 447 S	Pro 550 S	Pro 533 S	Pro 543 S	Pro 655 S	Pro 637 S
20:00 PM	540	590	520	550	540	550	560	460	400	600	450	480	650	640
	540	520	550	545	550	560	580	490	450	420	480	470	650	600
	515	590	540	480	600	580	580	450	450	400	510	500	620	600
	Pro 532 S	Pro 567 S	Pro 536 S	Pro 525 S	Pro 563 S	Pro 563 S	Pro 573 S	Pro 467 S	Pro 433 S	Pro 473 S	Pro 517 S	Pro 483 S	Pro 640 S	Pro 613 S
AM PM	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
AM PM	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
AM PM	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
¿Día de trabajo? Si o No	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si	Si	Si	Si	Si	No	No

Lun: Lunes; Mar: Martes; Mie: Miércoles; Jue: Jueves; Vie: Viernes; Sab: Sábado; Dom: Domingo; Pro: Promedio de 3 lecturas

S: Indica síntomas observados al momento de FEM. MED: Medicamento administrado dentro de las 2 horas del FEM.

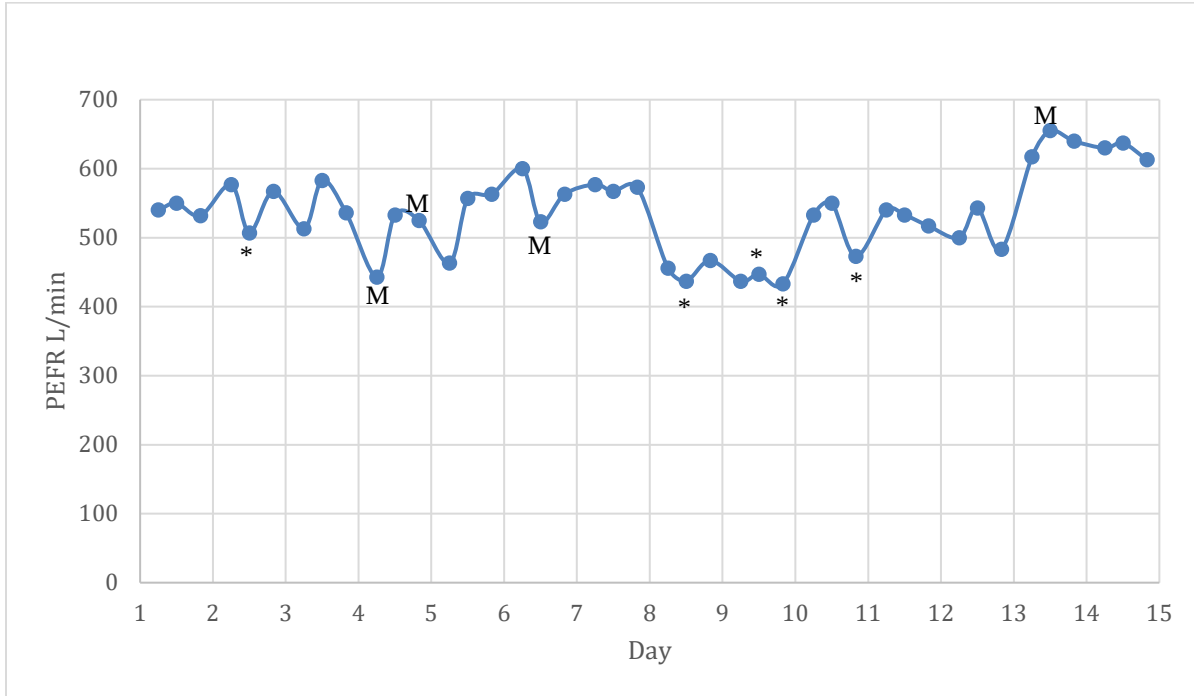


Figura 5. Gráfica del registro del FEM en el APÉNDICE III para un trabajador ficticio. Se muestra tiempo en días (14) contra el flujo espiratorio máximo (L/min). *: Indica cuando se observaron síntomas. M: Indica que se administró medicina dentro de 2 horas de la medición del FEM.

Referencias

- Anees, W. (2003). Use of pulmonary function tests in the diagnosis of occupational asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*, **90**, 47-51.
- Anees, W., Gannon, P. F., Huggins, V., Pantin, C. F., and Burge, P. S. (2004). Effect of peak expiratory flow data quantity on diagnostic sensitivity and specificity in occupational asthma. *Eur Respir J*, **23**, (5), 730-4.
- Bernstein, I. L., Bernstein, D. I., Chan-Yeung, M., and Malo, J. L. (1993). Definition and classification of asthma. In: *Asthma in the workplace*, eds. IL Bernstein et al, 1-4.
- Bernstein, I. L., Bernstein, D. I., Chan-Yeung, M., and Malo, J. L. (2013). Definition and classification of asthma. In: *Asthma in the workplace*, 4th ed. CRC Press - Taylor & Francis Group, Boca Raton, Florida. (ISBN 978-1-84214-591-3). 978-1-84214-591-3.
- Bernstein, I. L., Chan-Yeung, M., Malo, J. L., and Bernstein, D. I. (2006). Asthma in the workplace, 3rd ed. ISBN: 0-8247-2977-3.
- Brooks, S. M., Weiss, M. A., and Bernstein, I. L. (1985). Reactive airways dysfunction syndrome (RADS): persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest*, **88**, (3), 376-84.
- Buyantseva, L. V., Liss, G. M., Ribeiro, M., Manno, M., Luce, C. E., and Tarlo, S. M. (2011). Reduction in diisocyanate and non-diisocyanate sensitizer-induced occupational asthma in Ontario. *J Occup Environ Med*, **53**, (4), 420-6.
- Cockcroft, D. W. (2003). Bronchoprovocation methods: direct challenges. *Clin Rev Allergy Immunol*, **24**, (1), 19-26.
- de Olim, C., Bégin, D., Boulet, L., Cartier, A., Gérin, M., and Lemièrre, C. (2015). Investigation of occupational asthma: do clinicians fail to identify relevant occupational exposures? *Can Respir J*, **22**, (6), 341-7.
- Durham, S. R., Graneek, B. J., Hawkins, R., and Newman Taylor, A. J. (1987). The temporal relationship between increases in airway responsiveness to histamine and late asthmatic responses induced by occupational agents. *J Allergy Clin Immunol*, **79**, (2), 398-406.
- Klees, J. E. and Ott, M. G. (1999). Diisocyanates in polyurethane plastics applications. *Occup Med (Lond)*, **14**, (4), 759-76.
- Lushniak, B. D., Reh, C. M., Bernstein, D. I., and Gallagher, J. S. (1998). Indirect assessment of 4,4'-diphenylmethane diisocyanate (MDI) exposure by evaluation of specific humoral immune responses to MDI conjugated to human serum albumin. *Am J Ind Med*, **33**, 471-7.
- Meyer, J. D., Holt, D. L., Cherry, N. M., and McDonald, J. C. (1999). SWORD '98: surveillance of work-related and occupational respiratory disease in the UK. *Occup Med (Lond)*, **49**, (8), 485-9.

- Nicholson, P. J., Cullinan, P., Newman Taylor, A. J., Burge, P. S., and Boyle, C. (2005). Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med*, **62**, 290-9.
- Perrin, B., Cartier, A., Ghezze, H., Grammer, L., Harris, K., Chan, H., Chan-Yeung, M., and Malo, J. L. (1991). Reassessment of the temporal patterns of bronchial obstruction after exposure to occupational sensitizing agents. *J Allergy Clin Immunol*, **87**, 630-9.
- Pralong, J. A., Lemiere, C., Rochat, T., L'Archeveque, J., Labrecque, M., and Cartier, A. (2016). Predictive value of nonspecific bronchial responsiveness in occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol*, **137**, (2), 412-6.
- Tarlo, S. M. (2014). Clinical aspects of work-related asthma: Past achievements, persistent challenges, and emerging triggers. *J Occup Environ Med*, **56**, (Suppl.10), S40-4.
- Tarlo, S. M. (2015). The role and interpretation of specific inhalation challenges in the diagnosis of occupational asthma. *Can Respir J*, **22**, (6), 322-3.
- Tarlo, S. M., Balmes, J., Balkissoon, R., Beach, J., Beckett, W., Bernstein, D., Blanc, P. D., Brooks, S. M., Cowl, C. T., Daroowalla, F., Harber, P., Lemiere, C., Liss, G. M., Pacheco, K. A., Redlich, C. A., Rowe, B., and Heitzer, J. (2008). Diagnosis and management of work-related asthma: American College Of Chest Physicians Consensus Statement. *Chest*, **134**, (3 Suppl), 1S-41S.
- Tarlo, S. M. and Liss, G. M. (2002). Diisocyanate-induced asthma: diagnosis, prognosis, and effects of medical surveillance measures. *Appl Occup Environ Hyg*, **17**, (12), 902-8.
- Tee, R. D., Cullinan, P., Welch, J., Sherwood Burge, P., and Newman-Taylor, A. J. (1998). Specific IgE isocyanates: a useful diagnostic role in occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol*, **101**, (5), 709-15.