

ASMA INDUCIDO POR ISOCIANATOS

J. Sastre Domínguez y M.D. Ibáñez Sandín.

Ex-Fellows, Allergy and Clinical Immunology Section, Department of Medicine. Tulane University School of Medicine New Orleans. USA.

Introducción

Los isocianatos son sustancias de bajo peso molecular que se usan en la fabricación de espuma de poliuretano, barnices, pinturas y plásticos. El primero que se utilizó fue el diisocianato de tolueno (TDI) para la fabricación de goma espuma de poliuretano durante la segunda guerra mundial en Alemania.

Se calcula que aproximadamente medio millón de trabajadores en el mundo están en contacto con estos productos¹. En 1975 se produjeron unos 200 millones de kilos de diisocianato de tolueno (TDI) y 150 millones de kilos de diisocianato de difenilmetano (MDI)². La utilización de estos compuestos sigue creciendo y así en 1986, la producción mundial de TDI ascendió a unos 320 millones de kilos y la de MDI a 420 millones (Comunicación personal de Mr. R. Stamper, marketing representative, Mobay Chemical Co., Pittsburg, PA, USA).

Los isocianatos son productos químicos altamente reactivos debido a que contienen grupos NCO (figura 1). El TDI es un compuesto volátil que puede existir en dos formas isoméricas 2,4 y 2,6. La mezcla comercial suele contener un 80 % del isómero 2,4 y el resto del 2,6. Otros diisocianatos empleados en la industria son el MDI, el diisocianato de hexametileno (HDI), el diisocianato de naftaleno (NDI) y el isocianato de polifenil polimetileno (PAPI)³.

Los productos como la goma espuma, gomas, fibras o adhesivos se producen como resultado de una reacción química de polimerización entre isocianatos y compuestos que contienen átomos de hidrógeno activo. Durante el proceso de polimerización se desprenden isocianatos, de ahí la necesidad de tener técnicas de ingeniería apropiadas, para evitar la inhalación de los vapores por parte de los trabajadores. No obstante, en algunos trabajos, el control ambiental es más complicado, como cuando se emplean isocianatos en forma de aerosoles para pintura. Si los productos finales están suficientemente secos y endurecidos, no suelen desprender isocianatos, aunque se han descrito casos de asma por isocianatos, con motivo del desprendimiento de vapores de TDI cuando se someten a calentamiento ciertos elementos como, por ejemplo, cables recubiertos con plástico⁴.

Toxicidad de los isocianatos y efectos sobre el aparato respiratorio

En estudios con animales se ha demostrado que la toxicidad del TDI es baja por vía oral, pero muy alta por vía inhalatoria⁵. En las ratas se produce traqueobronquitis después de exposiciones de 1 a 2 partes por millón (ppm) durante 36 horas y mueren con edema y hemorragia pulmonar si se exponen durante 4 horas a 12 ppm. No se ha observado que el

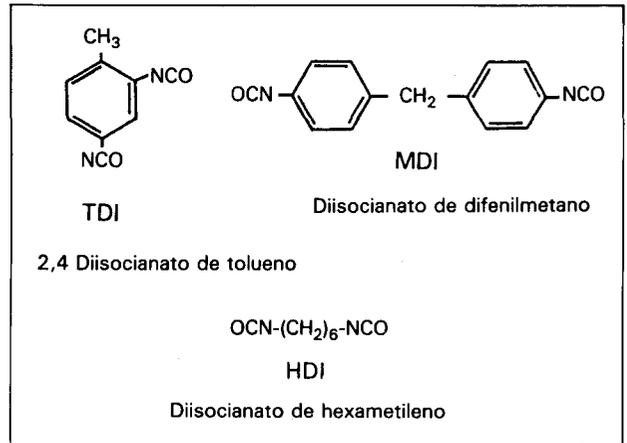
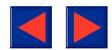


Fig. 1. Estructura química de los principales diisocianatos.

TDI sea carcinógeno. En el hombre, la exposición a vapores de TDI, a concentraciones superiores a 0,5 ppm, produce efectos irritantes sobre las mucosas de los ojos y del aparato respiratorio. En los pulmones puede llegar a producir bronquitis química, broncoespasmo, neumonitis química y edema pulmonar. Además puede causar molestias abdominales, náuseas, vómitos, cefaleas e insomnio. Parece que algunos de los síntomas pueden aparecer cuando se inhalan concentraciones de alrededor de 0,1 ppm, incluso según otros autores, la prevalencia de manifestaciones clínicas es ya alta a concentraciones de 0,03 a 0,07 ppm⁵. No se suele observar ningún síntoma con exposiciones a concentraciones menores de 0,007 ppm.

El TLV-TWA (Threshold limit value- Time weighted average) o concentración media ponderada, durante una jornada laboral de 40 horas semanales para el TDI es de 0,005 ppm y el TLV-STEL, que expresa la concentración máxima a la que se puede someter a un trabajador durante períodos no superiores a 15 minutos, es de 0,02 ppm. Estos valores corresponden a los criterios de la American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH)⁵ por la que se guían la mayoría de los países americanos y europeos. Otras recomendaciones para el TLV son la de Alemania Occidental (1979) de 0,02 ppm, Alemania Oriental (1979) de 0,015 ppm, Suecia de (1975) 0,01 ppm y Rusia (1976) de 0,007 ppm. La experiencia sobre la toxicidad de otros isocianatos es menor, si bien los síntomas que producen son similares y se utilizan los mismos TLV-TWA y TLV-STEL que para el TDI⁵.

Analizando la literatura a cerca del efecto a largo plazo de los isocianatos sobre el aparato respiratorio se observa una falta de acuerdo. En el estudio de Adams⁶ en 180 trabajado-



res de una factoría de TDI, la media de descenso del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS) y de la capacidad vital forzada (FVC), no fue diferente de la del grupo control e incluso en un grupo de 61 trabajadores sensibles al TDI que dejaron de trabajar, la media anual de descenso del VEMS fue sólo ligeramente superior. En dos factorías donde se hacía goma espuma⁷⁻⁹ se observó que los trabajadores tenían una media de descenso del VEMS significativa, tanto al final de la jornada de trabajo, como anual. Sin embargo, en otra factoría¹⁰ donde la media del nivel de TDI era inferior en casi la mitad del nivel permisible, la media del descenso anual durante cinco años del VEMS no excedió la esperada para la edad de los individuos. La metodología de este trabajo fue posteriormente criticada por Gee y Morgan¹¹, que atribuyeron la falta de descenso del VEMS a que al realizar la primera medida espirométrica, el esfuerzo realizado fue inadecuado. En otro estudio¹² de la Universidad de Tulane, en una factoría de TDI y con un seguimiento de los trabajadores durante cinco años, no se observó descenso significativo de la media del VEMS en el total de los trabajadores con respecto al esperado por la edad, pero en un subgrupo de este último estudio, que correspondía a los no fumadores y expuestos a los niveles más altos de TDI, aunque dentro del TLV, la diferencia fue significativa. En este estudio se puede concluir, que los niveles actualmente descritos como seguros no lo son tanto. En la actualidad, se está terminando un estudio en la Universidad de Tulane de los trabajadores de una factoría de goma espuma de poliuretano, en el que se analiza de forma longitudinal, tanto la espirometría como la hiperreactividad bronquial con metacolina, durante un período de cinco años.

Los efectos del MDI sobre el aparato respiratorio han sido menos estudiados, sobre todo porque se han producido menos escapes tóxicos de esta sustancia y se han llevado a cabo pocos estudios longitudinales. Este isocianato tiene una presión de vapor muy baja con lo cual, y al contrario que con el TDI o el HDI, no se desprende vapor a temperatura ambiente y la inhalación accidental de esta sustancia es más difícil.

En un estudio¹³ sobre los efectos en el aparato respiratorio a largo plazo, en una factoría donde se usaba MDI para fabricar moldes, se apreció que después de ajustar los resultados para la edad y hábito tabáquico, había una elevada frecuencia de bronquitis e hiperreactividad a la acetilcolina, así como un descenso significativo del VEMS, de la CVF y de la difusión en los individuos con exposición directa a este isocianato y que el descenso era paralelo al tiempo de exposición. En esta factoría se observó, que en varias ocasiones, los niveles de MDI fueron cuatro veces superiores a los permitidos. Como crítica al anterior trabajo, se puede argumentar que no incluye información sobre el TDI que también se utilizaba en la fábrica el cual podía haber ejercido un efecto acumulativo.

Asma por isocianatos

Fuchs y Valade¹⁴ fueron los primeros en describir casos de asma por isocianatos, concretamente por TDI. El asma en algunos trabajadores aparecía al final de la jornada de trabajo y duraba casi toda la noche. Después de este primer estudio se han publicado muchos más casos de asma por TDI, MDI, HDI y NDI^{4, 15-17}.

Se considera que un caso de asma es por sensibilidad a isocianatos cuando se manifiesta a concentraciones que no son irritantes (por debajo de 0,02 ppm). Aproximadamente un 5 % de trabajadores expuestos al TDI pueden desarrollar asma¹⁸. Sin embargo, la prevalencia puede llegar al 50 %, como se ha descrito en un taller de pintura donde utilizaban

HDI¹⁹. Por lo tanto, las condiciones de trabajo parecen influir dramáticamente en la incidencia de asma. En Estados Unidos fue una de las causas más frecuentes de asma ocupacional durante el período 1982-1984¹⁹.

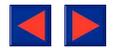
En un estudio llevado a cabo en la Universidad de Tulane²⁰ analizamos 63 pruebas de provocación con isocianatos. No pudimos encontrar una asociación estadísticamente significativa entre una provocación positiva y parámetros como el tiempo de exposición al isocianato, el tipo de exposición, esporádica o habitual, el haber inhalado grandes concentraciones durante fugas accidentales, una historia de fumador o de atopía. Tampoco encontramos diferencias significativas con respecto a las pruebas funcionales respiratorias previas a la provocación. Únicamente encontramos asociación entre provocación positiva y presencia de asma perenne, pero no con otros síntomas aislados. La presencia de hiperreactividad bronquial a la metacolina era casi la regla en el grupo de provocación positiva (90 %), si bien en el grupo de provocación negativa fue del 42 %. Por lo tanto, aunque la presencia de hiperreactividad bronquial inespecífica no predice la positividad de la provocación, la realización de esta prueba antes de la provocación específica puede ser de gran utilidad, ya que la negatividad de ésta hace difícil el diagnóstico de asma por isocianatos (no lo descarta). Su positividad nos puede servir de guía para calcular la primera dosis de isocianatos en la prueba de provocación, así como para el seguimiento a largo plazo del paciente. En nuestro estudio, la reacción asmática más frecuente después de la prueba de provocación, fue la tardía (43 %), después la dual (37 %) y la menos frecuente la inmediata (20 %). No obstante, el patrón de reacción asmática que referían los enfermos durante su trabajo sólo coincidió con el que tuvieron en la prueba de provocación en un 30 %. De ahí que la prueba de provocación es útil para demostrar la presencia de asma, pero no para reproducir todos los síntomas referidos por los pacientes ni el tipo de reacción asmática.

La historia natural del asma por isocianatos no está claramente definida, debido a que hay pocos estudios a largo plazo de enfermos sensibles. Moller et al²¹, describieron 6 pacientes en los que persistían los síntomas asmáticos a pesar de cesar su exposición al TDI. Paggiaro et al²², describieron el seguimiento durante dos años de 27 pacientes con asma. Quince siguieron con exposición al TDI, demostrándose en todos éstos la persistencia de hiperreactividad bronquial específica, así como un patrón funcional obstructivo. En ocho de los doce que no se expusieron más al TDI, persistían los síntomas y la hiperreactividad a metacolina. Nuestra experiencia en este aspecto es limitada, pero en uno de los pocos casos estudiados a largo plazo desapareció la hiperreactividad bronquial específica e inespecífica después de varios años sin exposición al TDI, sin embargo en otros dos casos ambas persistían. Este hecho no es nuevo en relación con el asma causado por sustancias de bajo peso molecular²³⁻²⁵, ya que se ha demostrado que hasta en un 50 % de los trabajadores con asma por cedro rojo (western red cedar), éste persiste a pesar de cesar la exposición al compuesto responsable²⁶. Estos trabajadores desarrollan un asma que tiene todas las características del intrínseco.

Parece que una mayor duración de los síntomas antes del diagnóstico, unas pruebas funcionales respiratorias más alteradas y un mayor grado de hiperreactividad bronquial inespecífica pueden influenciar la evolución a largo plazo de los enfermos sensibles a sustancias de bajo peso molecular²³⁻²⁵.

Patogenia del asma por isocianatos

En la patogenia del asma por isocianatos se han implicado fundamentalmente mecanismos inmunológicos y farmacológicos



gicos. Con respecto a los últimos, destacan los trabajos de Davis et al²⁷, en los que demuestran que los isocianatos actúan como bloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos, disminuyendo la producción de AMP cíclico o aumentándola (agonista parcial), cuando se utilizan grandes concentraciones de isocianatos monoméricos en experimentos *in vitro*. Las formas poliméricas de isocianatos, no presentan estas propiedades sobre los receptores beta. En estos experimentos realizados *in vitro*, se utilizaron altas concentraciones de dimetilsulfóxido, que puede por sí mismo alterar los fosfolípidos de la membrana celular y por tanto alterar los receptores. Por lo que la importancia que pueda tener este efecto betabloqueante *in vivo*, no se puede valorar suficientemente.

Con respecto a la patogenia inmunológica, se han considerado mecanismos humorales y celulares. Dado que las sustancias de bajo peso molecular son malos antígenos, suelen unirse a proteínas (*carrier*) para formar antígenos completos. En los estudios de isocianatos como antígenos, se han usado conjugados de monoisocianatos, sobre todo el p-tolyl y el hexyl-monoisocianato unidos a albúmina humana (HSA). Se han detectado anticuerpos específicos frente a estos conjugados en estudios animales y humanos²⁸. Cuando se analiza la presencia de anticuerpos IgE específicos frente a los conjugados isocianato-proteína en enfermos con asma por isocianatos, encontramos cierta discrepancia a la hora de evaluar los resultados. Karol et al²⁹ encontraron una clara asociación entre sensibilidad a isocianatos y la presencia de IgE específica, sin embargo otros autores como Gallager³⁰, Baur³¹, Danks³² y Butcher³³ no encontraron esta asociación. Concretamente, en un estudio de Butcher en el que a todos los enfermos se les realizó una prueba de provocación, sólo en un 16 % de enfermos con provocación positiva se detectó IgE específica. Este último autor³⁴ sugiere que los anticuerpos anticonjugados podrían ser específicos frente a la albúmina humana alterada, por la reacción de los isocianatos y no frente al propio isocianato, o que la alta reactividad de los isocianatos alteraría las proteínas en la propia mucosa del aparato respiratorio, dando lugar a neoantígenos responsables de la sensibilización. Los anticuerpos frente a estos neoantígenos no se detectarían por los radioinmunoensayos que disponemos en la actualidad.

Bernstein et al²⁸ han demostrado que nueve de 15 asmáticos por TDI tuvieron una activación de sus linfocitos al ser estimulados con un conjugado TDI-proteína. Butcher³⁷ sin embargo, no evidenció resultados similares en trabajadores sensibles al TDI. En los casos descritos de alveolitis por TDI, MDI y HDI se han demostrado anticuerpos específicos IgG y precipitinas frente a conjugados de estos isocianatos con HSA²⁶.

Hemos descrito recientemente que durante las pruebas de provocación positivas con TDI, hay un incremento significativo de factor quimiotáctico de neutrófilos de alto peso molecular, que coincide con la reacción asmática inmediata o tardía³⁸. La cinética de su liberación es paralela a la que ocurre en los enfermos con asma por ácaros, tras la prueba de provocación específica y no aparece durante el descenso del VEMS producido por metacolina. Todo esto sugiere que, los basófilos y mastocitos están implicados en la reacción asmática, pues este mediador sólo se encuentra en estas células³⁸. Existían trabajos previos con estabilizadores de mastocitos que demostraban inhibición de la respuesta inmediata tras la provocación inhalativa con TDI, lo cual refuerza esta hipótesis³⁵. El hecho de implicar a basófilos o mastocitos tampoco quiere decir que obligatoriamente esté implicada una IgE específica, pues los basófilos o mastocitos pueden degranularse a través de otros mecanismos, por lo que cuando se disponga de mejores antígenos para la determi-

nación de anticuerpos específicos, podremos aclarar definitivamente si se trata o no de una reacción IgE-mediada. Debido a la similitud química de los diisocianatos, es de esperar que cuando exista una reacción positiva a uno, lo sea también frente a varios de ellos, si bien se han descrito casos de monosensibilizaciones¹⁷.

Diagnóstico del asma por isocianatos

Ya hemos comentado anteriormente que para el diagnóstico de este tipo de asma no disponemos de técnicas inmunológicas eficaces que nos ayuden (inmunoensayos o pruebas cutáneas), por lo que un diagnóstico certero sólo se puede basar en la reproducción de los síntomas asmáticos con concentraciones no tóxicas. En nuestro estudio referido anteriormente²⁰ en 63 sujetos con historia sugestiva de asma por isocianatos, sólo pudimos demostrar una prueba positiva en un 48 % de los casos. En otro estudio³⁸ de 156 trabajadores con sospecha de asma, se demostró que el 56 % tenían provocación positiva con isocianatos. Estos hechos nos indican que un diagnóstico de asma ocupacional, al menos por diisocianatos, basado sólo en la historia clínica es arriesgado, pues se pueden diagnosticar muchos falsos asmás.

La prueba de provocación específica se puede realizar en el lugar de trabajo, o bajo condiciones controladas.

La provocación en el lugar de trabajo requiere un control de la función respiratoria por medio de aparatos de *peak-flow* o mejor aún, por espirometría forzada. Estas mediciones deben empezar un día antes de la incorporación al trabajo, después de haber estado sin trabajar al menos dos o más días. Se determinan los flujos horariamente hasta el final de la jornada laboral. Posteriormente, el trabajador debería llevarse a casa un aparato de *peak-flow*, para realizar mediciones horarias. Es esencial en este tipo de provocación que un médico o un técnico especialista monitorice los síntomas del trabajador, así como la correcta realización de las maniobras espirométricas. A la vez se deben monitorizar los niveles de isocianatos durante la realización de la prueba, ya que si encontramos niveles tóxicos, o si no detectamos niveles, la prueba no tiene ninguna validez etiológica, pudiéndose sólo diagnosticar al trabajador de asma ocupacional pero no por isocianatos. Este tipo de prueba tiene un bajo coste, pero el inconveniente de una posible manipulación por parte del trabajador.

Otra forma de realizar pruebas de provocación consiste en la utilización de cámaras, en las que se vaporizan estos productos llegando a concentraciones previamente determinadas e introduciendo al sujeto en ellas durante un cierto período de tiempo. Las cámaras más perfeccionadas son aquellas que tienen un flujo dinámico, con lo que se pueden mantener concentraciones muy exactas de los químicos y por períodos prolongados⁴⁰. La monitorización de los niveles con aparatos de lectura automática es obligatoria durante la realización de la prueba. Antes de llevar a cabo la provocación específica, es muy conveniente la realización de una prueba con placebo, que nos ahorrará algún falso diagnóstico. La dosis y duración de la exposición al isocianato se basan en la sintomatología previa y en el grado de hiperreactividad a la metacolina. En la Universidad de Tulane⁴¹ se usa el siguiente protocolo: el primer día se realiza un estudio funcional respiratorio y la provocación con metacolina. El segundo día se realiza una provocación con placebo durante 30 minutos en la cámara y se monitoriza al enfermo con maniobras de espiración forzada horarias hasta la hora de irse a la cama, pues en la habitación del hospital dispone de un espirometro que ha aprendido a manejar él mismo durante el



día. Al día siguiente se le somete a una concentración de 0,01 ppm durante 15 o 30 minutos, monitorizándole durante 24 horas. Si la prueba es negativa (descenso del VEMS menor del 20 %), la concentración se incrementa progresivamente hasta 0,02 ppm en días sucesivos. La duración de la exposición para considerar la prueba negativa es tema de controversia, pero en nuestra opinión debe ser de, al menos, 60 minutos, aunque la mayoría de las provocaciones son positivas entre 15 o 30 minutos.

Prevención y tratamiento

Es difícil de prever qué pacientes se van a sensibilizar a estos compuestos. Hemos comentado antes que, ni la presencia de atopia, hábito de fumar o duración de la exposición, parecen influir en la sensibilización a isocianatos. Algunos autores han relacionado el comienzo de dicha sensibilización con exposiciones a altas concentraciones de isocianatos durante fugas. Una buena prevención de accidentes de este tipo es importante, pues aunque no produjera sensibilización específica, lo que sí que produce con frecuencia la exposición masiva a agentes irritantes, es un aumento de la hiperreactividad bronquial inespecífica durante un período prolongado de tiempo.

La presencia de hiperreactividad bronquial podría ser una señal de alarma a tener en cuenta en los trabajadores expuestos a estos compuestos, pero en la actualidad la experiencia es limitada y no podemos sacar conclusiones prácticas, como podría ser el denegar este tipo de trabajo a las personas que la presentan. La prueba de hiperreactividad bronquial inespecífica se apunta como un buen método para seguimiento de pacientes ya diagnosticados, aunque se necesita acumular más experiencia para dar como definitivo este hecho. Desgraciadamente no disponemos de ninguna técnica inmunológica útil para el seguimiento de los pacientes.

El uso en la industria de productos menos tóxicos y peligrosos es otra medida a tener en cuenta en la prevención. En el caso de la utilización del TDI se recomienda sustituirlo por el MDI, que es menos volátil y por tanto más difícil de inhalar. El tratamiento debe ser de evitación cuando sea posible. El uso de máscaras faciales no parece adecuado para prevenir el asma. El tratamiento sintomático requiere medicación similar a la usada para cualquier otro tipo de asma. El cromoglicato disódico es capaz de inhibir la respuesta inmediata durante pruebas de provocación controlada³⁵ y los esteroides son capaces de inhibir la respuesta tardía por TDI⁴². Según nuestro conocimiento no hay estudios a largo plazo de la utilidad de estos productos en trabajadores sensibles, pero en nuestra opinión, si éstos se utilizan correctamente pueden ser útiles, como lo son en otros casos de asma extrínseco.

BIBLIOGRAFIA

- Occupational exposure to diisocyanates. NIOSH criteria document for a recommended standard. Publication 78-215. Washington. DC, US Department of Health, Education and Welfare.
- Ulrich H. Urethane polymers. En Kirk-Othmer: Encyclopedia of chemical technology. New York vol 23, ed 3. John Wiley & Sons Inc 1983; 507-608.
- Buist JM. Isocyanate in industry. Proc Roy Soc Med 1970; 63:365-368.
- Davies RJ. Respiratory hypersensitivity to diisocyanates. Clin Immunol Allergy 1984; 4:103-123.
- ACGIH: Documentation of the Threshold limit Value and biological exposure indices. 5 ed. Cincinnati, Ohio, 1986.
- Adams WGF. Long-term effects on the health of men engaged in the manufacture of tolylene. Br J Ind Med 1975; 32:72-78.
- Peters JM, Murphy RLH, Pagnato LD et al. Acute respiratory effects in workers exposed to low levels of TDI. Arch Environ Health 1986; 16:642-647.
- Peters JM. Studies of isocyanate toxicity. Cumulative pulmonary effects in workers exposed to toluene diisocyanate. Proc Roy Soc Med 1970; 63:372-375.
- Wegman DH, Peters JM, Pagnotto L et al. Chronic pulmonary function loss from exposure to toluene diisocyanate. Br J Industr Med 1977; 34:196-200.
- Musk AW, Peters JM, DiBernardis L et al. Absence of respiratory effects in subjects exposed to low concentrations of TDI and MDI. J Occup Med 1982; 24:746-750.
- Gee JB, Morgan WKC. A 10 year follow-up study of a group of workers exposed to isocyanates. J Occup Med 1985; 27:15-18.
- Diem JE, Jones RN, Hendrick DJ et al. Five year longitudinal study of workers employed in a new toluene diisocyanate manufacturing plant. Am Rev Respir Dis 1982; 126:420-428.
- Pham QT, Cavellier C, Mereau P et al. Isocyanate and respiratory function: a study of workers producing polyurethane foam moulding. Ann Occup Hyg 1978; 21:12-129.
- Fuch S, Valade P. Etude clinique et experimentale sur quelques cas d'intoxication par les Desmour T (diisocyanate de Toluene 1-2-4 et 1-2-6). Arch Mal Prof Med Trav et Sec Soc 1951; 12:191-196.
- Tansar AR, Bourke MP, Blandford AG. Isocyanate asthma: respiratory symptoms caused by diphenylmethane diisocyanate. Thorax 1973; 28:596-600.
- Zammit-Tabonga M, Sherkin M, Kijek K et al. Asthma caused by diphenylmethane diisocyanate in foundry workers. Am Rev Respir Dis 1983; 128:226-230.
- O'Brien IM, Harries MG, Burge PS et al. Toluene diisocyanate-induced asthma. Reaction to TDI, MDI, HDI and histamine. Clin Allergy 1979; 9:1-6.
- Butcher BT, Jones RN, O'Neil CE et al. Longitudinal study of workers employed in the manufacture of toluene diisocyanate. Am Rev Respir Dis 1977; 116:411-421.
- Gervais P, Rosenberg N. Occupational respiratory allergy: Epidemiologic and medicolegal aspects. Proceeding XII International Congress of Allergy and Clinical Immunology. Mosby Co, St. Louis 1986; 480-485.
- Sastre J, Banks DE, Ellis E et al. Isocyanate-induced asthma: Review of 62 challenge tests. Am Rev Respir Dis 1987; 135:256 (abstract).
- Moller DR, McKay RT, Bernstein IL et al. Long-term follow-up of workers with TDI asthma. Am Rev Respir Dis 1984 (suppl):A159.
- Paggiaro PL, Loi AM, Rossi O et al. Follow-up study of patients with respiratory disease due to toluene diisocyanate (TDI). Clin Allergy 1984; 14:462-469.
- Sastre J, Ibañez MD. Asma ocupacional por sustancias de bajo peso molecular. Rev Esp Alergol Inmunol Clin 1987; 2:391-400.
- Stankus R, Sastre J, Salvaggio JE. Asthma induced by exposure to low molecular weight compounds and cigarette smoke. Current Pulmonol 1988 (en prensa).
- Chang-Yeung M. Occupational asthma. Am Rev Respir Dis 1987; 134:686-703.
- Chang-Yeung M. Fate of occupational asthma: a follow-up study of patients with occupational asthma due to western red cedar (*Thuja plicata*). Am Rev Respir Dis 1977; 116:1.023-1.030.
- Davies RJ, Butcher BT, O'Neil CE et al. The in vitro effect of toluene diisocyanate on lymphocyte cyclic adenosine monophosphate production by isoproterenol, prostaglandin, and histamine. J Allergy Clin Immunol 1977; 60:223-229.
- Bernstein IL. Isocyanate-induced pulmonary diseases: a current perspective. J Allergy Clin Immunol 1982; 70:24-31.
- Karol MH, Sanderg T, Riley J et al. Longitudinal study of tolyl-reactive IgE antibodies in workers hypersensitivity to TDI. J Occup Med 1979; 21:354-358.
- Gallager JS, Tse CST, Brooks SM, Bernstein IL. Diverse profile of immunoreactivity in toluene diisocyanate asthma. J Occup Med 1981; 23:610-613.
- Baur V, Fruhmans G. Specific IgE antibodies in patients with isocyanate asthma. Chest 1981; 80:73 (abstract).
- Danks JM, Cromwell O, Buckingham JA, Newman-Taylor



- AJ, Davies RJ. Toluene diisocyanate induced asthma: evaluation of antibodies in the serum of affected workers against a tolyl mono-isocyanate protein conjugate. *Clin Allergy* 1981; 11:161-164.
33. Butcher BT, O'Neil CE, Reed MA et al. Radioallergosorbent testing of toluene diisocyanate-reactive individuals using p-tolyl isocyanate antigen. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 66:213-216.
34. Butcher BT, Mapp C, Reed MA et al. Evidence for carrier specificity of IgE antibodies detected by isocyanate protein conjugate in sera of isocyanate sensitivity individuals. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69:123 (abstract).
35. Butcher BT, Karr RN, O'Neil CE et al. Inhalation challenge and pharmacologic studies of toluene diisocyanate-sensitive workers. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 64:146-152.
36. Charles J, Berstein A, Jones B et al. Hypersensitivity pneumonitis after exposures to isocyanates. *Thorax* 1976; 31:127-131.
37. Sastre J, Barkman HW, López M, Banks DE, Salvaggio JE. Serum neutrophil chemotactic activity of high molecular weight in toluene diisocyanate induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:256 (abstract).
38. O'Briscoll BRC, Lee Th, Cromwell O, Kay AB. Immunologic release of neutrophil chemotactic activity from lung tissue. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72:695-701.
39. Mapp C, DiGiacomo GR, Zedda L et al. Isocyanate-induced asthma: Review of 165 cases studied in 1983-85. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77:173.
40. Hammad YY, Rando RJ, Abdel-Kader H. Considerations in the design and use of human inhalation challenge delivery systems. *Folia Allergol Immunol Clin* 1985; 32:37-44.
41. Banks DE, Butcher BT, Salvaggio JE. Isocyanate-induced respiratory disease. *Ann Allergy* 1987; 57:389-396.
42. Fabbri LM, Chiesura-Corona P, DelVecchio L et al. Prednisone inhibits late asthmatic reaction and associated increase in airways responsiveness induced by TDI sensitized subjects. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:1.010-1.014.