

NEUMOCONIOSIS

M.A. Juretschke Moraques, B. Jara Chinarro

RESUMEN

Las neumoconiosis engloban un grupo muy amplio de enfermedades pulmonares causadas por la inhalación de polvo inorgánico en concentraciones altas y muchas veces de origen ocupacional. Esta característica, que las convierte en enfermedades prevenibles, no ha tenido como consecuencia su erradicación, ni siquiera en países con legislación laboral avanzada y siguen siendo causa de abundante morbi-mortalidad. La aparición y descubrimiento continuo de nuevas sustancias tóxicas y exposiciones de riesgo hace necesario que el conocimiento de sus cuadros clínicos siga siendo imprescindible para el neumólogo y médico en general. En este capítulo exponemos brevemente las neumoconiosis más frecuentes, con las ocupaciones que actualmente suponen un mayor riesgo para su adquisición y los datos más recientes sobre su diagnóstico y manejo.

ASPECTOS GENERALES

La exposición a ambientes con excesiva concentración de partículas inorgánicas ha dado lugar a las enfermedades pulmonares denominadas neumoconiosis. La fibrosis pulmonar secundaria se consideró durante muchos años la respuesta patológica a la inhalación de este polvo por parte de sujetos susceptibles. Se excluían por tanto otras alteraciones parenquimatosas o de las vías aéreas, causantes de alteraciones funcionales significativas consecuentes a la toxicidad de las partículas inhaladas. El término de neumoconiosis se definió en la 4ª Conferencia Internacional de Neumoconiosis⁽¹⁾ como “la acumulación de polvo en los pulmones y las reacciones tisulares a su presencia” y suelen conllevar alteraciones histológicas del tipo de las fibrosis intersticiales (sílice y carbón), o la presencia de agregados

de macrófagos cargados de partículas con reacciones fibrosas acompañantes menos evidentes (hierro, estaño, bario). Posteriormente existen disposiciones legales que definen como neumoconiosis legal cualquier alteración o enfermedad pulmonar crónica y sus secuelas debidas a la inhalación de polvo inorgánico⁽²⁾.

En este grupo de enfermedades debe establecerse siempre una relación causal entre la exposición ocupacional y la patología pulmonar, tanto en términos de tiempo y niveles de exposición como de latencia. Se distinguen de las fibrosis pulmonares causadas por inhalación de sustancias orgánicas precisamente por sus largos periodos de latencia. Es por tanto de gran importancia el recoger una historia laboral detallada que analice todos los pormenores de la vida laboral del enfermo, incluyendo descripciones del ambiente general del lugar de trabajo, puesto que las fuentes de producción de polvo pueden ser paraocupacionales. Existen límites máximos establecidos por ley de partículas inhalables para cada industria con reconocimiento de riesgo de neumoconiosis, y en países desarrollados los trabajadores tienen medidas de exposición y revisiones periódicas para verificar la ausencia de enfermedades ocupacionales o apartar a los trabajadores enfermos de los sitios expuestos^(3,4). A pesar de ello en los países desarrollados siguen apareciendo casos con afectaciones severas y no tan esporádicos como se esperaría de una enfermedad evitable, debido a exposiciones no catalogadas, industrias clandestinas y falta de cumplimiento de las medidas de protección⁽⁵⁾. La mayoría de las publicaciones actuales provienen de países en desarrollo donde las medidas de control de riesgos son escasas o inexistentes y las ocupaciones de riesgo se multiplican, debido al

TABLA 1. Profesiones de riesgo para silicosis

- Minería y obras públicas que impliquen perforación, extracción, transporte y molienda de minerales (subsuelo) (mayor riesgo: perforista, enmaderador, carrilano, lampero, timbrero, motorista)
- Tallado y pulido de rocas que contengan sílice libre
- Uso de productos abrasivos de limpieza, metalurgia, joyería y prótesis de odontología
- Corte y pulido en seco
- Extracción, molienda y utilización de cuarzo de materia prima carga o componente de la cerámica sanitaria, la porcelana y materiales refractarios
- Fundición en trabajos de moldeo y extracción de piezas moldeadas (mayor riesgo)
- Decapado y pulido por chorro de arena (ruptura de partículas de arena)
- Demolición y construcción que expone a la sílice

bajo coste de la mano de obra y la ausencia de legislación laboral⁽⁶⁾.

Es útil cuando es factible conocer los niveles de polvo y su composición a los que ha estado sometido el trabajador y puede ser también de interés, sobre todo cuando se desconoce la exposición o hay exposición a múltiples partículas patógenas, la carga de partículas en tejido pulmonar o lavado broncoalveolar (BAL). Existen diversos estudios que han establecido niveles de partículas en los fluidos o tejidos para poder determinar niveles patológicos que demuestren exposiciones significativas⁽⁷⁾, puesto que algunos de los compuestos son ubicuos y por tanto presentes en la población general. Posibilitan el diagnóstico cuando las exposiciones no son conocidas, son ambientales, domésticas⁽⁸⁾ o incluso derivan de aficiones.

La lesión pulmonar desencadenada por la inhalación de estas partículas va a depender de muchos factores como son: naturaleza química, tamaño y forma de éstas, concentración en el aire ambiente, duración de la exposición, distribución y mecanismos de depuración y variaciones individuales en la respuesta inmune e inflamatoria⁽⁹⁾.

La radiografía de tórax ha sido un arma importante para el cribado de trabajadores y sigue manteniendo un papel significativo en el diagnóstico, aunque en muchas ocasiones, sobre todo ante casos incipientes y de etiología incierta, la información más sensible, espe-

cífica y con significado pronóstico viene dada por la tomografía computarizada (CT) de alta resolución^(10,11).

Para intentar unificar la lectura de las radiografías de los trabajadores expuestos la *International Labour Office* (ILO) desarrolló una clasificación para codificar los cambios parenquimatosos de forma sencilla y reproducible y que en las últimas versiones incluye también patrones de alteración pleural⁽¹²⁾. Es particularmente útil para estudios epidemiológicos y con fines de indemnización pero exige un cuidadoso aprendizaje de lectura para evitar variaciones inter-observadores⁽¹³⁾ y sobrediagnósticos⁽¹⁴⁾.

SILICOSIS

El sílice es un material ubicuo compuesto por moléculas de dióxido de silicio y que se presenta en forma cristalina (cuarzo, tridimita, cristobalita), microcristalina (pedernal, sílex) y amorfo (kieselgur/tierra diatomea). La exposición en concentraciones que pueden causar enfermedad respiratoria es típica de ciertas profesiones (Tabla 1), no sólo por exposición directa a esta sustancia, sino también en aquellas ocupaciones donde el sílice no es la materia buscada o manipulada, sino que actúa como contaminante⁽¹⁵⁾, abrasivo o relleno⁽¹⁶⁾. Sigue siendo una causa significativa e incluso creciente⁽¹⁷⁾ de morbilidad y mortalidad pese a ser prevenible y su incidencia tiende a ser

subestimada. La silicosis mantiene una relación dosis-respuesta casi estricta, siendo los factores más importantes en su aparición la intensidad y la duración de la exposición a la forma cristalina del sílice. Se requieren tiempos de exposición prolongados para la aparición de silicosis (10-20 años) y una exposición similar va a producir lesiones comparables en la mayoría de los trabajadores expuestos. Los niveles máximos admitidos de exposición están en discusión⁽¹⁸⁾ y son influenciados por muchas variables de naturaleza química, de exposiciones mixtas a otros polvos o en picos. Así se sabe que la forma cristalina y sobre todo la cristobalina entre las isoformas, tienen grupos muy reactivos en la superficie que van a reaccionar con las membranas celulares para causar la lesión.

Patogenia

Como sucede con todas las partículas inhaladas, las mayores se depositan en vías centrales y son aclaradas casi inmediatamente por el sistema mucociliar, mientras que las que alcanzan el espacio alveolar pueden permanecer indefinidamente o pasar al intersticio. El sílice tiene una persistencia en tejido muy alta y se mantiene biológicamente activo por mucho tiempo, dando lugar a enfermedad progresiva, aun después de separar al individuo del ambiente pulvígeno.

La sílice inhalada es atrapada y fagocitada por el macrófago alveolar, con liberación de distintos factores de crecimiento fibroblástico, formación de radicales libres y lesión de la célula epitelial con exposición del intersticio a los productos tóxicos liberados⁽⁹⁾. Todo ello va a conducir a las dos lesiones típicas: 1) el nódulo silicótico formado por capas concéntricas de colágeno y reticulina rodeado de macrófagos, fibroblastos y linfocitos. En el inicio las capas de colágeno rodean macrófagos cargados de partículas de polvo y que al crecer el nódulo y formar conglomerados se rodea de tejido fibroso y bullas enfisematosas adoptando la forma de *fibrosis masiva progresiva* (FMP); y 2) la silicoproteínosis o silicosis aguda que

aparece ante inhalaciones masivas y con latencia mucho menor y en donde se observa una ocupación alveolar por material lipoproteínico similar al encontrado en la proteinosis alveolar.

La primera forma es con mucho la más frecuente y en ella podemos encontrar partículas de polvo llevadas por los macrófagos fuera del parénquima a los ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos o incluso lesiones extratorácicas, con osificación distrófica secundaria típica.

Clínica

Las formas clínicas incluyen la silicosis simple, donde los nódulos tienen un tamaño menor a 1 cm, que es la forma más común y no suele correlacionarse con alteraciones sintomáticas ni funcionales, a pesar de que la profusión de nódulos en las radiografías de tórax puede ser muy evidente. Los nódulos tienden a ser bien circunscritos y uniformes, predominan en lóbulos superiores y se acompañan frecuentemente de adenopatías hiliares bilaterales que ocasionalmente se calcifican adoptando el patrón clásico en cáscara de huevo. En ocasiones el patrón radiológico puede semejar el de una fibrosis intersticial difusa⁽¹⁹⁾. El enfermo puede sólo manifestar síntomas de una bronquitis crónica. Cuando la enfermedad progresa los nódulos coalescen formando masas grandes con fibrosis adyacente y zonas de enfisema⁽²⁰⁾ que se originan por la retracción de los conglomerados. En estos casos la distorsión del árbol bronquial se hace patente, evidenciándose una marcada alteración funcional y desarrollo de disnea progresiva, datos de hipertensión pulmonar secundaria e insuficiencia respiratoria. La aparición de neumotórax espontáneo por rotura de estas bullas es relativamente frecuente. Ante situaciones de exposición alta a sílice puro puede verse una forma más acelerada de la silicosis con lesiones que se evidencian en 2-5 años. El término de silicosis aguda o silicoproteínosis se reserva al cuadro clínico que se encuentra ante exposiciones masivas a sílice libre, fundamentalmente en tunelado-

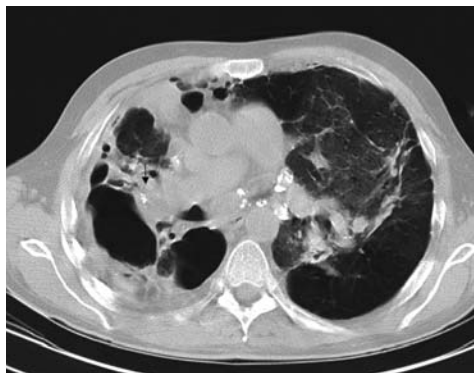


FIGURA 1. CT de tórax de enfermo expuesto a los 21 años a chorro de arena en industria clandestina de pulido; desarrolló silicosis aguda con FMP, tuberculosis, neumotórax de repetición, hemoptisis aguda masiva y actualmente aspergiloma en cavidad residual.

res de roca, abrasión con chorro de arena o uso de polvo de sílice muy fino (Fig. 1). El cuadro clínico es superponible a la proteinosis alveolar con depósitos alveolares extensos de material proteináceo y lipídico y daño de membrana alveolar extenso. Suelen seguir un curso rápidamente fatal a pesar de instaurar en ellos medidas similares a las de la proteinosis alveolar con lavados de pulmones para intentar disminuir la carga de polvo⁽²¹⁾.

El diagnóstico se establece ante una clínica y radiografía de tórax compatible y una historia de exposición apropiada, siendo estos requisitos suficientes para la declaración como enfermedad laboral y establecimiento de compensaciones. La necesidad de realizar CT, que evidentemente van a ser de mayor sensibilidad y especificidad, o la realización de una biopsia pulmonar que puede acompañarse de un análisis mineralógico, vendrá dada por el cuadro clínico atípico o la historia de exposición no concluyente.

Comorbilidades

Tuberculosis

La asociación entre estas dos entidades es conocida desde el siglo XIX y temida por su

fatal desenlace. Actualmente se siguen considerando dos entidades patológicas que frecuentemente se asocian e influyen, la silico-tuberculosis. Es evidente que la silicosis es un factor de riesgo para la aparición de tuberculosis y puede ser difícil de diagnosticar y de erradicar, por lo que se aconseja quimioprofilaxis en enfermos silicóticos infectados, pero es debatible si también en la exposición al sílice sin enfermedad pulmonar secundaria⁽²²⁾. Asimismo es frecuente la infección por micobacterias atípicas. Al tener presentaciones radiológicas similares y con formas poco bacilíferas, la sospecha diagnóstica puede ser escasa y retrasarse el tratamiento⁽²³⁾.

Enfermedades inmunológicas

En enfermos silicóticos es frecuente el hallazgo de autoanticuerpos, niveles elevados de inmunoglobulinas y positividad de pruebas de fijación de látex⁽²⁴⁾. Es conocida la asociación con esclerodermia tanto en trabajadores con silicosis como en casos de exposición significativa. Parece existir relación con artritis reumatoide (nódulos de Caplan), lupus eritematoso y glomerulonefritis y vasculitis asociada a anticuerpos anti-mieloperoxidasa⁽²⁵⁾ pero la evidencia es menor.

Cáncer de pulmón

Estudios epidemiológicos demuestran una fuerte asociación entre la exposición a la sílice y el desarrollo de cáncer de pulmón, pero hay que valorar otros factores de confusión como son el tabaco y la exposición combinada a radón e hidrocarburos. Aun corrigiendo por el factor tabaco parece haber un riesgo algo mayor que en la población general (RR = 1,3-1,6)⁽²⁶⁾.

Tratamiento

No existe ningún tratamiento específico. Se intentó disminuir la toxicidad de la sílice inhalando sales y óxido de aluminio, con efectos dudosos sobre la silicosis pero con toxicidad neurológica evidente por el aluminio, o realizando lavados pulmonares totales para

disminuir la carga de polvo. También los corticoides se han utilizado por su potencial antiinflamatorio y con resultados beneficiosos anecdóticos. La única medida útil es la prevención como se demuestra en la escasez de casos avanzados en los países desarrollados, pero es una medida que no se debe descuidar y habría que extender a los países en desarrollo.

NEUMOCONIOSIS DE LOS TRABAJADORES DEL CARBÓN

El carbón es un mineral de composición no uniforme, variando en su pureza y por tanto en su combustibilidad. Suele estar contaminado en porcentaje variable por sustancias peligrosas fundamentalmente sílice. Antracita es el carbón de mayor rango con contenido de carbón del 98 %, lo que implica también el mayor poder fibroso. Las diferencias de rango de los yacimientos de carbón y la contaminación por sílice son las variables más frecuentes e importantes para entender las desigualdades de riesgo de cada mina o puesto de trabajo⁽⁶⁾.

El carbón es en general menos tóxico que el sílice y los ambientes de riesgo están confinados habitualmente a las minas en especial a los trabajadores ubicados en tareas de corte de las superficies de la veta, etc.⁽¹³⁾. En general la incidencia de esta enfermedad ha disminuido significativamente entre los mineros, gracias a la regulación del ambiente pulvígeno, y sobre todo la aparición de casos graves con fibrosis masiva progresiva, cuyo desarrollo está en relación directa a la cantidad de polvo inhalado⁽²⁷⁾. Existen otras muchas ocupaciones con exposición a carbón o sustancias derivadas como las cenizas volatilizadas, el grafito y el negro de carbón que pueden conllevar también riesgo de neumoconiosis.

La lesión pulmonar primaria, que es la que se encuentra en la neumoconiosis simple, es la mácula de carbón. No es otra cosa que una colección focal de polvo de carbón en macrófagos cargados de pigmento y rodeando un bronquiolo respiratorio. Suelen ser más evidentes en lóbulos superiores y el pulmón inter-

puesto es normal. En general los casos de neumoconiosis simple no suelen ser sintomáticos, aunque entre los mineros es muy frecuente la presencia de una bronquitis crónica con o sin obstrucción crónica de las vías aéreas. Un factor de confusión habitual es el tabaco pese a que los mineros de carbón fuman menos que otros mineros. Cuando aparecen focos mayores de pigmento (> 2 cm), con fibrosis alrededor, desestructuración parenquimatosa y enfisema se habla de neumoconiosis complicada o fibrosis masiva progresiva (FMP) y en ella aparece disnea de esfuerzo, alteración importante de la función pulmonar y del intercambio gaseoso. Estas masas pueden cavitarse en ocasiones produciendo una expectoración abundante y muy oscura llamada melanoptisis. Es una enfermedad progresiva que puede llevar a la muerte y su desarrollo se ha puesto en relación con la presencia de sílice en el polvo inhalado, infecciones sobreañadidas de índole micobacteriana o enfermedades inmunológicas, pero el mayor responsable parece ser la cantidad de polvo inhalado y el tiempo transcurrido⁽²⁷⁾.

Comorbilidad

Es muy conocida la asociación con la artritis reumatoide y el desarrollo de masas bien delimitadas en el pulmón (síndrome de Caplan), que pueden desaparecer o cavitarse sin relación con la gravedad de la artritis o la presencia de FMP.

Aunque se ha relacionado la neumoconiosis de mineros del carbón con la presencia de enfermedad tuberculosa⁽²⁸⁾, la exposición al carbón no se considera un factor de riesgo para su adquisición, y las series descritas sólo demuestran que comparten factores de riesgo comunes en algunas comunidades.

Diagnóstico y manejo

Para el diagnóstico se suele requerir una historia ocupacional y el patrón radiológico correspondiente y la realización de estudios histológicos sólo proviene de la necesidad de investigar la naturaleza de masas, conglome-

rados o nódulos o en situaciones de exposiciones inciertas. El tratamiento, como en la silicosis, debe incidir en la prevención y la recomendación del abandono del hábito tabáquico.

ASBESTOSIS

El término asbesto es de origen griego y significa inextinguible. Desde tiempo antes de Cristo se conoce este material resistente al fuego que se denominaba como lana de piedra pues se podía utilizar para la fabricación de tejido⁽²⁹⁾. En la segunda mitad del XIX se comienza la producción industrial a gran escala, estando los depósitos más importantes en Canadá y Sudáfrica. En 1899 M. Murray diagnostica el primer caso fatal de asbestosis.

El asbesto comprende un grupo de minerales fibrosos, que son silicatos de magnesio, sodio, calcio y hierro. Se caracterizan por su resistencia al calor y la fricción, pues tienen un punto de fusión muy elevado, y por su disposición en fibras⁽⁸⁾. Se clasifican en serpentinas y anfíboles. Las serpentinas que incluye fundamentalmente el crisotilo o asbesto blanco son de aspecto largo y curvilíneo, se rompen fácilmente y se disuelven en ambiente ácido. Los anfíboles son fibras rectas en forma de aguja e incluyen la crocidolita (asbesto azul), que ya no se explota, la amosita (asbesto pardo) y la antofilita y tremolita, que son contaminantes de otros minerales y aparecen en determinadas zonas geográficas causando exposición ambiental. El tipo de fibra es un factor importante pero difícil de cuantificar en el desarrollo de enfermedad posterior. La asbestosis y el carcinoma broncogénico aparecen más frecuentemente con la exposición a anfíboles⁽³⁰⁾.

Epidemiología

Hay más de 300 ocupaciones en las que se manipula el asbesto y más de 3.000 productos que lo contienen. En los países desarrollados el uso se ha prohibido, sin embargo, en los países en desarrollo y sobre todo en los de Europa del Este aún se consume,

debido a regulaciones legales muy escasas. Dada la considerable latencia que caracteriza las enfermedades derivadas del asbesto el pico de incidencia está aún por producirse, en relación a la exposición masiva de los años 60 y 70.

Todas las patologías derivadas de la exposición al asbesto se caracterizan por guardar una gran latencia (> 10 años) con respecto al inicio de la misma. Se han establecido 4 clases de exposiciones siendo la más frecuente la laboral, pero existen también la paraocupacional, la doméstica y la ambiental. Dentro de las ocupaciones de riesgo históricamente se han subdividido en aquellas dedicadas a la obtención del asbesto (minería y molido), las derivadas de su transporte y posterior manufactura de materiales de aislamiento (frenos, embragues, tubos, placas, textil), las industrias que utilizan asbesto como uso final (fundiciones, estaciones eléctricas, etc.), actualmente las únicas que mantienen un foco de riesgo en nuestro entorno son aquellas que se ocupan de la demolición o retirada de elementos que contienen asbesto⁽³¹⁾.

En general las patologías secundarias guardan una relación bastante buena con respecto a la cuantía de la exposición. Los niveles de polvo admitidos en los diversos países han ido disminuyendo generalmente en los últimos años hasta su total prohibición. Para unificar criterios de exposición laboral o ambiental un grupo de expertos de la ERS en 1998⁽⁷⁾ sentaron las bases para la determinación del análisis de fibras en muestras biológicas. Usando el microscopio óptico se analiza la presencia de cuerpos de asbesto (CA) en tejido, LBA o esputo. Estos CA no son otra cosa que fibras, preferentemente las más largas y por tanto suelen ser anfíboles, que los macrófagos alveolares en su intento por fagocitarlas, acaban recurriendo de ferroproteínas⁽³²⁾. Su hallazgo suele estar en estrecha relación con la cantidad total de fibras por gramo de tejido, o sea, la carga de fibras, y suelen hallarse en mayor cuantía en lóbulos inferiores⁽³³⁾. Para determinar la carga total de fibras por gramo de tejido seco y la

clase de éstas, se necesita el microscopio electrónico. El grupo de trabajo de la sociedad europea (ERS) estableció los valores de referencia aceptados para CA y fibras totales en las distintas muestras y los niveles que indicarían una exposición laboral significativa. La investigación sólo estaría indicada en caso de exposición no conocida o caso clínico atípico, especialmente las pruebas cruentas. Además de la exposición laboral hay que tener en cuenta la exposición *paralaboral* (compañeros de trabajo) y la de familiares de los trabajadores (exposición *doméstica*). A. Agudo⁽⁵⁴⁾ ha analizado otras exposiciones como las que sufren las personas que viven en zonas adyacentes a las fábricas de productos de asbesto hallando riesgos relativos para el desarrollo de mesotelioma pleural elevados en ámbitos relativamente alejados y con niveles calculados de exposición bajos. Llegan por tanto a la conclusión de que no existen niveles seguros de exposición. La exposición *ambiental* es la que aparece en ciertas regiones de Turquía o Finlandia, donde el suelo contiene considerable cantidad de fibras de asbesto (tremolita, zeolita, actinolita), que usan para la construcción y blanqueo de sus casas.

Patogenia

La vía de entrada actual es casi exclusivamente inhalatoria, aunque históricamente se recogían otras vías de entrada como la dérmica con la formación de “granos de asbesto” o la digestiva que, cuando es masiva, probablemente favorece la aparición de mesotelioma peritoneal⁽⁵⁶⁾. En el tejido pulmonar se va a producir una alveolitis macrofágica y posterior digestión y aclaramiento de las fibras. Este aclaramiento es muy incompleto, en especial con los anfíboles, produciéndose una carga significativa de fibras retenidas que son las que van a mantener activa la alveolitis. De estas fibras una pequeña cantidad es convertida en cuerpos de asbesto. La lesión pleural se produce al llegar las fibras por transporte linfático.

Las alteraciones derivadas del asbesto a nivel de la pleura son el derrame benigno, las

placas pleurales, la fibrosis difusa y las atelectasias redondas; el tumor derivado es el mesotelioma. A nivel del parénquima encontramos la asbestosis y el carcinoma de pulmón. También se ha puesto en relación con el asbesto la fibrosis retroperitoneal⁽⁵⁵⁾ y el mesotelioma peritoneal.

En una evaluación inicial del enfermo expuesto habrá que constatar que todas las alteraciones tienen una latencia larga, siendo difícil encontrar alteraciones antes de diez años desde el inicio de la exposición. La exposición debe ser en general de duración superior a 6 m, aunque en exposiciones masivas se pueden encontrar tiempos más reducidos⁽⁵¹⁾. En general las distintas alteraciones pueden aparecer independientemente unas de otras. Los síntomas más frecuentes son disnea, dolor torácico y tos. En la exploración son característicos los crepitantes “velcro” bibasales. La radiografía de tórax es la exploración inicial más útil, aunque presenta baja sensibilidad y especificidad sobre todo ante lesiones iniciales y ante prevalencias bajas de la enfermedad. La tomografía computarizada de alta resolución (CTAR) va a permitir reconocer mucho antes y de forma más precisa las lesiones existentes. En la exploración funcional lo más frecuente es encontrar un patrón restrictivo con difusión baja y en el análisis del LBA podremos encontrar cuerpos de asbesto, que van a servirnos como medida de exposición.

Derrame pleural benigno

Es una de las alteraciones de aparición más temprana, antes de los 10 años, con gran abanico de síntomas y evolución que puede cursar como proceso asintomático hasta presentarse como pleuritis inflamatoria con fiebre, dolor torácico, elevación de reactantes de fase aguda y abundante líquido. Éste es un exudado que puede ser hemorrágico, suele ser unilateral y persistir o resolverse para recurrir en el mismo hemitórax o el contralateral. Frecuentemente deja como secuela un pinzamiento pleural y se sabe que es un antecedente frecuente de la fibrosis pleural difusa. En oca-



FIGURA 2. Mujer asintomática que hace 40 años y durante 4 años estuvo cosiendo los sacos rotos en donde se transportaba el asbesto. Placas pleurales en forma de “hoja de roble”.

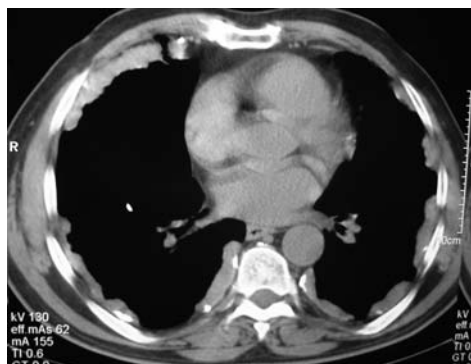


FIGURA 3. Corte de CT, ventana de mediastino, de paciente con placas pleurales bilaterales que siguen el contorno de las costillas. Algunas están calcificadas.

siones es causa de dolor pleural crónico pero que suele ser leve⁽²⁹⁾. No se considera factor de riesgo para la aparición de mesotelioma.

Placas pleurales

Son el hallazgo radiológico⁽²⁹⁾ más frecuente. Su aparición guarda relación con el tiempo transcurrido desde el comienzo de la exposición, de la severidad de la misma y su calcificación sigue estas mismas reglas. No suelen verse antes de los 20 años de latencia y no guardan relación con la exposición tabáquica. Aparecen como engrosamientos bilaterales pero asimétricos de la pleura parietal que sigue los contornos costales y la pared posterior de los lóbulos inferiores y el diafragma, respetando habitualmente los senos costofrénicos y vértices. Son lesiones bien circunscritas de contorno interno liso o nodular, constituidas de tejido colágeno maduro dispuesto en red, preponderantemente avascular y acelular (Fig. 2). No suelen encontrarse cuerpos de asbesto en ni alrededor de las placas y están recubiertas en la cara interna por mesotelio maduro. Crecen lentamente a lo largo de los años aumentando la calcificación. Suelen detectarse fácilmente con radiología simple y el CTAR puede visualizarlas mejor y más tempranamente, posibilitando el diagnóstico diferencial

con otras patologías (sombra de músculos, depósito de grasa, etc.) y la valoración del parénquima subyacente que frecuentemente es lugar de fibrosis incipiente (Fig. 3). No suelen producir alteraciones de función pulmonar⁽³¹⁾, salvo casos muy severos y de escasa significación y cualquier defecto aparente está más en relación con fibrosis subyacente a veces no cuantificable. La significación pronóstica de las placas pleurales y el riesgo que suponen con vistas al desarrollo de un mesotelioma u otra neoplasia está en discusión, ya que en cualquier caso son indicadores de la inhalación, depósito y consecuencias biológicas de las fibras de asbesto. En el último *estado de las artes* de la sociedad americana (ATS, septiembre 2004) se afirma que la presencia de placas es marcador de riesgo para el desarrollo de malignidad.

Fibrosis pleural difusa

Representa un engrosamiento de la pleura visceral extenso, que típicamente oblitera los senos costofrénicos y crea abundantes adherencias con la pleura parietal. Suele tener como antecedente un derrame pleural benigno, guarda una clara relación dosis respuesta y es progresiva. Aparece en el 8-22%⁽³¹⁾ de los trabajadores expuestos y frecuentemente se acompaña de tractos fibrosos que se extien-

den hacia el parénquima pulmonar. Puede cursar con disnea y dolor pleurítico y suele tener impacto funcional importante causando un defecto restrictivo con una difusión alterada. En raras ocasiones⁽⁵⁶⁾ el curso progresivo hace que el enfermo desarrolle una insuficiencia respiratoria con cor pulmonale y se han descrito muertes. En estos casos progresivos la pleurectomía puede ser beneficiosa.

Atelectasias redondas

También llamado síndrome de Blesovsky, es una forma especial de fibrosis difusa que no es específica de la exposición al asbesto⁽⁵⁷⁾. Tiene una morfología típica, en cola de cometa, en las imágenes del CTAR que permite diagnosticarla con ciertas garantías, pues plantea diagnóstico diferencial con una tumoración. Suele ser asintomática.

Asbestosis

Es la neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar asociada a la exposición al asbesto. Requiere latencias largas, normalmente mayores a 20 años, es dependiente de la dosis de exposición y de la fibra específica. La progresión de la enfermedad una vez separado el enfermo de la fuente dependerá de la carga de fibras, se correlaciona positivamente con las alteraciones radiológicas iniciales, el tipo de fibra y con la susceptibilidad individual. Fundamentalmente se debe a exposiciones continuadas y se calcula que es necesaria una exposición total de más de 25 F/ml/año para su generación. El tabaco juega un papel sinérgico para su desarrollo.

Los síntomas van a venir marcados por tos y disnea, en la exploración aparecen crepitantes bibasales y es rara y tardía la aparición de acropaquias. Funcionalmente encontramos un patrón restrictivo, con difusión (DLCO) baja, siendo característica la escasa sensibilidad de la capacidad vital (FVC) ante casos iniciales, que se puede mejorar realizando medidas longitudinales. La DLCO es más sensible. En 1980 la Sociedad Americana de Patólogos desarrolla una clasificación y gradación de la asbestosis (Tabla 2), aunque sólo ocasionalmente se

precisa una confirmación ni gradación histológica. La radiografía simple sigue siendo el primer estudio a realizar pese a que su sensibilidad y especificidad son bajas, más aún ahora que la prevalencia de la enfermedad es baja con un valor predictivo positivo (VPP) < al 50%⁽⁵⁸⁾. Se observan pequeñas opacidades o nódulos, predominantemente en lóbulos inferiores, patrón este que se va haciendo más grueso hasta terminar en panal. El CTAR ha demostrado ser mucho más exacto para el diagnóstico precoz de la asbestosis, encontrándose imágenes bastante típicas como son las líneas septales, subpleurales curvilíneas e interlobulares⁽⁵⁸⁾. Si se realiza un LBA se encontrará la presencia de una alveolitis macrofágica con aumento del número de neutrófilos y eosinófilos, pero lo más específico es el hallazgo de abundantes cuerpos de asbesto.

Ante una historia de exposición compatible en duración y latencia, el diagnóstico, la ATS⁽⁵¹⁾ lo basa en una alteración radiológica típica junto con un defecto ventilatorio restrictivo con afectación de la difusión y el hallazgo de crepitantes bibasales. Si falta esta historia de exposición tendremos que basar el diagnóstico en hallazgos histológicos en lavado broncoalveolar o tejido así como la ausencia de otro diagnóstico más probable. El manejo es sintomático, aunque debemos valorar el riesgo de desarrollo de cáncer de pulmón⁽⁵⁹⁾, que se multiplica si el enfermo es fumador.

OTRAS NEUMOCONIOSIS

Existen otras muchas sustancias inorgánicas que pueden provocar enfermedad pulmonar. En muchos casos el comportamiento clínico, anatomopatológico y radiológico es semejante a los descritos para la silicosis o la asbestosis aunque estas sustancias son relativamente inocuas comparadas con el sílice o el asbesto. Además ha sido difícil demostrar en algunas de ellas la relación causal temporal con el agente descrito y los conocimientos se basan únicamente en descripciones de casos; por todo esto solo vamos a tratar las de mayor frecuencia y/o relevancia (Tabla 2).

TABLA 2. Otras neumoconiosis**Otros silicatos**

- **Berilio:** industria aeroespacial y electrónica, cerámicas, protésicos dentales
- **Talco:** minas, empresas de cuero, papel, medicamentos, toxicómanos...
- **Mica:** utilización industrial de tres compuestos: a) muscovita: compuesto de potasio resistente al calor, en fabricación de ventanas para estufas y hornos; b) flogopita: compuesto de magnesio en la industria eléctrica; y c) vermiculita: en aislamientos, herbicidas y fertilizantes
- **Caolín** (arcilla china): relleno en plásticos, adhesivos, fabricación de ladrillos...

Polvos radioopacos inertes

- **Hierro:** siderosis y silicosisiderosis
- **Plata:** uso de colcátar (compuesto de óxido ferroso) en pulido de productos de este material
- **Estaño:** en minas (semejante a la neumoconiosis de mineros del carbón)
- **Bario:** agentes colorantes, fabricación de vidrio
- **Antimonio:** cosmética, fabricación de baterías, cerámicas...
- **Tierras raras** (cerio, escandio, itrio, lantano...)

Polvos inorgánicos diversos

- **Aluminio**
- **Cobalto y carburo de tungsteno**
- **Carburo de silicio** (*carborundum*)
- **Cloruro de polivinilo**
- **Dióxido de titanio**
- **Fibras minerales sintéticas**
- **Minerales usados por los técnicos dentales**
- **Agregados de nailon**

Silicatos**Beriliosis**

El berilio se extrae del silicato de aluminio berilo a altas temperaturas. Durante este proceso se puede producir una exposición ambiental a óxidos de berilio que son los causantes del daño tisular. Actualmente, las fuentes potenciales de exposición son: la manipulación de compuestos de berilio en la industria aeroespacial y electrónica, la fabricación de giroscopios y reactores nucleares, el procesamiento de cerámicas, el empleo de aleaciones de berilio para componentes de automóviles y computadoras y la fabricación de prótesis dentales⁽⁴⁰⁾.

La sensibilización puede aparecer a partir de niveles $> 0,01$ mcg/m³. El nivel estándar de seguridad se ha establecido en 2 mcg/m³ por la OSHA (*United States Occupational Safety and Health Administration*). La dosis y la duración de la exposición se relacionan con la aparición de sensibilización y con las tasas de enfermedad, que pueden alcanzar hasta el 20% en los más expuestos. Sin embargo, esta correlación no es lineal ya que algunos desarrollan la enfermedad con niveles bajos.

Beriliosis aguda

Es poco frecuente en la actualidad ya que aparece con exposición a niveles elevados. Dependiendo de estos niveles la presentación

clínica puede ser fulminante en forma de edema agudo de pulmón o insidiosa con síntomas subagudos: tos seca, dolor retroesternal, disnea, anorexia, debilidad y pérdida de peso. En este tipo pueden aparecer además manifestaciones extrapulmonares como rinitis, faringitis, conjuntivitis y dermatitis. El estudio anatomopatológico muestra cambios de neumonitis química aguda: bronquitis, bronquiolitis y daño alveolar difuso. El estudio radiológico en la forma insidiosa es anormal a partir de las 1^a-4^a semanas y los hallazgos más frecuentes son opacidades parcheadas y un moteado aislado o confluyente. La resolución radiológica se observa en 2-3 meses tras la separación de la fuente.

Beriliosis crónica

Es la forma de presentación más frecuente. Cursa como una enfermedad granulomatosa sistémica que afecta a los pulmones, la pleura, los ganglios linfáticos, la piel y los órganos viscerales. Por este motivo se producen con frecuencia errores diagnósticos con patologías como la sarcoidosis. Se ha demostrado que hasta en un 40% de pacientes diagnosticados de sarcoidosis existe exposición a berilio⁽⁴¹⁾.

La aparición de la beriliosis tiene una probable base patogénica inmunológica lo que explica los casos documentados con exposiciones menores a 2 mcg/m³. El berilio actúa como un antígeno provocando una respuesta de hipersensibilidad de tipo retardado. Induce la proliferación de linfocitos Th 1 con liberación de TNF α , IL 6, IF γ e IL 2. El compuesto antigénico del berilio se retiene en el pulmón por su alta solubilidad e induce la apoptosis de los macrófagos liberando partículas de berilio previamente fagocitadas lo que mantiene la respuesta inflamatoria celular mononuclear dando lugar a la formación de granulomas⁽⁴²⁻⁴⁵⁾. Se ha identificado un marcador genético de susceptibilidad al berilio en el alelo HLA-DP, relacionado con los trastornos autoinmunes. Un 85% de los pacientes con beriliosis expresan una variante del HLA-DPB1 que contiene una sustitución de glutamato por lisina en la posición 69^(46,47). Recientemente otra

variación del HLA DRB1 en posición 71 se ha asociado con riesgo de desarrollo de beriliosis, sobre todo en pacientes con el HLA citado anteriormente negativo⁽⁴⁸⁾.

En el estudio histológico se observa neumonitis intersticial, con tres patrones: a) infiltrado de células mononucleares; b) el primero con células multinucleadas e inclusiones intracelulares calcificadas (cuerpos de Schaumann); y c) granulomas no necrosantes (patrón indistinguible del de la sarcoidosis).

El tiempo de exposición medio hasta la aparición de la enfermedad es de 2 años. Tiene un inicio insidioso con síntomas inespecíficos: tos, fatiga, pérdida de peso, disnea y artralgias migratorias. En los casos que cursan con afectación sistémica pueden presentar miocarditis, nefrolitiasis y lesiones dérmicas semejantes a las de la sarcoidosis.

Para establecer el diagnóstico es necesaria la historia de exposición laboral o ambiental al berilio, un test de proliferación linfocítica positivo en el LBA o sangre y la presencia de granulomas no caseificantes en la biopsia pulmonar. Si aparecen los dos primeros y no se demuestra la existencia histológica de granulomas se considera un paciente "en riesgo", con hipersensibilidad al berilio. De éstos un 31% desarrollan la enfermedad en un seguimiento de 3 a 8 años⁽⁴²⁾. En el estudio analítico aparecen hipergammaglobulinemia, hipercalcemia, hiperuricemia y poliglobulia.

El aumento de la celularidad en el LBA, con predominio de linfocitos, se correlaciona con la gravedad de la enfermedad⁽⁴⁹⁾. Es posible un diagnóstico de sospecha mediante la demostración de una respuesta cutánea de hipersensibilidad a un parche tópico con berilio, pero el diagnóstico definitivo se obtiene al demostrar una proliferación anormal de linfocitos en sangre periférica o en células mononucleares del LBA en respuesta a la exposición a distintas concentraciones de sales de berilio, con una sensibilidad y especificidad cercanas al 100% (falsos positivos 1-3%, en LBA se debe tener en cuenta que el número de macrófagos aumenta en los fumadores)⁽⁵⁰⁾.

La radiografía de tórax no muestra un patrón específico. Es posible que sea normal (hasta en un 25% de casos con demostración histológica) o con un patrón de opacidades difusas, granular, que respeta los vértices y las bases. Se pueden observar adenopatías hiliares y nódulos, en ocasiones calcificados. En el CTAR se confirman los hallazgos previos: engrosamiento de los septos interlobulillares, nódulos bien definidos a lo largo de los fascículos broncovasculares o septos, que pueden ser coalescentes, y aumento de los ganglios linfáticos hiliares o mediastínicos^(51,52).

En las pruebas de función pulmonar la mayoría de los pacientes presentan en las fases precoces una disminución de la difusión con una espirometría normal y en fases más avanzadas, inicialmente un patrón obstructivo y en las más tardías, restricción⁽⁵³⁾. Las alteraciones funcionales pueden preceder a las radiológicas.

La respuesta al tratamiento con esteroides, iniciados cuando se observa un detrimento de las pruebas de función pulmonar > del 10%, no suele ser buena por lo que se debe valorar siempre la relación riesgo/beneficio en cada caso. Se han empleado en casos aislados, nunca en ensayos controlados, otros inmunosupresores, como el metotrexate. Si progresa a una situación de cor pulmonale el pronóstico es infausto. Además debe tenerse en cuenta que el berilio se considera un agente carcinógeno, sobre todo tras exposiciones masivas como las que se producen en casos de beriliosis agudas.

Otros silicatos

Dado que se trata de sustancias usadas en compuestos con otros minerales existen dudas sobre su responsabilidad directa en el daño pulmonar. Las manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales son semejantes a las descritas para el asbesto.

Talco

Silicato de magnesio hidratado en forma de cristales. Se emplea en la fabricación de cuero,

goma, papel, textiles, como aditivo en pinturas, alimentos, productos farmacológicos, insecticidas, etc. La enfermedad puede aparecer por exposición laboral en las minas y en cualquiera de estas empresas, o de forma accidental, no ocupacional: en niños por el uso de talco cosmético, en toxicómanos, por inyección intravenosa de medicamentos orales que contienen talco, tras pleurodesis con talco⁽⁵⁴⁻⁵⁷⁾. La composición del talco varía mucho de una industria a otra asociando otros potenciales patógenos en distinta concentración como asbesto, mica, caolín, etc. Aun así, parece que el talco por sí mismo es capaz de inducir una reacción de células gigantes multinucleadas y daño tisular⁽⁵⁸⁾. La embolización del talco provoca arteritis y una reacción neutrofílica de cuerpo extraño; migra desde la pared vascular al intersticio perivascular adyacente dando lugar a nódulos coalescentes. Produce fibrosis pleural, con posible formación de placas, focos de fibrosis parenquimatosa nodular, fibrosis intersticial e infiltrados peribronquiovasculares de macrófagos que contienen cristales birrefringentes. La principal alteración radiológica es la aparición de placas pleurales y una afectación parenquimatosa similar a la de la asbestosis sobre todo perihiliar y en lóbulos superiores.

Polvos radioopacos inertes: siderosis

Se produce por la inhalación de óxido de hierro, sobre todo en soldaduras. Si el compuesto contiene sílice (silicosisiderosis) o se provoca la inhalación de otros materiales nocivos que se producen durante el proceso de soldadura, presenta el mismo comportamiento que la silicosis ya descrita. En la siderosis "pura" sin embargo, se observa la presencia de Fe_2O_3 en los macrófagos del intersticio peribroncovascular y en los alveolares, con ausencia de fibrosis. El patrón radiológico es reticulonodular difuso. No hay síntomas de enfermedad y los estudios funcionales son normales⁽⁵⁹⁾.

Otros polvos inorgánicos. Aluminio

La exposición se puede producir durante el proceso de fundición, en la preparación de

polvo de aluminio para la estampación del metal frío y en soldadura, afilado o pulido de productos de aluminio. La oxidación térmica del aluminio metálico produce micropartículas que son las potenciales causantes del daño tisular. Es difícil determinar, sin embargo, si el aluminio es el agente causal directo porque en la mayoría de estas actividades hay otras exposiciones tóxicas. La concentración ambiental máxima permitida es de 5 mg/m³. Sólo hay trabajos publicados de descripción de casos. Los estudios transversales en los profesionales citados no demuestran mayor prevalencia de afectación funcional restrictiva o alteraciones radiológicas. No se ha podido demostrar, por lo tanto, una relación temporal entre la exposición y la enfermedad.

Los hallazgos radiológicos descritos varían desde opacidades irregulares a un infiltrado intersticial. Los datos histológicos son de fibrosis intersticial difusa, nódulos fibróticos y necrosis, así como neumonitis intersticial crónica descamativa. La presencia de partículas y fibras de aluminio en el tejido no demuestra una relación causal con la fibrosis⁽⁶⁰⁾.

Cobalto y carburo de tungsteno (metal duro)

Se entiende por "metal duro" la aleación de tungsteno, carbono y cobalto. Se utiliza para la perforación y pulido de otros metales. La exposición se puede producir durante su fabricación o su uso⁽⁶¹⁾.

Probablemente el agente etiológico sea el cobalto ya que los pulidores de diamantes que lo utilizan desarrollan una enfermedad idéntica. La inhalación de polvo de cobalto produce distintas manifestaciones respiratorias: irritación de la vía aérea superior, asma y enfermedad intersticial en forma subaguda, como alveolitis, o crónica, como fibrosis progresiva. En las fases iniciales se caracteriza por la presencia de células gigantes multinucleadas en el intersticio y la luz alveolar, así como en el LBA. La alteración parenquimatosa sólo se ha observado con la inhalación de polvo de cobalto asociado a otros componentes, nunca con

el cobalto solo. Es probable que la sinergia entre el cobalto y el tungsteno produzca toxicidad celular. El primero es termodinámicamente capaz de reducir el oxígeno (O₂) ambiental pero, por las características de sus partículas, esta reacción es muy lenta. El tungsteno es un material inerte que no puede reaccionar con el O₂ pero es un buen conductor de electrones y sus características químicas hacen que sea muy útil en procesos de catálisis. Cuando ambas partículas se unen los electrones del cobalto se transfieren fácilmente a la superficie de las moléculas de tungsteno aumentando la tasa de reducción del O₂ con producción de radicales hidroxilo que podrían ser los causantes del daño (demostrado *in vitro* con cultivos celulares, pero no *in vivo*). Esto explicaría que sólo un porcentaje bajo de los expuestos (1-5%) desarrollen la enfermedad: los individuos con baja defensa antioxidante serían más susceptibles al daño⁽⁶²⁾. Otra hipótesis patogénica que defienden algunos autores es el desarrollo de un mecanismo de hipersensibilidad semejante al descrito para la beriliosis y posiblemente favorecido por el tabaquismo⁽⁶³⁾.

Los síntomas más frecuentes son la tos y la disnea de esfuerzo. En la radiografía se observa un patrón micronodular y reticular difuso con aumento de los ganglios linfáticos y en fase avanzada posibles espacios quísticos. En el CTAR hay zonas de vidrio esmerilado, áreas de consolidación, opacidades reticulares y bronquiectasias de tracción. En el LBA se obtienen células gigantes multinucleadas. Las pruebas funcionales son inespecíficas, encontrando tanto patrones obstructivos como restrictivos.

Cloruro de polivinilo

Empleado en la fabricación de plásticos y fibras sintéticas. Existen indicios de asociación con enfermedad pulmonar. Los expuestos presentan obstrucción en las pruebas de función pulmonar en el 50% de los casos⁽⁶⁴⁾.

Dióxido de titanio

Se utiliza como pigmento en pinturas y papel, mordiente en la coloración, aditivo en

alimentos y aleación en metales duros. Se ha observado acúmulo del material intraalveolar con fibrosis mínima o ausente, aunque hay descritos algunos casos de enfermedad.

Fibras minerales sintéticas

Son silicatos amorfos derivados de escoria industrial, roca volcánica, cerámica o vidrio. Se utilizan en la industria textil, para refuerzo de plásticos, en aislamientos. Se rompen de forma transversal cuando reciben un traumatismo, de ahí su bajo potencial para producir enfermedad. Existe un riesgo posible, aunque no cuantificado, de desarrollo de enfermedad pulmonar.

Exposición al polvo en protésicos dentales

Existen en la literatura numerosos casos descritos de enfermedad intersticial en estos profesionales. Probablemente la causa se deba a la aleación de cobalto-cromo-molibdeno, aunque es difícil de determinar por la complejidad de la exposición a polvos inorgánicos en un laboratorio dental. Las alteraciones funcionales observadas son sobre todo obstructivas lo que puede indicar un componente de bronco- constricción ya descrito con el cobalto y su interacción con el tabaquismo. Los hallazgos histológicos son superponibles a los de otras neumoconiosis: fibrosis nodular como en la silicosis y fibrosis intersticial subpleural como en la asbestosis^(65,66).

Agregados de nailon

Fibras de nailon que se utilizan en tapicería e industrias textiles. La alarma de su relación con la enfermedad pulmonar se produjo en 1998 por la descripción de varios casos en una fábrica textil de Rhode Island (EE.UU.). Las fibras de nailon se cortan y se adhieren a superficies para producir un material semejante al terciopelo utilizado sobre todo en fabricación de alfombras. La mayoría de las fábricas utilizan una guillotina para cortar las fibras pero en ésta usaban un sistema rotatorio que producía pequeñas partículas que se inhalaban siendo las responsables del daño tisular⁽⁶⁷⁾.

En España hay un caso descrito bajo las mismas circunstancias⁽⁶⁸⁾. El patrón histológico es el de una neumonitis intersticial inespecífica con infiltrados linfoides peribroncovasculares y bronquiolitis linfocítica con hiperplasia linfoide. La única medida terapéutica eficaz es el abandono del puesto laboral.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Fourth International Pneumoconiosis Conference: Working party on the definition of pneumoconiosis report. Geneva; 1971.
2. Federal Register Dec 20, 1000; 65 (245): 80048.
3. Ley 31/1995, de 8 noviembre. Seguridad e Higiene en el trabajo.
4. Ley 54/2003, de 12 diciembre. SALUD LABORAL. Reforma del marco normativo de la prevención de riesgos laborales.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advanced pneumoconiosis among working underground coal miners-Eastern Kentucky and Southwestern Virginia, 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007; 56 (26): 652-5.
6. Law YWS, Leung MCM, Leung CC, Yu TS, et al. Characteristics of workers attending the pneumoconiosis clinic for silicosis assessment in Hong Kong: retrospective study. Hong Kong Med J. 2001; 7 (4): 343-9.
7. De Vuyst P, Karjalainen A, Dumortier P, Pairon JC, et al. Guidelines for mineral analysis in biological samples: Report of the ERS Working Group. Eur Respir J. 1998; 11: 1416-26.
8. Badorrey Martín MI. Identificación de la exposición al asbesto. Arch Bronconeumol. 2003; 39 (Supl 4): 11-4.
9. Mossman BT, Churg A. Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 157: 1666-80.
10. Ross MR. The clinical diagnosis of asbestosis in this century requires more than a chest radiograph. Chest. 2003; 124: 1120-8.
11. Akkoca Yildiz O, Eris Gulbay B, et al. Evaluation of the relationship between radiological abnormalities and both function and pulmonary hypertension in coal workers' pneumoconiosis. Respirology. 2007; 12: 420-6.
12. International Labour Office. Guidelines for the use of ILO international classification of radiographs of pneumoconiosis. Geneva; 1980. p. 148.

13. Attfield MD, Castellan RM. Epidemiological data in US coal miners' pneumoconiosis, 1960-1988. *Am J Public Health.* 1992; 82 (7): 964-70.
14. Epstein DM, Miller WT, Bresnitz EA, et al. Application of ILO classification to a population without industrial exposure: Findings to be differentiated from pneumoconiosis. *ARJ.* 1984; 142: 53-8.
15. Hedlund U, Jonsson H, Eriksson K, et al. Exposure response of silicosis mortality in swedish iron ore miners. *Ann Occup Hyg.* 2008; 52 (1): 3-7. Epub 2007 Dec 5.
16. Talay F, Gurel K, Gurel S, et al. Silicosis in manufacture of electric cable: report of four cases. *J Occup Health.* 2007; 49 (5): 405-10.
17. Murray J, Kielkowski D, Reid P. Occupational disease trends in black South African gold miners. An autopsy-based study. *Am Rev Respir Crit Care Med.* 1996; 153: 706-10.
18. Ross MH, Murray J. Occupational respiratory disease in mining. *Occupational medicine.* 2004; 54: 304-10.
19. Arakawa H, Johkoh T, Honma K, et al. Chronic interstitial pneumonia in silicosis and mix-dust pneumoconiosis. Its prevalence and comparison of CT findings with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007; 1312: 1870-6.
20. Bégin R, Filion R, Ostiguy G. Emphysema in silica- and asbestos- exposed workers seeking compensation. A CT scan study. *Chest.* 1995; 108: 647-55.
21. Wilt JL, Banks DE, Weissman DN, et al. Reduction of lung dust burden in pneumoconiosis by whole-lung lavage. *J Occup Environ Med.* 1996; 38 (6): 619-24.
22. Hnizdo E, Murray J. Risk of pulmonary tuberculosis relative to silicosis and exposure to silica dust in South African gold miners. *Occup Environ Med.* 1998; 55 (7): 496-502.
23. Leung CC, Yew WW, Law WS, et al. Smoking and tuberculosis among silicotic patients. *Eur Respir J.* 2007; 29: 745-50.
24. Doll NJ, Stankus RP, Hughes J, et al. Immune complexes and autoantibodies in silicosis. *J Allergy Clin Immunol.* 1981; 68: 281.
25. Tervaert JW, Stegeman CA, Kallenberg CG. Silicon exposure and vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 1998; 10 (1): 12-7.
26. Chekowan H, Hughes JM, Weill H, et al. Crystalline silica exposure, radiological silicosis, and lung cancer mortality in diatomaceous earth industry workers. *Thorax.* 1999; 54: 56-9.
27. Seaton A. Coalworker's pneumoconiosis in Britain today and tomorrow. *BMJ.* 1982; 284: 1507.
28. Mosquera JA, Rodrigo L, González F. The evolution of pulmonary tuberculosis in coal miners in Asturias, northern Spain. An attempt to reduce the rate over a 15-year period, 1971-1985. *Eur J Epidemiol.* 1994; 10 (3): 291-7.
29. Cugell DW, Kamp DW. Asbestos and the Pleura: A Review. *Chest.* 2004; 125: 1113-28.
30. Lordi GM, Reichman LB. Pulmonary complications of asbestos exposure. *Am Fam Physician.* 1993; 48 (8): 1471-7.
31. Anonymous. Diagnosis and Initial Management of Nonmalignant Diseases Related to Asbestos. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170: 691-716.
32. Murphy RL, Becklake MR, Brooks StM, Gaensler EA, et al. The diagnosis of nonmalignant diseases related to asbestos. *Am Rev Respir Dis.* 1986; 134: 363-8.
33. Teschler H, Konietzko N, Schoenfeld B, Ramin C, et al. Distribution of asbestos bodies in the human lung as determined by bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 147: 1211-5.
34. Agudo Trigueros A. Enfermedad ambiental por asbesto. *Arch Bronconeumol.* 2003; 39: 11-4.
35. Uibu T, Oksa P, Auvinen A, Honkanen E. Asbestos exposure as a risk factor for retroperitoneal fibrosis. *Lancet.* 2004; 363: 1422-7.
36. Yates DH, Browne K, Stidolph PN, Neville E. Asbestos-related bilateral diffuse pleural thickening: Natural history of radiographic and lung function abnormalities. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153: 301-6.
37. Jara Chinarro B, de Miguel Díez J, Abad Santamaría N, López Vime R, et al. Atelectasias redondas. *Rev Clin Esp.* 2001; 201: 303-7.
38. Yoshimura H, Hatakeyama M, Otsuji H, Maeda M, et al. Pulmonary Asbestosis: CT Study of Subpleural Curvilinear Shadow. *Radiology.* 1986; 158: 653-8.
39. Weiss W. Asbestosis: A Marker for the Increased Risk of Lung Cancer Among Workers Exposed to Asbestos. *Chest.* 1999; 115: 536-49.
40. Meyer KC. Beryllium and lung disease. *Chest.* 1994; 106: 942-6.
41. Muller-Quernheim J, Gaede KI, Fireman E, Zissel G. Diagnoses of chronic beryllium disease within cohorts of sarcoidosis patients. *Eur Respir J.* 2006; 27: 1190-5.

42. Newman LS, Mroz MM, Balkissoon R, Maier LA. Beryllium sensitization progresses to chronic beryllium disease: a longitudinal study of disease risk. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171: 54-60.
43. Sawyer RT, Day BJ, Fadok VA, Chiarappa-Zucca M, Maier LA, Fontenot AP, et al. Beryllium-ferritin: lymphocyte proliferation and macrophage apoptosis in chronic beryllium disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2004; 31: 470-7.
44. Saltini C, Winestock K, Kirby M, Pinkston B, Crystal RG. Maintenance of alveolitis in patients with chronic beryllium disease by beryllium-specific T-helper T cells. *NEJM.* 1989; 320: 1103-9.
45. Tinkle SS, Newman LS. Beryllium-stimulated release of tumor necrosis factor alpha, interleukin 6, and their soluble receptors in chronic beryllium disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156: 1884-991.
46. Richeldi L, Sorrentino R, Saltini C. HLA-DPB1 glutamate 69: a genetic marker of beryllium disease. *Science.* 1993; 262: 242-4.
47. Richeldi L, Kreiss K, Mroz MM, Zhen B, Tartoni P, Saltini C. Interaction of genetic and exposure factors in the prevalence of berylliosis. *Am J Ind Med.* 1997; 32: 337-40.
48. Fontenot AP, Maier LA. Genetic susceptibility and immune-mediated destruction in beryllium-induced disease. *Trends Immunol.* 2005; 26: 543-9.
49. Newman LS, Bobka C, Schumacher B, Daniloff E, Zhen B, Mroz MM, King Jr TE. Compartmentalized immune response reflects clinical severity of beryllium disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 150: 135-42.
50. Pott GB, Palmer BE, Sullivan AK, Silveira L, Maier LA, Newman LS, et al. Frequency of beryllium-specific, TH1-type cytokine-expressing CD4+ T cells in patients with beryllium-induced disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115: 1036-42.
51. Maier LA. Clinical approach to chronic beryllium disease and other nonpneumoconiotic interstitial lung diseases. *J Thorac Imaging.* 2002; 17: 273-84.
52. Newman LS, Buschman DL, Newell JD, Lynch DA. Beryllium disease: assesmant with CT. *Radiology.* 1994; 190: 835-40.
53. Pappas GP, Newman LS. Early pulmonary physiologic abnormalities in beryllium disease. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 148: 661-6.
54. Gamble JF, Fellner W, Dimeo MJ. An epidemiologic study of a group of talc workers. *Am Rev Respir Dis.* 1979; 119: 741-6.
55. Bouchama A, Chastre J, Gaudichet A, Soler P, Gibert C. Acute pneumonitis with bilateral pleural effusion after talc pleurodesis. *Chest.* 1984; 86: 795-7.
56. Kennedy L, Rusch VW, Strange C, Ginsberg RJ, Sahn SA. Pleurodesis using talc slurry. *Chest.* 1994; 106: 342-6.
57. Montes JF, Ferrer J, Villarino MA, Baeza B, Crespo M, García-Valero J. Influence of talc dose on extrapleural talc dissemination after talc pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 348-55.
58. Gibbs AE, Pooley FD, Griffiths DM. Talc pneumoconiosis: A pathologic and mineralogic study. *Hum Pathol.* 1992; 23: 1344-50.
59. Billings CG, Howard P. Occupational siderosis and welder's lung: a review. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1993; 48: 304-9.
60. Abramson MJ, Wlodaeczyk JH, Saunders NA, Hensley J. Does aluminium smelting cause lung disease? *Am Rev Respir Dis.* 1989; 139: 1042-57.
61. Cugell DW. The hard metal disease. *Clin Chest Med.* 1992; 13: 269-75.
62. Lison D, Lauwerys R, Demedts M, Nemery B. Experimental research into the pathogenesis of cobalt/hard metal lung disease. *Eur Respir J.* 1996; 9: 1024-8.
63. Shirakawa T, Kusawa Y, Morimoto K. Combined effect of smoking habits and occupational exposure to hard metal on total IgE antibodies. *Chest.* 1992; 101: 1569-76.
64. Antti-Poika M, Nordman H, Nickels J, Heskinen H, Viljanen A. Lung disease after exposure to polyvinyl chloride dust. *Thorax.* 1986; 41: 566-7.
65. Seldén AI, Persson B, Bornberger-Dankvardt SI, Winström LE, Bodin LS. Exposure to cobalt chromium dust and lung disorders in dental technicians. *Thorax.* 1995; 50: 769-72.
66. Seldén A, Wubeshet S, Johansson L, Sörenson S, Persson B. Three cases of dental technician's pneumoconiosis related to cobalt-chromium-molybdenum dust exposure. *Chest.* 1996; 109: 837-42.
67. Kern DG, Crausman RS, Durand KT, Nayer A, Kuhn C. Flock worker's lung: Chronic interstitial lung disease in the nylon flocking industry. *Ann Intern Med.* 1998; 129: 261-72.
68. Barroso E, Ibáñez MD, Aranda FJ, Romero S. Polyethylene flock-associated industrial lung disease in a spanish female. *Eur Respir J.* 2002; 20: 1610-2.