

Efectos a la Salud por Diisocianatos: Orientación para el Personal Médico

TABLA DE CONTENIDO

Prólogo.....	1
Riesgos Potenciales a la Salud.....	2
Efectos Respiratorios.....	2
Inhalación de Vapores y Aerosol.....	2
MDI.....	2
TDI.....	2
Diisocianatos Calentados o Rociados.....	2
Umbral de Olor.....	2
Irritación respiratoria.....	3
Sensibilización Respiratoria.....	3
Diagnóstico.....	3
Alveolitis o Neumonitis por Hipersensibilidad.....	4
Efectos en la Piel.....	4
Irritación Dérmica.....	4
Dermatitis Alérgica por Contacto.....	4
Carcinogenicidad.....	4
Maneras de Abordar los Efectos Potenciales a la Salud.....	6
Directrices de exposición.....	6
Prácticas de Higiene Industrial para Minimizar la Exposición.....	7
Vigilancia Médica.....	7
Gestión Médica.....	8
Primeros Auxilios Después de una Exposición.....	8
Nota para Orientación de Personal Médico.....	8
Referencias e Información Adicional.....	11

PRÓLOGO

Este documento de orientación está diseñado específicamente para personal médico con el fin de proporcionar información vigente acerca de los efectos potenciales a la salud por exposición a diisocianatos⁽¹⁾, y para proporcionar información para ayudar con el diagnóstico y la gestión médicos. La discusión se enfoca en dos productos basados en diisocianato ampliamente usados: diisocianato de difenilmetano (MDI) y diisocianato de tolueno (TDI) ^{(2) (3) (4)}.

Aunque esta orientación refleja el conocimiento científico y experiencia vigentes de los investigadores médicos, higienistas industriales, fabricantes, y otros expertos con conocimientos, no tiene por intención ser una discusión exhaustiva o detallada de todos los aspectos del tema, sino más bien ofrecer una visión general. El personal médico y otros profesionales de la salud pueden mantenerse informados sobre desarrollos recientes en este campo consultando la literatura científica actual, así como la literatura de seguridad de producto de los fabricantes y proveedores [p.ej., [Hojas de Datos de Seguridad de Materiales (HDS(M))].

- (1) Los diisocianatos son compuestos orgánicos conteniendo dos grupos Isocianato (-NCO). Se utilizan principalmente en la manufactura de sistemas de poliuretano para hacer espumas, elastómeros, recubrimientos, adhesivos y otros productos poliméricos.
- (2) El TDI es fabricado predominantemente como una mezcla con relación 80:20, de los isómeros 2,4-TDI y 2,6-TDI (CAS# 26471-625).
- (3) MDI es la abreviatura común para el diisocianato de difenilmetano monomérico, (CAS# 101-68-8). Las formas "poliméricas" del MDI, que típicamente consisten de 30-70 por ciento de diisocianato de difenilmet no monomérico, y el balance de fracciones de peso molecular más alto (CAS# 9016-87-9), en ocasiones pueden ser genéricamente llamadas MDI.
- (4) Para más información acerca del manejo de TDI y MDI, consulte los siguientes boletines publicados por el Center for the Polyurethanes Industry del American Chemistry Council: *Orientación para Trabajar con MDI y MDI Polimérico - Lo Que Usted debe Saber (AX-215)* y *Orientación para Trabajar con TDI: Lo Que Usted debe Saber (AX-202)*, disponibles en www.polyurethane.org.

RIESGOS POTENCIALES A LA SALUD

EFECTOS RESPIRATORIOS

El efecto predominante a la salud del MDI y del TDI es sobre las vías respiratorias. Se ha mostrado que ambos químicos son tóxicos en el portal de entrada.

INHALACIÓN DE VAPORES Y AEROSOL

MDI:
A temperatura ambiente, el MDI tiene una presión de vapor relativamente baja en comparación a otros químicos orgánicos. La presión de vapor del MDI en gran medida explica las concentraciones aerotransportadas muy bajas a no detectables encontradas durante la mayoría de las aplicaciones. Los estudios muestran que las concentraciones aerotransportadas de MDI solo están asociadas a procesos o aplicaciones que involucran calentamiento [muy arriba de los 100° F (37.7° C)] y/o rociado [aerosolización].

TDI:
La presión de vapor del TDI es más elevada que la del MDI, y a temperatura ambiente típica (es decir, 70° F-21° C) la concentración de vapor en el aire puede exceder el Límite de Exposición Permisible (PEL por sus siglas en inglés) de 20 ppb de la Administración de Salud y Seguridad Ocupacional de los Estados Unidos (OSHA por sus siglas en inglés). Por lo tanto, se toman medidas de protección, incluyendo el uso de controles de ingeniería (p.ej., ventilación por extracción local), equipo de protección personal apropiado (p.ej., protección respiratoria) u otras prácticas en el lugar de trabajo (p.ej., manipulación y almacenamiento apropiados), etc., siempre que existe una exposición potencial a concentraciones aerotransportadas de TDI (desconocidas).

Diisocianatos Calentados o Rociados:

La exposición a diisocianatos calentados puede ser extremadamente peligrosa, no sólo porque se generan presiones de vapor altas, sino también porque la condensación puede resultar en partículas suspendidas en el aire que pueden lesionar los ojos, piel y vías respiratorias. De manera similar, las nieblas del rociado pueden imponer un peligro significativo a la salud.

Umbral de Olor:

Los valores umbrales de olor reportados para químicos a menudo son expresados en rangos amplios debido a que las pruebas de umbral de “olor” históricamente han carecido de un enfoque consistente.

Las razones para la variación en los umbrales de olor reportados incluyen la pureza química, el modo de presentación del agente de desafío a la persona, la influencia de factores ajenos a como se introduce el olor, y el tipo de observador utilizado (es decir, edad, género, raza).

A continuación se resumen dos estudios sobre el umbral de olor para el MDI y el TDI, respectivamente:

- MDI: No se ha reportado un umbral de olor confiable para el MDI. Sin embargo, el valor reportado de 0.4 ppm (400 ppb) sugiere que si se detecta el MDI a través del olfato, es probable que haya ocurrido una sobre-exposición [Woolrich, 1982].
- TDI: En un estudio [Henschler et al., 1962], el 90% del panel de voluntarios logró reconocer el olor a TDI a 0.05 ppm (50 ppb) TDI. Por lo tanto, si el TDI es detectado por el olfato, es muy probable que haya ocurrido una sobre-exposición.

IRRITACIÓN RESPIRATORIA

La reactividad de los diisocianatos con las vías respiratorias puede causar irritación e inflamación a concentraciones elevadas. Las sustancias causan una disminución en la frecuencia respiratoria en ratones y ratas. La RD_{50} (50% reducción en frecuencia de respiración) para el MDI es 32 mg/m^3 en ratones [Weyel and Schaffer, 1985], y la RD_{50} para el TDI es 1.4 mg/m^3 (0.2 ppm) en ratones [Sangha and Alarie, 1979].

SENSIBILIZACIÓN RESPIRATORIA

La sensibilización respiratoria resulta en una hiperreactividad de las vías respiratorias después de la inhalación de un alérgeno. La sensibilización incluye dos fases: la primera fase es la inducción de memoria inmunológica especializada en un individuo cuando esta se halla expuesta a un alérgeno. La segunda fase es la activación, es decir, la producción de una respuesta alérgica por medio de células o anticuerpos a raíz de la exposición de una persona sensibilizada a un alérgeno. Existen diversas sustancias en el lugar de trabajo, incluyendo diisocianatos, que pueden causar sensibilización respiratoria. Uno de los resultados de la sensibilización respiratoria puede ser el asma ocupacional.

El asma ocupacional relacionado con MDI y TDI puede ocurrir por sobre-exposición en el lugar de trabajo. Se ha mostrado que los diisocianatos causan reactividad bronquial en el tracto respiratorio, manifestándose como sibilancias, respiración difícil (sensación de falta de aire), y opresión en el pecho en personas previamente sensibilizadas. Estos síntomas pueden ocurrir de manera inmediata, o 6 a 8 horas después de la exposición. Se han reportado reacciones duales involucrando reacciones tanto inmediatas como demoradas. Estudios de seguimiento han demostrado que si se diagnostica el asma relacionado a diisocianatos de manera temprana, y la persona afectada evita cualquier exposición futura, la recuperación puede ser completa [Tarlo, 1997; Pisati, 2007]. Sin embargo, si continúa la exposición a diisocianatos podría desarrollarse un asma crónico, con función pulmonar reducida. El resultado puede ser una disfunción pulmonar crónica de severidad variada. Por lo tanto, los estudios muestran que el monitoreo médico con un retiro temprano de exposiciones repetidas pueden ayudar a la recuperación del asma relacionado a diisocianatos. Han ocurrido muertes en personas previamente sensibilizadas expuestas a diisocianatos [Carino, 1997; Fabbri, 1988, NIOSH, 1996].

DIAGNÓSTICO

Es importante diagnosticar correctamente el asma ocupacional atribuido a diisocianatos. La base para un diagnóstico de "asma inducido por diisocianato" incluye confirmar el diagnóstico de asma y entonces establecer que la reacción ocurre en relación a la exposición a diisocianatos, y no a otros irritantes en el lugar de trabajo.

Un primer paso hacia un diagnóstico es levantar un cuidadoso historial con relación a lo siguiente:

- 1) historial consistente con asma;
- 2) alivio de los síntomas durante los fines de semana o vacaciones, y recurrencia al regresar al trabajo;
- y
- 3) tendencia de los síntomas a empeorar al final del día de trabajo.

Pueden usarse pruebas específicas de provocación por inhalación con diisocianatos, pero usualmente no están fácilmente disponibles. Este tipo de ensayos de provocación bronquial usa equipo complicado y técnicos experimentados. La confirmación de una constricción de los bronquios demostrando una disminución de la función pulmonar asociada a exposiciones en el lugar de trabajo usualmente es suficiente para confirmar o contradecir el presunto diagnóstico. Los ensayos inmunológicos, incluyendo ensayos IgE e IgG específicos a diisocianatos en el suero de la sangre, no han sido estandarizados y validados, y como consecuencia no han mostrado una especificidad y sensibilidad adecuadas para el diagnóstico [Budnik, 2012].

ALVEOLITIS O NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

Ocasionalmente, de la exposición a diisocianato puede resultar una alveolitis o una neumonitis por hipersensibilidad. En contraste al asma bronquial, se ha reportado la alveolitis en reportes de casos aislados cuando ha ocurrido una sobre-exposición severa. Los síntomas pueden aparecer 6 a 8 horas después de la exposición, y pueden incluir malestar, dolor en las articulaciones, fiebre, tos, y respiración difícil (sensación de falta de aire). Los rayos-X pueden mostrar “sombras” en los pulmones.

La condición usualmente cede con el retiro de la exposición.

El diagnóstico de la condición requiere de los siguientes criterios: clínicos (síndrome similar a la gripe) con fiebre y falta del aire, radiográficos (infiltrados en los pulmones), fisiológicos (patrón restrictivo en la función pulmonar), e inmunológicos (presencia de anticuerpos IgG específicos) [Baur, 1995]. Otros investigadores no han encontrado en todos los casos los anticuerpos IgG y han concluido que el síndrome clínico en la presencia de concentraciones no irritantes de diisocianatos como un indicador de sensibilidad de la enfermedad [Vandenplas, 1993]. Las señales y síntomas usualmente desaparecen en unos cuantos días después del retiro de la exposición. Sin embargo, si continúa la exposición, pueden desarrollarse fibrosis pulmonar crónica, intercambio de gases disfuncional, respiración difícil, y reducción en la condición física.

EFFECTOS SOBRE LA PIEL

IRRITACIÓN DÉRMICA

El contacto repetido con diisocianatos líquidos puede decolorar la piel o causar señales de irritación tales como enrojecimientos, irritación, inflamación, y/o formación de ampollas. Si los diisocianatos entran accidentalmente en contacto con la piel, lave inmediatamente con jabón y agua. El material curado es difícil de remover; sin embargo, la experiencia práctica ha demostrado que algunas de las mejores maneras para removerlo es con aceite de maíz, jalea de petróleo, o limpiadores industriales para la piel (p.ej, D-TAM™ Safe Solvent: Colorimetric Laboratories, Inc.).

DERMATITIS ALÉRGICA POR CONTACTO

La exposición dérmica a diisocianatos también puede resultar en dermatitis alérgica por contacto (ACD, por sus siglas en inglés). La ACD es un caso raro con MDI y TDI. La ACD es un proceso en dos pasos: la primera fase es la inducción de una memoria inmunológica especializada en una persona cuando ésta se halla expuesta a un alérgeno: La segunda fase es la activación, es decir, la producción de una respuesta alérgica por medio de células o anticuerpos a raíz de la exposición de una persona sensibilizada a un alérgeno. Personas previamente sensibilizadas pueden experimentar una reacción alérgica de la piel con síntomas de enrojecimiento, comezón, inflamación, y sarpullido al contacto dérmico.

La evidencia en estudios con animales sugiere que la exposición dérmica repetida puede también desempeñar un papel en el desarrollo de sensibilización respiratoria. Tanto el TDI como el MDI han inducido respuestas de hipersensibilidad respiratoria cuando han sido aplicados a, o inyectados en la piel de animales, y seguida por una exposición por inhalación. Basado en estos hallazgos, se recomienda fuertemente evitar el contacto de la piel con diisocianatos.

CARCINOGENICIDAD

Para el propósito de comunicación de riesgo bajo el Estándar 29 CFR, Parte 1910.1200, de la OSHA, el TDI es listado como un cancerígeno potencial por el Programa Nacional de Toxicología (NTP, por sus siglas en inglés), y la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés). Ambas agencias basaron su evaluación del TDI como un cancerígeno potencial principalmente en un estudio oral en el cual se reportó que dosis elevadas causaron cáncer en animales. Se ha encontrado que este estudio, en el cual se

administraron dosis elevadas de TDI en aceite de maíz a ratas y ratones por alimentación oral forzada, contenía deficiencias que resultaron en la formación de toluen diamina (TDA), un conocido cancerígeno animal. El TDI no causó cáncer ni resultó en la formación de niveles detectables de TDA libre cuando los animales de laboratorio fueron expuestos por inhalación, por mucho la ruta de exposición más probable [Loser, 1983].

Se realizó un estudio para determinar la toxicidad crónica y el potencial cancerígeno del MDI. Ratas macho y hembras fueron expuestas 6 horas/día, 5 días/semana, por 2 años a una atmósfera de aerosoles de MDI polimérico a concentraciones de 0.2 mg/m³, 1.0 mg/m³, o 6.0 mg/m³ [Reuzel et al., 1994]. Se observó una incidencia baja de tumores pulmonares benignos primarios en células tipo II sólo a las concentraciones más elevadas. En un segundo estudio [Hoymann et al., 1995], ratas hembra fueron expuestas 17 horas/día, 5 días/semana, por 2 años a una atmósfera de aerosoles respirables de MDI monomérico a concentraciones de 0.23 mg/m³, 0.70 mg/m³, o 2.03 mg/m³. Se observó un tumor benigno en una sola rata a 2.03 mg/m³.

Diversos estudios *in vitro* usaron solventes que causan una rápida hidrólisis del TDI a su diamina, un mutágeno conocido, y los resultados han sido desechados [Herbold et al., 1998; Seel et al., 1999]. Una evaluación de peso de evidencia de ensayos *in vitro* indica que el TDI no tiene actividad mutagénica. Se han realizado numerosos estudios de mutagenicidad *in vitro* con MDI que no muestran un potencial mutagénico, excepto bajo condiciones usando solventes que causan una rápida hidrólisis del MDI a su diamina, un conocido mutágeno [Herbold et al., 1998; Seel et al., 1999]. Esto puede explicar los hallazgos de mutagenicidad. La mayoría de los estudios usando un solvente diferente no han resultado en mutagenicidad.

Los resultados de estos estudios sugieren que la incidencia y aparición demorada de tumores pulmonares es consistente con un modo de acción no genotóxico, ya que no se detectan los aductos MDI-DNA en órganos con tumores, o a dosis asociadas con proliferación de células. Ya que sólo se observaron tumores pulmonares a una concentración de órdenes de magnitud más altas que las establecidas en las directrices de exposición ocupacional, es improbable que el MDI presente un riesgo significativo de cáncer para los trabajadores.

Varios estudios epidemiológicos fueron incapaces de mostrar una relación significativa entre el empleo en la manufactura de poliuretano y muertes por cáncer:

- Estudio de cohorte de 40 años de manufactura de espuma de poliuretano con TDI en Inglaterra y el País de Gales [Sorahan and Pope, 1993; Sorahan and Nichols, 2002]
- Estudio de cohorte de 37 años de manufactura de espuma de poliuretano con TDI en los EUA [Schnorr et al., 1996]
- Estudio de cohorte de 29 años de manufactura de espuma de poliuretano de TDI y MDI en Suecia [Hagmar et al., 1993a; Hagmar et al., 1993b]
- Estudio de cohorte de 40 años de TDI y MDI. Seguimiento a los estudios de Hagmar et. al en Suecia [Mikoczy et al., 2004]

MANERAS DE ABORDAR LOS EFECTOS POTENCIALES A LA SALUD

DIRECTRICES DE EXPOSICIÓN

La irritación y la sensibilización son los principales riesgos asociados con exposiciones dérmicas y por inhalación a diisocianatos. Varias agencias reguladoras han establecido límites de exposición con respecto a las concentraciones aerotransportadas permisibles de diisocianatos en el ambiente de trabajo. Sin embargo, es importante recordar que mientras estos valores representan el pensamiento más actualizado de los toxicólogos e higienistas industriales, no ofrecen una garantía de seguridad absoluta. Por lo tanto, el personal que trabaja con diisocianatos (incluyendo tanto TDI como MDI) necesita conocer y comprender los peligros asociados a su uso, y cumplir con aquellos procedimientos diseñados para minimizar los peligros involucrados. Ya que las directrices de exposición son revisadas de manera periódica por profesionales de salud ocupacional, y son cambiadas cuando así lo dicta nueva información, los usuarios de diisocianatos necesitan mantenerse informados sobre las directrices y reglamentos más actualizados.

Para minimizar el riesgo de irritación y/o sensibilización, la OSHA ha fijado un Límite de Exposición Permissible (PEL, por sus siglas en inglés) para MDI y TDI como un Límite Tope, que no debe ser excedido en momento alguno durante el día de trabajo. El Límite Tope es equivalente a la Concentración Máxima Permissible (MAC, por sus siglas en inglés) comúnmente usada en ciertos países europeos. En los Estados Unidos, la ley requiere el cumplimiento con los límites de exposición de la OSHA. Adicionalmente a los límites de exposición establecidos por OSHA, La Conferencia Americana de Higienistas Industriales Gubernamentales (ACGIH, por sus siglas en inglés), una organización que establece estándares voluntarios, adoptó un Valor Umbral Límite (TLV, por sus siglas en inglés) tanto para el MDI como el TDI como un promedio ponderado en un tiempo de 8 horas (TWA, por sus siglas en inglés). El TWA es una concentración suspendida en el aire para un día de trabajo normal de 8 horas, y una semana de trabajo de 40 horas; y representa las condiciones bajo las cuales casi todos los trabajadores pueden estar expuestos sin efectos adversos a la salud. La ACGIH también adoptó un Límite de Exposición de Corto Plazo de 15 minutos (STEL, por sus siglas en inglés) para el TDI. El STEL se define como una exposición TWA de 15 minutos, que igual que el Límite Tope, no debe ser excedida en momento alguno durante el día de trabajo, aun si el TWA para 8 horas está dentro del TLV. Aspectos a considerar respecto al STEL incluyen: (1) las exposiciones en el STEL no deben repetirse más de cuatro veces por día, y (2) deben pasar mínimo 60 minutos entre exposiciones sucesivas en el STEL (Vea la Tabla 1).

Tabla 1-Límites de Exposición a 2,4-/2,6-Tolueno Diisocianato y 4,4' Metilendifenil Diisocianato

	OSHA PEL- C	ACGIH TLV- TWA	ACGIH TLV- STEL
MDI	0.02 ppm [0.214 mg/m ³] como Límite Techo	0.005 ppm [0.051 mg/m ³] como TWA de 8 horas	-----
TDI	0.02 ppm [0.14 mg/m ³] como Límite Techo	0.05 ppm [0.36 mg/m ³] como TWA de 8 horas	0.02 ppm [0.14 mg/m ³] como TWA de 15 minutos

Algunos artículos en la literatura publicada anteriormente sugieren que aproximadamente un 5% de las personas expuestas a diisocianatos desarrollan asma relacionada con diisocianato [Ott et al., 2003; Adams, 1975]. Ott et al. [2003] manifiesta que a partir de mediados de los 70s, donde se han mantenido concentraciones de TDI de 8 horas abajo de los 5 ppb como TWA, la incidencia anual de asma ocupacional ha sido muy baja, menos de 1%. Los pocos casos de sensibilización ocurrieron cuando las exposiciones a corto plazo superaron las 20 ppb [Ott et al., 2000; Weill et al., 1981]. Adicionalmente, en una revisión de los datos críticos para el Límite de Exposición Ocupacional (OEL, por sus siglas en inglés) del TDI, se declaró

que "si las concentraciones de exposición a TDI se mantienen debajo de las 10 a 20 ppb, generalmente no se observan casos nuevos de asma por TDI" [AGS, 2006].

Por el contrario, picos de concentraciones aerotransportadas muy por encima de las 20 ppb, y/o contaminación dérmica fuerte parecen desempeñar un papel especial en el proceso de sensibilización. Por lo tanto, el controlar las exposiciones sólo a través del TWA de 8 puede no prevenir exposiciones capaces de producir sensibilización. Adicionalmente a controlar las exposiciones abajo de las directrices del TWA de 8 horas [5 ppb], controle las exposiciones abajo del Límite Tope de la OSHA [20 ppb]. Finalmente, también existe evidencia de estudios con animales sugiriendo que la exposición dérmica repetida puede desempeñar un papel en el desarrollo de sensibilización respiratoria. La provocación de una respuesta respiratoria se manifiesta con exposición subsecuente vía inhalación. Una vez que una persona está sensibilizada a diisocianatos, se ha mostrado que la exposición por inhalación a concentraciones de desafío tan bajas como las de 1 ppb precipita una respuesta asmática [Lemiere et al., 2002].

PRÁCTICAS DE HIGIENE INDUSTRIAL PARA MINIMIZAR LA EXPOSICIÓN

Evitar la exposición a diisocianatos a través de prácticas sólidas de higiene industrial es la medida principal para la prevención de problemas a la salud relacionados con diisocianatos. Los buenos controles de ingeniería, el apego a las prácticas de higiene industrial, y la capacitación de los empleados para seguir los procedimientos de manipulación recomendados por el fabricante para minimizar la exposición a diisocianatos son esenciales para la prevención primaria. Informe a todas las personas que trabajan con estos materiales sobre los peligros potenciales a la salud y seguridad planteados por diisocianatos, y los procedimientos diseñados para minimizar estos peligros. Capacite adecuadamente a todo el personal, y equípelos para responder apropiadamente en una emergencia, para limpiar derrames y fugas en forma segura, y para protegerse a sí mismos del contacto directo con líquido de diisocianato, o de la exposición a niveles excesivos de vapores y aerosoles de diisocianatos. La experiencia general con diisocianatos ha demostrado que las personas saludables no se verán afectadas por concentraciones de vapores de diisocianato que no exceden 0.02 ppm [Henschler et al., 1962]. Así, se monitorean cuidadosamente las concentraciones de vapores suspendidas en el aire, y se incluyen procedimientos y equipo para muestreo y técnicas analíticas apropiadas [5]. El personal también debe ser capacitado adecuadamente en la administración de primeros auxilios. Y finalmente, el personal debe leer y entender las Hojas de Datos de Seguridad (de Materiales) (HDS), Fichas de Datos Técnicos (FDT), y documentos similares vigentes antes de trabajar con diisocianatos.

[5] Los TWAs de 8 horas pueden ocultar "picos de exposición" excesivos, que potencialmente pueden inducir sensibilización cuando estos picos exceden las 0.02 ppm. Por ello, un número de agencias reguladoras han establecido Límites Tope o Concentraciones Máximas Permisibles (MAC), que no deben ser excedidas en momento alguno durante el día de trabajo.

VIGILANCIA MÉDICA

La detección temprana de efectos a la salud a través de la vigilancia médica es considerada como prevención secundaria, pero muy importante ya que el retiro de la exposición conlleva el mejor diagnóstico para el asma relacionado a los diisocianatos. La vigilancia médica consiste de exámenes de vigilancia médica previos a la colocación, y periódicos. El examen médico incluye un historial de la salud respiratoria, una evaluación clínica, y una prueba de función pulmonar de línea base. Contacte al fabricante para información adicional.

Se recomienda la evaluación médica individual cuidadosa por un médico con conocimientos sobre diisocianatos antes de la colocación, durante las evaluaciones periódicas, y para cualesquiera síntomas nuevos o de empeoramiento para trabajadores con un historial de asma pre-existente, que se define como una exacerbación del asma pre-existente por el trabajo; u otra enfermedad respiratoria que pudiera interferir con la manipulación segura de diisocianatos. La evaluación individual toma en cuenta el monitoreo de exposición en el lugar de trabajo, así como el diagnóstico médico pasado y actual del

trabajador. No se ha demostrado que la atopía (diátesis alérgica) sea un factor de riesgo para el desarrollo de asma inducido por diisocianato [Redlich et al., 2002]. Sin embargo, estas personas pueden responder a niveles más bajos de una variedad de estímulos, dependiendo de la severidad de la hipersensibilidad bronquial [Bauret al., 1982; Baur, 1985; Behr et al., 1990].

De igual manera, no se ha demostrado que las personas con atopía o una tendencia alérgica heredada (incluyendo alergias de la piel, o de las vías respiratorias superiores, que se manifiestan como fiebre de heno, sinusitis, pruebas positivas de la piel a alérgenos comunes, etc.), o con un historial de asma infantil tengan un mayor riesgo para el desarrollo de un asma relacionada al diisocianato [Vandenplas et al., 1993]. Sin embargo, debido a la dificultad para hacer un diagnóstico temprano con una condición pre-existente similar, el médico podría recomendar el restringir a personas con hipersensibilidad bronquial no específica sintomática (es decir, opresión en el pecho, sibilancias, respiración difícil (sensación de falta de aire), o asma sintomático, de trabajar con diisocianatos. Las personas con síntomas sugiriendo cualquier tipo de hipersensibilidad bronquial deben consultar a un médico para un diagnóstico exacto y asesoramiento. Y finalmente, debe restringirse a personas con sensibilización bronquial específica a diisocianato de cualquier contacto con, o exposición a diisocianatos en el lugar de trabajo.

GESTIÓN MÉDICA

PRIMEROS AUXILIOS DESPUÉS DE UNA SOBREENEXPOSICIÓN

Retire a las personas afectadas por una sobre-exposición a diisocianatos del origen de la exposición. Retire la ropa contaminada y colóquela en una bolsa de plástico para su descontaminación o destrucción posterior. Aplique inmediatamente primeros auxilios.

- Para respiración difícil: Obtenga atención médica inmediatamente, pero informe a la persona afectada y al personal médico que la aparición de los síntomas puede ocurrir varias horas después de la exposición.
- Contaminación de los Ojos: Enjuague los ojos usando una estación lava ojos, varias botellas de solución lava ojos estéril, o copiosas cantidades de agua de la llave. Retire los lentes de contacto si se pueden retirar fácilmente, y continúe la irrigación de los ojos por hasta 15 minutos. Obtenga atención médica.
- Contaminación de la Piel: Lave inmediatamente con agua y jabón. El material curado es difícil de retirar; sin embargo, la experiencia práctica ha demostrado que algunas de las mejores maneras para removerlo es con aceite de maíz, jalea de petróleo, o limpiadores de la piel industriales (p.ej., D-TAMTM Safe Solvent: Colorimetric Laboratories, Inc.).
- Ingestión: No induzca el vómito. Lave bien la boca con agua. Obtenga atención médica.

NOTA PARA ORIENTACIÓN DEL PERSONAL MÉDICO

Los diisocianatos son irritantes respiratorios y de la piel, y sensibilizadores potenciales. No existe un antídoto específico. El tratamiento debe ser esencialmente sintomático para irritación de la piel y las membranas mucosas, y/o espasmo bronquial. El MDI y el TDI tienen una toxicidad oral muy baja. Se requiere de seguimiento posterior al incidente. Para información más específica consulte la HDS(M) relevante.

REFERENCIAS E INFORMACIÓN ADICIONAL

Adams, W.G., 1975. Long-term effects on the health of men engaged in the manufacture of tolylene di-isocyanate.

Brit .J Ind Med, 32, 72-78.

AGS, 2006. Begründung zu 4-Methyl-m-phenylendiisocyanat in TRGS 900. Ausschuss für Gefahrstoffe, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin [BAuA], Dortmund, Germany.

<http://www.baua.de/nn_5846/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/900/900-4-methyl-m-phenylendiisocyanat.pdf > [Accessed August 2011].

Baur, X. 1995. Hypersensitivity Pneumonitis [Extrinsic Allergic Alveolitis] Induced by Isocyanates.

.J Allergy Clin Immuno!., 95, 1004-1010.

Baur, X., Albrecht, J., Huber, R.M., Kessel, R., König, G., Rommelt, H., Fruhman, G.

1982. Wirkung von Toluylene- Diisocyanat [$<0,02$ ppm] auf das unspezifisch hyperreagible Bronchialsystem. Proc. 22nd Annual Meeting of the German Society of Industrial Health, pp 597-600.

Baur, X. Isocyanate hypersensitivity. Ill Report 10349. Manchester, U.K.,

Internationallisocyanate Institute, Inc. September, 1985.

Behr, J., Baur, X., Rommelt, H., Fruhmann, G. 1990. Diagnose des irritativ-toxischen Isozyanat-Asthmas mittels Isozyanat-Expositionstest. *Pneumologie*, M, 229-231.

Budnik, L.T., Preisser, A.M., Permentier, H., Baur, X., 2012. Is Specific IgE antibody analysis feasible for the diagnosis of methylenediphenyl diisocyanate-induced occupational asthma? *Int Arch Occup Environ Health*, [Epub ahead of print].

Carino, M., Aliani, M., Licitra, C., Sarno, N. & Ioli, F. 1997. Death due to asthma at workplace in a diphenylmethane diisocyanate-sensitized subject. *Respiration*, 64, 111-113.

Center for the Polyurethanes Industry, 2012. Guidance for Working with MDI and Polymeric MDI: Things You Should Know [AX205].

Center for the Polyurethanes Industry, 2012. Guidance for Working with TDI: Things You Should Know [AX202].

Fabbri, L.M. et al. 1988. Fatal asthma in a subject sensitized to toluene diisocyanate. *Am Rev Respir Dis*, 137, 1494-1498. Gilbert International Limited, Bridgewater House, Whitworth Street, Manchester M1 6LT, UK; Odor Thresholds for MDI and TDI [M.A. Collins]; January 2001, GIL Report #2001/A.

Hagmar, L., Stroemberg, U., Welinder, H., & Mikoczy, Z. 1993b. Incidence of cancer and exposure to toluene diisocyanate and methylene diphenyldiisocyanate: a cohort based case-referent study in the polyurethane foam manufacturing industry. *Br: .J. Ind Med*. 50, 1003-7.

Hagmar, L., Welinder, H. and Mikoczy, Z. 1993a. Cancer incidence and mortality in the Swedish polyurethane foam manufacturing industry. *Brit..J. Indus. Med*, 50, 537-543.

- Henschler, D., Assman, W., Meyer, K.O. 1962. The toxicology of the toluene diisocyanates. *Arch Toxico!.*, 19,364-87.
- Herbold, B. et al. 1998. Studies on the effect of the solvents dimethylsulfoxide and ethyleneglycol dimethylether on the mutagenicity of four types of diisocyanates in the Salmonella/microsome test. *Mutation Research*, 412, 167-175.
- Hoymann, H.G., Buschmann, J., and Heinrich, U. 1995. Untersuchungen zur chronischen Toxizität/Karzinogenität von 4,4'-Methylen-bis(diphenyl)-diisocyanat [MDI] Forschungsbericht 116 06 084, Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Aerosolforschung [Fh-ITA]. Hannover, Germany.
- Lemiere, C., Romeo, P., Chaboillez, S., Tremblay, C., and Malo, J-L. 2002. Airway inflammation and functional changes after exposure to different concentrations of isocyanates. *J Allergy Clin Immunol.*, 110, 641-646.
- Loser, E. 1983. Long-term toxicity and carcinogenicity studies with 2, 4/2, 6-toluene-diisocyanate [80/20] in rats and mice. *Toxicolog Lett*, 15, 71-81.
- Material Safety Data Sheets [MSDS] [OSHA Form 20 or equivalent). Technical Data Sheets [TDS]. etc., for Diphenylmethane Diisocyanate [MDI]. Toluenediamine [TDA]. Toluene Diisocyanate [TOLL. etc. [Available from chemical suppliers.)
- Mikoczy, Z., Welinder, H., Tinnerberg, H., and Hagmar, L. 2004. Cancer incidence and mortality of isocyanate exposed workers from the Swedish polyurethane foam industry: updated findings 1959-1998. *J. Occup. Environ. Med*, 61, 432-437.
- National Institute for Occupational Safety and Health [NIOSH]. 1996. Preventing asthma and death from diisocyanate exposure: NIOSH Alert. Publication No. 96-111.
- Ott, M.G., Diller, W.F., and Jolly, A.T. 2003. Respiratory Effects of Toluene Diisocyanate in the Workplace: A Discussion of Exposure-Response Relationships. *Critical Reviews in Toxicology*, 33 [1]. 1 -59.
- Ott, M.G., Klees, J.E., Poche, S.L. 2000. Respiratory health surveillance in a toluene di-isocyanate production unit, 1967-97- Clinical observations and lung function analyses. *Occup Environ Med*, 57,43-52.
- Pisati, G., Baruffini, A., Bernabeo, F., Cerri, S., Mangili, A. 2007. Rechallenging subjects with occupational asthma due to toluene diisocyanate [TOLL. after long-term removal from exposure. *Int Arch Occup Environ Health*, 80, 298-305.
- Redlich, C.A., Karol, M.H. 2002. Diisocyanate asthma: Clinical aspects and immunopathogenesis. *Int Immunopharmacol*, 2, 213-224.
- Reuzel, P.G., Art, J.H, Lomax, L.G., Kuypers, M.H., Kuper, C.F., Gembardt, C., Feron, V.J., and Loser, E. 1994. Chronic inhalation toxicity and carcinogenicity study of respirable polymeric methylene diphenyldiisocyanate [polymeric MDI] aerosol in rats. *FundAppl. Toxicol*, 22, 195-210.
- Sangha, G.K. and Alarie, Y. 1979. Sensory irritation by toluene diisocyanate in single and repeated exposures. *Toxicol Appl Pharm*, 50, 533-547.

Schnorr et al. 1996. Mortality of workers exposed to toluene diisocyanate in the polyurethane foam industry. *Dec. Environ. Med.*, 53, 70-707.

Seel, K. et al. 1999. Chemical behaviour of seven diisocyanates [toluenediisocyanates and diphenylmethane diisocyanates] under in vitro conditions in relationship to their results in the Salmonella/microsome test. *Mutation Research*, 438, 109-123.

Sorahan, T. and L. Nichols. 2002. Mortality and cancer morbidity of production workers the UK flexible polyurethane foam industry: updated findings, 1958-98. *Dec. Environ. Med.*, 59, 751-758.

Sorahan, T. and D. Pope. 1993. Mortality and cancer morbidity of production workers in the United Kingdom flexible polyurethane foam industry. *Brit...J. Indus. Med.*, 50, 528-536.

Tarlo, S.M., Liss, G.M., Dias, C., and Banks, D.E., 1997. Assessment of the Relationship Between Isocyanate Exposure Levels and Occupational Asthma. *Am .J Ind Med.*, 32, 517-521.

Vandenplas et al. 1993. Occupational asthma and extrinsic alveolitis due to isocyanates: current status and perspectives. *Brit...J. Indus. Med.*, 50, 213-228.

Vandenplas, O., Levesque, J., Cartier, A., Grammer, L.C., and Malo, J.L. 1993. Hypersensitivity pneumonitis-like reaction among workers exposed to diphenylmethane diisocyanate [MDI]. *Am Rev Respir Dis.*, 174, 338-46.

Weill, H., Butcher, B. Dharmarajan, V., Glindmeyer, H., Jones, R., Carr, J. O'Neill, C., Salvaggio, J. 1981. Respiratory and immunologic evaluation of isocyanate exposure in a new manufacturing plant. U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Government Printing Office, NIOSH Publication No. 81-125, Washington, D.C.

Weyel, D.A. and Schaffer, R.B. 1985. Pulmonary and sensory irritation of diphenylmethane-4,4'- and dicyclohexyl 4,4'-diisocyanate. *Toxico!. App!. Pharm.*, 77, 427-433.

Woolrich, P.F. 1982. Toxicology, industrial hygiene and medical control of TDI, MDI and PMPPI. *Amer Ind Hyg Assoc.!*, 43, 89-97.

NOTIFICACIÓN LEGAL

Este documento de orientación fue preparado por el Centro para la Industria de los Poliuretanos del American Chemistry Council. No tiene por intención servir como sustituto para una capacitación a fondo u otros requisitos, ni está diseñado o tiene por intención definir o crear derechos u obligaciones legales. No tiene por intención ser un manual de "cómo", ni ser una guía prescriptiva. Todas las personas involucradas en el diagnóstico y gestión médicos tienen una obligación independiente de verificar que sus acciones están en cumplimiento con las leyes y reglamentos del país, federales, estatales y locales, y deben consultar con asesoría legal referente a estos asuntos. La orientación es necesariamente general en su naturaleza y las empresas individuales pueden variar su forma de abordarla con respecto a prácticas particulares basadas en circunstancias específicas fácticas, la funcionalidad y efectividad de acciones particulares, y la factibilidad económica y tecnológica. Cualquier mención de productos específicos en este documento es sólo para propósitos ilustrativos y no tiene por intención ser una recomendación ni respaldo del ACC a dichos productos. Elementos en este documento pueden ser de marca registrada, que puede ser o no ser anotado en este documento. Ni el ACC, ni las empresas individuales miembros del Centro para la Industria de los Poliuretanos del ACC, ni cualquiera de sus respectivos directores, oficiales, empleados, subcontratistas, consultores, u otros asignados, ofrecen garantía o representación alguna, ya sea expresa o implícita, con respecto a la exactitud o lo complete de la información contenida en esta Guía, ni el ACC ni sus empresas miembro asumen cualquier obligación legal o responsabilidad alguna por cualquier uso o mal uso, o los resultados de dicho uso o mal uso, o cualquier información, procedimiento, conclusión, opinión, producto, o proceso publicado en estas Directrices.

NO SE OFRECEN GARANTÍAS; TODAS LAS GARANTÍAS IMPLÍCITAS DE COMERCIALIZACIÓN O IDONEIDAD PARA UN PROPÓSITO PARTICULAR ESTÁN EXPRESAMENTE EXCLUIDAS

Este trabajo es protegido por derechos de autor. A los usuarios se les otorga una licencia no exclusiva, libre de regalías, para reproducir y distribuir estas Directrices, sujeto a las siguientes limitaciones: (1) el trabajo debe reproducirse en su totalidad, sin alteraciones; y (2) no pueden venderse copias del trabajo.

Para más información sobre el material presentado en este documento de orientación por favor contacte a su proveedor
Copyright© Abril 2013, American Chemistry Council.