

112209



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SERVICIO DE INMUNOLOGIA CLINICA Y ALERGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

COMPORTAMIENTO DE LA FUNCION PULMONAR EN
TRABAJADORES EXPUESTOS A ISOCIANATOS.

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN INMUNOLOGIA CLINICA
Y ALERGIA
PRESENTA:
DRA. LIDIA GONZALEZ TORRES



IMSS MEXICO, D. F.,

DIRECTOR DE TESIS. DR VICTOR MANUEL ALMEIDA ARVIZU
DR GERARDO ESPINOLA REYNA

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR JOSÉ HALABE CHEREM
Jefe de Enseñanza e Investigación
Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda "
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Handwritten signature of José Halabe Chere in black ink, written over a horizontal line.

Dr Víctor Manuel Almeida Arvizu
Médico de Base del servicio de Inmunología Clínica Y Alergia
Hospital de Especialidades " Dr Bernardo Sepúlveda "
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Handwritten signature of Víctor Manuel Almeida Arvizu in black ink, written over a horizontal line.

Dr Gerardo Espinola Reyna
Jefe del servicio del servicio de Fisiología Cardiopulmonar
Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Handwritten signature of Gerardo Espinola Reyna in black ink, written over a horizontal line.



ASESORES

DR. VICTOR MANUEL ALMEIDA

Medico de base del servicio de Inmunologia clinica
Hospital de Especialidades "Dr Bernardo Sepúlveda "
Centro Medico Nacional Siglo XXI

DR. GERARDO ESPINOLA REYNA

Jefe del servicio de Fisiología Cardiopulmonar
Hospital Cardiología
Centro Medico Nacional Siglo XXI

DR. JAIIME MEJIA ORIEGA

Jefe del servicio de Inmunología Clínica y Alergia
Hospital de Especialidades " Dr Bernardo Sepúlveda "
Centro Médico Nacional Siglo XXI

DEDICATORIAS

A MIS PADRES

Que son el pilar de mi vida
y me dan el tesoro mas grande,
su amor y lucha por el triunfo,
aun con grandes adversidades

A MIS HERMANOS Y SOBRINOS

Que me han brindado su apoyo comprensión,
y amistad incondicional

A MIS AMIGOS

Por compartir tan gratos momentos

AL DR ESPINOLA REYNA

Por su apoyo y comprensión

AL DR ALMEIDA ARVIZU

Por su apoyo y amistad

AL DR MEJIA ORIEGA

Por su colaboración en mi formación
profesional

CONTENIDO

Resumen	6
Antecedentes	7
Planteamiento del problema	11
Justificación	12
Hipótesis	13
Objetivos	13
Material Pacientes y métodos	14
A Diseño del estudio	14
B Universo de trabajo	14
C Variables independientes	14
D Variables dependientes	14
E Criterios de selección	14
F Procedimientos	15
G Análisis estadístico	15
H Recursos humanos	15
I Identificación de variables	16
J Definición de variables	16
Plan de análisis	19
Instrumento de medición	19
Recursos	19
Especificaciones éticas	19
Resultados	20
A - Tablas	21
Conclusiones	27
Bibliografía	28
Anexos	30

RESUMEN

OBJETIVO Demostrar que existen cambios importantes de espirometría clínica en trabajadores expuestos en forma directa e indirecta a isocianatos

MATERIAL Y METODOS: En estudio prospectivo, comparativo, transversal y observacional, se entrevistaron a 90 trabajadores de una empresa metalmeccánica, quienes cubrían los siguientes requisitos: trabajadores expuestos y no expuestos a isocianatos, con y sin atopía. Se les aplicó un cuestionario donde se anotaron datos generales, antecedentes de atopía familiar y personal, exposiciones a tóxicos fuera del área de trabajo, ocupaciones anteriores, antigüedad en el trabajo, sintomatología respiratoria, etcétera. Al momento de la entrevista con autorización por escrito, después de haberles explicado en que consistía, se les realizó espirometría basal con determinación de cambios en el patrón espirométrico además de valoración clínica, a los 6 meses de exposición se realiza una segunda espirometría y valoración clínica, posteriormente al año de exposición nuevamente se realiza una última espirometría y determinación de evolución sintomática. Clínicamente se evalúa sintomatología respiratoria y sus modificaciones. Con apoyo del médico de la empresa se dió tratamiento sintomático para eventos agudos en el momento de la entrevista, cuando fué requerido.

RESULTADOS: Se evaluó un total de 90 trabajadores en los diferentes turnos laborales, 15 del sexo femenino y 75 del sexo masculino, con un promedio de edad de 34.01, el turno matutino predominó en el grupo de estudio, con una antigüedad de 5.6 ± 3 años, un promedio de 12.18 años de tabaquismo. 7 trabajadores contaban con antecedentes de atopía. La sintomatología en comparación al puesto desempeñado se hizo evidente en trabajadores con exposición directa, el área de acabado final representó el mayor número de trabajadores afectados. La tos y el prurito nasal fueron los síntomas más frecuentes, con un incremento importante a los 6 meses y al año la tos, acompañándose con disnea, además leve incremento de prurito nasal al año de exposición.

Las alteraciones espirométricas fueron importantes, aumentando el número de trabajadores afectados sobre todo después de 6 meses de exposición, manteniéndose en forma similar al año de exposición, en contraste con la sintomatología, caracterizada en vías respiratorias bajas con mayor manifestación al año de exposición.

El patrón obstructivo en la espirometría fué más representativo en 58 pacientes con un 82.75% en comparación al 17.24% con patrón mixto en una determinación basal, ambos patrones espirométricos aumentaron en forma importante, sin embargo el obstructivo superó al mixto con un 93.75%, y 6.25% respectivamente a los 6 meses de exposición a isocianatos, con una leve inversión al cambio después de un año de exposición en ambos parámetros siendo para el patrón obstructivo el 89.23%, y 10.76% para el mixto.

CONCLUSIONES Existen cambios importantes en los parámetros espirométricos después de determinado tiempo de exposición (6 meses), aún después de llevar correlación de sintomatología clínica, ya que la mayoría de pacientes asintomáticos evoluciona a cambios de tipo obstructivo aun sin manifestar los síntomas, con una latencia de la afección aun después de un año de exposición. Por lo tanto el aumento de la sintomatología respiratoria, es secundaria a mayor tiempo de exposición, lo que sugiere aumento de sensibilidad a contaminantes ambientales inespecíficos, con hiperrespuesta de las vías respiratorias.

GENERALIDADES

Las vías respiratorias están diseñadas para proteger los pulmones contra los efectos de las sustancias extrañas inhaladas, por lo tanto casi todos los polvos quedan en las vías nasales o atrapadas en la túnica mucosa del árbol traqueobronquial (1) Para que el polvo cause reactividad debe llegar a las vías respiratorias más pequeñas o a los alvéolos La principal característica física de la que depende la penetración a los pulmones es el tamaño de la partícula inspirada Las partículas mayores de 10 mc se retiran del aire antes que lleguen a las vías respiratorias pequeñas o a sus unidades respiratorias terminales El polvo más peligroso (es decir los que tienden más a quedar retenidos) son aquellos cuyas partículas miden de 1 a 5 mc y suelen denominarse **partículas respirables** (2)

La mayor parte de los polvos generados en el trabajo y casi todos los polvos naturales son demasiado grandes para producir neumoconiosis Para generar partículas de polvo, cuya pequeñez produzca enfermedad, se requieren una alteración destructiva del mineral natural, en otras palabras suele tratarse de alguna operación como trituración, molienda, pulverización, perforación, corte o lijadura (2)

Algunas personas adquieren gran hipersensibilidad a ciertas sustancias químicas, se dice en general que las personas afectadas tienen antecedentes de atopia, pero no siempre son manifiestos (4)

Las sustancias químicas sensibilizantes más conocidas son las relacionadas con el grupo de isocianato, pero hay otras no tan precisas, que se relacionan a menudo con la elevación o la descomposición de ciertos plásticos, incluso esponja de caucho y poliuretanos El isocianato de tolueno es una partícula de bajo peso molecular usado primariamente en la manufactura de espuma flexible de poliuretano (7)

El pulmón al igual que otros órganos está protegido contra las infecciones por mecanismos inmunitarios locales y generales En algunos pacientes susceptibles la reacción inmunitaria a sustancias extrañas o antígenos causa enfermedad por si misma, éste es el estado de hipersensibilidad o alergia (8) Cuando una persona sensible se expone a un antígeno, se forman anticuerpos IgE específicos, estas inmunoglobulinas se adhieren a la superficie de las células cebadas y de los basófilos sin producir reacción (3)

Probablemente la manifestación principal de la reacción de hipersensibilidad del tipo I (respiración sibilante, hipotensión o urticaria) dependa del tipo de mediador participante (9)

El patrón de la reacción de hipersensibilidad del tipo III en los pulmones puede generar la forma de asma, neumonitis por hipersensibilidad o una combinación de ellas, así como una serie de reacciones de hipersensibilidad tardía (6)

Pueden observarse 3 patrones de reacción

1 Las que inician aproximadamente una hora después de la exposición y que duran de 2 a 3 horas

2 - Las que inician 3 a 4 horas después de la exposición, culminan en 6 horas aproximadamente y duran hasta 36 horas

3 - Reacciones nocturnas recurrentes después de inhalación del antígeno (8)(9)

Ciertos tipos de reacciones inmunológicas tienden a producir lesión del parénquima pulmonar, de las vías respiratorias o de ambos. Puede originarse lesión permanente por exposición grave o repetida, pero con una excepción importante las reacciones originales ceden cuando la sustancia dañina no se encuentra ya en el aire inspirado (10)

La excepción se encuentra en los agentes que se retienen permanentemente en el pulmón y que producen una reacción inmunológica, en este caso la reacción puede continuar mucho después de interrumpida la exposición real (9)

El aumento de la capacidad de reacción del árbol traqueobronquial, manifestado por sibilancias transitorias, rigidez del tórax y acompañado por anomalías de la función pulmonar que indican obstrucción de vías respiratorias, pueden ser provocados por varias exposiciones industriales. Existen 3 mecanismos diferentes, por lo que se pueden inducir síntomas asmáticos en trabajadores de diversas ocupaciones; irritación química, activación farmacológica y reacciones inmunológicas. Muchas veces se puede mostrar más de un mecanismo en un mismo paciente, por ejemplo los pacientes de asma ocupacional mediada específicamente de manera inmunológica suelen tener también vías respiratorias hiperreactivas, a juzgar por las intensas reacciones de broncoconstricción a los irritantes primarios. No se sabe si lo primero produce lo último o si lo último es una condición necesaria para el desarrollo de lo primero (11). Como las personas atópicas que sufren asma alérgica tienen vías respiratorias hiperreactivas sensibilizadas, no es sorprendente que el efecto irritativo de las concentraciones elevadas de polvo, vapores y humos, que se pueden inhalar en los ambientes industriales produzcan broncoconstricción sintomática en ellas (14)

El asma alérgico resultante de antígenos que se encuentran en los ambientes ocupacionales presentan reacción de hipersensibilidad tipo I o hipersensibilidad del tipo III. Se describen también reacciones de los tipos I y III combinados, y se han informado crisis prolongadas de ataques recurrentes de asma nocturna después de una sola exposición con el disocianato de tolueno. No está claro porque algunos antígenos industriales afectan el parénquima pulmonar y producen neumonitis por hipersensibilidad, en tanto que otros afectan a las vías respiratorias y producen asma (13)

La mayoría de los que sufren asma mediada de manera inmunológica de origen ocupacional están sensibilizados a un solo antígeno, por lo tanto los síntomas se producen sólo durante la exposición a la sustancia en el trabajo o poco después. En sus etapas incipientes el trastorno mejora o puede desaparecer por completo al ausentarse del trabajo o durante el mismo cuando no está utilizando el material dañino. Más tarde los síntomas serán recurrentes o persistentes en ausencia de exposición específica. Ésta transición entre las crisis intermitentes provocadas por antígeno y las manifestaciones crónicas no mediadas de manera inmunológica se explica probablemente por la adquisición de hiperreactividad de las vías respiratorias a estímulos inespecíficos (15)

La alveolitis alérgica y síntomas sistémicos aislados también ocurren pero son menos comunes. Varios mecanismos alérgicos y no alérgicos se han sugerido como inductores de

asma por isocianato, sin embargo no hay explicación del factor alérgico característico de un intervalo latente (12)

Las pruebas de inhalación específica en el laboratorio son consideradas todavía el estándar de oro en el diagnóstico de asma ocupacional. Sin embargo en forma extensa requiere monitorización prolongada de pacientes y debe sólo ser realizado en centros especializados (8)

La historia natural del asma inducida por isocianato no está aún claramente definida, los cambios en la función pulmonar son similares a otro tipo de respuesta bronquial. Existen muchos estudios que aún reflejan el pobre resultado del asma inducido por isocianatos (9)

Paggiaro y cols estudiaron 25 trabajadores con asma inducido por isocianatos aproximadamente 2 años después del diagnóstico, sin embargo los síntomas tales como sibilancias fueron menos frecuentes en 12 trabajadores que abandonaron la empresa, y sólo 4 continuaron con los síntomas. 15 trabajadores que permanecieron en el lugar de trabajo tuvieron remisión de los síntomas. Más de la mitad quienes permanecieron desarrollaron tos crónica con flemas y sin desarrollar asma (7)

Moller y colaboradores reportaron 7 trabajadores con asma inducido por isocianatos, en 6 el asma persistió por más de 2 años (promedio 4.5 años) a pesar de abandonar el lugar (3)

Lozewicz y colaboradores sugirieron que muchos asmáticos inducidos por isocianatos persisten con los síntomas, y encontraron que en 41 de 50 trabajadores fuera de la exposición a isocianatos, continuaron con estos síntomas por lo menos 4 años después de la exposición y 22 requirieron medicación al menos una vez a la semana (2)

De acuerdo a algunos estudios, aproximadamente 5 a 10% de los trabajadores expuestos a isocianatos desarrollan asma ocupacional (16,17). Los tipos más comunes de asma ocupacional implican una respuesta mediada por IgE a un antígeno de alto peso molecular como la harina o el látex, o una respuesta inflamatoria, no mediada por IgE, a un agente de bajo peso molecular como los isocianatos (16)

El asma ocupacional, también se ha descrito como una obstrucción aguda y crónica de las vías respiratorias tras la exposición a un gran número de compuestos utilizados en muchos tipos de procesos industriales: la bronco constricción puede ser consecuencia del trabajo o exposición a sales metálicas, polvos orgánicos, agentes farmacológicos, productos químicos industriales y plásticos (diisocianato de tolueno), enzimas biológicas y polvo, sueros y secreciones de origen animal y de insectos. Es importante saber que la exposición a productos químicos sensibilizantes, especialmente los que utilizan en pinturas, disolventes y plásticos, también pueden ocurrir durante los periodos de descanso y no solo en relación con el trabajo

Los mecanismos subyacentes a la obstrucción de las vías respiratorias parecen ser tres: en algunos casos el agente agresor favorece la formación de una IgE específica y la causa parece inmunitaria (la reacción inmunitaria puede ser inmediata, tardía o doble), en otros casos los materiales empleados producen la liberación directa de una sustancia bronco constrictora; y en otros casos, las sustancias irritantes relacionadas con la ocupación

estimulan directamente o por mecanismos reflejos las vías respiratorias laborales que no causan una reacción inmediata y dual, los pacientes tiene una historia característicamente cíclica Se encuentran bien cuando llegan al trabajo, los síntomas aparecen hacia el final de la jornada, progresan después de abandonar el trabajo y regresan posteriormente Los periodos sin trabajo, como los fines de semana y las vacaciones, se acompañan de remisiones (18)

El dato fisiopatológico característico del asma es la reducción del diámetro de las vías respiratorias por la contracción del músculo liso, el edema de la pared y la presencia de secreciones firmes y espesas Aunque se desconoce la contribución relativa de cada uno de estos componentes a la alteración ventilatoria del paciente, el resultado final es un incremento de la resistencia de las vías respiratorias, disminución de los volúmenes espiratorios forzados y de la velocidad del flujo, hiperinflación pulmonar y del tórax, cambios de la retracción elástica, distribución anormal de la ventilación y flujo sanguíneo pulmonar, con desequilibrio de sus relaciones y alteración de los gases arteriales Por lo tanto, aunque el asma se considera una enfermedad primaria de las vías respiratorias, durante la crisis aguda prácticamente se alteran todos los aspectos de la función pulmonar (19)

Cuando el paciente acude para recibir un tratamiento su capacidad vital forzada tiende a ser menor o igual al 50% de lo normal El volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF1) suele estar cerca del 30% del previsto y las velocidades meso espiratorias máxima y mínima del flujo están reducidas al 20% o menos de las esperadas Cuando se mantienen las alteraciones de la mecánica de la respiración, el atrapamiento de aire concurrente es muy importante (18)

Por lo tanto el asma se manifiesta funcionalmente con un patrón obstructivo de las vías aéreas (20) Las alteraciones espirométricas incluyen por lo tanto alteraciones del volumen espiratorio forzado del primer segundo (VEF1), flujo espiratorio forzado 25-75, velocidad de flujo al 50 y al 75, la relación VEF1/CV% y la conductancia o conductibilidad específica

El asma relacionada al trabajo puede ser una exacerbación de un asma que era previamente subclínica o en remisión (asma agravada por el trabajo), puede ser un asma de inicio causada por una exposición a sensibilizantes (asma con latencia), o un asma que resulta de una sola exposición a altas dosis de irritantes (asma sin latencia asma por irritantes o síndrome de distensión reactiva de las vías aéreas) (22)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existen cambios importantes en las vías respiratorias después de una exposición en forma directa o indirecta a isocianatos?

JUSTIFICACION

Como es bien conocido, los trastornos respiratorios ocupacionales, en la actualidad generan grandes pérdidas económicas, tanto para los empresarios como para las compañías de seguros y el IMSS, además de limitaciones funcionales y disminución de la vida productiva de los trabajadores

Este estudio tiene la finalidad de buscar las alteraciones mas frecuentes de la función pulmonar de los trabajadores expuestos a isocianatos de una empresa dedicada a la fabricación de asientos para auto y comparar con las ya descritas en la literatura mundial. Esto podría ser de gran utilidad ya que de encontrar cambios verdaderamente significativos, se podrían tomar medidas preventivas y limitar los danos, logrando así disminuir las limitaciones funcionales y los gastos que puedan ser generados como consecuencia de patología

En nuestro país, aunque en el medio laboral se ha encontrado una alta incidencia de síntomas respiratorios y de patologías pulmonares en trabajadores expuestos, lamentablemente en la mayoría de los casos estos síntomas no se relacionan con el ambiente laboral, lo que hace difícil demostrar la etiología de los cambios de tipo obstructivo, patrón espirométrico mas común de ambiente laboral y lo que es mas aun llegar a un medio preventivo del mismo

HIPÓTESIS

- 1 Existen cambios en la espirometría en pacientes expuestos en forma directa a isocianatos en comparación a los expuestos en forma indirecta
- 2 No existen cambios en espirometría en pacientes expuestos en forma directa a isocianatos en comparación a los expuestos en forma indirecta
- 3 Existen cambios severos en espirometría en pacientes atópicos y con exposición a isocianatos en comparación con los no atópicos y expuestos a isocianatos
- 4 No existen cambios en espirometría en pacientes atópicos y con exposición a isocianatos en comparación con los no atópicos y expuestos a isocianatos

OBJETIVOS

- 1 Demostrar que existen cambios importantes en espirometría en trabajadores expuestos en forma directa a isocianatos en comparación a los expuestos en forma indirecta
- 2 Demostrar que no existen cambios importantes en espirometría en trabajadores expuestos en forma directa a isocianatos en comparación a los expuestos en forma indirecta
- 3 Demostrar que existen cambios graves en espirometría en pacientes atópicos y con exposición a isocianatos en comparación con los no atópicos y expuestos a isocianatos
- 4 Demostrar que no existen cambios graves en espirometría en pacientes atópicos y con exposición a isocianatos en comparación con los no atópicos y expuestos a isocianatos

HIPÓTESIS

- 1 Existen cambios en la espirometría en pacientes expuestos en forma directa a isocianatos en comparación a los expuestos en forma indirecta
- 2 No existen cambios en espirometría en pacientes expuestos en forma directa a isocianatos en comparación a los expuestos en forma indirecta
- 3 Existen cambios severos en espirometría en pacientes atópicos y con exposición a isocianatos en comparación con los no atópicos y expuestos a isocianatos
- 4 No existen cambios en espirometría en pacientes atópicos y con exposición a isocianatos en comparación con los no atópicos y expuestos a isocianatos

OBJETIVOS

- 1 Demostrar que existen cambios importantes en espirometría en trabajadores expuestos en forma directa a isocianatos en comparación a los expuestos en forma indirecta
- 2 Demostrar que no existen cambios importantes en espirometría en trabajadores expuestos en forma directa a isocianatos en comparación a los expuestos en forma indirecta
- 3 Demostrar que existen cambios graves en espirometría en pacientes atópicos y con exposición a isocianatos en comparación con los no atópicos y expuestos a isocianatos
- 4 Demostrar que no existen cambios graves en espirometría en pacientes atópicos y con exposición a isocianatos en comparación con los no atópicos y expuestos a isocianatos

MATERIAL PACIENTES Y METODOS

- DISEÑO DEL ESTUDIO Es un estudio comparativo, prospectivo longitudinal

- UNIVERSO DE TRABAJO:
Trabajadores de ambos sexos, de una empresa metal-mecánica fabricante de asientos para automóvil, con exposición a isocianatos y sin exposición al mismo

- VARIABLES
 - 1- Independientes:
 - a Con exposición a isocianatos
 - b Sin exposición a isocianatos
 - c Con atopía
 - d Sin atopía

 - 2 -Dependientes
 - a - edad, sexo, peso, tiempo de exposición, antecedentes de atopía, pruebas de función respiratoria con patrón obstructivo, inicio de los síntomas (tos, sibilancias, disnea y opresión torácica)
 - b - Valoración analítica de la caída del FEV1

 - 3 - Criterios de selección:
 - a - Se realizaron 90 pruebas de FUNCION RESPIRATORIA en una empresa con pacientes que están expuestos a isocianatos y que no están expuestos a isocianatos en forma directa Pacientes con atopía y sin atopía

 - b - Criterios de selección:
 - 1 - De inclusión:
 - a - Trabajadores con atopía expuestos y no expuestos a isocianatos
 - b - Trabajadores sin atopía expuestos y no expuestos a isocianatos
 - 2 - De No Inclusión
 - a - NOC
 - b - Bronquitis crónica
 - c - Cualquier enfermedad bronco pulmonar que haya dejado secuelas
 - d - Pacientes con xifo-escoliosis
 - e - Trabajadores que estuvieron expuestos a otro tóxico ambiental que no sean isocianatos
 - f - Pacientes que se encuentran recibiendo corticoesteroides por cualquier enfermedad que los requiera

3 - De Exclusión

- a - Pacientes que salgan del protocolo independientemente la causa
- b - Pacientes que no autoricen consentimiento por escrito

PROCEDIMIENTOS

- a - Se entrevistaron 90 trabajadores de la empresa, realizado por un residente del servicio de Inmunología y alergia
- b - Se realizaran las entrevistas en 5 fases, con 20 trabajadores en cada fase
- c - De acuerdo a la entrevista, se seleccionaran los trabajadores que han estado expuestos a isocianatos
- d - Se seleccionaran trabajadores que no han estado expuestos a isocianatos
- e - Se asignaran 2 grupos de trabajadores.
 - 1 -- Trabajadores con antecedentes de atopía y con exposición a isocianatos y sin exposición a isocianatos
 - 2 -- Trabajadores sin antecedentes de atopía con y sin exposición a isocianatos
- f - Se realizaran 3 pruebas espirométricas, una toma al inicio del estudio, otra a los 6 meses del exposición y otra al año

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- a Se analizo el estudio con la prueba estadística ANOVA para los resultados espirométricos
Y la prueba exacta de Fisher para sintomatología

RECURSOS HUMANOS

- a Trabajadores de la empresa productora de asientos para autos con y sin exposición a isocianatos
- b Dos médicos alergólogos e inmunólogos clínicos, para evitar sesgo de diagnóstico, un neumólogo jefe del servicio de Fisiología Cardiopulmonar para evaluar resultados de espirometrías Departamento de bioestadística CMN siglo XXI

IDENTIFICACIÓN DE LAS VARIABLES

- a) Edad
- b) Genero
- c) Tiempo de exposición
- d) Exposición a isocianatos
- e) Tos
- f) Sibilancias
- g) Disnea
- h) Opresión torácica
- i) VEF1
- j) CV
- k) VEF1/CV
- l) VMF
- m) VEF 50
- n) VEF 75
- o) FEF 25-75

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

EDAD

- Definición conceptual Tiempo que una persona ha vivido, a contar desde que nació
- Definición operacional Se considerará la edad referida por el trabajador
- Escala de medición Variable cuantitativa nominal
- Indicador de medición Años

GENERO

- Definición conceptual Conjunto de factores orgánicos y psíquicos que distinguen al hombre de la mujer en los seres humanos
- Definición operacional Se considerará lo referido por el trabajador y la observación por parte del interrogador
- Escala de medición Variable cualitativa nominal dicotómica
- Escala de medición Hombre o mujer (Hombre 1- mujer 2)

TIEMPO DE EXPOSICIÓN

- Definición conceptual Tiempo en días, meses o años que el trabajador ha estado en contacto con los isocianatos
- Definición operacional La referida por el trabajador
- Escala de medición Variable cuantitativa nominal
- Escala de medición Días (1), meses (2) o años (3)

IOS

- Definición conceptual Es un mecanismo de defensa en el cual se lleva a cabo una espiración explosiva, ruidosa, súbitas que tiende a expulsar aire de los pulmones
- Definición operacional Se considerará presencia de tos referida por el trabajador
- Escala de medición Variable cualitativa nominal dicotómica

- Indicador de medición Si (1) o no (2)
Productiva (1) No productiva (2)

EXPOSICIÓN A ISOCIANATOS

- Definición conceptual Presencia de isocianatos en el ambiente laboral en el que se encuentre el trabajador
- Definición operacional Se refiere a aquel trabajador expuesto a isocianatos durante su jornada independientemente del área de trabajo.
- Escala de medición Variable cualitativa nominal dicotómica
- Indicador de medición a) no expuestos (1), b) expuestos (2)

SIBILANCIAS

- Definición conceptual Son ruidos en silbido causados por el flujo de aire turbulento a través de las vías respiratorias intratorácicas estrechas
- Definición operacional Se le considerará a la presencia o ausencia de sibilancias referida por el trabajador
- escala de medición Variable cualitativa nominal dicotómica
- Indicador de medición Si (1) o no (2)

DISNEA

- Definición conceptual Sensación de dificultad en la respiración
- Definición operacional Se le considerará a la presencia o ausencia de opresión torácica referida por el trabajador
- Escala de medición Variable cualitativa nominal dicotómica
- Indicador de medición Si (1) o no (2)

OPRESIÓN TORACICA

- Definición conceptual. Sensación molesta de peso sobre el tórax, con disnea
- Definición operacional Se le considerará a la presencia o ausencia de opresión torácica referida por el trabajador
- Escala de medición Variable cualitativa nominal dicotómica
- Indicador de medición Si (1) o no (2)

VOLUMEN ESPIRATORIO FORZADO EN EL 1 SEGUNDO (VEF1)

- Definición conceptual Representa el volumen espirado al final del primer segundo de la capacidad vital forzada
- Definición operacional Se considerará al VEF1 reportado en la espirometría del Trabajador
- Escala de medición Variable cuantitativa continua
- Indicador de medición Litros/segundo

CAPACIDAD VITAL

- Definición conceptual Es la máxima cantidad de aire que puede ser expulsada mediante una espiración máxima y prolongada precedida de una inspiración forzada
- Definición operacional Variable cuantitativa continua

- Indicador de medición porcentaje

INDICE DE TIFFENEAU (VEF1/CV)

- Definición conceptual Expresa que fracción porcentual de la CV ha sido expulsada al finalizar el primer segundo de la espiración
- Definición operacional Se le considerará a la relación VEF1/CV reportada en la espirometría del trabajador
- Escala de medición Variable cuantitativa continua
- Indicador de medición porcentual

VELOCIDAD MÁXIMA DEL FLUJO (VMF)

- Definición conceptual Corresponde a la máxima velocidad que alcanza el flujo durante la espiración forzada
- Definición operacional Se le considerará a la VMF reportada en la espirometría del trabajador
- Escala de medición Variable cuantitativa continua
- Indicador de medición

VELOCIDAD DEL FLUJO AL 50% (VEF-50)

- Definición conceptual Se define como velocidad del flujo al 50% de la capacidad vital forzada
- Definición operacional Se considerará la VEF-50 reportada en la espirometría del Trabajador
- Escala de medición Variable cuantitativa continua
- Indicador de medición Porcentaje

VELOCIDAD DEL FLUJO AL 75% (VF-75)

- Definición conceptual Se define como la velocidad del flujo al 75% de la capacidad vital forzada
- Definición operacional Se le considerará a la VF-75 reportada en la espirometría del trabajador
- Escala de medición Variable cuantitativa continua
- Indicador de medición Porcentaje

FLUJO ESPIRATORIO FORZADO 25-75 (FEF 25-75)

- Definición conceptual Se refiere a la velocidad del flujo espiratorio dentro de los cuartos medios de la capacidad vital forzada
- Definición operacional Se le considerará a la FEF 25-75 reportada en la espirometría del trabajador
- Escala de medición Variable cuantitativa continua
- Indicador de medición porcentaje

PLAN DE ANÁLISIS

Por tratarse de un estudio comparativo se recopiló toda la información obtenida para realizar un análisis del mismo.

INSTRUMENTO DE MEDICION

* Un espirómetro modelo Multisuspiro Dx Portable Plus

RECURSOS

HUMANOS

- Un médico residente de la especialidad de Alergia e Inmunológica Clínica

MATERIALES

- Un espirómetro
- Un formato de cuestionarios
- Hojas de papel blanco
- Lápices
- Calculadora
- Una computadora

FINANCIEROS

- Los propios del investigador

ESPECIFICACIONES ETICAS

El presente estudio estuvo apegado a las normas nacionales e internacionales de investigación y no se contrapuso a lo estipulado en la declaración de Helsinki y su revisión en Tokio en 1978

El estudio no requirió de procedimientos invasivos o que interfirieran con el estado de salud de los trabajadores

Todos los trabajadores que participaron en este estudio, fueron informados sobre la prueba diagnóstica a la que se sometieron, pidiéndoles así mismo su consentimiento verbal y escrito para su participación

RESULTADOS

Estudio prospectivo comparativo y observacional realizado durante el 2000, con el apoyo del servicio medico de una empresa metalmetálica localizada al sur de la ciudad de México y dedicada a la fabricación de asientos de automóvil

Se incluyeron en el estudio todos los trabajadores que se encontraban durante su jornada de trabajo en el área de uretanos, donde se utilizan los isocianatos en el proceso de producción

A todos los trabajadores se les aplico un cuestionario, el cual incluyo datos como: datos generales del trabajador, antecedentes de atopias o asma antes del ingreso a su empleo actual, antecedentes familiares de atopias, exposiciones anteriores a agentes alergénicos, ocupaciones anteriores, antigüedad en el puesto actual, pasatiempos, exposiciones extralaborales, lugar de residencia, presencia de disnea, tos, sibilancias, opresión y/o dolor torácico, antecedentes de tabaquismo, etc, los trabajadores con antecedentes de asma diagnosticada antes del ingreso al empleo actual, así como los que cursaban con cualquier patología respiratoria aguda o crónica en le momento del estudio, fueron excluidos del mismo

Los trabajadores cuyos cuestionarios no pudieron ser llenados de manera satisfactoria fueron eliminados del estudio

Se realizaron también espirometrías en tres tiempos, una posterior a la aplicación del cuestionario, otra a los 6 meses de exposición a contaminantes laborales, principalmente del área de uretanos, y otra espirometría al año de exposición en los diferentes turnos de trabajo y una hora después de la exposición Estas se realizaron con un espirómetro modelo multuspiro Dx portable Plus

Previamente se registraron el peso y talla del trabajador Los parámetros que se valoraron principalmente fueron capacidad vital (CV), volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1), relación CV/VEF1, PEF 50, PEF 75, FEF 25-75 Los trabajadores cuyas espirometrías no resultaron satisfactorias se eliminaron del estudio El cálculo de los valores basales fue realizado en base a los estudios realizados por Rodríguez Reynaga y colaboradores en la ciudad de México en 1980 (22)

Los resultados obtenidos fueron analizados, se determino las medidas de tendencia central y de dispersión así como análisis de varianza, de los eventos encontradas en las determinaciones de las alteraciones respiratorias

TABLAS

DISTRIBUCION DE LOS TRABAJADORES POR SEXO

Tabla 1

SEXO	TOTAL DE TRABAJADORES	PORCENTAJE
FEMENINO	15	16.66
MASCULINO	75	83.33
TOTAL	90	100

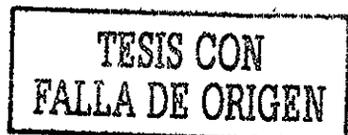
El universo de trabajo estudiado fue de 90 trabajadores; de los cuales 15, (16.6 %) pertenecen al sexo femenino y 75 (83.3 %) al masculino (Tabla 1) El promedio de edad es de 30

DISTRIBUCION DE LOS TRABAJADORES POR EDAD

Tabla 2

EDAD	TOTAL TRABAJADORES	DE PORCENTAJE
20-24 años	11	12.22
25-29 años	18	20
30-34 años	26	28.88
35-39 años	14	15.55
40-44 años	9	10
45-49 años	7	7.77
50-54 años	3	3.33
55-61 años	2	2.22
TOTAL	90	100

El promedio de edad de los trabajadores estudiados es de 34.01%, representado así la edad productiva el mayor número, con un menor número de trabajadores de la quinta década



DISTRIBUCION POR TURNO DE TRABAJO

Tabla 3

TURNO	TOTAL TRABAJADORES	DE PORCENTAJE
PRIMERO	49	54.4
SEGUNDO	41	45.55
TOTAL	90	100

En cuanto, al horario de trabajo el turno matutino es representativo en un 54.4%, a diferente del vespertino con un 45.55%

ANTIGUEDAD EN AÑOS

Tabla 4

NUMERO DE AÑOS	TOTAL TRABAJADORES	DE PORCENTAJE
Hasta un año	11	12.22
Mayor de 1 y hasta 5	32	35.55
Mayor de 5 y hasta 10	24	26.66
Mayor de 10 y hasta 20	11	12.22
Mayor de 15 y hasta 20	10	11.11
Mayor de 20 años	2	2.22
TOTAL	90	100

La antigüedad de los trabajadores es en promedio 5.6 ± 3 años, lo que expresa una mayor exposición a isocianatos a un 1 año

TABAQUISMO

Con respecto al número de años que llevan fumando, se obtuvo un promedio de 12.18 años, con una desviación estándar de 7.69 y es considerado un factor confusional

ATOPIAS

De los 7 trabajadores con antecedentes de atopía personal, un trabajador refirió antecedente de un familiar asmático

No se refirieron antecedentes familiares de ningún otro tipo de atopía



Tabla 5

PRESENCIA DE	TOTAL DE TRABAJADORES	PORCENTAJE
ATOPIA	7	7.77
SIN ATOPIA	83	92.22
TOTAL	90	100.00

EQUIPO DE PROTECCION

El uso de equipo de protección personal lo refieren los 90 trabajadores, es decir el 100%. Este equipo consta de uniforme, zapatos, goggles, mascarillas o respiradores, dependiendo de la actividad y tapones auditivos. En algunas actividades específicas se manejan guantes de carnaza o de malla de alambre, ya que se tiene contacto con el uretano o con objetos cortantes, respectivamente.

PUESTO DE TRABAJO CON SINTOMATOLOGIA

Tabla 6

PUESTO DE TRABAJO	TOTAL DE TRABAJADORES	PORCENTAJE
QUIMICO	1	11.11
ACABADO FINAL	3	33.33
SUPERVISOR	1	11.11
LIMPIEZA DE MOLDES	1	11.11
ENCERADOR DE MOLDES	1	11.11
COLOCADOR DE COMPONENTES	1	11.11
ALMACEN	1	11.11
TOTAL	9	100

La sintomatología referida por los trabajadores en relación a la estancia en el área de uretano, nos reporta

En total 9 trabajadores (13.4%) refirieron haber presentado algún tipo de sintomatología respiratoria durante la jornada laboral y/o con la exposición a los uretanos, y el área de acabado final fue el más representativo.

De estos 9 trabajadores: 2 trabajadores reportaron positivos 3 síntomas, estos fueron un trabajador con tos, sibilancia y disnea presentados en una sola ocasión, en forma leve y de

corta duración al manejar el uretano sin equipo de protección respiratoria, lo cual requirió atención médica y cedió espontáneamente; el otro trabajador refirió tos, prurito nasal, y estornudos ocasionales al no usar protección respiratoria, de igual modo esta sintomatología fue referida como transitoria

Los dos trabajadores que refirieron sólo dos síntomas positivos presentaban ambos, prurito nasal y estornudos durante la jornada laboral Esta sintomatología fue referida más frecuentemente cuando no se usaba equipo de protección respiratoria

SINTOMATOLOGIA RESPIRATORIA

Tabla 7

SINTOMAS	BASAL	6 MESES	12 MESES
TOS	2	18	35
DISNEA	1	10	20
SIBILANCIAS	1	2	3
DOLOR DORSAL	0	3	10
OPRESIÓN TORACICA	0	7	10
ESTORNUDOS	3	3	5
ESPECTORACION	1	20	35
PRURITO NASAL	7	7	10

Los síntomas referidos son en forma aislada y principalmente por no usar el equipo de protección, sin embargo el síntoma predominante y después de 6 meses y un año de exposición fue la tos, en la mayoría de las ocasiones acompañada de disnea

PACIENTES CON ALTERACIONES ESPIROMETRICAS

Tabla 8

ALTERACIONES	BASAL	%	6 MESES	%	12 MESES	%
CON ALTERACIONES	58	64.44	64	71.11	65	72.22
SIN ALTERACIONES	32	35.55	26	28.88	25	27.77
TOTAL	90	100	90	100	90	100

Al analizar la presencia de alteraciones espirométricas y compararla con la presencia de síntomas respiratorias se obtienen 58 trabajadores con alteraciones espirométricas de los

cuales 9 refirieron algún tipo de sintomatología respiratoria, y 32 trabajadores sin alteraciones espirométricas con un 64.44% y 35.55% respectivamente, en una medición basal

A los 6 meses de exposición de uretanos se observa un aumento importante de alteraciones espirométricas en un 71.11%, y resultados similares a los 12 meses posteriores a la exposición

PACIENTES CON ALTERACIONES ESPIROMÉTRICAS CON SÍNTOMAS

Tabla 9

SÍNTOMAS	BASAL	%	6 MESES	%	12 MESES	%
CON SÍNTOMAS	9	15.51	22	34.37	40	61.53
SIN SÍNTOMAS	49	84.48	42	65.62	25	38.46
TOTAL	58	100	64	100	65	100

Los pacientes que presentaron síntomas en relación a alteraciones espirométricas, se presentó un aumento en el número de trabajadores después de 12 meses de exposición, de un 15.51% a un 61.53%, y una disminución de los asintomáticos a un 38.46% de un inicial de 84.48%

CLASIFICACION CON BASE AL PATRON ESPIROMÉTRICO BASAL

Tabla 10

PATRON RESPIRATORIO	CON SÍNTOMAS	SIN SÍNTOMAS	TOTAL	PORCENTAJE
OBSTRUCTIVO	8	40	48	82.75
RESTRICTIVO	0	0	0	0.00
MIXTO	1	9	10	17.24
	9	49	58	100.00

De acuerdo al patrón espirométrico basal, el obstructivo y sin síntomas es representativo en 40 trabajadores de un total de 48, sumando ambos un 82.75%. El patrón mixto se presenta en un 17.24%, con 9 trabajadores asintomáticos

CLASIFICACION CON BASE AL PATRON ESPIROMETRICO. 6 MESES

Tabla 11

PATRON RESPIRATORIO	CON SINTOMAS	SIN SINTOMAS	TOTAL	PORCENTAJE
OBSTRUCTIVO	20	40	60	93.75
RESTRICTIVO	0	0	0	0.00
MIXTO	2	2	4	6.25
TOTAL	22	42	64	100

Después de 6 meses de exposición, los síntomas aumentan en 20 trabajadores, principalmente de patrón obstructivo, y disminuyen en 7 trabajadores de patrón mixto
P 0 0485

CLASIFICACION CON BASE AL PATRON ESPIROMETRICO 12 MESES

Tabla 12

PATRON RESPIRATORIO	CON SINTOMAS	SIN SINTOMAS	TOTAL	PORCENTAJE
OBSTRUCTIVO	37	21	58	89.23
RESTRICTIVO	0	0	0	0
MIXTO	3	4	7	10.76
TOTAL	40	25	65	100

Al año de exposición encontramos comportamiento similar, a la afección encontrada a los 6 meses del estudio p 0 327

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

CONCLUSIONES

Se realizó estudio prospectivo, transversal, comparativo, observacional tipo encuesta comparativa prolectiva, con objeto de determinar el comportamiento de la función pulmonar de trabajadores expuestos a uretanos

Se inició el estudio aplicando una encuesta que nos daba a conocer el perfil del trabajador, la sintomatología que presentaba, condiciones de trabajo, lugar y tiempo de exposición. Se incluyeron en el estudio trabajadores que iniciaron labores en esa área y se les dió seguimiento de un año

Se realizaron tres estudios de espirometría clínica, una basal, otra a los 6 meses y la última al año. Se analizaron los resultados aplicando como prueba estadística ANOVA para los estudios espirométricos y para la sintomatología la prueba exacta de Fisher por medio del programa ZigmaStast (Jandel Scientific Co)

Se obtuvieron los siguientes resultados. De los participantes 15 fueron del sexo femenino y 75 del sexo masculino, con una relación de 1:3, la antigüedad en años es de 5.6 ± 3 años, con una mayor antigüedad de 24 años y una menor de 10 meses. En el tabaquismo se obtuvo un promedio de 12.18 años y una desviación estándar de 7.69, tomándose este como un factor confusional. En cuanto a la atopia, sólo un trabajador refirió un familiar asmático no presentando ninguna sintomatología respiratoria con cambios espirométricos después del estudio. El uso de equipo de protección personal lo refirieron todos los pacientes, es decir el 100%, sin embargo es importante señalar que durante la realización del estudio se observó que un gran número de trabajadores no utilizaban el equipo de protección personal o con equipo inadecuado para la actividad que realizaba. De los 9 trabajadores que refirieron sintomatología durante la jornada laboral y/o con la exposición a los uretanos, cabe destacar que todos presentaron sintomatología respiratoria al realizar sus actividades, principalmente cuando no utilizaron equipo de protección personal según refirieron.

A los 6 meses de exposición a isocianatos se incrementaron los cambios espirométricos y sintomatología clínica, al año los resultados de espirometría son similares a los de la segunda valoración, sin embargo la sintomatología va en aumento en los trabajadores expuestos.

Consideramos que existe un periodo de adecuación de la función pulmonar y sin embargo la sintomatología se hace más manifiesta, sobre todo de vías respiratorias bajas.

De acuerdo a un número de 25 trabajadores estudiados por Paggiario y cols con asma inducido por isocianatos, la sintomatología caracterizada por tos crónica productiva estuvo presente en más de la mitad de los trabajadores sin desarrollar asma, y en una menor cantidad disminuyeron las sibilancias al ausentarse del trabajo.

Consideramos que la sintomatología respiratoria referida por los trabajadores en nuestro estudio es un factor para tomar medidas emergentes de seguridad, y de suma importancia las alteraciones espirométricas cada vez más evidentes de acuerdo al tiempo de exposición. Concluimos, que a los 6 meses de exposición de uretanos los patrones espirométricos se modifican en forma subjetiva con comportamiento similar al año de exposición, no así la respuesta exagerada de las vías aéreas para irritantes y contaminantes inespecíficos.

Por lo anterior corroboramos el grado de hiperrespuesta de las vías aéreas manifestado con sintomatología clínica en determinado tiempo de sensibilización, comparado con los cambios espirométricos encontrados.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 - Meredith, Bugler, Clark Isocyanate exposure and occupational asthma *Occupational and Environmental Medicine* 57(12) 2000. 830-836
- 2 - Budinger L, Hertl M. Immunologic mechanisms in hypersensitivity reactions to metal ions: an overview *Allergy*. 2000;55: 108-115
- 3 - Moller DR, Gallagher JS, Bernstein DI, et al Detection of IgE-mediated respiratory sensitization in workers exposed to hexahydrophthalic anhydride *J Allergy Clin Immunol*. 1985,75(6): 663-671
- 4 -Greaves IA, Eisen EA, Smith TJ, et al Respiratory Health of Automobile workers exposed to metal-working fluid aerosols: respiratory symptoms *American Journal of Industrial medicine* 1997,32: 450-459
- 5 - Tarlo SM, Boulet LP, Cartier A, Cockcroft D, et al Canadian Thoracic Society Guidelines for occupational asthma *Can Respir J* 1998 5(4) 289-300
- 6 - Dubois AB, Botelho SY, and Comroe JH A New method for measuring airway resistance in man using a body plethysmograph. values in normal subjects and in patients with respiratory disease *J Clin Invest* 1986;35: 322
- 7 - Banks ED, rando RJ and barkman W Persistence of toluene diisocyanate-induced Asthma despite negligible workplace exposures *Chest* 1990, 90(1): 121-125
- 8 - Lemiere C, Chaboilliez S, Trudeau C, Taha Rame, et al Characterization of airway inflammation after repeated exposures to occupational agents *J Allergy clin Immunol*; 2000.106(6). 1163-1169
- 9 - Woskie SR, Kennedy SM, et al Assessment of the relationship between isocyanate exposure levels and occupational asthma *A Journal of Industrial Medicine* 1997;32(5): 571-21
- 10 -Ameille J, Wild P, et al respiratory symptoms ventilatory impairment and bronchial reactivity in oil-mist exposed automobile workers *Am J Ind Med* 27 247-256
- 11 - Bradin J, Eisen EA, Woskies SR, et al Mortality studies of machining fluid exposure in the automobile industry V A case-control study of pancreatic cancer *Am J Ind Med* ,32: 240-247
- 12 - Eisen EA Healthy worker effect in morbidity studies *Med lav* , 86 127-140
- 13 - Eisen EA, Greaves IA Asthma in automobile workers exposed to metal-working fluids *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151: A421
- 14 - Tario SM, Wing EC Diisocyanate sensitization and antibody production *J Allergy Clin Immunol* 199,103: 739-741
- 15 - Bardin J, Eisen EA, Woskie SR, Monson RR, Tolbert P, Hammond K, Hallok M Mortality studies of machining fluid exposure in the automobile industry V A case-control study of pancreatic cancer *Am J Ind Med* 1997;32: 240-247
- 16 - Bardana E Asma ocupacional. Diagnostico y tratamiento *Atención medica*, mayo 1996
- 17 - Sari-Minodier I , Charpin D , Signouret M Prevalence of self Reported Respiratory Symptoms in Workers Exposed to Isocyanates *Occupational and Environmental Medicine*
- 18 - Wilson J>D, Braunwald E , Isselbacher K, Petersforf R Principios de Medicina Interna 12a Edición México D F Editorial Interamericana McGraw-Hill 1991 Vol II 1212-1218

- 19 - Sellamn, Jeanne Mager Encyclopaedia of Occupational Health and safety 4th Ed
Geneve, International Labour Office, 1998. Vol. 1 y 4 .
- 20 -Berkow R., J Fletcher A The Manual Merck 16a Edicion Rahway N J U S A
Editorial Board 1992
- 21 - Behcet William Occupational Respiratory diseases The New England journal of
Medicine 342(6) Feb 2000 406-413
- 22 - González Z , Méndez V , Maldonado I Pruebas funcionales pulmonares básicas
Instituto Mexicano del Seguro Social