

10

Directores del capítulo
*Alois David y
 Gregory R. Wagner*

Sumario

Estructura y función <i>Morton Lippmann</i>	10.2	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica <i>Kazimierz Marek y Jan E. Zejda</i>	10.79
Examen de la función pulmonar <i>Ulf Ulvvarson y Monica Dahlqvist</i>	10.8	Efectos de las fibras artificiales sobre la salud <i>James E. Lockey y Clara S. Ross</i>	10.84
Enfermedades causadas por irritantes respiratorios y productos químicos tóxicos <i>David L.S. Ryon y William N. Rom</i>	10.13	Cáncer respiratorio <i>Paolo Boffetta y Elisabete Weiderpass</i>	10.88
Asma ocupacional <i>George Friedman-Jimenez y Edward L. Petsonk</i>	10.20	Infecciones pulmonares de origen ocupacional <i>Anthony A. Marfin, Ann F. Hubbs, Karl J. Musgrave y John E. Parker</i>	10.92
Enfermedades causadas por polvos orgánicos <i>Ragnar Rylander y Richard S. F. Schilling</i>	10.27		
Enfermedad por berilio <i>Homayoun Kazemi</i>	10.31		
Neumoconiosis: definición <i>Alois David</i>	10.36		
Clasificación internacional de radiografías de neumoconiosis de la OIT <i>Michel Lesage</i>	10.37		
Etiopatogenia de la neumoconiosis <i>Patrick Sébastien y Raymond Bégin</i>	10.40		
Silicosis <i>John E. Parker y Gregory R. Wagner</i>	10.48		
Enfermedades pulmonares de los mineros del carbón <i>Michael D. Attfield, Edward L. Petsonk y Gregory R. Wagner</i>	10.52		
Enfermedades relacionadas con el amianto <i>Margaret R. Becklake</i>	10.57		
Enfermedades por metales pesados <i>Gerolamo Chiappino</i>	10.71		
Aparato respiratorio: la variedad de las neumoconiosis <i>Steven R. Short y Edward L. Petsonk</i>	10.75		

● ESTRUCTURA Y FUNCION

Morton Lippmann

El aparato respiratorio se extiende desde la zona de respiración, situada justo por fuera de la nariz y la boca, a través de las vías aéreas conductoras situadas dentro de la cabeza y el tórax, hasta los alveolos, donde tiene lugar el intercambio respiratorio de gases entre los alveolos y la sangre capilar que fluye a su alrededor. Su principal función es llevar el oxígeno (O₂) hasta la región de intercambio de gases del pulmón, donde el oxígeno puede difundir hasta y a través de las paredes de los alveolos para oxigenar la sangre que circula por los capilares alveolares en función de las necesidades, dentro de unos amplios límites de trabajo o de actividad. Además, el aparato respiratorio también debe: 1) eliminar un volumen equivalente de dióxido de carbono, que entra en los pulmones desde los capilares alveolares; 2) mantener la temperatura corporal y la saturación de vapor de agua en el interior de las vías aéreas pulmonares (para mantener la viabilidad y las capacidades funcionales de las células y los líquidos de la superficie); 3) mantener la esterilidad (para prevenir las infecciones y sus

consecuencias adversas); y 4) eliminar el exceso de líquidos y productos de desecho de la superficie, como partículas inhaladas y células fagocíticas y epiteliales senescentes. Debe cumplir todas estas exigentes tareas de forma continua durante toda la vida, y hacerlo de manera muy eficaz en términos de rendimiento y utilización de la energía. El aparato respiratorio puede verse maltratado y superado por agresiones graves como las concentraciones elevadas de humo de tabaco y polvo industrial, o las concentraciones bajas de patógenos específicos que atacan o destruyen sus mecanismos de defensa o causan una alteración de su función. Su capacidad para superar o compensar tales agresiones de forma tan competente como suele hacerlo es una prueba de su impecable combinación de estructura y función.

Transferencia de masa

La compleja estructura y las numerosas funciones del aparato respiratorio del ser humano han sido resumidas de manera concisa por un grupo de trabajo de la Comisión Internacional sobre Protección Radiológica (International Commission on Radiological Protection, ICRP, 1994), como se muestra en la Figura 10.1. Las vías aéreas conductoras, conocidas también

Figura 10.1 • Morfometría, citología, histología, función y estructura del aparato respiratorio y regiones utilizadas en el modelo de dosimetría de la ICRP de 1994.

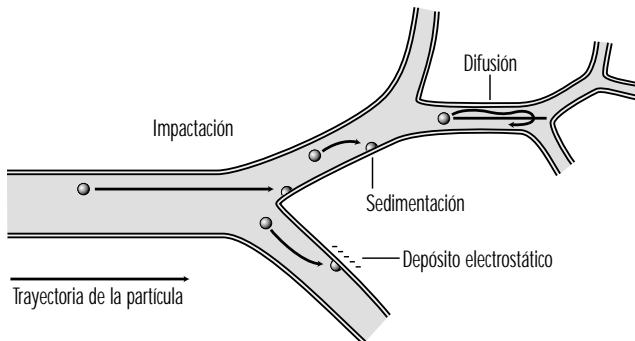
Funciones	Citología (epitelio)	Histología (paredes)	Número de generación	Anatomía	Regiones usadas en el modelo		Zonas (aéreas)	Localiz.	Superficie de las vías aéreas	Número de vías aéreas	
					Nuevas	Ant.*					
Acondicionamiento del aire; temperatura y humedad, y limpieza; aclaramiento rápido de partículas; conducción aérea	Epitelio respiratorio con células caliciformes • Células ciliadas • Células no ciliadas: - Células caliciformes - Células mucosas (secretoras) - Células serosas - Células en cepillo - Células endocrinas - Células basales - Células intermedias	Mucosa, epitelio respiratorio (seudoestratificado, ciliado, mucoso), glándulas		Orificios nasales	ET ₁		Acondicionamiento 0,175 x 10 ⁻³ m ³ (Espacio muerto anatómico)	Extratorácico Extrapulmonar	2 x 10 ³ m ²	—	
		Mucosa, epitelio respiratorio o estratificado, glándulas		Nariz	ET ₂ LN _{HH}	(N-P)			4,5 x 10 ² m ²	—	
		Mucosa, epitelio respiratorio, placas cartilaginosas, glándulas	0	Laringe		BB			(T-B)	3 x 10 ² m ²	511
		Mucosa, epitelio respiratorio, anillos cartilagosos, capa de músculo liso, glándulas	1	Bronquios principales							
	Epitelio respiratorio con células de Clara (sin células caliciformes) Tipos celulares: • Células ciliadas • Células no ciliadas - Células de Clara (secretoras)	Mucosa, epitelio respiratorio, ausencia de cartilago y de glándulas, capa de músculo liso	9 - 14	Bronquiolos			Conducción 0,175 x 10 ⁻³ m ³	Torácico Pulmonar	2,6 x 10 ⁴ m ²	6,5 x 10 ⁴	
		Mucosa, epitelio respiratorio simple, menos ciliado, capa de músculo liso	15	Bronquiolos terminales		LN _{HH} [†]			7,5 m ²	4,6 x 10 ³	
Acondicionamiento del aire; intercambio de gases; aclaramiento lento de partículas	Epitelio respiratorio constituido principalmente por células de Clara (secretoras) y algunas células ciliadas	Mucosa, epitelio respiratorio cuboideo simple, capa de músculo liso	16 - 18	Bronquiolos respiratorios			Intercambio de gases transitorio 4,5 x 10 ⁻³ m ³		140 m ²	4,5 x 10 ⁷	
Intercambio de gases; aclaramiento muy lento de partículas	Células epiteliales alveolares escamosas (tipo I), que cubren el 93% de la superficie alveolar	La pared está formada por anillos de entrada alveolares, una capa epitelial escamosa y surfactante	**	Conductos alveolares	AI	P			4,5 x 10 ⁻³ m ³		
	Células epiteliales alveolares cuboideas (tipo II, productoras de surfactante), que cubren el 7% de la superficie alveolar Macrófagos alveolares	Los tabiques o septos interalveolares están cubiertos por epitelio escamoso, conteniendo capilares y surfactante	**	Sacos alveolares							
				Vasos linfáticos		L					

* Modelo previo de la ICRP

**Sin numerar, debido a la imprecisión de la información.

† Los ganglios linfáticos están situados únicamente en la región BB, pero drenan las regiones intersticiales bronquiales y alveolares, así como la región bronquial.

Figura 10.2 • Mecanismos de depósito de partículas en las vías aéreas pulmonares.

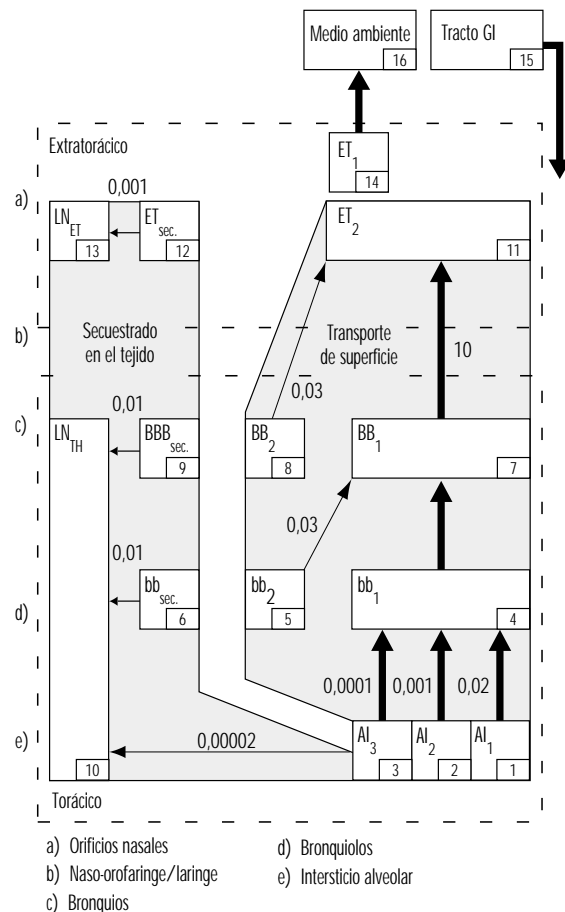


como espacio muerto respiratorio, ocupan unos 0,2 litros. Acondicionan el aire inhalado y lo distribuyen, mediante flujo convectivo, a los aproximadamente 65.000 acinos respiratorios originados de los bronquiolos terminales. A medida que aumenta el volumen corriente, el flujo convectivo domina el intercambio de gases a nivel más profundo en los bronquiolos respiratorios. En cualquier caso, dentro del acino respiratorio, la distancia desde el frente corriente convectivo hasta las superficies alveolares es lo suficientemente corta como para que tenga lugar un intercambio eficaz de $\text{CO}_2\text{-O}_2$ por difusión molecular. Por el contrario, las partículas transmitidas por el aire con coeficientes de difusión inferiores en órdenes de magnitud a los de los gases, tienden a permanecer suspendidas en el aire corriente, y pueden exhalarse sin que se depositen.

No obstante, una fracción importante de las partículas inhaladas se deposita en el aparato respiratorio. Los mecanismos responsables del depósito de partículas en las vías aéreas pulmonares durante la fase inspiratoria de una respiración a volumen corriente se resumen en la Figura 10.2. Las partículas con un diámetro aerodinámico (diámetro de una esfera de densidad uno con la misma velocidad de depósito terminal (Stokes)) superior a unos $2\ \mu\text{m}$ pueden tener un momento importante y depositarse por impactación a las velocidades relativamente altas existentes en las vías aéreas de mayor tamaño. Las partículas superiores a aproximadamente $1\ \mu\text{m}$ pueden depositarse por sedimentación en las vías aéreas conductoras, más pequeñas, donde las velocidades de flujo son muy bajas. Por último, las partículas con diámetros comprendidos entre $0,1$ y $1\ \mu\text{m}$, que tienen una probabilidad muy baja de depositarse durante una única respiración corriente, pueden quedar retenidas en el 15 % del aire corriente inspirado que se intercambia con el aire pulmonar residual en cada ciclo a volumen corriente. Este intercambio volumétrico tiene lugar debido a las variables constantes de tiempo para el flujo aéreo en los diferentes segmentos pulmonares. A consecuencia de los tiempos de estancia mucho mayores del aire residual en los pulmones, los pequeños desplazamientos intrínsecos de las partículas de $0,1$ a $1\ \mu\text{m}$ en estos volúmenes atrapados de aire a volumen corriente inhalado son suficientes para causar el depósito por sedimentación y/o difusión en el curso de respiraciones sucesivas.

El aire pulmonar residual prácticamente libre de partículas, que representa alrededor del 15 % del flujo corriente espiratorio, tiende a actuar como una cubierta de aire limpio alrededor del núcleo axial de aire corriente que se mueve en sentido distal, de forma que el depósito de partículas en el acino respiratorio se concentra en las superficies interiores, como las

Figura 10.3 • Modelo compartimental para representar el transporte de partículas en el tiempo para cada región del modelo de la ICRP de 1994.



Las constantes de velocidad de transporte de partículas mostradas junto a las flechas son valores de referencia en d^{-1} . Los números de compartimento (mostrados en la esquina inferior derecha de cada recuadro de compartimento) se utilizan para definir las vías de aclaramiento. Así, la velocidad de transporte de partículas desde bb^1 a BB^1 se expresa como $m4,7$, y tiene el valor $2\ \text{d}^{-1}$.

bifurcaciones de las vías aéreas, mientras que las paredes aéreas de los segmentos situados entre ramificaciones muestran un depósito escaso.

El número de partículas depositadas y su distribución a lo largo de las superficies del tracto respiratorio son, junto con las propiedades tóxicas de los materiales depositados, los determinantes fundamentales del potencial patogénico. Las partículas depositadas pueden lesionar las células epiteliales y/o fagocíticas móviles ubicadas en el sitio de depósito o próximas a él, o pueden estimular la secreción de líquidos y mediadores de origen celular que poseen efectos secundarios sobre el sistema. Los materiales solubles depositados como partículas, sobre ellas o en su interior, pueden difundir al interior de los líquidos y células de la superficie y a su través, y ser transportados rápidamente por la circulación sanguínea a todo el organismo.

La solubilidad acuosa de los materiales voluminosos apenas sirve como referencia para la solubilidad de partículas en el tracto respiratorio. La solubilidad suele estar muy aumentada debido a la enorme relación superficie/volumen de las partículas lo suficientemente pequeñas como para entrar en los

Tabla 10.1 • Regiones del tracto respiratorio definidas según el mecanismo de deposición particulada.

Estructuras anatómicas incluidas	Región de la ACGIH	Regiones de la ISO y el CEN	Región del Grupo de Trabajo de la ICRP de 1966	Región del Grupo de Trabajo de la ICRP de 1994
Nariz, nasofaringe Boca, orofaringe, laringofaringe	Vías aéreas de la cabeza (RVC)	Extratorácica (E)	Nasofaringe (NF)	Orificios nasales (ET ₁) Resto de regiones extratorácicas (ET ₂)
Tráquea, bronquios	Traqueobronquial (TBR)	Traqueobronquial (B)	Traqueobronquial (TB)	Tráquea y bronquios mayores (BB)
Bronquiolos (hasta bronquiolos terminales)				Bronquiolos (bb)
Bronquiolos respiratorios, conductos alveolares, sacos alveolares, alveolos	Intercambio de gas (GER)	Alveolar (A)	Pulmonar (P)	Alveolo-intersticial (AI)

pulmones. Además, el contenido iónico y lipídico de los líquidos de superficie presentes en el interior de las vías aéreas es complejo y muy variable, y puede dar lugar a una mayor solubilidad o a la precipitación rápida de solutos acuosos. Por otro lado, las vías de aclaramiento y los tiempos de permanencia de las partículas en la superficie de las vías aéreas son muy diferentes en las diversas partes funcionales del tracto respiratorio.

El modelo de aclaramiento revisado por el Grupo de Trabajo de la ICRP identifica las principales vías de aclaramiento dentro del tracto respiratorio que son importantes para la determinación de la retención de diversos materiales radiactivos y, por tanto, de las dosis de radiación recibidas por los tejidos respiratorios y por otros órganos tras la traslocación. El modelo de depósito de la ICRP se utiliza para estimar la cantidad de material inhalado que entra en cada vía de aclaramiento. Estas vías, claramente definidas, están representadas en el modelo compartimental mostrado en la Figura 10.3. Se corresponden con los compartimentos anatómicos representados en la Figura 10.1, y se resumen en la Tabla 10.1, junto con los de otros grupos que proporcionan una orientación sobre la dosimetría de partículas inhaladas.

Vías aéreas extratorácicas

Como se muestra en la Figura 10.1, la ICRP (1994) dividió las vías aéreas extratorácicas en dos regiones de aclaramiento y dosimétricas claramente diferenciadas: los orificios nasales (ET₁) y las demás vías aéreas extratorácicas (ET₂), es decir, las aberturas nasales posteriores, la nasofaringe, la orofaringe y la laringe. Se supone que las partículas depositadas sobre la superficie de la piel que reviste los orificios nasales (ET₁) sólo se eliminan por medios extrínsecos (sonarse o limpiarse la nariz, etc.). La mayor parte del material depositado en la naso-orofaringe o en la laringe (ET₂) es objeto de un aclaramiento rápido en la capa de líquido que recubre estas vías. El nuevo modelo supone que el depósito por difusión de partículas ultrafinas en las vías aéreas extratorácicas puede ser importante, a diferencia de los modelos anteriores.

Vías aéreas torácicas

El material radiactivo depositado en el tórax suele dividirse entre la región traqueobronquial (TB), en la que las partículas depositadas son objeto de un aclaramiento mucociliar relativamente rápido, y la región alveolo-intersticial (AI), en la que el aclaramiento de partículas es mucho más lento.

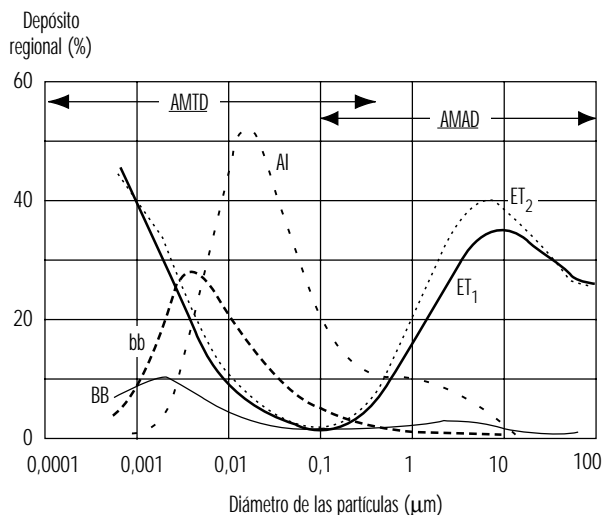
Con fines dosimétricos, la ICRP (1994) dividió el depósito de material inhalado en la región TB entre la tráquea y los bronquios (BB), por una parte, y las vías aéreas pequeñas más distales, los bronquiolos (bb), por otra. Sin embargo, la eficacia subsiguiente con la que los cilios de cualquier tipo de vía aérea son capaces de eliminar las partículas depositadas es un aspecto controvertido. Para asegurarse de que no se infravalorarían las

dosis recibidas por los epitelios bronquial y bronquiolar, el Grupo de Trabajo asumió que hasta la mitad del número de partículas depositadas en estas vías aéreas es objeto de un aclaramiento mucociliar relativamente "lento". La probabilidad de que una partícula sea eliminada de forma relativamente lenta por el sistema mucociliar parece depender de su tamaño físico.

El material depositado en la región AI se subdivide entre tres compartimentos (AI₁, AI₂ y AI₃), en los que el aclaramiento, con velocidades características diferentes en las diversas subregiones, es más lento que en la región TB.

La Figura 10.4 representa las predicciones del modelo de la ICRP (1994) en términos de depósito fraccional en cada región en función del tamaño de las partículas inhaladas. Refleja el depósito pulmonar mínimo entre 0,1 y 1 µm, rango en el que el depósito está determinado en gran medida por el intercambio que tiene lugar en las regiones profundas de los pulmones entre el volumen corriente y el residual. El depósito aumenta por debajo de 0,1 µm, a medida que aumenta la eficacia de la difusión al disminuir el tamaño de las partículas. El depósito

Figura 10.4 • Depósito fraccional en cada región del tracto respiratorio para personas de referencia que realizan un trabajo físico leve (respiración nasal normal) en el modelo de la ICRP de 1994.



La deposición se expresa como una fracción de la actividad presente en el volumen de aire que se inspira, y la actividad se asume que es el logaritmo normalmente distribuido en función del tamaño de la partículas (para partículas de densidad de 2,25 g/cm³ y factor de configuración de 1,5). Para las partículas de mayor tamaño se emplea AMAD (activity median particle diameter), mientras que para las pequeñas, donde la deposición es por difusión, se usa el AMTD (activity median thermal diameter).

Tabla 10.2 • Criterios para el polvo inhalable, torácico y respirable de la ACGIH, la ISO y el CEN, y de la MP10 de la US EPA.

Inhalable		Torácico		Respirable		MP ₁₀	
Diámetro aerodinámico de las partículas (mm)	Masa particulada inhalable (MPI) (%)	Diámetro aerodinámico de las partículas (μm)	Masa particulada torácica (MPT) (%)	Diámetro aerodinámico de las partículas (μm)	Masa particulada respirable (RPM) (%)	Diámetro aerodinámico de las partículas (μm)	Masa particulada torácica (MPT) (%)
0	100	0	100	0	100	0	100
1	97	2	94	1	97	2	94
2	94	4	89	2	91	4	89
5	87	6	80,5	3	74	6	81,2
10	77	8	67	4	50	8	69,7
20	65	10	50	5	30	10	55,1
30	58	12	35	6	17	12	37,1
40	54,5	14	23	7	9	14	15,9
50	52,5	16	15	8	5	16	0
100	50	18	9,5	10	1		
		20	6				
		25	2				

también es mayor al aumentar el tamaño de las partículas por encima de 1 μm, debido a la creciente eficacia de la sedimentación y la impactación.

Los profesionales y los organismos dedicados a la salud profesional y a la contaminación del aire de la comunidad han adoptado modelos menos complejos para el depósito selectivo en función del tamaño, que se han utilizado para desarrollar unos límites de exposición por inhalación dentro de rangos de tamaño de partículas específicos. Se distingue entre:

1. Partículas que no se aspiran por la nariz o la boca y que, por consiguiente, no representan un riesgo de inhalación
2. La masa particulada inhalable (MPI) (también conocida como *inspirable*), constituida por las partículas que se inhalan y son peligrosas si se depositan en algún lugar del tracto respiratorio
3. La masa particulada torácica (MPT), constituida por las partículas que penetran en la laringe y son peligrosas si se depositan en algún lugar dentro del tórax, y
4. La masa particulada respirable (MPR), constituida por las partículas que penetran a través de los bronquiolos terminales y que son peligrosas si se depositan dentro de la región de intercambio gaseoso de los pulmones.

A comienzos del decenio de 1990, tuvo lugar una armonización internacional de las definiciones cuantitativas de MPI, MPT y MPR. Las especificaciones de toma de aire selectiva por tamaño para los muestreadores de aire que cumplen los criterios de la Conferencia Americana de Higienistas Industriales del Gobierno (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH, 1993), la Organización Internacional para la Normalización (International Organization for Standardization, ISO, 1991) y el Comité Europeo de Normalización (European Standardization Committee, CEN, 1991), se enumeran en la Tabla 10.2. Son diferentes de las fracciones de depósito de la ICRP (1994), especialmente con respecto a las partículas de mayor tamaño, ya que adoptan la actitud conservadora de que la protección debe proporcionarse en los casos en que esté

implicada la inhalación oral, y donde se elude, por tanto, la mayor eficacia de filtración de las fosas nasales.

La norma de la US Environmental Protection Agency (EPA 1987) para la concentración de partículas en el aire ambiente se conoce como PM₁₀, es decir, materia particulada inferior a 10 μm de diámetro aerodinámico. Tiene un criterio de toma de muestra similar (funcionalmente equivalente) a la MPT pero, como se muestra en la Tabla 10.2, especificaciones numéricas algo diferentes.

Contaminantes atmosféricos

Los contaminantes pueden dispersarse en el aire a temperaturas y presiones ambientales normales en formas gaseosa, líquida y sólida. Las dos últimas representan suspensiones de partículas en el aire, y Gibbs les asignó el término genérico de *aerosoles* (1924) por analogía con el término *hidrosol*, utilizado para describir sistemas dispersados en agua. Los gases y los vapores, presentes como moléculas claramente definidas, forman verdaderas soluciones en el aire. Las partículas formadas por materiales con presión de vapor moderada a alta tienden a evaporarse rápidamente, ya que las que son lo suficientemente pequeñas como para permanecer suspendidas en el aire durante más de algunos minutos (es decir, las inferiores a unas 10 μm) presentan relaciones superficie/volumen grandes. Algunos materiales con presiones de vapor relativamente bajas pueden tener fracciones apreciables en formas de vapor y aerosol de manera simultánea.

Gases y vapores

Una vez dispersados en el aire, los gases y vapores contaminantes generalmente forman mezclas tan diluidas que sus propiedades físicas (como la densidad, la viscosidad, la entalpía, etc.) son indistinguibles de las del aire limpio. Puede considerarse que estas mezclas siguen las relaciones de las leyes de los gases ideales. No existen diferencias prácticas entre un gas y un vapor, salvo que este último se considera generalmente la fase gaseosa de una sustancia que puede existir en forma sólida o líquida a temperatura ambiente. Mientras están dispersadas en el aire, todas las

moléculas de un compuesto dado son básicamente equivalentes con respecto a su tamaño y a las probabilidades de captura por las superficies del medio ambiente, del tracto respiratorio y de muestreadores o colectores de contaminantes.

Aerosoles

Los aerosoles, dispersiones de partículas sólidas o líquidas en el aire, tienen la variable adicional muy importante del tamaño de las partículas. El tamaño afecta al movimiento de las partículas y, por tanto, a las probabilidades de que tengan lugar fenómenos físicos como coagulación, dispersión, sedimentación, impactación en las superficies, fenómenos de interfase y propiedades de dispersión de la luz. No es posible identificar una partícula dada por un único parámetro del tamaño. Por ejemplo, las propiedades aerodinámicas de una partícula dependen de la densidad y la forma, además de las dimensiones lineales, y el tamaño eficaz para la dispersión de la luz depende del índice de refracción y de la forma.

En algunos casos especiales, prácticamente todas las partículas tienen el mismo tamaño. Estos aerosoles se consideran monodispersos. Algunos ejemplos son los pólenes naturales y algunos aerosoles fabricados en laboratorios. Con mayor frecuencia, los aerosoles están compuestos de partículas de tamaños muy diferentes, por lo que se denominan heterodispersos o polidispersos. Diferentes aerosoles tienen diferentes grados de dispersión por tamaño. Por consiguiente, es necesario especificar al menos dos parámetros para identificar el tamaño de un aerosol: una medida de la tendencia central, como la media o la mediana, y una medida de la dispersión, como la desviación aritmética o geométrica estándar.

Las partículas generadas por una única fuente o proceso generalmente tienen diámetros que siguen una distribución logarítmica normal; es decir, los logaritmos de sus diámetros individuales presentan una distribución gaussiana. En este caso, la medida de dispersión es la desviación geométrica estándar, que es la relación del tamaño del percentil 84,1 con el tamaño del percentil 50. Cuando hay más de una fuente de partículas importante, generalmente el aerosol mixto resultante no seguirá una distribución logarítmica normal, y podría ser necesario caracterizarlo por la suma de varias distribuciones.

Características de las partículas

Muchas propiedades de las partículas, aparte del tamaño lineal, pueden influir de manera importante en su comportamiento en el aire y sus efectos sobre el medio ambiente y la salud. Estas propiedades son:

Superficie. Para las partículas esféricas, la superficie varía según el cuadrado del diámetro. Sin embargo, para un aerosol con una concentración de masa dada, la superficie total del aerosol aumenta de manera inversamente proporcional al tamaño de las partículas. Para las partículas no esféricas o agregadas, y para las partículas con hendiduras o poros internos, la relación de la superficie respecto al volumen puede ser mucho mayor que para las esferas.

Volumen. El tamaño de las partículas varía según el cubo del diámetro; por tanto, las pocas partículas más grandes de un aerosol tienden a dominar su concentración de volumen (o masa).

Forma. La forma de una partícula afecta a su resistencia aerodinámica además de a su área de superficie y, por tanto, a sus probabilidades de movimiento y depósito.

Densidad. La velocidad de una partícula en respuesta a fuerzas gravitatorias o de inercia aumenta según la raíz cuadrada de su densidad.

Diámetro aerodinámico. El diámetro de una esfera de densidad uno que tiene la misma velocidad de sedimentación terminal que la partícula en estudio es igual a su diámetro aerodinámico. La velocidad de sedimentación terminal es la velocidad de equilibrio de una partícula que está cayendo bajo la influencia de la gravedad y la resistencia de los líquidos. El diámetro aerodinámico está determinado por el tamaño real de la partícula, por su densidad y por un factor de forma aerodinámico

Tipos de aerosoles

Los aerosoles suelen clasificarse en función de sus procesos de formación. Aunque la siguiente clasificación no es precisa ni exhaustiva, es de uso habitual y está aceptada en los campos de la higiene industrial y de contaminación del aire.

Polvo. Aerosol formado mediante subdivisión mecánica de material voluminoso en partículas menudas transportadas por el aire y con la misma composición química. Las partículas de polvo suelen ser sólidas y de forma irregular, y sus diámetros son superiores a 1 μm .

Vapor. Aerosol de partículas sólidas formadas por la condensación de vapores originados por combustión o sublimación a temperaturas elevadas. Las partículas primarias son generalmente muy pequeñas (menos de 0,1 μm) y tienen formas esféricas o cristalinas características. Pueden ser químicamente idénticas al material del que se originan, o bien estar formadas de un producto de oxidación, como un óxido de metal. Dado que pueden formarse en concentraciones elevadas, a menudo se coagulan rápidamente, formando agregados de baja densidad global.

Humo. Aerosol formado por la condensación de productos de combustión, generalmente de materiales orgánicos. Las partículas suelen ser gotitas de líquido de diámetros inferiores a 0,5 μm .

Nebolina. Aerosol de gotitas formado por cizallamiento mecánico de un líquido voluminoso, por ejemplo, mediante atomización, nebulización, formación de burbujas o pulverización. El tamaño de las gotitas oscila en un amplio rango, generalmente desde 2 μm hasta más de 50 μm .

Niebla. Aerosol acuoso formado por condensación de vapor de agua en núcleos atmosféricos a humedades relativas elevadas. El tamaño de las gotitas suele ser mayor de 1 μm .

Smog. Término inglés de uso popular que describe un aerosol contaminante y que deriva de una combinación de los términos ingleses "smoke" (humo) y "fog" (niebla). En la actualidad se utiliza de forma habitual para hacer referencia a cualquier mezcla de contaminación atmosférica.

Calina. Aerosol de tamaño submicrométrico formado por partículas higroscópicas que captan vapor de agua a humedades relativas relativamente bajas.

Aitken o núcleos de condensación (NC). Partículas atmosféricas muy pequeñas (la mayoría menores de 0,1 μm) formadas por procesos de combustión y por conversión química a partir de precursores gaseosos.

Modo de acumulación. Término con el que se designan las partículas del aire ambiente cuyo diámetro oscila entre 0,1 hasta aproximadamente 1 μm . Suelen ser partículas esféricas (con superficies líquidas) y se forman por coagulación y condensación de partículas de menor tamaño que derivan de precursores gaseosos. Al ser demasiado grandes para coagularse rápidamente y demasiado pequeñas para sufrir una sedimentación eficaz, tienden a acumularse en el aire ambiental

Modo de partícula gruesa. Partículas del aire ambiental cuyo diámetro aerodinámico es superior a unos 2,5 μm y que generalmente se forman mediante procesos mecánicos y resuspensión de polvo de superficie.

Respuestas biológicas del aparato respiratorio a los contaminantes atmosféricos

Las respuestas a los contaminantes atmosféricos oscilan desde las leves molestias hasta la necrosis y muerte tisulares, desde efectos sistémicos generalizados hasta ataques sumamente específicos sobre tejidos aislados. Los factores del huésped y los factores ambientales actúan modificando los efectos de las sustancias químicas inhaladas, y la respuesta final es el resultado de su interacción. Los principales factores del huésped son los siguientes:

1. Edad: por ejemplo, las personas de más edad, especialmente las que presentan una reducción crónica de las funciones respiratoria y cardiovascular, que pueden no ser capaces de hacer frente a un estrés pulmonar adicional.
2. Estado de salud: por ejemplo, una enfermedad o disfunción concomitantes.
3. Estado nutricional.
4. Estado inmunológico.
5. Sexo y otros factores genéticos: por ejemplo, diferencias enzimáticas en los mecanismos de biotransformación, como vías metabólicas deficientes, y la incapacidad para sintetizar ciertas enzimas detoxificantes.
6. Estado psicológico: por ejemplo, estrés, ansiedad.
7. Factores culturales: por ejemplo, consumo de tabaco, que puede afectar a las defensas normales o potenciar el efecto de otras sustancias químicas.

Los factores ambientales incluyen la concentración, estabilidad y propiedades fisicoquímicas del agente en el medio de exposición y la duración, frecuencia y vía de exposición. Las exposiciones aguda y crónica a una sustancia química pueden provocar diferentes manifestaciones patológicas.

Cada órgano sólo es capaz de responder en un número restringido de formas, y hay numerosas etiquetas calificativas para las enfermedades resultantes. En las siguientes secciones se analizarán los tipos amplios de respuestas del aparato respiratorio que pueden aparecer tras la exposición a contaminantes ambientales.

Respuesta a los agentes irritantes

Los agentes irritantes producen un patrón de inflamación tisular generalizada e inespecífica, con posibilidad de destrucción en el área de contacto con el contaminante. Algunos agentes irritantes no provocan efectos sistémicos debido a que la respuesta irritante es mucho mayor que cualquier efecto sistémico, mientras que otros poseen también efectos sistémicos importantes tras su absorción (por ejemplo, el sulfuro de hidrógeno absorbido a través de los pulmones).

A concentraciones elevadas los agentes irritantes pueden provocar una sensación de quemazón en la nariz y la garganta (y generalmente también en los ojos), dolor torácico y tos que provoca inflamación de la mucosa (traqueítis, bronquitis). Son ejemplos de agentes irritantes los gases como cloro, flúor, dióxido de azufre, fosgeno y óxidos de nitrógeno; nieblas de ácidos o álcalis; vapores de cadmio; polvo de cloruro de zinc y pentaóxido de vanadio. Las concentraciones elevadas de irritantes químicos también pueden penetrar en la profundidad de los pulmones y provocar edema pulmonar (los alveolos quedan ocupados por líquido) o inflamación pulmonar (neumonitis química).

Las concentraciones muy elevadas de polvos que carecen de propiedades irritativas químicas también tienen la capacidad de provocar irritación mecánica de los bronquios y, tras penetrar en el tracto gastrointestinal, pueden también contribuir al desarrollo de cáncer de estómago y de colon.

La exposición a agentes irritantes puede provocar la muerte si resultan afectados gravemente órganos críticos. Por otro lado, la lesión puede ser reversible, o dar lugar a la pérdida permanente

de cierto grado de función, como puede ser el deterioro de la capacidad de intercambio de gases.

Respuesta fibrótica

Diversos polvos provocan el desarrollo de un conjunto de trastornos pulmonares crónicos denominados *neumoconiosis*. Este término general engloba muy diversas afecciones fibróticas de los pulmones, es decir, enfermedades caracterizadas por la formación de cicatrices en el tejido conectivo intersticial. Las neumoconiosis son consecuencia de la inhalación y retención selectiva subsiguiente de ciertos polvos en los alveolos, en los cuales son objeto de secuestro intersticial.

Las neumoconiosis se caracterizan por lesiones fibróticas específicas, que difieren en cuanto a tipo y patrón en función del polvo responsable. Por ejemplo, la silicosis, causada por el depósito de sílice no cristalino, se caracteriza por una fibrosis de tipo nodular, mientras que en la asbestosis se encuentra una fibrosis difusa debida a la exposición a fibras de amianto. Ciertos polvos, como el óxido de hierro, producen exclusivamente un patrón radiológico alterado (siderosis) sin deterioro funcional, mientras que los efectos de otros tipos de polvo oscilan desde una discapacidad mínima hasta la muerte.

Respuesta alérgica

Las respuestas alérgicas implican el fenómeno conocido como sensibilización. La respuesta inicial al alérgeno conduce a la inducción de la síntesis de anticuerpos; una exposición subsiguiente del individuo ahora "sensibilizado" provoca una respuesta inmunitaria, es decir, una reacción antígeno-anticuerpo (el antígeno es el alérgeno combinado con una proteína endógena). Esta reacción inmunitaria puede tener lugar inmediatamente después de la exposición al alérgeno, o bien puede tratarse de una respuesta diferida.

Las reacciones alérgicas respiratorias primarias son el asma bronquial, reacciones del tracto respiratorio superior que implican la liberación de histamina o de mediadores de tipo histamínico secundarias a reacciones inmunitarias que tienen lugar en la mucosa, y un tipo de neumonitis (inflamación pulmonar) conocido como alveolitis alérgica extrínseca. Además de estas reacciones locales, tras la exposición a ciertos alérgenos químicos puede producirse una reacción alérgica sistémica (shock anafiláctico).

Respuesta infecciosa

Los agentes infecciosos pueden provocar tuberculosis, carbunco, ornitosis, brucelosis, histoplasmosis, enfermedad del legionario y muchas otras.

Respuesta cancerígena

Cáncer es un término genérico que describe un conjunto de enfermedades relacionadas que se caracterizan por un crecimiento tisular descontrolado. Su desarrollo es consecuencia de un complejo proceso de interacción entre múltiples factores del huésped y del medio ambiente.

Una de las grandes dificultades a la hora de establecer una correlación entre la exposición a un agente específico y el desarrollo de cáncer en el ser humano es el largo período de latencia, típicamente de 15 a 40 años, entre el comienzo de la exposición y la manifestación de la enfermedad.

Son ejemplos de contaminantes atmosféricos capaces de provocar cáncer pulmonar el arsénico y sus compuestos, los cromatos, el sílice, las partículas que contienen hidrocarburos aromáticos policíclicos y ciertos polvos a base de níquel. Las fibras de amianto pueden provocar cáncer bronquial y mesotelioma de la pleura y el peritoneo. Las fibras radiactivas depositadas pueden exponer el tejido pulmonar a elevadas dosis de radiación ionizante y provocar cáncer.

Respuesta sistémica

Muy diversas sustancias químicas del medio ambiente provocan una enfermedad generalizada sistémica debida a sus efectos sobre diversos lugares diana. Los pulmones no sólo son el objetivo de numerosos agentes nocivos, sino que también son el punto de entrada de sustancias tóxicas que penetran en el torrente circulatorio a su través sin lesionarlos en absoluto. Sin embargo, cuando se distribuyen por la circulación sanguínea a diversos órganos, pueden lesionarlos o provocar una intoxicación general con efectos sistémicos. Este papel específico de los pulmones en patología del trabajo no constituye el objetivo de este capítulo. No obstante, debemos mencionar el efecto de las partículas finamente dispersas (vapores) de diversos óxidos de metal que a menudo se asocian a un síndrome sistémico agudo conocido como fiebre de los vapores de metal.

● EXAMEN DE LA FUNCION PULMONAR

Ulf Ulvvarson y Monica Dahlqvist

La función pulmonar puede medirse de diversas formas. Sin embargo, el objeto de las mediciones debe estar claro antes del examen, con el fin de interpretar correctamente los resultados. En este artículo comentaremos el examen de la función pulmonar prestando especial atención a su relación con el ámbito ocupacional. Es importante recordar las limitaciones de las diversas medidas de la función pulmonar. Los efectos temporales agudos sobre la función pulmonar pueden no ser diferenciables en caso de exposición a polvo fibrogénico, como el cuarzo y el amianto, pero es posible observar efectos crónicos sobre la función pulmonar después de una exposición prolongada (>20 años). Esto se debe a que los efectos crónicos tienen lugar años después de la inhalación y el depósito del polvo en los pulmones. Por otro lado, no resulta difícil el estudio de los efectos temporales agudos del polvo orgánico e inorgánico, así como de mohos, vapores de soldadura y gases de escape. Esto se debe a que el efecto irritante de estos polvos tiene lugar algunas horas después de la exposición. Los efectos agudos o crónicos sobre la función pulmonar también pueden ser identificables en casos de exposición a concentraciones de gases irritantes (dióxido de nitrógeno, aldehídos, ácidos y cloruros ácidos) próximas a los valores límite documentados, especialmente si el efecto está potenciado por contaminación atmosférica particulada.

Las mediciones de la función pulmonar deben ser seguras para los sujetos explorados, y el equipo de función pulmonar debe ser seguro para el explorador. Se dispone de un resumen de los requisitos específicos para diferentes tipos de equipos de función pulmonar (p. ej., Quanjer y cols. 1993). Por supuesto, el equipo debe calibrarse de acuerdo con normas independientes. Esto puede ser difícil de conseguir, especialmente cuando se utiliza equipo computerizado. El resultado de la prueba de función pulmonar depende del sujeto y del explorador. Para obtener resultados satisfactorios, los técnicos deben estar bien formados y ser capaces de comunicar al sujeto cuidadosamente las indicaciones necesarias y de animarle a realizar la prueba correctamente. El explorador también debe tener conocimientos sobre las vías aéreas y los pulmones para interpretar correctamente los resultados de los registros.

Se recomienda que los métodos utilizados tengan una reproducibilidad bastante alta entre sujetos e intrasujeto. La reproducibilidad puede medirse como el coeficiente de variación, es decir, la desviación estándar multiplicada por 100 y dividida por el valor medio. Se consideran aceptables valores inferiores al 10 % en mediciones repetidas en el mismo sujeto.

Para determinar si los valores medidos son patológicos o no, deben compararse con ecuaciones predictivas. Generalmente, las ecuaciones predictivas para variables espirométricas se basan en la edad y la estatura, estratificadas por el sexo. Los varones tienen en promedio valores de función pulmonar mayores que las mujeres de la misma edad y estatura. La función pulmonar disminuye con la edad y aumenta con la estatura. Por consiguiente, un sujeto alto tendrá volúmenes pulmonares mayores que un sujeto bajo de la misma edad. El resultado de las ecuaciones predictivas puede variar considerablemente entre diferentes poblaciones de referencia. La variación en la edad y la estatura en la población de referencia también influirán en los valores previstos. Esto significa que, por ejemplo, no debe utilizarse una ecuación predictiva si la edad o la estatura del sujeto examinado se encuentra fuera de los rangos para la población que constituye la base de la ecuación predictiva.

El tabaquismo también disminuirá la función pulmonar, y su efecto podría potenciarse en sujetos expuestos profesionalmente a agentes irritantes. La función pulmonar no suele considerarse patológica si los valores obtenidos se sitúan dentro del 80 % del valor previsto, derivado de una ecuación predictiva.

Mediciones

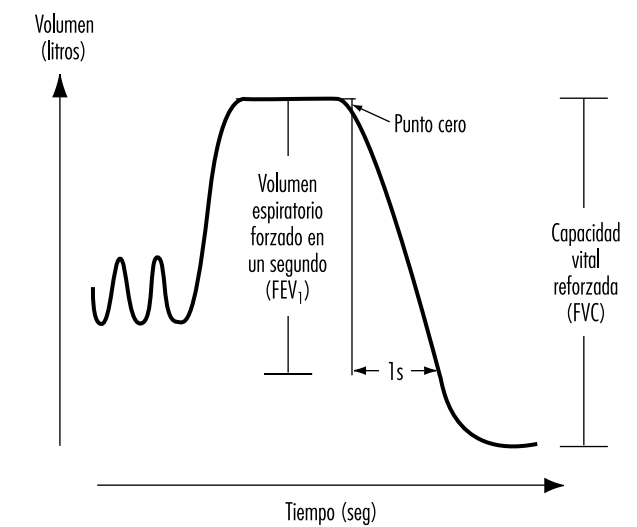
Las mediciones de la función pulmonar se realizan para evaluar el estado de los pulmones. Estas mediciones pueden referirse a uno o varios volúmenes pulmonares medidos o a las propiedades dinámicas de las vías aéreas y los pulmones. Estas últimas generalmente se determinan mediante maniobras de esfuerzo. El estado de los pulmones también puede examinarse con respecto a su función fisiológica, es decir, la capacidad de difusión, la resistencia de las vías aéreas y la complianza (véase más adelante).

Las mediciones relacionadas con la capacidad ventilatoria se obtienen por espirometría. La maniobra de respiración suele realizarse como una inspiración máxima seguida de una espiración máxima, la capacidad vital (VC, medida en litros). Deben obtenerse al menos tres registros técnicamente satisfactorios (es decir, esfuerzo inspiratorio y espiratorio máximos y ausencia de escapes), e informarse del valor más alto. El volumen puede medirse directamente con una campana sellada al agua o de baja resistencia, o indirectamente por neumotacografía (es decir, integración de una señal de flujo en el tiempo). Llegado este punto, es importante señalar que todos los volúmenes pulmonares medidos deben expresarse en BTPS, es decir, temperatura corporal y presión ambiente, saturado con vapor de agua.

La capacidad vital espiratoria forzada (FVC, en litros) se define como una medida de la VC realizada con un esfuerzo espiratorio forzado máximo. Debido a la sencillez de la prueba y a que el equipo necesario es relativamente barato, el espirograma forzado se ha convertido en una prueba útil para el control de la función pulmonar. Sin embargo, esto ha dado lugar a numerosos registros deficientes, cuyo valor práctico es discutible. Para realizar registros satisfactorios, pueden ser útiles las normas actualizadas para la obtención y uso del espirograma forzado, publicadas por la American Thoracic Society en 1987.

Pueden medirse flujos instantáneos en curvas de flujo-volumen o de flujo-tiempo, mientras que los tiempos y flujos promedio se calculan a partir del espirograma. Las variables asociadas que pueden calcularse a partir del espirograma forzado son el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁, en litros por segundo), en porcentaje de la FVC (FEV₁ %), flujo máximo (PEF, l/s), flujos máximos al 50 % y al 75 % de la capacidad vital forzada (MEF₅₀ y MEF₂₅, respectivamente). En la Figura 10.5 se ilustra el cálculo del FEV₁ a partir del espirograma forzado. En sujetos sanos, los flujos máximos a volúmenes pulmonares grandes (es decir, al comienzo de la

Figura 10.5 • Espirometría forzada mostrando la derivación del FEV₁ y de la FVC de acuerdo al principio de extrapolación.



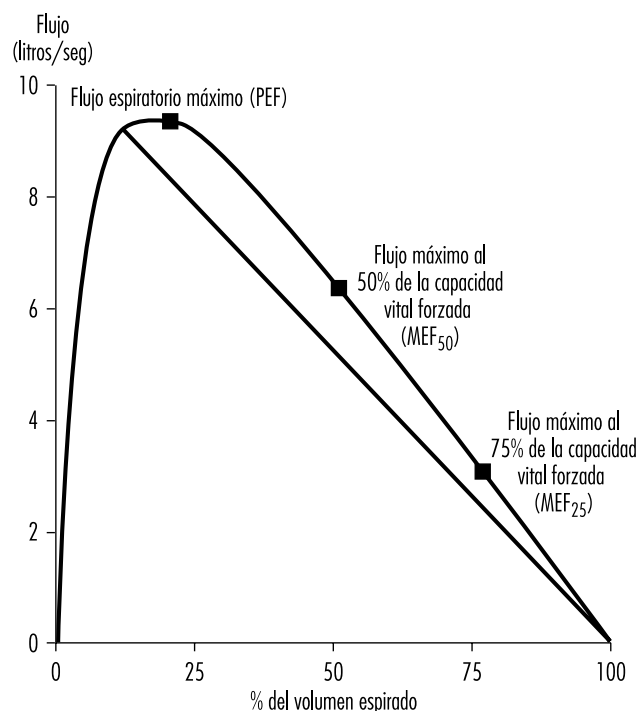
espiración) reflejan principalmente las características de flujo de las vías aéreas grandes, mientras que los flujos máximos a volúmenes pulmonares pequeños (es decir, al final de la espiración) suelen reflejar las características de las vías aéreas pequeñas, Figura 10.6. En estas últimas, el flujo es laminar, mientras que en las vías aéreas grandes puede ser turbulento.

El PEF también puede medirse con un pequeño aparato portátil, como el desarrollado por Wright en 1959. Una ventaja de este equipo es que el sujeto puede realizar mediciones seriadas, por ejemplo, en el lugar de trabajo. Sin embargo, para obtener registros útiles es necesario enseñar a los sujetos a utilizar bien el aparato. Además, debe tenerse en cuenta que las mediciones del PEF con, por ejemplo, un medidor de Wright, y las obtenidas mediante espirometría convencional no deben compararse, debido a las diferentes técnicas de soplado utilizadas.

Las variables espirométricas VC, FVC y FEV₁ muestran una variación razonable entre sujetos, siendo la edad, la estatura y el sexo los causantes habituales del 60 al 70 % de la variación. Los trastornos restrictivos de la función pulmonar dan lugar a valores más bajos de la VC, la FVC y el FEV₁. Las mediciones de los flujos durante la inspiración muestran una gran variación individual, ya que los flujos medidos dependen del esfuerzo y del tiempo. Esto significa, por ejemplo, que un sujeto tendrá un flujo extremadamente alto en caso de disminución del volumen pulmonar. Por el otro lado, el flujo puede ser extremadamente bajo en caso de un volumen pulmonar muy alto. Sin embargo, el flujo suele disminuir en caso de enfermedad obstructiva crónica (p. ej., asma, bronquitis crónica).

La proporción del volumen residual (RV), es decir, el volumen de aire que queda en los pulmones después de una espiración máxima, puede determinarse mediante dilución de gas o mediante pletismografía corporal. La técnica de dilución de gas requiere un equipo menos sofisticado, por lo que resulta más adecuada para los estudios realizados en el lugar de trabajo. En la Figura 10.7 se ha representado el principio de la técnica de dilución de gas. Esta técnica se basa en la dilución de un gas indicador en un circuito de reinspiración. El gas indicador apenas debe ser soluble en los tejidos biológicos, a fin de que no sea captado por los tejidos y la sangre pulmonares. Inicialmente se utilizó el hidrógeno, pero debido a su capacidad de formar

Figura 10.6 • Curva de flujo-volumen que muestra la derivación del flujo espiratorio máximo (PEF), los flujos máximos al 50 % y el 75 % de la capacidad vital forzada (MEF₅₀ y MEF₂₅, respectivamente).



mezclas explosivas con el aire, fue sustituido por helio, que se detecta fácilmente por medio del principio de conductividad térmica.

El sujeto y el aparato forman un sistema cerrado, de forma que la concentración inicial del gas se reduce cuando se diluye en el volumen de gas de los pulmones. Una vez alcanzado el equilibrio, la concentración del gas indicador es la misma en los pulmones y en el aparato, y la capacidad funcional residual (FRC) puede calcularse mediante una sencilla ecuación de dilución. El volumen del espirómetro (incluida la adición de la mezcla de gas al espirómetro) se designa como V_S , V_L es el volumen pulmonar, F_i es la concentración inicial del gas y F_f es la concentración final.

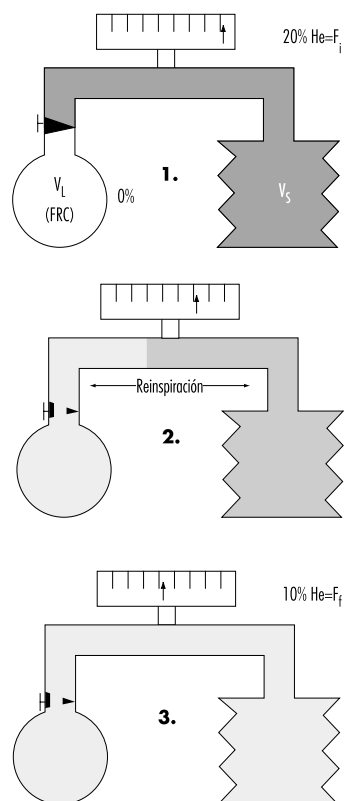
$$FRC = V_L = [(V_S \cdot F_i) / F_f] - V_S$$

Se realizan dos a tres maniobras de VC a fin de proporcionar una base fiable para el cálculo de la TLC (en litros). Las subdivisiones de los diferentes volúmenes pulmonares se muestran en la Figura 10.8.

Debido al cambio en las propiedades elásticas de las vías aéreas, el RV y la FRC aumentan con la edad. En las enfermedades obstructivas crónicas, suelen observarse valores elevados del RV y de la FRC, mientras que la VC está disminuida. Sin embargo, en sujetos con áreas pulmonares mal ventiladas (por ejemplo, sujetos con enfisema), la técnica de dilución de gas puede infravalorar el RV, la FRC y la TLC. Esto se debe al hecho de que el gas indicador no comunicará con las vías aéreas bloqueadas, por lo que la disminución de su concentración producirá valores erróneamente bajos.

Las mediciones del volumen de cierre y de la distribución del gas en los pulmones pueden obtenerse en una maniobra única mediante la técnica de lavado de nitrógeno con respiración única, Figura 10.9. El equipo consta de un espirómetro

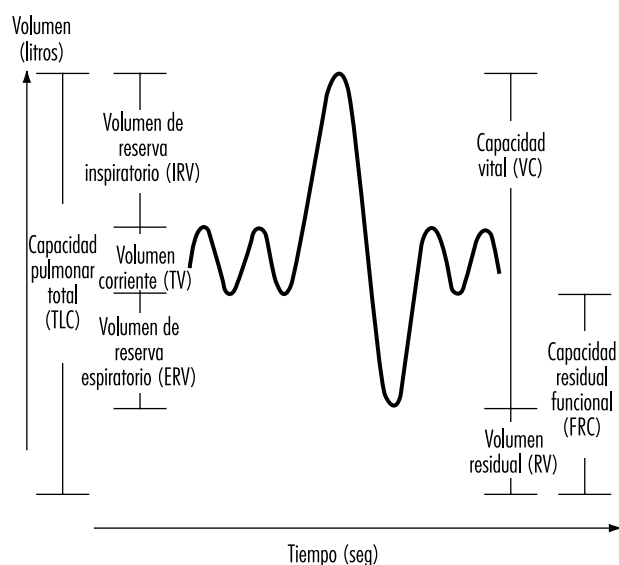
Figura 10.7 • Esquema principal del equipo para la determinación de la capacidad pulmonar total (TLC) de acuerdo con la técnica de dilución de helio.



conectado a un sistema de bolsa en receptáculo y un registrador para mediciones continuas de la concentración de nitrógeno. La maniobra se realiza mediante una inspiración máxima de oxígeno puro procedente de la bolsa. Al comienzo de la espiración, la concentración de nitrógeno aumenta debido al vaciado del espacio muerto del sujeto, que contiene oxígeno puro. La espiración continúa con el aire procedente de las vías aéreas y los alveolos. Finalmente, se espira el aire procedente de los alveolos, que contiene un 20-40 % de nitrógeno. Cuando aumenta la espiración procedente de las partes basales de los pulmones, la concentración de nitrógeno se eleva bruscamente en caso de cierre de la vía aérea en las regiones pulmonares declives, Figura 10.9. Este volumen por encima del RV, con el que las vías aéreas se cierran durante una espiración, suele expresarse como volumen de cierre (CV) en porcentaje de la VC (CV %). La distribución del aire inspirado en los pulmones se expresa como la pendiente de la meseta alveolar (%N₂ o fase III, %N₂/I). Se obtiene tomando la diferencia de la concentración de nitrógeno entre el punto en el que se espira el 30 % del aire y el punto de cierre de las vías aéreas, y dividiendo este valor por el volumen correspondiente.

El envejecimiento y los procesos obstructivos crónicos producen un aumento de los valores del CV % y la fase III. Sin embargo, ni siquiera los sujetos sanos presentan una distribución uniforme de gas en los pulmones, lo que resulta en valores ligeramente elevados para la fase III, es decir, 1 a 2 % N₂/I. Se considera que las variables CV % y fase III reflejan las condiciones de las vías aéreas pequeñas periféricas con un diámetro interno de unos 2 mm. Normalmente, las vías aéreas periféricas contribuyen a una pequeña parte (10 a 20 %) de la resistencia total de las vías

Figura 10.8 • Espirograma etiquetado para mostrar las subdivisiones de la capacidad total.



aéreas. Pueden producirse cambios bastante extensos que no son detectables por pruebas convencionales de la función pulmonar como la espirometría dinámica, por ejemplo, como resultado de una exposición de las vías aéreas periféricas a sustancias irritantes del aire. Esto sugiere que la obstrucción de las vías aéreas comienza en las vías pequeñas. Los resultados de diversos estudios también han mostrado alteraciones del CV % y de la fase III antes de que se produjera ningún otro cambio en la espirometría dinámica y estática. Estos cambios precoces pueden remitir una vez desaparecida la exposición a los agentes nocivos.

El factor de transferencia del pulmón (mmol/min; kPa) es una expresión de la capacidad de difusión de transporte de oxígeno a los capilares pulmonares. El factor de transferencia puede determinarse utilizando técnicas de respiración única o repetida; la técnica de respiración única se considera más adecuada para los estudios en el lugar de trabajo. Se utiliza el monóxido de

Figura 10.9 • Esquema principal del registro del cierre de la vía aérea y pendiente de la meseta alveolar (%N₂).

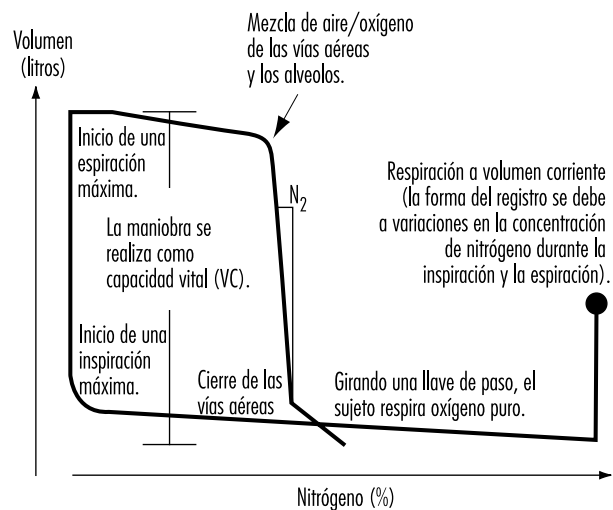
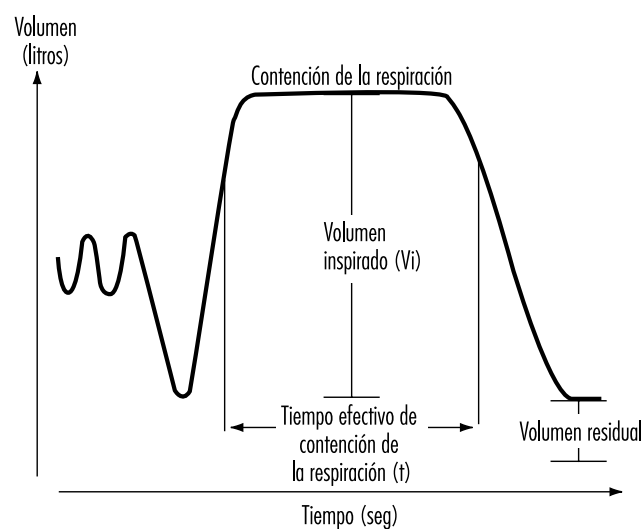


Figura 10.10 • Esquema principal del registro del factor de transferencia.



carbono (CO), debido a que la presión de retorno este gas es muy baja en la sangre periférica, a diferencia de la de oxígeno. Se supone que la captación de CO sigue un modelo exponencial, y esta suposición puede utilizarse para determinar el factor de transferencia pulmonar.

La determinación del TL_{CO} (factor de transferencia medido con CO) se realiza mediante una maniobra respiratoria que incluye una espiración máxima, seguida de una inspiración máxima de una mezcla de gas que contiene monóxido de carbono, helio, oxígeno y nitrógeno. Después de un período de contención de la respiración, se realiza una espiración máxima, que refleja el contenido del aire alveolar, Figura 10.10. Para la determinación del volumen alveolar (V_A) se utiliza helio. Suponiendo que la dilución del CO es similar a la del helio, puede calcularse la concentración inicial de CO antes de que se inicie la difusión. El TL_{CO} se calcula mediante la ecuación expresada más adelante, donde k depende de las dimensiones de los componentes, t es el tiempo eficaz para la contención de la respiración y \log es el logaritmo de base 10. El volumen inspirado se designa como V_i y las fracciones F de CO y helio se designan como i y a para las fracciones inspirada y alveolar, respectivamente.

$$TL_{CO} = k V_i (F_{a,He} / F_{i,He}) \log (F_{i,CO} F_{a,He} / F_{a,CO} F_{i,He}) (t)^{-1}$$

La magnitud del TL_{CO} dependerá de diversas condiciones, como la cantidad de hemoglobina disponible, el volumen de alveolos ventilados y de capilares pulmonares perfundidos y su relación entre sí. Los valores del TL_{CO} disminuyen con la edad y aumentan con la actividad física y con los volúmenes pulmonares elevados. Se observa un TL_{CO} bajo en los procesos pulmonares restrictivos y obstructivos.

La complianza (l/kPa) es una función, entre otras, de la propiedad elástica de los pulmones. Estos tienen una tendencia intrínseca a colapsarse. La fuerza necesaria para mantener los pulmones distendidos dependerá del tejido pulmonar elástico, de la tensión superficial en los alveolos y de la musculatura bronquial. Por el otro lado, las paredes torácicas tienden a expandirse a volúmenes pulmonares de 1 a 2 litros por encima del nivel de la FRC. A volúmenes pulmonares mayores, debe aplicarse fuerza para expandir más la pared torácica. Al nivel de la FRC, la tendencia correspondiente en los pulmones se equilibra con la

tendencia a expandirse. Por esta razón, se designa al nivel de la FRC como nivel de reposo de los pulmones.

La complianza pulmonar se define como el cambio en el volumen dividido por el cambio en la presión transpulmonar, es decir, la diferencia entre las presiones en la boca (atmosférica) y en el pulmón, como resultado de una maniobra de respiración. Las mediciones de la presión pulmonar no son fáciles de realizar, por lo que se sustituyen por mediciones de la presión en el esófago. La presión en el esófago es prácticamente igual a la presión en el pulmón, y se mide mediante un catéter de polietileno con un balón que cubre los 10 cm distales. Durante las maniobras inspiratorias y espiratorias, los cambios en el volumen y en la presión se registran mediante un espirómetro y un transductor de presión, respectivamente. Cuando las mediciones se realizan durante la respiración corriente, es posible medir la complianza dinámica. La complianza estática se obtiene cuando se realiza una maniobra de VC lenta. En este último caso, las mediciones se llevan a cabo en un pletismógrafo corporal, y la espiración se interrumpe de forma intermitente mediante un obturador. Sin embargo, las mediciones de la complianza son difíciles de realizar cuando se examinan los efectos de la exposición sobre la función pulmonar en el lugar de trabajo, motivo por el cual esta técnica se considera más apropiada en el marco del laboratorio.

En la fibrosis se observa una disminución de la complianza (aumento de la elasticidad). Para que se produzca un cambio en el volumen, se requieren grandes cambios en la presión. Por otro lado, se observa una complianza elevada, por ejemplo, en el enfisema como resultado de una pérdida de tejido elástico y, por consiguiente, también de la elasticidad en el pulmón.

La resistencia de las vías aéreas depende fundamentalmente del radio y de la longitud de las vías aéreas, pero también de la viscosidad del aire. La resistencia de las vías aéreas (R_L en (kPa/l) /s) puede determinarse con un espirómetro, un transductor de presión y un neumotacógrafo (para medir el flujo). Las mediciones también pueden realizarse utilizando un pletismógrafo corporal para registrar los cambios en el flujo y en la presión durante las maniobras de respiración jadeante. Mediante la administración de un fármaco broncoconstrictor, puede identificarse a los sujetos sensibles, debido a que sus vías aéreas son hiperreactivas. Los sujetos con asma suelen presentar valores elevados de R_L .

Efectos agudos y crónicos de la exposición ocupacional sobre la función pulmonar

La determinación de la función pulmonar puede utilizarse para descubrir el efecto de una exposición ocupacional sobre los pulmones. Sin embargo, la exploración de la función pulmonar previa a la contratación de una persona no debe utilizarse para excluir a los aspirantes. Esto es debido a que la función pulmonar de los individuos sanos presenta unos amplios límites de variabilidad, de tal forma que resulta difícil establecer una línea divisoria por debajo de la cual pueda afirmarse con seguridad que el pulmón en cuestión es patológico. Otra razón es que el medio ambiente de trabajo debe ser lo suficientemente bueno como para permitir que incluso las personas que presentan un leve deterioro de la función pulmonar trabajen con seguridad.

Los efectos crónicos sobre los pulmones de las personas sometidas a exposición ocupacional pueden detectarse de diversas formas. Sin embargo, las técnicas se han diseñado para determinar efectos pasados, por lo que son menos adecuadas para servir como pautas destinadas a prevenir el deterioro de la función pulmonar. Un diseño de estudio habitual consiste en comparar los valores actuales en individuos expuestos con los valores de función pulmonar obtenidos en una población de referencia sin exposición ocupacional. Los individuos de

referencia pueden reclutarse del mismo lugar de trabajo (o un lugar cercano) o de la misma ciudad.

Se ha utilizado el análisis multivariable en ciertos estudios para valorar las diferencias entre personas expuestas y personas de referencia no expuestas de características similares. Los valores de la función pulmonar en personas expuestas también pueden normalizarse mediante una ecuación de referencia basada en los valores de función pulmonar de los individuos no expuestos.

Otro enfoque consiste en estudiar la diferencia entre los valores de función pulmonar en trabajadores expuestos y no expuestos tras el ajuste según la edad y la talla utilizando valores externos de referencia, calculados mediante una ecuación de predicción basada en sujetos sanos. También se puede intentar que la población de referencia tenga características similares a la de los sujetos expuestos en cuanto a grupo étnico, sexo, edad, talla y hábito de fumar, con el fin de controlar aún más estos factores que pueden ejercer una influencia.

Sin embargo, el problema es decidir si una reducción es lo suficientemente marcada como para ser clasificada como patológica cuando se utilizan factores externos de referencia. Aunque los instrumentos utilizados en los estudios deben ser portátiles y sencillos, debe prestarse atención tanto a la sensibilidad del método escogido para detectar pequeñas anomalías de las vías aéreas y los pulmones como a la posibilidad de combinar diferentes métodos. Hay ciertos datos que indican que las personas con síntomas respiratorios, como disnea de esfuerzo, presentan un mayor riesgo de sufrir un deterioro acelerado de la función pulmonar. Esto significa que la presencia de síntomas respiratorios es importante y no debe dejarse de lado.

También se puede llevar a cabo un seguimiento de la persona mediante espirometría, por ejemplo, una vez al año, durante un cierto número de años, con el fin de obtener un aviso del desarrollo de la enfermedad. No obstante, hay limitaciones a este planteamiento, ya que consume mucho tiempo y la función pulmonar puede haberse deteriorado ya de forma permanente para cuando sea posible observar la disminución. Por consiguiente, este enfoque no debe ser una excusa para retrasar la puesta en marcha de medidas destinadas a reducir las concentraciones nocivas de contaminantes atmosféricos.

Finalmente, los efectos crónicos sobre la función pulmonar también pueden estudiarse examinando los cambios individuales en la función pulmonar en personas expuestas y no expuestas a lo largo de varios años. Una ventaja del diseño de estudio longitudinal es que se elimina la variabilidad entre sujetos; sin embargo, se considera que este diseño consume demasiado tiempo y es caro.

También es posible identificar a las personas susceptibles comparando sus funciones pulmonares con y sin exposición durante los turnos de trabajo. Con el fin de reducir al mínimo los posibles efectos de las variaciones diurnas, la función pulmonar se determina a la misma hora del día, en una ocasión sin exposición y en otra en situación expuesta. La situación de ausencia de exposición puede conseguirse, por ejemplo, trasladando temporalmente al trabajador a un área no contaminada o mediante el uso de un respirador adecuado durante todo el turno, o en algunos casos realizando las determinaciones de la función pulmonar del trabajador por la tarde de un día libre.

Un aspecto de especial preocupación es el hecho de que los efectos temporales repetidos pueden desembocar en efectos crónicos. Una disminución aguda de la función pulmonar puede ser no sólo un indicador de exposición biológica, sino también un factor de predicción de un descenso crónico de la función pulmonar. La exposición a contaminantes atmosféricos puede provocar efectos agudos discernibles sobre la función pulmonar, aunque los valores medios de contaminantes ambientales medidos

se encuentren por debajo de los valores límite saludables. Por este motivo se plantea la pregunta de si estos efectos realmente son dañinos a largo plazo. Se trata de una pregunta que resulta difícil responder de forma directa, especialmente dado que la contaminación atmosférica en los lugares de trabajo a menudo tiene una composición compleja y la exposición no se puede describir en términos de concentraciones medias de compuestos individuales. El efecto de una exposición ocupacional es también en parte el resultado de la sensibilidad de la persona. Esto significa que ciertos individuos reaccionan antes o en mayor medida que otros. La base fisiopatológica subyacente a un descenso temporal agudo de la función pulmonar no se conoce por completo. Sin embargo, la reacción adversa tras la exposición a un contaminante atmosférico irritante constituye una medida objetiva, a diferencia de las experiencias subjetivas, como son los síntomas de diferentes orígenes.

La ventaja de detectar cambios precoces en las vías aéreas y los pulmones causados por contaminantes ambientales peligrosos es evidente: la exposición existente se puede reducir con el fin de prevenir afecciones más graves. Por lo tanto, un objetivo importante a este respecto es utilizar las medidas de los efectos temporales agudos sobre la función pulmonar como un sistema sensible y precoz de aviso que puede aplicarse al estudio de grupos de trabajadores sanos.

Control de irritantes

La irritación es uno de los criterios más frecuentes para establecer valores límite de exposición. Sin embargo, no existe la certeza de que el cumplimiento de un límite de exposición así establecido proteja contra la irritación. Debe tenerse en cuenta que un límite de exposición para un contaminante atmosférico habitualmente consta al menos de dos partes: un límite medio ponderado en el tiempo (TWAL) y un límite de exposición a corto plazo (STEL), o al menos contiene reglas relativas a los casos en que se excede el límite medio ponderado en el tiempo, "límites de expansión". En el caso de sustancias muy irritantes, como el dióxido de azufre, la acroleína y el fosgeno, es importante limitar la concentración incluso durante períodos muy cortos, por lo que ha sido una práctica habitual fijar los valores límite de exposición ocupacional en forma de límites tope, con un período de muestreo tan breve como las instalaciones de medición lo permitan.

Los valores del límite medio ponderado en el tiempo para un día de ocho horas combinados con reglas relativas a la expansión más allá de dichos valores quedan recogidos para la mayoría de las sustancias en la lista de Valores Límite Umbral (TLV) de la Conferencia Americana de Higienistas Industriales del Gobierno (ACGIH). La lista TLV de 1993-94 contiene la siguiente afirmación en relación con los límites de expansión para los valores que exceden del límite:

Para la inmensa mayoría de sustancias con un TLV-TWA, no se dispone de suficientes datos toxicológicos para justificar un STEL (= límite de exposición a corto plazo). No obstante, las expansiones por encima del TLV-TWA deben controlarse incluso cuando la TWA de ocho horas se encuentra dentro de los límites recomendados.

Las mediciones de exposición de contaminantes atmosféricos conocidos y la comparación con valores límite de exposición bien documentados debe llevarse a cabo de forma sistemática. Sin embargo, hay situaciones en las que la determinación del cumplimiento de los valores límite de exposición no es suficiente. Este es el caso en las siguientes circunstancias (entre otras):

1. Cuando el valor límite es demasiado elevado para proteger contra la irritación.
2. Cuando se desconoce el irritante.

3. Cuando el irritante es una mezcla compleja y no se conoce un indicador adecuado.

Como se ha recomendado anteriormente, en estos casos se puede utilizar la medición de los efectos temporales agudos sobre la función pulmonar como aviso contra la sobreexposición a irritantes.

En los casos 2) y 3), los efectos temporales agudos sobre la función pulmonar podrían aplicarse también para valorar la eficiencia de las medidas de control destinadas a reducir la exposición a la contaminación atmosférica o en investigaciones científicas, por ejemplo, para atribuir efectos biológicos a los componentes de los contaminantes atmosféricos. A continuación se presenta una serie de ejemplos en que los efectos temporales agudos sobre la función pulmonar se han utilizado con éxito en investigaciones relativas a higiene industrial.

Estudios de los efectos temporales agudos sobre la función pulmonar

A finales del decenio de 1950 se registró un descenso temporal, relacionado con el trabajo, de la función pulmonar a lo largo de un turno en trabajadores de la industria del algodón. Posteriormente, diversos autores informaron acerca de cambios temporales agudos de la función pulmonar relacionados con el trabajo en trabajadores textiles y de cáñamo, mineros del carbón, trabajadores expuestos a diisocianato de tolueno, bomberos, procesadores de caucho, moldeadores y macheros, soldadores, enceradores de esquís, trabajadores expuestos a polvos orgánicos e irritantes en pinturas a base de agua.

No obstante, hay diversos casos en los que las mediciones anteriores y posteriores a la exposición, habitualmente durante un turno, no han podido demostrar ningún efecto agudo, a pesar de haber tenido lugar una exposición elevada. Esto probablemente se deba al efecto de la variación circadiana normal, principalmente en las variables pulmonares que dependen del calibre de la vía aérea. Así, el descenso temporal de estas variables debe superar la variación circadiana normal para poder ser identificado. Sin embargo, este problema se puede solucionar determinando la función pulmonar a la misma hora del día en cada momento de estudio. Utilizando al empleado expuesto como su propio control se consigue reducir aún más la variabilidad interindividual. De esta forma fueron estudiados soldados y, aunque la diferencia media entre los valores de la FVC en individuos expuestos y no expuestos fue inferior al 3 % en 15 soldados examinados, esta diferencia fue significativa a un nivel de confianza del 95 % con una potencia superior al 99 %.

Los efectos reversibles transitorios sobre los pulmones se pueden utilizar como un indicador de exposición de componentes irritativos complicados. En el estudio anteriormente mencionado, las partículas en el ambiente de trabajo resultaron cruciales en relación con los efectos irritantes sobre las vías respiratorias y los pulmones. Se extrajeron dichas partículas por medio de un respirador consistente en un filtro acoplado a un casco de soldar. Los resultados indicaron que los efectos sobre los pulmones estaban causados por las partículas contenidas en los vapores de soldadura, y que el uso de un respirador para partículas podría prevenir dicho efecto.

La exposición a gases de escape diesel también genera efectos irritantes mensurables en los pulmones, que se ponen de manifiesto como una reducción temporal aguda de la función pulmonar. El uso de filtros mecánicos acoplados a los tubos de escape de los camiones durante las operaciones de carga llevadas a cabo por estibadores aliviaron los trastornos subjetivos y redujeron la disminución temporal aguda de la función pulmonar observada en los casos en los que no se utilizaba un

sistema de filtración. Estos resultados indican que la presencia de partículas en el ambiente de trabajo desempeña un papel en el efecto irritante sobre las vías aéreas y los pulmones, efecto que es posible valorar mediante mediciones de los cambios agudos de la función pulmonar.

La existencia de múltiples exposiciones y el cambio continuo de ambiente de trabajo pueden plantear dificultades a la hora de dilucidar la relación causal de los diferentes agentes presentes en dicho medio. El marco de exposición encontrado en los aserraderos es un ejemplo esclarecedor de este hecho. En este medio ambiente de trabajo no resulta posible (por razones económicas) llevar a cabo mediciones de exposición de todos los posibles agentes (terpenos, polvos, mohos, bacterias, endotoxinas, micotoxinas, etc.). Un método factible puede ser realizar un seguimiento longitudinal de la función pulmonar. En un estudio sobre trabajadores de un aserradero asignados a la sección de corte de madera se examinó la función pulmonar antes y después de una semana de trabajo, y no se observó una disminución estadísticamente significativa. Sin embargo, un estudio de seguimiento realizado varios años después reveló que los trabajadores que habían presentado una reducción numérica de la función pulmonar durante una semana de trabajo también tenían un descenso acelerado a largo plazo en la función pulmonar. Este dato puede indicar que es posible detectar a las personas vulnerables realizando una medición de los cambios de la función pulmonar durante una semana de trabajo.

ENFERMEDADES CAUSADAS POR IRRITANTES RESPIRATORIOS Y PRODUCTOS QUÍMICOS TÓXICOS

David L.S. Ryon y William N. Rom

La presencia de irritantes respiratorios en el lugar de trabajo puede ser desagradable y un factor de distracción y conducir a una situación de baja moral y menor productividad. Ciertas exposiciones son peligrosas e incluso pueden resultar letales. En cualquiera de los extremos, el problema de los irritantes respiratorios y de las sustancias químicas tóxicas inhaladas es frecuente; muchos trabajadores se enfrentan diariamente a la amenaza de la exposición a los mismos. Estos compuestos son capaces de causar daños mediante muy diversos mecanismos, y el alcance de la lesión puede variar de forma considerable, dependiendo del grado de exposición y de las propiedades bioquímicas del agente inhalado. En cualquier caso, todos comparten la característica de su inespecificidad; es decir, por encima de cierto nivel de exposición suponen una amenaza para su salud de prácticamente todas las personas.

Existen otras sustancias inhaladas que sólo provocan problemas respiratorios en las personas susceptibles; es más adecuado enfocar este tipo de dolencias como enfermedades de origen alérgico e inmunológico. Ciertos compuestos, como los isocianatos, los anhídridos ácidos y las resinas epoxi, no sólo son capaces de actuar como irritantes inespecíficos a elevadas concentraciones, sino que también pueden predisponer a ciertas personas a una sensibilización alérgica. Tales compuestos provocan síntomas respiratorios a muy bajas concentraciones en personas sensibilizadas.

Los irritantes respiratorios son sustancias que producen inflamación de las vías aéreas tras su inhalación. La lesión puede afectar a las vías aéreas superiores e inferiores. Más peligrosa resulta la inflamación aguda del parénquima pulmonar, como

ocurre en la neumonitis química o en el edema pulmonar cardiogénico. Los compuestos capaces de causar lesión del parénquima se consideran sustancias químicas tóxicas. Muchas sustancias químicas tóxicas inhaladas también actúan como irritantes respiratorios, avisando del peligro que entrañan por medio de su desagradable olor y de síntomas de irritación nasal y faríngea asociada a tos. La mayoría de los irritantes respiratorios son también tóxicos para el parénquima pulmonar si se inhalan en cantidad suficiente.

Muchas sustancias inhaladas tienen efectos tóxicos sistémicos después de ser absorbidas por inhalación. Puede no haber efectos inflamatorios sobre el pulmón, como en los casos del plomo, el monóxido de carbono y el cianuro de hidrógeno. Se observa habitualmente una inflamación pulmonar mínima en las *fiebres por inhalación* (p. ej., síndrome tóxico por polvos orgánicos, fiebre de los vapores de metal y fiebre de los vapores de polímeros). Se produce una grave lesión pulmonar y de órganos distales con la exposición importante a toxinas como el cadmio y el mercurio.

Las propiedades físicas de las sustancias inhaladas predicen el lugar de depósito; los irritantes producen síntomas en esos lugares. Las partículas grandes (10 a 20 μm) se depositan en la nariz y vías aéreas superiores, las partículas más pequeñas (5 a 10 μm) se depositan en la tráquea y los bronquios, y las partículas de menos de 5 μm pueden alcanzar los alveolos. Las partículas de menos de 0,5 μm son tan pequeñas que se comportan como gases. Los gases tóxicos se depositan de acuerdo con su solubilidad. Los gases hidrosolubles son absorbidos por la mucosa húmeda de las vías aéreas superiores; los gases con una menor solubilidad se depositan de forma más aleatoria por todo el tracto respiratorio.

Irritantes respiratorios

Los irritantes respiratorios provocan una inflamación inespecífica del pulmón tras ser inhalados. Estas sustancias, sus fuentes de exposición, sus propiedades físicas y otras propiedades, así como sus efectos sobre la persona afectada se describen en la Tabla 10.3. Los gases irritantes tienden a ser más hidrosolubles que los gases de mayor toxicidad para el parénquima pulmonar. Los vapores tóxicos son más peligrosos cuando tienen un umbral irritante alto; es decir, apenas hay aviso de que se está inhalando el vapor porque la irritación es escasa.

La naturaleza y el alcance de la reacción a un irritante depende de las propiedades físicas del gas o aerosol, de la concentración y el momento de la exposición, y de otras variables como son la temperatura, la humedad y la presencia de agentes patógenos o de otros gases (Man y Hulbert 1988). Factores del huésped como la edad (Cabral-Anderson, Evans y Freeman 1977; Evans, Cabral-Anderson y Freeman 1977), la exposición previa (Tyler, Tyler y Last 1988), el nivel de antioxidantes (McMillan y Boyd 1982) y la presencia de infección pueden desempeñar un papel en la determinación de los cambios observados. Este amplio espectro de factores es el responsable de la dificultad de estudiar los efectos patogénicos de los irritantes respiratorios de una forma sistemática.

Los irritantes que mejor se conocen son aquellos que causan una lesión de tipo oxidativo. La mayoría de los irritantes inhalados, incluidos los principales contaminantes, actúan mediante oxidación u originan compuestos que actúan a través de este mecanismo. La mayoría de los vapores de metal son de hecho los óxidos del metal calentado; estos óxidos causan una lesión oxidativa. Los oxidantes lesionan las células principalmente mediante peroxidación de lípidos, y pueden participar otros mecanismos. A nivel celular, se produce inicialmente una pérdida relativamente específica de las células ciliadas del

epitelio de la vía aérea y de células del epitelio alveolar de tipo I, con la consiguiente ruptura de la estrecha unión entre las células epiteliales (Man y Hulbert 1988; Gordon, Salano y Kleinerman 1986; Stephens y cols. 1974). Esto ocasiona una lesión subepitelial y submucosa, con estimulación del músculo liso y de las terminaciones nerviosas aferentes sensitivas parasimpáticas, lo que provoca vasoconstricción (Holgate, Beasley y Twentyman 1987; Boucher 1981). A continuación tiene lugar una respuesta inflamatoria (Hogg 1981), y los neutrófilos y eosinófilos liberan mediadores que provocan una lesión oxidativa adicional (Castleman y cols. 1980). Los neumocitos de tipo II y las células cuboideas actúan como células madre para la reparación (Keenan, Combs y McDowell 1982; Keenan, Wilson y McDowell 1983).

Otros mecanismos de lesión pulmonar con el tiempo implican finalmente a la vía oxidativa de lesión celular, en particular una vez se ha dañado la capa protectora de células epiteliales y se ha generado una respuesta inflamatoria. Los mecanismos descritos con mayor frecuencia se reseñan en la Tabla 10.4.

Los trabajadores expuestos a niveles bajos de irritantes respiratorios pueden presentar síntomas subclínicos cuyo origen es atribuible a irritación de las mucosas, como epifora, faringitis, moqueo y tos. Cuando la exposición es importante, la aparición adicional de disnea a menudo generará atención médica. Es importante recabar una buena historia clínica con el fin de determinar la composición probable de la exposición, la cantidad de la misma y el período de tiempo durante el cual tuvo lugar. Deben buscarse signos de edema laríngeo, como ronquera y estridor, y deben explorarse los pulmones para detectar signos de afectación de las vías aéreas inferiores o del parénquima pulmonar. Para el tratamiento a corto plazo es importante llevar a cabo una valoración de la vía aérea y de la función pulmonar junto con una radiografía de tórax. La laringoscopia puede estar indicada para evaluar la vía aérea.

Si la vía aérea está comprometida, debe intubarse al paciente y suministrársele cuidados de soporte. En caso de que exista edema laríngeo se mantendrá al paciente en observación durante al menos 12 horas para asegurarse de que se trata de un proceso autolimitado. El broncospasmo debe tratarse con β -agonistas y, en caso de no obtenerse respuesta, con corticoides intravenosos. Deben irrigarse a conciencia las mucosas oral y ocular irritadas. Se debe hospitalizar para observación a los pacientes que presenten crepitantes en la exploración o anomalías en la radiografía de tórax, dada la posibilidad de neumonitis o edema de pulmón. Estos pacientes están en riesgo de desarrollar una sobreinfección bacteriana; sin embargo, no se ha demostrado que la profilaxis antibiótica sea beneficiosa.

La inmensa mayoría de los pacientes que sobreviven a la agresión inicial se recupera por completo de la exposición al irritante. Cuanto más importante fuera la lesión inicial, más probable es que se produzcan secuelas a largo plazo. El término *síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas* (SDRVA) se ha aplicado a la persistencia de síntomas de tipo asmático tras una exposición aguda a irritantes respiratorios (Brooks, Weiss y Bernstein 1985).

Se cree que este trastorno es consecuencia de una inflamación persistente, con reducción de la permeabilidad de la capa de células epiteliales o disminución del umbral de conductancia para las terminaciones nerviosas subepiteliales.

Las exposiciones elevadas a álcalis o ácidos pueden causar quemaduras del tracto respiratorio superior e inferior que provocan enfermedad crónica. Se sabe que el amoníaco origina bronquiectasias (Kass y cols. 1972); se ha informado de que el gas de cloro (que se convierte en HCl en la mucosa) provoca enfermedad pulmonar obstructiva (Donnelly y Fitzgerald 1990; Das y Blanc 1993).

Tabla 10.3 • Resumen de los irritantes respiratorios.

Sustancia química	Fuentes de exposición	Propiedades importantes	Lesiones producidas	Nivel peligroso de exposición por debajo de 15 minutos (PPM)
Acetaldehído	Plásticos, industria del caucho sintético, productos de combustión	Presión de vapor elevada; hidrosolubilidad elevada	Vías aéreas superiores; rara vez causa edema pulmonar diferido	
Acido acético, ácidos orgánicos	Industria química, electrónica, productos de combustión	Hidrosoluble	Lesiones oculares y de vías aéreas superiores	
Anhidridos ácidos	Industrias químicas, de pinturas y plásticos; componentes de las resinas epoxi	Hidrosoluble, muy reactivo, puede provocar sensibilización alérgica	Lesión ocular, lesión de vías aéreas superiores, broncoespasmo; hemorragia pulmonar tras exposición masiva	
Acroleína	Plásticos, textiles, fabricación de productos farmacéuticos, productos de combustión	Presión de vapor elevada, hidrosolubilidad intermedia, sumamente irritante	Lesión difusa parenquimatosa y de vías aéreas	
Amoníaco	Fertilizantes, piensos animales, sustancias químicas, y fabricación de productos farmacéuticos	Gas alcalino, hidrosolubilidad muy elevada	Principalmente quemaduras oculares y de vías aéreas superiores; la exposición masiva puede provocar bronquiectasias	500
Tricloruro de antimonio, penta-cloruro de antimonio	Aleaciones, catalizadores orgánicos	Escasa solubilidad, lesión probable debida a iones halógenuro	Neumonitis, edema pulmonar no cardiogénico	
Berilio	Aleaciones (con cobre), cerámicas; equipo electrónico, aerospacial y de reactores nucleares	Metal irritante, también actúa como antígeno para promover una reacción granulomatosa a largo plazo	Lesión aguda de vías aéreas superiores, traqueobronquitis, neumonitis química	25 µg/m ³
Boranos (diborano)	Combustible de avión, fabricación de fungicidas	Gas hidrosoluble	Lesión de vías aéreas superiores, neumonitis en caso de exposición masiva	
Bromuro de hidrógeno	Refinado del petróleo		Lesión de vías aéreas superiores, neumonitis en caso de exposición masiva	
Metilbromuro	Refrigeración, producto de fumigación	Gas moderadamente soluble	Lesión de vías aéreas superiores e inferiores, neumonitis, depresión del SNC y convulsiones	
Cadmio	Aleaciones con Zn y Pb, electrochapado, acumuladores, insecticidas	Efectos respiratorios agudos y crónicos	Traqueobronquitis, edema pulmonar (a menudo comienzo diferido 24–48 horas); un nivel bajo de exposición crónica produce cambios inflamatorios y enfisema	100
Oxido de calcio, hidróxido de calcio	Cal, fotografía, curtido, insecticidas	Moderadamente cáustico, son necesarias dosis muy altas para provocar toxicidad	Inflamación de vías aéreas superiores e inferiores, neumonitis	
Cloro	Blanqueado, formación de compuestos clorados, limpiadores para el hogar	Hidrosolubilidad intermedia	Inflamación de vías aéreas superiores e inferiores, neumonitis y edema pulmonar no cardiogénico	5–10
Cloroacetofenona	Agente de control de masas, "gas lacrimógeno"	Sus cualidades irritativas se utilizan para incapacitar; agente alquilante	Inflamación ocular y de vías aéreas superiores, lesión de vías aéreas inferiores y parenquimatosa en caso de exposición masiva	1–10
α-Clorobenzonitrilo	Agente de control de masas, "gas lacrimógeno"	Sus cualidades irritativas se utilizan para incapacitar	Inflamación ocular y de vías aéreas superiores, lesión de vías aéreas inferiores en caso de exposición masiva	
Eteres clorometílicos	Disolventes, utilizados en la fabricación de otros compuestos orgánicos		Irritación de vías aéreas superiores e inferiores, también cancerígeno del tracto respiratorio	
Cloropicrina	Fabricación de sustancias químicas, componente de fumigantes	Antiguo gas de la I Guerra Mundial	Inflamación de vías aéreas superiores e inferiores	15
Acido crómico (Cr(IV))	Soldadura, chapado	Irritante hidrosoluble, sensibilizante alérgico	Inflamación y ulceración nasales, rinitis, neumonitis en caso de exposición masiva	
Cobalto	Aleaciones de alta temperatura, imanes permanentes, herramientas de metales pesados (con carburo de tungsteno)	Irritante inespecífico, también sensibilizante alérgico	Broncoespasmo agudo y/o neumonitis; la exposición crónica puede provocar fibrosis pulmonar	

Continúa en la página siguiente.

Tabla 10.3 • Resumen de los irritantes respiratorios.

Continuación.

Sustancia química	Fuentes de exposición	Propiedades importantes	Lesiones producidas	Nivel peligroso de exposición por debajo de 15 minutos (PPM)
Formaldehído	Fabricación de aislamientos de espuma, madera en capas, textiles, papel, fertilizantes, resinas; agentes de embalsamamiento; productos de combustión	Muy hidrosoluble, rápidamente metabolizado; actúa principalmente vía estimulación de nervios sensitivos; se ha comunicado sensibilización	Irritación ocular y de vías aéreas superiores; broncoespasmo en caso de exposición intensa; dermatitis de contacto en personas sensibilizadas	3
Acido clorhídrico	Refinado de metales, fabricación de caucho, fabricación de compuestos orgánicos, materiales de fotografía	Muy hidrosoluble	Inflamación de vías aéreas superiores, inflamación de vías aéreas inferiores sólo en caso de exposición masiva	100
Acido fluorhídrico	Catalizador químico, pesticidas, blanqueado, soldadura, aguafuertes	Muy hidrosoluble, oxidante potente y rápido, reduce el calcio sérico en caso de exposición masiva	Inflamación ocular y de vías aéreas superiores, traqueobronquitis y neumonitis en caso de exposición masiva	20
Isocianatos	Producción de poliuretano; pinturas; herbicidas y productos insecticidas; laminación, muebles, esmaltación, trabajo con resina	Compuestos orgánicos de bajo peso molecular, irritantes, provocan sensibilización en personas susceptibles	Irritación ocular y de vías aéreas superiores e inferiores; asma, neumonitis por hipersensibilidad en personas sensibilizadas	0,1
Hidruro de litio	Aleaciones, cerámicas, electrónica, catalizadores químicos	Baja solubilidad, muy reactivo	Neumonitis, edema pulmonar no cardiogénico	
Mercurio	Electrólisis, extracción de minerales y amalgamas, fabricación de productos de electrónica	Sin síntomas respiratorios con bajos niveles, exposición crónica	Inflamación ocular y del tracto respiratorio, neumonitis, efectos sistémicos, sobre el SNC y el riñón	1,1 mg/m ³
Níquel carbonilo	Refinado de níquel, electrochapado, reactivos químicos	Toxina potente	Irritación respiratoria inferior, neumonitis, efectos tóxicos sistémicos diferidos	8 µg/m ³
Dióxido de nitrógeno	Silos después del almacenaje de nuevo grano, fabricación de fertilizante, soldadura por arco, productos de combustión	Baja hidrosolubilidad, gas pardo a elevada concentración	Inflamación ocular y de vías aéreas superiores, edema pulmonar no cardiogénico, bronquiolitis de comienzo retardado	50
Mostazas nitrogenadas; mostazas de azufre	Gases del ejército	Provoca lesiones graves, propiedades vesicantes	Inflamación ocular y de vías aéreas superiores e inferiores, neumonitis	20mg/m ³ (N) 1 mg/m ³ (S)
Tetraóxido de osmio	Refinado de cobre, aleación con iridio, catalizador para la síntesis de esteroides y formación de amoniaco	El osmio metálico es inerte, el tatraóxido se forma al calentarse en aire	Grave irritación ocular y de vías aéreas superiores; lesión renal transitoria	1 mg/m ³
Ozono	Soldadura por arco, máquinas copadoras, blanqueado de papel	Gas de olor dulce, hidrosolubilidad moderada	Inflamación de vías aéreas superiores e inferiores; asmáticos más susceptibles	1
Fosgeno	Fabricación de pesticidas y de otras sustancias químicas, soldadura por arco, eliminación de pintura	Escasa hidrosolubilidad, no irrita las vías aéreas a bajas dosis	Inflamación de vías aéreas superiores y neumonitis; edema pulmonar diferido a bajas dosis	2
Sulfuros fosfóricos	Producción de insecticidas, compuestos de ignición, cerillas		Inflamación ocular y de las vías aéreas superiores	
Cloruros fosfóricos	Fabricación de compuestos orgánicos clorados, tintes, aditivos de gasolina	Forma ácido fosfórico y ácido clorhídrico en contacto con las mucosas	Inflamación ocular y de vías aéreas superiores	10 mg/m ³
Dióxido de selenio	Fundición de cobre o níquel, calentamiento de aleaciones de selenio	Potente vesicante, forma ácido selenioso (H ₂ SeO ₃) sobre las mucosas	Inflamación ocular y de vías aéreas superiores, edema pulmonar en caso de exposición masiva	
Seleniuro de hidrógeno	Refinado de cobre, producción de ácido sulfúrico	Hidrosoluble; la exposición a compuestos de selenio produce aliento con olor a ajo	Inflamación ocular y de vías aéreas superiores, edema pulmonar retardado	
Estireno	Fabricación de poliestireno y resinas, polímeros	Muy irritante	Inflamación ocular y de vías aéreas superiores e inferiores, deficiencias neurológicas	600
Dióxido de azufre	Refinado de petróleo, trituradoras de papel, plantas de refrigeración, fabricación de sulfito sódico	Gas muy hidrosoluble	Inflamación de vías aéreas superiores, broncoconstricción, neumonitis en caso de exposición masiva	100

Continúa en la página siguiente.

Tabla 10.3 • Resumen de los irritantes respiratorios.

Continuación.

Sustancia química	Fuentes de exposición	Propiedades importantes	Lesiones producidas	Nivel peligroso de exposición por debajo de 15 minutos (PPM)
Tetracloruro de titanio	Tintes, pigmentos, publicidad	Los iones cloro forman HCl en la mucosa	Lesión de vías aéreas superiores	
Hexafluoruro de uranio	Limpiadores de revestimientos de metal, selladores de suelo, pintura por pulverización	Toxicidad probable de los iones cloro	Lesión de vías aéreas superiores e inferiores, broncospasmo, neumonitis	
Pentaóxido de vanadio	Tanques de aceite limpiador, metalurgia		Síntomas oculares y de vías aéreas superior e inferior	70
Cloruro de zinc	Granadas de humo, artillería	Más grave que la exposición a óxido de zinc	Irritación de vías aéreas superiores e inferiores, fiebre, neumonitis de comienzo retardado	200
Tetracloruro de circonio	Pigmentos, catalizadores	Toxicidad por iones cloro	Irritación de vías aéreas superiores e inferiores, neumonitis	

Adaptado de Sheppard 1988; Graham 1994; Rom 1992; Blanc y Schwartz 1994; Nemery 1990; Skornik 1988.

Las exposiciones crónicas de bajo nivel a los irritantes pueden provocar síntomas persistentes oculares y de las vías aéreas superiores (Korn, Dockery y Speizer 1987), pero no se ha documentado de forma concluyente un deterioro de la función pulmonar. Los estudios sobre los efectos de los irritantes crónicos de bajo nivel sobre la vía aérea se ven dificultados por la falta de un seguimiento a largo plazo, por el factor de confusión que entraña el consumo de tabaco, por el "efecto del trabajador sano" y por el mínimo o nulo efecto clínico (Brooks y Kalica 1987).

Una vez que el paciente se ha recuperado de la lesión inicial es necesario un seguimiento médico regular del mismo. Obviamente, debe hacerse todo lo posible por investigar el lugar de trabajo y evaluar las precauciones respiratorias, la ventilación y la contención de los irritantes responsables.

Sustancias químicas tóxicas

Cuando la exposición es lo suficientemente elevada, la mayor parte de los irritantes respiratorios son tóxicos para el pulmón, aunque hay muchas sustancias químicas que causan lesiones importantes del parénquima pulmonar a pesar de tener propiedades irritantes leves o moderadas. Estos compuestos ejercen sus efectos a través de los mecanismos que se revisan en la Tabla 10.3 y que se han descrito anteriormente. Las toxinas pulmonares tienden a ser menos hidrosolubles que los irritantes de las vías respiratorias superiores. En la Tabla 10.5 se relacionan ejemplos de toxinas pulmonares y de sus fuentes de exposición.

Un grupo de toxinas inhalables recibe el nombre de *asfixiantes*. Cuando están presentes a elevadas concentraciones, los asfixiantes dióxido de carbono, metano y nitrógeno desplazan al oxígeno y de hecho sofocan a la víctima. El cianuro de

Tabla 10.4 • Mecanismos de lesión pulmonar por sustancias inhaladas.

Mecanismo de lesión	Compuestos de ejemplo	Lesión que se produce
Oxidación	Ozono, dióxido de nitrógeno, dióxido de azufre, cloro, óxidos	Lesión en placas del epitelio de las vías aéreas, con aumento de la permeabilidad y exposición de las terminaciones de las fibras nerviosas; pérdida de cilios de las células ciliadas; necrosis de neumocitos de tipo I; formación de radicales libres y unión subsiguiente a proteínas y peroxidación lipídica
Formación de ácidos	Dióxido de azufre, cloro, haluros	El gas se disuelve en el agua para formar ácido que lesiona las células epiteliales mediante oxidación; acción principalmente en las vías aéreas superiores
Formación de álcalis	Amoniaco, óxido de calcio, hidróxidos	El gas se disuelve en agua para formar una solución alcalina que puede causar licuefacción tisular; lesión predominante de las vías aéreas superiores, vías aéreas inferiores en las exposiciones intensas
Unión a proteínas	Formaldehído	Las reacciones con aminoácidos dan lugar a intermediarios tóxicos con lesión de la capa de células epiteliales
Estimulación nerviosa aferente	Amoniaco, formaldehído	La estimulación directa de las terminaciones nerviosas produce síntomas
Antigenicidad	Platino, anhídridos ácidos	Las moléculas de bajo peso molecular actúan como haptenos en personas sensibilizadas
Estimulación de la respuesta inflamatoria del huésped	Oxidos de cobre y zinc, lipoproteínas	Estimulación de citoxinas y de mediadores de la inflamación sin lesión celular directa evidente
Formación de radicales libres	Paracuat	Promoción de la formación o del retraso de la depuración de radicales superóxido, que conduce a peroxidación de lípidos y lesión oxidativa
Depuración diferida de partículas	Toda inhalación prolongada de polvo mineral	Sobrecarga con partículas de los mecanismos de depuración mucociliar y de macrófagos alveolares, que conduce a una respuesta inflamatoria inespecífica

Tabla 10.5 • Compuestos con capacidad de toxicidad pulmonar después de una exposición leve o moderada.

Compuesto	Fuentes de exposición	Toxicidad
Acroleína	Plásticos, textiles, fabricación de productos farmacéuticos, productos de combustión	Lesión difusa de las vías aéreas y el parénquima
Tricloruro de antimonio; pentacloruro de antimonio	Aleaciones, catalizadores orgánicos	Neumonitis, edema pulmonar no cardiogénico
Cadmio	Aleaciones con zinc y plomo, electrochapado, acumuladores, insecticidas	Traqueobronquitis, edema pulmonar (a menudo de comienzo diferido 24–48 horas), lesión renal: proteinuria tubular
Cloropicrina	Fabricación de sustancias químicas, componentes de fumigantes	Inflamación de vías aéreas superiores e inferiores
Cloro	Blanqueo, formación de compuestos clorados, limpiadores para el hogar	Inflamación de las vías aéreas superiores e inferiores, neumonitis y edema pulmonar no cardiogénico
Sulfuro de hidrógeno	Pozos de gas natural, minas, estiércol	Irritación ocular y de vías aéreas superior e inferior, edema pulmonar diferido, asfixia por hipoxia tisular sistémica
Hidruro de litio	Aleaciones, cerámicas, electrónica, catalizadores químicos	Neumonitis, edema pulmonar no cardiogénico
Isocianato de metilo	Síntesis de pesticidas	Irritación del tracto respiratorio superior e inferior, edema pulmonar
Mercurio	Electrólisis, extracción de minerales y amalgama, fabricación de productos de electrónica	Inflamación ocular y del tracto respiratorio, neumonitis, efectos sistémicos y sobre el SNC y el riñón
Níquel carbonilo	Refinado del níquel, electrochapado, reactivos químicos	Irritación respiratoria inferior, neumonitis, efectos tóxicos sistémicos diferidos o retardados
Dióxido de nitrógeno	Silos después del almacenaje de nuevo grano, fabricación de fertilizante, soldadura por arco; productos de combustión	Inflamación ocular y de vías aéreas superiores, edema pulmonar no cardiogénico, bronquiolitis de comienzo retardado
Mostazas nitrogenadas, mostazas de azufre	Agentes del ejército, vesicantes	Inflamación ocular y del tracto respiratorio, neumonitis
Paracuat	Herbicidas (ingerido)	Lesión selectiva de los neumocitos tipo II que conduce a SDRVA (síndrome de disfunción reactiva de la vía aérea), fibrosis pulmonar, insuficiencia renal, irritación GI
Fosgeno	Fabricación de pesticidas y de otras sustancias químicas, soldadura por arco, eliminación de pintura	Inflamación de las vías aéreas superiores y neumonitis; edema pulmonar retardado a bajas dosis
Cloruro de zinc	Granadas de humo, artillería	Irritación de vías aéreas superiores e inferiores, fiebre, neumonitis de comienzo retardado

hidrógeno, el monóxido de carbono y el sulfuro de hidrógeno actúan inhibiendo la respiración celular a pesar de que el aporte de oxígeno a los pulmones sea suficiente. Las toxinas inhaladas no asfixiantes lesionan órganos diana provocando una amplia variedad de problemas de salud y son responsables de mortalidad.

El tratamiento médico de las toxinas pulmonares inhaladas es similar al de los irritantes respiratorios. Estas toxinas a menudo no provocan su efecto clínico máximo hasta transcurridas varias horas de la exposición; en los compuestos capaces de provocar edema pulmonar diferido puede estar indicada la monitorización nocturna. Dado que el tratamiento de las toxinas sistémicas excede los objetivos de este capítulo, se remite al lector a las descripciones de las toxinas individuales recogidas en otras partes de esta *Enciclopedia* y en otros textos sobre este tema (Goldfrank y cols. 1990; Ellenhorn y Barceloux 1988).

Fiebres por inhalación

Ciertas exposiciones por inhalación que tienen lugar en diferentes entornos profesionales pueden conducir a enfermedades debilitantes pseudogripales de unas horas de duración. Tales trastornos se denominan colectivamente fiebres por inhalación. A pesar de la gravedad de los síntomas, la toxicidad parece ser autolimitada en la mayoría de los casos, y hay pocos datos que sugieran la existencia de secuelas a largo plazo. La exposición masiva a

compuestos desencadenantes es capaz de causar una reacción más grave con neumonitis y edema de pulmón; estos casos infrecuentes se consideran más complicados que la simple fiebre por inhalación.

Las fiebres por inhalación tienen en común la característica de la inespecificidad: el síndrome puede aparecer en prácticamente cualquier persona, dada una exposición suficiente al agente desencadenante. No es necesaria la sensibilización, como tampoco lo es la exposición previa. Algunos de estos síndromes muestran el fenómeno de la tolerancia; es decir, con la exposición regular repetida los síntomas no aparecen. Se cree que este efecto está relacionado con un aumento de la actividad de los mecanismos de aclaramiento, aunque no se ha estudiado lo suficiente.

Síndrome del polvo orgánico tóxico

El término *síndrome del polvo orgánico tóxico* (SPOT) es un concepto amplio que hace referencia a los síntomas pseudogripales autolimitados que aparecen tras una exposición importante a polvos orgánicos. Este síndrome engloba una amplia gama de enfermedades febriles agudas cuyos nombres derivan de las tareas específicas que conducen a la exposición al polvo. Los síntomas aparecen exclusivamente tras la exposición masiva a un polvo orgánico, y la mayoría de los individuos expuestos desarrollará el síndrome.

El síndrome del polvo orgánico tóxico recibió anteriormente el nombre de *micotoxicosis pulmonar*, debido a la supuesta acción etiológica de las esporas de mohos y *actinomicetos*. En algunos pacientes es posible cultivar especies de *Aspergillus*, *Penicillium*, y *actinomicetos* mesófilos y termófilos (Emmanuel, Marx y Ault 1975; Emmanuel, Marx y Ault 1989). Más recientemente, se ha propuesto que las endotoxinas bacterianas desempeñan un papel al menos tan importante. Se ha provocado experimentalmente el síndrome mediante la inhalación de la endotoxina derivada de *Enterobacter agglomerans*, un componente principal del polvo orgánico (Rylander, Bake y Fischer 1989). Se han determinado los niveles de endotoxina en el medio ambiente de las granjas, y los niveles oscilaron entre 0,01 a 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. En muchas muestras el nivel fue superior al 0,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, que es el nivel al que se sabe aparecen efectos clínicos (May, Stallones y Darrow 1989). Se especula acerca de la posibilidad de que las citoquinas, como la IL-1, puedan mediar en los efectos sistémicos, a la vista de lo que ya se conoce sobre la liberación de IL-1 de los macrófagos alveolares en presencia de endotoxinas (Richerson 1990). No es probable que participe un mecanismo alérgico, puesto que no se requiere la sensibilización previa y dado que es necesaria una exposición elevada al polvo.

Desde el punto de vista clínico el paciente suele presentar síntomas entre 2 y 8 horas después de la exposición a grano, heno, lino, cáñamo o astillas de madera (todos ellos habitualmente mohosos), o tras la manipulación de cerdos (Do Pico 1992). Los síntomas a menudo comienzan con irritación ocular y de mucosas asociada a tos seca, que evolucionan a fiebre, malestar, opresión torácica, mialgias y cefalea. El paciente tiene aspecto de enfermo, pero por lo demás la exploración física es normal. Con frecuencia hay leucocitosis, que puede llegar hasta los 25.000 leucocitos/ mm^3 . La radiografía de tórax casi siempre es normal. La espirometría puede poner de manifiesto un defecto obstructivo moderado. En los casos en que se realizó fibrobroncoscopia y se realizaron lavados bronquiales se encontró una elevación de los leucocitos en el líquido de lavado. El porcentaje de neutrófilos era significativamente superior al normal (Emmanuel, Marx y Ault 1989; Lecours, Laviolette y Cormier 1986). La broncoscopia realizada 1 a 4 semanas después del acontecimiento muestra una celularidad elevada persistente, de predominio linfocitario.

En función de la naturaleza de la exposición, el diagnóstico diferencial puede incluir la exposición a gases tóxicos (como dióxido de nitrógeno o amoníaco), en particular si el episodio tuvo lugar en un silo. Debe considerarse la neumonitis por hipersensibilidad, en particular si hay anomalías significativas en la radiografía de tórax o en las pruebas de función pulmonar. Es importante diferenciar la neumonitis por hipersensibilidad (NH) del SPOT: la NH requerirá una evitación estricta de la exposición y tiene peor pronóstico, mientras que el SPOT tiene un curso benigno y autolimitado. El SPOT se diferencia también de la NH en que ocurre con mayor frecuencia, requiere niveles más elevados de exposición al polvo, no provoca la liberación de anticuerpos precipitantes del suero y no origina (inicialmente) la alveolitis linfocitaria que es característica de la NH.

El tratamiento consiste en la administración de antipiréticos. No se ha aconsejado el empleo de esteroides, dada la naturaleza autolimitada de esta enfermedad. Se debe instruir a los pacientes acerca de la necesidad de evitar la exposición masiva. El efecto a largo plazo de los cuadros repetidos se cree que es insignificante. No obstante, este aspecto no se ha estudiado de forma suficiente.

Fiebre por vapores de metal

La fiebre por vapores de metal (FVM) es otra enfermedad seudogripal autolimitada que se desarrolla tras una exposición por

inhalación, en este caso a vapores de metal. Este síndrome se produce con mayor frecuencia tras la inhalación de óxido de zinc, como sucede en las fundiciones de latón, y en el fundido o soldadura de metal galvanizado. Los óxidos de cobre y hierro también provocan FVM, y en ocasiones se han visto implicados los vapores de aluminio, arsénico, cadmio, mercurio, cobalto, cromo, plata, manganeso, selenio y estaño (Rose 1992). Los trabajadores desarrollan taquifilaxia; es decir, los síntomas sólo aparecen cuando la exposición tiene lugar después de varios días en ausencia de la misma, no en situación de exposiciones regulares repetidas. La Occupational Safety and Health Administration (OSHA) ha establecido un TLV de ocho horas de 5 mg/m^3 para el óxido de zinc, pero se han provocado síntomas de forma experimental tras una exposición de dos horas a esta concentración (Gordon y cols. 1992).

La patogenia de la FVM sigue sin conocerse con exactitud. El inicio reproducible de los síntomas con independencia del sujeto expuesto es un argumento en contra de una sensibilización inmunitaria o alérgica específica. La falta de síntomas asociados a la liberación de histamina (rubor, prurito, sibilancias, habones) también va en contra de la probabilidad de que participe un mecanismo alérgico. Paul Blanc y colaboradores han desarrollado un modelo que implica a la liberación de citoquinas (Blanc y cols. 1991; Blanc y cols. 1993). Estos autores midieron los niveles de factor de necrosis tumoral (TNF), y de las interleuquinas IL-1, IL-4, IL-6 e IL-8 en el líquido de lavado de los pulmones de 23 voluntarios que habían sido expuestos de forma experimental a vapores de óxido de zinc (Blanc y cols. 1993). Los voluntarios desarrollaron niveles elevados de TNF en el lavado broncoalveolar (BAL) a las 3 horas de la exposición. Veinte horas después se observaron niveles elevados en el líquido de BAL de IL-8 (un potente atrayente de neutrófilos) y una marcada alveolitis neutrófila. Se ha comprobado que los monocitos de cultivos expuestos al zinc liberan TNF, una citoquina capaz de causar fiebre y de estimular a las células inmunitarias (Scuderi 1990). En concordancia, la presencia de niveles aumentados de TNF en el pulmón es responsable de la aparición de los síntomas observados en la FVM. Se sabe que el TNF estimula la liberación de IL-6 y de IL-8, en un período de tiempo que se correlacionaba con los niveles máximos de citoquinas en el líquido de BAL de estos voluntarios. El reclutamiento de estas citoquinas puede ser responsable de la alveolitis neutrófila resultante y de los síntomas seudogripales que caracterizan la FVM. El por qué la alveolitis remite con tal rapidez sigue siendo un misterio.

Los síntomas comienzan entre 3 y 10 horas después de la exposición. Inicialmente puede haber un sabor metálico dulce en la boca, asociado a tos seca y disnea progresivas. A menudo el trabajador desarrolla fiebre y escalofríos y se siente enfermo. La exploración física no presenta por lo demás ningún dato destacable. La evaluación de laboratorio muestra la existencia de leucocitosis; la radiografía de tórax es normal. Los estudios de función pulmonar pueden mostrar una leve reducción del FEF₂₅₋₇₅ y de los niveles de DLCO (Nemery 1990; Rose 1992).

Con una buena historia el diagnóstico se establece fácilmente y puede tratarse de forma sintomática al trabajador con antipiréticos. Los síntomas y las anomalías clínicas se resuelven en 24 a 48 horas. Si no es así debe considerarse la posibilidad de que los síntomas tengan una etiología vírica o bacteriana. En casos de exposición extrema, o de exposición relacionada con contaminación por toxinas como el cloruro de zinc, cadmio o mercurio, la FVM puede ser el presagio de una neumonitis química clínica que evolucionará a lo largo de los 2 días siguientes (Blount 1990). Tales casos pueden mostrar infiltrados difusos en la radiografía de tórax y signos de edema pulmonar e insuficiencia respiratoria. Aunque esta posibilidad debe

considerarse en la evaluación inicial de un paciente expuesto, este curso fulminante es poco frecuente y no es característico de la FVM no complicada.

La FVM no requiere una sensibilidad especial del sujeto afectado a los vapores de metal; más bien indica la existencia de un control ambiental insuficiente. Debe abordarse el problema de la exposición con el fin de evitar la recurrencia de los síntomas. Aunque se considera un síndrome benigno, los efectos a largo plazo de los ataques repetidos de FVM no se ha investigado de forma suficiente.

Fiebre por vapores de polímeros

La fiebre por vapores de polímeros es una enfermedad febril autolimitada similar a la FVM, pero causada por la inhalación de productos derivados de la pirólisis de fluoropolímeros, incluido el politetrafluoroetano. (PTFE; nombres comerciales Teflon, Fluon, Halon). El PTFE es muy utilizado por sus propiedades lubricantes, de estabilidad térmica y de aislamiento eléctrico. Es inocuo a menos que se caliente por encima de 300°C, momento en que comienza a liberar productos de degradación (Shusterman 1993). Esto sucede cuando se sueldan materiales con revestimiento de PTFE, al calentar PTFE con el filo de una herramienta durante el mecanizado a alta velocidad, al manejar máquinas de moldeo o extrusión (Rose 1992) y, rara vez, durante la cirugía endotraqueal con láser (Rom 1992a).

Se descubrió una causa frecuente de fiebre por vapores de polímeros después de un período de investigación clásica de salud pública durante los primeros años del decenio de 1970. (Wegman y Peters 1974; Kuntz y McCord 1974). Los trabajadores de la industria textil estaban desarrollando afecciones febriles autolimitadas con la exposición a formaldehído, amoníaco y fibra de nailon; no estaban expuestos a vapores de fluoropolímeros, pero manipulaban el polímero triturado. Tras comprobar que los niveles de exposición a los restantes agentes etiológicos posibles se encontraban dentro de límites aceptables, se examinó con más detalle el trabajo con el fluoropolímero. Resultó que sólo presentaban síntomas los fumadores que trabajaban con el mismo. Se planteó la hipótesis de que los cigarrillos estaban siendo contaminados con el fluoropolímero presente en las manos del trabajador, y que a continuación el producto sufría combustión en el cigarrillo cuando éste se fumaba, exponiendo al trabajador a vapores tóxicos. Tras prohibir el consumo de cigarrillos en el lugar de trabajo y establecer estrictas normas de lavado de manos no se comunicaron más enfermedades (Wegman y Peters 1974). Desde entonces, se ha descrito este fenómeno después de trabajar con compuestos impermeabilizantes, compuestos para liberación de moldes (Albrecht y Bryant 1987) y después de utilizar ciertos tipos de ceras para esquíes. (Strom y Alexandersen 1990).

Se desconoce la patogenia de la fiebre por vapores de polímeros. Se cree que es similar a la de otras fiebres por inhalación, debido a su presentación similar y a su aparente respuesta inmunitaria inespecífica. No se han llevado a cabo estudios experimentales con seres humanos; sin embargo, tanto las ratas como las aves desarrolla una grave lesión del epitelio alveolar tras la exposición a productos de la pirólisis del PTFE. (Wells, Slocombe y Trapp 1982; Blandford y cols. 1975). No se ha realizado una medición exacta de la función pulmonar ni del los cambios en el líquido de BAL.

Los síntomas aparecen varias horas después de la exposición y, a diferencia de lo que sucede en la FVM, en este caso no se produce tolerancia, o efecto taquifiláctico. A la debilidad y las mialgias siguen fiebre y escalofríos. A menudo hay opresión torácica y tos. La exploración física es por lo demás normal. Con frecuencia existe leucocitosis, y la radiografía de tórax suele

ser normal. Los síntomas se resuelven de forma espontánea en 12 a 48 horas. Ha habido algunos casos de personas que han desarrollado edema pulmonar tras la exposición; en general, los vapores de PTFE se consideran más tóxicos que los vapores de zinc y de cobre en la génesis de la FVM (Shusterman 1993; Brubaker 1977). Se ha descrito una disfunción crónica de las vías aéreas en personas que habían sufrido episodios múltiples de fiebre por vapores de polímeros (Williams, Atkinson y Patchefsky 1974).

El diagnóstico de la fiebre por vapores de polímeros requiere la realización de una historia meticulosa con un elevado nivel de sospecha clínica. Después de averiguar la fuente de los productos de pirólisis del PTFE, se debe hacer todo lo posible por prevenir nuevas exposiciones. El lavado de manos obligatorio y la supresión del consumo de tabaco en el lugar de trabajo han eliminado de forma eficaz los casos relacionados con cigarrillos contaminados. Los trabajadores que han sufrido episodios múltiples de fiebre por vapores de polímeros o un edema pulmonar asociado deben someterse a un seguimiento médico a largo plazo.

ASMA OCUPACIONAL

George Friedman-Jimenez y Edward L. Petsonk

El asma es una enfermedad respiratoria caracterizada por obstrucción de las vías aéreas parcial o totalmente reversible, ya sea de forma espontánea o con tratamiento; inflamación de las vías aéreas; y aumento de la reactividad de las vías aéreas a diversos estímulos (NAEP 1991). El asma ocupacional (AO) es un asma provocada por exposición ambiental en el lugar de trabajo. Se han descrito varios cientos de agentes causantes de AO. La existencia previa de asma o hiperreactividad de las vías aéreas, con síntomas que empeoran con la exposición durante el trabajo a irritantes o a estímulos físicos, suele clasificarse de forma independiente como asma agravada por el trabajo (AAT). Se acepta de forma generalizada que el AO se ha convertido en la enfermedad pulmonar ocupacional más prevalente en los países en desarrollo, aunque los cálculos de sus prevalencia e incidencia reales son bastante variables. Es evidente, sin embargo, que en muchos países el asma de etiología ocupacional es responsable de una carga en su mayor parte no reconocida de enfermedad y discapacidad, con unos elevados costes, tanto económicos como no económicos. Gran parte de esta carga de salud pública y económica puede prevenirse en potencia mediante la identificación y el control o la eliminación de las exposiciones en el lugar de trabajo que causan el asma. Este artículo resume los enfoques actuales destinados a identificar, tratar y prevenir el AO. Diversas publicaciones recientes analizan estos aspectos con mayor profundidad. (Chan-Yeung 1995; Bernstein y cols. 1993).

Alcance del problema

La prevalencia del asma en adultos suele oscilar entre el 3 y el 5 %, dependiendo de la definición de asma y de variaciones geográficas, y puede ser considerablemente más elevada en ciertas poblaciones urbanas de nivel económico bajo. Se ha comunicado que la proporción de casos de asma del adulto en la población general que guarda relación con el ambiente de trabajo oscila entre el 2 y el 23 %, y los cálculos recientes tienden hacia el límite superior. Se han estimado las prevalencias del asma y del AO en pequeñas cohortes y estudios transversales de grupos de alto riesgo ocupacional. En una revisión de 22 estudios seleccionados de lugares de trabajo con exposiciones a sustancias específicas, las prevalencias de asma o de AO, definidas de diferentes

formas, oscilaron entre el 3 y el 54 %, con prevalencias superiores al 15 % en 12 de los estudios (Becklake, en Bernstein y cols. 1993). Este amplio rango refleja variaciones verdaderas de la prevalencia real (debida a diferentes tipos y niveles de exposición). También refleja diferencias en los criterios diagnósticos, y variaciones en la potencia de los sesgos, como el "sesgo del superviviente", que puede deberse a la exclusión de los trabajadores que desarrollaron AO y abandonaron el lugar de trabajo antes de realizarse el estudio. Los cálculos de incidencia en la población oscilan entre 14 por millón de adultos empleados por año en Estados Unidos y 140 por millón de adultos empleados por año en Finlandia (Mereditth y Nordman 1996). El descubrimiento de los casos fue más completo y los métodos de diagnóstico generalmente más rigurosos en Finlandia. La evidencia aportada por estas distintas fuentes coincide en su inferencia de que el AO a menudo se infradiagnostica y/o se infracomunica y constituye un problema de salud pública de un alcance mayor del que generalmente se reconoce.

Causas del asma ocupacional

Se ha comunicado más de 200 agentes (sustancias específicas, profesiones o procesos industriales) causantes de AO, según datos epidemiológicos y/o clínicos. En el AO, la inflamación de las vías aéreas y la broncoconstricción pueden estar causadas por una respuesta inmunitaria a agentes sensibilizantes, por efectos irritantes directos o por otros mecanismos no inmunitarios. Algunos agentes (p. ej., los insecticidas organofosforados) también pueden provocar broncoconstricción por acción farmacológica directa. Se cree que la mayor parte de los agentes descritos inducen una respuesta de sensibilización. Los irritantes respiratorios a menudo empeoran los síntomas en los trabajadores con asma preexistente (es decir, AAT) y, a niveles elevados de exposición, pueden causar una nueva aparición de asma (denominada síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas (SDRVA) o asma inducida por irritantes) (Brooks, Weiss y Bernstein 1985; Alberts y Do Pico 1996).

El AO puede aparecer con o sin un período de latencia. El período de latencia hace referencia al tiempo que transcurre entre la exposición inicial y el desarrollo de síntomas, y es sumamente variable. A menudo es inferior a 2 años, pero en cerca del 20 % de los casos es de 10 o más años. El AO con latencia suele estar causada por sensibilización a uno o más agentes. El SDRVA es un ejemplo de AO sin latencia.

Los agentes sensibilizantes de alto peso molecular (5.000 daltons (Da) o más) a menudo actúan mediante un mecanismo dependiente de IgE. Los agentes sensibilizantes de bajo peso molecular (menos de 5.000 Da), entre los que se incluyen sustancias químicas altamente reactivas como los isocianatos, pueden actuar a través de mecanismos dependientes de IgE o pueden actuar como haptenos, combinándose con proteínas corporales. Una vez que un trabajador se sensibiliza a un agente, la reexposición (a menudo a niveles muy inferiores al que causó la sensibilización) provoca una respuesta inflamatoria de las vías aéreas, con frecuencia asociada a un aumento de la limitación al flujo aéreo y a una hiperactividad bronquial inespecífica (HRB).

En estudios epidemiológicos sobre el AO, las exposiciones en el lugar de trabajo son de forma constante los determinantes más potentes de la prevalencia del asma, y el riesgo de desarrollar AO con latencia tiende a incrementarse con la intensidad estimada de la exposición. En estudios de agentes que actúan mediante un mecanismo dependiente de IgE, la atopía es un determinante importante y el tabaco un determinante algo menos constante de aparición de asma. Ninguno de los dos parece ser un determinante importante en los estudios de agentes que actúan mediante mecanismos independientes de IgE.

Presentación clínica

El espectro de síntomas del AO es similar al del asma no ocupacional: sibilancias, tos, opresión torácica y disnea. En ocasiones los pacientes presentan la variante tusígena o asma nocturna. El AO ocupacional puede ser grave y discapacitante, y se han comunicado casos de muerte a consecuencia de esta enfermedad. El inicio del AO ocurre debido a un entorno de trabajo específico, de forma que la identificación de las exposiciones que tuvieron lugar en el momento de la aparición de los síntomas de asma es crucial para establecer un diagnóstico exacto. En el AAT, las exposiciones en el lugar de trabajo provocan un aumento significativo de la frecuencia y/o de la gravedad de los síntomas del asma preexistente.

Diversas características de la historia clínica pueden indicar la existencia de una etiología ocupacional (Chan-Yeung 1995). Los síntomas con frecuencia empeoran en el trabajo o por la noche después del trabajo, mejoran en los días libres y recidivan al regresar al trabajo. Pueden empeorar de forma progresiva hacia el final de la semana laboral. El paciente puede advertir que ciertas actividades o agentes específicos del lugar del trabajo desencadenan de forma reproducible los síntomas. La irritación ocular y la rinitis relacionadas con el trabajo pueden asociarse a síntomas asmáticos. Estos patrones sintomáticos típicos pueden estar presentes sólo en las fases iniciales del AO. Al principio de la evolución del AO es habitual la resolución parcial o total durante los fines de semana o las vacaciones, pero con las exposiciones repetidas el tiempo necesario para la recuperación puede aumentar a una o dos semanas, o no producirse la recuperación. La mayoría de los pacientes con AO en los que se interrumpen las exposiciones siguen teniendo asma sintomática incluso años después de que terminara la exposición, con deterioro y discapacidad permanentes. La continuación de la exposición se asocia a un mayor empeoramiento del asma. La duración breve de los síntomas y el carácter leve de los mismos en el momento de interrumpir la exposición son factores de buen pronóstico y reducen la probabilidad de que la persona sufra asma permanente.

Se han comunicado diversos patrones sintomáticos temporales característicos en el AO. Las reacciones asmáticas precoces ocurren típicamente poco después (menos de una hora) de comenzar el trabajo o la exposición específica responsable del asma. Las reacciones asmáticas tardías comienzan de 4 a 6 horas después de comenzar la exposición, y pueden durar 24 a 48 horas. Ocurren combinaciones de estos patrones en forma de reacciones asmáticas duales con resolución espontánea de los síntomas entre una reacción precoz y otra tardía, o bien como reacciones asmáticas continuas sin resolución de los síntomas entre las fases. Con excepciones, las reacciones precoces tienden a estar mediadas por IgE y las tardías suelen ser independientes de IgE.

El aumento de la HRB, medido en general mediante provocación con metacolina o histamina, se considera una característica cardinal del asma ocupacional. El curso temporal y el grado de HRB pueden ser de utilidad en el diagnóstico y la monitorización. La HRB puede disminuir a las semanas de interrumpir la exposición, aunque a menudo persiste una HRB anómala durante meses o años después de interrumpir la exposición. En los sujetos con asma ocupacional inducida por irritantes no cabe esperar que la HRB varíe con la exposición y/ los síntomas.

Identificación y diagnóstico

Es importante realizar un diagnóstico exacto de AO, dadas las importantes consecuencias negativas tanto de la infravaloración como de la sobrevaloración diagnóstica. En los pacientes con AO o con riesgo de desarrollarla, la identificación, la detección y el control a tiempo de las exposiciones ocupacionales que causan el

Tabla 10.6 • Definición de caso médico de asma ocupacional del ACCP¹.

Criterios diagnósticos del asma profesional (se requieren los 4, A-D):

- (A) Diagnóstico médico de asma y/o pruebas fisiológicas de hiperreactividad de las vías aéreas
- (B) La exposición profesional precedió el comienzo de los síntomas de asma¹
- (C) Asociación entre los síntomas de asma y el trabajo
- (D) Exposición y/o pruebas fisiológicas de la relación del asma con el ambiente del trabajo (El diagnóstico de AO requiere uno o más de D2-D5, probablemente el AO sólo requiera D1)
 - (1) Exposición en el lugar de trabajo al agente señalado como causante de AP
 - (2) Cambios relacionados con el trabajo en el FEV₁ y/o el PEF
 - (3) Cambios relacionados con el trabajo en las pruebas seriadas de reactividad bronquial inespecífica (p. ej., prueba de provocación con metacolina)
 - (4) Prueba de provocación bronquial específica positiva
 - (5) Comienzo del asma claramente asociado a una exposición sintomática a un irritante inhalado en el lugar de trabajo (generalmente SDRVA)

Criterios diagnósticos de SDRVA (deben cumplirse los 7):

- (1) Ausencia documentada de molestias preexistentes de tipo asmático
- (2) Comienzo de los síntomas después de un único incidente o accidente de exposición
- (3) Exposición a un gas, humo, vapor o polvo con propiedades irritantes presente en concentraciones elevadas
- (4) Comienzo de los síntomas en las 24 horas siguientes a la exposición con persistencia de síntomas durante al menos 3 meses
- (5) Síntomas compatibles con asma: tos, sibilancias, disnea
- (6) Presencia de obstrucción al flujo aéreo en las pruebas de función pulmonar y/o presencia de hiperreactividad bronquial inespecífica (las pruebas deben realizarse poco después de la exposición)
- (7) Se han descartado otras enfermedades pulmonares

Criterios diagnósticos del asma agravada por el trabajo (AAT):

- (1) Cumple los criterios A y C de la definición de caso médico de AO del ACCP
- (2) Asma preexistente o historia de síntomas asmáticos, [con síntomas activos durante el año anterior al comienzo del empleo o de la exposición de interés]
- (3) Aumento claro de los síntomas o de las necesidades de medicación, o documentación de cambios relacionados con el trabajo del PEF_R o del FEV₁ después de comenzar el empleo o la exposición de interés

¹ Una definición de caso que requiera A, C y cualquiera de D1 a D5 puede ser de utilidad en la vigilancia del AP, el AAT y el SDRVA.

Fuente: Chan-Young 1995.

asma aumentan la probabilidad de prevenirla o de obtener una recuperación completa. Esta prevención primaria reduce de forma importante los costes económicos y humanos del asma crónica discapacitante. A la inversa, dado que un diagnóstico de AO puede obligar a un cambio total de profesión, o a costosas actuaciones en el lugar de trabajo, la diferenciación exacta entre el AO y el asma no ocupacional puede prevenir costes sociales y económicos innecesarios tanto a la empresa como a los trabajadores.

Se han propuesto varias definiciones de caso de AO, adecuadas a diferentes circunstancias. Las definiciones que se consideran de utilidad para la exploración selectiva o la vigilancia del trabajador (Hoffman y cols. 1990) pueden no ser del todo aplicables desde el punto de vista clínico o con vistas a una compensación. Un consenso de investigadores ha definido el AO

Tabla 10.7 • Pasos en la evaluación diagnóstica del asma en el lugar de trabajo.

Paso 1	Historia médica y profesional completa y exploración física dirigida.
Paso 2	Evaluación fisiológica para detectar una obstrucción reversible de las vías aéreas y/o hiperreactividad bronquial inespecífica.
Paso 3	Valoración inmunológica.
Valoración de la situación laboral:	
	Trabaja en la actualidad: Proceda primero con el Paso 4.
	No trabaja en la actualidad, ensayo diagnóstico de vuelta al trabajo factible: Paso 5 primero, a continuación Paso 4.
	No trabaja en la actualidad, ensayo diagnóstico de vuelta al trabajo no factible: Paso 6.
Paso 4	Evaluación clínica del asma en el trabajo o ensayo diagnóstico de vuelta al trabajo.
Paso 5	Evaluación clínica del asma alejado del trabajo o ensayo diagnóstico de retirada del trabajo.
Paso 6	Provocación en el lugar de trabajo o pruebas de provocación bronquial específica. Si está disponible para exposiciones causales sospechadas, este paso puede realizarse antes del Paso 4 en cualquier paciente.

Esta pauta pretende ser una guía general para facilitar una evaluación diagnóstica práctica y eficiente. Se recomienda que los médicos que diagnostican y tratan el AO consulten también la literatura clínica actual.

como una "enfermedad caracterizada por una limitación al flujo aéreo y/o hiperreactividad de la vía aérea variables, debida a causas y situaciones atribuibles a un ambiente profesional particular y no a estímulos encontrados fuera del lugar de trabajo" (Bernstein y cols. 1993). Esta definición se ha utilizado como una definición de caso médico, resumida en la Tabla 10.6 (Chan-Young 1995).

La evaluación clínica meticulosa del AO puede llevar un tiempo considerable y ser cara y complicada. Puede requerir la realización de ensayos diagnósticos de retirada y reincorporación al trabajo, y a menudo es necesario que el paciente recoja de forma fiable en una gráfica medidas seriadas del máximo flujo espiratorio (PEF). Algunos componentes de la evaluación clínica (p. ej., pruebas específicas de provocación bronquial o pruebas cuantitativas para la HRB) pueden no ser fácilmente accesibles para muchos médicos. Otros componentes pueden sencillamente ser inalcanzables (p. ej., el paciente ya no trabaja, no se dispone de recursos diagnósticos, las mediciones seriadas del PEF son insuficientes). Es probable que la exactitud diagnóstica aumente si la evaluación clínica es más completa. En cada paciente, las decisiones relativas al alcance de la evaluación médica deberán sopesar los costes de dicha evaluación frente a las consecuencias clínicas, sociales, económicas y de salud pública de realizar un diagnóstico incorrecto o descartar un AO.

Teniendo en cuenta estas dificultades, la Tabla 10.7 presenta un método escalonado para el diagnóstico del AO. Su finalidad es actuar como una guía general que facilite una evaluación diagnóstica exacta, práctica y eficiente, admitiendo que ciertos procedimientos diagnósticos sugeridos en ella pueden no estar disponibles en determinados entornos. El diagnóstico de AO conlleva establecer tanto el diagnóstico de asma como la relación de la misma con exposiciones en el lugar de trabajo. Después de cada paso, y para cada paciente, el médico debe determinar si el nivel de certeza diagnóstica alcanzado es suficiente para apoyar las decisiones necesarias, o si la evaluación

debe continuar hasta el siguiente paso. Si se dispone de las instalaciones y los recursos necesarios, el tiempo y el coste de continuar la evaluación se suelen ver justificados por la importancia de llevar a cabo una determinación exacta de la relación del asma con el trabajo. Se resumirán los aspectos clave de los procedimientos diagnósticos del AO; se encontrarán detalles en varias de las referencias (Chan-Yeung 1995; Bernstein y cols. 1993). Puede considerarse la consulta con un médico experimentado en AO, dado que el proceso diagnóstico puede ser complicado.

El SDRVA, cuando está causado por una exposición ocupacional, suele considerarse como una subclase de AO. Se diagnostica clínicamente, utilizando los criterios de la Tabla 10.6. En los pacientes que han experimentado una lesión respiratoria sustancial por inhalaciones de irritantes de alto nivel se debe realizar una evaluación con el fin de detectar la persistencia de síntomas y la presencia de obstrucción al flujo aéreo poco después del acontecimiento. Si la historia clínica es compatible con un SDRVA, la evaluación posterior debe incluir pruebas cuantitativas de HRB, si no están contraindicadas.

El AAT puede ser frecuente, y causar una importante carga evitable de discapacidad, pero lo publicado en relación con el diagnóstico, tratamiento y pronóstico es escaso. Como se resume en la Tabla 10.6, el AAT se reconoce cuando los síntomas de asma son previos a la exposición causal sospechosa, pero se agravan claramente por el ambiente de trabajo. El empeoramiento en el trabajo puede documentarse, ya sea mediante datos fisiológicos o mediante la evaluación de los registros médicos y la utilización de la medicación. La decisión de diagnosticar de AO o de AAT la enfermedad de un paciente con una historia de asma en remisión que presenta una recidiva de síntomas asmáticos y que por lo demás cumple los criterios de AO es un juicio clínico. Se ha propuesto un año como un período lo suficientemente largo como para que la aparición de síntomas represente probablemente un proceso nuevo provocado por exposición en el lugar de trabajo, aunque todavía no existe consenso al respecto.

Paso 1: Historia médica y ocupacional completas y exploración física dirigida.

La sospecha inicial de una posible AO en situaciones clínica y de lugar de trabajo apropiadas es un elemento clave, dada la importancia de un diagnóstico y una intervención precoces para mejorar el pronóstico. El diagnóstico de AO o de AAT debe

considerarse en todos los pacientes asmáticos que desarrollaron los síntomas siendo trabajadores adultos (especialmente de aparición reciente) o en quienes la gravedad del asma ha aumentado de forma sustancial. También debe considerarse el AO en cualquier otro sujeto que presente síntomas de tipo asmático y que desempeñe un trabajo en el que se encuentre expuesto a agentes causantes de asma, o en aquellos que sospechen que sus síntomas están relacionados con el trabajo.

Se debe pedir a los pacientes con posible AO que proporcionen una historia profesional/medioambiental completa, con una cuidadosa documentación de la naturaleza y la fecha del inicio de los síntomas y del diagnóstico de asma, así como de posibles exposiciones causales en ese momento. Debe evaluarse la compatibilidad de la historia médica con la presentación clínica del AO descrita anteriormente, en particular el patrón temporal de los síntomas en relación con el horario de trabajo y con cambios en las exposiciones profesionales. Debe tomarse nota de las pautas de utilización de las medicaciones para el asma y de sus modificaciones, así como del período de tiempo mínimo fuera del trabajo necesario para obtener una mejoría de los síntomas. Son datos de interés a tener en cuenta las enfermedades respiratorias previas, las alergias/atopia, el hábito de fumar y otras exposiciones a agentes tóxicos, así como una historia familiar de alergia.

La exposición ocupacional y otras exposiciones ambientales a posibles agentes o procesos causantes de asma debe estudiarse a conciencia, con una documentación objetiva de las exposiciones si es posible. Las exposiciones sospechadas deben compararse con una lista exhaustiva de agentes documentados como causantes de AO (Harber, Schenker y Balmes 1996; Chan-Yeung y Malo 1994; Bernstein y cols. 1993; Rom 1992b), aunque la incapacidad para identificar agentes específicos no es infrecuente y la inducción de asma por agentes no descritos previamente también es posible. Algunos ejemplos ilustrativos se muestran en la Tabla 10.8. La historia profesional debe incluir detalles de empleos actuales y pasados de interés, con fechas, cargos desempeñados, tareas y exposiciones, sobre todo en relación con el trabajo actual y con el que desempeñaba el paciente en el momento de iniciarse los síntomas. Otros datos de la historia ambiental deben comprender una revisión de las exposiciones en el hogar o la comunidad que podrían causar asma. Resulta de utilidad comenzar la historia de la exposición de forma abierta, preguntando acerca de categorías amplias de agentes transportados por el aire: polvos (especialmente polvos

Tabla 10.8 • Agentes sensibilizantes que pueden causar asma ocupacional.

Clasificación	Subgrupos	Ejemplos de sustancias	Ejemplos de trabajos e industrias
Antígenos de proteínas de alto peso molecular	Sustancias derivadas de animales	Animales de laboratorio, cangrejo/marisco, ácaros, insectos	Manipuladores de animales, y cultivo y preparación de los alimentos
	Sustancias derivadas de plantas	Polvos de harina y grano, guantes de látex de caucho natural, enzimas bacterianas, polvo de ricino, gomas vegetales	Panaderías, trabajadores de asistencia sanitaria, fabricación de detergente, preparación de alimentos
Bajo peso molecular / sensibilizantes químicos	Plasticadores, pinturas de 2 partes, adhesivos, espumas	Isocianatos, anhídridos ácidos, aminas	Pintura con autopulverización, barnizado, trabajo con madera
	Metales	Sales de platino, cobalto	Refinerías de platino, molienda de metal
	Polvos de madera	Cedro (ácido plicático), roble	Trabajo de serrería, carpintería
	Productos farmacéuticos, medicamentos	Psilio, antibióticos	Fabricación y envasado de productos farmacéuticos
Otras sustancias químicas		Cloramina T, vapores de polivinil cloruro, insecticidas organofosforados	Trabajo de conserjería, envasado de carne

orgánicos de origen animal, vegetal o microbiano), sustancias químicas, productos farmacéuticos y gases o vapores irritantes o visibles. Puede que el paciente identifique agentes específicos, procesos laborales o categorías genéricas de agentes que hayan desencadenado los síntomas. El pedir al paciente que describa paso a paso las actividades y exposiciones relacionadas con la jornada laboral sintomática más reciente puede proporcionar pistas útiles. Los materiales utilizados por compañeros de trabajo, o los liberados en altas concentraciones a partir de un vertido o de otra fuente pueden ser importantes. A menudo se puede obtener información adicional sobre el nombre del producto, los ingredientes y el nombre del fabricante, su dirección y número de teléfono. Es posible identificar agentes específicos llamando al fabricante o a través de diversas otras fuentes, como libros de texto, bases de datos en CD ROM o en centros de control de intoxicaciones. Dado que el AO es causada con frecuencia por niveles bajos de alérgenos transportados por el aire, las inspecciones de higiene industrial en el lugar de trabajo que evalúan de forma cualitativa las exposiciones y las medidas de control a menudo son de mayor utilidad que la medición cuantitativa de los contaminantes atmosféricos.

La historia clínica parece ser más adecuada para excluir que para confirmar el diagnóstico de AO, y una historia abierta realizada por un médico es mejor que un cuestionario cerrado. En un estudio se compararon los resultados de una historia clínica abierta realizada por especialistas en AO con un "patrón oro" de prueba de provocación bronquial específica en 162 pacientes remitidos para evaluación de una posible AO. Los investigadores comunicaron que la sensibilidad de una historia clínica indicativa de AO era del 87 %, la especificidad del 55 %, el valor predictivo positivo del 63 % y el valor predictivo negativo del 83 %. En este grupo de pacientes remitidos, la prevalencia de asma y de AO fue del 80 % y el 46 % respectivamente (Malo y cols. 1991). En otros grupos de pacientes remitidos, los valores predictivos positivos de un cuestionario cerrado oscilaron entre el 8 y el 52 % para diferentes exposiciones en el lugar de trabajo. (Bernstein y cols. 1993). La aplicabilidad de estos resultados a otros entornos debe ser valorada por el médico.

La exploración física en ocasiones resulta de utilidad, y deben anotarse los hallazgos relacionados con el asma (p. ej., sibilancias, pólipos nasales, dermatitis eczematosa), irritación o alergia respiratoria (p. ej., rinitis, conjuntivitis) u otras posibles causas de síntomas.

Paso 2: Evaluación fisiológica para determinar una obstrucción reversible de las vías aéreas y/o hiperreactividad bronquial inespecífica

Si el registro médico contiene suficientes datos fisiológicos que apoyen el diagnóstico de asma (NAEP 1991) es posible prescindir del Paso 2. En caso contrario, debe realizarse una espirometría dirigida por un técnico, a ser posible después de un turno de trabajo en un día en que el paciente esté experimentando síntomas de asma. Si la espirometría pone de manifiesto la existencia de una obstrucción de las vías aéreas que revierte con broncodilatador se confirma el diagnóstico de asma. En los pacientes que no presentan datos claros de obstrucción al flujo aéreo en la espirometría deben realizarse pruebas cuantitativas de HRB utilizando metacolina o histamina, a ser posible el mismo día. Dichas pruebas de HRB en esta situación son un procedimiento crucial por dos motivos. En primer lugar, a menudo son capaces de identificar a los pacientes que presentan un AO leve o en sus primeras fases, que son los que más probabilidades tienen de curarse, pero que se pasarían por alto si las pruebas se detuvieran al obtener una espirometría normal. En segundo lugar, si la HRB es normal en un trabajador que está sometido a exposición continuada en el medio ambiente de trabajo asociada a los

síntomas, en general puede descartarse el AO sin realizar más pruebas. Si es anormal, la evaluación puede continuar a los Pasos 3 o 4, y el grado de HRB puede ser de utilidad para monitorizar al paciente y detectar una mejoría después de realizar un ensayo diagnóstico de retirada del sujeto de la exposición causal sospechada (Paso 5). Si la espirometría revela una limitación significativa del flujo aéreo que no mejora con el broncodilatador por vía inhalatoria, debe considerarse la realización de una reevaluación después de un ensayo de tratamiento más prolongado que incluya la administración de corticoides. (ATS 1995; NAEP 1991).

Paso 3: Valoración inmunológica, si procede

Las pruebas cutáneas o serológicas (p. ej., RAST) permiten demostrar una sensibilización inmunológica a un agente específico del lugar de trabajo. Estas pruebas inmunológicas se han usado para confirmar la relación del asma con un trabajo dado y, en algunos casos, eliminan la necesidad de realizar pruebas específicas de provocación por inhalación. Por ejemplo, entre un conjunto de pacientes expuestos al psillio y con una historia clínica compatible con AO, asma documentada o hiperreactividad de las vías aéreas y evidencias de sensibilización inmunológica al psillio, en cerca del 80 % se confirmó la existencia de AO mediante pruebas específicas de provocación bronquial (Malo y cols. 1990). En la mayoría de los casos, la importancia diagnóstica de las pruebas inmunológicas negativas es menos clara. La sensibilidad diagnóstica de las pruebas inmunológicas depende fundamentalmente de que estén incluidos en las pruebas todos los antígenos causales probables del lugar de trabajo o los complejos hapteno-proteína. Aunque no se ha definido con exactitud la implicación de la sensibilización para un paciente asintomático, el análisis de los resultados agrupados puede ser de utilidad para evaluar los controles ambientales. La utilidad de la evaluación inmunológica es mayor para los agentes para los que existen test estandarizados *in vitro* o reactivos cutáneos para Prick-Test, como sales de platino y detergentes enzimáticos. Por desgracia, la mayoría de los alérgenos profesionales de interés no se encuentran en la actualidad disponibles en el mercado. La utilización de soluciones no comerciales en las pruebas de punción cutánea (Prick-Test) se ha asociado en ocasiones a reacciones graves, entre ellas anafilaxia, por lo que es preciso actuar con precaución.

Si los resultados de los Pasos 1 y 2 son compatibles con AO, debe procederse a realizar una evaluación adicional si es posible. El orden y el alcance de la misma dependen de la disponibilidad de recursos diagnósticos, de la situación laboral del paciente y de la posibilidad de realizar ensayos diagnósticos de retirada y reincorporación al trabajo, según se indica en la Tabla 10.7. Si no es posible realizar una evaluación adicional, el diagnóstico debe basarse en la información disponible en este momento.

Paso 4: Evaluación clínica del asma en el trabajo, o ensayo diagnóstico de reincorporación al trabajo.

Con frecuencia, la prueba fisiológica más asequible de obstrucción de las vías aéreas es la espirometría. Con el fin de mejorar la reproducibilidad, la espirometría debe ser dirigida por un técnico preparado. Por desgracia, la espirometría de un solo día realizada antes y después del turno de trabajo no es sensible ni específica para determinar la obstrucción de las vías aéreas asociada al trabajo. Es probable que si se realizaran espirometrías múltiples cada día durante y después de varios días laborales, la exactitud diagnóstica mejoraría, aunque este aspecto no se ha evaluado adecuadamente todavía.

Debido a las dificultades de la espirometría realizada antes y después del turno de trabajo, la medición seriada del PEF se ha convertido en una importante técnica diagnóstica para el AO. Utilizando un medidor portátil de bajo costo, las mediciones de PEF se registran cada dos horas durante las horas de vigilia. Para

mejorar la sensibilidad, las mediciones deben realizarse durante un periodo en el que el trabajador esté expuesto a los agentes causales sospechados en el trabajo y esté experimentando un patrón de síntomas relacionados con el trabajo. Las mediciones se repiten tres veces cada una de las ocasiones, y se realizan cada día en el trabajo y fuera de él. Deben continuarse durante un mínimo de 16 días consecutivos (p. ej., dos semanas laborales de cinco días y tres fines de semana libres) si el paciente tolera sin riesgos el continuar trabajando. Las mediciones del PEF se registran en un diario junto con anotaciones sobre las horas laborales, los síntomas, el uso de medicaciones broncodilatadoras y las exposiciones importantes. Para facilitar la interpretación, los resultados del diario se deben representar a continuación en un gráfico. Ciertos patrones sugieren AO, pero ninguno es patognomónico, y a menudo es de utilidad la colaboración de un lector experto en la interpretación de los datos. Las ventajas de las pruebas seriadas de PEF son su bajo coste y su razonable correlación con los resultados de las pruebas de provocación bronquial. Las desventajas son el grado importante de colaboración requerido por parte del paciente, la incapacidad para confirmar definitivamente que los datos son exactos, la ausencia de un método de interpretación normalizado y la necesidad de que ciertos trabajadores se ausenten durante 1 ó 2 semanas consecutivas del trabajo para mostrar una mejoría significativa. Los espirómetros electrónicos portátiles diseñados para la automonitorización del paciente, si se dispone de ellos, pueden resolver algunos de los inconvenientes de las pruebas seriadas de PEF.

Las medicaciones contra el asma tienden a reducir el efecto de las exposiciones laborales sobre las mediciones del flujo aéreo. Sin embargo, no es recomendable interrumpir la medicación durante la monitorización del flujo aéreo en el trabajo. Es mejor que el paciente se mantenga con una dosis mínima constante de seguridad de fármacos antiinflamatorios durante todo el proceso diagnóstico, con una estrecha monitorización de los síntomas y de las vías aéreas, anotando en el diario la utilización de broncodilatadores de acción corta.

La no observación de cambios en el PEF relacionados con el trabajo mientras un paciente está trabajando sus horas habituales no excluye el diagnóstico de AO, ya que muchos pacientes necesitan más de un fin de semana de dos días para mostrar una mejoría significativa del PEF. En este caso, debe considerarse la posibilidad de una prueba diagnóstica de retirada del trabajo ampliada (Paso 5). Si el paciente todavía no se ha sometido a pruebas cuantitativas de HRB y no existen contraindicaciones médicas, éste es el momento de realizarlas, inmediatamente después de al menos dos semanas de exposición en el lugar de trabajo.

Paso 5: Evaluación clínica del asma fuera del lugar de trabajo o ensayo diagnóstico de alejamiento prolongado del trabajo.

En este paso se completa el diario de medición seriada diaria del PEF cada 2 horas durante al menos 9 días consecutivos fuera del trabajo (p. ej., 5 días sin acudir al trabajo más los fines de semana previo y siguiente a dichos días). Si este registro, comparado con el diario de medición seriada del PEF en el trabajo, no es suficiente para diagnosticar AO, debe continuarse durante una segunda semana consecutiva fuera del trabajo. Después de 2 o más semanas sin acudir al trabajo, se pueden llevar a cabo las pruebas cuantitativas de HRB, que se compararán con las pruebas de HRB en el trabajo. Si todavía no se han realizado las pruebas seriadas de PEF durante al menos dos semanas en el trabajo, puede llevarse a cabo un ensayo diagnóstico de reincorporación al trabajo (véase Paso 4) después de un asesoramiento detallado y en estrecho contacto con el médico encargado del tratamiento. El Paso 5 tiene a menudo una importancia fundamental para la confirmación o exclusión del diagnóstico de AO,

aunque puede ser el paso más complicado y de mayor coste económico. Si se intenta una retirada del trabajo prolongada, conviene potenciar al máximo el rendimiento diagnóstico y la eficiencia incluyendo pruebas de PEF, FEV₁ y HRB en una sola evaluación completa. Las visitas semanales al médico para asesoramiento y para revisar la gráfica de PEF pueden ayudar a asegurar unos resultados completos y exactos. Si, después de monitorizar al paciente durante al menos dos semanas en el trabajo y dos semanas fuera de él, las evidencias diagnósticas siguen siendo insuficientes, debe considerarse el Paso 6, si es asequible y factible.

Paso 6: Pruebas de provocación bronquial específica o de provocación en el trabajo

Las pruebas de provocación bronquial específica utilizando una cámara de exposición y niveles de exposición normalizados se ha denominado el "patrón oro" del diagnóstico del AO. Las ventajas consisten en la obtención de la confirmación definitiva de AO, con la capacidad de identificar una respuesta asmática a niveles subirritantes de agentes sensibilizantes específicos, que a partir de entonces pueden ser escrupulosamente evitados. De todos los métodos diagnósticos, es el único que permite distinguir de forma fidedigna el asma inducida por un sensibilizante de la provocación por irritantes. Este método ha presentado diversos problemas, como el alto coste económico del procedimiento, la necesidad general de una estrecha observación o de hospitalización durante varios días y la disponibilidad del mismo en muy escasos centros especializados. Pueden producirse falsos negativos si no se dispone de metodología normalizada para todos los agentes sospechosos, si se sospecha de agentes equivocados o si ha transcurrido demasiado tiempo entre la última exposición y la realización de las pruebas. Pueden producirse falsos positivos si se alcanzan inadvertidamente niveles irritantes de exposición. Por estos motivos las pruebas de provocación bronquial específica para el AO siguen siendo un procedimiento de investigación en la mayoría de los lugares.

Las pruebas de provocación en el lugar de trabajo consisten en una espirometría dirigida por un técnico en el lugar de trabajo, realizada a intervalos frecuentes (p. ej., cada hora), antes y durante el curso de la exposición en un día laboral a los agentes o procesos causales sospechados. Puede ser más sensible que las pruebas de provocación bronquial específica, ya que implica exposiciones "de la vida real" pero, dado que la obstrucción de las vías aéreas puede verse desencadenada por irritantes además de por agentes sensibilizantes, la positividad de las pruebas no indica necesariamente sensibilización. También requiere la colaboración de la empresa y mucho tiempo del técnico utilizando un espirómetro portátil. Ambos procedimientos conllevan cierto riesgo de precipitar una grave crisis asmática, por lo que deben realizarse bajo estrecha supervisión de especialistas experimentados en ellos.

Tratamiento y prevención

El tratamiento del AO consiste en intervenciones médicas y preventivas individualizadas para cada paciente, así como medidas de salud pública en lugares de trabajo identificados como de alto riesgo para el AO. El tratamiento médico es similar al utilizado para el asma no ocupacional y se analiza en detalle en otras partes (NAEP 1991). El tratamiento médico aislado rara vez es suficiente para controlar de forma óptima los síntomas, y la intervención preventiva mediante el control o la interrupción de la exposición forma parte integral del tratamiento. Este proceso comienza con un diagnóstico exacto y con la identificación de las exposiciones y situaciones causales. En el AO inducida por sensibilizantes, la reducción de la exposición al sensibilizante no suele conducir a la resolución completa de los síntomas. Las

exposiciones a concentraciones muy bajas del agente pueden provocar episodios asmáticos graves o un empeoramiento progresivo de la enfermedad, por lo que se recomienda la interrupción permanente y completa de la exposición. El envío oportuno del paciente a un programa de rehabilitación laboral y de reconversión profesional puede ser un componente necesario del tratamiento en algunos pacientes. Si no es posible interrumpir por completo la exposición, una alternativa puede ser la reducción sustancial de la exposición, asociada a un estrecho control y tratamiento médicos, aunque la reducción de la exposición no siempre es factible y no se ha comprobado la seguridad a largo plazo de este método. Por poner un ejemplo, sería difícil justificar la toxicidad del tratamiento a largo plazo con corticosteroides sistémicos con el fin de permitir que el paciente continuara en el mismo empleo. En el caso del asma inducida y/o desencadenada por irritantes, la respuesta a la dosis puede ser más previsible, y la reducción de los niveles de exposición a irritantes, asociado a una monitorización médica estrecha, puede ser menos arriesgado y tiene más probabilidades de ser eficaz que en el caso del AO inducida por sensibilizantes. Si el paciente continúa trabajando en condiciones modificadas, el seguimiento debe incluir visitas frecuentes al médico con una revisión del diario de PEF, un acceso bien planificado a los servicios de urgencias y espirometría seriada y/o pruebas de provocación con metacolina, según proceda.

Cuando se sospecha que un determinado lugar de trabajo es de alto riesgo, ya sea debido a la aparición de un caso centinela de AO o por el uso de agentes con capacidad conocida de causar asma, los métodos de salud pública pueden ser de gran utilidad. La identificación precoz y el tratamiento y la prevención eficaces de la discapacidad de los trabajadores con un AO existente, así como la prevención de nuevos casos, son objetivos prioritarios evidentes. Es importante identificar al (los) agente(s) causal(es) específico(s) y los procesos de trabajo específicos. Un método inicial práctico consiste en realizar una investigación del lugar de trabajo con un cuestionario, evaluando los criterios A, B, C y D1 o D5 en la definición de caso de AO. Este método permite identificar sujetos en los que podría estar indicada una evaluación clínica adicional y ayuda a identificar posibles agentes o circunstancias causales. La evaluación de los resultados de grupo puede ayudar a decidir si es necesario continuar investigando el lugar de trabajo o si está indicada la intervención y, en tal caso, proporcionar una guía útil para centrar futuros esfuerzos de prevención de la forma más eficaz y eficiente posible. Sin embargo, la investigación con cuestionario no es suficiente para establecer diagnósticos médicos individuales, ya que los valores predictivos positivos de los cuestionarios del AO no son lo suficientemente elevados. Si se necesita un nivel más alto de certeza diagnóstica se puede considerar también la detección selectiva médica utilizando procedimientos diagnósticos como la espirometría, pruebas cuantitativas de HRB, registro seriado del PEF y pruebas inmunológicas. En lugares de trabajo con problemas conocidos, la vigilancia continuada y los programas de detección selectiva pueden ser de utilidad. Sin embargo, la exclusión diferencial de los trabajadores asintomáticos con historia de atopía u otros factores potenciales de susceptibilidad de lugares de trabajos considerados de alto riesgo conduciría a la retirada de un elevado número de trabajadores para prevenir relativamente pocos casos de AO, y la literatura médica actual no la respalda.

El control o la eliminación de las exposiciones causales y la evitación y el control adecuado de los vertidos o de los episodios de exposiciones de alto nivel pueden llevar a una prevención primaria eficaz de la sensibilización y del AO en los compañeros del caso centinela. La jerarquía habitual de control de la exposición mediante controles de sustitución, ingeniería y

administrativos, junto con el equipo de protección personal, así como la formación de los trabajadores y los directivos, debe ponerse en práctica según proceda. Las empresas proactivas iniciarán o participarán en algunos de estos métodos, pero en caso de que se tomen medidas preventivas insuficientes y los trabajadores sigan encontrándose en situación de alto riesgo, los organismos gubernamentales pueden ser de utilidad.

Menoscabo e incapacidad

Menoscabo médico o disfunción, se define como una anomalía funcional debida a un trastorno médico. *Discapacidad*, hace referencia al efecto total de la deficiencia médica sobre la vida del paciente, y se ve influida por numerosos factores no médicos, como la edad y el estado socioeconómico (ATS 1995).

La valoración del menoscabo médico corresponde al médico y puede incluir un índice de menoscabo calculado, así como otras consideraciones clínicas. El índice de menoscabo se basa en: 1) el grado de limitación al flujo aéreo tras la administración de un broncodilatador, 2) el grado de reversibilidad de la limitación al flujo aéreo con el broncodilatador o el grado de hiperreactividad en las pruebas cuantitativas de HRB, y 3) la medicación mínima necesaria para controlar el asma. El otro componente principal de la valoración del menoscabo médico es el criterio del médico respecto a la capacidad del paciente para trabajar en el lugar de trabajo causante de asma. Por ejemplo, un paciente con AO inducida por un sensibilizante puede presentar un menoscabo médico sumamente específico para el agente al cual se ha sensibilizado. El trabajador que sólo experimenta síntomas cuando se expone a ese agente puede ser capaz de trabajar en otros puestos de trabajo, pero será permanentemente incapaz de trabajar en el puesto específico para el cual tiene mayor formación y experiencia.

En la valoración de la incapacidad debida a asma (incluida el AO) se requiere tener en cuenta el menoscabo médico además de otros factores no médicos que afectan a la capacidad laboral y funcional en la vida diaria. La valoración de la incapacidad la realiza inicialmente el médico, quien debe identificar todos los factores que influyen en el impacto del menoscabo sobre la vida del paciente. Muchos factores, como la profesión, el nivel de educación, la posesión de otras aptitudes de valor comercial, condiciones económicas y otros factores sociales, pueden conducir a niveles variables de incapacidad en individuos con el mismo nivel de menoscabo médico. Los administradores pueden entonces utilizar esta información para determinar la incapacidad de cara a la indemnización.

El menoscabo y la incapacidad se pueden clasificar como temporales o permanentes, dependiendo de la probabilidad de que se produzca una mejora significativa, así como de si se están poniendo en práctica controles de exposición eficaces en el lugar de trabajo. Por ejemplo, se suele considerar que una persona con AO inducida por un sensibilizante presenta un menoscabo permanente y total para cualquier trabajo que conlleve la exposición al agente causal. Si los síntomas se resuelven de forma parcial o completa después de la interrupción de la exposición, tales personas pueden clasificarse con menor o ningún menoscabo para otros trabajos. A menudo esto se considera un menoscabo/incapacidad permanente parcial, aunque la terminología puede variar. Un individuo con asma que se desencadena dependiendo de la dosis de irritantes presentes en el lugar de trabajo se consideraría que tiene un menoscabo temporal mientras estuviera sintomático, menoscabo que sería menor o nulo si se instalaran controles de exposición suficientes y éstos fueran eficaces para reducir o eliminar lo síntomas. Si no se ponen en práctica controles de exposición eficaces, el mismo individuo tendría que ser clasificado en el grupo de los menoscabos permanentes para trabajar en ese

puesto particular, con una recomendación de ser retirado del trabajo por causas médicas. Si es necesario, puede llevarse a cabo una valoración repetida del menoscabo/incapacidad a largo plazo, dos años después de reducida o interrumpida la exposición, cuando sería de esperar que se hubiera estabilizado la mejoría del AO. Si el paciente continúa trabajando, debe realizarse una monitorización médica continuada y la nueva valoración del menoscabo/incapacidad debe repetirse según sea necesario.

Los trabajadores que quedan discapacitados a consecuencia de AO o de AAT pueden ser aptos para recibir una indemnización económica por gastos médicos y/o salarios perdidos. Además de reducir de forma directa el impacto económico de la incapacidad sobre los trabajadores y sus familias, la indemnización puede ser necesaria para proporcionar tratamiento médico adecuado, poner en marcha intervenciones preventivas y obtener una rehabilitación profesional. El conocimiento, por parte del trabajador y de su médico, de determinados aspectos medicolegales puede ser importante para asegurarse de que la evaluación diagnóstica cumple los requerimientos locales y no compromete los derechos del trabajador afectado.

Aunque las discusiones en torno al ahorro de costes a menudo se centran en la insuficiencia de los sistemas de compensación, la reducción genuina de la carga económica y de salud pública impuesta a la sociedad por el AO y el AAT no sólo depende de las mejoras de los sistemas de compensación sino, lo que es más importante, de la eficacia de los sistemas desplegados para identificar, rectificar o prevenir por completo las exposiciones en el lugar de trabajo, que son las responsables de la aparición de nuevos casos de asma.

Conclusiones

El AO se ha convertido en la enfermedad respiratoria de origen ocupacional más prevalente en muchos países. Es más frecuente de lo que generalmente se admite, puede ser grave y discapacitante, y en general se puede prevenir. La identificación precoz y las intervenciones preventivas eficaces pueden reducir de forma sustancial el riesgo de incapacidad permanente y los elevados costes humanos y económicos asociados al asma crónica. Por numerosas razones, el AO merece una atención más extendida entre los médicos, los especialistas en salud y seguridad, los investigadores, los creadores de la política sanitaria, los higienistas industriales y todas las personas y organismos interesados en la prevención de las enfermedades relacionadas con el trabajo.

● ENFERMEDADES CAUSADAS POR POLVOS ORGANICOS

Ragnar Rylander y Richard S. F. Schilling

Polvos orgánicos y enfermedad

Los polvos de origen vegetal, animal y microbiano siempre han formado parte del medio ambiente del ser humano. Cuando los primeros organismos acuáticos se trasladaron a la tierra hace unos 450 millones de años, pronto desarrollaron sistemas de defensa frente a las numerosas sustancias nocivas presentes en el medio ambiente terrestre, la mayoría de origen vegetal. Las exposiciones a este medio ambiente no suelen causar problemas específicos, aunque las plantas contienen diversas sustancias extremadamente tóxicas, en particular las presentes en los mohos o producidas por ellos.

Durante el desarrollo de la civilización, las condiciones climáticas de ciertas partes del mundo hicieron necesario desarrollar determinadas actividades a cubierto. En los países escandinavos

las labores de trillado se llevaban a cabo en el interior de las casas durante el invierno, una práctica mencionada por los cronistas de la antigüedad. La realización de procesos relacionados con polvos en recintos cerrados condujo al desarrollo de enfermedades entre las personas expuestas. Una de las primeras descripciones publicadas de este hecho procede del obispo danés Olaus Magnus (1555, según cita de Rask-Andersen 1988), el cual describió una enfermedad que aquejaba a los trilladores escandinavos en los siguientes términos:

“Al separar el grano de la barcia ha de tenerse cuidado de elegir un momento en el que sople un viento adecuado que se lleve de nuestro lado el polvo del grano, de tal forma que no dañe los órganos vitales de los trilladores. Es un polvo tan fino que de forma casi imperceptible penetra en la boca y se acumula en la garganta. Si esta situación no se resuelve rápidamente bebiendo cerveza fresca, es posible que el trillador nunca vuelva a comer lo que ha trillado o sólo tenga oportunidad de probarlo durante un corto tiempo.”

Con la introducción del procesamiento mecanizado de los materiales orgánicos, el tratamiento de grandes cantidades de materiales en un espacio cerrado y con una ventilación insuficiente condujo a niveles elevados de polvos transportados por el aire. A las descripciones del obispo Olaus Magnus y posteriormente de Ramazzini (1713) siguieron diversos informes sobre enfermedades y polvos orgánicos en el siglo XIX, particularmente entre trabajadores de hilanderías de algodón (Leach 1863; Prausnitz 1936). Posteriormente también se describió la enfermedad pulmonar específica de los granjeros que manipulaban materiales mohosos (Campbell 1932).

Durante los últimos decenios se han publicado un gran número de informes sobre enfermedades que afectaban a personas expuestas a polvos orgánicos. En un primer momento la mayoría se basaba en sujetos que solicitaban asistencia médica. Los nombres de las enfermedades, cuando se publicaban, a menudo estaban relacionados con el medio ambiente particular en el que se identificó por primera vez la enfermedad, lo que dio lugar a un conjunto desconcertante de nombres tales como pulmón del granjero, pulmón del cultivador de setas, pulmón pardo y fiebre por humidificador.

Tabla 10.9 • Ejemplos de fuentes de riesgo de exposición a polvo orgánico.

Agricultura	Industria
Manipulación de grano, heno y otros cultivos	Preparación de la fibra vegetal (algodón, lino, cáñamo, yute, pita)
Preparación de la caña de azúcar	Fermentación
Invernaderos	Preparación de troncos y madera
Silos	Panaderías
Animales	Tratamiento en biotecnología
Edificios de confinamiento de cerdos/ganado lechero	
Gallineros y plantas procesadoras	Edificios
Animales de laboratorio, animales de granja y mascotas	Agua contaminada de los humidificadores
Tratamiento de los desechos	Crecimiento microbiano en estructuras o en conductos de ventilación
Aguas cloacales y sedimentos	
Basura doméstica	
Compostado	

Con el advenimiento de la epidemiología moderna, se han obtenido cifras más fidedignas sobre la incidencia de las enfermedades respiratorias profesionales relacionadas con polvos orgánicos (Rylander, Donham y Peterson 1986; Rylander y Peterson 1990). También se avanzó en la comprensión de los mecanismos anatomopatológicos subyacentes a estas enfermedades, en particular en lo concerniente a la respuesta inflamatoria. (Henson y Murphy 1989). Estos acontecimientos prepararon el terreno para el planteamiento de una concepción más coherente de las enfermedades causadas por polvos orgánicos. (Rylander y Jacobs 1997).

A continuación se describirán los diferentes ambientes de polvos orgánicos en los que se han descrito enfermedades, las entidades morbosas en sí, la clásica enfermedad de la bisinosis y medidas preventivas específicas.

Ambientes

Los polvos orgánicos son partículas transportadas por el aire de origen vegetal, animal o microbiano. En la Tabla 10.9 se relacionan ejemplos de ambientes, procesos de trabajo y agentes que conllevan un riesgo de exposición a polvos orgánicos.

Agentes

Se sabe en la actualidad que los agentes específicos presentes en los polvos son la principal razón por la cual se desarrolla la enfermedad. Los polvos orgánicos contienen numerosísimos agentes con posibles efectos biológicos. Algunos de los principales se encuentran en la Tabla 10.10.

El papel relativo de cada uno de estos agentes, de forma aislada o en combinación con otros, se desconoce en su mayor parte. La mayoría de la información disponible está relacionada con endotoxinas bacterianas presentes en todos los polvos orgánicos.

Las endotoxinas son compuestos de lipopolisacáridos que se fijan a la superficie celular externa de las bacterias gramnegativas. Las endotoxinas tienen una amplia gama de propiedades biológicas. Tras ser inhaladas causan una inflamación aguda (Snella y Rylander 1982; Brigham y Meyrick 1986). La clave de esta reacción es la entrada de neutrófilos (leucocitos) en el pulmón, que se acompaña de activación de otras células y de secreción de mediadores de la inflamación. Después de exposiciones repetidas la inflamación se reduce (adaptación). La reacción se limita a la mucosa de las vías aéreas y no hay afectación extensa del parénquima pulmonar.

Otro agente específico del polvo orgánico es el (1→3)-β-D-glucano. Se trata de un compuesto poliglucosado presente en la estructura de la pared celular de los mohos y de algunas bacterias. Potencia la respuesta inflamatoria causada por las endotoxinas y altera la función de las células inflamatorias, en particular de los macrófagos y las células T (Di Luzio 1985; Fogelmark y cols. 1992).

Tabla 10.10 • Agentes principales en los polvos orgánicos con actividad biológica potencial.

Agentes vegetales	Agentes animales
Taninos	Proteínas
Histamina	Enzimas
Acido plicático	Agentes microbianos
Alcaloides (p. ej., nicotina)	Endotoxinas
Citocalasinas	(1→3)-β-D-glucanos
	Proteasas
	Micotoxinas

Tabla 10.11 • Enfermedades inducidas por polvos orgánicos y sus códigos de la ICD.

Bronquitis y neumonitis (ICD J40)

Neumonitis tóxica (fiebre por inhalación, síndrome del polvo orgánico tóxico)

Inflamación de las vías aéreas (inflamación de la mucosa)

Bronquitis crónica (ICD J42)

Neumonitis por hipersensibilidad (alveolitis alérgica) (ICD J67)

Asma (ICD J45)

Rinitis, conjuntivitis

Otros agentes específicos presentes en los polvos orgánicos son proteínas, taninos, proteasas y otras enzimas, y toxinas procedentes de mohos. Se dispone de muy pocos datos sobre sus concentraciones en los polvos orgánicos. Varios de estos agentes específicos de los polvos orgánicos, como las proteínas y las enzimas, son alérgenos.

Enfermedades

Las enfermedades causadas por polvos orgánicos se muestran en la Tabla 10.11 con los correspondientes números de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) (Rylander y Jacobs 1994).

La ruta primaria de exposición para los polvos orgánicos es la inhalatoria y, por consiguiente, los efectos sobre el pulmón han recibido la mayor parte de la atención, tanto en la investigación como en el trabajo clínico. Sin embargo, cada vez es mayor el número de datos procedentes de estudios epidemiológicos y de informes de casos, así como de informes aislados, que indican que también se producen efectos sistémicos. El mecanismo implicado parece ser una inflamación local en el lugar diana, el pulmón, y la subsiguiente liberación de citocinas, ya sea con efectos sistémicos (Dunn 1992; Michel y cols. 1991) o con un efecto sobre el epitelio intestinal (Axmacher y cols. 1991). Los efectos clínicos no respiratorios consisten en fiebre, dolores articulares, efectos neurosensoriales, problemas cutáneos, enfermedad intestinal, fatiga y cefalea.

Las diferentes entidades morbosas tal y como se describen en la Tabla 10.11 son fáciles de diagnosticar en los casos típicos, y la anatomía patológica subyacente es claramente distinta. Sin embargo, en la vida real un trabajador que padece una enfermedad por exposición a polvo orgánico a menudo presenta una mezcla de diferentes entidades morbosas. Una persona puede tener una inflamación de las vías aéreas durante varios años y de repente desarrollar asma y además presentar síntomas de neumonitis tóxica durante una exposición particularmente elevada. Otra persona puede tener una neumonitis subclínica por hipersensibilidad, con linfocitosis de las vías aéreas, y desarrollar neumonitis tóxica durante una exposición particularmente intensa.

Un buen ejemplo de la mezcla de entidades morbosas que podemos encontrarnos es la bisinosis. Esta enfermedad fue descrita por primera vez en las hilanderías de algodón, pero las entidades morbosas individuales también se encuentran en otros ambientes de polvos orgánicos, A continuación se presenta una descripción general de esta enfermedad.

Bisinosis

La enfermedad

La bisinosis fue descrita por primera vez a principios del siglo XIX, y Prausnitz (1936) elaboró un informe clásico que aborda

aspectos tanto clínicos como experimentales, y en el que describió los síntomas de los trabajadores del algodón de la forma siguiente:

Después de haber trabajado durante años sin problemas apreciables excepto una leve tos, los trabajadores de las hilanderías de algodón advierten un empeoramiento de sus tos, que se vuelve seca y extremadamente irritativa (...) Estos ataques suelen ocurrir los lunes (...), pero gradualmente los síntomas comienzan a extenderse a lo largo de los siguientes días de la semana; con el tiempo deja de haber diferencias y sufren los síntomas de forma continua.

Las primeras investigaciones epidemiológicas se realizaron en Inglaterra en el decenio de 1950 (Schilling y cols. 1955; Schilling 1956). El diagnóstico inicial se basaba en la aparición de una típica opresión torácica el lunes por la mañana, diagnosticado por medio de un cuestionario (Roach y Schilling 1960). Se desarrolló un esquema para graduar la gravedad de la bisinosis en función del tipo y de la periodicidad de los síntomas (Mekky, Roach y Schilling 1967; Schilling y cols. 1955). La duración de la exposición se utilizó como una medida de la dosis y ésta se relacionó con la intensidad de la respuesta. En función de entrevistas clínicas de un gran número de trabajadores, este esquema de gradación se modificó posteriormente con el fin de que reflejara con mayor exactitud los intervalos de tiempo para la reducción del FEV₁ (Berry y cols. 1973).

En un estudio se observó una diferencia en la prevalencia de la bisinosis en las hilanderías que preparaban distintos tipos de algodón (Jones y cols. 1979). Las hilanderías que utilizaban algodón de alta calidad para producir hilos más finos tenían una prevalencia menor de bisinosis que las que producían hilos gruesos y utilizaban algodón de una calidad inferior. De esta forma, además de la intensidad y la duración de la exposición, ambas variables dependientes de la dosis, el tipo de polvo se convertía en una variable importante para valorar la exposición. Más adelante se demostró que las diferencias de respuesta entre los trabajadores expuestos a algodones gruesos y medios dependía no sólo del tipo de algodón, sino también de otras variables que afectan a la exposición, como son: variables de la preparación como la velocidad de cardado, variables ambientales como la humidificación y la ventilación, y variables de la fabricación como los diferentes tratamientos de los hilos. (Berry y cols. 1973).

El siguiente paso para definir la relación entre la exposición al polvo de algodón y la respuesta (ya fueran síntomas o mediciones objetivas de la función pulmonar) fueron los estudios realizados en Estados Unidos, en los que se comparaban los sujetos que trabajaban con algodón 100 % con trabajadores que utilizaban el mismo algodón pero en una mezcla 50:50 con materiales sintéticos y con trabajadores que no estaban expuestos al algodón. (Merchant y cols. 1973). Los trabajadores expuestos al algodón 100 % presentaban la prevalencia más alta de bisinosis, con independencia del consumo de tabaco, uno de los factores de confusión en la exposición al polvo de algodón. Esta relación semicuantitativa entre dosis y respuesta al polvo de algodón se definió aún más en un grupo de trabajadores de la industria textil estratificado por sexo, hábito de fumar, área de trabajo y tipo de hilandería. En cada una de estas categorías se observó una relación entre la concentración de polvo en los rangos inferiores y la prevalencia de bisinosis y/o cambios en el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁).

En investigaciones posteriores, la reducción del FEV₁ a lo largo del turno de trabajo se ha utilizado para valorar los efectos de la exposición, y forma parte también del US Cotton Dust Standard.

Durante mucho tiempo se consideró que la bisinosis era una enfermedad peculiar con una mezcla de síntomas diferentes y sin una anatomía patológica específica conocida. Algunos autores sugirieron que se trataba de un asma profesional (Bouhuys 1976). Una reunión de un grupo de trabajo en 1987 analizó la sintomatología y la anatomía patológica de esta enfermedad. (Rylander y cols. 1987). Se llegó al acuerdo de que la enfermedad comprendía diversas entidades clínicas, generalmente relacionadas con exposición a un polvo orgánico.

La *neumonitis tóxica* puede aparecer la primera vez que un empleado trabaja en la hilandería, particularmente cuando trabaja en las secciones de abertura, aireación y cardado (Trice 1940). Aunque se desarrolla habituación, los síntomas pueden reaparecer más adelante, después de una exposición inusualmente elevada.

La *inflamación de las vías aéreas* es la enfermedad más extendida y presenta diferentes grados, desde una irritación leve de la nariz y las vías aéreas hasta una tos seca asociada a dificultad para respirar. La inflamación provoca constricción de las vías aéreas y una reducción del FEV₁. La reactividad de las vías aéreas está aumentada, según queda determinado con una prueba de provocación con metacolina o histamina. Se ha discutido si la inflamación de las vías aéreas debería aceptarse como una entidad morbosa en sí misma, o si simplemente representa un síntoma. Dado que los hallazgos clínicos de tos intensa con estrechamiento de las vías aéreas puede conducir a una reducción de la capacidad de trabajo, está justificado considerarla como una enfermedad profesional.

La inflamación continuada de las vías aéreas a lo largo de varios años puede convertirse en una *bronquitis crónica*, en particular entre los trabajadores sometidos a una exposición elevada en las secciones de aireación y cardado. El cuadro clínico sería el de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

El *asma profesional* se desarrolla en un pequeño porcentaje de la plantilla, pero habitualmente no se diagnostica en estudios transversales, ya que los trabajadores se ven forzados a abandonar el trabajo a causa de la enfermedad. La *neumonitis por hipersensibilidad* no se ha detectado en ninguno de los estudios epidemiológicos llevados a cabo, ni tampoco ha habido informes de casos relacionándola con la exposición al polvo de algodón. La ausencia de neumonitis por hipersensibilidad puede deberse a la cantidad relativamente baja de mohos presentes en el algodón, ya que el algodón mohoso no es aceptable para su preparación.

El síntoma clásico de la exposición al polvo de algodón es una sensación subjetiva de *opresión torácica*, más frecuente los lunes (Schilling y cols. 1955). Sin embargo, no se trata de una característica exclusiva de la exposición al polvo de algodón, ya que también aparece en personas que trabajan con otros tipos de polvos orgánicos (Donham y cols. 1989). La opresión torácica se desarrolla lentamente a lo largo de varios años, pero también puede ser inducida en personas previamente no expuestas, siempre que el nivel de dosis sea elevado (Haglund y Rylander 1984). La presencia de opresión torácica no se relaciona directamente con un descenso del FEV₁.

Todavía no se ha explicado la anatomía patológica que subyace a la opresión torácica. Se ha sugerido que los síntomas se deben a un aumento de la adhesividad de las plaquetas, que se acumulan en los capilares pulmonares y aumentan la presión de la arteria pulmonar. Es probable que la opresión torácica implique algún tipo de sensibilización celular, ya que son necesarias exposiciones repetidas para que aparezca. Esta hipótesis se ve apoyada por los resultados obtenidos en estudios de monocitos sanguíneos procedentes de trabajadores del algodón (Beijer y cols. 1990). Se encontró una mayor capacidad para producir factor procoagulante, indicativo de sensibilización celular entre

los trabajadores de algodón en comparación con los sujetos de control.

El medio ambiente

Esta enfermedad fue descrita originalmente entre los trabajadores de hilanderías de algodón, lino y cáñamo. En la primera fase del tratamiento del algodón en el interior de las hilanderías —la apertura de los fardos, la aireación y el cardado— más de la mitad de los trabajadores puede presentar síntomas de opresión torácica e inflamación de las vías aéreas. La incidencia disminuye a medida que el algodón es preparado, lo que refleja la sucesiva eliminación del agente causal presente en la fibra. La bisinosis se ha descrito en todos los países en los que se han llevado investigaciones en hilanderías de algodón. Sin embargo, algunos países como Australia tienen cifras de incidencia inusualmente bajas (Gun y cols. 1983).

En la actualidad existen pruebas concluyentes de que las endotoxinas bacterianas son el agente causal de la neumonitis tóxica y de la inflamación de las vías aéreas (Castellan y cols. 1987; Pernis y cols. 1961; Rylander, Haglind y Lundholm 1985; Rylander y Haglind 1986; Herbert y cols. 1992; Sigsgaard y cols. 1992). Se han descrito relaciones dosis-respuesta y se han inducido los síntomas típicos mediante inhalación de la toxina purificada (Rylander y cols. 1989; Michel y cols. 1995). Aunque esto no excluye la posibilidad de que otros agentes pudieran contribuir a la patogenia, las endotoxinas pueden servir como marcadores del riesgo de padecer la enfermedad. Es improbable que las endotoxinas estén relacionadas con el desarrollo de asma profesional, pero podrían actuar como un coadyuvante de alérgenos potenciales en el polvo de algodón.

El caso

El diagnóstico de bisinosis se establece clásicamente utilizando cuestionarios con la pregunta específica "¿Siente opresión torácica, y de ser así, qué día de la semana?". Las personas con opresión torácica el lunes por la mañana se clasifican como bisinóticos de acuerdo con el esquema sugerido por Schilling (1956). Puede realizarse una espirometría y, en función de las diferentes combinaciones de opresión torácica y reducción del FEV₁, se ha desarrollado el esquema diagnóstico ilustrado en la Tabla 10.12.

Tratamiento

El tratamiento de las fases leves de la bisinosis es sintomático, y la mayoría de los trabajadores aprende a vivir con la ligera opresión torácica y la broncoconstricción que experimentan los lunes o cuando limpian maquinaria o desempeñan tareas similares con una exposición mayor de lo normal. En fases más avanzadas de inflamación de las vías aéreas o en casos de opresión torácica habitual varios días por semana, es necesario el traslado a operaciones con una menor exposición al polvo. La presencia de asma profesional requiere fundamentalmente un cambio de trabajo.

Tabla 10.12 • Criterios diagnósticos de bisinosis.

Grado ½.	Opresión torácica el primer día de algunas semanas laborales
Grado 1.	Opresión torácica el primer día de todas las semanas laborales
Grado 2.	Opresión torácica el primer día y otros días de la semana laboral
Grado 3.	Síntomas de Grado 2 acompañados de pruebas de incapacidad permanente en forma de disminución de la tolerancia al esfuerzo y/o de la capacidad ventilatoria

Prevención

La prevención en general se describe con detalle en otras partes de esta *Enciclopedia*. Los principios básicos de la prevención en términos de sustitución del producto, limitación de la exposición, protección del trabajador y detección selectiva de la enfermedad también se aplican a la exposición al polvo de algodón.

Con respecto a los sustitutos de productos, se ha sugerido utilizar algodón con un bajo nivel de contaminación bacteriana. Una prueba inversa de este concepto se encuentra en los informes que datan de 1863, según los cuales, el cambio a algodón sucio provocaba un aumento de la prevalencia entre los trabajadores expuestos (Leach 1863). También existe la posibilidad de cambiar a otras fibras, en particular a fibras sintéticas, aunque esto no siempre es factible desde el punto de vista del producto. En la actualidad no existe ninguna técnica aplicada a la producción destinada a reducir el contenido en endotoxinas de las fibras de algodón.

En cuanto a la reducción del polvo, se han puesto en práctica con éxito programas en Estados Unidos y en otros países (Jacobs 1987). Tales programas son caros y los costes de la eliminación eficaz del polvo pueden ser prohibitivos para los países en desarrollo (Corn 1987).

En lo que respecta al control de la exposición, el nivel de polvo no constituye una medida suficientemente precisa del riesgo de exposición. Dependiendo del grado de contaminación por bacterias gramnegativas y, por tanto, de endotoxinas, un determinado nivel de polvo puede estar o no asociado a un riesgo. Para las endotoxinas no se han establecido directrices oficiales. Se ha sugerido que un nivel de 200 ng/m³ es el umbral para la neumonitis tóxica, 100 a 200 ng/m³ para la constricción aguda de las vías aéreas durante un turno de trabajo y 10 ng/m³ para la inflamación de las vías aéreas (Rylander y Jacobs 1997).

El conocimiento de los factores de riesgo y de las consecuencias de la exposición es importante para la prevención. La base de información se ha expandido rápidamente en los últimos años, pero gran parte de ella todavía no está recogida en los libros de texto ni en otras fuentes de fácil acceso. Otro problema es que los síntomas y los hallazgos en las enfermedades respiratorias inducidas por polvos orgánicos son inespecíficos y aparecen de forma normal en la población, por lo que quizá no sean correctamente diagnosticados en sus primeras fases.

La propagación adecuada de los conocimientos relativos a los efectos del algodón y de otros polvos orgánicos requiere la puesta en marcha de programas de formación apropiados, dirigidos no sólo a los trabajadores con una posible exposición, sino también a las empresas y al personal sanitario, en particular a ingenieros e inspectores de salud en el trabajo. La información debe incluir la identificación de la fuente, los síntomas y la descripción de la enfermedad, así como los métodos de protección. Un trabajador informado será capaz de reconocer más fácilmente síntomas relacionados con el trabajo y de comunicarlos con mayor eficacia a los profesionales sanitarios. En lo relativo a la vigilancia y detección selectiva sanitarias, los cuestionarios son una herramienta principal a utilizar. Se han descrito en la literatura médica diversas versiones de cuestionarios diseñadas específicamente para diagnosticar enfermedades inducidas por polvos orgánicos (Rylander, Peterson y Donham 1990; Schwartz y cols. 1995).

Las pruebas de función pulmonar también son una herramienta útil para la vigilancia y el diagnóstico. Se ha comprobado que las mediciones de la reactividad de la vía aérea son útiles (Rylander y Bergström 1993; Carvalheiro y cols. 1995). Otras herramientas diagnósticas, como las mediciones de los mediadores de la inflamación o de la actividad celular, siguen en fase de investigación.

Tabla 10.13 • Propiedades del berilio y sus compuestos.

	Peso de la fórmula	Densidad	Punto de fusión/ ebullición (°C)	Solubilidad	Descripción
Berilio (Be)	9,01 (a.w.)	1,85	1.298±5/2.970	—	Metal de color gris a plateado
Oxido de berilio (BeO)	25	3,02	2.530±30/—	Soluble en ácidos y álcalis; insoluble en agua	Polvo blanco amorfo
Fluoruro de berilio ¹ (BeF ₂)	47,02	1,99	Se sublima a 800 °C	Rápidamente hidrosoluble; escasamente soluble en alcohol etílico	Sólido higroscópico
Cloruro de berilio ² (BeCl ₂)	79,9	1,90	405/520	Muy hidrosoluble; soluble en alcohol etílico, benceno, éter etílico y disulfuro de carbono	Cristales delicuescentes blancos o amarillentos
Nitrato de berilio ³ (Be(NO ₃) ₂ ·3H ₂ O)	187,08	1,56	60/142	Soluble en agua y en alcohol etílico	Cristales delicuescentes blancos a ligeramente amarillos
Nitruro de berilio ⁴ (Be ₃ N ₂)	55,06	—	2.200±100/—	—	Cristales duros, blancos, refractarios
Hidrato de sulfato de berilio ⁵ (BeSO ₄ ·4H ₂ O)	177,2	1,71	100/—	Hidrosoluble; insoluble en alcohol etílico	Cristales incoloros

¹ El fluoruro de berilio se produce por la descompensación a 900–950 °C del fluoruro de berilio amónico. Su principal uso es la producción de metal de berilio mediante reducción con magnesio. ² El cloruro de berilio se fabrica haciendo pasar cloro sobre una mezcla de óxido de berilio y carbono. ³ El nitrato de berilio se produce por la acción del ácido nítrico sobre el óxido de berilio. Se utiliza como reactivo químico y como endurecedor del manto de gas. ⁴ El nitruro de berilio se prepara calentando polvo de metal de berilio en una atmósfera de nitrógeno sin oxígeno a 700–1.400 °C. Se utiliza en las reacciones de energía atómica, incluida la producción del isótopo de carbono radiactivo carbono-14. ⁵ El hidrato de sulfato de berilio se produce tratando el mineral frito con ácido sulfúrico concentrado. Se utiliza en la producción de berilio metálico por el proceso del sulfato.

● ENFERMEDAD POR BERILIO*

Homayoun Kazeni

La enfermedad por berilio es un proceso sistémico que afecta a múltiples órganos, siendo las manifestaciones pulmonares las más llamativas y frecuentes. Está causada por la exposición al berilio en su forma de aleación o en uno de sus diversos compuestos químicos. La vía de exposición es por inhalación, y la enfermedad puede ser aguda o crónica. La enfermedad aguda es extremadamente rara en la actualidad, y no se ha comunicado ningún caso desde el primer uso industrial generalizado del berilio en el decenio de 1940 tras la implantación de medidas higiénicas industriales para limitar las exposiciones a dosis altas. La enfermedad crónica por berilio continúa produciéndose actualmente.

Berilio, aleaciones y compuestos

El berilio, una sustancia industrial de la que se sospecha que tiene potencial cancerígeno, es notable por su ligereza de peso, su elevada resistencia a la tensión y su resistencia a la corrosión. La Tabla 10.13 resume las propiedades del berilio y sus compuestos.

Fuentes

El berilo (3BeO·Al₂O₃·6SiO₂) es la principal fuente comercial de berilio, el más abundante de los minerales que contienen concentraciones elevadas de óxido de berilio (10 a 13 %). Las fuentes principales de berilo se encuentran en Argentina, Brasil, India, Zimbabue y la República de Sudáfrica. En Estados Unidos, el

*Este artículo se basa parcialmente en un artículo sobre la enfermedad por berilio de H.L. Hardy, L.B. Tepper y R.I. Chamberlin, publicado en la 3ª edición de la Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo.

berilio se encuentra en Colorado, Dakota del Sur, Nuevo Méjico y Utah. Actualmente, se está extrayendo y procesando en Utah bertrandita, un mineral de baja calidad (0,1 a 3 %) que contiene berilio soluble en ácido.

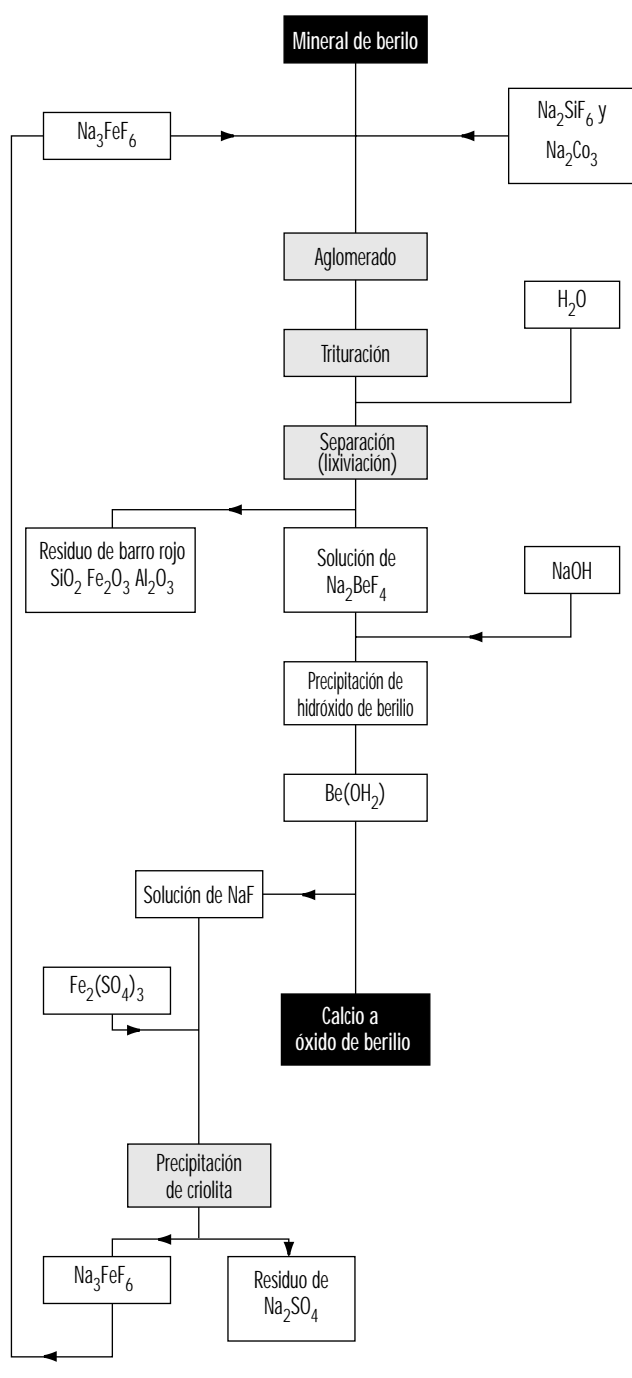
Producción

Los dos métodos más importantes de extracción de berilio del mineral son el proceso de sulfato y el proceso de fluoruro.

En el proceso de sulfato, se funde berilio triturado en un horno de arco a 1.650 °C y se vierte a través de un chorro de agua a alta velocidad para formar un frito. Tras el tratamiento con calor, el frito se deposita en una trituradora de bolas y se mezcla con ácido sulfúrico concentrado para formar un compuesto en suspensión, que se pulveriza en forma de chorro a una trituradora sulfatante rotatoria de calentamiento directo. El berilio, ahora en forma hidrosoluble, se separa del sedimento y se añade hidróxido de amonio al sedimento líquido, que es introducido en un cristalizador donde el alumbre de amonio cristaliza. Se añaden agentes quelantes al líquido para mantener el hierro y el níquel en solución, se añade hidróxido sódico y el berilato sódico formado se hidroliza para precipitar hidróxido de berilio. Este último producto puede convertirse en fluoruro de berilio para la reducción por magnesio a berilio metálico, o a cloruro de berilio para reducción electrolítica.

En el proceso de fluoruro (Figura 10.11), se aglomera una mezcla en bloque de mineral de tierra, silicofluoruro sódico y ceniza de sosa en un horno de crisol/chimenea rotatorio. El material aglomerado se aplasta, tritura y separa. Se añade hidróxido sódico a la solución de fluoruro de berilio obtenida y el precipitado de hidróxido de berilio se filtra en un filtro rotatorio. El berilio metálico se obtiene de igual forma que en el proceso anterior, mediante reducción con magnesio del fluoruro de berilio o por electrolisis del cloruro de berilio.

Figura 10.11 • Producción de óxido de berilio por el proceso de fluoruro.



Usos

El berilio se utiliza en aleaciones con diversos metales, como acero, níquel, magnesio, zinc y aluminio; la aleación más utilizada es la de berilio y cobre —apropiadamente denominada “un bronce”— que presenta una alta resistencia a la tensión y la capacidad de endurecerse por el tratamiento con calor. Los bronces de berilio se utilizan en herramientas que no producen chispas, partes de interruptores eléctricos, resortes de relojes, diafragmas, cuñas, levas y cojinetes.

Uno de los principales usos del metal es como moderador de neutrones térmicos en reactores nucleares y como reflector para reducir el escape de neutrones del núcleo del reactor. A menudo se utiliza una fuente mixta de uranio-berilio como fuente de neutrones. Como lámina, el berilio se utiliza como material de ventana en tubos de rayos x. Su luminosidad, su elevado módulo elástico y su estabilidad al calor hacen de él un material muy atractivo para la industria aeronáutica y aeroespacial.

El óxido de berilio se obtiene calentando nitrato o hidróxido de berilio.

Se utiliza en la fabricación de cerámicas, materiales refractarios y otros compuestos de berilio. Antiguamente se utilizó para la fabricación de fósforo para lámparas fluorescentes, hasta que la incidencia de enfermedad por berilio en la industria motivó el abandono de su uso para este propósito (en 1949 en Estados Unidos).

Peligros

Los procesos en los que interviene el berilio se asocian a riesgo de incendio y riesgo para la salud. El polvo de berilio finamente dividido arde, y el grado de combustibilidad depende del tamaño de las partículas. Se han producido incendios en unidades de filtración de polvo y durante la soldadura de conductos de ventilación en los que había berilio finamente dividido.

El berilio y sus compuestos son sustancias muy tóxicas. El berilio puede afectar a todos los sistemas del organismo, aunque el más afectado es el pulmón. El berilio causa enfermedad sistémica por inhalación y puede distribuirse extensamente por todo el cuerpo tras su absorción en los pulmones. En el tracto gastrointestinal se absorben cantidades pequeñas de berilio. El berilio puede causar irritación cutánea, y su introducción traumática en el tejido subcutáneo puede causar irritación local y formación de granulomas.

Patogenia

El berilio se ha asociado a enfermedad en todas sus formas, excepto la del mineral berilio. La vía de entrada es por inhalación, y en la enfermedad aguda existe un efecto tóxico directo sobre la mucosa nasofaríngea y la de todo el árbol traqueobronquial, causando edema e inflamación. En el pulmón causa una neumonitis química aguda. La principal forma de toxicidad del berilio en el momento actual es la enfermedad crónica por berilio. La vía más importante de enfermedad crónica es un tipo de hipersensibilidad tardía específica del berilio. La entrada de berilio en el sistema a través de los pulmones conduce a la proliferación de linfocitos CD4⁺ específicos, en la que el berilio actúa como antígeno específico, bien solo o bien como hapteno a través de una vía de receptores de la interleucina-2 (IL2). De esta forma, la sensibilidad individual al berilio puede explicarse basándose en la respuesta CD4⁺ individual. La liberación de linfocinas por los linfocitos activados puede causar la formación de un granuloma y el reclutamiento de macrófagos. El berilio puede transportarse a sitios extrapulmonares, donde puede dar lugar a la formación de granulomas. El berilio se libera lentamente desde diferentes sitios y se excreta por los riñones. Esta liberación lenta puede producirse durante un periodo de 20 a 30 años. La cronicidad y la latencia de la enfermedad probablemente puedan explicarse sobre la base del lento fenómeno de metabolismo y liberación. Los mecanismos inmunológicos involucrados en la patogenia de la enfermedad por berilio también permiten métodos específicos de diagnóstico, que se comentarán más adelante.

Histopatología

El principal hallazgo anatomopatológico en la enfermedad por berilio es la formación de granulomas no caseificantes en los pulmones, los ganglios linfáticos y otras localizaciones. Los

estudios histopatológicos pulmonares de pacientes con enfermedad aguda por berilio han mostrado un patrón inespecífico de bronquitis aguda y subaguda y neumonitis. En la enfermedad crónica por berilio, existen varios grados de infiltración linfocítica del intersticio pulmonar y formación de granulomas no caseificantes (Figura 10.12).

Muchos de los granulomas se localizan en áreas peribronquiales. Además, puede haber histiocitos, células plasmáticas y células gigantes con cuerpos de inclusión calcificados. Si sólo se forma un granuloma, el pronóstico a largo plazo es mejor. La histología pulmonar en la enfermedad crónica por berilio es indistinguible de la de la sarcoidosis. También pueden encontrarse granulomas no caseificantes en ganglios linfáticos, hígado, bazo, músculo y piel.

Manifestaciones clínicas

Lesiones cutáneas

Las sales ácidas del berilio causan dermatitis alérgica de contacto. Estas lesiones pueden ser eritematosas, papulosas o papulovesiculares, generalmente son pruriginosas, y se encuentran en las partes expuestas del cuerpo. Habitualmente existe una diferencia de dos semanas entre la primera exposición y la aparición de la dermatitis, excepto en el caso de exposiciones intensas, en las que puede producirse una reacción irritativa inmediata. Este período de retraso se considera el tiempo necesario para desarrollar el estado de hipersensibilidad.

La implantación accidental de metales de berilio o cristales de un compuesto de berilio soluble en una abrasión, una solución de continuidad de la piel o bajo las uñas puede ocasionar la formación de un área indurada con supuración central. También pueden formarse granulomas en estos sitios.

La conjuntivitis y la dermatitis pueden desarrollarse de forma aislada o juntas. En los casos de conjuntivitis, el edema periorbitario puede ser intenso.

Enfermedad aguda

La nasofaringitis por berilio se caracteriza por mucosas tumefactas e hiperémicas, puntos hemorrágicos, fisuras y ulceración. Se ha descrito perforación del tabique nasal. La retirada de la exposición produce la reversión de este proceso inflamatorio en 3 a 6 semanas.

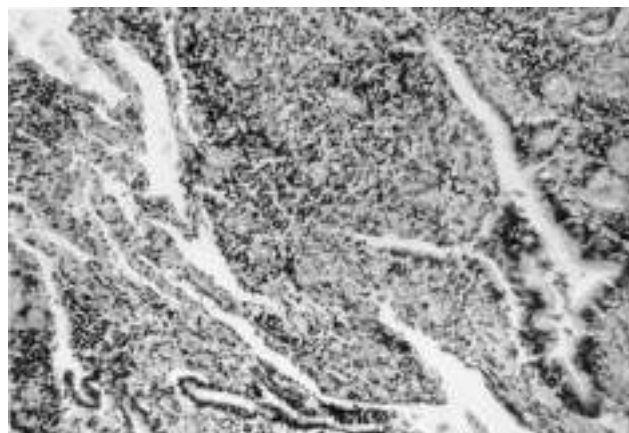
La afectación de la tráquea y del árbol bronquial tras la exposición a niveles más altos de berilio causa tos no productiva, dolor subesternal y disnea moderada. Pueden escucharse roncus y/o estertores, y la radiografía del tórax puede mostrar un aumento de la trama broncovascular. El carácter, la velocidad de aparición y la gravedad de estos signos y síntomas dependen de la calidad y la cantidad de la exposición. Debe esperarse la recuperación en 1 a 4 semanas si el trabajador evita nuevas exposiciones.

El uso de esteroides es bastante útil en el tratamiento de la enfermedad aguda. No se han comunicado nuevos casos de enfermedad aguda al US Beryllium Case Registry en más de 30 años. Este registro, iniciado por Harriet Hardy en 1952, tiene casi 1.000 registros de casos, de los que 212 son agudos. Casi todos ellos se produjeron en la industria de fabricación de lámparas fluorescentes. Cuarenta y cuatro sujetos con enfermedad aguda desarrollaron posteriormente enfermedad crónica.

Enfermedad crónica por berilio

La enfermedad crónica por berilio es una enfermedad granulomatosa pulmonar y sistémica causada por la inhalación de berilio. La latencia de la enfermedad puede oscilar entre 1 y 30 años, pero generalmente se produce 10 a 15 años después de la primera

Figura 10.12 • Tejido pulmonar en un paciente con enfermedad crónica por berilio.



Se observan granulomas e infiltración de células redondeadas.

exposición. Presenta un curso variable, con agudizaciones y remisiones de sus manifestaciones clínicas. Sin embargo, la enfermedad suele ser progresiva. Se han descrito algunos casos con anomalías en la radiografía de tórax pero con un curso clínico estable y ausencia de síntomas importantes.

La disnea de esfuerzo es el síntoma más frecuente de la enfermedad crónica por berilio. Otros síntomas son tos, fatiga, pérdida de peso, dolor torácico y artralgias. Los hallazgos físicos pueden ser completamente normales o consistir en crepitantes bibasales, adenopatías, lesiones cutáneas, hepatoesplenomegalia y acropaquias. Pueden observarse signos de hipertensión pulmonar en casos de enfermedad grave de larga evolución.

Pueden producirse nefrolitiasis e hiperuricemia en algunos pacientes, y se han comunicado algunos casos de aumento de tamaño de las glándulas parótidas y afectación del sistema nervioso central. Las manifestaciones clínicas de enfermedad crónica por berilio son muy similares a las de la sarcoidosis.

Características radiológicas

El patrón radiológico en la enfermedad crónica por berilio es inespecífico y similar al observado en la sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática, tuberculosis, micosis y enfermedad por polvo (Figura 10.13). En las primeras fases de la enfermedad, las radiografías pueden mostrar densidades granulares, nodulares o lineales. Estas anomalías pueden aumentar, disminuir o no variar, con o sin fibrosis. Es frecuente la afectación del lóbulo superior. La adenopatía hilar, observada en aproximadamente una tercera parte de los pacientes, suele ser bilateral y acompañarse de moteado de los campos pulmonares. La ausencia de cambios pulmonares en presencia de adenopatía es una consideración diferencial relativa, pero no absoluta, a favor de la sarcoidosis en oposición a la enfermedad crónica por berilio. Se ha descrito adenopatía hilar unilateral, pero es bastante rara.

El cuadro radiológico no se correlaciona bien con el estado clínico, y no refleja aspectos cualitativos ni cuantitativos particulares de la exposición causal.

Pruebas de función pulmonar

Los datos del Registro de Casos de Berilio muestran que pueden encontrarse 3 patrones de afectación en la enfermedad crónica por berilio. De los 41 pacientes estudiados durante un período promedio de 23 años tras la exposición inicial al berilio, el 20 %

Figura 10.13 • Radiografía de tórax de un paciente con enfermedad crónica por berilio, en la que se observan infiltrados fibronodulares difusos e hilios prominentes.



presentaba un defecto restrictivo, el 36 % un defecto intersticial (volúmenes pulmonares y flujos aéreos normales, pero reducción de la capacidad de difusión para el monóxido de carbono), el 39 % un defecto obstructivo y el 5 % eran normales. El patrón obstructivo, observado en fumadores y no fumadores, se asoció a granulomas en la región peribronquial. Este estudio indicó que el patrón de afectación influye en el pronóstico. Los pacientes con defecto intersticial mostraron una mejor evolución, con un deterioro menor durante un intervalo de 5 años. Los pacientes con defectos obstructivo y restrictivo experimentaron un agravamiento de su afectación a pesar del tratamiento con corticosteroides.

Los estudios de la función pulmonar en los trabajadores de extracción de berilio que estaban asintomáticos mostraron la presencia de hipoxemia arterial leve, que se producía generalmente en los primeros 10 años de exposición. En los trabajadores expuestos al berilio durante 20 años o más, se observó una reducción de la capacidad vital forzada (FVC) y del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV_1). Estos hallazgos sugieren que la hipoxemia leve inicial podría deberse a la alveolitis precoz, y que, con una mayor exposición y transcurso de tiempo, la reducción del FEV_1 y la FVC podría representar fibrosis y formación de granulomas.

Otras pruebas de laboratorio

Se han descrito pruebas de laboratorio anormales inespecíficas en la enfermedad crónica por berilio, como elevación de la velocidad de sedimentación, eritrocitosis, elevación de los niveles de gammaglobulinas, hiperuricemia e hipercalcemia.

La prueba cutánea de Kveim es negativa en la enfermedad por berilio, mientras que puede ser positiva en la sarcoidosis. El nivel de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) suele ser normal en la enfermedad por berilio, pero puede elevarse en el 60 % o más de los pacientes con sarcoidosis activa.

Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad crónica por berilio se basó durante muchos años en los criterios desarrollados a través del Registro de Casos de Berilio, que incluían:

1. Historia de exposición importante al berilio.
2. Signos de enfermedad de las vías respiratorias inferiores.
3. Radiografía de tórax anormal con enfermedad fibronodular intersticial.
4. Pruebas de función pulmonar anormales con disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO).
5. Cambios anatomopatológicos compatibles con exposición al berilio en el pulmón o en los ganglios torácicos.
6. Presencia de berilio en los tejidos.

Debían cumplirse cuatro de los seis criterios, y debían incluir el criterio 1 ó 6. Desde el decenio de 1980, los avances en inmunología han hecho posible el diagnóstico de la enfermedad por berilio sin necesidad de muestras tisulares para examen histológico o análisis de berilio. Newman y cols. (1989) han propuesto la transformación de los linfocitos sanguíneos en respuesta a la exposición al berilio (como en el test de transformación linfocítica, TTL) o de los linfocitos del lavado broncoalveolar (BAL) como herramientas diagnósticas útiles para establecer el diagnóstico de enfermedad por berilio en sujetos expuestos. Sus datos sugieren que una TTL sanguínea positiva es un signo de sensibilización. Sin embargo, datos recientes muestran que la TTL sanguínea no se correlaciona bien con la enfermedad pulmonar. La transformación linfocítica en el BAL se correlaciona mucho mejor con una función pulmonar anormal, pero no se correlaciona bien con las anomalías concurrentes en la TTL sanguínea. Por tanto, para establecer un diagnóstico de enfermedad por berilio, se necesita una combinación de anomalías clínicas, radiológicas y funcionales junto con una TTL positiva en el BAL. Esta última no es diagnóstica de forma aislada. El análisis de berilio por microsonda en muestras tisulares pequeñas es otra innovación reciente que podría contribuir al diagnóstico de la enfermedad en pequeñas muestras de tejido pulmonar obtenidas por biopsia pulmonar transbronquial.

La sarcoidosis es la enfermedad con mayor parecido a la enfermedad crónica por berilio, y su diferenciación puede resultar difícil. Hasta ahora, no se ha comunicado ninguna enfermedad ni afectación ósea quística, ni ocular, ni de la amígdala en la enfermedad crónica por berilio. Asimismo, la prueba de Kveim es negativa en la enfermedad por berilio. No se recomienda la realización de pruebas cutáneas para demostrar la sensibilización al berilio, ya que la propia prueba es sensibilizante y posiblemente podría desencadenar reacciones sistémicas en personas sensibilizadas y no permite establecer por sí misma que la enfermedad observada esté relacionada necesariamente con el berilio.

Métodos inmunológicos más sofisticados en el diagnóstico diferencial deberían permitir en el futuro una mejor diferenciación respecto a la sarcoidosis.

Pronóstico

El pronóstico de la enfermedad crónica por berilio ha variado de forma favorable en los últimos años; se ha sugerido que los retrasos más prolongados en la aparición de la enfermedad entre

los trabajadores del berilio podrían reflejar una exposición menor o una carga corporal de berilio menor, que daría lugar a un curso clínico más leve. Existen pruebas clínicas de que el tratamiento esteroideo, administrado en el momento de aparición de una discapacidad mensurable y a dosis adecuadas durante períodos de tiempo suficientemente largos, ha mejorado el estado clínico de muchos pacientes, permitiendo a algunos de ellos reincorporarse a trabajos útiles. No existen pruebas claras de que los esteroides hayan curado la intoxicación crónica por berilio.

Berilio y cáncer

En animales, el berilio administrado de forma experimental es cancerígeno y causa sarcoma osteogénico tras la inyección intravenosa en conejos y cáncer de pulmón tras inhalación en ratas y monos. Un tema controvertido es si el berilio podría ser cancerígeno para el ser humano. Algunos estudios epidemiológicos han sugerido una asociación, en particular después de padecer enfermedad aguda por berilio. Este hallazgo ha sido rebatido por otros estudios. Puede concluirse que el berilio es cancerígeno en animales y que podría existir una conexión ente el cáncer de pulmón y el berilio en el ser humano, particularmente en las personas con la enfermedad aguda.

Medidas de seguridad y salud

Las precauciones de seguridad y de salud deben cubrir el riesgo de incendio, así como el peligro mucho más grave de la toxicidad.

Prevención de incendios

Deben tomarse las disposiciones pertinentes para prevenir posibles fuentes de ignición, como la formación de chispas o arcos de luz en aparatos eléctricos, fricción, etc, en la proximidad de polvo de berilio finamente dividido. El equipo en el que ha estado presente este polvo debe vaciarse y limpiarse antes de usar en el acetileno o un aparato de soldadura. El polvo de berilio ultrafino libre de óxido preparado en gas inerte es propenso a la ignición espontánea ante la exposición al aire.

Para extinguir un incendio por berilio debe utilizarse un polvo desecado adecuado, no agua. Deberá llevarse un equipo de protección personal completo, que incluya equipo de protección respiratoria, y los bomberos deberán bañarse después y disponer su ropa para que sea lavada por separado.

Protección de la salud

Los procesos del berilio deben realizarse de manera cuidadosamente controlada para proteger al trabajador y a la población general. El riesgo más importante consiste en la contaminación a través del aire, por lo que el proceso y la planta deben diseñarse con el objetivo de que se forme la menor cantidad posible de polvo o vapores. Deben utilizarse procesos en húmedo en lugar de procesos en seco, y los componentes de las preparaciones que contienen berilio deben unificarse como suspensiones acuosas en lugar de como polvos desecados; siempre que sea posible, la planta se diseñará en grupos de unidades cerradas aisladas. La concentración permisible de berilio en la atmósfera es tan baja que deberá aplicarse el cerramiento incluso a los procesos en húmedo, ya que de lo contrario podrían desecarse los vertidos y salpicaduras producidos y el polvo podría entrar en la atmósfera.

Las operaciones a partir de las cuales puede producirse polvo deben realizarse en áreas con el máximo grado de cerramiento compatible con las necesidades de manipulación. Algunas operaciones se llevan a cabo en cajas selladas, pero son muchos más los que se realizan en cerramientos con aspiración similares a los instalados en las cámaras de vapores químicos. Las operaciones mecanizadas pueden ventilarse por sistemas de aspiración

local de alta velocidad y bajo volumen o mediante encoframientos con aspiración.

Para comprobar la eficacia de estas medidas de precaución, el control atmosférico debe realizarse de tal forma que pueda calcularse la exposición promedio diaria de los trabajadores al berilio respirable. El área de trabajo debe limpiarse de forma regular con una aspiradora apropiada o una fregona húmeda. Los procesos del berilio deben separarse de las otras operaciones de la fábrica.

Debe proporcionarse un equipo protector personal a los trabajadores que intervengan en procesos del berilio. Si trabajan a tiempo completo en procesos relacionados con la manipulación de compuestos de berilio o en procesos asociados a la extracción del metal a partir del mineral, deben tomarse las disposiciones necesarias para que se cambien completamente de ropa y no vuelvan a sus casas con la misma con la que han estado trabajando. También deberán tomarse las disposiciones pertinentes para el lavado seguro de las ropas de trabajo, y deberán proporcionarse guardapolvos protectores a los trabajadores de la lavandería para asegurar que no tengan una exposición excesiva al riesgo. Estas disposiciones no deben limitarse a los procedimientos de lavado doméstico normales. Los casos de intoxicación por berilio en las familias de los trabajadores se han atribuido a que éstos llevaban a casa la ropa contaminada o bien la llevaban puesta en casa.

Actualmente continúa aplicándose un estándar de salud profesional de $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$, propuesto en 1949 por un comité que operaba bajo el auspicio de la Comisión de Energía Atómica de Estados Unidos. Las interpretaciones existentes permiten en general fluctuaciones hasta un techo de $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$, siempre que no se supere el promedio ponderado en el tiempo. También es permisible un "pico máximo aceptable superior a la concentración techo para un turno de ocho horas" de $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ durante 30 minutos como máximo. Estos niveles profesionales son factibles en la práctica industrial actual, y no hay pruebas de experiencias sanitarias adversas entre las personas que trabajan en un entorno así controlado. Debido a la posible asociación entre el berilio y el cáncer de pulmón, se ha sugerido la reducción del límite permisible a $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$, pero no se ha emprendido ninguna acción oficial sobre esta sugerencia en Estados Unidos.

La población en riesgo de desarrollar enfermedad por berilio es la que de alguna manera trata con berilio, en su extracción o en su uso posterior. Sin embargo, se han comunicado algunos casos "vecinos" a una distancia de 1 a 2 km de plantas de extracción de berilio.

En diversos países es obligatoria la realización de exámenes médicos previos a la contratación y periódicos de los trabajadores expuestos al berilio y sus compuestos. La evaluación recomendada incluye anualmente un cuestionario respiratorio, una radiografía de tórax y pruebas de función pulmonar. Con los avances en inmunología, la TTL podría convertirse en una evaluación habitual, aunque en este momento no se dispone de suficientes datos para recomendar su uso sistemático. Una vez determinada la presencia de enfermedad por berilio, no es aconsejable que el trabajador continúe expuesto a la sustancia, aunque el lugar de trabajo cumpla los criterios umbral de concentración de berilio en el aire.

Tratamiento

El paso más importante en el tratamiento es evitar que continúe la exposición al berilio. Los corticosteroides constituyen el principal modo de tratamiento en la enfermedad crónica por berilio; parecen modificar favorablemente el curso de la enfermedad, aunque no la "curan".

El tratamiento con corticosteroides debe iniciarse a una dosis diaria relativamente alta de prednisona, 0,5 a 1 mg por kg o

superior, y mantenerse hasta la mejoría de la enfermedad o hasta frenar deterioro de las pruebas funcionales y clínicas pulmonares lo que se suele producir a las 4 a 6 semanas de tratamiento. Se recomienda una reducción lenta de los esteroides, y con el tiempo podría ser posible un tratamiento a días alternos. El tratamiento con esteroides generalmente se convierte en una necesidad de por vida.

Otras medidas de soporte, como suplemento de oxígeno, diuréticos, digital y antibióticos (cuando existe infección), podrían estar indicados en función del estado clínico del paciente. También debe considerarse la inmunización frente al virus de la gripe y al neumococo, como en el caso de todo paciente con enfermedad respiratoria crónica.

● NEUMOCONIOSIS: DEFINICION

Alois David

La expresión *neumoconiosis*, del griego *pneuma* (aire, viento) y *konis* (polvo) fue acuñada en Alemania por Zenker en 1867 para señalar los cambios pulmonares causados por la retención de polvo inhalado. Progresivamente, se hizo evidente la necesidad de distinguir entre los efectos de diversos tipos de polvo. Era necesario diferenciar entre el polvo mineral o vegetal y su componente microbiológico. En consecuencia, la 3ª Conferencia Internacional de Expertos sobre Neumoconiosis, organizada por la OIT en Sydney en 1950, adoptó la siguiente definición: "La neumoconiosis es una enfermedad pulmonar diagnosticable causada por la inhalación de polvo, entendiéndose por el término 'polvo' una materia particulada en fase sólida, excluyendo a los organismos vivos".

Sin embargo, la palabra *enfermedad* parece implicar cierto grado de alteración de la salud, lo que puede no ser el caso en las neumoconiosis no relacionadas con el desarrollo de fibrosis/cicatrización pulmonar. En general, la reacción del tejido pulmonar a la presencia de polvo varía con los diferentes tipos de éste. Los polvos no fibrogénicos provocan una reacción tisular en los pulmones caracterizada por una reacción fibrótica mínima y por ausencia de afectación de la función pulmonar. Estos polvos, algunos ejemplos de los cuales son los polvos purificados de caolinita, dióxido de titanio, óxido estannoso, sulfato de bario y óxido férrico, a menudo son conocidos como polvos biológicamente inertes.

Los polvos fibrogénicos, como el sílice o el amianto, causan una reacción fibrótica más pronunciada que da lugar a la formación de cicatrices en el tejido pulmonar y a enfermedad evidente. La división de los polvos en fibrogénicos y no fibrogénicos no es clara, ya que existen numerosos minerales, principalmente los silicatos, que tienen una capacidad intermedia de producir lesiones fibróticas en los pulmones. No obstante, demostró ser útil con fines clínicos y está reflejada en la clasificación de las neumoconiosis.

En la 4ª Conferencia Internacional sobre Neumoconiosis, Bucarest, 1971, se adoptó una nueva definición de neumoconiosis: "La neumoconiosis es la acumulación de polvo en los pulmones y las reacciones tisulares provocadas por su presencia. A los fines de esta definición, 'polvo' es un aerosol compuesto por partículas inanimadas sólidas".

Con el fin de evitar errores de interpretación, en ocasiones se añade la expresión *no neoplásica* a las palabras "reacción tisular".

El grupo de trabajo de la conferencia elaboró la siguiente definición global:

Definición de neumoconiosis

Hace tiempo, en 1950, se estableció una definición de neumoconiosis en la 3ª Conferencia Internacional de Expertos sobre Neumoconiosis, que ha estado en uso hasta el presente.

Mientras tanto, el desarrollo de nuevas tecnologías ha aumentado los riesgos profesionales, en particular los relacionados con la inhalación de contaminantes suspendidos en el aire.

El crecimiento del conocimiento en el campo de la medicina del trabajo ha permitido la identificación de nuevas enfermedades pulmonares de origen ocupacional, pero también ha demostrado la necesidad de un nuevo examen de la definición de neumoconiosis establecida en 1950.

Por este motivo, la OIT organizó un grupo de trabajo dentro del marco de la 4ª Conferencia Internacional sobre Neumoconiosis con el fin de examinar el problema de la definición de neumoconiosis.

El grupo de trabajo mantuvo un debate general sobre este tema y procedió a examinar una serie de propuestas presentadas por sus miembros. Finalmente adoptó una nueva definición de neumoconiosis, que se elaboró junto con un comentario. Este texto está reproducido más adelante.

En los últimos años, y por motivos socioeconómicos, diversos países han incluido bajo el término neumoconiosis algunos procesos que evidentemente no lo son, pero que sí son enfermedades pulmonares profesionales. Bajo el término "enfermedad" se incluyen por motivos de prevención las primeras manifestaciones, que no son necesariamente discapacitantes ni reducen el tiempo de vida.

Por este motivo, el grupo de trabajo ha decidido volver a definir la neumoconiosis como la acumulación de polvo en los pulmones y las reacciones tisulares provocadas por su presencia. A los fines de esta definición, "polvo" es un aerosol compuesto por partículas inanimadas sólidas.

Desde el punto de vista anatomopatológico, las neumoconiosis pueden dividirse por conveniencia en formas colagenosas o no colagenosas.

Una neumoconiosis no colagenosa está causada por un polvo no fibrogénico, y presenta las siguientes características:

- i. La arquitectura alveolar permanece íntegra
- ii. La reacción estromal es mínima y consta principalmente de fibras de reticulina
- iii. La reacción al polvo es potencialmente reversible.

Son ejemplos de neumoconiosis no colagenosas las causadas por polvos puros de óxido de estaño (estannosis) y sulfato bórico (baritosis).

Las neumoconiosis colagenosas se caracterizan por:

- i. Alteración permanente o destrucción de la arquitectura alveolar
- ii. Reacción estromal colagenosa de grado moderado a máximo, y
- iii. Cicatrización permanente del pulmón.

Estas neumoconiosis colagenosas pueden estar causadas por polvos fibrogénicos o por una respuesta tisular alterada a un polvo no fibrogénico.

Son ejemplos de neumoconiosis colagenosa causada por polvos fibrogénicos la silicosis y la asbestosis, mientras que la neumoconiosis de los mineros del carbón complicada y la fibrosis masiva progresiva (FMP) son una respuesta tisular alterada a un polvo relativamente no fibrogénico.

En la práctica, la distinción entre neumoconiosis colagenosa y no colagenosa es difícil de establecer. La exposición continua al mismo polvo, como el polvo de carbón, puede causar la transición de una forma no colagenosa a una forma colagenosa. Además, la exposición a un único polvo es cada vez menos común, y las exposiciones a polvos mixtos con diferentes grados

de potencial fibrogénico pueden producir neumoconiosis, que varía desde la forma no colagenosa a la forma colagenosa.

Además, existen enfermedades pulmonares crónicas de origen ocupacional que, aunque se desarrollan a partir de la inhalación de polvo, se excluyen de las neumoconiosis debido a que no se ha demostrado que las partículas se acumulen en los pulmones.

Los siguientes son ejemplos de enfermedades pulmonares crónicas de origen ocupacional potencialmente discapacitantes: bisinosis, beriliosis, pulmón del granjero y enfermedades relacionadas. Todas ellas tienen un denominador común, a saber, que el componente etiológico del polvo ha sensibilizado al tejido pulmonar o bronquial de forma que, si es el tejido pulmonar el que responde, la inflamación tiende a ser de carácter granulomatoso, y si es el tejido bronquial el que responde, hay tendencia a la broncoconstricción.

Las exposiciones a materiales inhalados nocivos en ciertas industrias se asocian a un aumento del riesgo de mortalidad por carcinoma de las vías respiratorias. Algunos ejemplos de estos materiales son los minerales radiactivos, el amianto y los cromatos.

Adaptado en la 4ª Conferencia Internacional sobre Neumoconiosis. Bucarest, 1971.

● CLASIFICACION INTERNACIONAL DE RADIOGRAFIAS DE NEUMOCONIOSIS DE LA OIT

Michel Lesage

A pesar de todos los esfuerzos nacionales e internacionales dedicados a su prevención, las neumoconiosis continúan estando presentes en países industrializados y en países en vías de desarrollo, y son responsables de la discapacidad y el deterioro de muchos trabajadores. Esta es la razón por la que la Oficina Internacional del Trabajo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y numerosos institutos nacionales para la salud y la seguridad profesional, continúan luchando contra estas enfermedades y proponiendo programas adecuados para su prevención. Por ejemplo, la OIT, la OMS y el Instituto Nacional para la Salud y la Seguridad Profesional de Estados Unidos (US National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH) han propuesto en sus programas trabajar en cooperación en una lucha global contra la silicosis. Parte de este programa se basa en la vigilancia médica, que incluye la evaluación de radiografías de tórax para ayudar al diagnóstico de esta neumoconiosis. Este es un ejemplo que explica por qué la OIT, en cooperación con muchos expertos, ha desarrollado y actualizado de forma continua una clasificación de las radiografías de las neumoconiosis que proporciona un medio para registrar de forma sistemática las anomalías radiográficas torácicas provocadas por la inhalación de polvo. El esquema está diseñado para clasificar el aspecto de las radiografías de tórax postero-anteriores.

El objeto de la clasificación es codificar las anomalías radiográficas de las neumoconiosis de manera sencilla y reproducible. La clasificación no define entidades patológicas ni tienen en cuenta la capacidad para trabajar. Tampoco implica definiciones legales de neumoconiosis con fines de indemnización ni implica un nivel en el que sea aplicable una indemnización. No obstante, se ha comprobado que la clasificación tiene un uso más amplio de lo previsto. Actualmente se utiliza de forma extensa a nivel internacional para investigaciones epidemiológicas, para la vigilancia de esas

profesiones industriales y con fines clínicos. El uso de este esquema podría conducir a una mejor comparabilidad internacional de las estadísticas sobre neumoconiosis. También se utiliza para describir y registrar, de forma sistemática, parte de la información necesaria para valorar las indemnizaciones.

La condición más importante para usar este sistema de clasificación con un valor máximo desde un punto de vista científico y ético es la lectura, en todo momento, de las placas a clasificar haciendo una referencia sistemática a las 22 placas estándar proporcionadas en el juego de placas estándar de la Clasificación Internacional de la OIT. Si el lector intenta clasificar una placa sin hacer referencia a alguna de las placas estándar, no debe realizar ninguna mención del examen en relación con dicha Clasificación Internacional. La posibilidad de desviación respecto a la clasificación por exceso o por defecto es tan arriesgada que esta lectura no debe utilizarse, al menos para investigaciones epidemiológicas o para comparabilidad internacional de estadísticas sobre neumoconiosis.

La primera clasificación se propuso para la silicosis en la 1ª Conferencia Internacional de Expertos sobre Neumoconiosis, que tuvo lugar en Johannesburgo en 1930. Combinó las imágenes radiográficas y el deterioro de la función pulmonar. En 1958, se estableció una nueva clasificación basada únicamente en los cambios radiográficos (Clasificación de Ginebra, 1958). Desde entonces, se ha revisado varias veces, la última en 1980, siempre con el objetivo de proporcionar versiones mejoradas para usar de forma extensa con fines clínicos y epidemiológicos. Cada nueva versión de la clasificación propuesta por la OIT ha dado lugar a modificaciones y cambios basados en la experiencia internacional adquirida en el uso de clasificaciones previas.

Con el fin de proporcionar instrucciones claras para el uso de esta clasificación, la OIT presentó en 1970 una publicación titulada *International Classification of Radiographs of Pneumoconioses/1968* en las Occupational Safety and Health Series (No. 22). Esta publicación se revisó en 1972 como *ILO U/C International Classification of Radiographs of Pneumoconioses/1971* y de nuevo en 1980 como *Guidelines for the use of ILO International Classification of Radiographs of Pneumoconioses*, edición revisada 1980. La descripción de las radiografías estándar se incluye en la Tabla 10.14.

Clasificación de 1980 de la OIT

La revisión de 1980 fue llevada a cabo por la OIT en cooperación con la Comisión de Comunidades Europeas, la NIOSH y el American College of Radiology. El resumen se muestra en la Tabla 10.15. Conservó el principio de anteriores clasificaciones (1968 y 1971).

La clasificación se basa en una serie de radiografías estándar, un texto escrito y una serie de notas (OHS N° 22). No hay ninguna características que pueda observarse en una radiografía de tórax que sea patognomónica de exposición al polvo. El principio básico es que deben clasificarse todos los aspectos compatibles con los definidos y representados en las radiografías estándar y la guía para el uso de la Clasificación Internacional de la OIT. Si el examinador considera que un aspecto está probable o claramente no relacionado con el polvo, la radiografía no debe clasificarse, pero debe añadirse un comentario apropiado. Las 22 radiografías estándar han sido seleccionadas después de ensayos internacionales con el fin de ilustrar las normas de categorías intermedias de profusión de pequeñas opacidades y para proporcionar ejemplos de las normas de las categorías A, B y C para opacidades grandes. Las anomalías pleurales (engrosamiento pleural difuso, placas y obliteración del ángulo costofrénico) también se ilustran en diferentes radiografías.

Tabla 10.14 • Descripción de radiografías estándar.

1980 Radiografías estándar que muestran	Opacidades pequeñas				Engrosamiento pleural							Simbolos	Comentarios
	Calidad técnica	Profusión	Forma-Tamaño	Extensión	Opacidades grandes	Pared torácica		Diafragma	Obliteración del ángulo costofrénico	Calcificación pleural			
				Circunscrito (placas)		Difuso							
0/0 (ejemplo 1)	1	0/0	-	-	No	No	No	No	No	No	No	Ninguno	El patrón vascular se visualiza bien
0/0 (ejemplo 2)	1	0/0	-	-	No	No	No	No	No	No	No	Ninguno	También muestra el patrón vascular, pero no tan claramente como en el ejemplo 1
1/1; p/p	1	1/1	p/p	R L x x x x x x	A	No	No	No	No	No	No	rp.	Neumoconiosis reumatoide en la zona inferior izquierda. Se observan opacidades pequeñas en todas las zonas, pero la profusión en la zona superior derecha es típica de (algunos autores dirían un poco más profusa que) la clasificable como categoría 1/1
2/2; p/p	2	2/2	p/p	R L x x x x x x	No	No	No	No	No	No	No	pi; tb.	Defecto de calidad: la radiografía es demasiado clara
3/3; p/p	1	3/3	p/p	R L x x x x x x	No	No	No	No	Sí	R L x -	No	ax.	Ninguno
1/1; q/q	1	1/1	q/q	R L x x x x - -	No	No	No	No	No	No	No	Ninguno	Muestra profusión 1/1 mejor que la forma o el tamaño
2/2; q/q	1	2/2	q/q	R L x x x x x x	No	No	Sí	R L x x anchura: a a extensión: 1 1	No	Sí	R L x x	Ninguno	Ninguno
3/3; q/q	2	3/3	q/q	R L x x x x x x	No	No	No	No	No	No	No	pi.	Defectos de calidad: mala definición de la pleura y ángulos basales cortados
1/1; r/r	2	1/1	r/r	R L x x x x - -	No	No	No	No	Sí	R L - x	No	Ninguno	Defecto de calidad: movimiento del sujeto. Profusión de opacidades pequeñas más marcada en el pulmón derecho
2/2; r/r	2	2/2	r/r	R L x x x x x x	No	No	No	No	No	No	No	Ninguno	Defectos de calidad: radiografía demasiado clara y contraste excesivo. La sombra cardíaca está ligeramente desplazada hacia la izquierda
3/3; r/r	1	3/3	r/r	R L x x x x x x	No	No	No	No	No	No	No	ax; ih.	Ninguno
1/1; s/t	2	1/1	s/t	R L x - x x x x	No	No	No	No	No	No	No	kl.	Defecto de calidad: bases cortadas. Líneas de Kerley en la zona inferior derecha

Continúa en la página siguiente.

Tabla 10.14 • Descripción de radiografías estándar.

Continuación.

1980 Radiografías estándar que muestran	Opacidades pequeñas				Engrosamiento pleural							Comentarios	
	Calidad técnica	Profusión	Forma- tamaño	Extensión	Opacidades grandes	Pared torácica			Diafragma	Obliteración del ángulo costofrénico	Calcificación pleural		Símbolos
						Circunscrito (placas)	Difuso						
2/2; s/s	2	2/2	s/s	R L -- x x x x	No	No	No		No	No	No	em.	Defecto de calidad: deformación de las bases debido a retracción. Enfisema en zonas superiores
3/3; s/s	2	3/3	s/s	R L x x x x x x	No	No	Sí	R L x x anchura: a a extensión: 3 3	No	No	No	ho; ih; pi.	Defecto de calidad: radiografía demasiado clara. Aspecto de pulmón "en panal de abejas" no marcado
1/1; t/t Obliteración del ángulo costofrénico	1	1/1	t/t	R L -- x x x x	No	No	Sí	R L x x anchura: a a extensión: 2 2	No	Sí R L x -	Sí R L - x exten- sión: 2	Ninguno	Esta radiografía define el límite inferior para la obliteración del ángulo costofrénico. Obsérvese la retracción de los campos pulmonares inferiores
2/2; t/t	1	2/2	t/t	R L x x x x x x	No	No	Sí	R L x x anchura: a a extensión: 1 1	No	No	No	ih.	Se observa engrosamiento pleural en los vértices pulmonares
3/3; t/t	1	3/3	t/t	R L x x x x x x	No	No	No		No	No	No	hi; ho; id; ih; tb.	Ninguno
1/1; u/u 2/2; u/u 3/3; u/u	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	Esta radiografía compuesta muestra las categorías de profusión medias de opacidades pequeñas clasificables por el tamaño y la forma como u/u.
A	2	2/2	p/q	R L x x x x x x	A	No	No		No	No	No	No	Defectos de calidad: la radiografía es demasiado clara y la definición pleural es mala
B	1	1/2	p/q	R L x x x x x x	B	No	No		No	No	No	ax; co.	La definición de la pleura es ligeramente imperfecta
C	1	2/1	q/t	R L x x x x x x	C	No	No		No	No	No	bu; di; em; es; hi; ih.	Las opacidades pequeñas son difíciles de clasificar debido a la presencia de opacidades grandes. Obsérvese la obliteración del ángulo costofrénico izquierdo. Esta no es clasificable debido a que no alcanza el límite inferior definido por la radiografía estándar 1/1; t/t
Engrosamiento pleural (circunscrito)	-	-	-	-	-	Sí	No		No	No	No		El engrosamiento pleural visualizado frontalmente es de anchura indeterminada y de extensión 2

Continúa en la página siguiente.

Tabla 10.14 • Descripción de radiografías estándar.
Continuación.

1980 Radiografías estándar que muestran	Opacidades pequeñas				Engrosamiento pleural							Comentarios
	Calidad técnica	Profusión	Forma-Tamaño	Extensión	Pared torácica			Diafragma	Obliteración del ángulo costofrénico	Calcificación pleural	Símbolos	
				Opacidades grandes	Circunscrito (placas)	Difuso						
Engrosamiento pleural (difuso)	-	-	-	-	-	No	Si	No	No	Si		El engrosamiento pleural visualizado de perfil es de anchura a y extensión 2. No se asocia a calcificaciones pequeñas
Engrosamiento pleural (calcificación) diafragma	-	-	-	-	-	No	No	Si	No	Si		Engrosamiento pleural circunscrito, calcificado, de extensión 2
Engrosamiento pleural (calcificación) pared torácica	-	-	-	-	-	Si	No	No	No	Si		Engrosamiento pleural calcificado y no calcificado visualizado frontalmente, de anchura indeterminada y extensión 2

El debate, en particular el sostenido en la 7ª Conferencia Internacional sobre Neumoconiosis, que tuvo lugar en Pittsburgh en 1988, indicó la necesidad de mejoría en algunas partes de la clasificación, en particular las relativas a cambios pleurales. La OIT convocó en Ginebra en noviembre de 1989 a un grupo de debate para la revisión de la Clasificación Internacional de Radiografías de Neumoconiosis de la OIT.

Los expertos sugirieron que esta corta clasificación no era útil y que, por tanto, podía dejar de usarse. Con respecto a las anomalías pleurales, el grupo acordó que esta clasificación se dividiría a partir de ahora en tres partes: "Engrosamiento pleural difuso"; "Placas pleurales"; y "Obliteración del ángulo costofrénico".

El engrosamiento pleural difuso podría dividirse a su vez en pared torácica y diafragma. Se identificaron con relación a las seis zonas: superior, media e inferior de ambos pulmones. Si un engrosamiento pleural es circunscrito, podría identificarse como una placa.

Todas las placas deben medirse en centímetros. La obliteration del ángulo costofrénico debe señalarse de forma sistemática (su presencia o ausencia). Es importante identificar si el ángulo costofrénico es visible o no, debido a su especial importancia en relación al engrosamiento pleural difuso. La clasificación o no de placas debe señalarse simplemente con un símbolo.

El aplanamiento del diafragma debe registrarse por un símbolo adicional, ya que es una característica muy importante en los casos de exposición al amianto. La presencia de placas debe registrarse en estos cuadros utilizando el símbolo correspondiente "c" (calcificada) o "h" (hialina).

En la publicación se presenta una descripción completa de la clasificación, incluidas sus aplicaciones y limitaciones (OIT 1980). La revisión de la clasificación de radiografías es un proceso que la OIT lleva a cabo de forma constante, y deberá publicarse una guía revisada en un futuro muy cercano (1997-1998), que tendrá en cuenta las recomendaciones de estos expertos.

ETIOPATOGENIA DE LAS NEUMOCONIOSIS

Patrick Sébastien y Raymond Bégin

Las neumoconiosis se han considerado enfermedades profesionales durante mucho tiempo. Se han realizado grandes esfuerzos dirigidos a la investigación, la prevención primaria y el tratamiento médico. Pero los médicos y los higienistas informan de que el problema sigue presente, tanto en países industrializados como en vías de industrialización (Valiente, Richards y Kinsley 1992; Markowitz 1992). Dado que existen pruebas importantes de que los tres minerales industriales responsables de las neumoconiosis (amianto, carbón y sílice) continuarán teniendo cierta importancia económica, con la posible exposición que supone, se prevé que el problema continuará teniendo cierta importancia en todo el mundo, en particular entre las poblaciones con menos recursos de las pequeñas industrias y pequeñas instalaciones mineras. Las dificultades prácticas en la prevención primaria, o el conocimiento insuficiente de los mecanismos responsable de la inducción y la progresión de la enfermedad, son factores que posiblemente podrían explicar la presencia continua del problema.

La etiopatogenia de las neumoconiosis puede definirse como la evaluación y la comprensión de todos los fenómenos que ocurren en el pulmón después de la inhalación de partículas de polvo fibrogénicas. A menudo se encuentra en la literatura sobre este tema la expresión *cascada de acontecimientos*. La cascada es una serie de acontecimientos que comienza con la exposición y que, en último término, progresa hasta las formas más graves de la enfermedad. Si exceptuamos las formas raras de silicosis acelerada, que pueden desarrollarse después de sólo algunos meses de exposición, la mayoría de las neumoconiosis se desarrolla tras periodos de exposición de décadas más que de años. Esto es especialmente cierto en la actualidad en los lugares de trabajo que adoptan medidas modernas de prevención.

Características	Códigos	Definiciones
Calidad técnica		
	1	Buena.
	2	Aceptable, sin defectos técnicos que probablemente afectaran a la clasificación de la radiografía de neumoconiosis.
	3	Deficiente, con algún defecto técnico, pero todavía aceptable con fines de clasificación.
	4	Inaceptable.
Anomalías del parénquima		
Opacidades pequeñas	Profusión	La categoría de profusión se basa en la valoración de la concentración de opacidades por comparación con las <i>radiografías estándar</i> . Categoría 0—ausencia de opacidades pequeñas, o éstas son menos profusas que el límite inferior de la categoría 1. Categorías 1, 2 y 3—creciente profusión de pequeñas opacidades definida por las radiografías estándar correspondientes.
		0/— 0/0 0/1 1/0 1/1 1/2 2/1 2/2 2/3 3/2 3/3 3/+
	Extensión	Se registran las zonas en las que se observan opacidades. Los hemotórax derecho (R) e izquierdo (L) se dividen en tres zonas—superior (U), media (M) e inferior (L). La categoría de la profusión se determina considerando la profusión en conjunto en las zonas afectadas en comparación con la de las radiografías estándar.
		RU RM RL LU LM LL
	Forma y tamaño	
	Redondeada	p/p q/q r/r Las letras p, q y r indican la presencia de opacidades pequeñas redondeadas. Según el aspecto en las <i>radiografías estándar</i> se definen tres tamaños: p = diámetro igual o inferior a 1,5 mm q = diámetro superior a 1,5 mm e igual o inferior a 3 mm r = diámetro superior a 3 mm e igual o inferior a 10 mm
	Irregular	s/s t/t u/u Las letras s, t y u indican la presencia de opacidades pequeñas irregulares. Según el aspecto en las radiografías estándar se definen tres tamaños: s = ancho igual o inferior a 1,5 mm t = ancho superior a 1,5 mm e igual o inferior a 3 mm u = ancho superior a 3 mm e igual o inferior a 10 mm
	Mixta	Para las formas (o tamaños) mixtas de las opacidades pequeñas, se registra en primer lugar la forma o tamaño predominante. La presencia de un número importante de otros tamaños y formas se registra tras la barra inclinada. p/s p/t p/u p/q p/r q/s q/t q/u q/p q/r r/s r/t r/u r/p r/q s/p s/q s/r s/t s/u t/p t/q t/r t/s t/u u/p u/q u/r u/s u/t
Opacidades grandes	A B C	Las categorías se definen con respecto a las <i>dimensiones</i> de las opacidades. Categoría A — opacidad con un diámetro mayor superior a 10 mm e igual o inferior a 50 mm, o varias opacidades cada una superior a 10 mm, no siendo la suma de sus diámetros mayores superior a 50 mm. Categoría B — una o más opacidades de mayor tamaño o más numerosas que en la categoría A cuya área combinada no es superior al equivalente de la zona superior derecha. Categoría C — una o más opacidades cuya área combinada es superior al equivalente de la zona superior derecha.
Anomalías pleurales		
Engrosamiento pleural		
Pared torácica	Tipo	Se reconocen dos tipos de engrosamiento pleural de la pared torácica: circunscrito (placas) y difuso. Ambos tipos pueden coexistir
	Localización	R L El engrosamiento pleural de la pared torácica se registra por separado para los hemitórax derecho (R) e izquierdo (L).
	Anchura	a b c Para el engrosamiento pleural observado a lo largo de la pared torácica lateral, la medición de la <i>anchura máxima</i> se realiza desde la línea más interna de la pared torácica hasta el margen más interno de la sombra observada con mayor nitidez en el límite parénquima-pleura. La anchura máxima suele estar localizada en el margen más interno de la sombra costal en su punto más externo. a = anchura máxima inferior o igual a 5 mm b = anchura máxima superior a 5 mm e igual o inferior a 10 mm c = anchura máxima superior a 10 mm

Continúa en la página siguiente.

Tabla 10.15 • Clasificación Internacional de 1980 de la OIT de Radiografías de Neumoconiosis: resumen de los detalles de la clasificación.

Continuación.

Características	Códigos	Definiciones	
Engrosamiento pleural (continuación)			
Frontal	Y N	La presencia de engrosamiento pleural observado frontalmente se registra aunque pueda verse también de perfil. Si el engrosamiento pleural sólo se observa frontalmente, la anchura por lo general no puede medirse.	
Extensión	1 2 3	La extensión del engrosamiento pleural se define como la <i>longitud máxima</i> de la afectación pleural, o como la suma de las longitudes máximas, observadas de perfil o frontalmente. 1 = longitud total igual o inferior a la cuarta parte de la proyección de la pared torácica lateral 2 = longitud total superior a la cuarta parte pero igual o inferior a la mitad de la proyección de la pared torácica lateral 3 = longitud total superior a la mitad de la proyección de la pared torácica lateral	
Diafragma	Presencia	Y N	Una placa que afecta a la pleura diafragmática se registra como presente (Y) o ausente (N), por separado para los hemitórax derecho (R) e izquierdo (L).
	Localización	R L	
Obliteración del ángulo costofrénico	Presencia	Y N	La presencia (Y) o ausencia (N) de obliteración del ángulo costofrénico se registra por separado del engrosamiento sobre otras áreas, para los hemitórax derecho (R) e izquierdo (L). El límite inferior para esta obliteración se define por una <i>radiografía estándar</i>
	Localización	R L	Si el engrosamiento se extiende hasta la pared torácica, deben registrarse obliteración del ángulo costofrénico y engrosamiento pleural.
Calcificación pleural	Localización		La localización y la extensión de la calcificación pleural se registran por separado para los dos pulmones, y la extensión se define en términos de <i>dimensiones</i> .
	Pared torácica	R L	
	Diafragma	R L	
	Otras	R L	"Otras" incluye la calcificación de la pleura mediastínica y pericárdica.
	Extensión	1 2 3	1 = un área de pleura calcificada con un diámetro mayor igual o inferior a 20 mm, o varias áreas cuya suma de los diámetros mayores es inferior o igual a 20 mm. 2 = un área de pleura calcificada con un diámetro mayor superior a 20 mm e igual o inferior a 100 mm, o varias áreas cuya suma de los diámetros mayores es superior a 20 mm pero igual o inferior a 100 mm. 3 = un área de pleura calcificada con un diámetro mayor superior a 100 mm, o varias áreas cuya suma de los diámetros mayores es superior a 100 mm.
 Símbolos			
		Debe suponerse que la definición de cada uno de los símbolos está precedida por una palabra o frase apropiada como "sospechoso", "cambios sugestivos de", u "opacidades sugestivas de", etc.	
	ax	Coalescencia de opacidades neumoconióticas pequeñas	
	bu	Bulla(s)	
	ca	Cáncer de pulmón o pleura	
	cn	Calcificación en opacidades neumoconióticas pequeñas	
	co	Anomalía del tamaño o la forma del corazón	
	cp	Cor pulmonale	
	cv	Cavidad	
	di	Distorsión marcada de los órganos intratorácicos	
	ef	Derrame	
	em	Enfisema claramente definido	
	es	Calcificación en cáscara de huevo de ganglios hiliares o mediastínicos	
	fr	Fractura(s) costal(es)	
	hi	Adenopatías hiliares o mediastínicas	
	ho	Pulmón "en panal"	
	id	Diafragma mal definido	
	ih	Borde cardíaco mal definido	
	kl	Líneas septales (de Kerley)	
	od	Otras anomalías importantes	

Continúa en la página siguiente.

Tabla 10.15 • Clasificación Internacional de 1980 de la OIT de Radiografías de Neumoconiosis: resumen de los detalles de la clasificación.

Continuación.

Características	Códigos	Definiciones
 Símbolos (continuación)		
	pi	Engrosamiento pleural de la cisura interlobar del mediastino
	px	Neumotórax
	rp	Neumoconiosis reumatoide
	tb	Tuberculosis
Comentarios		
	Presencia	Y N
		Deben registrarse comentarios relativos a la clasificación de la radiografía, en particular si se cree que existe alguna otra causa responsable de una sombra que podría ser interpretada por otros examinadores como debida a neumoconiosis; también para identificar radiografías en las que la calidad técnica puede haber afectado a su interpretación.

Por esto, los fenómenos etiopatogénicos deben analizarse con respecto a su dinámica a largo plazo.

En los últimos 20 años se ha obtenido gran cantidad de información sobre las numerosas y complejas reacciones pulmonares involucradas en la fibrosis pulmonar intersticial inducida por varios agentes, incluidos los polvos minerales. Estas reacciones se describieron a nivel bioquímico y celular (Richards, Masek y Brown 1991). En estas investigaciones no sólo han intervenido físicos y anatomopatólogos experimentales, sino también clínicos que utilizaron ampliamente el lavado broncoalveolar como nueva técnica pulmonar de investigación. Estos estudios permitieron caracterizar la etiopatogenia como una entidad muy compleja que, no obstante, puede descomponerse en varias facetas: (1) la propia inhalación de partículas de polvo y la subsiguiente constitución e importancia de la carga pulmonar (relaciones exposición-dosis-respuesta), (2) las características fisicoquímicas de las partículas fibrogénicas, (3) las reacciones bioquímicas y celulares que inducen las lesiones fundamentales de las neumoconiosis, y (4) los determinantes de la progresión y las complicaciones. No debe ignorarse esta última faceta, ya que las formas más graves de neumoconiosis son las que conllevan deterioros y discapacidades.

Un análisis detallado de la etiopatogenia de las neumoconiosis escapa a los objetivos de este artículo. Sería necesario distinguir los diversos tipos de polvo y profundizar en numerosas áreas especializadas, algunas de las cuales todavía son objeto de investigación activa. Pero del conocimiento actualmente disponible sobre el tema surgen nociones generales muy interesantes, que presentaremos en las cuatro "facetas" previamente mencionadas, y la bibliografía remitirá a los lectores interesados a textos más especializados. Se darán ejemplos esenciales de las tres neumoconiosis más importantes y documentadas: la asbestosis, las neumoconiosis de los mineros del carbón (NMC) y la silicosis. También se comentarán las posibles repercusiones sobre la prevención.

Relaciones exposición-dosis-respuesta

Las neumoconiosis están causadas por la inhalación de ciertas partículas de polvo fibrogénico. En la física de los aerosoles, el término *polvo* tiene un significado muy preciso (Hinds 1982). Se refiere a partículas en suspensión en el aire obtenidas por la pulverización mecánica de un material original en estado sólido. Por tanto, este término no debe utilizarse para las partículas generadas por otros procesos. Las nubes de polvo de diversos marcos industriales (p. ej., explotación minera, construcción de túneles y

galerías, fabricación y limpieza con chorro de arena) contienen generalmente una mezcla de varios tipos de polvo. Las partículas de polvo en suspensión en el aire no tienen un tamaño uniforme, y muestran una distribución por tamaños. El tamaño y otros parámetros físicos (densidad, forma y carga eléctrica en la superficie) determinan el comportamiento aerodinámico de las partículas y la probabilidad de su penetración y depósito en los diversos compartimentos del sistema respiratorio.

En el campo de las neumoconiosis, el compartimento de interés es el alveolar. Las partículas en suspensión en el aire suficientemente pequeñas para alcanzar este compartimento reciben el nombre de *partículas respirables*. No todas las partículas que alcanzan los compartimentos alveolares se depositan sistemáticamente, sino que algunas están presentes en el aire espirado. Actualmente se conocen bien los mecanismos físicos responsables del depósito de las partículas isométricas (Raabe 1984) y de las partículas fibrosas (Sébastien 1991). Se han determinado las funciones que relacionan la probabilidad de depósito con los parámetros físicos. Las partículas respirables y las partículas depositadas en el compartimento alveolar tienen características de tamaño ligeramente diferentes. En el caso de las partículas no fibrosas, se utilizan instrumentos de toma de muestras del aire selectivos con respecto al tamaño e instrumentos de lectura directa para medir las concentraciones ponderales de las partículas respirables. Para las partículas fibrosas, el método es diferente. La técnica de medición se basa en el atrapamiento en filtro del "polvo total" y el recuento de fibras al microscopio óptico. En este caso, la selección por el tamaño se realiza excluyendo del recuento las fibras "no respirables" con dimensiones superiores a criterios predeterminados.

Tras el depósito de partículas sobre las superficies alveolares, comienza en éstas el denominado proceso de depuración o aclaramiento alveolar. El reclutamiento quimiotáctico de macrófagos y la fagocitosis constituyen las primeras fases. Se han descrito varias vías de depuración; la eliminación de macrófagos cargados de polvo hacia las vías aéreas ciliadas, la interacción con las células epiteliales y la transferencia de partículas libres a través de la membrana alveolar, la fagocitosis por macrófagos intersticiales, el secuestro en el área intersticial y el transporte a los ganglios linfáticos (Lauweryns y Baert 1977). Las vías de depuración tienen características cinéticas específicas. No sólo es el régimen de exposición el que desencadena la activación de las diferentes vías responsables de la retención de las partículas depositadas en los pulmones, sino también las características fisicoquímicas de estos contaminantes.

El concepto de un patrón de retención específico para cada tipo de polvo es bastante reciente, pero actualmente está suficientemente establecido para ser integrado en los esquemas de la etiopatogenia. Por ejemplo, este autor ha observado que tras la exposición a largo plazo al amianto, las fibras se acumulan en el pulmón si son del tipo anfíbólico, pero no si son del tipo crisotílico (Sébastien 1991). Se ha demostrado que las fibras cortas se depuran con mayor rapidez que las más largas. Se sabe que el cuarzo muestra cierto tropismo por la linfa y que penetra rápidamente en el sistema linfático. También se ha demostrado que la modificación de las características químicas de superficie de las partículas de cuarzo afecta a su depuración alveolar (Hemenway y cols. 1994; Dubois y cols. 1988). La exposición concomitante a varios tipos de polvo también puede influir en la depuración alveolar (Davis, Jones y Miller 1991).

Durante la depuración alveolar, las partículas de polvo pueden sufrir ciertos cambios químicos y físicos. Algunos ejemplos de estos cambios son el revestimiento con material ferruginoso, la separación de algunos componentes fundamentales y la adsorción de algunas moléculas biológicas.

Otro concepto recientemente derivado de experimentos con animales es el de la "sobrecarga pulmonar" (Mermelstein y cols. 1994). Ratas expuestas intensamente por inhalación a diversos polvos insolubles desarrollaron respuestas similares: inflamación crónica, aumento del número de macrófagos cargados con partículas, aumento del número de partículas en el intersticio, engrosamiento septal, lipoproteinosi y fibrosis. Estos hallazgos no se atribuyeron a la reactividad del polvo ensayado (dióxido de titanio, cenizas volcánicas, coque del petróleo, polivinil cloruro, tóner, negro de humo y partículas de escapes diesel), sino a una exposición excesiva de los pulmones. Se desconoce si debe tenerse en cuenta la sobrecarga pulmonar en el caso de la exposición humana a polvos fibrogénicos.

Entre las vías de depuración, la transferencia hacia el intersticio sería especialmente importante en las neumoconiosis. La depuración de partículas secuestradas en el intersticio es mucho menos eficaz que la depuración de partículas atrapadas por los macrófagos en el espacio alveolar y eliminadas por las vías aéreas ciliadas (Vincent y Donaldson 1990). En seres humanos, se observó que tras la exposición a largo plazo a diversos contaminantes inorgánicos en suspensión en el aire, el depósito fue mucho mayor en los macrófagos intersticiales que en los alveolares (Sébastien y cols. 1994). También se expresó la idea de que en la fibrosis pulmonar inducida por sílice interviene la reacción de las partículas con los macrófagos intersticiales más que con los macrófagos alveolares (Bowden, Hedgecock y Adamson 1989). La retención es responsable de la "dosis", una medida del contacto entre las partículas de polvo y su entorno biológico. Para hacer una descripción apropiada de la dosis se requeriría saber en cada momento la cantidad de polvo depositado en las diversas estructuras y células pulmonares, los estados fisicoquímicos de las partículas (incluidos los estados de la superficie) y las interacciones entre las partículas y las células y líquidos pulmonares.

La valoración directa de la dosis en seres humanos es, evidentemente, una tarea imposible, aún disponiendo de métodos para medir las partículas de polvo en diversas muestras biológicas de origen pulmonar, como el esputo, el líquido de lavado broncoalveolar o los tejidos obtenidos por biopsia o autopsia (Bignon, Sébastien y Bientz 1979). Estos métodos se utilizaron con diversos propósitos: proporcionar información sobre los mecanismos de retención, validar cierta información sobre la exposición, estudiar el papel de varios tipos de polvo en el desarrollo patológico (p. ej., exposición anfibólica frente a crisotílica en la asbestosis, o cuarzo frente a carbón en la NMC) y contribuir al diagnóstico.

Pero estas medidas directas sólo proporcionan una idea puntual de la retención en el momento de la toma de muestra y no permiten al investigador reconstruir los datos referentes a las dosis. Los nuevos modelos dosimétricos ofrecen interesantes perspectivas a este respecto (Katsnelson y cols. 1994; Smith 1991; Vincent y Donaldson 1990). Estos modelos tienen como objetivo valorar la dosis a partir de información sobre la exposición considerando la probabilidad de depósito y la cinética de las diferentes vías de depuración. Recientemente se introdujo en estos modelos el interesante concepto de la "distribución nociva" (Vincent y Donaldson 1990). Este concepto tiene en cuenta la reactividad específica de las partículas depositadas, considerando a cada partícula como una fuente que libera algunas entidades tóxicas al medio pulmonar. Por ejemplo, en el caso de las partículas de cuarzo, podría teorizar que algunos sitios de la superficie podrían ser la fuente de especies de oxígeno activo. Los modelos desarrollados en estas líneas también podrían perfeccionarse para tener en cuenta la gran variación interindividual observada en general con la depuración alveolar. Esto se documentó experimentalmente con el amianto, observándose que los "animales con alta retención" tenían un riesgo mayor de desarrollar asbestosis (Bégin y Sébastien 1989).

Hasta ahora, estos modelos fueron utilizados exclusivamente por anatomopatólogos experimentales. Pero también podrían ser útiles para los epidemiólogos (Smith, 1991). La mayoría de los estudios epidemiológicos centrados en las relaciones entre la exposición y la respuesta se basaron en la "exposición acumulada", un índice de exposición obtenido integrando en el tiempo las concentraciones estimadas de polvo en suspensión en el aire a las que los trabajadores habían estado expuestos (producto de la intensidad y la duración). El uso de la exposición acumulada presenta algunas limitaciones. Los análisis basados en este índice suponen de forma simplista que la duración y la intensidad tienen efectos equivalentes sobre el riesgo (Vacek y McDonald 1991).

Quizá el uso de estos modelos dosimétricos sofisticados podría proporcionar alguna explicación para una observación común en la epidemiología de las neumoconiosis: "las considerables diferencias interpersonales", fenómeno observado claramente en la asbestosis (Becklake 1991) y en la NMC (Attfield y Moring 1992). Cuando se relacionó la prevalencia de la enfermedad con la exposición acumulada, se observaron grandes diferencias —de hasta 50 veces— en el riesgo entre algunos grupos profesionales. El origen geológico del carbón (rango del carbón) proporcionó una explicación parcial de la NMC, de forma que los depósitos de minería de carbón de alto rango (un mineral con un contenido elevado de carbón, como la antracita) conllevaban un riesgo mayor. El fenómeno todavía no se ha explicado en el caso de la asbestosis. Las dudas sobre la idoneidad de la curva de exposición-respuesta guardan cierta relación —al menos en teoría— con el resultado, incluso con las normas de exposición actuales.

De forma más general, las medidas de la exposición son esenciales en el proceso de la valoración del riesgo y el establecimiento de límites de control. Los nuevos modelos dosimétricos podrían mejorar el proceso de valoración del riesgo en las neumoconiosis, con el objetivo último de aumentar el grado de protección ofrecido por los límites de control (Kriebel 1994).

Características fisicoquímicas de las partículas de polvo fibrogénicas

El concepto probablemente más importante surgido progresivamente durante los últimos 20 años ha sido el de la toxicidad específica de cada tipo de polvo, relacionada con las características químicas de las partículas (incluidas las más sutiles, como son las características de la superficie). En las primeras fases de la

investigación, no se realizó ninguna diferenciación entre los "polvos minerales". Posteriormente se introdujeron categorías genéricas: amianto, carbón, fibras inorgánicas, filosilicatos y sílice. Pero se observó que esta clasificación no era suficientemente precisa para caracterizar los diversos efectos biológicos observados. En la actualidad se utiliza una clasificación mineralógica. Por ejemplo, se distinguen los diversos tipos mineralógicos de amianto: crisotila serpentina, amosita anfibólica, crocidolita anfibólica y tremolita anfibólica. Para el sílice, generalmente se distingue entre cuarzo (con mucho el más prevalente), otros polimorfos cristalinos y variedades amorfas. En el campo del carbón, deben tratarse por separado los carbones de alto rango y de bajo rango, ya que existen pruebas importantes de que el riesgo de NMC y, especialmente, el riesgo de fibrosis progresiva masiva, es mucho mayor tras la exposición al polvo producido en las minas de carbón de alto rango.

Pero la clasificación mineralógica también tiene algunas limitaciones. Existen pruebas experimentales y epidemiológicas (teniendo en cuenta las "diferencias interpersonales") de que se puede modular la toxicidad intrínseca de un solo tipo mineralógico de polvo actuando sobre las características fisicoquímicas de las partículas. Esto planteó la difícil cuestión de la importancia toxicológica de cada uno de los numerosos parámetros que pueden usarse para describir una partícula de polvo y una nube de polvo. A nivel de partícula individual, pueden considerarse varios parámetros: características químicas generales, estructura cristalina, forma, densidad, tamaño, superficie, propiedades químicas de superficie y carga de superficie. Al considerar las nubes de polvo se añade otro nivel de complejidad debido a la distribución de estos parámetros (p. ej., la distribución por tamaño y la composición del polvo mixto).

El tamaño de las partículas y las propiedades químicas de su superficie fueron los parámetros más estudiados para explicar el efecto modulador. Como se comentó anteriormente, los mecanismos de retención están relacionados con el tamaño. Pero el tamaño también puede modular la toxicidad *in situ*, como se demostró en numerosos estudios en animales e *in vitro*.

En el campo de las fibras minerales, el tamaño se consideró de tal importancia que constituyó la base de una teoría patogénica que atribuía la toxicidad de las partículas fibrosas (naturales y artificiales) a la forma y al tamaño de las partículas, sin tener en cuenta su composición química. Al considerar las fibras, el tamaño debe descomponerse en longitud y diámetro. Debe utilizarse una matriz bidimensional para informar las distribuciones de tamaño, y los rangos útiles son de 0,03 a 3 μm de diámetro y de 0,3 a 300 μm de longitud (Sébastien 1991). Integrando los resultados de los numerosos estudios, Lippman (1988) asignó un índice de toxicidad a varias células de la matriz. Existe una tendencia general a creer que las fibras largas y finas son las más peligrosas. Debido a que las normas utilizadas actualmente en la higiene industrial se basan en el uso del microscopio óptico, ignoran las fibras más finas. Si la valoración de la toxicidad específica de cada célula de la matriz tiene cierto interés académico, su interés práctico está limitado por el hecho de que cada tipo de fibra se asocia a una distribución por tamaños específicos relativamente uniforme. Para las partículas compactas, como el carbón y el sílice, existen pruebas dudosas sobre un posible papel específico de las diferentes subfracciones de tamaño de las partículas depositadas en la región alveolar del pulmón.

Teorías patogénicas más recientes en el campo del polvo mineral sugieren la existencia de sitios químicos activos (o funcionalidades) en la superficie de las partículas. Cuando se origina la partícula por separación de su matriz material, algunos enlaces químicos se rompen, ya sea de forma heterolítica u homolítica. Los acontecimientos que tienen lugar durante la rotura y las posteriores recombinaciones o reacciones con

moléculas del aire o moléculas biológicas determinan las propiedades químicas de superficie de las partículas. Con respecto a las partículas de cuarzo, por ejemplo, se han descrito varias funcionalidades químicas de especial interés: puentes de siloxano, grupos silanol, grupos parcialmente ionizados y radicales basados en silicona.

Estas funcionalidades pueden iniciar reacciones acidobásicas y redox. Sólo recientemente se ha prestado atención a estas últimas (Dalal, Shi y Vallyathan 1990; Fubini y cols. 1990; Pézerat y cols. 1989; Kamp y cols. 1992; Kennedy y cols. 1989; Bronwyn, Razzaboni y Bolsaitis 1990). Actualmente existen pruebas convincentes de que las partículas con radicales de superficie pueden producir especies de oxígeno reactivo, incluso en el medio celular. No se ha establecido aún si debe atribuirse toda la producción de especies de oxígeno a los radicales de superficie. Se especula que estos sitios podrían desencadenar la activación de las células pulmonares (Hemenway y cols. 1994). Otros sitios podrían estar relacionados con reacciones como la atracción iónica, la unión por medio de enlaces de hidrógeno y la unión hidrófoba (Nolan y cols. 1981; Heppleston 1991).

Tras la identificación de las propiedades químicas de la superficie como un determinante importante de la toxicidad del polvo, se realizaron varios intentos para modificar las superficies naturales de partículas de polvo mineral a fin de reducir su toxicidad, valorados en modelos experimentales.

Se observó que la adsorción de aluminio en partículas de cuarzo reduce su fibrogenicidad y favorece la depuración alveolar (Dubois y cols. 1988). El tratamiento con polivinilpiridina-N-óxido (PVPNO) también tuvo cierto efecto profiláctico (Goldstein y Rendall 1987; Heppleston 1991). Se utilizaron otros varios procesos modificadores: pulverización, tratamiento térmico, grabado ácido y adsorción de moléculas orgánicas (Wiessner y cols. 1990). Las partículas de cuarzo recién fracturadas mostraron la actividad de superficie más alta (Kuhn y Demers 1992; Vallyathan y cols. 1988). Llama la atención el hecho de que cualquier desviación con respecto a esta "superficie fundamental" causa una disminución de la toxicidad del cuarzo (Sébastien 1990). La pureza de la superficie de diversas variedades de cuarzo formadas de modo natural podría ser responsable de algunas diferencias observadas en cuanto a la toxicidad (Wallace y cols. 1994). Algunos datos apoyan la idea de que la cantidad de superficie de cuarzo no contaminada es un parámetro importante (Kriegseis, Scharman y Serafin 1987).

La multiplicidad de los parámetros, junto con su distribución en la nube de polvo, da lugar a varias formas posibles de describir las concentraciones atmosféricas: concentración ponderal, concentración numérica, concentración de superficie y concentración en varias categorías de tamaño. Por tanto, pueden construirse numerosos índices de exposición, de cada uno de los cuales debe valorarse la importancia toxicológica. Las normas actuales en higiene profesional reflejan esta multiplicidad. Para el amianto, las normas se basan en la concentración numérica de partículas fibrosas incluidas en cierta categoría de tamaño geométrico. Para el sílice y el carbón, las normas se basan en la concentración ponderal de partículas respirables. También se han desarrollado algunas normas para la exposición a mezclas de partículas que contienen cuarzo. Ninguna norma se basa en características de la superficie.

Mecanismos biológicos que inducen las lesiones fundamentales

Las neumoconiosis son enfermedades pulmonares fibrosas intersticiales, en las que la fibrosis puede ser difusa o nodular. En la reacción fibrótica interviene la activación de los fibroblastos pulmonares (Goldstein y Fine 1986) y la producción y el metabolismo de los componentes del tejido conectivo (colágeno, elastina

y glucosaminoglicanos). Se considera que representa una fase de cicatrización tardía tras la lesión pulmonar (Niewoehner y Hoidal 1982). Aunque varios factores, fundamentalmente relacionados con las características de la exposición, pueden modular la respuesta anatomopatológica, es interesante señalar que cada tipo de neumoconiosis se caracteriza por lo que podría denominarse una lesión fundamental. La alveolitis fibrosante alrededor de las vías aéreas periféricas constituye la lesión fundamental de la exposición al amianto (Bégin y cols. 1992). El nódulo silicótico es la lesión fundamental de la silicosis (Ziskind, Jones y Weil 1976). La NMC simple está compuesta por máculas y nódulos de polvo (Seaton 1983).

La patogenia de la neumoconiosis se suele presentar como una cascada de acontecimientos cuya secuencia discurre de la siguiente forma: alveolitis por macrófagos alveolares, señalización por citocinas de células inflamatorias, lesión oxidativa, proliferación y activación de fibroblastos y del metabolismo del colágeno y la elastina. La alveolitis por macrófagos alveolares es una reacción característica a la retención de polvo mineral fibrosante (Rom 1991). La alveolitis se define por un aumento del número de macrófagos alveolares activados, que liberan cantidades excesivas de mediadores tales como oxidantes, quimiocinas, factores de crecimiento de fibroblastos y proteasas. Las quimiocinas atraen a los neutrófilos y, junto con los macrófagos, pueden liberar oxidantes capaces de oxidar las células epiteliales alveolares. Los factores de crecimiento de fibroblastos consiguen acceder al intersticio, donde estimulan a los fibroblastos para que se repliquen y aumenten la producción de colágeno.

La cascada comienza en el momento del primer encuentro de las partículas que se depositan en los alveolos. En el caso del amianto, por ejemplo, la lesión pulmonar inicial ocurre casi inmediatamente después de la exposición, a nivel de las bifurcaciones de los conductos alveolares. Después de sólo una hora de exposición en experimentos en animales, se produce una captación activa de fibras por las células epiteliales de tipo I (Brody y cols. 1981). En 48 horas, se acumula un número elevado de macrófagos alveolares en los lugares de depósito. En casos de exposición crónica, este proceso puede conducir a una alveolitis fibrosante peribronquiolar.

Se desconoce el mecanismo exacto por el cual las partículas depositadas producen una lesión bioquímica primaria en el revestimiento alveolar, en una célula específica o en cualquiera de sus organelas. Es posible que reacciones bioquímicas complejas y extremadamente rápidas conduzcan a la formación de radicales libres, a la peroxidación de lípidos o a la depleción de algunas especies de moléculas protectoras de células vitales. Se ha demostrado que las partículas minerales son capaces de actuar como sustratos catalíticos para la generación de radicales hidroxilo y superóxido (Guilianelli y cols. 1993).

A nivel celular, disponemos de más información. Después del depósito a nivel alveolar, las células epiteliales de tipo I, sumamente delgadas, se lesionan con facilidad (Adamson, Young y Bowden 1988). Los macrófagos y otras células inflamatorias son atraídas al lugar de la lesión y la respuesta inflamatoria se ve amplificada por la liberación de metabolitos del ácido araquidónico, como prostaglandinas y leucotrienos, junto con la exposición de la membrana basal (Holtzman 1991; Kuhn y cols. 1990; Engelen y cols. 1989). En esta fase de la lesión primaria, la arquitectura pulmonar se desorganiza y muestra edema intersticial.

Durante el proceso inflamatorio crónico, tanto la superficie de las partículas de polvo como las células inflamatorias activadas liberan mayores cantidades de especies de oxígeno reactivas en las vías respiratorias inferiores. El esfuerzo oxidativo al que está sometido el pulmón tiene ciertos efectos detectables sobre el

sistema de defensa antioxidante (Heffner y Repine 1989), con expresión de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa, la catalasa y las glutatión peroxidases (Engelen y cols. 1990). Estos factores se localizan en el tejido pulmonar, el fluido intersticial y los eritrocitos circulantes. Los perfiles de enzimas antioxidantes pueden depender del tipo de polvo fibrogénico (Janssen y cols. 1992). Los radicales libres son conocidos mediadores de lesiones tisulares y de enfermedad (Kehrer 1993).

La fibrosis intersticial deriva de un proceso de reparación. Se han propuesto numerosas teorías para explicar cómo funciona este proceso. La interacción macrófago-fibroblasto es el proceso que ha recibido mayor atención. Los macrófagos activados segregan una red de citoquinas fibrogénicas proinflamatorias: TNF, IL-1, factor de crecimiento transformador y factor de crecimiento derivado de las plaquetas. También producen fibronectina, una glucoproteína de superficie celular que actúa como un atrayente químico y, en ciertas condiciones, como estimulante del crecimiento de las células mesenquimatosas. Algunos autores consideran que ciertos factores son más importantes que otros. Por ejemplo, en la patogenia de la silicosis se concedió especial importancia al TNF. En animales de experimentación, se demostró que el depósito de colágeno después de la instilación de sílice en ratones se prevenía prácticamente por completo mediante anticuerpos anti-TNF (Piguet y cols. 1990). La liberación de factor de crecimiento derivado de las plaquetas y de factor de crecimiento transformador se presentó como un elemento que desempeñaba un papel importante en la patogenia de la asbestosis (Brody 1993).

Por desgracia, muchas de las teorías relativas a la interacción macrófagos-fibroblastos tienden a ignorar el equilibrio potencial entre las citocinas fibrógenas y sus inhibidores (Kelley 1990). De hecho, el desequilibrio resultante entre agentes oxidantes y antioxidantes, proteasas y antiproteasas, los metabolitos del ácido araquidónico, elastasas y colagenasas, así como los desequilibrios entre las diversas citocinas y factores de crecimiento, determinarían la remodelación anormal del componente intersticial hacia las distintas formas de neumoconiosis (Porcher y cols. 1993). En las neumoconiosis, el equilibrio está claramente dirigido hacia un efecto abrumador de las actividades lesivas de las citocinas.

Debido a que las células de tipo I son incapaces de dividirse, después de la agresión primaria la barrera epitelial es sustituida por células de tipo II (Lesur y cols. 1992). Existen ciertos datos que sugieren que si este proceso de reparación epitelial tiene éxito y ya no se lesionan en mayor medida las células de tipo II regeneradoras, no es probable que la fibrogénesis continúe. En ciertas circunstancias, la reparación por células de tipo II es excesiva y conduce a proteínosis alveolar. Este proceso se demostró claramente después de la exposición al sílice (Heppleston 1991). Se desconoce hasta qué punto las alteraciones de las células epiteliales influyen sobre los fibroblastos. Así, parecería que la fibrogénesis se inicia en áreas de lesión epitelial extensa a medida que los fibroblastos se replican, se diferencian y producen más colágeno, fibronectina y otros componentes de la matriz extracelular.

Existen numerosas publicaciones sobre la bioquímica de los diversos tipos de colágeno formado en las neumoconiosis (Richards, Masek y Brown 1991). El metabolismo del colágeno y su estabilidad en el pulmón son importantes elementos del proceso de la fibrogénesis. Esta misma consideración probablemente pueda aplicarse también a los otros componentes del tejido conectivo lesionado. El metabolismo del colágeno y la elastina es especialmente interesante en la fase de cicatrización, dada la gran importancia de estas proteínas para la función y la estructura pulmonares. Se ha demostrado de forma muy elegante que las alteraciones de la síntesis de estas proteínas podrían determinar el desarrollo de enfisema o fibrosis después

de la lesión pulmonar (Niewoehner y Hoidal 1982). En el estado de enfermedad, mecanismos como el aumento de la actividad de la transglutaminasa podrían favorecer la formación de masas de proteínas estables. En algunas lesiones fibróticas de la NMC, los componentes proteicos son responsables en una tercera parte de la lesión, y el resto corresponde a polvo y a fosfato cálcico.

Si consideramos únicamente el metabolismo del colágeno, son posibles diversas fases de fibrosis, algunas de las cuales son potencialmente reversibles, mientras que otras son progresivas. Hay datos experimentales que indican que, a menos que se supere una exposición crítica, las lesiones primarias pueden remitir y es improbable que se produzca una fibrosis irreversible. Por ejemplo, en la asbestosis, se describieron distintos tipos de reacciones pulmonares (Bégin, Cantin y Massé 1989): una reacción inflamatoria transitoria sin lesión, una reacción de retención baja con cicatriz fibrótica limitada a las vías aéreas distales, una reacción inflamatoria alta debida a la exposición continuada y a la escasa depuración de las fibras más largas.

A partir de estos estudios se puede llegar a la conclusión de que la exposición a partículas de polvo fibrótico es capaz de activar diversas vías bioquímicas y celulares complejas que participan en la lesión y reparación pulmonares. El régimen de exposición, las características fisicoquímicas de las partículas de polvo y, posiblemente, factores de susceptibilidad individual, parecen ser los determinantes del delicado equilibrio entre las distintas vías. Las características fisicoquímicas determinarán el tipo de la lesión fundamental final. El régimen de exposición parece determinar el curso temporal de los acontecimientos. Ciertos datos indican que los regímenes de exposición suficientemente bajos son capaces en la mayoría de los casos de limitar la reacción pulmonar a lesiones no progresivas sin discapacidad ni deterioro.

La vigilancia médica y la detección selectiva siempre han formado parte de las estrategias para la prevención de las neumoconiosis. En ese contexto, la posibilidad de detectar ciertas lesiones precoces resulta ventajosa. El mayor conocimiento de la patogenia preparó el camino para el desarrollo de diversos marcadores biológicos (Borm 1994) y para el perfeccionamiento y la utilización de técnicas de investigación pulmonar "no clásicas", como la medición de la tasa de depuración del pentacetato de dietilentriamina de tecnecio-99 (99 Tc-DTPA) para valorar la integridad del epitelio pulmonar (O'Brodovich y Coates 1987), y la gammagrafía pulmonar cuantitativa con galio-67 para valorar la actividad inflamatoria (Bisson, Lamoureux y Bégin 1987).

En el campo de las neumoconiosis, se consideraron diversos marcadores biológicos: macrófagos del esputo, factores de crecimiento del suero, péptido procolágeno sérico tipo III, antioxidantes eritrocitarios, fibronectina, elastasa leucocitaria, metaloendopeptidasa neutra y péptidos de elastina en el plasma, hidrocarburos volátiles en el aire espirado, y liberación de TNF por los monocitos de sangre periférica. Los marcadores biológicos son conceptualmente elementos muy interesantes, pero es necesario realizar muchos más estudios para valorar su importancia con exactitud. Este esfuerzo de validación será bastante intenso, ya que requerirá de los investigadores la realización de estudios epidemiológicos prospectivos. Tal esfuerzo fue llevado a cabo recientemente para la liberación de TNF por los monocitos de sangre periférica en las NMC. Se comprobó que el TNF era un marcador interesante de la progresión de la NMC (Borm 1994). Además de los aspectos científicos del significado de los marcadores biológicos en la patogenia de las neumoconiosis, es preciso examinar cuidadosamente otros aspectos relacionados con el uso de los marcadores biológicos (Schulte 1993), como son las oportunidades de prevención, el impacto sobre la medicina del trabajo y problemas éticos y legales.

Progresión y complicaciones de las neumoconiosis

En los primeros decenios de este siglo, la neumoconiosis se consideraba como una enfermedad que discapacitaba a los jóvenes y provocaba muerte prematura. En la actualidad, en los países industrializados no suele considerarse más que una anomalía radiológica sin deterioro ni discapacidad (Sadoul 1983). Sin embargo, a esta afirmación optimista deben contraponerse dos observaciones. En primer lugar, y aunque en condiciones de exposición limitada la neumoconiosis sigue siendo una enfermedad relativamente silente y asintomática, debe saberse que puede evolucionar hacia formas más graves y discapacitantes. Los factores que afectan a esta progresión son sin duda importantes en la etiopatogenia de este proceso. En segundo lugar, existen actualmente datos que indican que algunas neumoconiosis son capaces de afectar al estado de salud general, y pueden ser un factor contribuyente al desarrollo de cáncer de pulmón.

La naturaleza crónica y progresiva de la asbestosis se ha documentado desde la lesión subclínica inicial hasta la asbestosis clínica (Bégin, Cantin y Massé 1989). Las técnicas modernas de investigación pulmonar (BAL, TC, captación pulmonar de galio-67) pusieron de manifiesto que la inflamación y la lesión eran continuas desde el momento de la exposición, pasando por una fase de latencia o subclínica, hasta el desarrollo de la enfermedad clínica. Se ha comunicado (Bégin y cols. 1985) que el 75 % de los sujetos que presentaban inicialmente una gammagrafía con galio-67 positiva pero sin asbestosis clínica en ese momento, evolucionaron hasta una asbestosis clínica franca en un periodo de 4 años. En seres humanos y en animales de experimentación, la asbestosis puede progresar después de identificada la enfermedad e interrumpida la exposición. Es sumamente probable que la historia de exposición previa a la identificación sea un determinante importante de la progresión. Ciertos datos experimentales apoyan el concepto de la asbestosis no progresiva asociada a una exposición de inducción leve y a una interrupción de la exposición al identificarse la enfermedad (Sébastien, Dufresne y Bégin 1994). Suponiendo que el mismo concepto pueda aplicarse al ser humano, sería de importancia capital establecer con exactitud los parámetros de "exposición de inducción leve". A pesar de todos los esfuerzos dirigidos a la exploración selectiva de poblaciones trabajadoras expuestas al amianto, todavía no se dispone de esta información.

Es bien sabido que la exposición al amianto puede provocar un riesgo muy elevado de cáncer de pulmón. Aunque admitamos que el amianto es un carcinógeno *per se*, hace tiempo que se debate el hecho de si el riesgo de cáncer de pulmón entre los trabajadores del amianto está relacionado con la exposición al amianto o con la fibrosis pulmonar (Hughes y Weil 1991), tema que aún no se ha resuelto.

Debido a las continuas mejoras de las condiciones de trabajo en las instalaciones de las minas modernas, la NMC es una enfermedad que en la actualidad afecta básicamente a mineros retirados. Si la NMC simple es un proceso asintomático y que no presenta un efecto demostrable sobre la función pulmonar, la fibrosis masiva progresiva (FMP) es un proceso mucho más grave que provoca alteraciones estructurales importantes, déficit de la función pulmonar y una reducción de la esperanza de vida. Muchos estudios han intentado identificar los determinantes de la progresión hacia FMP (retención intensa de polvo en el pulmón, rango de carbón, infección por micobacterias o estimulación inmunológica). Se propuso una teoría unificadora (Vanhee y cols. 1994) basada en una inflamación alveolar continua e intensa con activación de los macrófagos alveolares y producción sustancial de especies de oxígeno reactivas, factores quimiotácticos y fibronectina. Otras complicaciones de la NMC son la infección por micobacterias, el síndrome de Caplan y la

esclerodermia. No hay pruebas de que exista un mayor riesgo de cáncer de pulmón entre los mineros del carbón.

La forma crónica de la silicosis sigue a la exposición, medida en décadas más que en años, a polvo respirable que contiene generalmente menos del 30 % de cuarzo. Pero en el caso de la exposición incontrolada a polvo rico en cuarzo (exposiciones históricas con explosiones de tierra, por ejemplo), pueden encontrarse formas agudas y aceleradas después de sólo algunos meses de exposición. Los casos de enfermedad aguda y acelerada presentan un riesgo especialmente alto de complicarse con una tuberculosis (Ziskind, Jones y Weil 1976). También puede producirse la progresión, con desarrollo de grandes lesiones que obliteran la estructura pulmonar, y que reciben el nombre de *silicosis complicada* o *FMP*.

Algunos estudios examinaron la progresión de la silicosis en relación con la exposición y obtuvieron resultados discordantes acerca de las relaciones entre progresión y exposición, antes y después del comienzo (Hessel y cols. 1988). Recientemente, Infante-Rivard y cols. (1991) estudiaron los factores pronósticos que influyen en la supervivencia de los pacientes con silicosis compensada. Los pacientes con pequeñas opacidades aisladas en la radiografía de tórax y que no presentaban disnea, expectoración ni ruidos respiratorios anormales, tenían una supervivencia similar a la de los sujetos de referencia. Los otros pacientes presentaban una supervivencia peor. Finalmente, debemos mencionar la reciente preocupación que ha surgido en torno al sílice, la silicosis y el cáncer de pulmón. Existen datos a favor y en contra del planteamiento de que el sílice *per se* es cancerígeno (Agius 1992). El sílice puede actuar de forma sinérgica con cancerígenos ambientales potentes, como los presentes en el humo del tabaco, a través de un efecto promotor relativamente leve sobre la carcinogénesis o mediante un deterioro de su depuración. Es más, este proceso asociado a la silicosis o resultante en ella, podría conllevar un mayor riesgo de padecer cáncer de pulmón.

En la actualidad, la progresión y la complicación de las neumoconiosis podría considerarse un aspecto clave para el tratamiento médico. La utilización de técnicas clásicas de investigación pulmonar se ha perfeccionado para la identificación precoz de esta enfermedad (Bégin y cols. 1992), en una fase en la que la neumoconiosis se limita a su manifestación radiológica, sin deterioro ni discapacidad. En un futuro cercano, es probable que dispongamos de una batería de marcadores biológicos para documentar fases incluso más precoces de esta enfermedad. La cuestión de si se debería permitir que un trabajador que ha sido diagnosticado de neumoconiosis —o del que se ha documentado que se encuentra en las fases precoces de esta enfermedad— continuara su trabajo ha confundido durante algún tiempo a los encargados de tomar las decisiones en el ámbito de la salud del trabajo. Se trata de una cuestión de difícil respuesta en la que intervienen consideraciones éticas, sociales y científicas. Aunque se dispone de abundante información en la literatura médica sobre la inducción de la neumoconiosis, la información sobre la progresión de que disponen los responsables de las decisiones es bastante escasa y en cierta medida confusa. Se hicieron algunos intentos de estudiar los papeles de variables como la historia de exposición, la retención de polvo, y el estado médico al inicio de la enfermedad. Las relaciones entre todas estas variables sin duda complican el problema. Existen recomendaciones para la detección selectiva y la vigilancia de la salud de los trabajadores expuestos a polvos minerales (Wagner 1996), y ya hay programas en marcha—o lo estarán—de acuerdo con ellas. Estos programas se beneficiarían claramente de un mejor conocimiento científico de la progresión, y en especial de la relación entre la exposición y las características de la retención.

Discusión

La información proporcionada por muchas disciplinas científicas sobre la etiopatogenia de las neumoconiosis es muy abundante. La principal dificultad actualmente reside en conjuntar los elementos dispersos del rompecabezas en vías de unificación de mecanismos que conduzcan a las lesiones fundamentales de las neumoconiosis. Sin esta necesaria integración, nos quedaríamos con el contraste entre unas cuantas lesiones fundamentales y muy numerosas reacciones bioquímicas y celulares.

Nuestro conocimiento de la etiopatogenia sólo ha tenido hasta la fecha una influencia limitada en la práctica de la higiene del trabajo, a pesar de la fuerte determinación de los higienistas de actuar de acuerdo a estándares con alguna importancia biológica. Se incorporaron dos conceptos principales: la selección del tamaño de las partículas de polvo respirable y la dependencia de la toxicidad según el tipo de polvo. Este último concepto dio lugar a ciertos límites específicos de cada tipo de polvo. La valoración cuantitativa del riesgo, paso necesario para definir los límites de exposición, constituye un proceso complicado por varias razones, como son la diversidad de posibles índices de exposición, la escasa información acerca de exposiciones anteriores, los problemas que nos encontramos con los modelos epidemiológicos al trabajar con múltiples índices de exposición y la dificultad para estimar la dosis a partir de la información sobre la exposición. Los límites de exposición actuales, que en ocasiones conllevan un grado considerable de incertidumbre, son probablemente suficientemente bajos para ofrecer buena protección. Sin embargo, las diferencias entre trabajadores observadas en las relaciones de exposición-respuesta reflejan nuestro control incompleto de este fenómeno.

El impacto del moderno concepto de la cascada de acontecimientos en la patogenia de la neumoconiosis no ha modificado el método tradicional de vigilancia de los trabajadores, pero ha mejorado de forma significativa la capacidad de diagnóstico médico precoz de la enfermedad (neumoconiosis), en un momento en que ésta sólo ha tenido un impacto limitado sobre la función pulmonar. Son sin duda los sujetos que se encuentran en las fases precoces los que deben ser identificados y retirados de exposiciones importantes adicionales si queremos conseguir prevenir la discapacidad mediante la vigilancia médica.

SILICOSIS

John E. Parker y Gregory R. Wagner

La silicosis es una enfermedad fibrótica de los pulmones causada por la inhalación, retención y reacción pulmonar al sílice cristalino. A pesar de conocer la causa de este proceso —exposiciones respiratorias a polvos que contienen sílice—, esta enfermedad pulmonar profesional grave y potencialmente mortal sigue siendo prevalente en todo el mundo. El sílice, o dióxido de silicio, es el componente predominante de la corteza terrestre. La exposición ocupacional a partículas de sílice de tamaño respirable (diámetro aerodinámico de 0,5 a 5 μm) se asocia a los trabajos de minería, canteras, perforación, construcción de túneles y limpieza mediante abrasión a chorro con materiales que contienen cuarzo (limpieza con arena). La exposición al sílice también supone un riesgo para los canteros y los trabajadores de cerámicas, fundiciones, tierras de sílice y materiales refractarios. Debido a que la exposición al sílice cristalino es muy extensa y a que la arena de sílice es un componente barato y versátil de numerosos procesos de fabricación, millones de trabajadores de todo el mundo están en riesgo de desarrollar la enfermedad, cuya verdadera prevalencia se desconoce.

Definición

La silicosis es una enfermedad pulmonar profesional atribuible a la inhalación de dióxido de silicio, comúnmente denominado sílice, en formas cristalinas, generalmente como cuarzo, pero también en otras formas cristalinas importantes de sílice, como la cristobalita y la tridimita. Estas formas también reciben el nombre de "sílice libre" para diferenciarlas de los silicatos. El contenido en sílice de las diferentes formaciones de roca, como la piedra arenisca, el granito y la pizarra, varía entre el 20 % y casi el 100 %.

Trabajadores de profesiones e industrias de alto riesgo

Aunque la silicosis es una enfermedad antigua, todavía se comunican nuevos casos en los países desarrollados y en desarrollo. A principios de siglo, la silicosis era una causa importante de morbilidad y mortalidad. Los trabajadores contemporáneos todavía están expuestos al polvo de sílice en diversas profesiones, y cuando las nuevas tecnologías carecen de un control adecuado del polvo, las exposiciones pueden llegar a ser más peligrosas que en un entorno de trabajo no mecanizado. Siempre que se altera la corteza terrestre o se utilizan o procesan rocas o arena que contiene sílice, existen riesgos respiratorios potenciales para los trabajadores. Siguen apareciendo informes de silicosis procedentes de industrias y entornos de trabajo no reconocidos previamente como de riesgo, lo que refleja la presencia prácticamente ubicua del sílice. De hecho, debido a la latencia y la cronicidad de este proceso, incluidos el desarrollo y la progresión de la silicosis una vez interrumpida la exposición, es posible que algunos trabajadores con exposiciones actuales no manifiesten enfermedad hasta el próximo siglo. En muchos países del mundo, los trabajos de minería, canteras, construcción de túneles y galerías, limpieza por abrasión a chorro y fundición continúan presentando riesgos importantes de exposición al sílice, y siguen produciéndose epidemias de silicosis, incluso en los países desarrollados.

Formas de silicosis: historia de exposición y descripciones anatomoclínicas

Se describen habitualmente formas crónicas, aceleradas y agudas de silicosis. Estas expresiones clínicas y anatomopatológicas de la enfermedad reflejan diferentes intensidades de exposición, períodos de latencia e historias naturales. La forma crónica o clásica suele seguir a uno o más decenios de exposición a polvo respirable que contiene cuarzo, y puede evolucionar a fibrosis masiva progresiva (FMP). La forma acelerada se produce tras exposiciones más breves e intensas y evoluciona con mayor rapidez. La forma aguda puede ocurrir después de exposiciones intensas y breves a niveles elevados de polvo respirable con un contenido de sílice alto durante períodos que pueden medirse en meses más que en años.

La *silicosis crónica (o clásica)* puede ser asintomática o conducir a disnea de esfuerzo o tos insidiosamente progresivas (a menudo atribuidas erróneamente al proceso de envejecimiento). Se presenta como una anomalía radiográfica con opacidades redondeadas pequeñas (<10 mm) en los lóbulos superiores. Es habitual que el inicio de la exposición tuviera lugar hace 15 años o más. La característica anatomopatológica fundamental de la forma crónica es el nódulo silicótico, que se caracteriza por un área central acelular constituida por fibras de colágeno hialinizado concéntricas dispuestas en espiral, rodeadas por tejido conectivo celular con fibras de reticulina. La silicosis crónica puede evolucionar a FMP (en ocasiones denominada silicosis complicada), incluso después de haberse interrumpido la exposición al polvo con sílice.

La *fibrosis masiva progresiva* es más probable que se presente con disnea de esfuerzo. Esta forma de la enfermedad se caracteriza

por opacidades nodulares mayores de 1 cm en la radiografía de tórax, y habitualmente conlleva una disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono, disminución de la tensión arterial de oxígeno en reposo o con el ejercicio, y una importante restricción en la espirometría o en la medición de los volúmenes pulmonares. La distorsión del árbol bronquial también puede conducir a obstrucción de las vías aéreas y a tos productiva. Pueden producirse infecciones bacterianas recidivantes similares a las observadas en la bronquiectasias. La pérdida de peso y la cavitación de las opacidades grandes debe plantear la posibilidad de una tuberculosis o de otra infección por micobacterias. El neumotórax puede ser una complicación que amenace la vida, ya que el pulmón fibrótico puede resultar difícil de reexpandir. La insuficiencia respiratoria hipoxémica con cor pulmonale es un acontecimiento terminal frecuente.

La *silicosis acelerada* puede aparecer tras exposiciones más intensas y de menor duración (5 a 10 años). Los síntomas, los hallazgos radiológicos y las mediciones fisiológicas son similares a los que se encuentran en la forma crónica. El deterioro de la función pulmonar es más rápido, y muchos trabajadores con enfermedad acelerada pueden desarrollar una infección por micobacterias. En la silicosis, a menudo en la de tipo acelerado, se observan enfermedades autoinmunitarias, entre ellas esclerodermia y esclerosis sistémica. La progresión de las anomalías radiológicas y del deterioro funcional pueden ser muy rápidas en los casos de enfermedad autoinmunitaria asociada a silicosis.

La *silicosis aguda* puede desarrollarse entre los dos meses y los dos años siguientes a una exposición masiva al sílice. A menudo, los síntomas de presentación son disnea, debilidad y pérdida de peso espectaculares. Los hallazgos radiológicos de llenado alveolar difuso difieren de los observados en las formas más crónicas de silicosis. Se han descrito hallazgos histológicos similares a la proteinosis alveolar pulmonar, y en ocasiones se han comunicado anomalías extrapulmonares (renales y hepáticas). La evolución habitual es la progresión rápida hasta una insuficiencia ventilatoria hipoxémica grave.

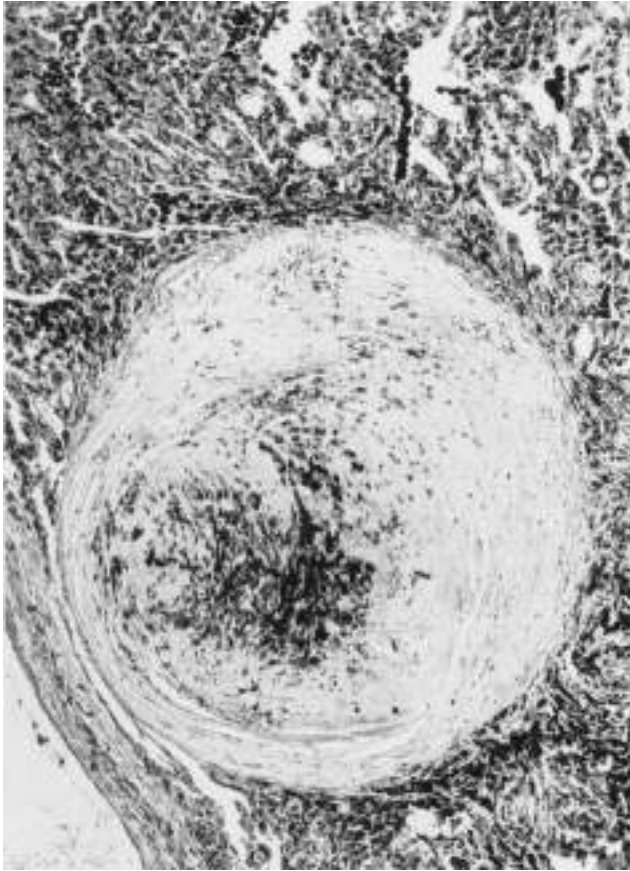
La tuberculosis puede complicar todas las formas de silicosis, pero las personas que presentan las formas aguda y acelerada son las que tienen el riesgo más alto. La exposición aislada al sílice, incluso sin silicosis, también puede predisponer a esta infección. *M. tuberculosis* es el microorganismo habitual, pero también se observan micobacterias atípicas.

Incluso en ausencia de silicosis radiográfica, los trabajadores expuestos al sílice pueden padecer también otras enfermedades asociadas a la exposición ocupacional al polvo, como bronquitis crónica y el enfisema asociado. Estas anomalías se asocian a numerosas exposiciones profesionales a polvos minerales, incluidos los polvos que contienen sílice.

Patogenia y asociación a la tuberculosis

No se conoce con exactitud la patogenia precisa de la silicosis, pero numerosos datos indican que está implicada la interacción entre los macrófagos alveolares pulmonares y las partículas de sílice depositadas en el pulmón. Las propiedades de superficie de las partículas de sílice parecen promover la activación de los macrófagos. Estas células liberan entonces factores quimiotácticos y mediadores de la inflamación que conducen a una mayor respuesta celular por parte de los leucocitos polimorfonucleares, los linfocitos y otros macrófagos. Se liberan factores estimulantes de los fibroblastos, los cuales promueven la hialinización y el depósito de colágeno. La lesión silicótica anatomopatológica resultante es el nódulo hialino, que contiene una zona central acelular con sílice libre rodeada por espirales de colágeno y fibroblastos, y una zona periférica activa compuesta de macrófagos, fibroblastos, células plasmáticas y más sílice libre, tal como se muestra en la Figura 10.14.

Figura 10.14 • Nódulo silicótico típico, corte microscópico.



Por cortesía del Dr. V. Vallyathan.

No se conocen las propiedades exactas de las partículas de sílice que provocan la respuesta pulmonar descrita anteriormente, pero pueden ser importantes las características de superficie. La naturaleza y el alcance de la respuesta biológica están relacionados en general con la intensidad de la exposición; sin embargo, cada vez hay más pruebas que indican que el sílice recién fracturado puede ser más tóxico que el polvo envejecido que contiene sílice, un efecto quizá relacionado con los grupos radicales reactivos presentes en los planos de escisión del sílice recién fracturado.

Este dato puede ofrecer una explicación patogénica de la observación de casos de enfermedad avanzada en trabajadores de chorro de arena y de perforación de roca, en los que las exposiciones a sílice recientemente fracturado son particularmente intensas.

La agresión tóxica iniciadora puede ocurrir con una reacción inmunológica mínima; sin embargo, una respuesta inmunológica sostenida a la agresión puede ser importante en algunas de las manifestaciones crónicas de la silicosis. Por ejemplo, en la silicosis acelerada pueden aparecer anticuerpos antinucleares y esclerodermia, así como otras enfermedades del colágeno, en trabajadores que han estado expuestos al sílice. La susceptibilidad de los trabajadores con silicosis a las infecciones, como la tuberculosis y la infección por *Nocardia asteroides*, probablemente esté relacionada con el efecto tóxico del sílice sobre los macrófagos pulmonares.

La asociación entre silicosis y tuberculosis se conoce desde hace casi un siglo. La tuberculosis activa en los trabajadores con silicosis puede superar el 20 % en los casos en los que la prevalencia de la tuberculosis en la comunidad es elevada. Una vez más, las personas con silicosis aguda parecen presentar un riesgo considerablemente más alto.

Cuadro clínico de la silicosis

El síntoma primario suele ser la disnea, que se advierte en primer lugar con la actividad o el ejercicio y más adelante en reposo, a medida que se pierde la reserva pulmonar. Sin embargo, en ausencia de otra enfermedad respiratoria, este síntoma puede estar ausente, y en este caso la presentación es la de un trabajador asintomático con una radiografía de tórax anormal, que en ocasiones puede mostrar una enfermedad bastante avanzada con sólo mínimos síntomas. La aparición o la progresión de la disnea puede anunciar el desarrollo de complicaciones, entre ellas tuberculosis, obstrucción de las vías aéreas y FMP. El paciente a menudo presenta tos, que aparece de forma secundaria a la bronquitis crónica debida a exposición ocupacional a polvo, al consumo de tabaco o a ambos. En ocasiones, la tos puede atribuirse también a la presión de grandes masas de ganglios linfáticos silicóticos sobre la tráquea o los bronquios principales.

Otros síntomas torácicos son menos habituales que la disnea y la tos. La hemoptisis es infrecuente y debe plantear la sospecha de que la enfermedad se haya complicado con otros procesos. Puede haber sibilancias y opresión torácica, habitualmente formando parte de una enfermedad obstructiva de las vías aéreas o de una bronquitis. El dolor torácico y las acropaquias no son característicos de la silicosis. Los síntomas sistémicos, como fiebre y pérdida de peso, sugieren complicación por una infección o una enfermedad neoplásica. Las formas avanzadas de silicosis se asocian a insuficiencia respiratoria progresiva, con o sin cor pulmonale. Pueden observarse escasos signos físicos, a menos que haya complicaciones.

Patrones radiográficos y anomalías de la función pulmonar

Los signos radiológicos más precoces de la silicosis no complicada suelen ser opacidades redondeadas de pequeño tamaño. Estas pueden describirse según la Clasificación Internacional de Radiografías de la Neumoconiosis de la OIT por el tamaño, la forma y la categoría de profusión. En la silicosis, predominan las opacidades de tipo "q" y "r". También se han descrito otros patrones, entre ellos sombras lineales o irregulares. Las opacidades que se observan en la radiografía representan la suma de los nódulos silicóticos anatomopatológicos. Suelen encontrarse de forma predominante en las zonas superiores y pueden más tarde progresar para afectar a otras zonas. En ocasiones, también se advierte una adenopatía hilar previa a las sombras parenquimatosas nodulares. La calcificación en cáscara de huevo es muy indicativa de silicosis, aunque es una característica que se observa con poca frecuencia. La FMP se caracteriza por la formación de grandes opacidades. Estas lesiones de gran tamaño pueden describirse en función de su tamaño, utilizando la clasificación de la OIT en las categorías A, B o C. Las opacidades grandes o las lesiones de la FMP tienden a contraerse, habitualmente hacia los lóbulos superiores, dejando áreas de enfisema compensador en sus bordes y, a menudo, en las bases pulmonares. Debido a ello, las opacidades pequeñas previamente evidentes pueden desaparecer en un momento determinado o ser menos llamativas. Pueden aparecer anomalías pleurales, pero no son una característica radiográfica frecuente en la silicosis. Las opacidades grandes también pueden plantear ciertas dudas diagnósticas en relación con las neoplasias, y su diferenciación radiográfica puede ser difícil en ausencia de

Figura 10.15 • Radiografía de tórax, silicoproteinosis aguda en un perforador de una mina de carbón de superficie.



Por cortesía del Dr. N.L. Lapp y Dr. DE Banks.

radiografías antiguas. Todas las lesiones que se cavitan o cambian rápidamente deben evaluarse con el fin de descartar una tuberculosis activa. La silicosis aguda puede presentarse con un patrón radiológico de llenado alveolar con desarrollo rápido de FMP o lesiones de masa complicadas. Véanse las Figuras 10.15 y 10.16.

Las pruebas de función pulmonar, como la espirometría y la capacidad de difusión, son útiles para la evaluación clínica de las personas con sospecha de silicosis. La espirometría también puede ser de utilidad para la detección precoz de los efectos sobre la salud derivados de la exposición ocupacional a polvos, ya que permite detectar anomalías fisiológicas que pueden preceder a los cambios radiológicos. No hay un patrón característico exclusivo de deterioro ventilatorio en la silicosis. La

Figura 10.16 • Radiografía de tórax, silicosis complicada que muestra fibrosis masiva progresiva.



espirometría puede ser normal o, cuando es anormal, las gráficas pueden mostrar obstrucción, restricción o un patrón mixto. La obstrucción puede, de hecho, ser el hallazgo más frecuente. Estos cambios tienden a ser más marcados a medida que se avanza en las categorías radiológicas. Sin embargo, existe una mala correlación entre las anomalías radiográficas y el deterioro ventilatorio. En las silicosis acelerada y aguda, los cambios funcionales son más manifiestos y la progresión es más rápida. En la silicosis aguda, la progresión radiológica se asocia a un deterioro ventilatorio progresivo y a anomalías crecientes del intercambio de gases, que conducen a insuficiencia respiratoria y, finalmente, a la muerte por hipoxemia refractaria.

Complicaciones y aspectos diagnósticos especiales

El diagnóstico de silicosis no suele ser difícil de establecer en presencia de una historia de exposición y una radiografía característica. Los problemas sólo se plantean cuando las características radiológicas son raras o no se conoce el antecedente de exposición. Rara vez es necesario realizar una biopsia de carbón para establecer el diagnóstico. Sin embargo, las muestras de tejido son útiles en ciertos entornos clínicos en los casos complicados o en los que el diagnóstico diferencial incluye la tuberculosis, una neoplasia o FMP. El material de biopsia debe enviarse para cultivo, y en los entornos de investigación el análisis del polvo puede ser una medida adicional de utilidad. Cuando se necesite tejido, suele ser necesaria la biopsia pulmonar abierta para obtener material adecuado para su examen.

Nunca se insistirá lo suficiente sobre la necesidad de vigilar las posibles complicaciones infecciosas, y los síntomas de cambio en las características de la tos o hemoptisis, así como la fiebre o la pérdida de peso, deben poner en marcha un estudio con el fin de excluir este problema tratable.

La gran preocupación e interés por la relación entre exposición al sílice, silicosis y cáncer de pulmón, sigue promoviendo el debate y nuevas investigaciones. En octubre de 1996, un comité de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (The International Agency for Research on Cancer, IARC) clasificó el sílice cristalino como un cancerígeno del Grupo I; alcanzó esta conclusión en función de "suficientes pruebas de su carcinogenicidad en seres humanos". Hay cierta incertidumbre acerca de los mecanismos patogénicos responsables del desarrollo del cáncer de pulmón en las poblaciones expuestas al sílice, y la posible relación entre silicosis (o fibrosis pulmonar) y cáncer en trabajadores expuestos sigue en estudio. Con independencia del mecanismo que pueda ser responsable de los acontecimientos neoplásicos, la conocida asociación entre las exposiciones al sílice y la silicosis obliga a controlar y reducir las exposiciones de los trabajadores en situación de riesgo de padecer esta enfermedad.

Prevención de la silicosis

La prevención sigue siendo la pieza clave de la eliminación de esta enfermedad pulmonar profesional. La mejora de los sistemas de ventilación y aspiración, el aislamiento del proceso, las técnicas húmedas, la protección personal incluida la selección adecuada de respiradores y, cuando sea posible, la sustitución industrial por agentes de menor riesgo que el sílice, reducen la exposición. También es importante instruir a los trabajadores y a la empresa sobre los peligros de la exposición al polvo de sílice y las medidas destinadas a controlar dicha exposición.

Si se identifica un caso de silicosis en un trabajador, es aconsejable retirarlo de la exposición. Por desgracia, la enfermedad puede progresar incluso en ausencia de más exposición al sílice. Además, el hallazgo de un caso de silicosis, en particular de las formas aguda o acelerada, debe poner en marcha una

evaluación del lugar de trabajo para proteger a otros trabajadores que también se encuentren en situación de riesgo.

Exploración selectiva y vigilancia

Los trabajadores expuestos al sílice y a otros polvos minerales deben someterse a exploraciones selectivas periódicas para detectar efectos adversos para la salud, como complemento, pero no como sustituto, del control de la exposición al polvo. Esta exploración selectiva incluye evaluaciones destinadas a detectar síntomas respiratorios, anomalías de la función pulmonar y enfermedad neoplásica. También deben realizarse evaluaciones para detectar una infección tuberculosa. Además de realizar una exploración selectiva de cada trabajador individual, deben recogerse datos de grupos de trabajadores para actividades de vigilancia y prevención. Las directrices para estos tipos de estudios se incluyen en la lista de lecturas recomendadas.

Tratamiento, conducta a seguir ante complicaciones y control de la silicosis

Cuando la prevención no ha tenido éxito y se ha desarrollado silicosis, el tratamiento se dirige fundamentalmente a las complicaciones de la enfermedad. Las medidas terapéuticas son similares a las utilizadas comúnmente en el tratamiento de la obstrucción de las vías aéreas, infección, neumotórax, hipoxemia e insuficiencia respiratoria que complican otra enfermedad pulmonar. Históricamente, la inhalación de aluminio en aerosol no ha tenido éxito como tratamiento específico de la silicosis. La N-óxido polivinil piridina, un polímero que ha protegido a animales de experimentación, no está disponible para su uso en seres humanos. Un trabajo de laboratorio reciente con tetrandina ha demostrado una reducción *in vivo* de la fibrosis y de la síntesis de colágeno en animales expuestos a sílice y tratados con este fármaco. Sin embargo, en la actualidad faltan pruebas sustanciales de su eficacia en seres humanos, y existe cierta preocupación por su potencial toxicidad, incluida su mutagenicidad. Debido a la elevada prevalencia de esta enfermedad en ciertos países, continúan las investigaciones con combinaciones de fármacos y otras intervenciones. Hasta la fecha no se ha desarrollado ningún método satisfactorio, y la investigación de un tratamiento específico de la silicosis sigue sin dar fruto.

No es deseable continuar la exposición, y debe aconsejarse al paciente que abandone o cambie su trabajo actual, proporcionándole información acerca de las condiciones de exposición pasadas y presentes.

En lo que respecta a la conducta médica a seguir ante la silicosis, la vigilancia de posibles complicaciones infecciosas, en particular de la tuberculosis, es de importancia capital. No se recomienda la utilización de BCG en el paciente con silicosis tuberculín-negativo, pero se recomienda el uso de tratamiento profiláctico con isoniazida (INH) en el paciente con silicosis tuberculín-positivo en los países en los que la prevalencia de la tuberculosis es baja. El diagnóstico de infección tuberculosa activa en los pacientes con silicosis puede ser difícil. Los síntomas clínicos de pérdida de peso, fiebre, sudoración y malestar deben llevar a la realización de una evaluación radiográfica, así como de tinciones del esputo para detectar bacilos ácidoalcohol resistentes, y cultivos del esputo. Los cambios radiográficos, incluido el aumento de tamaño de una cavitación en lesiones conglomeradas u opacidades nodulares, son especialmente preocupantes. Los estudios bacteriológicos del esputo expectorado pueden no siempre ser fiables en la silicotuberculosis. La fibrobroncoscopia con el fin de obtener muestras adicionales para cultivo y estudio a menudo puede ser de utilidad para establecer el diagnóstico de enfermedad activa. El tratamiento con múltiples fármacos ante la sospecha de enfermedad activa en los pacientes silicóticos está justificado para un nivel inferior

de sospecha que en el sujeto sin silicosis, debido a la dificultad para establecer claramente pruebas de infección activa. El tratamiento con rifampicina parece haber aumentado la tasa de éxitos del tratamiento de la silicosis complicada con tuberculosis, y en algunos estudios recientes la respuesta al tratamiento a corto plazo era comparable en casos de silicotuberculosis al obtenido en casos de características similares de tuberculosis primaria.

El soporte ventilatorio de la insuficiencia respiratoria está indicado cuando la misma está precipitada por una complicación tratable. El neumotórax, tanto espontáneo como relacionado con el ventilador, suele tratarse mediante la colocación de un tubo torácico. Puede desarrollarse una fístula broncopulmonar, en cuyo caso debe considerarse una consulta y un tratamiento quirúrgicos.

La silicosis aguda puede evolucionar rápidamente a insuficiencia respiratoria. Cuando esta enfermedad se asemeja a una proteinosis alveolar pulmonar y existe una hipoxemia grave, se ha realizado un tratamiento enérgico mediante lavado pulmonar masivo total con el paciente bajo anestesia general, en un intento de mejorar el intercambio de gases y eliminar los productos de desecho alveolares. Aunque conceptualmente interesante, no se ha demostrado la eficacia del lavado pulmonar total. El tratamiento con glucocorticoides también se ha utilizado para la silicosis aguda; sin embargo, todavía no se ha demostrado que tenga un efecto beneficioso.

Algunos pacientes jóvenes con silicosis terminal pueden considerarse candidatos para un trasplante de corazón o de corazón-pulmón realizado en centros con experiencia en este procedimiento, caro y de alto riesgo. Puede ofrecerse a pacientes seleccionados el envío y la evaluación precoces para esta intervención.

La posibilidad de una intervención terapéutica enérgica y de alta tecnología como es el trasplante, sirve para destacar de forma espectacular la naturaleza grave y potencialmente mortal de la silicosis, al tiempo que enfatiza el papel crucial de la prevención primaria. El control de la silicosis depende en último término de la reducción y del control de la exposición al polvo en el lugar de trabajo, lo que se consigue mediante la aplicación rigurosa y concienzuda de los principios fundamentales de la higiene del trabajo y de las medidas de ingeniería, con el compromiso de preservar la salud del trabajador.

ENFERMEDADES PULMONARES DE LOS MINEROS DEL CARBÓN ●

Michael D. Attfield, Edward L. Petsonk y Gregory R. Wagner

Los mineros del carbón sufren diversas enfermedades y procesos pulmonares debidos a su exposición al polvo de las minas de carbón. Entre éstas se incluyen la neumoconiosis, la bronquitis crónica y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La aparición y la gravedad de la enfermedad dependen de la intensidad y de la duración de la exposición al polvo. La composición específica del polvo de las minas de carbón también influye en cierta medida sobre las consecuencias para la salud.

En los países desarrollados, en los que en el pasado existieron elevadas prevalencias de enfermedad pulmonar, las reducciones de los niveles de polvo generadas por las normativas han conducido a un descenso sustancial en la prevalencia de la enfermedad desde el decenio de 1970. Además, las importantes reducciones del número de mineros en la mayoría de estos países en los últimos decenios, debida en parte a cambios en la tecnología y a

las mejoras resultantes en la productividad, conducirán a mayores reducciones en los niveles globales de enfermedad. Los mineros de otros países, donde la minería del carbón es un fenómeno más reciente y los controles del polvo son menos enérgicos, no han tenido tanta suerte. Este problema se ve exacerbado por el elevado coste de la tecnología minera moderna que obliga a emplear a un elevado número de trabajadores, muchos de los cuales presentan un alto riesgo de desarrollar enfermedades.

En el siguiente texto, cada enfermedad o proceso se considerará por separado. Los procesos específicos de la minería del carbón, como la neumoconiosis de los mineros del carbón, se describen en detalle. La descripción de otros, como la enfermedad pulmonar obstructiva, se limita a aquellos aspectos relacionados con los mineros del carbón y la exposición al polvo.

Neumoconiosis de los mineros del carbón

La neumoconiosis de los mineros del carbón (NMC) es la enfermedad más frecuentemente asociada con la minería del carbón. No es una enfermedad de desarrollo rápido, y suele tardar al menos diez años en manifestarse, a menudo mucho más cuando las exposiciones son bajas. En sus fases iniciales, es un indicador de una excesiva retención pulmonar de polvo, y puede asociarse a escasos síntomas y signos propios. Sin embargo, a medida que avanza, sitúa al minero en un riesgo cada vez mayor de desarrollar fibrosis masiva progresiva (FMP), un proceso mucho más grave.

Anatomía patológica

La lesión clásica de la NMC es la mácula de carbón, una acumulación de polvo y de macrófagos cargados de polvo en torno a la periferia de los bronquiolos respiratorios. Las máculas contienen una cantidad mínima de colágeno, por lo que habitualmente no son palpables. Tienen un tamaño de 1 a 5 mm, y a menudo se asocian a un aumento de tamaño de los espacios aéreos adyacentes, lo que se denomina *enfisema focal*. Aunque a menudo son muy numerosas, no suelen ser evidentes en la radiografía de tórax.

Otra lesión asociada a la NMC es el nódulo de carbón. Esta lesión, de mayor tamaño es palpable y contiene una mezcla de macrófagos cargados de polvo, colágeno y reticulina. La presencia de nódulos de pulmón con o sin nódulos silicóticos (véase más adelante), indica fibrosis pulmonar, y es responsable en gran medida de las opacidades observadas en las radiografías de tórax. Los macronódulos (de 7 a 20 mm de tamaño) pueden coalescer para formar fibrosis masiva progresiva (véase más adelante), que también puede desarrollarse a partir de un único macronódulo.

Se han encontrado nódulos silicóticos (descritos en el apartado *silicosis*) en una importante minoría de mineros del carbón que realizan trabajos subterráneos. En la mayoría de los casos, la causa puede ser simplemente el sílice presente en el polvo del carbón, aunque la exposición al sílice puro en algunos trabajos es, sin duda, un factor importante (p.ej., entre perforadores de superficie, maquinistas subterráneos y empernadores de techos).

Radiografía

El indicador más útil de NMC en los mineros durante su vida se obtiene mediante la radiografía de tórax de rutina. Los depósitos de polvo y las reacciones tisulares nodulares atenúan el haz de rayos X y conducen a la aparición de opacidades en la película. La profusión de estas opacidades se puede valorar sistemáticamente utilizando un método normalizado de descripción radiográfica como el difundido por la OIT y descrito en otro punto de este capítulo. En este método, se comparan radiografías anteroposteriores individuales con radiografías estándar que muestran

una profusión creciente de pequeñas opacidades, y cada radiografía se clasifica en una de cuatro categorías principales (0, 1, 2 y 3), en función de su similitud con la radiografía estándar. Se ha desarrollado una clasificación secundaria, dependiendo de la valoración que hace el examinador de las similitudes de la radiografía con categorías adyacentes de la OIT. También se tienen en cuenta otros aspectos de las opacidades, como el tamaño, la forma y la región de aparición en el pulmón. Algunos países, como China y Japón, han desarrollado sistemas similares para la descripción o interpretación sistemática de las radiografías. Estos sistemas son particularmente adecuados para sus necesidades específicas.

Tradicionalmente, se han asociado los tipos de opacidades *redondeadas* pequeñas con la minería del carbón. Sin embargo, datos más recientes indican que también pueden producirse formas más *irregulares* a consecuencia de la exposición al polvo del carbón. Las opacidades de la NMC y de la silicosis a menudo son indistinguibles en la radiografía. Sin embargo, existen ciertos datos que indican que las opacidades de mayor tamaño (tipo r) indican con mayor frecuencia silicosis.

Es importante señalar que pueden existir abundantes anomalías anatomopatológicas relacionadas con la neumoconiosis antes de que pueda detectarse en las radiografías de rutina. Esto es particularmente cierto para el depósito macular, certeza que va disminuyendo al aumentar la profusión y el tamaño de los nódulos. El enfisema concomitante también puede reducir la visibilidad de las lesiones en la radiografía de tórax. La tomografía computadorizada (TC) —particularmente la de alta resolución (TCAR)— permite visualizar anomalías que no son claramente evidentes en las radiografías de tórax de rutina, aunque no es necesaria para el diagnóstico clínico habitual de las enfermedades pulmonares de los mineros y no está indicada para su vigilancia médica.

Aspectos clínicos

El desarrollo de NMC, aunque es un marcador de excesiva retención pulmonar de polvo, en sí misma a menudo no se acompaña de ningún signo clínico manifiesto. Sin embargo, no debe considerarse que esto implica que la inhalación de polvo de las minas de carbón carece de riesgos, ya que es bien sabido en la actualidad que la exposición al polvo puede originar otras enfermedades pulmonares. La hipertensión pulmonar se observa con mayor frecuencia en mineros que desarrollan una obstrucción al flujo aéreo asociada a la NMC. Además, una vez que se ha desarrollado la NMC, suele progresar a menos que se interrumpa la exposición, y también a partir de entonces. Asimismo, aumenta el riesgo del minero de desarrollar FMP de mal pronóstico clínico con probabilidad de deterioro, discapacidad y muerte prematura subsiguientes.

Mecanismos de la enfermedad

El desarrollo del cambio más precoz de la NMC, la mácula de polvo, representa los efectos del depósito y acumulación de polvo. La fase subsiguiente, es decir, el desarrollo de nódulos, se produce por la reacción inflamatoria y fibrótica al polvo. En este sentido, se han discutido durante mucho tiempo los papeles de los polvos con y sin sílice. Por un lado, se sabe que el polvo de sílice es considerablemente más tóxico que el polvo de carbón. Sin embargo, por otro lado, los estudios epidemiológicos han demostrado que no hay datos sustanciales que impliquen la exposición al sílice en la prevalencia o la incidencia de la NMC. De hecho, parece que casi existe una relación inversa, en el sentido de que los niveles de enfermedad tienden a estar elevados cuando los niveles de sílice son menores (p.ej., en áreas en las que se extrae antracita). Recientemente, se ha llegado a entender en cierta medida esta paradoja gracias a estudios de las características de las partículas.

Estos estudios indican que no sólo la cantidad de sílice presente en el polvo (determinada convencionalmente mediante espectrometría por infrarrojos o difracción de rayos X) puede estar relacionada con la toxicidad, sino también la biodisponibilidad de la superficie de las partículas de sílice. Por ejemplo, el revestimiento (oclusión) con arcilla puede desempeñar un papel modificador importante. Otro factor importante en investigación en la actualidad hace referencia a los cambios de superficie en forma de radicales libres y los efectos de los polvos que contienen sílice "recién fracturado" frente a sílice "envejecido".

Vigilancia y epidemiología

La prevalencia de NMC entre los mineros subterráneos varía según el tipo de trabajo, la ocupación y la edad. Un estudio reciente en mineros del carbón de Estados Unidos reveló que, desde 1970 hasta 1972, del 25 al 40 % de los mineros activos tenían opacidades redondeadas pequeñas de categoría 1 o superior después de 30 años o más de trabajo en las minas. Esta prevalencia refleja la exposición a niveles de 6 mg/m³ o más de polvo respirable entre los trabajadores del frente de extracción de carbón antes de ese momento. La introducción de un límite de polvo de 3 mg/m³ en 1969, con una reducción a 2 mg/m³ en 1972, ha reducido la prevalencia de esta enfermedad a la mitad aproximadamente de las cifras previas. Se han observado en otros lugares reducciones en relación con el control del polvo, por ejemplo, en el Reino Unido y en Australia. Por desgracia, estos logros se han visto contrarrestados por aumentos temporales de la prevalencia en otros lugares.

En diversos estudios se ha demostrado una relación entre exposición-respuesta para la prevalencia o la incidencia de NMC y la exposición al polvo. Estos estudios han demostrado que la variable significativa primaria de exposición al polvo es la exposición al polvo de mina mixto. Estudios intensivos realizados por investigadores británicos no han podido revelar ninguna influencia importante de la exposición al sílice, siempre que el porcentaje de éste fuera inferior a aproximadamente el 5 %. El rango de carbón (porcentaje de carbón) es otro factor pronóstico importante del desarrollo de NMC. Estudios realizados en Estados Unidos, Reino Unido, Alemania y otros países, han proporcionado claras indicaciones de que la prevalencia y la incidencia de NMC aumentan de forma marcada con el rango de carbón, y que son sustancialmente mayores en los lugares en los que se extrae antracita (rango elevado). No se han encontrado otras variables medioambientales que ejerzan efectos importantes sobre el desarrollo de NMC. La edad del minero parece tener cierta influencia sobre el desarrollo de la enfermedad, dado que los mineros de más edad parecen tener mayor riesgo. Sin embargo, no queda totalmente claro si esto implica que los mineros de más edad son más susceptibles, si se trata de un efecto del tiempo de permanencia o si es simplemente un artefacto (el efecto de la edad podría reflejar, por ejemplo, una infravaloración de los cálculos de exposición para los mineros de más edad). El consumo de tabaco no parece aumentar el riesgo de desarrollar NMC. Investigaciones en las que se hizo un seguimiento de los mineros mediante radiografías de tórax cada cinco años demuestran que el riesgo de desarrollar FMP a lo largo de cinco años está claramente relacionado con la categoría de NMC, basada en la radiografía de tórax inicial. Debido a que el riesgo en la categoría 2 es mucho mayor que el de la categoría 1, en el pasado existía el criterio convencional de que debía evitarse que los mineros alcanzaran la categoría 2 siempre que fuera posible. Sin embargo, en la mayoría de las minas hay habitualmente muchos más mineros con NMC de categoría 1 que de categoría 2. Así, el menor riesgo de la categoría 1 en comparación con la categoría 2 se contrarresta en cierta medida por el mayor número de mineros que pertenecen a la categoría 1. En función de estos datos, ha

quedado claro que deben prevenirse todos los tipos de neumoconiosis.

Mortalidad

Se ha observado que los mineros como grupo presentan un mayor riesgo de morir a consecuencia de enfermedades respiratorias no malignas, y hay ciertas pruebas que indican que la mortalidad entre los mineros con NMC está en cierta medida aumentada respecto a la de los mineros de edades similares que no padecen esta enfermedad. Sin embargo, el efecto es inferior al observado en los mineros con FMP (véase más adelante).

Prevención

La única protección frente a la NMC consiste en reducir al mínimo la exposición al polvo. Siempre que sea posible, esto debe conseguirse mediante métodos de supresión de polvo, como ventilación y pulverización con agua, en vez de con el uso de respiradores o de controles administrativos, como por ejemplo la rotación del trabajador. En este sentido, existen en la actualidad pruebas claras de que las acciones reguladoras de algunos países destinadas a reducir el nivel de polvo, iniciadas en torno al decenio de 1970, han reducido de forma marcada los niveles de esta enfermedad. El traslado de los trabajadores con signos precoces de NMC a trabajos con una menor exposición al polvo es una acción prudente, aunque existen escasas pruebas prácticas que indiquen que tales programas hayan tenido éxito en la prevención de la progresión de la enfermedad. Por esta razón, la supresión del polvo debe seguir siendo el método primario de prevención de la enfermedad.

La monitorización continuada y enérgica de la exposición al polvo y la aplicación concienzuda de medidas de control pueden complementarse mediante la vigilancia con detección selectiva del estado de salud de los mineros. Si se descubre que desarrollan enfermedades relacionadas con el polvo, deben intensificarse las medidas de control de la exposición en todos los lugares de trabajo, y debe ofrecerse, a los mineros que presenten efectos derivados de la exposición al polvo, trabajo en áreas de baja concentración de polvo en el entorno de la mina.

Tratamiento

Aunque se ha intentado diversas formas de tratamiento, incluida la inhalación de polvo de aluminio y la administración de tetrandina, no se conoce ningún tratamiento que revierta de forma eficaz o detenga el proceso fibrótico pulmonar. En la actualidad, y principalmente en China pero también en otros países, se está ensayando el lavado pulmonar total para reducir la carga de polvo total del pulmón. Aunque este procedimiento puede conducir a la eliminación de una cantidad considerable de polvo, no están claros sus riesgos, sus efectos beneficiosos ni su papel en el tratamiento de la salud de los mineros.

En otros aspectos, el tratamiento debe dirigirse hacia la prevención de las complicaciones, potenciando al máximo el estado funcional de los mineros y aliviando sus síntomas, ya sean éstos debidos a la NMC o a otras enfermedades respiratorias concomitantes. En general, los mineros que desarrollan enfermedades pulmonares inducidas por polvo, deben evaluar sus exposiciones actuales al polvo y utilizar los recursos del gobierno y de las organizaciones de trabajo para encontrar los caminos disponibles destinados a reducir todas las exposiciones respiratorias adversas. En el caso de los mineros fumadores, el abandono del tabaco es un paso inicial en el control personal de la exposición. Se sugiere la prevención de las complicaciones infecciosas de la enfermedad pulmonar crónica con vacunas neumocócicas y anuales de la gripe. También se recomienda la investigación precoz de los síntomas de infección pulmonar, prestando especial atención a la enfermedad por micobacterias. Los tratamientos

de la bronquitis aguda, el broncospasmo y la insuficiencia cardíaca congestiva son similares a los de los pacientes que no presentan enfermedad relacionada con el polvo.

Fibrosis masiva progresiva

La FMP, en ocasiones denominada neumoconiosis complicada, se diagnostica cuando se encuentran una o más lesiones fibróticas extensas (cuya definición depende del modo de detección) en uno o ambos pulmones. Como su nombre indica, la FMP a menudo aumenta de gravedad con el tiempo, incluso en ausencia de una nueva exposición al polvo. También puede desarrollarse después de haberse interrumpido la exposición, y a menudo puede causar discapacidad y muerte prematura.

Anatomía patológica

Las lesiones de la FMP pueden ser uni o bilaterales, y se encuentran con mayor frecuencia en los lóbulos pulmonares superiores o medios. Estas lesiones están formadas por colágeno, reticulina, polvo de las minas de carbón y macrófagos cargados de polvo, mientras que su centro puede contener un líquido negro que en ocasiones se cavita. Los estándares anatomopatológicos de Estados Unidos exigen que las lesiones tengan una lesión igual o superior a 2 cm para ser identificadas como entidades de FMP en muestras quirúrgicas o de autopsia.

Radiología

Se considera que la presencia de opacidades grandes (>1 cm) en la radiografía, asociadas a una historia de exposición extensa a polvo de minas de carbón, implica la presencia de FMP. Sin embargo, es importante considerar otras enfermedades como el cáncer de pulmón, la tuberculosis y los granulomas. Lo habitual es observar grandes opacidades en un fondo de pequeñas opacidades, pero se ha observado el desarrollo de FMP a partir de una profusión de categoría 0 a lo largo de un período de cinco años.

Aspectos clínicos

En todo minero con opacidades torácicas grandes deben evaluarse apropiadamente las posibilidades diagnósticas. Los mineros clínicamente estables con lesiones bilaterales que siguen la distribución típica en los campos pulmonares superiores y con NMC simple preexistente no plantean grandes problemas diagnósticos. Sin embargo, los mineros que tienen síntomas progresivos, factores de riesgo de otros procesos (p.ej., tuberculosis) o características clínicas atípicas, deben someterse a una exploración adecuada exhaustiva antes de atribuir las lesiones a una FMP.

La disnea y otros síntomas respiratorios a menudo acompañan a la FMP, pero no necesariamente son debidos a la propia enfermedad. La insuficiencia cardíaca congestiva (debida a hipertensión pulmonar y cor pulmonale) no es una complicación infrecuente.

Mecanismos de la enfermedad

A pesar de que se han realizado investigaciones extensas, la causa real del desarrollo de FMP sigue siendo incierta. A lo largo de los años, se han propuesto varias hipótesis, pero ninguna es totalmente satisfactoria. Una teoría destacada planteaba que la tuberculosis intervenía en el proceso. Es cierto que la tuberculosis a menudo está presente en los mineros con FMP, particularmente en los países en vías de desarrollo. Sin embargo, se ha comprobado que la FMP se desarrolla en mineros en los que no había ningún signo de tuberculosis, y no se ha observado una elevación de la reactividad a la tuberculina entre los mineros con neumoconiosis. A pesar de las investigaciones realizadas, sigue sin haber pruebas consistentes del papel del sistema inmunitario en el desarrollo de la FMP.

Vigilancia y epidemiología

Como en el caso de la NMC, los niveles de FMP han ido disminuyendo en los países que tienen normativas y programas estrictos de control del polvo. Un reciente estudio en mineros de Estados Unidos reveló que cerca del 2 % de los mineros del carbón que trabajaban bajo tierra presentaban FMP después de 30 o más años en este trabajo (aunque esta cifra podría estar sesgada debido a los mineros afectados que abandonaron la plantilla).

Las investigaciones sobre la exposición-respuesta de la FMP han demostrado que la exposición al polvo de minas de carbón, la categoría de la NMC, el rango de carbón y la edad son los determinantes primarios del desarrollo de la enfermedad. Como sucede con la NMC, los estudios epidemiológicos no han encontrado un efecto importante del polvo de sílice. Aunque hace tiempo se pensó que la FMP se desarrollaba sólo sobre un fondo de pequeñas opacidades de NMC, recientemente se ha comprobado que éste no es el caso. Se ha comprobado que mineros con una radiografía de tórax inicial que mostraba una NMC de categoría 0 desarrollaron FMP a lo largo de 5 años, y el riesgo aumentaba con la exposición acumulada al polvo. Además, se puede desarrollar FMP una vez interrumpida la exposición al polvo.

Mortalidad

La FMP conduce a muerte prematura, y el diagnóstico empeora cuanto más avanzada es la fase de la enfermedad. Un reciente estudio demostró que los mineros con FMP de categoría C tenían una tasa de supervivencia a los 22 años de sólo la cuarta parte en comparación con los mineros que no padecían neumoconiosis. Este efecto se manifestó en todos los grupos de edad.

Prevención

Evitar la exposición al polvo es la única forma de prevenir la FMP. Dado que el riesgo de desarrollarla aumenta de forma marcada con categorías más avanzadas de NMC simple, una estrategia de prevención secundaria de la FMP consiste en que los mineros se sometan a radiografías de tórax periódicas y que se interrumpa o se reduzca su exposición si se detecta una NMC simple. Aunque este enfoque parece válido y ha sido adoptado en algunas jurisdicciones, su eficacia no se ha evaluado de forma sistemática.

Tratamiento

No hay tratamiento conocido para la FMP. El tratamiento médico debe centrarse en mejorar el estado clínico y las enfermedades pulmonares asociadas, protegiendo al mismo tiempo al paciente de complicaciones infecciosas. Aunque mantener la estabilidad funcional puede ser más difícil en los pacientes con FMP, en otros aspectos el tratamiento es similar al de la NMC simple.

Enfermedad pulmonar obstructiva

En la actualidad se dispone de pruebas consistentes y convincentes de la existencia de una relación entre la pérdida de función pulmonar y la exposición al polvo. Diversos estudios realizados en diferentes países han analizado la influencia de la exposición al polvo sobre los valores absolutos y los cambios temporales de las mediciones de la función ventilatoria, como el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁), la capacidad vital forzada (FVC) y las tasas de flujo. Todos ellos han encontrado pruebas de que la exposición al polvo produce una reducción de la función pulmonar, y los resultados han sido llamativamente similares en diversas investigaciones británicas y norteamericanas. Estas indican que, en el curso de un año, la exposición al polvo en el frente de extracción del carbón provoca, en promedio, una reducción de la función pulmonar equivalente a fumar medio paquete de cigarrillos al día. Los estudios también demuestran que los

efectos son variables, y un minero puede desarrollar efectos semejantes, o peores, a los esperados con el consumo de tabaco, en particular si el sujeto ha experimentado exposiciones al polvo más elevadas.

Los efectos de la exposición al polvo se han encontrado tanto en personas que nunca han fumado como en fumadores activos. Además, no existen pruebas de que el consumo de tabaco exacerbe el efecto de la exposición al polvo. Por el contrario, los estudios han demostrado generalmente un efecto ligeramente menor en los fumadores activos, un resultado que puede deberse a la selección de trabajadores sanos. Es importante señalar que la relación entre la exposición al polvo y la disminución de la ventilación parece ocurrir con independencia de la neumoconiosis, es decir, no es necesario que la neumoconiosis esté presente para que se produzca una reducción de la función pulmonar. Al contrario, más bien parece que el polvo inhalado actúa por múltiples vías diferentes, y conduce a neumoconiosis en algunos mineros, a obstrucción en otros y a múltiples consecuencias en otros. A diferencia de los mineros que sólo presentan NMC aislada, los mineros con síntomas respiratorios tienen una función pulmonar significativamente menor, tras la normalización en función de la edad, el tabaquismo, la exposición al polvo y otros factores.

Recientes trabajos sobre los cambios de la función pulmonar han abordado la exploración de los cambios longitudinales. Los resultados indican que puede existir una tendencia no lineal de descenso en el tiempo en los nuevos mineros, con una tasa elevada de pérdida inicial seguida de un deterioro más moderado con la exposición continuada. Además, existen pruebas de que los mineros que reaccionan ante el polvo pueden decidir, cuando les es posible, evitar las exposiciones más intensas.

Bronquitis crónica

Los síntomas respiratorios, como la tos crónica y la producción crónica de esputos, son una consecuencia frecuente del trabajo en las minas de carbón, y la mayoría de los estudios muestran una mayor prevalencia en comparación con grupos de control no expuestos. Además, se ha demostrado que la prevalencia y la incidencia de los síntomas respiratorios aumenta con la exposición acumulada al polvo, después de tener en cuenta la edad y el consumo de tabaco. La presencia de síntomas parece estar asociada a una reducción de la función pulmonar por encima de la debida a la exposición al polvo y otras supuestas causas. Esto sugiere que la exposición al polvo puede ser fundamental para iniciar ciertos procesos patológicos que posteriormente progresan con independencia de si existe o no una nueva exposición. Se ha demostrado desde el punto de vista anatomopatológico la existencia de una relación entre el tamaño de las glándulas bronquiales y la exposición al polvo, y se ha comprobado que la mortalidad debida a bronquitis y enfisema aumenta al aumentar la exposición acumulada al polvo.

Enfisema

Los estudios anatomopatológicos han encontrado de forma repetida una mayor incidencia de enfisema en los mineros del carbón en comparación con los grupos de control. Además, se ha comprobado que el grado de enfisema está relacionado con la cantidad de polvo presente en los pulmones y con las valoraciones anatomopatológicas de neumoconiosis. Además, es importante conocer la existencia de pruebas indicativas de que la presencia de enfisema está relacionada con la exposición al polvo y con el porcentaje del FEV₁ previsto. Así, estos resultados concuerdan con la idea de que la exposición al polvo puede conducir a discapacidad al causar enfisema.

La forma de enfisema que se asocia con mayor claridad a la minería del carbón es el enfisema focal, consistente en zonas de

espacios aéreos aumentados de tamaño, de 1 a 2 mm, adyacentes a las máculas de polvo que rodean los bronquiolos respiratorios. La idea actual es que el enfisema se forma por destrucción tisular, más que por distensión o dilatación. Aparte del enfisema focal, hay pruebas de que el enfisema centroacinar tiene un origen ocupacional y de que el enfisema total (es decir, el conjunto de todos los tipos) está correlacionado con la ocupación en las minas, tanto en los trabajadores que nunca han fumado como en los fumadores. No existen pruebas que indiquen que el consumo de tabaco potencie la relación exposición al polvo-enfisema. Sin embargo, algunos datos indican que existe una relación inversa entre el contenido de sílice de los pulmones y la presencia de enfisema.

El tema del enfisema ha sido durante mucho tiempo motivo de controversia. Algunos autores afirman que el sesgo de selección y el consumo de tabaco dificultan la interpretación de los estudios anatomopatológicos. Además, algunos consideran que el enfisema focal sólo tiene efectos triviales sobre la función pulmonar. Sin embargo, los estudios de anatomía patológica realizados desde el decenio de 1980 han respondido a críticas anteriores, e indican que el efecto de la exposición al polvo puede ser más importante para la salud de los mineros de lo que se pensaba previamente. Este punto de vista se ve apoyado por hallazgos recientes, que indican que la mortalidad derivada de la bronquitis y del enfisema está relacionada con la exposición acumulada al polvo.

Silicosis

La silicosis, aunque se asocia más a otras industrias, también puede producirse en los mineros del carbón. En las minas subterráneas se encuentra con mayor frecuencia en trabajadores que ocupan ciertos puestos en los que es típica la exposición a sílice puro. Estos trabajadores son los emperadores de tejados, que perforan el techo, que a menudo es de arenisca u otro tipo de roca con un contenido elevado en sílice; los maquinistas, conductores de transporte ferroviario que están expuestos al polvo generado por la arena colocada en las vías para proporcionar tracción; y los perforadores de roca, que participan en el avance de la mina. Se ha demostrado que los perforadores de roca de las minas de carbón de superficie presentan un riesgo particular en Estados Unidos, y algunos desarrollan silicosis aguda después de sólo algunos años de exposición. En función de las pruebas anatomopatológicas, como se indica más adelante, cierto grado de silicosis puede aquejar a muchos más mineros del carbón de los que realizan los trabajos anteriormente comentados.

Los nódulos silicóticos presentes en los mineros del carbón son de naturaleza similar a los observados en otros lugares, y consisten en un patrón en espiral de colágeno y reticulina. Un estudio de autopsias a gran escala ha demostrado que cerca del 13 % de los mineros del carbón tenía nódulos silicóticos en sus pulmones. Aunque un trabajo (el de maquinista) destacó por tener una prevalencia de nódulos silicóticos mucho más elevada (25 %), hubo escasa variación en la prevalencia entre los mineros que realizaban otros trabajos, lo que sugiere que el responsable era el sílice presente en el polvo mixto de la mina.

La silicosis no puede diferenciarse de forma fiable de la neumoconiosis de los mineros del carbón en una radiografía. Sin embargo, hay algunas pruebas que sugieren que el tipo más grande de las opacidades pequeñas (tipo r) es indicativo de silicosis.

Neumoconiosis reumatoide

La *neumoconiosis reumatoide*, una de cuyas variantes se denomina *síndrome de Caplan*, es el término utilizado para un proceso que afecta a los trabajadores expuestos al polvo que desarrollan múltiples sombras radiográficas de gran tamaño. Desde el punto de

vista anatomopatológico, estas lesiones se parecen a los nódulos reumatoides más que a las lesiones de la FMP, y a menudo se originan en un corto intervalo de tiempo. Se suelen encontrar una artritis activa o la presencia de factor reumatoide circulante, pero estos hallazgos en ocasiones están ausentes.

Cáncer de pulmón

Entre las exposiciones profesionales que sufren los mineros del carbón se incluyen las debidas a diversas sustancias que son cancerígenas potenciales. Algunas de ellas son el sílice y los benzopirenos. Sin embargo, no se dispone de pruebas claras de la existencia de un mayor número de muertes por cáncer de pulmón entre los mineros del carbón. Una explicación evidente de este hecho es la prohibición de fumar bajo tierra, debido al peligro de incendios y explosiones. Sin embargo, el hecho de que no se haya detectado una relación exposición-respuesta entre el cáncer de pulmón y la exposición al polvo indica que el polvo de las minas de carbón no es una causa principal de cáncer de pulmón en la industria.

Límites reguladores de la exposición al polvo

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha recomendado un "límite de exposición provisional basado en la salud" para el polvo respirable de las minas de carbón (con menos del 6 % de polvo respirable) que oscila entre 0,5 y 4 mg/m³. La OMS sugiere un riesgo de FMP de 2 por 1.000 a lo largo de una vida laboral como criterio, y recomienda que los límites se establezcan teniendo en cuenta los factores medioambientales basados en la mina, incluidos el rango de carbón, el porcentaje de cuarzo y el tamaño de las partículas.

En la actualidad, entre los principales países productores de carbón, los límites se basan en la regulación exclusiva del polvo de carbón (p. ej., 3,8 mg/m³ en el Reino Unido, 5 mg/m³ en Australia y Canadá) o en la regulación de una mezcla de carbón y sílice como en Estados Unidos (2 mg/m³ cuando el porcentaje de cuarzo es igual o inferior a 5, o (10 mg/m³)/por ciento de SiO₂), o en Alemania (4 mg/m³ cuando el porcentaje de cuarzo es igual o inferior a 5, o 0,15 mg/m³ cuando no lo sea), o en la regulación del cuarzo puro (p. ej., Polonia, con un límite de 0,05 mg/m³).

● ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL AMIANTO

Margaret R. Becklake

Perspectiva histórica

Amianto es un término utilizado para describir un grupo de minerales fibrosos naturales muy extensamente distribuidos en afloramientos y depósitos de rocas en todo el mundo. La explotación de las propiedades de tensión y de termorresistencia del amianto para uso humano se remonta a la antigüedad. Por ejemplo, en el siglo III AC el amianto se utilizaba en Finlandia para endurecer las ollas de arcilla. En la época clásica, se utilizaban mortajas tejidas de amianto para preservar las cenizas de los muertos famosos. Marco Polo regresó de sus viajes por China con descripciones de un material mágico que podía convertirse en una tela resistente al fuego. En los primeros años del siglo XIX, se conocía la existencia de depósitos en diversas partes del mundo, entre ellas los Urales, el norte de Italia y otras áreas mediterráneas, Sudáfrica y Canadá, pero su explotación comercial no comenzó hasta la segunda mitad del siglo XIX. Para entonces, la revolución industrial creó no sólo la demanda (p.ej., para el aislamiento de la máquina de vapor), sino que también facilitó la producción al mecanizarse la separación

manual de fibras de la roca original. La industria moderna comenzó en Italia y en el Reino Unido después de 1860, y se aceleró con el desarrollo y la explotación de los extensos depósitos de amianto crisotilo (blanco) en Quebec (Canadá) en el decenio de 1880. La explotación de los también extensos depósitos de crisotilo de los Urales fue modesta hasta el decenio de 1920. Las largas y delgadas fibras de crisotilo eran particularmente adecuadas para el hilado de telas y fieltros, uno de los primeros usos comerciales de este mineral. La explotación de los depósitos de amianto crocidolita (azul) del NO de El Cabo, Sudáfrica, una fibra más resistente al agua que el crisotilo y más adecuada para el uso marítimo, y de amianto amosita (marrón), también en Sudáfrica, comenzó en los primeros años de este siglo. La explotación de los depósitos finlandeses de amianto antofilita, la única fuente comercial importante de esta fibra, se desarrolló entre 1918 y 1966, mientras que los depósitos de crocidolita de Wittenoom, Australia Occidental, se explotaron entre 1937 y 1966.

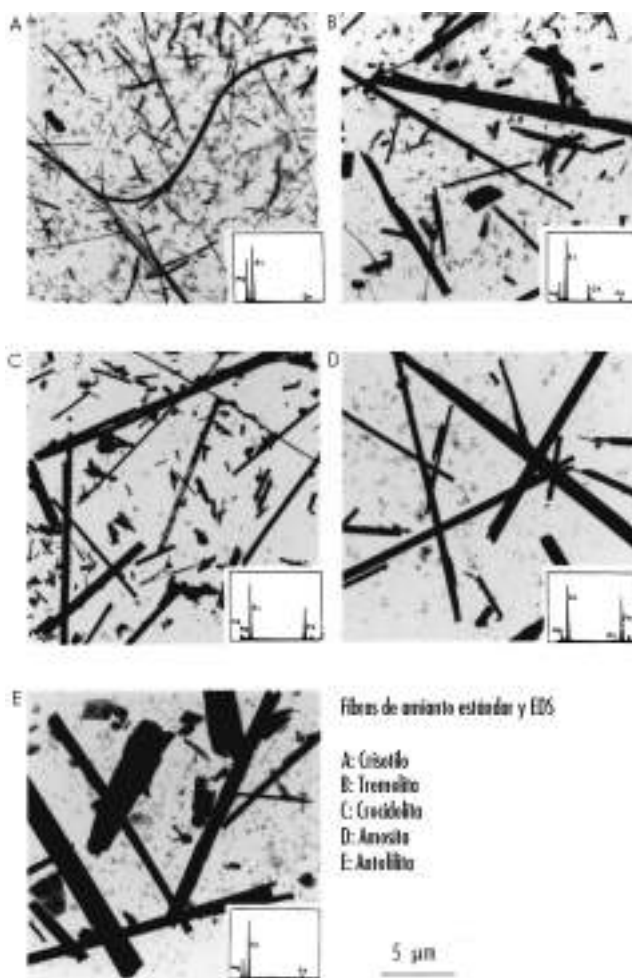
Tipos de fibras

Los minerales de amianto se clasifican en dos grupos: el grupo de las serpentinas, que incluye el crisotilo, y los anfíboles, que incluyen la crocidolita, la tremolita, la amosita y la antofilita (Figura 10.17). La mayor parte de los depósitos de minerales son heterogéneos desde el punto de vista mineralógico, al igual que la mayoría de las formas comerciales del mineral (Skinner, Roos y Frondel 1988). El crisotilo y los diversos minerales de amianto anfíboles difieren en su estructura cristalina, en las características químicas y de superficie y en las características físicas de sus fibras, habitualmente descritas en términos de la relación longitud-diámetro (o aspecto). También se diferencian en características que distinguen su uso comercial y su grado. A destacar en el presente contexto es la existencia de pruebas que indican que las distintas fibras se diferencian en su potencia biológica (tal y como se considerará más adelante en las secciones correspondientes a las distintas enfermedades).

Producción comercial

El crecimiento de la producción comercial, ilustrado en la Figura 10.18, fue lento a principios de siglo. Por ejemplo, la producción canadiense superó las 100.000 toneladas americanas por año por primera vez en 1911 y las 200.000 toneladas en 1923. El crecimiento entre las dos guerras mundiales fue estable, y aumentó considerablemente para responder a las demandas de la segunda guerra mundial y de forma espectacular para responder a las demandas de los tiempos de paz (incluidas las de la guerra fría), hasta alcanzar un máximo de 5.708.000 toneladas americanas en 1976 (Selikoff y Lee 1978). Después, la producción decayó a medida que los efectos perjudiciales de la exposición sobre la salud se convirtieron en un motivo creciente de preocupación para la población en Norteamérica y Europa, y se mantuvieron en unos 4.000.000 de toneladas americanas por año hasta 1986, para disminuir aún más en el decenio de 1990. También tuvo lugar un desplazamiento en los usos y fuentes de fibras en el decenio de 1980; En Europa y Norteamérica, las demandas disminuyeron al irse introduciendo sustitutos para muchas aplicaciones, mientras que en los continentes africano, asiático y sudamericano, la demanda del amianto aumentó para responder a las necesidades de un material duradero y barato para usar en la construcción y la reticulación del agua. En 1981, Rusia se había convertido en el principal productor mundial, con un aumento en la explotación comercial de extensos depósitos en China y Brasil. En 1980, se estimó que se había extraído en todo el mundo un total de más de 100 millones de toneladas de amianto, el 90 % del cual era crisotilo, del que a su vez aproximadamente el 75 % procedía de cuatro áreas mineras de crisotilo localizadas en Quebec (Canadá), Sudáfrica y los Urales

Figura 10.17 • Tipos de fibras de amianto.



Visión al microscopio electrónico junto con espectros de dispersión de energía de rayos que permite la identificación de fibras individuales.

Por cortesía de A. Dufresne y M. Harrigan, McGill University.

centrales y meridionales. Entre el 2 y el 3 % de la producción mundial correspondía a crocidolita, procedente del norte de El Cabo, Sudáfrica, y de Australia Occidental, y otro 2-3 % era amosita, procedente del este del Transvaal, Sudáfrica (Skinner, Ross y Frondel 1988).

Enfermedades y procesos relacionados con el amianto

Al igual que el sílice, el amianto tiene la capacidad de provocar reacciones cicatriciales en todos los tejidos biológicos, tanto humanos como animales. Además, el amianto genera reacciones malignas, lo que añade un nuevo elemento de preocupación para la salud, además de constituir un reto para la ciencia respecto a la forma en que ejerce este mineral sus efectos nocivos. La primera enfermedad identificada como relacionada con el amianto, la fibrosis o cicatrización pulmonar intersticial difusa, más tarde denominada asbestosis, fue tema de informes de casos en el Reino Unido a principios del siglo XX. Más adelante, en el decenio de 1930, aparecieron en la literatura médica informes de casos de cáncer de pulmón en relación con la asbestosis, aunque no fue hasta los siguientes decenios cuando se reunieron las pruebas

científicas que identificaban al amianto como el factor cancerígeno. En 1960, el informe de un conjunto de estos tumores en 33 sujetos, todos los cuales trabajaban o vivían en el área minera del amianto del NO de El Cabo, llamó espectacularmente la atención sobre la asociación entre la exposición al amianto y otro cáncer mucho menos común, el mesotelioma maligno, que afecta a la pleura (una membrana que cubre los pulmones y reviste la pared torácica) (Wagner 1996). La asbestosis fue el objetivo de los niveles de control de polvo introducidos y puestos en práctica con un rigor creciente en los decenios de 1960 y 1970, y en muchos países industrializados, a medida que disminuyó la frecuencia de esta enfermedad, la enfermedad pleural relacionada con el amianto se convirtió en la manifestación más frecuente de la exposición y en el proceso que con mayor frecuencia llevó a solicitar asistencia médica. En la Tabla 10.16 se reseñan las enfermedades y los procesos que en la actualidad se sabe que están relacionados con el amianto. Las enfermedades en **negrita** son las que aparecen con mayor frecuencia y cuya relación causal directa está bien establecida, mientras que, con el fin de ofrecer información completa, se presentan ciertos otros procesos, cuya relación no se ha establecido con tanta exactitud (véase la nota a pie de página de la Tabla 10.16 y las secciones siguientes del texto bajo los epígrafes de las diversas enfermedades).

Usos

En la Tabla 10.17 se reseñan las fuentes, productos y usos principales de los minerales de amianto. Aunque necesariamente incompleta, esta tabla destaca los siguientes aspectos:

1. Hay depósitos en muchas partes del mundo, la mayoría de los cuales han sido explotados de forma comercial o no comercial en el pasado, y algunos de los cuales están siendo explotados en la actualidad.
2. Existen numerosos productos, fabricados en la actualidad o en el pasado, que contienen amianto, en particular en las industrias de la construcción y el transporte.
3. La desintegración de estos productos o su retirada conlleva el riesgo de resuspensión de las fibras y de una nueva exposición para el ser humano.

Figura 10.18 • Producción mundial de amianto en miles de toneladas 1900-92.

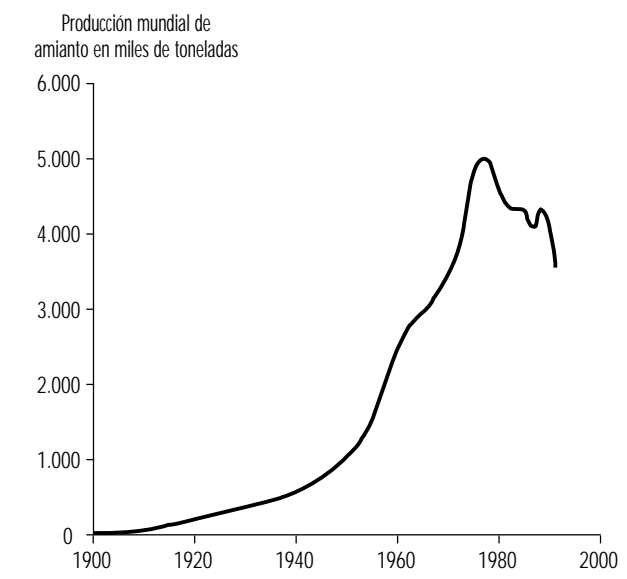


Tabla 10.16 • Enfermedades y procesos relacionados con el amianto.¹

Anatomía patológica	Organos afectados	Enfermedad/proceso
No maligna	Pulmones	Asbestosis (fibrosis intersticial difusa) Enfermedad de las pequeñas vías aéreas ² (fibrosis limitada a la región peribronquiolar) Enfermedad crónica de las vías aéreas ³
	Pleura	Placas pleurales Reacciones visceroparietales , incluidos el derrame pleural benigno, la fibrosis pleural difusa y la atelectasia redondeada
	Piel	Callos de amianto ⁴
Maligna	Pulmones	Cáncer de pulmón (todos los tipos celulares) Cáncer de laringe
	Pleura	Mesotelioma pleural
	Otras cavidades revestidas por mesotelio	Mesotelioma del peritoneo, pericardio y escroto (en orden decreciente de frecuencia)
	Tracto gastrointestinal ⁵	Cáncer de estómago, esófago, colon, recto
Otros ⁵	Ovario, vesícula biliar, vías biliares, páncreas, riñón	

¹ Las enfermedades o procesos indicados en negrita son los encontrados con mayor frecuencia y para los cuales se ha demostrado claramente o se reconoce de forma general una relación causal.

² La fibrosis de las paredes de las pequeñas vías aéreas del pulmón (incluidos los bronquiolos membranosos y respiratorios) se cree que representa la respuesta inicial del parénquima pulmonar al amianto retenido (Wright y cols. 1992), que progresará a asbestosis si la exposición continúa o es intensa, pero si ésta es limitada o leve, la respuesta pulmonar puede limitarse a esas áreas (Becklake en Liddell & Miller 1991).

³ Se incluyen la bronquitis, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el enfisema. Se ha demostrado que todos ellos están asociados al trabajo en entornos cargados de polvo. Las pruebas de causalidad se revisan en la sección *Enfermedades crónicas de las vías aéreas* y Becklake (1992).

⁴ Relacionados con la manipulación directa de amianto, y de interés histórico más que actual.

⁵ Datos no coincidentes en todos los estudios (Doll y Peto 1987); algunos de los mayores riesgos se comunicaron en una cohorte de más de 17.000 trabajadores de aislamiento con amianto de Estados Unidos y Canadá (Selikoff 1990), seguidos desde el 1 de enero de 1967 al 31 de diciembre de 1986, y en los que la exposición había sido particularmente intensa.

Fuentes: Becklake 1994; Liddell y Miller 1992; Selikoff 1990; Doll y Peto en Antman y Aisner 1987; Wright y cols. 1992.

Habitualmente se ha cifrado en más de 3.000 el número de usos del amianto, lo que sin duda llevó a denominarlo como “el mineral mágico” en el decenio de 1960. Una lista industrial de 1953 contiene hasta 50 usos para el amianto en bruto, además de su empleo en la fabricación de los productos reseñados en la Tabla 10.17, cada uno de los cuales tiene muchas otras aplicaciones industriales. En 1972, el consumo de amianto en un país industrializado como Estados Unidos se atribuía a los siguientes tipos de productos: construcción (42 %); materiales de fricción, fieltros, envasado y juntas (20 %); baldosas para suelo (11 %); papel (9 %); aislamiento y textiles (3 %) y otros usos (15 %) (Selikoff y Lee 1978). Por el contrario, una lista industrial de las principales categorías de productos en 1995 muestra una importante redistribución a nivel mundial de la siguiente forma: cemento de amianto (84 %); materiales de fricción (10 %); textiles (3 %); sellos y juntas (2 %); y otros usos (1 %) (Asbestos Institute 1995).

Exposiciones profesionales pasadas y actuales

La exposición ocupacional, sin duda alguna en los países industrializados, siempre ha sido y sigue siendo la fuente más probable de exposición del ser humano (véase la Tabla 10.17 y las referencias citadas en su pie de página; otras secciones de esta *Enciclopedia* contienen información adicional). Sin embargo, se han producido importantes cambios en los procesos y procedimientos industriales destinados a reducir la liberación de polvo en el ambiente de trabajo (Browne 1994; Selikoff y Lee 1978). En los países en los que se realizan operaciones mineras, la trituración suele tener lugar en el frente de extracción. La mayoría de las minas de crisotilo son abiertas, mientras que las minas de anfíboles suelen utilizar métodos subterráneos que generan más polvo. La trituración conlleva la separación de la fibra de la roca mediante aplastamiento y cribado, procesos que producían gran cantidad de

polvo hasta la introducción de los métodos húmedos y/o de aislamiento en la mayoría de las trituradoras durante los decenios de 1950 y 1960. La manipulación de los productos de desecho también era una fuente de exposición del ser humano, al igual que el transporte de amianto en sacos, tanto en la carga y descarga en los camiones y vagones como durante el trabajo en los almacenes. Estas exposiciones han disminuido desde la introducción de los sacos impermeables y la utilización de contenedores sellados.

Los trabajadores han tenido que usar amianto en bruto directamente en el embalaje y el revestimiento, particularmente en las locomotoras y en la pulverización de paredes, techos y conductos de aire, y en la industria marítima, las cubiertas y los mamparos. Algunos de estos usos han quedado desfasados de forma voluntaria o han sido prohibidos. En la fabricación de productos de cemento de amianto, la exposición se produce al recibir y abrir los sacos que contienen amianto en bruto, al preparar la fibra para mezclar en la pasta, en la fabricación mecánica de los productos terminales y en el tratamiento de los productos de desecho. En la fabricación de suelos y baldosas vinílicas, el amianto se utilizaba como agente de refuerzo y relleno para mezclar con resinas orgánicas, pero en la actualidad se ha sustituido en su mayor parte por fibra orgánica en Europa y Norteamérica. En la fabricación de hilos y textiles, la exposición a la fibra tiene lugar al recibir, preparar, mezclar, cardar, hilar, tejer y calandrar la fibra, procesos que hasta hace poco tiempo eran secos y potencialmente generadores de una gran cantidad de polvo. La exposición al polvo se ha reducido de forma considerable en las fábricas modernas mediante el uso de una suspensión coloidal de fibra extruida mediante un coagulante para formar hebras húmedas para los tres últimos procesos mencionados. En la fabricación de los productos de papel de amianto, la exposición humana al polvo de amianto es más

Tabla 10.17 • Principales fuentes, productos y usos comerciales.

Tipo de fibra	Localización de los principales depósitos	Productos y/o usos comerciales
Crisotil (blanco)	Rusia, Canadá (Québec, también Columbia Británica, Newfoundland), China (provincia de Szechwan); países mediterráneos (Italia, Grecia, Córcega, Chipre); países del sur de África (Sudáfrica, Zimbabue, Suazilandia); Brasil; depósitos más pequeños en Estados Unidos (Vermont, Arizona, California) y en Japón	Materiales de construcción (baldosas, ripias, canalones y cisternas; techumbre, laminado, y taludes) Tuberías de presión y de otros tipos Materiales refractarios (marinos y otros) Aislamiento e insonorización Productos plásticos reforzados (hojas de ventilador, interruptores) Materiales de fricción generalmente en combinación con resinas en frenos, embragues y otras piezas Textiles (usados en cinturones, prendas de vestir, revestimientos, cortafuegos, autoclaves, hilos y empaquetado) Productos de papel (usados en cubiertas de libros, aislantes, juntas, fieltro para cubiertas, recubrimientos de paredes, etc.) Flota en pinturas, revestimientos y varas de soldadura
Crocidolita (azul)	Sudáfrica (NO de El Cabo, Transvaal Oriental), Australia Occidental ¹	Usada principalmente en combinación en productos de cemento (en particular en tuberías de presión), pero también en los otros productos antes reseñados
Amosita (marrón)	Sudáfrica (norte de Transvaal) ¹	Usado principalmente en cemento, aislamiento térmico y productos para techumbre, en particular en Estados Unidos ² , pero también en combinación en muchos de los productos reseñados para la crisotil
Antofilita	Finlandia ¹	Relleno en las industrias del caucho, plástico y químicas
Tremolita	Italia, Corea y algunas islas del Pacífico; se extrae en pequeña escala en Turquía, China y otros países; contamina la roca que contiene el mineral en algunas minas de amianto, hierro, talco y vermiculita; también presente en suelos agrícolas de la Península de los Balcanes y en Turquía	Usado como relleno en el talco; puede eliminarse o no en el procesamiento del mineral, por lo que puede aparecer en los productos finales
Actinolita	Contamina los depósitos de amosita, y con menor frecuencia, los de crisotil, talco y vermiculita	No suele explotarse comercialmente

¹ Evidentemente, una lista como ésta no es exhaustiva, y los lectores deberán consultar las fuentes citadas y otros capítulos de esta *Enciclopedia* para obtener una información más completa.

² Fuera de funcionamiento.

Fuentes: Asbestos Institute (1995); Browne (1994); Liddell y Miller (1991); Selikoff y Lee (1978); Skinner y cols. (1988).

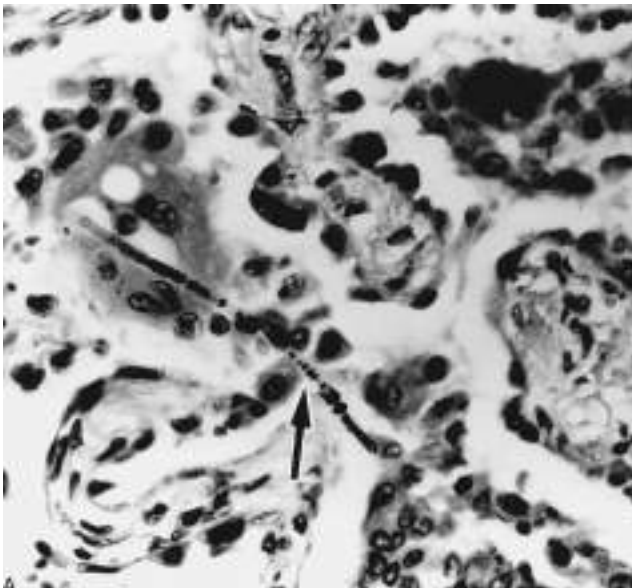
probable que ocurra en la recepción y preparación de las mezclas de material y en el corte de los productos finales, que en el decenio de 1970 contenían entre un 30 y un 90 % de amianto. En la fabricación de productos de fricción de amianto (moldeado mixto en seco, formación de bobinas, tejido o devanado sin fin), la exposición humana al polvo de amianto también es más probable durante los procesos de manipulación y mezcla iniciales, así como en el acabado del producto final, que en el decenio de 1970 contenía entre un 30 y un 80 % de amianto. En la industria de la construcción, antes del uso de un sistema de ventilación apropiado (introducido en el decenio de 1960), el aserrado de alta velocidad, la perforación y el pulido de tableros o baldosas con amianto condujo a la liberación de polvo que contenía fibra cerca del área de respiración del operador, particularmente en los casos en los que tales procedimientos se realizaban en espacios cerrados (por ejemplo, en edificios elevados en construcción). En el período posterior a la II Guerra Mundial, una fuente importante de exposición al amianto fue la utilización, retirada o sustitución de materiales que contenían amianto durante la demolición o restauración de edificios o barcos. Una de las principales razones de esta situación era el desconocimiento de la composición de estos materiales (es decir, del hecho de que contenían amianto) y de que la exposición al amianto podía ser perjudicial para la salud. La mejor formación del trabajador, las mejores prácticas de trabajo y la mejor protección personal han reducido los riesgos en el decenio de 1990 en algunos países. En la industria del transporte, las fuentes de exposición eran la retirada y sustitución de revestimientos de motores de locomotoras y de material para frenos en camiones y

coches en la industria de reparación del automóvil. Otras fuentes de exposición antiguas que causaron, en particular, enfermedad pleural, continúan siendo centro de atención, incluso en el decenio de 1990, generalmente sobre la base de informes de caso, como los descritos en trabajadores que utilizan cuerdas de amianto en la fabricación de varillas de soldadura, en la formación de cuerda de amianto para hornos de enlechado y en el mantenimiento de sistemas de tracción por cable en las minas.

Otras fuentes de exposición

La exposición de los individuos cuyas ocupaciones no conllevan la utilización o manipulación directas del amianto, pero que trabajan en la misma área que los que manipulan el amianto de forma directa, se denomina exposición *paraocupacional*. Esta ha sido una fuente importante de exposición no sólo en el pasado sino también en casos que acudieron a consulta para diagnóstico en el decenio de 1990. Pueden clasificarse dentro de este grupo los electricistas, soldadores y carpinteros de las industrias de la construcción y la reparación y construcción de buques; el personal de mantenimiento de las fábricas de amianto; ajustadores, fogoneros y otros profesionales de centrales hidroeléctricas, barcos y caldererías en los que existe un revestimiento de amianto u otro tipo de aislamiento, y el personal de mantenimiento de los edificios altos de la posguerra que incorporaban diversos materiales que contenían amianto. En el pasado, la *exposición doméstica* derivaba fundamentalmente del lavado en el hogar de la ropa de trabajo cubierta de polvo; el polvo liberado quedaba atrapado en las alfombras y los muebles y se resuspendía en el aire con las

Figura 10.19 • Cuerpo de amianto.



Ampliación x 400, observado en un corte microscópico del pulmón como una estructura alargada ligeramente curvada con una cubierta ferroproteica finamente arrosariada. La fibra de amianto puede identificarse como la fina línea próxima a un extremo del cuerpo de amianto (flecha).

Fuente: Fraser y cols. 1990.

actividades de la vida diaria. Los niveles de fibras en suspensión en el aire no sólo podían alcanzar valores de hasta 10 fibras por mililitro (f/ml), es decir, 10 veces el límite de exposición ocupacional, 1 f/ml, propuesto en una reunión de la OMS (1989), sino que además las fibras tendían a permanecer en el aire durante varios días. Desde el decenio de 1970, la práctica de conservar toda la ropa de trabajo en el centro para su lavado ha sido adoptada de forma extensa pero no universal. También en el pasado, se producía una exposición residencial a partir de la contaminación del aire procedente de fuentes industriales. Por ejemplo, se han documentado niveles elevados de amianto suspendido en el aire en la vecindad de fábricas y minas de amianto, y estos niveles están determinados por los niveles de producción, los controles de emisión y el tiempo. Dado el largo intervalo de tiempo para la enfermedad pleural relacionada con el amianto en particular, estas exposiciones todavía serán probablemente responsables del diagnóstico de algunos casos en el decenio de 1990. En los decenios de 1970 y 1980, con la mayor concienciación pública de las consecuencias nocivas para la salud de la exposición al amianto y del hecho de que en la construcción moderna se utilizan a menudo materiales que lo contienen (particularmente en la forma friable utilizada para pulverización en paredes, techos y conductos de ventilación), una de las principales causas de preocupación fue el hecho de si, a medida que estos edificios envejecen y sufren el desgaste diario, es posible que se liberen fibras de amianto al aire en cantidades suficientes como para resultar una amenaza para la salud de los que trabajan en los modernos rascacielos (véase más adelante una estimación de riesgos). Otras fuentes de contaminación del aire en las áreas urbanas son la liberación de fibras de los frenos de los vehículos y la redispersión de fibras liberadas por los vehículos en movimiento (Bignon, Peto y Saracci 1989).

Las fuentes no industriales de exposición ambiental son las fibras naturales del suelo, por ejemplo, en la Europa del este y en afloramientos rocosos en la región mediterránea, incluidos

Córcega, Chipre, Grecia y Turquía (Bignon, Peto y Saracci 1989). Otra fuente de exposición en el ser humano deriva del uso de tremolita para la lechada y el estuco en Grecia y Turquía y, según informes más recientes, en Nueva Caledonia en el Pacífico Sur (Luce y cols. 1994). Además, en diversas poblaciones rurales de Turquía se ha comprobado que se utiliza una fibra de zeolita, la erionita, en el estuco y en la construcción doméstica, a la que se ha relacionado con la aparición de mesotelioma (Bignon, Peto y Saracci 1991). Finalmente, puede producirse exposición humana a través el agua potable, principalmente por contaminación natural y, dada la distribución natural extensa de la fibra en afloramientos, la mayor parte de las fuentes de agua contienen cierta cantidad de fibra, correspondiendo los niveles más elevados a las áreas mineras (Skinner, Roos y Frondel 1988).

Etiopatología de la enfermedad relacionada con el amianto

Destino de las fibras inhaladas

Las fibras inhaladas se alinean con la corriente de aire y su capacidad de penetrar en los espacios pulmonares más profundos depende de su tamaño, de tal forma que las fibras de diámetros aerodinámico igual o inferior a 5 μm muestran una penetración superior al 80 %, pero también una retención inferior al 10-20 %. Las partículas de mayor tamaño pueden impactar en la nariz y en las principales vías aéreas a nivel de las bifurcaciones, donde tienden a acumularse. Las partículas depositadas en las vías aéreas principales son depuradas por la acción de las células ciliadas y transportadas por el moco. Las diferencias individuales asociadas a lo que parece ser la misma exposición son debidas, al menos en parte, a diferencias individuales en la penetración y retención de las fibras inhaladas (Bégin, Cantin y Massé 1989). Las partículas pequeñas depositadas más allá de las vías aéreas principales son fagocitadas por los macrófagos alveolares, células depuradoras que ingieren material extraño. Las fibras de mayor tamaño, es decir, las que tienen más de 10 μm , a menudo son atacadas por más de un macrófago, y lo más probable es que acaben siendo revestidas y formen el núcleo de un cuerpo de asbesto, una estructura característica conocida desde principios del siglo XX como un marcador de la exposición (véase la Figura 10.19). El revestimiento de una fibra se considera parte de la defensa del pulmón para hacerla inerte y no inmunogénica. Los cuerpos de asbesto es más probable que se formen en fibras de anfíboles que en fibras de crisotilo, y su densidad en el material biológico (esputo, lavado broncoalveolar, tejido pulmonar) es un marcador indirecto de la carga pulmonar. Las fibras revestidas pueden persistir en el pulmón durante largos períodos, para ser recuperadas del esputo o del líquido de lavado broncoalveolar hasta 30 años después de la última exposición. La depuración de las fibras no revestidas depositadas en el parénquima pulmonar se realiza hacia la periferia pulmonar y las regiones subpleurales y, posteriormente, a los ganglios linfáticos hiliares. Las teorías planteadas para explicar cómo provocan las fibras las diversas reacciones pleurales asociadas a la exposición al amianto son las siguientes:

1. Penetración directa en el espacio pleural y drenaje con el líquido pleural a los poros de la pleura que reviste la pared torácica
2. Liberación de mediadores al espacio pleural desde linfáticos subpleurales
3. Flujo retrógrado desde los ganglios linfáticos hiliares hasta la pleura parietal (Browne 1994)

También puede haber flujo retrógrado a través del conducto torácico hasta los ganglios linfáticos abdominales, lo cual explicaría la aparición del mesotelioma peritoneal.

Efectos celulares de las fibras inhaladas

Los estudios realizados en animales indican que los acontecimientos iniciales que siguen a la retención de amianto en el pulmón son:

1. Una reacción inflamatoria con acumulación de leucocitos seguida de alveolitis macrófaga con liberación de fibronectina, factor de crecimiento y diversos factores quimiotácticos de los neutrófilos y, con el tiempo, liberación de ion superóxido y
2. Proliferación de células alveolares, epiteliales, intersticiales y endoteliales (Bignon, Peto y Saracci 1989).

Estos acontecimientos se reflejan en el material recuperado por lavado broncoalveolar en animales y en seres humanos (Bégin, Cantin y Massé 1989). Las dimensiones de las fibras y sus características químicas parecen determinar la potencia biológica de fibrogénesis, y se cree que estas características, junto con las propiedades de superficie, también son importantes para la carcinogénesis. Las fibras delgadas y largas son más activas que las cortas, aunque la actividad de estas últimas no puede infravalorarse, y los anfíboles son más activos que el crisotilo, una propiedad atribuida a su mayor persistencia biológica (Bégin, Cantin y Massé 1989). Las fibras de amianto también pueden afectar al sistema inmunológico humano y cambiar la población circulante de linfocitos sanguíneos. Por ejemplo, puede resultar alterada la inmunidad celular humana ante los antígenos celulares (como se muestra en una prueba cutánea de tuberculina) (Browne 1994). Además, dado que las fibras de amianto parecen ser capaces de inducir anomalías cromosómicas, se ha propuesto que también pueden ser capaces de inducir cáncer además de promoverlo (Jaurand en Bignon, Peto y Saracci 1989).

Relaciones entre la dosis y la respuesta a la exposición

En las ciencias biológicas, como la farmacología y la toxicología en las que las relaciones dosis-respuesta se utilizan para calcular la probabilidad de los efectos deseados y el riesgo de los efectos no deseados, el concepto de dosis corresponde a la cantidad de agente suministrado al órgano diana y que permanece en contacto con él durante el tiempo suficiente como para provocar una reacción. En medicina del trabajo, los cálculos del riesgo se suelen basar en ciertos marcadores sustitutivos de la dosis, como son diversas mediciones de la exposición. Sin embargo, en estudios basados en grupos de trabajadores por lo general es posible demostrar relaciones entre exposición-respuesta; no obstante, la medida de exposición más adecuada puede variar según las enfermedades. Resulta algo desconcertante el hecho de que, aunque las relaciones de exposición-respuesta difieran entre los trabajadores, estas diferencias sólo pueden explicarse en parte por la fibra, el tamaño de la partícula y al proceso industrial. Con todo, estas relaciones de exposición-respuesta han constituido la base científica para la valoración de riesgos y para el establecimiento de límites de exposición permisibles, que se centraron originalmente en el control de la asbestosis (Selikoff y Lee 1978). A medida que ha disminuido la prevalencia y/o la incidencia de este trastorno, la preocupación se ha desplazado a la protección de la salud humana frente a los cánceres relacionados con el amianto. A lo largo del último decenio, se han desarrollado técnicas para la medición cuantitativa de la carga pulmonar de polvo o directamente de la dosis biológica en términos de fibras por gramo de tejido pulmonar seco. Además, el análisis radiológico de liberación de energía (EDXA) permite realizar una caracterización precisa de cada fibra en función del tipo de fibra (Churg 1991). Aunque no se ha conseguido todavía una normalización de los resultados entre los distintos laboratorios, las

comparaciones de los resultados obtenidos en un laboratorio dado resultan de utilidad, y las mediciones de carga pulmonar han proporcionado una nueva herramienta para la evaluación de casos. Además, la aplicación de estas técnicas a los estudios epidemiológicos

1. Ha confirmado la persistencia biológica de las fibras de anfíboles en el pulmón en comparación con las fibras de crisotilo
2. Ha identificado la carga de fibras en los pulmones de determinados sujetos en los que la exposición se había olvidado, era remota o se consideraba carente de importancia
3. Ha demostrado un gradiente en la carga pulmonar asociado a la residencia rural y urbana y a la exposición ocupacional, y
4. Ha confirmado un gradiente de fibra en la carga pulmonar de polvo asociada a las principales enfermedades relacionadas con el amianto (Becklake y Case 1994).

Asbestosis

Definición e historia

Asbestosis es el nombre dado a la neumoconiosis subsiguiente a la exposición al polvo de amianto. El término *neumoconiosis* se utiliza aquí en el sentido en que se define en el artículo "Neumoconiosis: definiciones" de esta *Enciclopedia* como una enfermedad en la que existe una "acumulación de polvo en los pulmones y respuestas tisulares al polvo". En el caso de la asbestosis, la reacción tisular es colagenosa, y causa una alteración permanente de la arquitectura alveolar con cicatrización. Ya en 1898, el *Annual Report of Her Majesty's Chief Inspector of Factories* contenía una referencia al informe de un inspector de fábricas con personal femenino acerca de las consecuencias adversas para la salud de la exposición al amianto, y el *Report* de 1898 contenía detalles de un caso de esta naturaleza en un varón que había trabajado durante 12 años en una de las fábricas textiles recién establecidas en Londres, Inglaterra. La autopsia reveló una fibrosis grave difusa del pulmón, y en subsiguientes exámenes histológicos de los cortes se observaron estructuras que posteriormente recibirían el nombre de cuerpos de asbesto. Dado que la fibrosis pulmonar es un proceso poco frecuente, se consideró que la asociación era causal y el caso se presentó a un comité como prueba para lograr una indemnización por enfermedad profesional en 1907 (Browne 1994). A pesar de la aparición de informes de naturaleza similar registrados por inspectores del Reino Unido, Europa y Canadá en la siguiente década, el papel de la exposición al amianto en el origen del proceso no se reconoció de forma general hasta la publicación de un informe de caso en el *British Medical Journal* en 1927. En este informe, se utilizó por primera vez el término *asbestosis pulmonar* para describir esta neumoconiosis particular, y se comentó lo destacado de las reacciones pleurales asociadas, a diferencia de, por ejemplo, la silicosis, la principal neumoconiosis reconocida en esa época (Selikoff y Lee 1978). En el decenio de 1930, dos estudios basados en grupos de trabajadores de la industria textil, uno en el Reino Unido y otro en Estados Unidos, proporcionaron pruebas de la existencia de una relación exposición-respuesta (y, por consiguiente, probablemente causal) entre el nivel y la duración de la exposición y los cambios radiográficos indicativos de asbestosis. Estos informes constituyeron la base de las primeras regulaciones de control en el Reino Unido, promulgadas en 1930, y de los primeros valores límite umbral para el amianto publicados por la Conferencia Americana de Higienistas Industriales del Gobierno (American Conference of Government and Industrial Hygienists) en 1938 (Selikoff y Lee 1978).

Anatomía patológica

Los cambios fibróticos que caracterizan a la asbestosis son consecuencia de un proceso inflamatorio provocado por las fibras retenidas en los pulmones. La fibrosis en este proceso es de tipo

intersticial, difusa, tiende a afectar fundamentalmente a los lóbulos inferiores y las zonas periféricas y, en los casos avanzados, se asocia a obliteración de la arquitectura normal del pulmón. Es frecuente la fibrosis de la pleura adyacente. Ninguna de las características histológicas de la asbestosis la diferencia de la fibrosis intersticial debida a otras causas, salvo la presencia de amianto en el pulmón en forma de cuerpos de asbesto, visibles al microscopio óptico, o de fibras no recubiertas, la mayoría de las cuales son demasiado finas para ser visualizadas salvo por microscopía electrónica. Por tanto, la ausencia de cuerpos de asbesto en las imágenes obtenidas al microscopio óptico no descarta ni la exposición ni el diagnóstico de asbestosis. En el otro extremo del espectro de gravedad de la enfermedad, la fibrosis puede limitarse a zonas relativamente escasas y afectar principalmente a las regiones peribronquiolares (véase la Figura 10.20), dando origen a la que se ha denominado enfermedad de las pequeñas vías aéreas relacionada con el amianto. También en este caso, salvo quizá por la afectación más extensa de las pequeñas vías aéreas membranosas, ninguno de los cambios histológicos de este proceso lo distingue de la enfermedad de las pequeñas vías aéreas debida a otras causas (como el consumo de tabaco o la exposición a otros polvos minerales) salvo por la presencia de amianto en el pulmón. La enfermedad de las pequeñas vías aéreas puede ser la única manifestación de la fibrosis pulmonar relacionada con el amianto, o puede coexistir con grados variables de fibrosis intersticial, es decir, de asbestosis (Wright y cols. 1992). Se han publicado criterios cuidadosamente considerados para la clasificación anatomopatológica de la asbestosis (Craighead y cols. 1982). En general, la extensión y la intensidad de la fibrosis pulmonar está relacionada con la carga pulmonar de polvo medida (Liddell y Miller 1991).

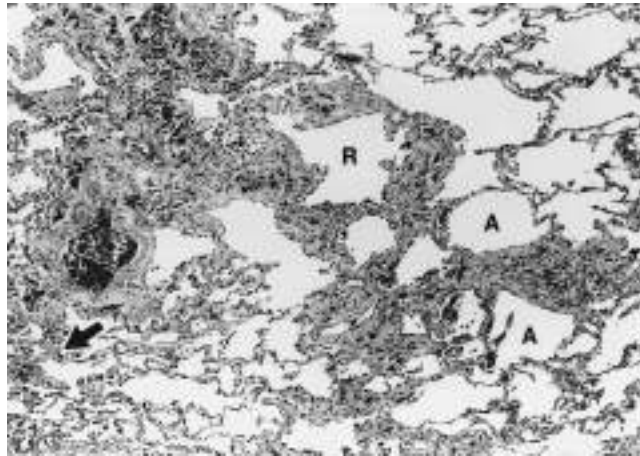
Características clínicas

La disnea, que es el síntoma más precoz, el referido con mayor frecuencia y el más molesto, es la responsable de que la asbestosis reciba el nombre de enfermedad monosintomática (Selikoff y Lee 1978). La disnea precede a otros síntomas como tos seca, a menudo molesta, y opresión torácica, que se cree asociada a reacciones pleurales. En la auscultación se escuchan estertores o crepitanes inspiratorios tardíos que persisten después de la tos, primero en la axila y después en las bases pulmonares, antes de hacerse más generalizados a medida que el proceso evoluciona. Se cree que se deben a la apertura explosiva de las vías aéreas que se cierran en la espiración. En los casos en que se escuchan estertores rudos y roncus, se cree que reflejan una bronquitis, ya sea en respuesta al trabajo en un ambiente polvifero o causada por el consumo de tabaco.

Estudios de imagen del tórax

Tradicionalmente, la radiografía de tórax ha sido la herramienta diagnóstica aislada más importante para establecer la presencia de asbestosis. Esto se ha visto facilitado por la utilización de la clasificación radiológica de la OIT (1980) que gradúa las pequeñas opacidades irregulares características de la asbestosis en un todo continuo desde la ausencia de enfermedad hasta la enfermedad más avanzada, tanto en cuanto a la gravedad (descrita como profusión en una escala de 12 puntos desde -/0 a 3/+) como a su extensión (descrita como el número de zonas afectadas). A pesar de la existencia de diferencias entre examinadores, incluso entre aquellos que han realizado cursos de formación en interpretación de radiografías, esta clasificación ha demostrado ser particularmente útil en los estudios epidemiológicos, y también se ha utilizado clínicamente. Sin embargo, puede haber cambios anatomopatológicos de asbestosis

Figura 10.20 • Enfermedad de las pequeñas vías aéreas relacionadas con el amianto.

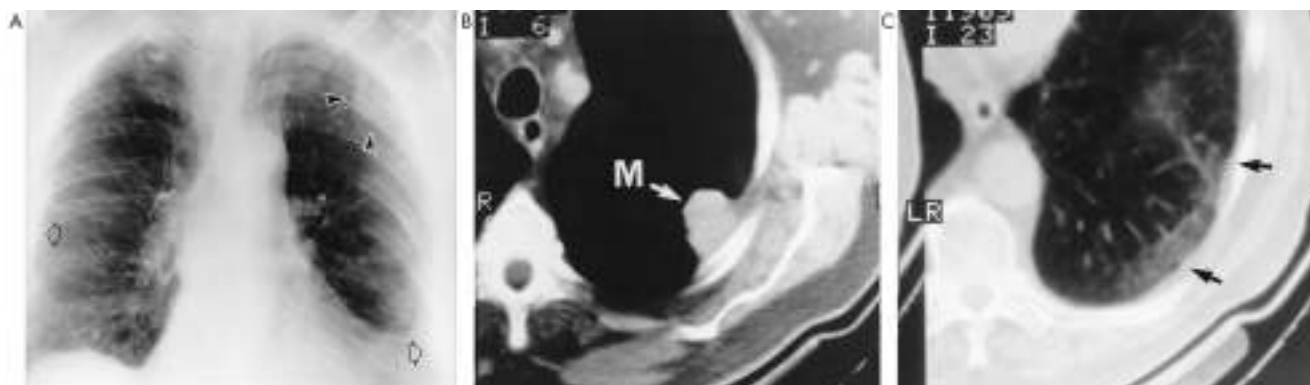


Se observa fibrosis peribronquiolar e infiltración por células inflamatorias en un corte histológico de un bronquiolo respiratorio (R) y sus divisiones distales o conductos alveolares (A). El pulmón circundante es prácticamente normal, pero presenta engrosamiento focal del tejido intersticial (flecha), que representa asbestosis precoz.

Fuente: Fraser y cols. 1990.

hasta en un 20 % de sujetos con radiografía de tórax normal. Además, las pequeñas opacidades irregulares de baja profusión (p.ej., 1/0 en la escala de la OIT) no son específicas de la asbestosis, sino que pueden observarse en relación con otros tipos de exposición, como por ejemplo, la exposición al humo de los cigarrillos (Browne 1994). La tomografía computadorizada (TC) ha revolucionado el diagnóstico por imagen de la enfermedad pulmonar intersticial, incluida la asbestosis, y la tomografía computadorizada de alta resolución (TCAR) ha añadido una mayor sensibilidad a la detección de la enfermedad intersticial y pleural (Fraser y cols. 1990). Las características de la asbestosis que pueden identificarse mediante TCAR son líneas centrales interlobulillares (septales) e intralobulillares engrosadas, bandas parenquimatosas, líneas subpleurales curvilíneas y densidades declives subpleurales, de las que las dos primeras son las más específicas de la asbestosis (Fraser y cols. 1990). La TCAR también permite identificar estos cambios en los casos en los que existe déficit de función pulmonar y la radiografía de tórax no es concluyente. En función de los datos de la TCAR posmórtem, se ha demostrado que las líneas intralobulillares se correlacionan con la fibrosis peribronquiolar, y las líneas interlobulillares engrosadas con la fibrosis intersticial (Fraser y cols. 1990). Hasta la fecha, no se ha desarrollado ningún método de interpretación para la utilización de la TCAR en la enfermedad relacionada con el amianto. Además de su coste, el hecho de que los aparatos de TC estén limitados a los hospitales hace improbable que sustituya a la radiografía de tórax para la vigilancia y los estudios epidemiológicos; su papel permanecerá probablemente limitado a la investigación de casos individuales o a estudios planificados diseñados para evaluar aspectos específicos. En la Figura 10.21 se ilustra el uso de las técnicas de imagen del tórax para el diagnóstico de la enfermedad pulmonar relacionada con el amianto; el caso presentado muestra asbestosis, enfermedad pleural relacionada con el amianto y cáncer de pulmón. Las opacidades de gran tamaño, una complicación de otras neumoconiosis, en particular de la silicosis, son poco frecuentes en la asbestosis y suelen deberse a otros procesos como el cáncer de pulmón (véase el caso descrito en la Figura 10.21) o la atelectasia redondeada.

Figura 10.21 • Imágenes del tórax en la enfermedad pulmonar relacionada con el amianto.



Radiografía de tórax posteroanterior (A) que muestra una asbestosis que afecta a ambos pulmones (A), valorada como de categoría 1/1 de la OIT, asociada a engrosamiento pleural bilateral (flechas huecas) y una opacidad vagamente definida (puntas de flecha) en el lóbulo superior izquierdo. En la imagen de TCAR (B), esta lesión se visualizó como una masa densa (M) que limita con la pleura, y la biopsia

transtorácica con aguja reveló un adenocarcinoma de pulmón. En la imagen de TC (C) de alta atenuación pueden observarse placas pleurales (puntas de flecha) y una opacidad curvilínea delgada en el parénquima subyacente a las placas, con anomalía intersticial en el pulmón entre la opacidad y la pleura.

Fuente: Fraser y cols. 1990.

Pruebas de función pulmonar

La fibrosis pulmonar intersticial establecida debida a la exposición al amianto, como la debida a otras causas, suele estar asociada (aunque no siempre) a un patrón restrictivo de la función pulmonar (Becklake 1994). Sus características incluyen volúmenes pulmonares reducidos, en particular la capacidad vital (VC) con preservación de la relación del volumen espiratorio forzado en 1 segundo respecto a la capacidad vital forzada (FEV_1/FVC %), complianza pulmonar reducida y deterioro del intercambio de gases. Sin embargo, también puede existir una limitación del flujo aéreo con un FEV_1/FVC reducido en respuesta a un ambiente de trabajo rico en polvo o al consumo de tabaco. En las fases precoces de la asbestosis, cuando los cambios anatomopatológicos se limitan a fibrosis peribronquiolar, e incluso antes de que las pequeñas opacidades irregulares sean evidentes en una radiografía de tórax, el deterioro de las pruebas que refleja una disfunción de las pequeñas vías aéreas, como el flujo mesoespiratorio máximo, puede ser el único signo de disfunción respiratoria. También pueden deteriorarse en las fases precoces de la enfermedad las respuestas al estrés producido por el ejercicio, con un aumento de la ventilación en relación con las necesidades de oxígeno del ejercicio (debido a una mayor frecuencia respiratoria y a la respiración superficial) y con deterioro del intercambio de O_2 . A medida que avanza la enfermedad, cada vez es necesario menos ejercicio para comprometer el intercambio de oxígeno. Dado que el trabajador expuesto al amianto puede presentar al mismo tiempo características de patrones de función pulmonar restrictivo y obstructivo, el médico avisado debe interpretar dicho patrón como lo que es, es decir, una medida del deterioro, más que como una ayuda al diagnóstico. Las funciones pulmonares, en particular la capacidad vital, proporcionan una herramienta útil para el seguimiento individual de los sujetos o, en los estudios epidemiológicos, por ejemplo, una vez interrumpida la exposición, para monitorizar la historia natural de la asbestosis o de la enfermedad pleural relacionada con el amianto.

Otras pruebas de laboratorio

El lavado broncoalveolar se utiliza cada vez más como herramienta clínica en la investigación de la enfermedad pulmonar relacionada con el amianto:

1. Para descartar otros diagnósticos

2. Para valorar la actividad de las reacciones pulmonares en estudio, como la fibrosis, o
3. Para identificar al agente en forma de cuerpos o fibras de asbesto.

También se utiliza para estudiar los mecanismos de la enfermedad en seres humanos y en animales (Bégin, Cantin y Massé 1989). La captación de Galio-67 se utiliza como medida de la actividad del proceso pulmonar, y también se han investigado los anticuerpos antinucleares (ANA) y el factor reumatoide (FR) del suero como factores capaces de influir en la progresión de la enfermedad y/o responsables de diferencias entre individuos en respuesta a lo que parece ser el mismo nivel y dosis de exposición.

Epidemiología, incluida la historia natural

La prevalencia de la asbestosis radiológica documentada en estudios basados en grupos de trabajadores varía considerablemente y, como cabría esperar, estas diferencias están relacionadas con diferencias en la duración y la intensidad de la exposición más que con diferencias entre los lugares de trabajo. Sin embargo, incluso cuando se tienen en cuenta estos factores, restringiendo la comparación de las relaciones de respuesta a la exposición a aquellos estudios en los que los cálculos de exposición se individualizaron para cada miembro de la cohorte y se basaron en la historia laboral y en mediciones de higiene industrial, son evidentes marcadas diferencias relacionadas con la fibra y con el proceso (Liddell y Miller 1991). Por ejemplo, hubo una prevalencia del 5 % de pequeñas opacidades irregulares (1/0 o más en la clasificación de la OIT) a consecuencia de la exposición acumulada a aproximadamente 1.000 fibras-año en mineros de crisotilo de Quebec, a aproximadamente 400 fibras-año en mineros de crisotilo de Córcega y por debajo de 10 fibras-año en mineros de crocidolita de Sudáfrica y Australia. Por el contrario, en los mineros textiles expuestos a crisotilo en Quebec, se produjo una prevalencia del 5 % de pequeñas opacidades irregulares a partir de una exposición acumulada a menos de 20 fibras-año. Los estudios de la carga pulmonar de polvo también concuerdan con la existencia de una diferencia en la carga de fibra para la provocación de asbestosis: en 29 varones que trabajaban en astilleros del Pacífico y que presentaban asbestosis asociada principalmente a exposición a amosita, la carga pulmonar media encontrada en el material de autopsia fue de 10 millones de fibras de amosita por gramo de tejido pulmonar desecado, en

comparación con una carga de crisotilo promedio de 30 millones de fibras por gramo de tejido pulmonar desecado observada en 23 mineros y laminadores de Quebec (Becklake y Case 1994). La distribución del tamaño de las fibras contribuye a estas diferencias, pero no las explica por completo, lo que indica la posible influencia de otros factores específicos de cada fábrica, como pueden ser otros contaminantes del lugar de trabajo.

La asbestosis puede permanecer estable o progresar, pero probablemente no experimenta regresión. Las tasas de progresión aumentan con la edad, con la exposición acumulada y con la extensión de la enfermedad existente, y la progresión es más probable en los casos de exposición a crocidolita. La asbestosis radiológica puede progresar o aparecer mucho después de interrumpida la exposición. También se puede producir un deterioro de la función pulmonar una vez cesada la exposición (Liddell y Miller 1991). Un tema importante (y en el que las pruebas epidemiológicas no concuerdan) es el hecho de si la exposición continuada aumenta las probabilidades de progresión una vez desarrollados los cambios radiológicos (Browne 1994; Liddell y Miller 1991). En algunas jurisdicciones, por ejemplo, en el Reino Unido, el número de casos de asbestosis presentados para indemnización se ha reducido en los últimos decenios, lo que refleja los controles en el lugar de trabajo establecidos en el decenio de 1970 (Mereditth y McDonald 1994). En otros países, por ejemplo, en Alemania (Gibbs, Valic y Browne 1994), las tasas de asbestosis siguen aumentando. En Estados Unidos, las tasas de mortalidad relacionada con el amianto ajustadas según la edad (basadas en la mención de la asbestosis en el certificado de defunción como causa de muerte o como factor contributivo) para los sujetos de edad 15+ aumentaron desde menos de 1 por millón en 1960 hasta más de 2,5 en 1986 y hasta 3 en 1990 (US Dept. of Health and Human Services, 1994).

Diagnóstico y tratamiento del caso

El diagnóstico clínico depende de:

1. Establecer la presencia de enfermedad
2. Establecer si hubo exposición, y
3. Evaluar si es probable que la exposición causara la enfermedad.

La radiografía de tórax sigue siendo la herramienta clave para establecer la presencia de enfermedad, suplementada por la TCAR si está disponible en los casos en que existan dudas. Otras características objetivas son la presencia de crepitantes basales, mientras que el nivel de función pulmonar, incluida la prueba de provocación por el esfuerzo, resulta de utilidad para establecer un deterioro, un paso necesario para la evaluación de indemnizaciones. Dado que la anatomía patológica, los cambios radiológicos, los síntomas y los cambios en la función pulmonar asociados a la asbestosis no son diferentes a los observados en la fibrosis pulmonar intersticial debida a otras causas, establecer la exposición resulta fundamental para el diagnóstico. Además, los numerosos usos de los productos de amianto, cuyo contenido a menudo el usuario desconoce, hacen que la historia de la exposición resulte aún más difícil de obtener de lo que se pensaba previamente. Si la historia de exposición parece insuficiente, la identificación del agente en muestras biológicas (esputo, lavado broncoalveolar, cuando esté indicada, biopsia), puede corroborar la exposición. La dosis puede valorarse cuantitativamente en forma de carga pulmonar mediante autopsia o a partir de los pulmones extraídos quirúrgicamente. Las pruebas de actividad de la enfermedad (a partir de una gammagrafía con galio-67 o de lavado broncoalveolar) pueden ayudar al pronóstico, un aspecto clave en este proceso irreversible. Incluso en ausencia de pruebas epidemiológicas consistentes que indiquen que la progresión se entelentece una vez interrumpida la exposición, este

enfoque puede ser prudente y, sin duda alguna, aconsejable. Sin embargo, no es una decisión fácil de tomar ni de recomendar, particularmente en el caso de los trabajadores de más edad que tienen escasas oportunidades de reconversión. No cabe duda de que la exposición no debe continuar en los lugares de trabajo que no cumplan los actuales niveles permisibles de exposición. Los criterios diagnósticos de la asbestosis con fines epidemiológicos son menos exigentes, en particular para los estudios de corte transversal basados en grupos de trabajadores que incluyen a aquellos que se encuentran suficientemente bien para trabajar. Estos estudios suelen abordar aspectos de causalidad y, a menudo, utilizan marcadores que indican enfermedad mínima, basados en el nivel de función pulmonar o en cambios en la radiografía de tórax. Por el contrario, los criterios para el diagnóstico con fines medicolegales son considerablemente más estrictos y varían de acuerdo con los sistemas administrativos legales bajo los que operan, siendo diferentes entre estados dentro de cada país, así como entre los distintos países.

Enfermedad pleural relacionada con el amianto

Perspectiva histórica

Las primeras descripciones de la asbestosis mencionan la fibrosis de la pleura visceral como parte del proceso de la enfermedad (véase "Anatomía patológica"). En el decenio de 1930, también se comunicaron informes de placas pleurales circunscritas, a menudo calcificadas, en la pleura parietal (que reviste la pared torácica y cubre la superficie del diafragma), y que aparecían en sujetos con exposición medioambiental no profesional. Un estudio de trabajadores realizado en 1955 en una fábrica alemana comunicó una prevalencia del 5 % de cambios pleurales en la radiografía de tórax, llamando así la atención sobre el hecho de que la enfermedad pleural podría ser la manifestación primaria, si no la única, de la exposición. Las reacciones pleurales visceroparietales, incluida la fibrosis pleural difusa, el derrame pleural benigno (comunicado por primera vez en el decenio de 1960) y la atelectasia redondeada (comunicada por primera vez en el decenio de 1980), son reacciones actualmente consideradas como interrelacionadas, que resulta útil distinguir de las placas pleurales basándose en la anatomía patológica y probablemente en la patogenia, así como en las características clínicas y la presentación. En jurisdicciones en las que las tasas de prevalencia y/o incidencia de asbestosis están disminuyendo, las manifestaciones pleurales, cada vez más frecuentes en los estudios, constituyen cada vez más la base de la detección de la exposición pasada y la razón de que los sujetos soliciten atención médica.

Placas pleurales

Las placas pleurales son lesiones lisas, blancas, elevadas e irregulares cubiertas por mesotelio y presentes en la pleura parietal o en el diafragma (Figura 10.22). Tienen un tamaño variado, a menudo son múltiples y tienden a calcificarse con la edad (Browne 1994). Sólo una pequeña proporción de las placas detectadas en la autopsia se observan en la radiografía de tórax, aunque la mayoría pueden detectarse por TCAR. En ausencia de fibrosis pulmonar, las placas pleurales pueden no causar síntomas y detectarse sólo en estudios de exploración selectiva mediante radiografía de tórax. No obstante, en estudios de trabajadores, se asocian de forma constante a un deterioro de la función pulmonar, modesto pero mensurable, principalmente en la VC y la FVC (Ernst y Zejda 1991). En estudios radiológicos realizados en Estados Unidos, se comunican tasas del 1 % en varones sin exposición conocida, y del 2,3 % en varones con exposición ocupacional, incluidas las poblaciones urbanas. Las tasas también son más altas en las comunidades con industrias del amianto o utilizaciones elevadas del mismo, mientras que en algunos grupos

Figura 10.22 • Enfermedad pleural relacionada con el amianto.



Muestra de autopsia en la que se observa una placa pleural diafragmática (A) visualizada como un foco uniforme bien definido de fibrosis sobre el diafragma de un trabajador de la construcción con exposición accidental al amianto y cuerpos de amianto en el pulmón. Se observa una fibrosis pleural visceral (B) en una muestra de autopsia de pulmón insuflado, que irradia desde dos focos centrales en la pleura visceral del pulmón de un trabajador de la construcción con exposición a amianto que también presentaba varias placas pleurales parietales.

Fuente: Fraser y cols. 1990.

de trabajadores, como los trabajadores de láminas de metal, aislantes, fontaneros y trabajadores del ferrocarril, las tasas pueden superar el 50 %. En un estudio finlandés de 1994 realizado en autopsias de 288 varones de 35 a 69 años de edad que fallecieron súbitamente, se detectaron placas pleurales en el 58 %, y una tendencia a aumentar con la edad, con la probabilidad de exposición (basada en la historia), con la concentración de fibras de amianto en el tejido pulmonar y con el consumo de tabaco (Karjalainen y cols. 1994). La fracción etiológica de las placas atribuible a una carga pulmonar de polvo de 0,1 millones de fibras por gramo de tejido pulmonar se estimó en un 24 % (se considera que este valor está infraestimado). Los estudios de carga pulmonar de polvo también coinciden con el gradiente de fibras en cuanto a la potencia para provocar reacciones pleurales; en 103 varones con exposición a amianto en astilleros del Pacífico, todos ellos con placas pleurales, la carga pulmonar promedio en la autopsia fue de 1,4 millones de fibras por gramo de tejido pulmonar, en comparación con 15,5 y 75 millones de fibras por gramo de tejido pulmonar para el crisotilo y la tremolita, respectivamente, en 63 mineros y laminadores de crisotilo de Quebec examinados de la misma forma (Becklake y Case 1994).

Reacciones pleurales visceroparietales

Aunque la anatomía patológica y la patogenia de las diferentes formas de reacción visceroparietal a la exposición al amianto están interrelacionadas casi con absoluta seguridad, sus manifestaciones clínicas y la forma de detección son diferentes. Pueden producirse reacciones pleurales exudativas agudas en forma de derrames en sujetos cuyos pulmones no manifiestan otra enfermedad relacionada con el asbesto, o como exacerbación de la gravedad y la extensión de las reacciones pleurales existentes. Estos derrames pleurales se denominan benignos para diferenciarlos de los derrames asociados al mesotelioma maligno. Los derrames pleurales benignos se producen típicamente 10 a

15 años después de la primera exposición (o después de una exposición pasada limitada) en sujetos en la tercera y cuarta décadas de la vida. Suelen ser transitorios, pero pueden recidivar, afectar a uno o ambos lados del tórax de forma simultánea o secuencial, y ser silentes o asociarse a síntomas como opresión torácica y/o dolor pleural y disnea. El líquido pleural contiene leucocitos, a menudo sangre, y es rico en albúmina; sólo en raras ocasiones contiene cuerpos o fibras de amianto que, sin embargo, pueden encontrarse en el material de biopsia de la pleura o del pulmón subyacente. La mayoría de los derrames pleurales benignos se resuelven de forma espontánea, aunque en una pequeña proporción de sujetos (del orden del 10 % en una serie) pueden evolucionar a fibrosis pleural difusa (véase la Figura 10.22), con o sin fibrosis pulmonar. Las reacciones pleurales locales también pueden plegarse sobre sí mismas, atrapando tejido pulmonar y causando lesiones bien delimitadas conocidas como *atelectasia redonda* o *seudotumor*, debido a que tienen el aspecto radiológico del cáncer de pulmón. A diferencia de las placas pleurales, que rara vez causan síntomas, las reacciones pleurales visceroparietales suelen asociarse a cierto grado de disnea, así como a deterioro de la función pulmonar, en particular cuando existe obliteración del ángulo costofrénico. Por ejemplo, el déficit promedio de la FVC en un estudio fue de 0,07 l cuando existía afectación de la pared torácica y de 0,50 l cuando existía afectación del ángulo costofrénico (Ernst y Zejda en Liddell y Miller 1991). Como ya se ha comentado, la distribución y los determinantes de las reacciones pleurales varían considerablemente entre los grupos de trabajadores, y las tasas de prevalencia aumentan:

1. Con el tiempo de permanencia estimado de las fibras en el pulmón (determinado como tiempo desde la primera exposición)
2. Con las exposiciones principalmente debidas a, o que incluyen, anfíboles y
3. Posiblemente con la intermitencia de la exposición, dadas las elevadas tasas de contaminación en profesiones en las que el uso de materiales de amianto es intermitente, pero la exposición probablemente sea intensa.

Cáncer de pulmón

Perspectiva histórica

El decenio de 1930 fue testigo de la publicación, en Estados Unidos, Reino Unido y Alemania, de diversos informes de casos clínicos de cáncer de pulmón (una enfermedad mucho menos frecuente entonces que hoy día) en trabajadores del amianto, la mayoría de los cuales presentaban asbestosis de diversa gravedad. En el Annual Report of His Majesty's Chief Inspector of Factories de 1947 se proporcionaron pruebas de la asociación entre los dos procesos; en ese informe se indicó que se había comunicado cáncer de pulmón en el 13,2 % de las muertes de varones atribuidas a asbestosis en el período de 1924 a 1946, y sólo en el 1,3 % de las muertes de varones atribuidas a silicosis. El primero que trató la hipótesis causal fue un estudio de mortalidad en cohortes de una fábrica textil de amianto del Reino Unido (Doll 1955), uno de los primeros estudios basados en grupos de trabajadores, y en 1980, después de que al menos ocho estudios de este tipo en otros tantos grupos de trabajadores hubieran confirmado una relación exposición-respuesta, esta asociación se aceptó de forma general como causal (McDonald y McDonald en Antman y Aisner 1987).

Características clínicas y anatomía patológica

En ausencia de otras enfermedades asociadas relacionadas con el amianto, las características clínicas y los criterios para el diagnóstico del cáncer de pulmón asociado al amianto no eran diferentes

de las del cáncer de pulmón no asociado a dicha exposición. Originalmente, los cánceres de pulmón asociados al amianto se consideraron cánceres de cicatriz, similares a los observados en otras formas de fibrosis pulmonar como la esclerodermia. Las características que apoyaban este enfoque eran su localización en los lóbulos pulmonares inferiores (donde la asbestosis suele ser más marcada), su origen en ocasiones multicéntrico y un predominio de adenocarcinoma en algunas series. Sin embargo, en la mayoría de los estudios basados en grupos de trabajadores, la distribución de los tipos celulares no fue diferente de la observada en estudios de poblaciones no expuestas al amianto, lo que apoya la teoría de que el propio amianto podría ser un cancerígeno humano, conclusión a la que llegó la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (Organización Mundial de la Salud: Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer 1982). La mayoría, pero no todos, de los cánceres pulmonares relacionados con el amianto están asociados a asbestosis radiológica (véase más adelante).

Epidemiología

Los estudios de cohortes confirman que el riesgo de cáncer de pulmón aumenta con la exposición, aunque la tasa fraccional de aumento por cada fibra por milímetro por año de exposición es variable y está relacionada con el tipo de fibra y con el proceso industrial (Health Effects Institute—Asbestos Research 1991). Por ejemplo, principalmente para las exposiciones a crisotilo en la minería, la industria de las laminadoras y la fabricación de productos de fricción, el aumento osciló desde aproximadamente 0,01 a 0,17 %, y en la industria textil desde 1,1 a 2,8 %, mientras que para la exposición a productos de aislamiento de amosita y a algunos productos de cemento que contienen fibras mixtas, se han registrado tasas de hasta el 4,3 y el 6,7 % (Nicholson 1991). Los estudios de cohortes en trabajadores del amianto también confirman que el riesgo de cáncer es demostrable en no fumadores y que aumenta (más cerca de un ritmo multiplicativo que aditivo) con el consumo de tabaco (McDonald y McDonald en Antman y Aisner 1987). El riesgo relativo de cáncer de pulmón disminuye tras la interrupción de la exposición, aunque esta disminución parece más lenta que la ocurrida al dejar de fumar. Los estudios de la carga pulmonar de polvo también son compatibles con un gradiente de fibras en la producción de cáncer de pulmón; 32 varones que trabajaban en astilleros del Pacífico con exposición principalmente a amosita presentaban una carga pulmonar de polvo de 1,1 millones de fibras de amosita por gramo de tejido pulmonar desecado en comparación con 36 mineros del crisotilo de Quebec que tenían una carga pulmonar de polvo media de 13 millones de fibras de crisotilo por gramo de tejido pulmonar (Becklake y Case 1994).

Relación con la asbestosis

En el estudio de autopsias de 1955 sobre causas de muerte en 102 trabajadores de la fábrica textil de amianto del Reino Unido citada anteriormente (Doll 1955), se encontró cáncer de pulmón en 18 sujetos, 15 de los cuales también presentaban asbestosis. Todos los sujetos en los que se encontraron ambas patologías habían trabajado durante al menos 9 años antes de 1931, año en el que se introdujeron las regulaciones nacionales para el control del polvo de amianto. Estas observaciones sugerían que, a medida que disminuye la exposición, el riesgo subsiguiente de muerte por asbestosis también disminuye y que los trabajadores vivían el tiempo suficiente para el desarrollo de cáncer. En la mayoría de los estudios basados en grupos de trabajadores, los de mayor edad con servicios más prolongados presentaban algunos signos anatomopatológicos de asbestosis (o enfermedad de las pequeñas vías aéreas relacionada con el amianto) en la autopsia, aunque éstos podían ser mínimos o no detectables en la radiografía de tórax en

vida (McDonald y McDonald en Antman y Aisner 1987). Varios estudios de cohortes, pero no todos, son compatibles con la idea de que no todo el exceso de cáncer de pulmón de las poblaciones expuestas a amianto está relacionado con la asbestosis. De hecho, es posible que haya más de un mecanismo patogénico responsable del cáncer de pulmón en los sujetos expuestos al amianto, dependiendo de la localización y del depósito de las fibras. Por ejemplo, se cree que las fibras largas y finas, que se depositan fundamentalmente en las bifurcaciones de las vías aéreas, se concentran y actúan como inductores del proceso de carcinogénesis a través de lesiones cromosómicas. Entre los promotores de este proceso se pueden incluir la exposición continuada a fibras de amianto o al humo del tabaco (Lippman 1995). Estos cánceres es más probable que sean del tipo celular escamoso. Por el contrario, en los pulmones asiento de fibrosis, la carcinogénesis puede deberse al proceso fibrótico: estos cánceres es más probable que sean adenocarcinomas.

Implicaciones y causabilidad

Aunque los determinantes del aumento del riesgo de cáncer pueden derivarse a partir de poblaciones expuestas, no es éste el caso de la causabilidad individual. Evidentemente, la causabilidad a la exposición al amianto es más probable y creíble en un sujeto expuesto con asbestosis que nunca ha fumado que en un sujeto expuesto sin asbestosis que es fumador. Esta probabilidad tampoco puede modelarse razonablemente. Las determinaciones de la carga pulmonar de polvo pueden complementar una valoración clínica meticulosa, pero cada caso debe evaluarse por separado (Becklake 1994).

Mesotelioma maligno

Anatomía patológica, diagnóstico, confirmación y características clínicas

Los mesoteliomas malignos se originan en la cavidades serosas del organismo. Aproximadamente dos terceras partes se originan en la pleura y cerca de una quinta parte en el peritoneo, mientras que en el pericardio y en la túnica vaginal son mucho menos frecuentes (McDonald y McDonald en Lidell y Miller 1991). Dado que las células mesoteliales son pluripotenciales, las características histológicas de los tumores mesoteliales pueden variar; en la mayoría de las series, las formas epitelial, sarcomatosa y mixta representan alrededor del 50, el 30 y el 10 % de los casos, respectivamente. El diagnóstico de este raro tipo de tumor, incluso para anatomopatólogos experimentados, no resulta sencillo, y grupos de trabajo anatomopatológicos sobre mesoteliomas a menudo sólo confirman un pequeño porcentaje, que en algunos estudios es inferior al 50 %, de los casos presentados para revisión. Se han desarrollado diversas técnicas citológicas e inmunohistoquímicas para ayudar a diferenciar el mesotelioma maligno de los principales diagnósticos clínicos alternativos, es decir, el cáncer secundario y la hiperplasia mesotelial reactiva; éste continúa siendo un campo de investigación activa, en el que las expectativas son elevadas pero en el que los hallazgos no son concluyentes (Jaurand, Bignon y Brochard 1993). Por todas estas razones, la confirmación de los casos para estudios epidemiológicos no resulta sencilla, e incluso cuando se basan en registros de cáncer, puede ser incompleta. Además, es necesaria la confirmación por grupos de expertos que utilicen criterios anatomopatológicos específicos para garantizar la comparabilidad de los mismos para su registro.

Características clínicas

El dolor suele ser el síntoma de presentación. En los tumores pleurales, este comienza en el tórax y/o en los hombros, y puede ser intenso. Se sigue de disnea, asociada a derrame pleural y/o

atrapamiento progresivo del pulmón por el tumor, con pérdida de peso. En los tumores peritoneales, el dolor abdominal suele acompañarse de tumefacción. Las características de imagen se muestran en la Figura 10.23. El curso clínico suele ser rápido y la mediana de los tiempos de supervivencia, seis meses en un informe de 1973 y ocho meses en un informe de 1993, ha variado poco en las últimas dos décadas, a pesar del mayor concienciamiento público y médico que a menudo conduce a un diagnóstico más precoz, y a pesar de los avances en las técnicas diagnósticas y al aumento en el número de opciones terapéuticas para el cáncer.

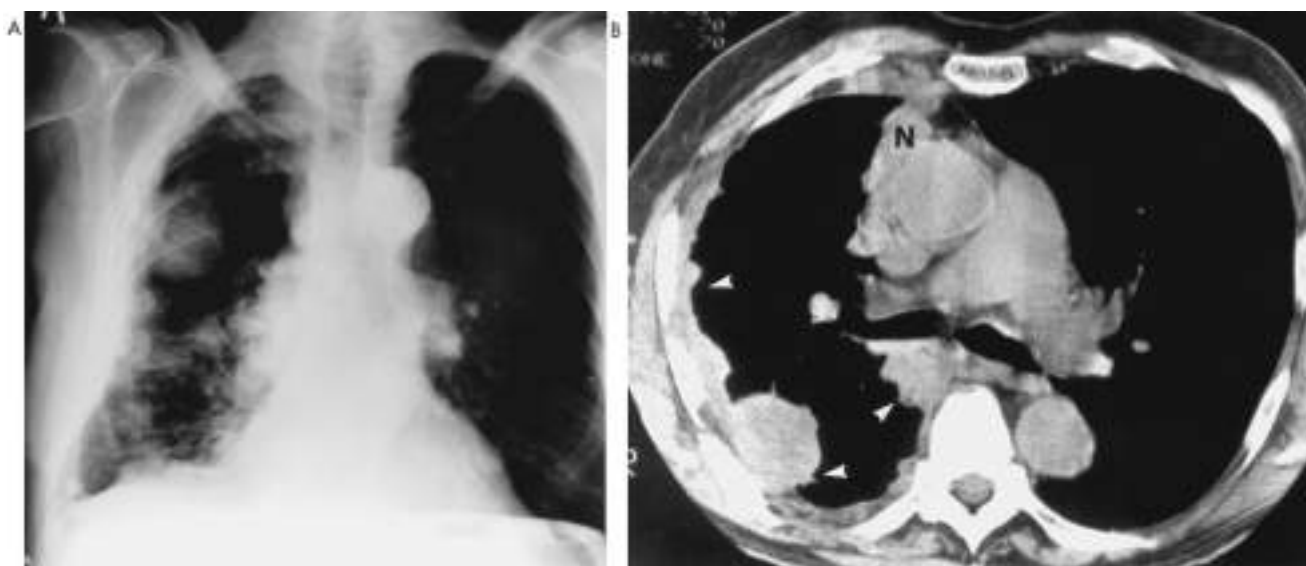
Epidemiología

En los 15 años siguientes al informe de 1960 sobre la serie de casos de mesotelioma del noroeste de El Cabo, Sudáfrica (Wagner 1996), la confirmación internacional de la asociación provino de informes de otras series de casos en Europa (Reino Unido, Francia, Alemania, Países Bajos), Estados Unidos (Illinois, Pennsylvania y Nueva Jersey) y Australia, y de estudios de casos y controles en el Reino Unido (4 ciudades), Europa (Italia, Suecia, Países Bajos) y Estados Unidos y Canadá. Las odds ratios en estos estudios variaron entre 2 y 9. En Europa en particular, la asociación con trabajos en astilleros fue fuerte. Además, los estudios de mortalidad proporcional en cohortes expuestas al amianto sugirieron que el riesgo estaba asociado al tipo de fibra y al proceso industrial, y las tasas atribuibles al mesotelioma variaron desde el 0,3 % en las minas de crisotilo al 1 % en las fábricas de crisotilo, en comparación con el 3,4 % en la minería y la fabricación de anfiboles y de hasta el 8,6 % para la exposición a fibras mixtas en los aislamientos (McDonald y McDonald en Liddell y Miller 1991). Se observan gradientes de fibras similares en estudios de mortalidad de cohortes que, dados los cortos tiempos de supervivencia de estos tumores, constituyen un reflejo razonable de la incidencia. Estos estudios también muestran periodos de latencia más largos para la exposición a crisotilo en comparación con los anfiboles. La variación geográfica de la incidencia se ha documentado utilizando tasas canadienses específicas de la edad y del sexo

desde 1966 a 1972 para calcular las tasas previstas (McDonald y McDonald en Liddell y Miller 1991). Las relaciones de las tasas (valores reales observados con respecto a los previstos) fueron de 0,8 para Estados Unidos (1972), 1,1 para Suecia (1958 a 1967), 1,3 para Finlandia (1965 a 1969), 1,7 para el Reino Unido (1967 a 1968) y 2,1 para los Países Bajos (1969 a 1971). Aunque diversos factores técnicos, incluida la confirmación, puede contribuir evidentemente a la variación registrada, los resultados sugieren tasas más altas en Europa que en Norteamérica.

Las tendencias en el tiempo y las diferencias por sexo en la incidencia del mesotelioma se han utilizado como medida del impacto sobre la salud de la exposición de las poblaciones al amianto. Las mejores estimaciones para las tasas globales en los países industrializados antes de 1950 se encuentran por debajo de 1 por millón para varones y mujeres (McDonald y McDonald en Jaurand y Bignon 1993). Posteriormente, las tasas aumentan de forma uniforme en los varones pero no, o al menos no en la misma medida, en las mujeres. Por ejemplo, se comunicaron tasas globales por millón, en varones y mujeres respectivamente, de 11 y de menos de 2 en Estados Unidos en 1982, de 14,7 y 7 en Dinamarca para el período 1975-80, de 15,3 y 3,2 en el Reino Unido para el período 1980-83, y de 20,9 y 3,6 en los Países Bajos para el período 1978-87. Se comunicaron tasas más altas en varones y mujeres, pero no en sujetos jóvenes, para los países con minería de crocidolita: 28,9 y 4,7, respectivamente, en Australia (mayores de 20 años) en 1986, y 32,9 y 8,9, respectivamente, en los sujetos de raza blanca de Sudáfrica (mayores de 15 años) en 1988 (Health Effects Institute—Asbestos Research 1991). Las tasas crecientes en los varones probablemente reflejen la exposición ocupacional, y en ese caso, deberían estabilizarse o disminuir en el período de “incubación” de 20 a 30 años tras la introducción de controles en los lugares de trabajo y la reducción de los niveles de exposición en la mayoría de los lugares de trabajo en la mayor parte de los países industrializados en el decenio de 1970. En los países en los que están aumentando las tasas en mujeres, este aumento podría deberse a la mayor

Figura 10.23 • Mesotelioma maligno.



Visualizado en una radiografía de tórax hiperpenetrada (A) como una masa de gran tamaño en la región axilar. Obsérvese la reducción asociada del volumen del hemitórax derecho con un marcado engrosamiento nodular irregular de la pleura de todo el pulmón derecho. La imagen de TC (B) confirma

el extenso engrosamiento pleural que afecta a las pleuras parietal y mediastínica (puntas de flecha) en las costillas y a su alrededor.

Fuente: Fraser y cols. 1990.

participación de éstas en ocupaciones con riesgo de exposición, o a la creciente contaminación medioambiental o domiciliaria del aire urbano (McDonald 1985).

Etiología

Los factores medioambientales son claramente los principales determinantes del riesgo de mesotelioma, siendo la exposición al amianto el más importante, aunque la aparición de grupos familiares mantiene el interés por el posible papel de factores genéticos. Todos los tipos de fibras de amianto han sido involucrados en la producción del mesotelioma, incluida la anfífilita por primera vez en un informe reciente de Finlandia (Meurman, Pukkala y Hakama 1994). Sin embargo, se dispone de un importante conjunto de pruebas, obtenidas a partir de estudios de mortalidad proporcional y de cohortes y de estudios de carga pulmonar, que sugiere la intervención de un gradiente de fibras en la producción del mesotelioma, siendo el riesgo mayor para las exposiciones principalmente a anfíboles o a mezclas de crisotilo y anfíboles, en comparación con las exposiciones en las que predomina el crisotilo. Sobre todo, existen diferencias de tasa entre los grupos de trabajadores para el mismo tipo de fibra al que parece ser el mismo nivel de exposición; estas diferencias todavía no han podido explicarse, aunque la distribución por el tamaño de las fibras probablemente sea un factor contributivo.

El papel de la tremolita ha sido muy discutido, debate éste suscitado por la evidencia de su persistencia biológica en el tejido pulmonar, animal y humano, en comparación con el crisotilo. Una hipótesis convincente es que las numerosas fibras cortas que alcanzan las pequeñas vías aéreas periféricas y los alveolos y que se depositan en estas estructuras, son eliminadas hasta los ganglios linfáticos, donde se acumulan; su potencia en la producción del mesotelioma dependen de su persistencia biológica en contacto con las superficies pleurales (Lippmann 1995). En estudios en seres humanos, las tasas de mesotelioma son inferiores en las poblaciones expuestas laboralmente a crisolita relativamente no contaminada por tremolita (por ejemplo, en las minas de Zimbabue), que en las expuestas a crisotilo muy contaminado (por ejemplo, en las minas de Quebec), hallazgos que han sido reproducidos en estudios en animales (Lippmann 1995). Además, en un análisis multivariante de la carga pulmonar de fibras en material procedente de un estudio de casos y controles del mesotelioma realizado en Canadá (McDonald y cols. 1989), los resultados sugirieron que la mayoría de los mesoteliomas, si no todos, podrían explicarse por la carga pulmonar de fibras de tremolita. Finalmente, un análisis reciente de la mortalidad en la cohorte de más de 10.000 mineros y laminadores de crisotilo de Quebec nacidos entre 1890 y 1920, a los que se siguió hasta 1988 (McDonald y McDonald 1995), apoya esta teoría: en casi 7.300 muertes, las 37 debidas a mesotelioma se concentraron en ciertas minas del área de Thetford, aunque la carga pulmonar de los 88 miembros de la cohorte de las minas implicadas no se diferencia de la de los mineros de otras minas con respecto a la carga de fibras de crisotilo, salvo en lo referente a la carga de tremolita (McDonald y cols. 1993).

La denominada cuestión de la tremolita es, quizá, el aspecto científico más importante actualmente debatido, y también tiene consecuencias sobre la salud pública. Debe llamarse la atención sobre el importante hecho de que en todas las series y jurisdicciones, una determinada proporción de los casos se produjo sin exposición comunicada al amianto, y que sólo en algunos de estos casos los estudios de la carga pulmonar de polvo indican una exposición medioambiental o profesional previa. Otras exposiciones profesionales han sido implicadas en la producción del mesotelioma, como en la minería del talco, la vermiculita y posiblemente la mica, pero en estos casos, el mineral contenía tremolita u otras fibras (Bignon, Peto y Saracci 1989). Debe

continuarse una investigación de diseño abierto sobre otras exposiciones, profesionales o no, a fibras inorgánicas y orgánicas, y a otros agentes que podrían asociarse a la producción del mesotelioma.

Otras enfermedades relacionadas con el amianto

Enfermedad crónica de las vías aéreas

Bajo este término generalmente se incluyen la bronquitis crónica y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), las cuales pueden diagnosticarse clínicamente, y el enfisema, hasta hace poco tiempo diagnosticado únicamente por examen anatomopatológico del tejido pulmonar extirpado en la autopsia o en otros procedimientos (Becklake 1992). Una causa fundamental es el consumo de tabaco, y en las últimas décadas, la mortalidad y la morbilidad debidas a enfermedad crónica de las vías aéreas han aumentado en la mayoría de los países industrializados. Sin embargo, con el descenso de la neumoconiosis en muchos grupos de trabajadores, han surgido pruebas que implican a las exposiciones profesionales en la producción de la enfermedad crónica de las vías aéreas, una vez considerado el papel dominante del consumo de tabaco. Se ha demostrado que todas las formas de enfermedad crónica de las vías aéreas se asocian al trabajo en diversas ocupaciones en entornos con polvo, como aquellas en las que un importante componente del polvo contaminante del lugar de trabajo era el amianto (Ernst y Zejda en Liddell y Miller 1991). Se cree que la implicada en este proceso es la carga contaminante total, más que la exposición a alguno de sus componentes, en este caso al polvo de amianto, de forma muy similar a la manera en que se observa el efecto de la exposición al tabaco en las enfermedades crónicas de las vías aéreas, es decir, en términos de carga de exposición total (p.ej., como paquetes-años), y no de exposición a alguno de los más de 4.000 componentes del humo del tabaco. (Consúltense otros apartados de este volumen para más comentarios sobre la relación entre exposiciones profesionales y enfermedad crónica de las vías aéreas.)

Otros cánceres

En varios de los primeros estudios de cohortes de trabajadores expuestos al amianto, la mortalidad atribuible a todos los cánceres superó la prevista, según estadísticas vitales nacionales o regionales. Aunque el cáncer de pulmón fue el responsable de la mayor parte de este exceso, otros cánceres implicados fueron los cánceres gastrointestinales, el cáncer laríngeo y el cáncer ovárico, en ese orden de frecuencia. Para los cánceres gastrointestinales (incluidos los que afectan al esófago, al estómago, al colon y al recto), se cree que la exposición relevante en las cohortes profesionales tiene lugar por deglución de esputo cargado de amianto procedente de las vías aéreas principales del pulmón, y en tiempos antiguos (antes de la instauración de medidas de protección frente a la exposición en los comedores), la contaminación directa de los alimentos en los lugares de trabajo que carecían de comedores separados de las áreas de trabajo de fábricas y factorías. También podría producirse un flujo retrógrado a través del conducto torácico desde los ganglios linfáticos que drenan el pulmón (véase "Destino de las fibras inhaladas"). Debido a que la asociación fue inconstante en las diferentes cohortes estudiadas, y a que no siempre se observaron relaciones exposición-respuesta, ha existido una resistencia a aceptar la evidencia de la asociación entre la exposición ocupacional y la exposición al amianto como causal (Doll y Peto 1987; Liddell y Miller 1991).

El cáncer de laringe es mucho menos frecuente que el cáncer gastrointestinal o el pulmonar. Ya en el decenio de 1970, hubo informes de una asociación entre el cáncer de laringe y la exposición al amianto. Al igual que en el cáncer de pulmón, un factor

de riesgo principal y causa del cáncer laríngeo es el consumo de tabaco. También existe una estrecha asociación entre cáncer de laringe y consumo de alcohol. Dada la localización de la laringe (un órgano expuesto a todos los contaminantes inhalados a los que están expuestos los pulmones), y dado que está revestida por el mismo epitelio que los bronquios principales, es ciertamente convincente desde el punto de vista biológico que el cáncer de laringe se produzca como resultado de la exposición al amianto. Sin embargo, las pruebas globales disponibles hasta ahora no son constantes, ni siquiera las obtenidas a partir de estudios de cohortes a gran escala como los de los mineros de crisotilo de Quebec y Balangero (Italia), posiblemente debido a que se trata de un cáncer poco frecuente y a que existe cierta resistencia a considerar esta asociación como causal (Liddell y Miller 1991), a pesar de su posibilidad biológica. Se ha registrado cáncer ovárico en cifras superiores a las previstas en tres estudios de cohortes (OMS 1989). Los errores en el diagnóstico, en particular como mesoteliomas peritoneales, podrían explicar la mayoría de los casos (Doll y Peto 1987).

Prevención, vigilancia y valoración

Enfoques histórico y actual

La prevención de las neumoconiosis, incluida la asbestosis, se ha realizado tradicionalmente a través de los siguientes puntos:

1. Prácticas industriales y laborales para mantener los niveles de fibras en suspensión en el aire lo más bajos posible, o al menos de conformidad con los niveles de exposición permisibles generalmente establecidos por leyes o regulaciones.
2. Vigilancia, realizada para registrar tendencias de marcadores de enfermedad en poblaciones expuestas y controlar los resultados de las medidas de control.
3. Educación y etiquetado de los productos con el objetivo de ayudar a los trabajadores y al público general a evitar la exposición no profesional.

Los niveles de exposición permisibles estaban dirigidos originalmente al control de la asbestosis, y se basaban en mediciones de higiene industrial en millones de partículas por pie cúbico, tomadas utilizando los mismos métodos que para el control de la silicosis. Al desplazarse el foco de atención biológica a las fibras, en particular a las fibras largas y delgadas, como causa de asbestosis, se desarrollaron métodos más apropiados para su identificación y su medición en el aire y, dados estos métodos, disminuyó la atención sobre las fibras cortas, más abundantes, que contaminan la mayoría de los lugares de trabajo. Las relaciones entre la longitud y el diámetro para la mayoría de las partículas del amianto crisotilo triturado se encuentran dentro del rango 5:1 a 20:1, ascendiendo hasta 50:1, en contraste con la mayoría de las partículas de amianto de anfíboles triturado (incluidos los fragmentos de escisión), cuyos valores descienden por debajo de 3:1. La introducción del filtro de membrana para el recuento de fibras de las muestras de aire condujo a una definición de higiene industrial y médica arbitraria de una fibra como una partícula de al menos 5 μm de longitud, 3 μm o menos de grosor y con una relación longitud-anchura de al menos 3:1. Esta definición, utilizada en muchos de los estudios de exposición-respuesta, constituye la base científica para el establecimiento de los estándares medioambientales.

Por ejemplo, se utilizó en una reunión patrocinada por la Organización Mundial de la Salud (1989) para proponer límites de exposición ocupacional, y ha sido adoptada por agencias como la US Occupational Safety and Health Administration; se ha conservado principalmente por razones de comparabilidad. En la reunión de la OMS, presidida por Sir Richard Doll,

aunque se reconoció que el límite de exposición ocupacional de cualquier país sólo puede ser establecido por el cuerpo legislativo nacional correspondiente, se recomendó que los países con límites elevados tomaran medidas urgentes para reducir la exposición ocupacional para un trabajador individual a 2 f/ml (media ponderada en el tiempo de ocho horas) y que todos los países deberían alcanzar lo antes posible el límite de 1 f/ml (media ponderada en el tiempo de ocho horas) si no lo habían hecho ya. Con la reducción de las tasas de asbestosis en algunos países industrializados, y con la preocupación por los cánceres relacionada con el amianto desatada en todos los países, la atención se ha desplazado actualmente a determinar si los mismos parámetros de fibra —es decir, longitud de al menos 5 μm , grosor igual o inferior a 3 μm y relación longitud-anchura de al menos 3:1— también son apropiados para controlar la carcinogénesis (Browne 1994). Una teoría actual sobre la carcinogénesis por amianto implica tanto a las fibras cortas como a las largas (Lippmann 1995). Además, dadas las pruebas de que existe un gradiente de fibra en la producción del mesotelioma y del cáncer de pulmón y, en menor medida, en la producción de asbestosis, podría argumentarse el que los niveles de exposición permisible se fijaran teniendo en cuenta el tipo de fibra. Algunos países han abordado este tema prohibiendo el uso (y así la importación) de crocidolita, y estableciendo niveles de exposición más restrictivos para la amosita, específicamente 0,1 f/l (McDonald y McDonald 1987).

Niveles de exposición en el lugar de trabajo

Los niveles de exposición permisibles en el lugar de trabajo engloban la hipótesis, basada en todas las pruebas disponibles, de que la salud humana se preservará si se mantiene la exposición dentro de esos límites. La revisión de los límites de exposición permisibles, cuando se produce, se dirige invariablemente hacia una mayor restricción (como se describe en el párrafo anterior). Sin embargo, a pesar del buen cumplimiento de los controles en el lugar de trabajo, siguen apareciendo casos de esta enfermedad debido a susceptibilidad personal (p. ej., tasas de retención de fibras superiores a la media) o debido a un fracaso de los controles en el lugar de trabajo para procesos o tareas específicos. En las instalaciones de mayor tamaño se han puesto en práctica a escala internacional controles técnicos, mejores prácticas en el lugar de trabajo y la utilización de sustitutos descritos en otras partes de este capítulo (Gibbs, Valic y Browne 1994) a través de la industria, los sindicatos y otras iniciativas. Por ejemplo, según una revisión mundial de la industria de 1983, el cumplimiento del estándar recomendado actual de 1 f/ml se ha alcanzado en el 83 % de los lugares de producción (minas y laminadoras), cubriendo a 13.499 trabajadores en 6 países, en el 96 % de 167 fábricas de cemento que operaban en 23 países; en el 71 % de 40 fábricas textiles que cubrían a más de 2.000 trabajadores que operaban en 7 países; y en el 97 % de 64 fábricas de materiales de fricción que cubrían a 10.190 trabajadores en 10 países (Bouige 1990). Sin embargo, una proporción no despreciable de tales lugares de trabajo sigue sin cumplir las normativas, no todos los países fabricantes participaron en este estudio, y los efectos beneficiosos previstos para la salud son evidentes sólo en algunas estadísticas nacionales ("Diagnóstico y tratamiento de casos"). El control de los procesos de demolición y de las pequeñas empresas que utilizan amianto sigue sin tener demasiado éxito, incluso en muchos países industrializados.

Vigilancia

La radiografía de tórax es la principal herramienta para la vigilancia de la asbestosis, los registros de cáncer y las estadísticas nacionales de los cánceres relacionados con el amianto. Una iniciativa digna de encomio en la vigilancia internacional de la

minería de construcción de túneles y galerías y de las canteras, emprendida por la OIT mediante comunicación voluntaria por parte de fuentes gubernamentales, se centra en la minería del carbón y de rocas duras, pero podría incluir al amianto. Por desgracia, el seguimiento ha sido escaso, y el último informe, basado en datos de 1973-77, fue publicado en 1985 (OIT 1985). Diversos países proporcionan datos sobre mortalidad y morbilidad, un ejemplo excelente de lo cual lo constituye el Work-related Lung Disease Surveillance Report for the United States, un informe citado anteriormente (USDHSS 1994). Estos informes proporcionan información para interpretar tendencias y evaluar el impacto de los niveles de control a nivel nacional. Las industrias más grandes deberían (y muchas lo hacen) llevar sus propias estadísticas de vigilancia, como hacen muchos sindicatos. La vigilancia de las industrias más pequeñas puede requerir estudios específicos a intervalos adecuados. Otras fuentes de información son programas tales como el Surveillance of Work-related Respiratory Diseases (SWORD) del Reino Unido, que recoge regularmente informes de una muestra de los neumólogos y médicos del trabajo del país (Meredith y McDonald 1994), así como informes de juntas de indemnización (las cuales a menudo, sin embargo, no proporcionan información sobre los trabajadores en situación de riesgo).

Etiquetado de productos, educación y la autopista de la información

El etiquetado obligatorio de los productos, junto con la educación del trabajador y del público general, son poderosas herramientas de prevención. Mientras que en el pasado esto se realizaba en el contexto de las organizaciones de trabajadores, los comités de gestión del trabajador y los programas sindicales de educación, los enfoques futuros podrían explotar las autopistas electrónicas para crear bases de datos accesibles sobre salud y seguridad en toxicología y medicina.

Exposición en edificios y a partir de suministros de agua

En 1988, el Congreso de Estados Unidos ordenó una revisión de los riesgos potenciales para la salud asociados al trabajo en edificios construidos con materiales que contenían amianto (Health Effects Institute—Asbestos Research 1991). Para calcular el riesgo se utilizaron los resultados de un amplio número de estudios de toma de muestras de interior procedentes de Europa, Estados Unidos y Canadá. Se estimó que el riesgo de muerte prematura por cáncer a lo largo de la vida era de 1 por millón para los sujetos expuestos durante 15 años en los colegios (para niveles de exposición estimados entre 0,0005 y 0,005 f/ml) y de 4 por millón para los expuestos durante 20 años en los edificios de oficinas (para niveles de exposición estimados entre 0,0002 y 0,002 f/ml). En comparación, el riesgo de exposición ocupacional a 0,1 f/ml (es decir, de acuerdo con el límite de exposición permisible propuesto por la US Occupational Safety and Health Administration) durante 20 años se estimó en 2.000 por millón de sujetos expuestos. Las mediciones en el agua potable en las comunidades urbanas muestran gran variación, desde niveles indetectables hasta niveles altos, que varían desde 0,7 millones f/l en Connecticut, EE.UU., hasta niveles que varían entre 1,1 millones y 1.300 millones f/l en las áreas mineras de Quebec (Bignon, Peto y Saracci 1989). También puede producirse cierto grado de contaminación a partir de las tuberías de cemento con amianto por las que se realiza la mayor parte de la distribución del agua urbana en el mundo. Sin embargo, un grupo de trabajo que revisó los datos en 1987 no descartó el riesgo asociado potencial, aunque no consideró los riesgos para la salud asociados a la ingestión de amianto como "uno de los riesgos para la salud pública más

urgentes" (USDHSS 1987), un punto de vista que coincide con las conclusiones de un monográfico de la IARC (OMS) sobre la exposición no profesional a fibras minerales (Bignon, Peto y Saracci 1989).

Asbestos y otras fibras en el siglo XXI

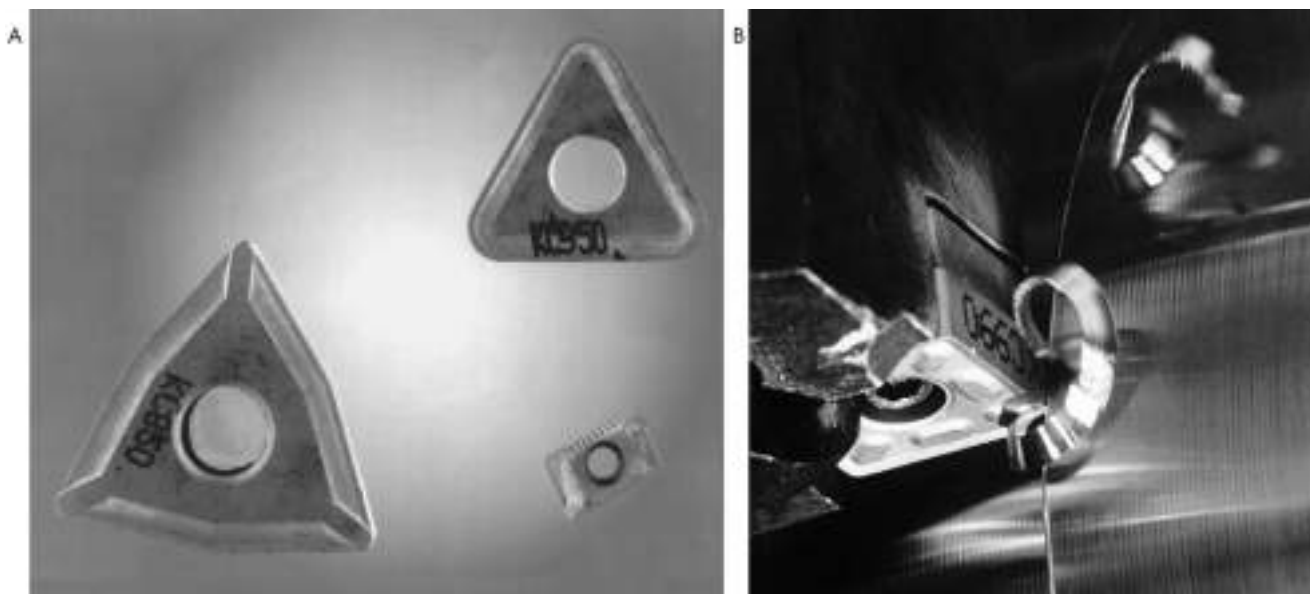
La primera mitad del siglo XX se caracterizó por lo que podría describirse como un descuido manifiesto de las enfermedades relacionadas con el amianto. No se conocen las razones de este hecho antes de la II Guerra Mundial; existía la base científica para el control, pero quizá no existieran ni la voluntad ni la agresividad del trabajador. Durante la guerra, había otras prioridades nacionales e internacionales, y después tenían prioridad las presiones para urbanizar, ejercidas por una población mundial en rápido crecimiento, y es posible que la fascinación causada en una era industrial por la versatilidad del mineral "mágico" distrajera la atención de sus peligros. Tras la 1ª Conferencia Internacional sobre los Efectos Biológicos del Amianto celebrada en 1964 (Selikoff y Churg 1965), la enfermedad relacionada con el amianto se convirtió en una causa célebre, no sólo por mérito propio, sino también porque marcó un período de confrontación entre mano de obra y dirección en relación con los derechos del trabajador a conocer los peligros de su lugar de trabajo, la protección de la salud y una indemnización digna por las lesiones o enfermedades. En los países con sistema de compensación no dolosa del trabajador, la enfermedad relacionada con el amianto recibió globalmente un reconocimiento y tratamiento correctos. En los países en los que la demanda de responsabilidad por el producto y los procesos de demanda eran más frecuentes, se concedieron grandes indemnizaciones a algunos trabajadores afectados (y a sus abogados), mientras que otros quedaron desamparados y sin apoyo. Aunque no es probable que disminuya la necesidad de fibras en las sociedades modernas, el papel de las fibras minerales con respecto al de otras fibras puede variar. Ya se ha producido un desplazamiento en los usos tanto dentro de los países como entre ellos (véase "Otras fuentes de exposición"). Aunque disponemos de la tecnología necesaria para disminuir las exposiciones en el lugar de trabajo, siguen existiendo lugares en los que ésta no se ha aplicado. Dados los conocimientos actuales, la comunicación internacional y el etiquetado de productos, así como la formación del trabajador y el compromiso de la industria, debería ser posible utilizar este mineral para proporcionar productos baratos y duraderos para la construcción y para la distribución del agua con carácter internacional sin riesgos para el usuario, el trabajador, el fabricante o el minero, ni para el público general.

ENFERMEDADES POR METALES PESADOS

Gerolamo Chiappino

Poco después de la Primera Guerra Mundial, mientras llevaba a cabo unas investigaciones para descubrir un material que pudiera sustituir al diamante en las toberas para extracción de metales, Karl Schoeter patentó en Berlín un proceso de aglomerado (presurización con calentamiento a 1.500 °C) de una mezcla de polvo de carburo de tungsteno puro (WC) con un 10 % de cobalto para producir "metal pesado". Las principales características de este aglomerado son su excepcional dureza, sólo ligeramente inferior a la del diamante, y el hecho de que conserve sus propiedades mecánicas a altas temperaturas; estas características

Figura 10.24 • (A) Ejemplos de algunos insertos móviles de moldeo de metales pesados, chapados con nitruro de tungsteno dorado; (B) Inserto soldado a la herramienta trabajando en moldeo de acero.



lo hacen adecuado para su uso en la extracción de metales, para insertos de soldaduras y para herramientas de alta velocidad usadas en el tratamiento mecánico de metales, piedras, madera y materiales que ofrecen una elevada resistencia al desgaste o al calor, dentro de los campos de la mecánica, la aeronáutica y la balística. El uso del metal pesado está en continua expansión por todo el mundo. En 1927, Krupp extendió su uso al campo de las herramientas cortadoras y lo llamó "Widia" (*wie Diamant*: como el diamante), nombre que todavía se usa hoy en día.

El aglomerado continúa siendo la base de toda la producción de metales pesados: se mejoran las técnicas introduciendo otros carburos metálicos —carburo de titanio (TiC) y carburo de tantalio (TaC)— y tratando las partes de metal pesado para insertos de corte móviles con una o más capas de nitruro de titanio u óxido de aluminio y de otros compuestos muy duros aplicados mediante depósito de vapor químico (DVC) o depósito de vapor físico (DVF). Los insertos fijos soldados a las herramientas no se pueden metalizar, pero se afilan repetidamente con una muela de diamante (Figuras 10.24 y 10.25).

El aglomerado de metal pesado está formado por partículas de carburos metálicos incorporadas a una matriz constituida por cobalto, que se funde durante el aglomerado, estableciendo una interacción y ocupando los intersticios. Por tanto, el cobalto es el material que fija la estructura, que adopta características de cerámica metálica (Figuras 10.26, 10.27 y 10.28).

El proceso de aglomerado emplea polvos muy finos de carburos metálicos (con un diámetro medio de 1 a 9 μm) y polvos de cobalto (con un diámetro medio de 1 a 4 μm) que se mezclan, se tratan con una solución de parafina, se estampan a presión, se les quita la cera a baja temperatura, se preaglomeran a una temperatura entre 700 y 750 $^{\circ}\text{C}$ y se aglomeran a 1.500 $^{\circ}\text{C}$ (Brookes 1992).

Cuando el aglomerado se realiza con métodos inadecuados, técnicas incorrectas y mala higiene industrial, los polvos pueden contaminar la atmósfera del ambiente de trabajo: por ello, los trabajadores quedan expuestos al riesgo de inhalar polvos de carburos metálicos y polvos de cobalto. Junto con el proceso primario, hay otras actividades que pueden exponer a los

Figura 10.25 • Insertos fijos soldados a (A) una perforadora de rocas y (B) a un disco de sierra.

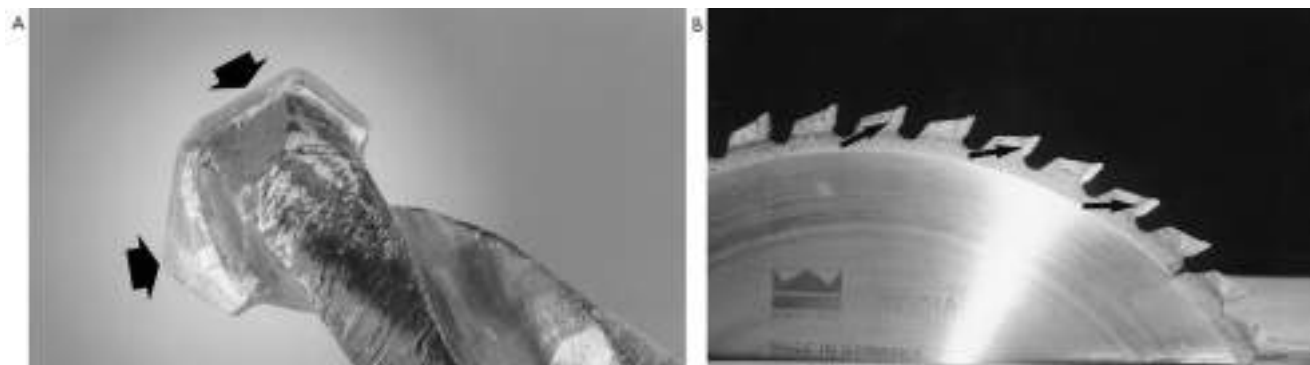


Figura 10.26 • Microestructura de un aglomerado de WC/Co; las partículas de WC están incorporadas a la matriz clara de Co (x 1.500).



trabajadores al riesgo de inhalar aerosoles de metales pesados. El proceso de afilar insertos fijos soldados a herramientas se lleva a cabo normalmente amolándolos en seco con diamante o, más a menudo, enfriándolos con líquidos de distintas clases, lo cual produce polvos o vapores formados por gotas muy pequeñas que contienen partículas metálicas. Las partículas de metal pesado también se usan para crear una capa de gran resistencia en superficies de acero sometidas a desgaste, aplicada con unos métodos (metalización por chorro de plasma y otros) basados en la combinación de un chorro de polvo con un arco eléctrico o una explosión controlada de una mezcla de gases a alta temperatura. El arco eléctrico o el flujo explosivo del gas determinan la fusión de las partículas metálicas y su impacto sobre la superficie que se está metalizando.

Las primeras observaciones de "enfermedades por metales pesados" se describieron en Alemania en el decenio de 1940. Informaban de una fibrosis pulmonar difusa y progresiva, llamada *Hartmetallungenfibrose*. Durante los 20 años siguientes se observaron y describieron casos similares en todos los países industrializados. En la mayoría de los casos, los trabajadores afectados estaban a cargo del aglomerado. Desde 1970 hasta nuestros días, varios estudios indican que la patología del aparato respiratorio está causada por la inhalación de partículas de metales pesados. Afecta únicamente a los sujetos propensos y presenta los siguientes síntomas:

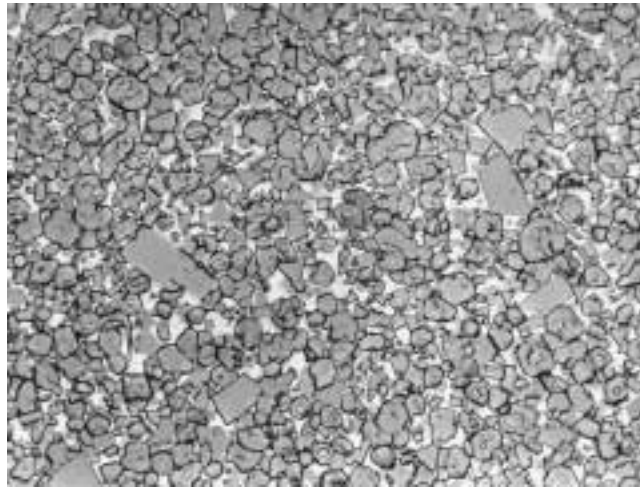
- *Agudos*: rinitis, asma
- *Subagudos*: alveolitis fibrosante
- *Crónicos*: fibrosis intersticial difusa y progresiva.

Afecta no sólo a los trabajadores a cargo del aglomerado, sino a cualquier persona que inhale aerosoles que contengan metales pesados y especialmente cobalto. Está causada principal y tal vez exclusivamente por el cobalto.

La definición de enfermedad por metales pesados incluye ahora un grupo de procesos del aparato respiratorio, distintos unos de otros en cuanto a su gravedad clínica y su pronóstico, pero que tienen en común una reactividad individual variable frente al factor etiológico, el cobalto.

La información epidemiológica y experimental más reciente acepta el papel causal del cobalto para los síntomas agudos de

Figura 10.27 • Microestructura de un aglomerado de WC + TiC + TaC + Co. Junto a las partículas globulosas formadas por una solución sólida de TiC + TaC. La matriz está formada por Co (x1.500).



las vías respiratorias superiores (rinitis, asma) y para los síntomas subagudos y crónicos del parénquima bronquial (alveolitis fibrosante y fibrosis intersticial crónica).

El mecanismo patogénico se basa en la inducción de una inmunorreacción de hipersensibilidad causada por Co: de hecho, sólo algunos de los sujetos presentan trastornos tras breves exposiciones a una concentración relativamente baja o incluso después de exposiciones más prolongadas e intensas. Las concentraciones de Co en muestras biológicas (sangre, orina, piel) no se diferencian de manera significativa entre aquellos sujetos que presentan el trastorno y los que no lo presentan; no existe una correlación entre la dosis y la respuesta a nivel tisular; se han detectado anticuerpos específicos (inmunoglobinas IgE e IgG) frente a un compuesto de Co-albúmina en asmáticos, y la prueba del parche para detectar Co es positiva en los sujetos con alveolitis o fibrosis; las características citológicas de la alveolitis

Figura 10.28 • Microestructura de aglomerado chapada con múltiples capas muy pesadas (x2.000).

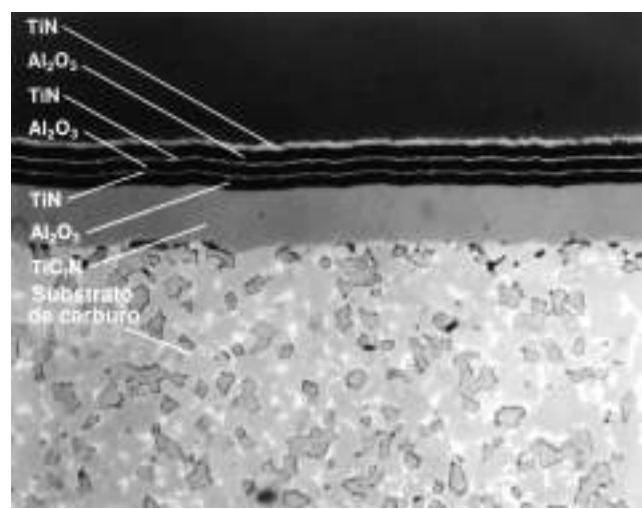
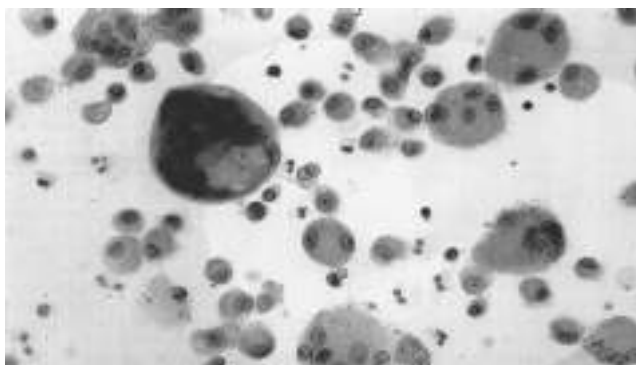


Figura 10.29 • BAL citológico en un caso de alveolitis macrófaga mononuclear de células gigantes causada por metales pesados. Entre los macrófagos mononucleares y el linfocito, se observa una célula gigante de tipo cuerpo extraño (x 400).



de células gigantes son compatibles con una inmunorreacción y los síntomas agudos o subagudos suelen remitir cuando los sujetos dejan de estar expuestos al Co (Parkes 1994).

Todavía no se ha encontrado una explicación satisfactoria para la base inmunológica de la hipersensibilidad al Co; no es posible, por tanto, identificar un marcador fiable de la susceptibilidad individual.

También se observaron trastornos idénticos a los encontrados en los sujetos expuestos a metales pesados en los talladores de diamantes, que usan discos formados por microdiamantes fijados con Co y que por tanto inhalan únicamente Co y partículas de diamante.

Todavía no se ha demostrado plenamente que el Co puro (excluyendo todas las demás partículas inhaladas) sea capaz por sí mismo de provocar los trastornos y, sobre todo, la fibrosis intersticial difusa: las partículas inhaladas junto con el Co podrían tener un efecto sinérgico además de modulador. Los estudios experimentales parecen demostrar que la reactividad biológica frente a una mezcla de partículas de Co y de tungsteno es más fuerte que la causada por Co aislado, y no se observan trastornos importantes en los trabajadores a cargo de la producción de polvo de Co puro (Science of the Total Environment 1994).

Los síntomas clínicos de la enfermedad por metales pesados, que, teniendo en cuenta los actuales conocimientos etiopatogénicos, debería denominarse con mayor precisión "enfermedad por cobalto", son, como ya se ha mencionado, agudos, subagudos y crónicos.

Entre los síntomas agudos se incluye una irritación respiratoria específica (rinitis, laringotraqueítis, edema pulmonar) causada por la exposición a concentraciones elevadas de polvo o humo de Co; se observan únicamente en casos excepcionales. Es más frecuente el asma. Aparece en un porcentaje que oscila entre el 5 y el 10 % de los trabajadores expuestos a concentraciones de cobalto de 0,05 mg/m³, el actual Valor Límite Umbral (TLV) en Estados Unidos. Síntomas como opresión torácica con disnea y tos suelen aparecer al final del turno de trabajo o durante la noche. Se puede sospechar un diagnóstico de asma alérgica bronquial ocupacional debida al cobalto en función de la historia clínica, pero la confirmación se realiza mediante una prueba específica de estimulación bronquial que determina la aparición de una respuesta broncospástica inmediata, diferida o dual. También las pruebas de capacidad respiratoria realizadas al principio y al final del turno de

trabajo pueden ayudar a establecer el diagnóstico. Los síntomas de asma debidos al cobalto suelen desaparecer cuando el sujeto deja de estar expuesto, pero, al igual que en todas las demás formas de asma alérgica profesional, los síntomas pueden hacerse crónicos e irreversibles cuando la exposición es continua durante un largo período de tiempo (años), a pesar de la presencia de alteraciones respiratorias. Los sujetos muy broncorreactivos pueden presentar síntomas de asma de etiología no alérgica, con una respuesta inespecífica a la inhalación de cobalto y otros polvos irritantes. En un elevado porcentaje de casos de asma bronquial alérgica, se descubrió en el suero de IgE una reacción específica hacia un compuesto humano de Co-seroalbúmina. El hallazgo radiológico no varía: sólo en raros casos se encuentran formas mixtas de asma unida a alveolitis con una alteración radiológica causada específicamente por la alveolitis. El tratamiento con broncodilatadores, junto con la interrupción inmediata de la exposición en el trabajo, da lugar a una recuperación completa en los casos de inicio reciente y que todavía no se han hecho crónicos.

Entre los síntomas subagudos y crónicos se incluyen la alveolitis fibrosante y la fibrosis intersticial difusa y progresiva (FIDP) crónica. La experiencia clínica parece indicar que la transición de alveolitis a fibrosis intersticial es un proceso que evoluciona lento y gradualmente con el tiempo: se pueden encontrar casos de alveolitis inicial pura reversible al apartar al sujeto de la exposición y aplicar tratamiento con corticosteroides; o casos en los que ya ha aparecido un componente de fibrosis, que pueden mejorar, pero no llegar a una recuperación completa, ni siquiera con tratamiento adicional, al apartar al sujeto de la exposición; y, por último, casos en los que la situación predominante es la de una FIDP irreversible. El porcentaje de estos casos es bajo en los trabajadores expuestos, mucho más bajo que el porcentaje de casos de asma alérgica.

La alveolitis es fácil de estudiar hoy en día en sus componentes citológicos a través del lavado broncoalveolar (BAL); se caracteriza por un gran aumento del número total de células, formado principalmente por macrófagos, con numerosas células gigantes multinucleadas y el típico aspecto de células gigantes de cuerpo extraño que a veces contienen células citoplásmicas (Figura 10.29); incluso un aumento absoluto o relativo de linfocitos es frecuente, con una disminución del cociente CD4/CD8 asociada a un gran aumento de eosinófilos y mastocitos. En raras ocasiones, la alveolitis es fundamentalmente linfocítica, con una inversión del cociente CD4/CD8, como ocurre en las neumopatías por hipersensibilidad.

Los sujetos con alveolitis refieren disnea unida a fatiga, pérdida de peso y tos seca. Se observan crepitantes en la porción inferior del pulmón, con una alteración funcional de tipo restrictivo y opacidad radiológica difusa redondeada o irregular. La prueba del parche de cobalto es positiva en la mayoría de los casos. En los sujetos susceptibles la alveolitis aparece al cabo de un período relativamente corto de exposición en el lugar de trabajo, de uno a pocos años. En sus fases iniciales esta forma es reversible hasta alcanzar la recuperación completa por el simple método de apartar al sujeto de la exposición, con mejores resultados si esta medida se combina con un tratamiento con cortisona.

El desarrollo de fibrosis intersticial difusa agrava los síntomas clínicos con aumento de la disnea, que aparece incluso después de un esfuerzo mínimo y a veces incluso en reposo, con un empeoramiento de la deficiencia ventilatoria restrictiva que va unido a una reducción de la difusión alveolo-capilar, y con la aparición de opacidades radiográficas de tipo lineal y en panal de abejas (Figura 10.30). La situación histológica es la de una alveolitis fibrosante de "tipo mural".

La evolución es rápidamente progresiva; los tratamientos no son eficaces y el pronóstico es dudoso. Uno de los casos

diagnosticados por el autor necesitó finalmente un trasplante de pulmón.

El diagnóstico del origen ocupacional se basa en los antecedentes médicos, el patrón citológico del BAL y la prueba del parche de cobalto.

Las medidas para prevenir la enfermedad por metales pesados o, con mayor precisión, la enfermedad por cobalto, son ahora principalmente técnicas: protección de los trabajadores mediante la eliminación del polvo, los humos o los vapores con una adecuada ventilación de las zonas de trabajo. De hecho, la falta de conocimiento acerca de los factores que determinan la hipersensibilidad individual al cobalto imposibilita la identificación de las personas susceptibles, por lo que se debe realizar el máximo esfuerzo para reducir las concentraciones atmosféricas.

El cálculo del número de personas que se encuentran en situación de riesgo está infravalorado, porque muchas actividades de afilado se realizan en pequeñas industrias o por artesanos. En estos lugares de trabajo, se sobrepasa con frecuencia el TLV estadounidense de 0,05 mg/m³. Existe también cierta controversia en cuanto a la suficiencia del TLV para proteger a los trabajadores de la enfermedad por cobalto, ya que no se conocen plenamente las relaciones dosis-efecto en las enfermedades en las que interviene la hipersensibilidad.

La vigilancia de rutina debe ser lo bastante exacta como para identificar los trastornos por cobalto en sus etapas más precoces. Se debe realizar un cuestionario anual dirigido principalmente a síntomas temporales, junto con una exploración médica que incluya pruebas de función pulmonar y otras exploraciones médicas adecuadas. Puesto que se ha demostrado que existe una sólida correlación entre las concentraciones de cobalto en el ambiente de trabajo y la excreción del metal por vía urinaria, es conveniente realizar mediciones semestrales de cobalto en orina (CoO) en muestras tomadas al final de la semana laboral. Cuando la exposición alcanza el nivel del TLV, se calcula que el índice de exposición biológica (IEB) es igual a 30 µg Co/litro de orina.

Las exploraciones médicas previas a la exposición para detectar la presencia de enfermedades respiratorias preexistentes e hipersensibilidad bronquial pueden ser útiles para aconsejar y distribuir a los trabajadores. Las pruebas de metacolina resultan un indicador útil de hiperreactividad bronquial inespecífica y pueden ser valiosas en ocasiones.

Se recomienda encarecidamente la estandarización internacional de los métodos de vigilancia medioambiental y médica de los trabajadores expuestos al cobalto.

● APARATO RESPIRATORIO: LA VARIEDAD DE LAS NEUMOCONIOSIS

Steven R. Short y Edward L. Petsonk

En este artículo se lleva a cabo un estudio de las neumoconiosis relacionadas con una serie de sustancias concretas no fibrosas; las exposiciones a estos polvos no se abordan en otros apartados de este volumen. Para cada material capaz de generar una neumoconiosis por exposición, se hace una breve descripción de su mineralogía y de su importancia comercial, seguida de la información relacionada con la salud pulmonar de los trabajadores expuestos.

Aluminio

El aluminio es un metal ligero con muchos usos comerciales, tanto en estado metálico como combinado. (Abramson y cols. 1989; Kilburn y Warshaw 1992; Kongerud y cols. 1994.) Los

minerales que contienen aluminio, principalmente la bauxita y la criolita, están formados por combinaciones del metal con oxígeno, flúor y hierro. Es frecuente que los minerales estén contaminados de sílice. De la bauxita se extrae alúmina (Al₂O₃), que se puede tratar para usarla como abrasivo o como catalizador. El aluminio metálico se obtiene de la alúmina por reducción electrolítica en presencia de fluoruro. La electrolisis de la mezcla se realiza usando electrodos de carbono a una temperatura de unos 1.000 °C en unos vasos llamados crisoles. A continuación, se vacía el aluminio metálico para colarlo. Las exposiciones a polvos, vapores y gases en las salas de crisoles, entre los que se incluyen carbono, alúmina, fluoruros, dióxido de azufre, monóxido de carbono e hidrocarburos aromáticos, se acentúan durante la ruptura de la corteza y otras operaciones de mantenimiento. A partir de láminas, ralladuras, gránulos y piezas fundidas de aluminio se fabrican numerosos productos, lo cual aumenta las posibilidades de exposiciones profesionales. El aluminio metálico y sus aleaciones se usan en la industria aeronáutica, la construcción de barcos y la industria automovilística, en la fabricación de contenedores y de aparatos eléctricos y mecánicos, así como en una amplia variedad de aplicaciones para construcción y estructuras. En pinturas, explosivos y bombas incendiarias se usan pequeñas partículas de aluminio. Para mantener la separación de las partículas, se añaden aceites minerales de estearina; la mayor toxicidad pulmonar de las ralladuras de aluminio se ha asociado al uso de aceites minerales.

Salud pulmonar

Puede producirse inhalación de polvos y vapores que contienen aluminio en los trabajadores encargados de la minería, extracción,

Figura 10.30 • Radiografía de tórax de un sujeto afectado por fibrosis intersticial causada por metales pesados. Se observan una opacidad lineal y difusa y un patrón en panal de abejas.



preparación, fabricación y uso final de materiales que contienen aluminio. Se ha descrito fibrosis pulmonar, con síntomas y hallazgos radiológicos, en trabajadores con diferentes grados de exposición a sustancias que contenían aluminio. La enfermedad de Shaver es una grave neumoconiosis descrita entre trabajadores relacionados con la fabricación de abrasivos de alúmina. Se han comunicado varias muertes debidas a esta enfermedad. Las zonas afectadas con mayor frecuencia son los lóbulos superiores del pulmón, y una complicación frecuente es la aparición de neumotórax. Se han encontrado altos niveles de dióxido de silicio en el entorno de las salas de crisoles, así como en los pulmones de los trabajadores durante las autopsias, lo cual indica que el sílice puede contribuir al cuadro clínico de la enfermedad de Shaver. También se han observado altas concentraciones de partículas de óxido de aluminio. La anatomía patológica del pulmón puede presentar vesículas y bullas, y en ocasiones se observa paquipleuritis. La fibrosis es difusa, con zonas de inflamación en los pulmones y en los ganglios linfáticos asociados.

Los polvos de aluminio se usan para hacer explosivos, y ha habido una serie de informes de fibrosis grave y progresiva en trabajadores relacionados con este proceso. También se ha descrito en ocasiones una afectación pulmonar en trabajadores encargados de soldar o pulir aluminio y de empaquetar material para camas de gatos que contiene silicato de aluminio (alunita). Sin embargo, se ha producido una considerable variación en la comunicación de enfermedades pulmonares relacionadas con exposiciones al aluminio. Los estudios epidemiológicos de trabajadores expuestos a la reducción del aluminio han demostrado por lo general una baja prevalencia de alteraciones neumoconióticas y ligeras reducciones medias en la función pulmonar ventilatoria. En diversos entornos laborales, los compuestos de alúmina pueden presentarse con varias formas y, en los estudios con animales, estas formas parecen tener distintas toxicidades pulmonares. El sílice y otros polvos mixtos también pueden contribuir a esta toxicidad variable, así como los materiales usados para revestir las partículas de aluminio. Un trabajador, que desarrolló una enfermedad pulmonar granulomatosa tras ser expuesto a óxidos y metal de aluminio, presentó una transformación de los linfocitos sanguíneos tras la exposición a sales de aluminio, lo cual indicaba que podrían estar implicados factores inmunológicos.

Se ha observado con frecuencia un síndrome asmático entre los trabajadores expuestos a vapores en las salas de crisoles para la reducción del aluminio. Han estado implicados fluoruros encontrados en el ambiente de los crisoles, aunque no se ha descubierto el agente o agentes causales del síndrome asmático. Al igual que en otros tipos de asma profesional, a menudo los síntomas tardan en aparecer de 4 a 12 horas tras la exposición y entre ellos se incluyen tos, disnea, opresión torácica y sibilancias. También se puede observar una reacción inmediata. La atopia y unos antecedentes familiares de asma no parecen ser factores de riesgo para desarrollar el asma del crisol. Tras el cese de la exposición, es de esperar que los síntomas desaparezcan en la mayoría de los casos, aunque dos tercios de los trabajadores afectados muestran una reactividad bronquial inespecífica persistente y, en el caso de algunos trabajadores, los síntomas y la hiperreactividad de las vías aéreas continúan durante años incluso después de haberse interrumpido la exposición. El pronóstico del asma del crisol parece ser mejor en las personas que son apartadas inmediatamente de la exposición cuando los síntomas asmáticos se hacen manifiestos. El trabajo en las salas de crisoles también se ha asociado a una obstrucción fija al flujo aéreo.

En el proceso de reducción del aluminio se usan electrodos de carbono, y en el entorno de las salas de crisoles se han identificado conocidos cancerígenos humanos. Varios estudios de

mortalidad han revelado un número excesivo de casos de cáncer de pulmón entre los trabajadores expuestos de esta industria.

Tierra de diatomeas

Los depósitos de tierra de diatomeas se producen por la acumulación de esqueletos de organismos microscópicos. (Cooper y Jacobson 1977; Checkoway y cols. 1993.) La tierra de diatomeas se puede usar en las fundiciones y en el mantenimiento de filtros, abrasivos, lubricantes y explosivos. Ciertos depósitos se componen de hasta un 90 % de sílice libre. Los trabajadores expuestos pueden desarrollar alteraciones pulmonares con neumoconiosis simple o complicada. El riesgo de muerte, tanto por enfermedades respiratorias no malignas como por cáncer de pulmón, se ha asociado a la permanencia de los trabajadores en un trabajo que implica la creación de grandes cantidades de polvo, así como a la acumulación de exposiciones a sílice cristalino durante la minería y la preparación de la tierra de diatomeas.

Carbono elemental

Aparte del carbón, las dos formas comunes del carbono elemental son el grafito (carbono cristalino) y el negro de humo. (Hanoa 1983; Petsonk y cols. 1988.) El grafito se usa en la fabricación de minas de lápiz, revestimientos de fundiciones, pinturas, electrodos, pilas y crisoles para fines metalúrgicos. El grafito muy molido tiene propiedades lubricantes. El negro de humo es una forma parcialmente descompuesta usada para neumáticos de automóviles, pigmentos, plásticos, tintas y otros productos. El negro de humo se fabrica a partir de combustibles fósiles mediante diversos procesos en los que intervienen la combustión parcial y la descomposición térmica.

Puede producirse inhalación de carbono, así como de polvos asociados, durante la minería y la trituración de grafito natural y durante la fabricación de grafito artificial. El grafito artificial se produce calentando carbón o coque de petróleo y generalmente no contiene sílice libre.

Salud pulmonar

La neumoconiosis se produce por la exposición del trabajador al grafito, tanto natural como artificial. Clínicamente, los trabajadores con neumoconiosis por carbono o grafito presentan hallazgos radiológicos similares a los de los hulleros. En el pasado se comunicaban graves casos sintomáticos con fibrosis pulmonar masiva, especialmente relacionados con la fabricación de electrodos de carbono para la metalurgia, aunque los informes recientes destacan que es probable que los materiales implicados en las exposiciones que provocan este tipo de proceso sean polvos mixtos.

Gilsonita

La gilsonita, también conocida como *uintaite*, es un hidrocarburo solidificado. (Keimig y cols. 1987). Se da en vetas en el oeste de Estados Unidos. Entre sus usos actuales están la fabricación de sustancias selladoras para las juntas de la carrocería de los automóviles, tintas, pinturas y esmaltes. Es un ingrediente de los líquidos de perforación de pozos de petróleo y de los cementos; se usa como aditivo en los moldes de arena de las fundiciones; se encuentra como componente del asfalto, de la madera para construcción y de los explosivos; y se emplea en la producción de grafito de grado nuclear. Los trabajadores expuestos a polvo de gilsonita han referido síntomas como tos y producción de esputo. De noventa y nueve trabajadores examinados, cinco mostraron signos radiológicos de neumoconiosis. No se ha establecido ninguna anomalía de la función pulmonar relacionada con exposiciones a polvo de gilsonita.

Yeso

El yeso es sulfato cálcico hidratado ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) (Oakes y cols. 1982). Se usa como componente del cartón de yeso y fieltro, del yeso mate y del cemento Portland. Los depósitos se encuentran en varias formas y a menudo se asocian a otros minerales, como el cuarzo. Se ha observado neumoconiosis en los mineros del yeso y se ha atribuido a contaminación por sílice. Las exposiciones a polvo de yeso no se han asociado a anomalías ventilatorias.

Aceites y lubricantes

Los líquidos que contienen aceites de hidrocarburos se usan como refrigerantes, aceites de corte y lubricantes (Cullen y cols. 1981). Los aceites vegetales se encuentran en algunos productos comerciales y en una amplia variedad de alimentos. Estos aceites pueden adoptar forma de aerosol y ser inhalados cuando se trituran o someten a manipulación mecánica los metales revestidos con aceites, o si se usan pulverizadores que contengan aceites para limpiar o lubricar. Las mediciones medioambientales realizadas en talleres y fábricas de maquinaria han documentado niveles de aceite en el aire de hasta 9 mg/m^3 . En un informe se señaló una exposición a aceite en suspensión en el aire debida a la quema de grasas animales y vegetales en un edificio cerrado.

Salud pulmonar

En ocasiones, se ha comunicado que los trabajadores expuestos a estos aerosoles han desarrollado una *neumonía lipóidea*, parecida a la que se observa en pacientes que han aspirado gotas nasales de aceite mineral u otros materiales oleaginosos. Este proceso se asocia a síntomas como tos y disnea, crepitantes pulmonares inspiratorios y alteraciones de la función pulmonar, generalmente leves. Se han comunicado algunos casos que muestran cambios radiográficos más extensos y graves alteraciones pulmonares. La exposición a aceites minerales también se ha asociado en varios estudios a un riesgo mayor de cáncer de las vías respiratorias.

Cemento Portland

El cemento Portland se fabrica con silicatos de calcio hidratados, óxido de aluminio, óxido magnésico, óxido de hierro, sulfato cálcico, arcilla, esquisto y arena (Abrons y cols. 1988; Yan y cols. 1993). La mezcla se tritura y se calcina a altas temperaturas añadiendo yeso. El cemento tiene muchos usos en la construcción de carreteras y edificios.

Salud pulmonar

La silicosis parece ser el mayor riesgo en los trabajadores del cemento, seguida de una neumoconiosis por polvos mixtos. (En el pasado, se añadía amianto al cemento para mejorar sus características.) Se han observado hallazgos anormales en las radiografías de tórax, entre los que se incluyen pequeñas opacidades redondeadas e irregulares y alteraciones de la pleura. En ocasiones, se han comunicado casos de trabajadores que han desarrollado proteinosis alveolar pulmonar tras la inhalación de polvo de cemento. Se han observado cambios obstructivos del flujo aéreo en algunos estudios de trabajadores del cemento, pero no en todos.

Tierras raras

Las tierras raras o "lantánidos" tienen números atómicos que van del 57 al 71. Los más comunes del grupo son el lantano (número atómico 57), el cerio (58) y el neodimio (60). Los demás elementos de este grupo son el praseodimio (59), el prometeo (61), el samario (62), el europio (63), el gadolinio (64), el terbio (65), el disprosio (66), el holmio (67), el erbio (68), el tulio (69), el iterbio (70) y el lutecio (71). (Hussain, Dick y Kaplan 1980; Sabbioni, Pietra y Gaglione 1982; Vocaturro, Colombo y Zannoni 1983; Sulotto, Romano y Berra 1986; Waring y Watling 1990; Deng y

cols. 1991.) Los elementos de las tierras raras se encuentran de forma natural en la arena de monacita, de la cual se extraen. Se usan en una serie de metales de aleación, como abrasivos para pulir espejos y lentes, para la cerámica a alta temperatura, en los fuegos artificiales y en las piedras de los encendedores. En la industria electrónica se usan en electrosoldadura y se encuentran en diversos componentes electrónicos, como el fósforo de los televisores, pantallas radiográficas, láseres, aparatos de microondas, aislantes, condensadores y semiconductores.

El uso de lámparas de arco de carbono está muy extendido en la imprenta, el fotograbado y la litografía, y también para iluminación con focos, iluminación con reflectores y proyección de películas antes de que se adoptaran de forma generalizada las lámparas de argón y xenón. Los óxidos de tierras raras se incorporaban al núcleo central de las varillas del arco de carbono, para estabilizar la corriente del arco. Los vapores que se desprenden de las lámparas son una mezcla de material gaseoso y partículas compuestos de aproximadamente un 65 % de óxidos de tierras raras, un 10 % de fluoruros y carbono e impurezas sin quemar.

Salud pulmonar

La neumoconiosis de los trabajadores expuestos a tierras raras se ha presentado principalmente como infiltrados nodulares bilaterales en la radiografía de tórax. La anatomía patológica pulmonar en los casos de neumoconiosis por tierras raras se ha descrito como una fibrosis intersticial acompañada de una acumulación de finas partículas granuladas de polvo o de alteraciones granulomatosas.

Se han descrito alteraciones variables de la función pulmonar, desde un patrón restrictivo hasta un patrón mixto restrictivo-obstructivo. Sin embargo, todavía no se ha definido el espectro de enfermedades pulmonares relacionadas con la inhalación de elementos de tierras raras y los datos en cuanto al patrón y la progresión de la enfermedad y las alteraciones histológicas proceden principalmente de unos pocos informes de casos.

Se ha sugerido la existencia de un potencial neoplásico para los isótopos de tierras raras a partir del informe de un caso de cáncer de pulmón, posiblemente relacionado con la radiación ionizante de los radioisótopos de tierras raras producidos de forma natural.

Compuestos sedimentarios

Los depósitos de roca sedimentaria se forman a partir de procesos físicos y químicos de desgaste, erosión, transporte, depósito y diagénesis. Se pueden dividir en dos grandes clases: *Clásticos*, que son roca procedente de la erosión que se ha depositado mecánicamente, y *precipitados químicos*, que son carbonatos, caparazones de esqueletos orgánicos y depósitos salinos. Los carbonatos, sulfatos y haluros sedimentarios proporcionan minerales relativamente puros que se han cristalizado a partir de soluciones concentradas. Debido a la elevada solubilidad de muchos de los compuestos sedimentarios, éstos se eliminan rápidamente de los pulmones y generalmente provocan una escasa patología pulmonar. Por el contrario, los trabajadores expuestos a ciertos compuestos sedimentarios, fundamentalmente clásticos, han presentado alteraciones neumoconióticas.

Fosfatos

El mineral de fosfato, $\text{Ca}_5(\text{F,Cl})(\text{PO}_4)_3$, se usa en la producción de fertilizantes, suplementos de la alimentación, pasta de dientes, conservantes, detergentes, pesticidas, venenos para roedores y municiones (Dutton y cols. 1993). La extracción y tratamiento de ese mineral puede provocar una serie de exposiciones irritantes. Los estudios realizados con trabajadores de la minería y la extracción de fosfatos han documentado aumento de síntomas como tos

y producción de esputo, así como signos radiográficos de neumoconiosis, pero escasos signos de función pulmonar anómala.

Esquisto

El esquisto es una mezcla de material orgánico compuesto principalmente de carbono, hidrógeno, oxígeno, azufre y nitrógeno (Rom, Lee y Craft 1981; Seaton y cols. 1981). El componente mineral (kerogeno) se encuentra en la roca sedimentaria llamada marga, de color marrón grisáceo y dispuesta en capas. El esquisto bituminoso se ha usado como fuente de energía desde 1850 en Escocia. Hay importantes depósitos en Estados Unidos, Escocia y Estonia. El polvo disperso en la atmósfera de las minas de esquisto bituminoso es relativamente fino, ya que hasta un 80 % de las partículas tiene un tamaño inferior a 2 μm .

Salud pulmonar

La neumoconiosis relacionada con el depósito de polvo de esquisto en el pulmón se denomina *esquistosis*. El polvo crea una reacción granulomatosa y fibrótica en los pulmones. Esta neumoconiosis se parece clínicamente a la neumoconiosis y la silicosis de los mineros del carbón y puede progresar a fibrosis masiva incluso después de que el trabajador haya abandonado la industria.

Las alteraciones anatomopatológicas identificadas en pulmones enfermos de esquistosis se caracterizan por una deformación vascular y bronquial, con engrosamiento irregular de los tabiques interalveolares e interlobulillares. Además de la fibrosis intersticial, las muestras pulmonares con neumoconiosis por esquisto han presentado sombras hiliares aumentadas de tamaño, relacionadas con el transporte de polvos de esquisto y el posterior desarrollo de alteraciones escleróticas bien definidas en los ganglios linfáticos hiliares.

Se ha observado en los trabajadores del esquisto una prevalencia de bronquitis crónica dos veces y media superior a la de controles de sus mismas edades. El efecto de las exposiciones a polvo de esquisto sobre la función pulmonar no se ha estudiado de manera sistemática.

Pizarra

La pizarra es una roca metamórfica, formada por diversos minerales, arcillas y materia carbonosa (McDermott y cols. 1978). Los componentes principales de la pizarra son: moscovita, clorita, calcita y cuarzo, junto con grafito, magnetita y rutilo. Estos componentes han sufrido una metamorfosis para formar una densa roca cristalina que posee fuerza, pero que se parte con facilidad, características que explican su importancia económica. La pizarra se usa para tejados, piedras a medida, baldosas, enlosados, formas estructurales como paneles y alféizares, encerados, lápices, mesas de billar y superficies de mesas de laboratorio. La pizarra triturada se usa para la construcción de carreteras, superficies de pistas de tenis y como gránulos para cubiertas ligeras.

Salud pulmonar

Se ha observado neumoconiosis en un tercio de los trabajadores estudiados en la industria pizarrera del norte de Gales y en un 54 % de los fabricantes de lápices de pizarra de la India. Se han identificado diversas alteraciones radiológicas en los trabajadores de la pizarra. Dado el elevado contenido en cuarzo de algunas pizarras y de los estratos rocosos adyacentes, la neumoconiosis de los trabajadores de la pizarra puede presentar rasgos de silicosis. La prevalencia de síntomas respiratorios entre los trabajadores de la pizarra es alta, y la proporción de trabajadores con síntomas aumenta en función de la categoría de la neumoconiosis, con independencia de que sean fumadores o no. A una categoría de neumoconiosis mayor se asocian valores decrecientes del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV_1) y de la capacidad vital forzada (FVC).

Los pulmones de los mineros expuestos al polvo de pizarra revelan zonas localizadas de fibrosis perivascular y peribronquial, que se extienden hasta provocar la formación de máculas y fibrosis intersticial extensa. Son lesiones típicas las máculas fibróticas de configuración variable íntimamente asociadas a pequeños vasos sanguíneos pulmonares.

Talco

El talco se compone de silicatos de magnesio y se encuentra en una amplia variedad de formas. (Vallyathan y Craighead 1981; Wegman y cols. 1982; Stille y Tabershaw 1982; Wergeland, Andersen y Baerheim 1990; Gibbs, Pooley y Griffith 1992.)

Los depósitos de talco están frecuentemente contaminados por otros minerales, entre los que se cuentan la tremolita fibrosa y no fibrosa y el cuarzo. Los efectos sobre la salud pulmonar de los trabajadores expuestos pueden relacionarse tanto con el propio talco como con los otros minerales asociados.

La producción de talco se realiza principalmente en Australia, Austria, China, Francia y Estados Unidos. El talco se usa como componente en cientos de productos y se emplea en la fabricación de pintura, productos farmacéuticos, cosméticos, cerámica, neumáticos de automóviles y papel.

Salud pulmonar

En las radiografías de tórax de los trabajadores expuestos al talco se observan opacidades redondeadas e irregulares difusas del parénquima pulmonar y anomalías de la pleura. Dependiendo de las exposiciones concretas sufridas, las sombras radiográficas se pueden imputar al talco mismo o a contaminantes en él presentes. La exposición al talco se ha asociado a síntomas como tos, disnea y producción de esputo, junto con signos de obstrucción al flujo aéreo en los estudios de la función pulmonar. La anatomía patológica del pulmón ha revelado diversas formas de fibrosis pulmonar: se han comunicado alteraciones granulomatosas y cuerpos ferruginosos, así como macrófagos cargados de polvo acumulados alrededor de los bronquiolos respiratorios, mezclados con haces de colágeno. La exploración mineralógica del tejido pulmonar de los trabajadores del talco también ofrece resultados variables y puede mostrar sílice, mica o silicatos mixtos.

Dado que los depósitos de talco pueden estar asociados a amianto y otras fibras, no es de sorprender que se haya comunicado un riesgo mayor de carcinoma broncogénico entre los mineros y molineros del talco. Unas investigaciones recientes llevadas a cabo en trabajadores expuestos al talco sin fibras de amianto asociadas revelaron una tendencia a una mortalidad más elevada por enfermedades respiratorias no malignas (silicosis, silicotuberculosis, enfisema y neumonía), pero no se observó que el riesgo de cáncer broncogénico estuviera aumentado.

Laca para el cabello

La exposición a lacas para el cabello se produce tanto en el hogar como en los centros de peluquería comerciales (Rom 1992b). Las mediciones medioambientales realizadas en los salones de belleza han indicado la posibilidad de que se produzcan exposiciones a aerosoles respirables. Varios informes de casos han relacionado la exposición a la laca con el desarrollo de una neumonitis, la *tesaurosis*, en personas sometidas a una fuerte exposición. Los síntomas clínicos en estos casos fueron generalmente leves y se resolvieron al eliminar la exposición. La histología mostraba por lo general un proceso granulomatoso en el pulmón y un crecimiento de los ganglios linfáticos hiliares, con engrosamiento de las paredes alveolares y numerosos macrófagos granulados en los espacios aéreos. Como posibles agentes, se han señalado las macromoléculas de las lacas, incluidas las gomas lacas y la polivinilpirrolidona. En contraste con los informes de casos clínicos, las

crecientes sombras radiográficas del parénquima pulmonar observadas en las exploraciones radiológicas de peluqueros comerciales no se han relacionado de forma concluyente con la exposición a lacas para el cabello. Aunque los resultados de estos estudios no permiten establecer conclusiones definitivas, parece, efectivamente, que la enfermedad pulmonar clínicamente grave por exposiciones a lacas es infrecuente.

● ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

Kazimierz Marek y Jan E. Zejda

Los trastornos respiratorios crónicos caracterizados por diferentes grados de disnea, tos, expectoración y deterioro de la función respiratoria se incluyen en el concepto general de enfermedad pulmonar crónica inespecífica (EPCI). La definición original de EPCI, aceptada en el Simposio Cyba en 1959, incluía la bronquitis crónica, el enfisema y el asma. Posteriormente, se redefinió la terminología diagnóstica de la bronquitis crónica de acuerdo con el concepto de que la limitación al flujo aéreo discapacitante representa la fase final de un proceso en evolución constante, que comienza como una expectoración benigna causada por la inhalación prolongada o recurrente de irritantes bronquiales ("hipótesis inglesa"). Este concepto se cuestionó en 1977, y a partir de entonces la hipersecreción y la obstrucción del flujo aéreo se consideran procesos no relacionados. La hipótesis alternativa, conocida como "hipótesis alemana", aunque acepta el papel del consumo de tabaco y de la contaminación atmosférica en la etiología de la limitación crónica al flujo aéreo, señala el papel clave y posiblemente causal de la susceptibilidad individual, que se manifiesta, por ejemplo, como una predisposición asmática. Estudios posteriores han demostrado que ambas hipótesis pueden contribuir a la comprensión de la historia natural de la enfermedad crónica de las vías aéreas. Aunque en general se ha aceptado como bastante sólida la conclusión acerca del insignificante valor pronóstico del síndrome de hipersecreción, estudios recientes muestran una asociación significativa entre el trastorno hipersecretor y el aumento del riesgo de desarrollar una limitación al flujo aéreo y la mortalidad de causa respiratoria.

Actualmente, el término EPCI reúne dos categorías principales de trastornos respiratorios crónicos: el asma (tratada en un artículo independiente de este capítulo), y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Definición

En un documento publicado por la American Thoracic Society (ATS) (1987), la EPOC se define como un trastorno caracterizado por una anomalía en las pruebas de flujo espiratorio, que no se modifica de forma destacable tras un periodo de observación de varios meses. Teniendo en cuenta las causas funcionales y estructurales de limitación al flujo aéreo, la definición incluye los siguientes procesos no asmáticos de las vías aéreas: bronquitis crónica, enfisema y enfermedad de las vías aéreas periféricas. Las principales características comunes de la EPOC son anomalías fisiopatológicas importantes, manifestadas principalmente por grados variables de limitación crónica al flujo aéreo (LCFA). La limitación crónica al flujo aéreo se puede ver en un sujeto con cualquier enfermedad de las recogidas bajo el término EPOC.

La bronquitis crónica se define como un trastorno de las vías respiratorias, caracterizado por una tos productiva persistente y excesiva, que refleja la hipersecreción de moco en el interior de las vías aéreas. Con fines epidemiológicos, el diagnóstico de

bronquitis crónica se ha basado en las respuestas al conjunto de preguntas estándar incluidas en el Medical Research Council (MRC) o en el cuestionario ATS sobre síntomas respiratorios. Este proceso se define como tos y expectoración que aparece la mayoría de los días de al menos tres meses del año, durante un mínimo de dos años consecutivos.

El enfisema se define como una alteración anatómica del pulmón caracterizada por un aumento anómalo del tamaño de los espacios aéreos distales al bronquiolo terminal, acompañada de destrucción de la arquitectura acinar. Con frecuencia el enfisema coexiste con la bronquitis crónica.

El término *enfermedad de las vías aéreas periféricas* o *enfermedad de las pequeñas vías aéreas* se utiliza para describir los trastornos de las vías aéreas de menos de 2 a 3 mm de diámetro. La inflamación, la obstrucción y la producción excesiva de moco en esta zona del árbol bronquial se observa en varias entidades clínicas, incluidas la bronquitis crónica y el enfisema. Las pruebas anatomopatológicas de la existencia de anomalías estructurales locales y el concepto de que los cambios observados pueden representar una fase temprana en la historia natural de la enfermedad crónica de las vías aéreas ha estimulado en los últimos años del decenio de 1960 y en el decenio de 1970 un rápido desarrollo de pruebas funcionales diseñadas para estudiar las propiedades fisiopatológicas de las vías aéreas periféricas. En consecuencia, generalmente se entiende que el término *enfermedad de las vías aéreas periféricas* se refiere a anomalías estructurales o a un defecto funcional.

La LCFA es un marcador funcional de la EPOC. Este término hace referencia a un aumento de la resistencia al flujo aéreo, que produce un enlentecimiento continuo durante la espiración forzada. Esta definición y el conocimiento clínico y fisiopatológico subyacente implican dos importantes claves diagnósticas. En primer lugar, se debe demostrar que el proceso tiene un curso crónico, y la primera recomendación de 1958 exigía la presencia de LCFA durante más de un año para cumplir los criterios diagnósticos. El margen temporal propuesto recientemente es menos riguroso y se refiere a la demostración de una deficiencia a lo largo de un periodo de tres meses. En la vigilancia de la LCFA relacionada con el trabajo, la evaluación espirométrica estándar proporciona suficientes medios de identificación, basándose en la disminución del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) y/o en la relación de FEV₁ con la capacidad vital forzada (FVC).

Habitualmente, se diagnostica LCFA cuando el valor de FEV₁ desciende por debajo del 80 % del previsto. De acuerdo con la clasificación funcional de LCFA recomendada por la American Thoracic Society:

1. Existe deterioro leve cuando el valor de FEV₁ está por debajo del 80 % y por encima del 60 % del previsto.
2. Existe deterioro moderado cuando el FEV₁ está en el rango del 40 % al 59 % del valor previsto.
3. Existe deterioro grave cuando el valor de FEV₁ se encuentra por debajo del 40 % del previsto.

Cuando el grado de deterioro se evalúa mediante el valor de la relación FEV₁/FVC, se diagnostica un déficit leve si la relación se encuentra entre el 60 % y el 74 %; moderado si oscila entre el 41 % y el 59 %; y grave si es menor o igual al 40 %.

Prevalencia de la EPOC

Las pruebas acumuladas indican que la EPOC es un problema frecuente en muchos países. Su prevalencia es mayor en varones, y aumenta con la edad. La bronquitis crónica, una forma diagnóstica de EPOC bien estandarizada, es dos a tres veces más frecuente en varones. Estudios extensos informan que habitualmente entre el 10 % y el 20 % de los varones adultos en la

Tabla 10.18 • Prevalencia de la EPOC en varios países: resultados de estudios a gran escala.

País	Año	Población	Varones			Mujeres		
			FUM (%)	BC (%)	EPOC/LCFA (%)	FUM (%)	BC (%)	EPOC/LCFA (%)
EE.UU.	1978	4.699	56,6	16,5	n.c.	36,2	5,9	n.c.
EE.UU.	1982	2.540	52,8	13,0	5,2	32,2	4,1	2,5
Reino Unido	1961	1.569		17,0	n.c.	n.c.	8,0	n.c.
Italia	1988	3.289	49,2	13,1	n.c.	26,9	2,8	n.c.
Polonia	1986	4.335	59,6	24,2	8,5	26,7	10,4	4,9
Nepal	1984	2.826	78,3	17,6	n.c.	58,9	18,9	n.c.
Japón	1977	22.590	n.c.	5,8	n.c.	n.c.	3,1	n.c.
Australia	1968	3.331	n.c.	6,3	n.c.	n.c.	2,4	n.c.

Leyendas: FUM = hábito fumador; BC = bronquitis crónica; EPOC/LCFA = enfermedad pulmonar obstructiva crónica/limitación crónica al flujo aéreo; n.c. = no comunicado.

Modificado con autorización de: Woolcock 1989.

población general reúnen los criterios diagnósticos de bronquitis crónica (Tabla 10.18). La enfermedad es mucho más frecuente entre fumadores, tanto varones como mujeres. La frecuencia de la EPOC en la población laboral se comenta más adelante.

Factores de riesgo de EPOC, incluido el efecto de la exposición ocupacional

La EPOC es un trastorno de etiología multifactorial. Numerosos estudios han proporcionado pruebas de la existencia de una dependencia causal de la misma con respecto a muchos factores de riesgo, clasificados como *factores del huésped* y *factores medioambientales*. En la génesis de la EPOC, se ha documentado el papel de la exposición ocupacional entre los factores de riesgo medioambientales tras la acumulación de pruebas epidemiológicas publicadas en el periodo de 1984 a 1988. Recientemente se han confirmado los efectos independientes del consumo de tabaco y de la exposición ocupacional, en función de los resultados de los estudios publicados desde 1966 hasta 1991. En la Tabla 10.19 se resume el estado de conocimientos actual sobre la etiología multifactorial de la EPOC.

La aparición de bronquitis crónica en la población laboral es un marcador potencial de exposición importante a irritantes laborales. Se ha comunicado un efecto importante de la exposición al polvo industrial sobre el desarrollo de bronquitis crónica en trabajadores de las minas de carbón, de la industria del hierro y del acero, así como de la industria textil, la construcción y la agricultura. En general, los ambientes con más polvo se asocian a una mayor prevalencia de síntomas de expectoración crónica. Sin embargo, los estudios de prevalencia están sujetos al "efecto del trabajador sano", un sesgo que conduce a una infravaloración del impacto de la exposición ocupacional nociva sobre la salud. Más concluyentes, pero menos accesibles, son los datos sobre la incidencia de esta enfermedad. En ciertas ocupaciones, la tasa de incidencia de la bronquitis crónica es alta y oscila desde 197-276/10.000 en agricultores a 380/10.000 en trabajadores de la ingeniería y 724/10.000 en mineros y canteros, en comparación con 108/10.000 en trabajadores no manuales.

Este patrón, y también el efecto causal del tabaco, está en concordancia con la idea de que la bronquitis crónica representa una respuesta común a la inhalación crónica de irritantes respiratorios.

Se cree que un efecto nocivo de la carga de polvo pulmonar conduce a una inflamación inespecífica de la pared bronquial. Se ha comunicado este tipo de respuesta inflamatoria en trabajadores expuestos a polvo orgánico y a sus componentes, como por

ejemplo grano y endotoxina, ambos responsables de inflamación neutrofílica. No se puede descartar el papel de la susceptibilidad individual, y entre los factores del huésped conocidos se incluyen infecciones respiratorias pasadas, la eficacia de los mecanismos de depuración y factores genéticos insuficientemente determinados, mientras que el consumo de cigarrillos se convierte en la causa medioambiental aislada de bronquitis crónica más potente.

No se conoce con exactitud la contribución de las exposiciones ocupacionales a la etiología del enfisema. Los supuestos factores causales son el óxido de nitrógeno, el ozono y el cadmio, tal y como sugieren las observaciones experimentales. Los datos proporcionados por la epidemiología laboral son menos convincentes y pueden ser difíciles de obtener a causa de los habitualmente bajos niveles de exposición ambiental y debido al efecto predominante del consumo de tabaco. Este hecho tiene particular importancia en el caso del llamado *enfisema centroacinar*. La otra forma anatomopatológica de la enfermedad, el enfisema panacinar, se considera hereditaria y relacionada con el déficit de alfa₁-antitripsina.

En diversas enfermedades con síntomas de EPOC, en diferentes estadios de la historia natural, se puede observar una inflamación bronquiolar y peribronquiolar, acompañada de un estrechamiento progresivo del segmento del árbol bronquial afectado (enfermedad de las vías aéreas periféricas o bronquiolitis obliterante). En el entorno laboral, la enfermedad suele verse precedida de una lesión pulmonar aguda producida por la inhalación de humos tóxicos, como dióxido de azufre, amoníaco, cloro y óxido de nitrógeno. Sin embargo, la epidemiología profesional de la bronquiolitis obliterante muchas veces resulta poco clara. Aparentemente, sus estadios precoces son difíciles de identificar debido a la sintomatología inespecífica y a la limitación del procedimiento diagnóstico. Se sabe más de los casos que aparecen tras accidentes industriales. De otra forma, la enfermedad puede continuar indetectada hasta el desarrollo de síntomas evidentes y de un deterioro respiratorio objetivo (p. ej. limitación crónica al flujo aéreo).

No es raro encontrar LCFA en distintos grupos laborales y, como se ha documentado en estudios controlados, su prevalencia en trabajadores manuales puede sobrepasar la observada en trabajadores no manuales. Los primeros estudios sobre la asociación de la limitación crónica al flujo aéreo con la exposición ocupacional no fueron concluyentes debido a la compleja etiología de la LCFA, que incluye el efecto del consumo de tabaco y de factores de riesgo relacionados con el huésped. La

Tabla 10.19 • Factores de riesgo implicados en la EPOC.

Factor relacionado con	Demostrado	Supuesto
Huésped	Sexo	Atopia
	Edad	Factores familiares
	Déficit de antitripsina	Aumento de la reactividad de las vías aéreas
Medio ambiente	Humo del tabaco (personal)	Historia de salud
		Humo del tabaco (medioambiental)
		Contaminación atmosférica
		Exposición ocupacional

Reproducido con autorización de: Becklake y cols. 1988.

moderna epidemiología profesional, utilizando diseños orientados al objetivo y modelos de relación exposición-respuesta, ha proporcionado pruebas de la asociación entre la capacidad del flujo aéreo y la exposición a polvos minerales y orgánicos, a vapores y a gases.

Estudios longitudinales basados en grupos de trabajadores, realizados en trabajadores expuestos a polvos minerales y orgánicos y a vapores y gases, muestran que la exposición ocupacional se asocia a la pérdida de función pulmonar. Los resultados resumidos en la Tabla 10.20 demuestran la existencia de un efecto importante de la exposición al polvo en minas de carbón y de hierro, en la industria del cemento de amianto, en los trabajadores del acero y de fundición y en los trabajadores de trituradoras. Algunas de las exposiciones analizadas son las producidas por polvos y vapores (como hidrocarburos no halogenados, pinturas, resinas o barnices) así como por gases (como el dióxido

de azufre o los óxidos de nitrógeno). De acuerdo con los resultados de una revisión exhaustiva, limitada a los artículos más válidos y que han sido analizados sistemáticamente, sobre EPOC y exposición ocupacional al polvo, se puede calcular que 80 de cada 1.000 mineros del carbón no fumadores desarrollarán al menos un 20 % de pérdida de FEV₁ tras 35 años de trabajo con una concentración media de polvo respirable de 2 mg/m³, y que el riesgo respectivo podría ser tres veces mayor en los trabajadores de minas de oro no fumadores.

Estudios seleccionados realizados en trabajadores del grano muestran el efecto de la exposición ocupacional al polvo orgánico sobre la producción de cambios longitudinales en la función pulmonar. Aunque el número de casos y la duración del seguimiento son limitados, los hallazgos muestran una relación independiente del consumo de tabaco con la pérdida anual de función pulmonar (respecto de la exposición al polvo de grano).

Patogenia

La alteración fisiopatológica clave de la EPOC es la limitación crónica al flujo aéreo. Esta alteración se produce por el estrechamiento de las vías aéreas —el cual tiene un mecanismo complejo en la bronquitis crónica—, mientras que en el enfisema la obstrucción de las vías aéreas se produce principalmente por disminución del retroceso elástico del tejido pulmonar. Con frecuencia, ambos mecanismo coexisten.

Las anomalías estructurales y funcionales observadas en la bronquitis crónica comprenden hipertrofia e hiperplasia de las glándulas submucosas asociadas con hipersecreción de moco. Los cambios inflamatorios conducen a hiperplasia del músculo liso y tumefacción de la mucosa. La hipersecreción de moco y el estrechamiento de las vías aéreas favorecen las infecciones bacterianas y víricas de las vías respiratorias, lo cual puede aumentar más la obstrucción de las vías aéreas.

La limitación al flujo aéreo en el enfisema refleja la pérdida del retroceso elástico como consecuencia de la destrucción de las

Tabla 10.20 • Pérdida de función ventilatoria en relación a exposiciones ocupacionales: resultados de varios estudios longitudinales basados en grupos de trabajadores.

País (año)	Sujetos y exposiciones	Prueba usada	Pérdida funcional anual*			
			NE	E	NF	F
Reino Unido (1982)	1.677 mineros del carbón	FEV ml	37	41 (av) 57 (max)	37	48
EE.UU. (1985)	1.072 mineros del carbón	FEV ml	40	47	40	49
Italia (1984)	65 trabajadores de cemento de amianto	FEV ml	9	49	No facilitado	No facilitado
Suecia (1985)	70 trabajadores de cemento de amianto	FEV%	4,2	9,2	3,7	9,4
Francia (1986)	871 mineros del hierro	FEV%	6	8	5	7
Francia (1979)	159 trabajadores del acero	FEV%	0,6	7,4	No facilitado	No facilitado
Canadá (1984)	179 mineros y fundidores	FEV/FVC%	1,6	3,1	2	3,4
Francia (1982)	556 trabajadores de fábricas	FEV ml	42	50 52 (polvo) 47 (gases) 55 (calor)	40	48
Finlandia (1982)	659 trabajadores de trituradoras de pasta	FEV ml	Sin efecto	Sin efecto	37	49
Canadá (1987)	972 mineros y fundidores	FEV ml		69 (asador) 49 (horno) 33 (mina)	41	54

* La tabla muestra la pérdida anual media de la función pulmonar en sujetos expuestos (E) y no expuestos (NE), y en fumadores (F) y no fumadores (NF). Los efectos independientes del consumo de tabaco (F) y/o la exposición (E) se mostraron significativos en los análisis realizados por los autores de todos los estudios, salvo del finlandés.

Modificado con autorización de: Becklake 1989.

fibras de elastina y el colapso de la pared bronquiolar debido a la alta distensibilidad pulmonar. Se considera que la destrucción de las fibras de elastina se produce por un desequilibrio en el sistema proteolítico-antiproteolítico, en un proceso conocido como *déficit de inhibidores de las proteasas*. La alfa₁-antitripsina es el más potente inhibidor del efecto de la elastasa sobre los alveolos en el ser humano. Los neutrófilos y macrófagos, que liberan elastasas, se acumulan en respuesta a los mediadores inflamatorios locales y a la inhalación de varios irritantes respiratorios, incluido el humo del tabaco. Otros inhibidores menos potentes, liberados por las glándulas submucosas, son la α_2 -macroglobulina y el inhibidor de la elastasa de bajo peso molecular.

Recientemente se ha estudiado la hipótesis del déficit de antioxidantes, con el fin de determinar su papel en los mecanismos patogénicos del enfisema. La hipótesis sostiene que los oxidantes, si no son inhibidos por los antioxidantes, producen lesiones en el tejido pulmonar, y ello conduce al enfisema. Entre los oxidantes conocidos hay factores exógenos (ozono, cloro, óxidos de nitrógeno y humo del tabaco), y factores endógenos como los radicales libres. Entre los factores antioxidantes más importantes se encuentran los antioxidantes naturales como las vitaminas E y C, la catalasa, la superóxido dismutasa, el glutatión, la ceruloplasmina, y los antioxidantes sintéticos como la N-acetilcisteína y el alopurinol. Cada vez es mayor el número de datos que indican la existencia de sinergismo entre los mecanismos del déficit de antioxidantes y el déficit de inhibidores de las proteasas en la patogenia del enfisema.

Anatomía patológica

La anatomía patológica de la bronquitis crónica se caracteriza por hipertrofia e hiperplasia de las glándulas situadas en la submucosa de las grandes vías aéreas. Como consecuencia, aumenta la relación entre el espesor de las glándulas bronquiales y el espesor de la pared bronquial (el llamado *índice de Reid*). Otras anomalías anatomopatológicas son la metaplasia del epitelio ciliado, la hiperplasia del músculo liso y los infiltrados de neutrófilos y linfocitos. Los cambios en las grandes vías aéreas se acompañan frecuentemente de anomalías anatomopatológicas de los bronquiolos pequeños.

Los cambios anatomopatológicos en los bronquiolos pequeños se han documentado constantemente como un proceso inflamatorio de intensidad variable en las paredes de las vías aéreas. Tras la introducción del concepto de enfermedad de las pequeñas vías aéreas, la atención se ha centrado en la morfología de diferentes segmentos bronquiolares. La evaluación histológica de los bronquiolos membranosos, ampliada después a los bronquiolos respiratorios, muestra inflamación de la pared, fibrosis, hipertrofia muscular, depósito de pigmento, metaplasia del epitelio caliciforme y escamoso, y presencia de macrófagos intraluminales. Las anomalías anatomopatológicas del tipo descrito anteriormente se han denominado "enfermedad de las vías aéreas inducida por polvo mineral". Un proceso asociado demostrado en este segmento de las vías respiratorias es la alveolitis fibrosante peribronquiolar, la cual se cree que representa la reacción precoz del tejido pulmonar a la inhalación de polvo mineral.

Los cambios anatomopatológicos del enfisema se pueden clasificar como *enfisema centroacinar* o *enfisema panacinar*. La primera entidad está limitada en su mayor parte al centro del acino, mientras que la segunda conlleva cambios en todas las estructuras del mismo. Aunque se cree que el enfisema panacinar refleja un déficit hereditario de inhibidores de las proteasas, ambas formas pueden coexistir. En el enfisema, los bronquiolos terminales muestran signos de inflamación y los espacios aéreos distales están anormalmente aumentados de tamaño. La destrucción estructural afecta a alveolos y capilares, y puede

llevar a la formación de grandes espacios aéreos anómalos (enfisema bulloso). El enfisema centroacinar tiende a estar localizado en los lóbulos pulmonares superiores, mientras que el enfisema panacinar se suele encontrar en los inferiores.

Síntomas clínicos

Los dos síntomas principales de la bronquitis crónica son la tos y la expectoración, en tanto que la disnea (falta de aire), es una característica clínica del enfisema. En los casos avanzados, suelen coexistir los síntomas de expectoración crónica y disnea. La aparición y la progresión de la disnea indican el desarrollo de una limitación crónica al flujo aéreo. De acuerdo con los síntomas y la situación fisiopatológica, la presentación clínica de la bronquitis crónica incluye tres formas de enfermedad: bronquitis crónica simple, mucopurulenta y obstructiva.

La auscultación pulmonar en la bronquitis crónica puede mostrar ruidos pulmonares normales. En los casos evolucionados puede existir una prolongación del tiempo espiratorio, sibilancias y estertores, que se oyen durante la espiración. En los casos avanzados de bronquitis crónica es frecuente la cianosis.

El diagnóstico clínico de enfisema es difícil en sus fases precoces, y la disnea puede ser el único hallazgo. El paciente con enfisema evolucionado puede tener tórax en tonel y signos de hiperventilación. Como resultado de la hiperinsuflación pulmonar, aparecen otros hallazgos, como hiperresonancia (en la percusión), disminución de los movimientos diafragmáticos y ruidos pulmonares atenuados; la cianosis es poco frecuente.

El diagnóstico diferencial de la bronquitis crónica respecto del enfisema puede ser difícil, debido a que los factores causales son similares (predominantemente el efecto del humo del tabaco) y a que la presentación es parecida, sobre todo si la limitación crónica al flujo aéreo domina el cuadro. La Tabla 10.21 proporciona algunas claves útiles para el diagnóstico. La forma evolucionada de EPOC puede tomar dos formas extremas: predominio de bronquitis ("blue bloater" o "abotargado azul") o de enfisema ("pink puffer" o "soplador rosado").

La radiografía de tórax tiene un valor diagnóstico limitado en la bronquitis crónica y en las fases iniciales del enfisema. Los casos avanzados de este último muestran un patrón radiológico de radiotransparencia aumentada (hiperinsuflación). La tomografía computadorizada permite una mejor visualización de la

Tabla 10.21 • Clasificación diagnóstica de los dos tipos clínicos de EPOC, la bronquitis crónica y el enfisema.

Signos/síntomas	Bronquitis predominante ["Blue Bloater" (Abotargado azul)]	Enfisema predominante ["Pink Puffer" (Soplador rosado)]
Masa corporal	Aumentada	Disminuida
Cianosis	Frecuente	Infrecuente
Tos	Síntoma predominante	Intermitente
Espujo	Gran cantidad	Raro
Disnea	Generalmente marcada durante el ejercicio	Síntoma predominante
Murmulo vesicular	Normal o ligeramente disminuido, ruidos pulmonares adventicios	Disminuido
Cor Pulmonale	Frecuente	Infrecuente
Infecciones respiratorias	Frecuentes	Infrecuentes

localización y de la magnitud de los cambios enfisematosos, incluida la diferenciación entre enfisema centroacinar y panacinar.

Las pruebas de función pulmonar tienen una posición relevante en la evaluación diagnóstica de la EPOC (Tabla 10.22). La batería de pruebas con importancia práctica en la valoración funcional de la bronquitis crónica y el enfisema comprende la capacidad residual funcional (FRC), el volumen residual (RV), la capacidad pulmonar total (TLC), el FEV₁ y la relación FEV₁/VC, la resistencia de las vías aéreas (R_{aw}), la complianza estática (C_{st}), la retracción elástica (P_{L,el}), los gases arteriales (PaO₂, PaCO₂) y la capacidad de difusión (D_{LCO}).

No es posible establecer un diagnóstico clínico de enfermedad de las vías aéreas periféricas. Muy a menudo esta enfermedad acompaña a la bronquitis crónica o al enfisema, o incluso precede a la presentación clínica de estas dos formas de EPOC. La forma aislada de la enfermedad de las vías aéreas periféricas se puede investigar por medio de pruebas de función pulmonar, aunque la situación funcional de las vías aéreas periféricas es difícil de valorar. Esta zona del árbol bronquial contribuye a menos del 20 % de la resistencia del flujo aéreo total, y se considera que las anomalías leves aisladas de las pequeñas vías aéreas están por debajo del nivel de detección de la espirometría convencional. Otros métodos más sensibles diseñados para medir la función de las vías aéreas periféricas comprenden diversas pruebas, de las que las siguientes son las más usadas: flujo mesoespiratorio máximo (FEF₂₅₋₇₅), tasas de flujo a volúmenes pulmonares bajos (MEF₅₀, MEF₂₅), índice de nitrógeno de una sola respiración (SBN₂/I), capacidad de cierre (CC), conductancia del flujo aéreo contracorriente (G_{us}) y complianza dependiente de la frecuencia (C_{fd}). En general, se considera que estas pruebas tienen una especificidad baja. En teoría, FEF₂₅₋₇₅ y MEF_{50,25} deberían reflejar en primer lugar los mecanismos limitantes de calibre, mientras que SBN₂/I sería más específico de las propiedades mecánicas de los espacios aéreos. Los primeros índices se usan casi exclusivamente en epidemiología ocupacional.

Diagnóstico diferencial

En las Tablas 10.21 y 10.22 se muestran las diferencias básicas entre la bronquitis crónica y el enfisema. Sin embargo, en casos individuales el diagnóstico diferencial es difícil y a veces imposible de llevar a cabo con un grado razonable de confianza. En ocasiones también es difícil diferenciar entre EPOC y asma. En la práctica, ambas entidades carecen de límites bien definidos, y hay un amplio grado de solapamiento entre las dos. En el asma, la obstrucción de las vías aéreas suele ser intermitente, mientras que en la EPOC es constante. La evolución de la limitación al flujo aéreo es más variable en el asma que en la EPOC.

Tratamiento de casos

El tratamiento de los casos de EPOC conlleva el abandono del consumo de tabaco, la medida aislada más eficaz. Se debe interrumpir o evitar la exposición ocupacional a irritantes respiratorios. El control clínico se debe centrar en el tratamiento apropiado de las infecciones respiratorias y debe incluir vacunaciones antigripales periódicas. En los pacientes que presenten limitación al flujo aéreo está justificado el tratamiento broncodilatador con agonistas β₂-adrenérgicos y anticolinérgicos, administrados como monoterapia o en combinación, preferiblemente en forma de aerosoles. La teofilina todavía se utiliza, aunque su papel en el tratamiento de la EPOC es controvertido. El tratamiento con corticoides a largo plazo puede ser eficaz en algunos casos. La hipersecreción bronquial se trata a menudo con fármacos mucoactivos que afectan a la producción de moco, a su

Tabla 10.22 • Pruebas de función pulmonar en el diagnóstico diferencial de los dos tipos clínicos de EPOC, la bronquitis crónica y el enfisema.

Prueba de función pulmonar	Bronquitis predominante ["Blue Bloater" (Abotargado azul)]	Enfisema predominante ["Pink Puffer" (Soplador rosado)]
RV, FRC, TLC	Normal o levemente aumentador	Marcadamente aumentador
FEV ₁ , FEV ₁ /VC	Disminuido	Disminuido
R _{aw}	Marcadamente aumentada	Levemente aumentada
C _{st}	Normal	Marcadamente aumentada
P _{L,el}	Normal	Marcadamente aumentada
PaO ₂	Marcadamente aumentada	Levemente disminuida
PaCO ₂	Aumentada	Normal
D _{LCO}	Normal o levemente disminuida	Disminuida

RV = volumen residual; FRC = capacidad residual funcional; TLC = capacidad pulmonar total; FEV₁ = volumen espiratorio forzado en el primer segundo y VC = capacidad vital; R_{aw} = resistencia de las vías aéreas; C_{st} = compliance estática; P_{L,el} = elastancia; PaO₂ y PaCO₂ = gases arteriales; D_{LCO} = capacidad de difusión.

estructura o a su aclaramiento mucociliar. Es difícil valorar los efectos del tratamiento mucolítico, porque estos fármacos no se usan como monoterapia en la EPOC. En los pacientes con hipoxemia (PaO₂ inferior o igual a 55 mmHg) está justificada la oxigenoterapia prolongada, un tratamiento que se ve facilitado por el acceso a los aparatos de oxigenoterapia portátiles. Se puede considerar la posibilidad de administrar tratamiento sustitutivo con alfa₁-antitripsina en el enfisema con déficit confirmado de alfa₁-antitripsina (fenotipo PiZZ). Se está investigando el efecto de los fármacos antioxidantes (como las vitaminas E y C) sobre la progresión del enfisema.

Prevención

La prevención de la EPOC debe comenzar con campañas anti-tabaco dirigidas a la población general y a los grupos profesionales de riesgo. En el ámbito laboral, el control y la prevención de las exposiciones a irritantes respiratorios son esenciales y siempre prioritarios. Estas actividades deben dirigirse a la reducción eficaz de la contaminación atmosférica hasta niveles seguros, lo que se suele definir por los llamados valores de exposición permisible. Puesto que el número de contaminantes atmosféricos no está regulado o no lo está de forma suficiente, está justificado cualquier esfuerzo encaminado a reducir la exposición. En las circunstancias en las que tal reducción sea imposible, es necesaria la protección respiratoria personal para disminuir el riesgo de exposición a agentes nocivos.

La prevención médica de la EPOC en el entorno laboral comprende dos pasos importantes: un programa de vigilancia de la salud respiratoria, y un programa de formación dirigido a los trabajadores.

El programa de vigilancia de la salud respiratoria supone una evaluación periódica de la misma; comienza con la valoración inicial (historia clínica, exploración, radiografía de tórax y pruebas estándar de función pulmonar) y se sigue realizando periódicamente durante el tiempo que dure la actividad laboral. El programa tiene por objeto valorar la salud respiratoria inicial de los trabajadores (y detectar a los que presentan un deterioro respiratorio subjetivo y/o objetivo) antes de iniciar su actividad laboral, así como detectar signos precoces de deficiencia

respiratoria durante la vigilancia continuada. Los trabajadores con hallazgos positivos deben ser apartados de la exposición y remitidos para una valoración diagnóstica más exhaustiva.

El programa de educación de los trabajadores debe estar basado en el reconocimiento fiable de peligros para la salud respiratoria presentes en el ambiente laboral, y debe ser diseñado por profesionales de la salud, higienistas industriales, ingenieros de seguridad y también por la dirección de la empresa. El programa debe proporcionar a los trabajadores información exacta sobre los peligros para la salud respiratoria en el lugar de trabajo, los efectos respiratorios potenciales de las exposiciones y la normativa correspondiente. También debe conllevar la promoción de prácticas laborales seguras y un estilo de vida saludable.

● EFECTOS DE LAS FIBRAS ARTIFICIALES SOBRE LA SALUD

James E. Lockey y Clara S. Ross

La utilización industrial de diversos tipos de fibras artificiales ha ido en aumento, en particular desde que se impusieron restricciones al uso del amianto debido a sus peligros conocidos para la salud. El potencial de efectos adversos para la salud relacionados con la producción y utilización de fibras artificiales sigue siendo objeto de estudio. Este artículo proporcionará un resumen de los principios generales relativos al potencial de toxicidad en relación con estas fibras, un resumen de los distintos tipos de fibras en producción (tal como se reseñan en la Tabla 10.23) y una actualización de los estudios existentes y en marcha sobre sus efectos potenciales para la salud.

Determinantes de la toxicidad.

Los principales factores relacionados con la toxicidad potencial de la exposición a fibras son:

1. Dimensión de la fibra.
2. Durabilidad de la fibra.
3. Dosis que alcanza en el órgano diana.

Generalmente, las fibras largas y delgadas (pero de tamaño respirable) y duraderas tienen el mayor potencial de causar efectos adversos si alcanzan los pulmones en concentración suficiente. En estudios de inhalación a corto plazo con animales, la toxicidad de la fibra se ha correlacionado con inflamación, citotoxicidad, función macrocitaria alterada y persistencia biológica. El potencial carcinogénico es más probable que esté relacionado con una lesión del DNA celular a través de la formación de radicales libres de oxígeno, la formación de factores clastogénicos o defectos en la segregación de los cromosomas en las células en mitosis (aislados o en combinación). Las fibras de tamaño respirable son aquellas cuyo diámetro es inferior a 3,0-3,5 μm y cuya longitud es inferior a 200 μm . De acuerdo con la "hipótesis de Stanton", el potencial cancerígeno de las fibras (determinado por estudios de implantación pleural en animales) está relacionado con su dimensión (el mayor riesgo se asocia a las fibras de diámetro inferior a 0,25 μm y de longitud superior a 8 μm) y su durabilidad (Stanton y cols. 1981). Las fibras minerales naturales, como el amianto, existen en forma de estructura policristalina que tiene propensión a escindirse a lo largo de planos longitudinales, creando fibras más finas con relaciones longitud-anchura más elevadas, y que tienen mayor potencial de toxicidad. La inmensa mayoría de las fibras artificiales son no cristalinas o amorfas, y se fracturan perpendicularmente a su plano longitudinal, originando fibras más cortas. Esta es una diferencia

Tabla 10.23 • Fibras sintéticas.

Fibras artificiales	Oxido de aluminio Carbono/grafito Para-arámido Kevlar® Fibras y pelos de carburo de silicio	
Fibras vitreas artificiales	Fibra de vidrio Lana mineral Fibra de cerámica refractaria	Lana de vidrio Filamento de vidrio continuo Fibra de vidrio especializada Lana de roca Lana de escoria

importante entre el amianto y los silicatos de fibra no compuestos de amianto y las fibras artificiales. La durabilidad de las fibras depositadas en el pulmón depende de la capacidad de éste para depurarlas, así como de las propiedades físicas y químicas de éstas. La durabilidad de las fibras artificiales puede modificarse en el proceso de producción, de acuerdo con las necesidades del uso definitivo del producto, mediante la adición de ciertos estabilizantes como el Al_2O_3 . Debido a esta variabilidad en los constituyentes químicos y en el tamaño de las fibras artificiales, su toxicidad potencial debe evaluarse para cada tipo de fibra.

Fibras artificiales

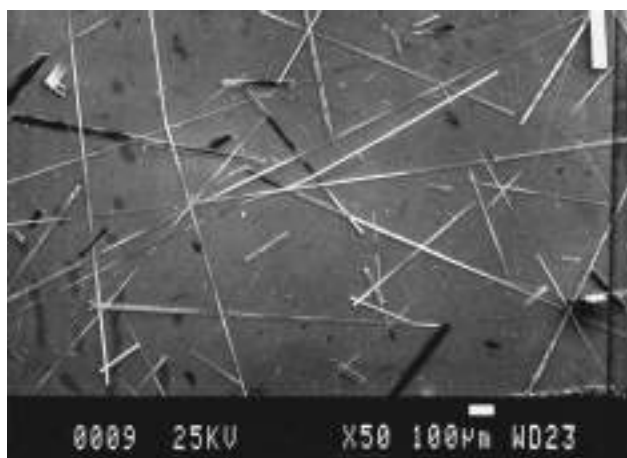
Fibras de óxido de aluminio

El informe de un caso de fibrosis pulmonar en un trabajador empleado en la fundición de aluminio durante 19 años (Jederlinic y cols. 1990) ha sugerido la existencia de toxicidad debida a las fibras de óxido de aluminio cristalino. La radiografía de tórax de este paciente revelaba una fibrosis intersticial. El análisis del tejido pulmonar mediante técnicas de microscopía electrónica demostró $1,3 \times 10^9$ fibras cristalinas por gramo de tejido pulmonar desecado, o sea, diez veces más fibras que el número de fibras de amianto encontradas en el tejido pulmonar de mineros de amianto crisotilo que padecían asbestosis. Es necesario un estudio más exhaustivo para determinar el papel de las fibras de óxido de aluminio cristalino (Figura 10.31) y la fibrosis pulmonar. Este informe, sin embargo, indica que tiene lugar un potencial de fibrización cuando coexisten las condiciones ambientales adecuadas como, por ejemplo, un aumento del flujo aéreo a través de materiales fundidos. En los casos en que existan hallazgos clínicos compatibles con una neumoconiosis inducida por fibras deben utilizarse la microscopía óptica con contraste de fase y la microscopía electrónica con análisis Rx de dispersión de energía para identificar posibles fibras transportadas por el aire, tanto en el ambiente de trabajo como en muestras de tejido pulmonar.

Fibras de carbono/grafito

Las fibras de brea carbonácea, rayón o poliacrilonitrilo, calentadas hasta 1.200 °C forman fibras de carbono amorfo y, cuando se calientan por encima de 2.200 °C forman fibras de grafito cristalino (Figura 10.32). Pueden añadirse aglomerantes de resina para aumentar la resistencia y para permitir el moldeamiento y la mecanización del material. Generalmente estas fibras tienen un diámetro de 7 a 10 μm , aunque existen variaciones de tamaño debidas al proceso de fabricación y a la manipulación mecánica.

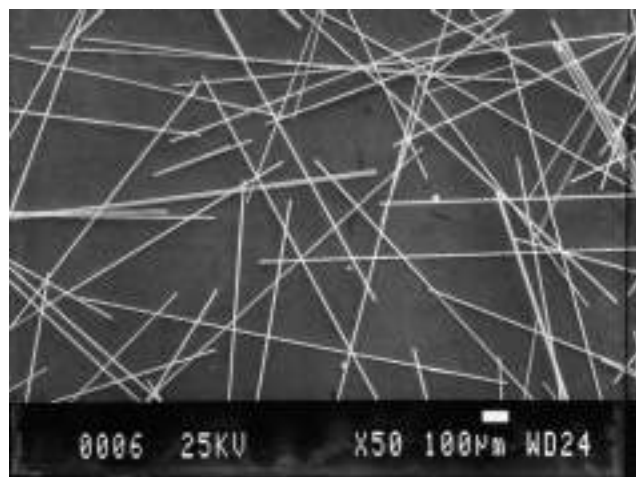
Figura 10.31 • Microfotografía electrónica de barrido (MEB) de fibras de óxido de aluminio.



Por cortesía de T. Hesterberg.

Los compuestos de carbono/grafito se utilizan en las industrias aeronáutica, automovilística y de materiales deportivos. La exposición a partículas de carbono/grafito de tamaño respirable puede producirse durante el proceso de fabricación y a consecuencia de la manipulación mecánica. Además, se pueden generar pequeñas cantidades de fibras de tamaño respirable cuando se calientan los compuestos hasta 900 a 1.100 °C. Los conocimientos existentes acerca de estas fibras son insuficientes para proporcionar respuestas definitivas sobre su potencial de provocar efectos adversos para la salud. Estudios consistentes en la inyección intratraqueal de polvos de diferentes compuestos de fibras de grafito en ratas produjeron resultados heterogéneos. Tres de las muestras de polvo examinadas generaron una toxicidad mínima, y dos de las muestras dieron lugar a una toxicidad constante, manifestada por citotoxicidad para los macrófagos alveolares y por diferencias en el número total de células recuperadas del pulmón (Martin, Meyer y Luchtel 1989). Se han observado efectos clastogénicos en estudios de mutagenicidad de fibras a base de brea, pero no en los estudios de las fibras de carbono a base de poliacrilonitrilo. Un estudio de diez años de duración

Figura 10.32 • MEB de fibras de carbono.



realizado en trabajadores de producción de fibras de carbono, que fabricaban fibras de 8 a 10 µm de diámetro, no reveló ninguna anomalía (Jones, Jones y Lyle 1982). Hasta que se disponga de nuevos estudios, se recomienda que la exposición a las fibras de tamaño respirable de carbono/grafito sea de 1 fibra/ml (f/ml) o menos, y que la exposición a los compuestos particulados de tamaño respirable se mantenga por debajo del estándar actual de polvos respirables para polvos nocivos.

Fibras de para-arámido Kevlar

Las fibras de paraarámido *Kevlar* tienen un diámetro aproximado de 12 µm y las fibrillas curvas semejantes a cintas de la superficie de las fibras tienen una anchura inferior a 1 µm (Figura 10.33). Las fibrillas se despegan parcialmente de las fibras y se entrecruzan con otras fibrillas para formar agregados de tamaño no respirable. Las propiedades físicas de las fibras *Kevlar* consisten en una resistencia térmica y una fuerza de tensión importantes. Tienen muy diferentes usos, y actúan como agente de refuerzo en plásticos, telas y goma, así como de material de fricción para frenos de automóvil. La media ponderada en el tiempo (TWA) de ocho horas de los niveles de fibrillas durante la fabricación y las aplicaciones finales oscila entre 0,01 a 0,4 f/ml (Merriman 1989). Cuando se utilizan en materiales de fricción se convierten en polvo cantidades muy bajas de fibras de arámido *Kevlar*. Los únicos datos disponibles respecto a sus efectos sobre la salud proceden de estudios en animales. Los estudios de inhalación realizados con ratas durante períodos de uno a dos años y con exposiciones a fibrillas de 25, 100 y 400 f/ml revelaron la existencia de una bronquiolarización alveolar proporcional a la dosis. También se advirtieron una leve fibrosis y cambios fibróticos de los conductos alveolares con los niveles de exposición más elevados. La fibrosis puede haber estado relacionada con una sobrecarga de los mecanismos de depuración pulmonar. En un pequeño grupo de animales del estudio se desarrolló un tipo de tumor exclusivo de las ratas, el tumor quístico queratinizante de células escamosas (Lee y cols. 1988). Los estudios de inhalación a corto plazo realizados con ratas indican que las fibrillas tienen una baja durabilidad en el tejido pulmonar y que se depuran rápidamente (Warheit y cols. 1992). No se dispone de estudios relativos a los efectos de la exposición a las fibras de paraarámido *Kevlar* sobre la salud en seres humanos. Sin embargo, a la vista de las pruebas que indican una reducción de la persistencia biológica y, dada la estructura física del *Kevlar*, los riesgos para la

Figura 10.33 • MEB de fibras para-arámidas de *Kevlar*.

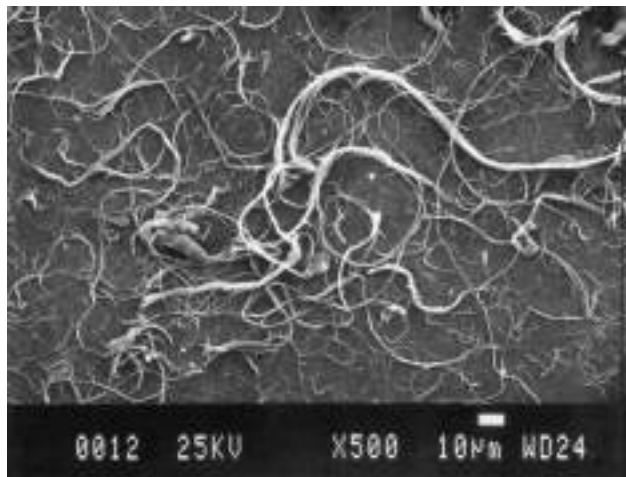
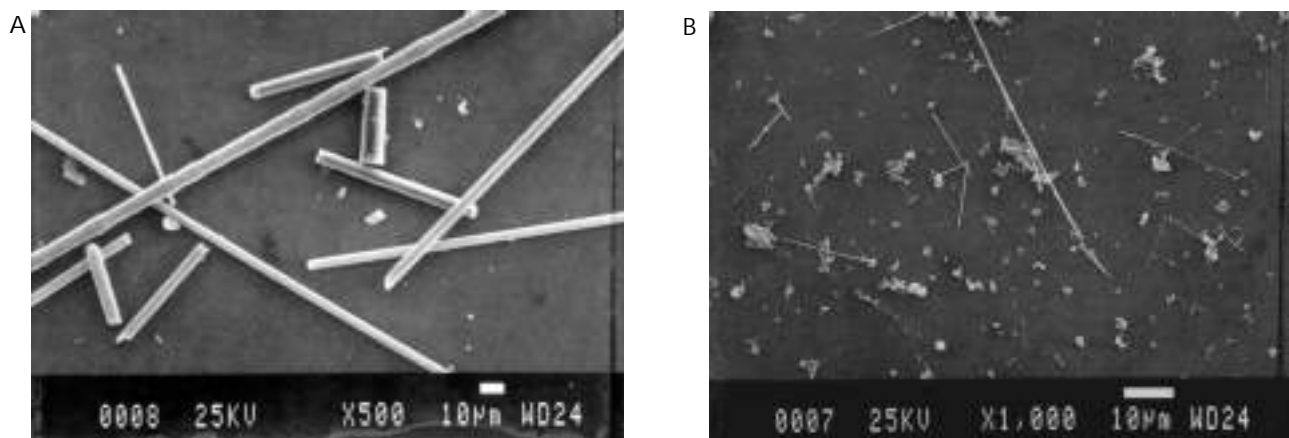


Figura 10.34 • MEB de fibras (A) y pelos (B) de carburo de silicio.



salud deberían ser mínimos si se mantienen las exposiciones a las fibrillas a niveles iguales o inferiores a 0,5 f/ml, como es el caso en la actualidad en sus aplicaciones comerciales.

Fibras y pelos de carburo de silicio

El carburo de silicio (carborundo) es un material abrasivo y refractario ampliamente utilizado que se fabrica combinando sílice y carbono a 2.400 °C. Las fibras y los pelos de carburo de silicio —Figura 10.34 (Harper y cols. 1995)— pueden generarse como subproductos en la fabricación de cristales de carburo de silicio o producirse de forma intencionada como fibras policristalinas o como pelos monocristalinos. Las fibras suelen tener un diámetro inferior a 1 ó 2 μm y su longitud oscila entre 3 y 30 μm . Los pelos tienen un diámetro medio de 0,5 μm y una longitud media de 10 μm . La incorporación de fibras y pelos de carburo de silicio aumenta la resistencia de productos como los compuestos de matriz de metal, cerámicas y componentes cerámicos. Puede producirse exposición a las fibras y los pelos durante los procesos de producción y fabricación, y potencialmente también durante los procesos de mecanización y acabado. Por ejemplo, se ha demostrado que la exposición a corto plazo durante la manipulación de materiales reciclados alcanza niveles de hasta 5 f/ml. La mecanización de compuestos de matriz de metal y cerámica ha dado lugar a concentraciones de exposición de TWA de ocho horas de 0,03 f/ml y de hasta 0,76 f/ml, respectivamente (Scansetti, Piolatto y Botta 1992; Bye 1985).

Datos procedentes de estudios en animales y seres humanos indican un claro potencial fibrogénico y posiblemente cancerígeno. Los estudios de cultivos de células de ratón *in vitro* con pelos de carburo de silicio revelaron la existencia de una citotoxicidad igual o superior a la resultante con amianto crocidolita (Johnson y cols. 1992; Vaughan y cols. 1991). En un estudio de inhalación subaguda (Lapin y cols. 1991) se demostró la existencia de hiperplasia adenomatosa persistente en los pulmones de las ratas. Estudios de inhalación de polvo de carburo de silicio en ovejas pusieron de manifiesto que las partículas eran inertes. Sin embargo la exposición a fibras de carburo de silicio condujo a alveolitis fibrosante y a un incremento de la actividad de crecimiento fibroblástico (Bégin y cols. 1989). Los estudios de muestras de tejido tisular procedente de trabajadores empleados en la fabricación de carburo de silicio revelaron la presencia de nódulos silicóticos y cuerpos ferruginosos e indicaron que las fibras de carburo de silicio son duraderas y que pueden existir en concentraciones elevadas en el parénquima pulmonar. Las

radiografías de tórax también han sido compatibles con la existencia de cambios intersticiales irregulares y placas pleurales.

Las fibras y los pelos de carburo de silicio son de tamaño respirable, duraderas y poseen un potencial fibrogénico claro en el tejido pulmonar. Un fabricante de pelos de carburo de silicio ha establecido un estándar internacional de 0,2 f/ml como TWA de ocho horas (Beaumont 1991). Esta es una recomendación prudente en función de la información sobre la salud existente en la actualidad

Fibras vítreas artificiales

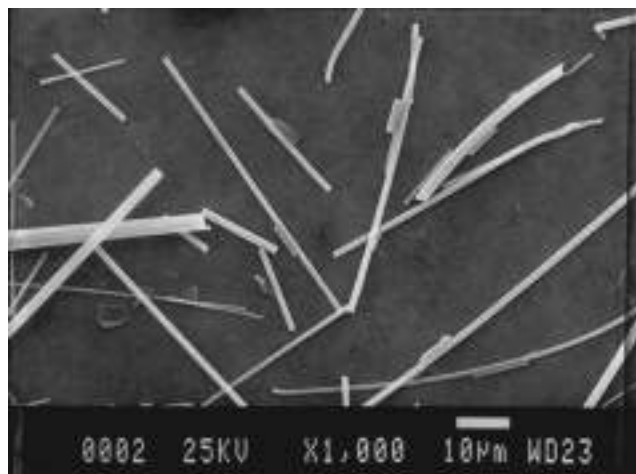
Las fibras vítreas artificiales (FVA) se suelen clasificar de la siguiente forma:

1. Fibra de vidrio (lana de vidrio, filamento de vidrio continuo y fibra de vidrio especializada).
2. Lana mineral (lana de roca y lana de escoria).
3. Fibra de cerámica (fibra textil de cerámica y fibra de cerámica refractaria).

El proceso de fabricación comienza con la fundición de los materiales en bruto y el subsiguiente enfriamiento rápido, que da como resultado la producción de fibras no cristalinas (o vítreas). Ciertos procesos de fabricación permiten amplias variaciones del tamaño de las fibras, siendo el límite inferior igual o inferior a 1 μm de diámetro (Figura 10.35). Se pueden añadir estabilizantes (como Al_2O_3 , TiO_2 y ZnO) y modificadores (como MgO , Li_2O , BaO , CaO , Na_2O y K_2O) para modificar propiedades físicas y químicas como resistencia a la tensión, elasticidad, durabilidad y ausencia de transferencia térmica.

La fibra de vidrio se fabrica a partir de dióxido de silicio y de diversas concentraciones de estabilizantes y modificadores. La mayoría de la lana de vidrio se produce utilizando un sistema de rotación que genera fibras discontinuas de un diámetro medio de 3 a 15 μm con variaciones iguales o inferiores a 1 μm en el diámetro. Las fibras de lana de vidrio se unen, habitualmente con resinas de formaldehído fenólico, y a continuación se someten a un proceso de polimerización por calor. También pueden añadirse otros agentes, entre ellos lubricantes y agentes humectantes, dependiendo del proceso de producción. El proceso de producción de filamentos de vidrio continuo da lugar a menores variaciones en el diámetro medio de las fibras que la lana de vidrio y la fibra de vidrio especializada. El diámetro de las fibras de filamento de vidrio continuo oscila entre 3 y 25 μm . La producción de la fibra de vidrio especializada conlleva un

Figura 10.35 • MEB de lana de escoria.



La lana de roca, las fibras de vidrio y las fibras de cerámica refractarias tienen el mismo aspecto.

proceso de fibrización con atenuación de llama que produce fibras cuyo diámetro medio es inferior a $3\ \mu\text{m}$.

La producción de lana de escoria y de lana de roca conlleva la fundición y fibrización de escoria procedente de minerales de metal y de roca ígnea, respectivamente. La producción consta de un proceso de centrifugado de muelas y de muelas con forma de disco. Genera fibras discontinuas cuyo diámetro medio oscila entre $3,5$ y $7\ \mu\text{m}$ y cuyo tamaño puede oscilar dentro del rango respirable. La lana mineral puede manufacturarse con o sin aglomerante, dependiendo de sus aplicaciones finales.

La fibra de cerámica refractaria se fabrica mediante un proceso de fibrización con centrifugado de muela o de vapor a chorro utilizando arcilla de caolín fundida, alúmina/silíce o alúmina/silíce/circonio. Los diámetros medios de la fibra oscilan entre 1 y $5\ \mu\text{m}$. Cuando se calientan a temperaturas superiores a los $1.000\ ^\circ\text{C}$, las fibras de cerámica refractaria pueden transformarse en cristobalita (un silíce cristalino)

Las FVA, con diferentes diámetros y composiciones químicas, se utilizan en más de 35.000 aplicaciones. La lana de vidrio se usa en aplicaciones de aislamiento acústico y térmico, tanto residencial como comercial, así como en los sistemas de manipulación del aire. Los filamentos de vidrio continuo se utilizan en telas y como agentes de refuerzo en plásticos como los utilizados en piezas de automóviles. La fibra de vidrio especializada se utiliza en aplicaciones especiales, como por ejemplo en aviación, que requieren propiedades de aislamiento térmico y acústico elevadas. Las lanas de roca y de escoria se utilizan como aislamiento contra explosiones y en las tejas. Las lanas de roca y de escoria con un aglomerante de resina fenólica se utilizan en materiales de aislamiento, como mantas aislantes y baterías. La fibra de cerámica refractaria constituye del 1 al 2 % de la producción mundial de FVA. Este tipo de fibra se utiliza en aplicaciones industriales especializadas de alta temperatura, como los hornos. La lana de vidrio, el filamento de vidrio continuo y la lana mineral son los que más se fabrican.

Se cree que las FVA tienen menor potencial de producir efectos adversos para la salud que los silicatos fibrosos naturales (como el amianto) debido a su estado no cristalino y a su tendencia a fracturarse en fibras de menor longitud. Hay datos que sugieren que la FVA más utilizada, la lana de vidrio, es la que conlleva el menor riesgo de producir efectos adversos para la salud, seguida de las lanas de roca y de escoria y a

continuación por la fibra de vidrio especializada de durabilidad aumentada, junto con la fibra de cerámica refractaria. La fibra de vidrio especializada y la fibra de cerámica refractaria tienen el mayor potencial de existir como fibras de tamaño respirable, ya que su diámetro es generalmente inferior a $3\ \mu\text{m}$. La fibra de vidrio especializada (con concentraciones aumentadas de estabilizantes tales como el Al_2O_3) y la fibra de cerámica refractaria también son duraderas en los líquidos fisiológicos. Los filamentos de vidrio continuo son de tamaño no respirable y, por tanto, no representan un riesgo potencial para la salud pulmonar.

Los datos sanitarios disponibles se han reunido a partir de estudios de inhalación realizados en animales y de estudios de morbilidad y mortalidad realizados en trabajadores relacionados con la fabricación de FVA. Los estudios de inhalación consistieron en la exposición de ratas a dos materiales de aislamiento de lana de vidrio comercial con un diámetro promedio de $1\ \mu\text{m}$ y una longitud promedio de $20\ \mu\text{m}$. Estos estudios revelaron una leve respuesta celular pulmonar que se invirtió parcialmente al interrumpir la exposición. Un estudio de inhalación realizado en animales con un tipo de lana de escoria proporcionó hallazgos similares. Se ha demostrado la existencia de una fibrosis mínima en animales con la exposición por inhalación a la lana de roca. Los estudios de inhalación de fibra de cerámica refractaria pusieron de manifiesto la existencia de cáncer de pulmón, mesotelioma y fibrosis pulmonar y pleural en ratas, y de mesotelioma y fibrosis pulmonar y pleural en hámsters a una dosis máxima tolerada de $250\ \text{f/ml}$. A dosis de $75\ \text{f/ml}$ y $120\ \text{f/ml}$ se demostró la existencia de un mesotelioma y fibrosis mínima en las ratas, y a dosis de $25\ \text{f/ml}$ hubo una respuesta pulmonar celular (Bunn y cols. 1993).

Se puede producir irritación cutánea, ocular y de las vías respiratorias superiores e inferiores, que depende de los niveles de exposición y de las tareas de cada trabajo. La irritación cutánea ha sido el efecto para la salud observado con mayor frecuencia y puede hacer que hasta el 5 % de los nuevos trabajadores de la planta de fabricación de FVA abandone su trabajo a las pocas semanas. Está causado por el traumatismo mecánico de la piel provocado por fibras de diámetro superior a 4 a $5\ \mu\text{m}$. Se puede prevenir con medidas de control ambiental adecuadas, como evitar el contacto directo de la piel con las fibras, utilizar prendas de manga larga poco ajustadas y lavar por separado la ropa de trabajo. Los síntomas de las vías respiratorias superiores e inferiores pueden ocurrir en situaciones en las que hay cantidades inusualmente elevadas de polvo, en particular durante la fabricación de productos de FVA y en las aplicaciones finales, así como en entornos residenciales en los que las FVA no se manipulan, instalan o reparan correctamente.

Los estudios de morbilidad respiratoria, determinada por los síntomas, las radiografías de tórax y las pruebas de función pulmonar, realizados entre los trabajadores de la planta de fabricación no han observado en general efecto adverso alguno. Si embargo, un estudio actualmente en curso, realizado en trabajadores de una planta de fabricación de fibra de cerámica refractaria, ha demostrado un aumento de la prevalencia de placas pleurales (Lemasters y cols. 1994). Los estudios en trabajadores de producción secundaria y usuarios finales de FVA son limitados y se ven dificultados por la probabilidad de que exista un factor de confusión por exposiciones previas al amianto.

En Europa y Estados Unidos se están llevando a cabo estudios de mortalidad en trabajadores de plantas de fabricación de fibra de vidrio y lana mineral. Los datos del estudio de Europa revelaron un aumento global de la mortalidad por cáncer de pulmón basado en tasas de mortalidad nacionales, pero no locales. Se observó una tendencia creciente del cáncer de pulmón en las cohortes de lana de vidrio y lana mineral, relacionada con el

tiempo transcurrido desde el primer empleo, pero no con la duración del empleo. Utilizando tasas de mortalidad local, se observó un aumento de la mortalidad por cáncer de pulmón en la primera fase de la producción de lana mineral (Simonato, Fletcher y Cherrie 1987; Boffetta y cols. 1992). Los datos procedentes del estudio de Estado Unidos demostraron un aumento del riesgo de cáncer respiratorio estadísticamente significativo, pero no encontraron una asociación entre el desarrollo de cáncer y los índices de exposición a diversas fibras. (Marsh y cols. 1990). Estos datos concuerdan con los de otros estudios de casos y controles de trabajadores de plantas de fabricación de lana de escoria y fibra de vidrio que han revelado un aumento del riesgo de cáncer de pulmón asociado al consumo de tabaco, pero no al grado de exposición a FVA (Wong, Foliart y Trent 1991; Chiazzè, Watkins y Fryar 1992). Un estudio de mortalidad en trabajadores de la fabricación de filamento de vidrio continuo no reveló un aumento del riesgo de mortalidad (Shannon y cols. 1990). En estos momentos está en marcha en Estados Unidos un estudio de mortalidad en trabajadores con fibra de cerámica refractaria. Los estudios de mortalidad en trabajadores relacionados con la fabricación del producto y en usuarios finales de las FVA son muy limitados.

En 1987, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (International Agency for Research on Cancer, IARC) clasificó la lana de vidrio, las lanas de roca y de escoria y las fibras de cerámica como posibles cancerígenos humanos (grupo 2B). Estudios en animales y estudios de morbilidad y mortalidad actualmente en curso, realizados en trabajadores relacionados con las FVA, ayudarán a definir con mayor exactitud cualquier riesgo potencial para la salud. En función de los datos disponibles, el riesgo para la salud derivado de la exposición a las FVA es sustancialmente inferior al que conlleva la exposición al amianto, tanto desde el punto de vista de la morbilidad como de la mortalidad. Sin embargo, la inmensa mayoría de los estudios realizados en seres humanos procede de instalaciones de fabricación de FVA en las que los niveles de exposición se han mantenido generalmente por debajo de un valor de 0,5 a 1 f/ml durante un día de trabajo de 8 horas. La ausencia de datos de morbilidad y mortalidad en usuarios secundarios y finales de FVA hace que sea prudente controlar la exposición a fibras respirables en niveles iguales o inferiores a éstos mediante medidas de control medioambiental, prácticas laborales, formación de los trabajadores y programas de protección respiratoria. Esto es especialmente aplicable en los casos de exposición a cerámica refractaria duradera y a FVA de vidrio especializada, así como a cualquier otro tipo de fibra artificial respirable duradera en medios biológicos y que, por consiguiente, pueda depositarse y quedar retenida en el parénquima pulmonar.

● CANCER RESPIRATORIO

Paolo Boffetta y Elisabete Weiderpass

Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón es el más frecuente en todo el mundo. Se calcula que en 1985 se produjeron 676.500 casos en varones y 219.300 casos en mujeres, lo que representa un 11,8 % de todos los nuevos casos de cáncer ocurridos ese año, cifra que está aumentando a un ritmo aproximado de un 0,5 % por año (Parkin, Pisani y Ferlay 1993). Cerca del 60 % de estos casos tienen lugar en países industrializados, en muchos de los cuales el cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer entre los varones. Tanto en los países industrializados como en

aqueellos en vías de desarrollo, los varones presentan una incidencia mayor que las mujeres, y la relación entre ambos sexos varía entre 2 y 10 veces. Las variaciones internacionales entre sexos en cuanto a la incidencia de cáncer de pulmón se explican en gran medida por la variación en los patrones de consumo de tabaco, tanto actuales como pasados.

Se ha observado de forma constante un riesgo mayor de cáncer de pulmón en las áreas urbanas en comparación con las áreas rurales. En los países industrializados se observa una relación inversa entre la incidencia de cáncer de pulmón y la mortalidad según la clase social en los varones, mientras que las mujeres muestran patrones menos claros y constantes. Las diferencias entre clases sociales en los varones reflejan principalmente un patrón de consumo de tabaco diferente. Sin embargo, en los países en desarrollo parece existir un mayor riesgo en los varones de la clase social superior que en otros varones: este patrón probablemente refleja la adopción más precoz de hábitos occidentales por parte de los grupos más prósperos de la población.

Los datos de incidencia del SEER Program del United States National Cancer Institute para el período 1980-86 indican, de forma similar a años anteriores, que los varones de raza negra presentan una incidencia mayor que los varones de raza blanca, mientras que la incidencia en las mujeres no difiere con la raza. Estas diferencias entre grupos étnicos en Estados Unidos pueden atribuirse en realidad a las diferencias socioeconómicas existentes entre ambos grupos (Baquet y cols. 1991).

La incidencia del cáncer de pulmón aumenta de forma casi lineal con la edad, tal como se observa al representarla en una escala logarítmica; sólo en los grupos de mayor edad puede observarse una curva descendente. La incidencia y la mortalidad del cáncer de pulmón han aumentado rápidamente en este siglo, y continúan haciéndolo en la mayoría de los países.

Existen cuatro tipos histológicos principales del cáncer de pulmón: carcinoma escamocelular, adenocarcinoma, carcinoma de células grandes y carcinoma de células pequeñas (CPCP). Los tres primeros tipos también se conocen como cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). Las proporciones de los diferentes tipos histológicos varían en función del sexo y de la edad.

El carcinoma escamocelular presenta una fuerte asociación con el consumo de tabaco, y representa el tipo de cáncer de pulmón más común en muchas poblaciones. Se origina con mayor frecuencia en los bronquios proximales.

El adenocarcinoma presenta una asociación menos intensa con el consumo de tabaco. Este tumor es de origen periférico y puede presentarse como un nódulo solitario periférico, una enfermedad multifocal o una forma neumónica rápidamente progresiva que se disemina de lóbulo a lóbulo.

El carcinoma de células grandes representa una proporción más pequeña de todos los cánceres de pulmón y tiene un comportamiento similar al del adenocarcinoma.

El CPCP representa una proporción pequeña (10 a 15 %) de todos los cánceres pulmonares. Se origina típicamente en localizaciones endobronquiales centrales y tiende a desarrollar metástasis precoces.

Los signos y síntomas del cáncer de pulmón dependen de la localización del tumor, de su diseminación y de los efectos del crecimiento metastásico. Muchos pacientes se presentan con una lesión asintomática descubierta casualmente en una radiografía. Entre los pacientes con CPCNP, son frecuentes la fatiga, la disminución de la actividad, la tos persistente, la disnea, la disminución del apetito y la pérdida de peso. También pueden desarrollarse sibilancias o estridor en fases avanzadas de la enfermedad.

El crecimiento continuo puede producir atelectasia, neumonía y formación de absceso. Los signos clínicos son menos pronunciados en los pacientes con CPCP que en los pacientes con

CPNPC, y generalmente están relacionados con la localización endobronquial.

El cáncer de pulmón puede metastatizar a prácticamente cualquier órgano. Las localizaciones más frecuentes de las lesiones metastásicas son la pleura, los ganglios linfáticos, el hueso, el cerebro, las glándulas suprarrenales, el pericardio y el hígado. En el momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón presentan metástasis.

El pronóstico varía según el estadio de la enfermedad. La supervivencia global a los cinco años para los pacientes con cáncer de pulmón en Europa (en el período 1983-85) se encontraba entre el 7 y el 9 % (Berrino y cols. 1995).

Actualmente no se dispone de ningún método de detección selectiva en la población para el cáncer de pulmón.

Cáncer nasofaríngeo

El cáncer nasofaríngeo es raro en la mayoría de las poblaciones, pero frecuente en ambos sexos en áreas como el sudeste asiático, el sur de China y el norte de África. Los emigrantes del sur de China conservan en gran medida este riesgo elevado, pero los emigrantes chinos de segunda y tercera generación a Estados Unidos tienen un riesgo inferior a la mitad con respecto a los de primera generación.

Los cánceres de nasofaringe generalmente se originan en el epitelio escamoso. De acuerdo con la OMS, estos tumores se clasifican como: tipo 1, carcinoma escamocelular queratinizante; tipo 2, carcinoma no queratinizante; y tipo 3, carcinoma indiferenciado, que es el tipo histológico más frecuente. El tipo 1 tiene un crecimiento local incontrolado, y se observa diseminación metastásica en el 60 % de los pacientes. Los tipos 2 y 3 presentan diseminación metastásica en el 80 al 90 % de los pacientes.

Se detecta una masa en el cuello en alrededor del 90 % de los pacientes con carcinoma de nasofaringe. Pueden encontrarse alteraciones de la audición, otitis media serosa, acúfenos, obstrucción nasal, dolor y síntomas relacionados con el crecimiento del tumor hacia estructuras anatómicas adyacentes.

La supervivencia global a los cinco años para los pacientes con cáncer nasofaríngeo en Europa entre 1983 y 1985 fue de alrededor del 35 %, variando en función del estadio del tumor y de su localización (Berrino y cols. 1995).

El consumo de pescado salado al estilo chino es un factor de riesgo de cáncer nasofaríngeo; el papel de otros factores nutricionales y de virus, en particular del virus de Epstein-Barr, aunque sospechado, no se ha confirmado. No se conoce ningún factor profesional que cause cáncer nasofaríngeo, y en la actualidad no se dispone de medidas preventivas. (Higginson, Muir y Muñoz 1992).

Cáncer nasosinusal

Las neoplasias de la nariz y de las cavidades nasales son relativamente raras. En conjunto, el cáncer de nariz y de senos paranasales —incluidos los senos maxilares, etmoidales, esfenoidales y frontales— representan menos del 1 % de todos los cánceres. En la mayoría de los casos, estos tumores se clasifican como carcinomas escamosos. En los países occidentales, los cánceres de nariz son más frecuentes que los de senos paranasales (Higginson, Muir y Muñoz 1992).

Se producen con mayor frecuencia en varones y entre las poblaciones de raza negra. La incidencia más alta se observa en Kuwait, Martinica e India. El pico de desarrollo de la enfermedad se produce durante la sexta década de la vida. La principal causa conocida del cáncer nasosinusal es la exposición al polvo de madera, en particular de las maderas duras. El consumo de tabaco no parece asociarse a este tipo de cáncer.

La mayoría de los tumores de la cavidad nasal y de los senos paranasales son bien diferenciados y de crecimiento lento. Los síntomas pueden incluir úlcera no cicatrizante, hemorragia, obstrucción nasal y síntomas relacionados con el crecimiento en la cavidad oral, la órbita y la fosa pterigoidea. La enfermedad suele estar avanzada en el momento del diagnóstico.

La supervivencia global a los cinco años para los pacientes con cáncer de nariz y de senos paranasales en Europa entre 1983 y 1985 era de alrededor del 35 %, variando en función del tamaño de la lesión en el momento del diagnóstico (Berrino y cols. 1995).

Cáncer de laringe

La incidencia más alta de cáncer de laringe se comunica en Sao Paulo (Brasil), Navarra (España) y Varese (Italia). También se ha comunicado una mortalidad elevada en Francia, Uruguay, Hungría, Yugoslavia, Cuba, Oriente Próximo y norte de África. El cáncer de laringe afecta predominantemente a los varones: en 1985 se produjeron aproximadamente 120.500 casos en varones y 20.700 en mujeres (Parkin, Pisani y Ferlay 1993). En general, la incidencia es mayor en las poblaciones de raza negra que en las de raza blanca, y en las áreas urbanas en comparación con las rurales.

Prácticamente todos los cánceres de laringe son carcinomas escamosos. La mayor parte se localizan en la glotis, pero también pueden desarrollarse en la supraglotis o, raramente, en la subglotis.

Los síntomas pueden estar ausentes o ser muy leves. Puede aparecer dolor, sensación de aspereza, alteración de la tolerancia a alimentos calientes o fríos, tendencia a la broncoaspiración de líquidos, alteración de las vías aéreas, un cambio leve en la voz durante varias semanas y adenopatía cervical, dependiendo de la localización y el estadio de la lesión.

La mayoría de los cánceres de laringe son visibles a la inspección o la endoscopia laríngea. En la laringe de los fumadores pueden identificarse lesiones preneoplásicas (Higginson, Muir y Muñoz 1992).

La supervivencia global a los cinco años para los pacientes con cáncer de laringe en Europa entre 1983 y 1985 era de alrededor del 55 % (Berrino y cols. 1995).

Mesotelioma pleural

Los mesoteliomas pueden originarse en la pleura, el peritoneo y el pericardio. El mesotelioma maligno representa el tumor pleural más importante; se produce principalmente entre la quinta y la séptima décadas de la vida.

El mesotelioma pleural fue en el pasado un tumor raro, y continúa siéndolo en la mayoría de las poblaciones femeninas, pero en los varones de los países industrializados su incidencia ha aumentado en un 5 a un 10 % por año durante las últimas décadas. En general, los varones resultan afectados .o veces más que las mujeres. La obtención de cálculos precisos sobre su incidencia y mortalidad resulta problemática debido a las dificultades en el diagnóstico histológico y a los cambios en la Clasificación Internacional de Enfermedades (International Classification of Diseases, ICD) (Higginson, Muir y Muñoz 1992). Sin embargo, las tasas de incidencia parecen presentar variaciones locales muy importantes: son muy elevadas en áreas en las que existe minería del amianto (p.ej., provincia del NO de El Cabo en Sudáfrica), en las principales ciudades con astilleros y en regiones con contaminación medioambiental por fibras, como ocurre en ciertas áreas de la parte central de Turquía.

Los pacientes pueden estar asintomáticos y ser diagnosticados casualmente por una radiografía de tórax, o bien presentar disnea y dolor torácico.

Los mesoteliomas tienden a ser invasivos. La supervivencia media es de 4 a 18 meses en varias series.

Tabla 10.24 • Cancerígenos respiratorios humanos demostrados según el IARC.

Agentes	Organos diana
Agentes individuales	
Amianto	Pulmón, laringe, pleura
Arsénico y compuestos de arsénico	Pulmón
Berilio y compuestos de berilio	Pulmón
Eter de bis (clorometilo)	Pulmón
Cadmio y compuestos de cadmio	Pulmón
Eter metílico de clorometilo (grado técnico)	Pulmón
Compuestos de cromo [VI]	Nariz, pulmón
Gas mostaza	Pulmón, laringe
Compuestos de níquel	Nariz, pulmón
Talco que contiene fibras asbestiformes	Pulmón, pleura
Mezclas complejas	
Breas de hulla	Pulmón
Alquitranes de brea de hulla	Pulmón
Hollines	Pulmón
Humo de tabaco	Nariz, pulmón, laringe
Circunstancias de exposición	
Producción de aluminio	Pulmón
Fabricación y reparación de calzado	Nariz
Gasificación de carbón	Pulmón
Producción de coque	Pulmón
Fundición de hierro y acero	Pulmón
Fabricación de muebles y cabinas	Nariz
Nieblas de ácidos inorgánicos fuertes que contienen ácido sulfúrico (exposiciones profesionales a)	Laringe
Pintores (exposición profesional como)	Pulmón
Radón y sus productos de degradación	Pulmón
Minas subterráneas de hematita (con exposición a radón)	Pulmón

Fuente: IARC, 1971-1994.

Factores de riesgo ocupacionales de cáncer respiratorio

Aparte del humo del tabaco, se ha demostrado una asociación causal con el cáncer respiratorio, según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (International Agency for Research on Cancer, IARC), para 13 agentes o mezclas y nueve circunstancias de exposición (véase la Tabla 10.24). Además, existen ocho agentes, mezclas o circunstancias de exposición que, de acuerdo con la IARC, son probables cancerígenos para uno o más órganos del tracto respiratorio (Tabla 10.25). Todos ellos, excepto la azatioprina, un fármaco inmunosupresor, son exposiciones principalmente profesionales (IARC 1971-94).

Los grupos profesionales que demuestran un aumento del riesgo de cáncer de pulmón tras la exposición a compuestos de arsénico son los trabajadores de fundiciones no ferrosas,

manipuladores de pieles, fabricantes de desinfectantes para ovejas y trabajadores de viñedos (IARC 1987).

Se ha realizado un gran número de estudios epidemiológicos sobre la asociación entre los compuestos de cromo (VI) y la aparición de cáncer de pulmón y nasal en las industrias de chapado con cromatos, pigmentos de cromatos y cromo (IARC 1990a). La constancia de los hallazgos y la magnitud de los aumentos han demostrado el potencial cancerígeno de los compuestos de cromo (VI).

Los trabajadores de las refinерías de níquel de muchos países han mostrado un aumento sustancial del riesgo de cáncer de pulmón y nasal; otros grupos profesionales expuestos al níquel entre los que se ha detectado un aumento del riesgo de cáncer de pulmón son los mineros del sulfuro de níquel y los trabajadores en la fabricación de aleaciones con una alta proporción de níquel (IARC 1990b).

Los trabajadores expuestos al berilio presentan un riesgo elevado de cáncer de pulmón (IARC 1994a). Los datos más informativos derivan del US Beryllium Case Registry, en el que se recogieron casos de enfermedades pulmonares relacionadas con el berilio en diferentes industrias.

Se ha observado un aumento de la incidencia de cáncer de pulmón en cohortes de fundidores de cadmio y en fabricantes de pilas de níquel-cadmio (IARC 1994b). La exposición concurrente al arsénico entre los fundidores y al níquel entre los fabricantes de pilas no puede explicar este aumento de la incidencia.

El amianto es un importante cancerígeno industrial. El cáncer de pulmón y el mesotelioma son las principales neoplasias relacionadas con el amianto, pero también se han comunicado cánceres en otras localizaciones como el tracto gastrointestinal, la laringe y el riñón, en trabajadores del amianto. Todas las formas de amianto han sido relacionadas causalmente con el cáncer de pulmón y el mesotelioma. Además, se ha demostrado que las fibras de amianto que contienen talco son cancerígenas para el pulmón humano (IARC 1987). Una característica distintiva del cáncer de pulmón inducido por el amianto es su relación sinérgica con el consumo de cigarrillos.

Diversos estudios en trabajadores de minas, canteras, fundiciones, cerámica, granito y cortadores de piedras han mostrado que los sujetos diagnosticados de silicosis tras la exposición a

Tabla 10.25 • Carcinógenos respiratorios humanos probables de acuerdo con el IARC.

Agentes	Organos diana sospechados
Agentes individuales	
Acilonitrilo	Pulmón
Azatioprina	Pulmón
Formaldehído	Nariz, laringe
Silíce (cristalino)	Pulmón
Mezclas complejas	
Gases de escape de motores diesel	Pulmón
Vapores de soldadura	Pulmón
Circunstancias de exposición	
Industria del caucho	Pulmón
Pulverización y aplicación de insecticidas (exposiciones profesionales en)	Pulmón

Fuente: IARC, 1971-1994.

polvo que contiene sílice cristalino presentan un aumento del riesgo de cáncer de pulmón (IARC 1987).

Los hidrocarburos aromáticos polinucleares (HAP) se forman principalmente como resultado de procesos pirolíticos, especialmente por la combustión incompleta de materiales orgánicos. Sin embargo, los seres humanos están expuestos exclusivamente a mezclas de HAP, como hollín, brea de hulla y terrenos de brea de hulla. Los estudios de cohortes de mortalidad entre los deshollinadores han mostrado un aumento del riesgo de cáncer de pulmón, que se ha atribuido a la exposición al hollín. Varios estudios epidemiológicos han mostrado un aumento de la incidencia de cáncer respiratorio en los trabajadores expuestos a vapores de brea en la producción de aluminio, la producción de carburo cálcico y trabajos de techado. En estas industrias, también se produce exposición a alquitrán, y en particular a la brea de hulla. Otras industrias en las que existe un aumento de la incidencia de cáncer respiratorio debido a la exposición a vapores de brea de hulla son la gasificación del carbón y la producción de coque (IARC 1987). Se encontró un aumento del riesgo de cáncer respiratorio (principalmente de pulmón) en algunos estudios, pero no en todos, que intentaron analizar la exposición a los gases de escape de motores diesel por separado de otros productos de combustión; los grupos profesionales estudiados fueron trabajadores del ferrocarril, estibadores, trabajadores de garajes de autobuses, empleados de compañías de autobuses y camioneros profesionales (IARC 1989a). Otras mezclas de HAP estudiadas por su carcinogenicidad en seres humanos son los negros de carbón, los gases de escape de los motores de gasolina, los aceites minerales, el petróleo de esquisto y los betunes. Los petróleos de esquisto y los aceites minerales no tratados y levemente tratados son cancerígenos para el ser humano, mientras que los gases de escape de los motores de gasolina posiblemente lo sean y los aceites minerales muy refinados, los betunes y los negros de carbón no son clasificables con respecto a su carcinogenicidad para el ser humano (IARC 1987, 1989a). Aunque estas mezclas contienen HAP, no se ha demostrado un efecto carcinógeno sobre el pulmón humano para ninguna de ellas, y las pruebas de carcinogenicidad de los aceites minerales no tratados y levemente tratados y del petróleo de esquisto se basan en el aumento del riesgo de cánceres en localizaciones diferentes a los órganos respiratorios (principalmente piel y escroto) entre los trabajadores expuestos.

El bis(b-cloroetil)sulfuro, conocido como gas mostaza, se utilizó ampliamente durante la I Guerra Mundial, y los estudios de soldados expuestos al gas mostaza, así como de trabajadores relacionados con su fabricación, han revelado el desarrollo subsiguiente de cáncer de pulmón y nasal (IARC 1987).

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado que los trabajadores expuestos al éter metílico de clorometilo y/o éter bis(clorometílico) presentan un mayor riesgo de cáncer de pulmón, principalmente de CPCP (IARC 1987).

Se ha observado que los trabajadores expuestos al acrilonitrilo presentan un mayor riesgo de cáncer de pulmón en algunos estudios, pero no en todos, realizados en trabajadores dedicados a la fabricación de fibras textiles, la polimerización del acrilonitrilo y la industria del caucho (IARC 1987).

Se ha comunicado un aumento de la incidencia en los trabajadores expuestos al formaldehído, como son los trabajadores de la industria química y de la madera y los productores y usuarios de formaldehído (IARC 1987). La evidencia es mayor para el cáncer nasal y nasofaríngeo: la incidencia de estos cánceres mostró un gradiente dosis-respuesta en más de un estudio, aunque el número de casos expuestos a menudo era pequeño. Otras neoplasias con un posible aumento del riesgo son los cánceres de pulmón y de cerebro y la leucemia.

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer laríngeo en varios estudios realizados en trabajadores expuestos a nieblas y vapores de ácido sulfúrico y de otros ácidos inorgánicos fuertes, como son los encargados de operaciones de desoxidación química del acero y de la fabricación de jabones y los trabajadores petroquímicos (IARC 1992). El riesgo de cáncer de pulmón también estaba aumentado en algunos de estos estudios, aunque no en todos. Además, se observó un aumento del cáncer nasosinusal en una cohorte de trabajadores de la fabricación de isopropanol en la que se utiliza un proceso de ácido fuerte.

Los trabajadores de la madera presentan un mayor riesgo de cáncer nasal, en particular de adenocarcinoma (IARC 1987). El riesgo está confirmado en los trabajadores de la industria del mueble y de cámaras; los estudios en trabajadores de carpintería sugirieron un aumento del riesgo similar, pero algunos estudios produjeron resultados negativos. Otras industrias madereras, como serrerías y fábricas de papel y cartón, no fueron clasificables con respecto a su riesgo cancerígeno. Aunque la carcinogenicidad del polvo de madera no fue evaluada por la IARC, es admisible considerar que es responsable de al menos parte del aumento del riesgo de adenocarcinoma nasal entre los trabajadores de la madera. Estos no parecen presentar un aumento del riesgo de cáncer de otros órganos respiratorios.

El adenocarcinoma nasal también ha sido causado por el trabajo en la fabricación y reparación de calzado (IARC 1987). Por otro lado, no se dispone de pruebas claras de que los trabajadores encargados de la fabricación de productos de piel y del curtido y procesamiento de pieles presenten un mayor riesgo de cáncer respiratorio. No se sabe actualmente si el aumento de la incidencia de adenocarcinoma nasal en la industria del calzado se debe al polvo de las pieles o a otras exposiciones. La carcinogenicidad del polvo de las pieles no ha sido evaluada por la IARC.

El cáncer de pulmón ha sido frecuente entre los mineros del uranio, los mineros subterráneos de la hematita y varios otros grupos de mineros del metal (IARC 1988; BEIR IV Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation 1988). Un factor común entre estos grupos profesionales es la exposición a la radiación α emitida por partículas de radón inhaladas. La fuente principal de datos sobre el cáncer tras exposición a radiación ionizante deriva del seguimiento de supervivientes de bombas atómicas (Preston y cols. 1986; Shimizu y cols. 1987). El riesgo de cáncer de pulmón es elevado en este grupo, así como en las personas que han recibido radioterapia (Smith y Doll 1982). Sin embargo, en la actualidad no se dispone de pruebas convincentes sobre la existencia de una elevación del riesgo de cáncer de pulmón en los trabajadores expuestos a radiaciones ionizantes de bajo nivel, como las que tienen lugar en la industria nuclear (Beral y cols. 1987; BEIR V, Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation 1990). La carcinogenicidad de la radiación ionizante no ha sido evaluada por la IARC.

Se encontró un aumento del riesgo de cáncer de pulmón en pintores en tres estudios de cohortes a gran escala y en ocho estudios de pequeñas cohortes, así como en once estudios de controles de casos de diferentes países. Por otro lado, se encontraron escasas pruebas de que el riesgo de cáncer de pulmón aumente en los trabajadores relacionados con la fabricación de pinturas (IARC 1989b).

Diversos compuestos químicos, mezclas, profesiones e industrias evaluadas por la IARC como cancerígenas para el ser humano (IARC Grupo 1) no tienen el pulmón como órgano diana principal. No obstante, se ha planteado la posibilidad de un aumento del riesgo de cáncer de pulmón con algunos de estos compuestos químicos, como el cloruro vinílico (IARC 1987), y algunas profesiones, como la pulverización y aplicación de insecticidas (IARC 1991a), aunque las pruebas no son consistentes.

Además, se ha considerado como posibles cancerígenos humanos a varios agentes que tienen al pulmón como uno de los órganos diana principales (IARC Grupo 2B), basándose en la actividad cancerígena en animales de experimentación y/o en datos epidemiológicos limitados. Entre ellos se encuentran los compuestos inorgánicos de plomo (IARC 1987), cobalto (IARC 1991b), fibras vítreas artificiales (lana de roca, lana de escoria y lana de vidrio) (IARC 1988b) y vapores de soldadura (IARC 1990c).

● INFECCIONES PULMONARES DE ORIGEN OCUPACIONAL

Anthony A. Marfin, Ann F. Hubbs, Karl J. Musgrave y John E. Parker

Aunque los estudios epidemiológicos sobre la neumonía de origen ocupacional (NOO) son limitados, se cree que la frecuencia de las infecciones pulmonares relacionadas con el trabajo está disminuyendo en todo el mundo. Por contraste, en los países desarrollados es posible que las NOO estén aumentando en profesiones relacionadas con la investigación médica o la asistencia sanitaria. Entre el personal hospitalario la NOO es en gran parte un reflejo de los patógenos prevalentes adquiridos en la comunidad, pero la reaparición de la tuberculosis, el sarampión y la tos ferina en entornos sanitarios supone riesgos adicionales para las profesiones del sector sanitario. En los países en vías de desarrollo y en profesiones concretas de los países desarrollados, muchas NOO están causadas por patógenos infecciosos muy específicos que no se encuentran habitualmente en la comunidad.

Atribuir la infección a la exposición ocupacional y no a la comunitaria puede resultar difícil, especialmente para el personal hospitalario. En el pasado, el riesgo ocupacional sólo quedaba documentado con certeza en las situaciones en las que el personal era infectado por agentes presentes en el lugar de trabajo, pero que no se encontraban en la comunidad. En el futuro, el uso de técnicas moleculares para localizar clones microbianos específicos en el lugar de trabajo y las comunidades permitirá identificar los riesgos con más claridad.

Al igual que la neumonía de origen comunitario, la NOO se produce por microaspiración de bacterias que colonizan la orofaringe, inhalación de partículas infecciosas respirables o siembra hematógena de los pulmones. La mayoría de las neumonías adquiridas en la comunidad se produce por microaspiración, pero la NOO se debe generalmente a la inhalación de partículas infecciosas de 0,5 a 10 μm transmitidas por el aire en el lugar de trabajo. Las partículas de mayor tamaño no consiguen llegar a los alveolos porque impactan o se sedimentan en las paredes de las grandes vías aéreas y más tarde se eliminan durante el flujo inspiratorio y espiratorio y rara vez se depositan en los alveolos. En el caso de algunas enfermedades, como la fiebre hemorrágica con síndrome renal asociada a la infección por hantavirus, el modo principal de transmisión es la inhalación, aunque es posible que el foco primario de la enfermedad no sean los pulmones. Los patógenos de origen ocupacional que no se transmiten por inhalación pueden afectar secundariamente a los pulmones, pero no se abordarán en estas páginas.

En este artículo se analizan brevemente algunos de los patógenos de origen ocupacional más importantes. En la Tabla 10.26 se ofrece una relación más extensa de trastornos respiratorios de origen ocupacional, clasificados por etiologías concretas.

Infecciones de origen ocupacional en los agricultores

Además de los gases y polvos orgánicos que afectan al tracto respiratorio e imitan enfermedades infecciosas, varias enfermedades zoonóticas (patógenos comunes a animales y seres humanos) y otras enfermedades infecciosas asociadas a la vida rural afectan de forma específica a los agricultores. Estas enfermedades se adquieren por inhalación de aerosoles infecciosos y rara vez se transmiten de persona a persona. Entre las enfermedades que afectan a los agricultores se incluyen el carbunco, la brucelosis, la fiebre Q, la ornitosis, la tuberculosis y la peste (Tabla 10.26). Entre los patógenos micóticos se incluyen los agentes causales de histoplasmosis, blastomicosis, coccidioidomycosis, paracoccidioidomycosis y criptococosis (Tabla 10.26). Salvo en el caso de las enfermedades por hantavirus, los procesos víricos no son una causa importante de enfermedad pulmonar de origen ocupacional en los agricultores.

Se cree que algunas de estas enfermedades son más comunes, pero su incidencia es difícil de determinar porque: 1) la mayoría de las infecciones son subclínicas, 2) la enfermedad clínica es leve o de difícil diagnóstico por la inespecificidad de sus síntomas, 3) los servicios médicos y diagnósticos rara vez están al alcance de la mayoría de los agricultores, 4) no hay un sistema organizado para informar sobre muchas de estas enfermedades y 5) muchas de éstas son enfermedades raras en la comunidad general y el personal médico no las diagnostica. Por ejemplo, aunque la nefritis epidémica debida al virus de Puumala, un hantavirus, rara vez se comunica en Europa occidental, las vigilancias serológicas realizadas en agricultores han demostrado una prevalencia de anticuerpos frente a hantavirus situada entre el 2 y el 7 %.

Las infecciones zoonóticas en los países desarrollados están disminuyendo debido a los enérgicos programas de control de enfermedades dirigidos a las poblaciones de animales. A pesar de estos controles, los agricultores y las personas que trabajan en campos relacionados con la agricultura (como veterinarios, envasadores de carne, trabajadores de las industrias avícolas y trabajadores de la lana o el cuero) permanecen en situación de riesgo de contraer muchas enfermedades.

Infección por Hantavirus

La *infección por hantavirus*, que causa fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR) o nefritis epidémica (NE), se ha descrito clínicamente en agricultores, personal militar y personal de laboratorio en zonas endémicas de Asia y Europa desde hace más de 50 años. La infección se produce por inhalación de aerosoles de orina, saliva y heces de roedores infectados. La enfermedad hemorrágica y la disminución de la función renal se desarrollan durante la mayoría de las enfermedades por hantavirus antes que la neumonía, aunque se han descrito casos de edema pulmonar por aumento de la permeabilidad vascular en la FHSR y la NE. Las profundas consecuencias pulmonares de las infecciones por hantavirus no se apreciaron plenamente hasta un reciente brote del síndrome pulmonar por Hantavirus (SPH) asociado a infección por un hantavirus recientemente aislado en el oeste de Estados Unidos (virus de Muerto Canyon, virus de Four Corners o virus Sin Nombre).

Los hantavirus son miembros de la familia *Bunyaviridae*, una familia de virus RNA. Cinco de ellos se han asociado a enfermedades humanas. La FHSR se ha asociado al virus de Hantaan en Asia oriental, al virus de Dobrava en los Balcanes y al virus de Seúl, que está extendido por todo el mundo. La NE se ha asociado al virus de Puumala en Europa occidental. El SPH se ha asociado a un hantavirus recientemente aislado en el oeste de Estados Unidos. De 1951 a 1983, se comunicaron 12.000 casos de FHSR en la República de Corea. Se informa de que la

Tabla 10.26 • Enfermedades infecciosas de origen ocupacional contraídas por microaspiración o inhalación de partículas infecciosas.

Enfermedad (patógeno)	Reservorio	Poblaciones en riesgo
Bacterias, chlamydia, mycoplasma y rickettsia		
Brucelosis (<i>Brucella spp.</i>)	Ganado (vacas, cabras, cerdos)	Veterinarios, agricultores, personal de laboratorio, trabajadores de mataderos
Carbunco por inhalación (<i>Bacillus anthracis</i>)	Productos animales (lanas, pieles)	Agricultores, curtidores, trabajadores de mataderos, trabajadores de la industria textil, personal de laboratorio
Peste neumónica (<i>Yersinia pestis</i>)	Roedores salvajes	Veterinarios, cazadores/tramperos, personal de laboratorio
Tosferina (<i>Bordetella pertussis</i>)	Ser humano	Trabajadores de residencias, personal sanitario
Enfermedad del legionario (<i>Legionella spp.</i>)	Fuentes de agua contaminada (p.ej., torres de refrigeración, condensadores evaporadores)	Personal sanitario, personal de laboratorio, personal de laboratorio industrial, excavadores de pozos de agua
Melioidosis (<i>Pseudomonas pseudomallei</i>)	Suelo, agua estancada, campos de arroz	Personal militar, agricultores
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Ser humano	Personal sanitario, agricultores, mineros subterráneos
<i>Neisseria meningitidis</i>	Ser humano	Personal sanitario, personal de laboratorio, personal militar
Pasteurelosis (<i>Pasteurella multocida</i>)	Diversos animales domésticos (gatos, perros) y salvajes	Agricultores, veterinarios
Tularemia respiratoria (<i>Francisella tularensis</i>)	Roedores salvajes y conejos	Trabajadores manuales, personal militar, personal de laboratorio, cazadores/tramperos, agricultores
Ornitosis (<i>Chlamydia psittaci</i>)	Pájaros	Trabajadores de tiendas de animales, avicultores, veterinarios, personal de laboratorio
Neumonía TWAR (<i>Chlamydia pneumoniae</i>)	Ser humano	Personal sanitario, personal militar
Fiebre Q (<i>Coxiella burnetii</i>)	Animales domesticados (vacas, ovejas, cabras)	Personal de laboratorio, trabajadores de la industria textil, trabajadores de mataderos, trabajadores con vacas lecheras, veterinarios
Neumonía atípica (<i>Mycoplasma pneumoniae</i>)	Ser humano	Personal militar, personal sanitario, trabajadores de instituciones
Hongos/Micobacterias		
Histoplasmosis (<i>Histoplasma capsulatum</i>)	Suelo; excremento de pájaros o murciélagos (endémica en el este de Norteamérica)	Agricultores, personal de laboratorio, trabajadores manuales
Coccidioidomicosis (<i>Coccidioides immitis</i>)	Suelo (endémica en el oeste de Norteamérica)	Personal militar, agricultores, trabajadores manuales, trabajadores de la industria textil, personal de laboratorio
Blastomicosis (<i>Blastomyces dermatitidis</i>)	Suelo (endémica en el este de Norteamérica)	Personal de laboratorio, agricultores, trabajadores manuales, trabajadores forestales
Paracoccidioidomicosis (<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>)	Suelo (endémica en Venezuela, Colombia, Brasil)	Agricultores
Esporotricosis (<i>Sporothrix schenckii</i>)	Desechos de plantas, corteza de árboles y plantas de jardín	Jardineros, floristas, mineros
Tuberculosis (<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>M. Bovis</i> , <i>M. africanum</i>)	Ser humano y primates, ganado vacuno	Mineros de rocas duras, trabajadores de la fundición, personal sanitario y de laboratorio, trabajadores de mataderos, veterinarios, personal militar, taberneros
Micobacteriosis diferentes a la tuberculosis (<i>Mycobacterium spp.</i>)	Suelo	Trabajadores expuestos al sílice, incluidos los trabajadores en la limpieza con chorro de arena
Virus		
Hantavirus	Roedores	Agricultores, pastores, desratizadores
Sarampión	Ser humano	Personal sanitario y de laboratorio
Rubéola	Ser humano	Personal sanitario y de laboratorio
Gripe	Ser humano	Personal sanitario y de laboratorio
Varicela zóster	Ser humano	Personal sanitario y de laboratorio, personal militar
Virus respiratorio sincitial	Ser humano	Personal sanitario y de laboratorio
Adenovirus	Ser humano	Personal sanitario y de laboratorio, personal militar
Virus parainfluenza	Ser humano	Personal sanitario y de laboratorio
Virus de la coriomeningitis linfocítica (arenavirus)	Roedores	Personal de laboratorio, veterinarios
Fiebre de Lassa (arenavirus)	Roedores	Personal sanitario
Virus Marburgo y Ebola (filovirus)	Ser humano y primates no humanos, posiblemente murciélagos	Personal de laboratorio, veterinarios, personal sanitario, trabajadores en fábricas de algodón

incidencia de esta enfermedad en China está aumentando, con epidemias en centros rurales y urbanos, y en 1980 se atribuyeron a la FHRS 30.500 casos con 2.000 muertes.

Presentación clínica

En el caso de los virus que causan la FHRS o la NE, la infección generalmente provoca un desarrollo asintomático de anticuerpos frente a hantavirus. Las personas que enferman no presentan en la primera fase signos ni síntomas específicos y la infección por hantavirus sólo se puede diagnosticar mediante pruebas serológicas. Lo normal es que se produzca una lenta recuperación, pero algunas personas desarrollan FHRS o NE con proteinuria, hematuria microscópica, hiperazoemia y oliguria. Las personas que padecen FHRS también desarrollan hemorragias profundas debidas a coagulación intravascular diseminada, aumento de la permeabilidad vascular y shock. La mortalidad en los casos de síndrome de FHRS completo oscila entre el 5 y el 20 %.

El SPH se caracteriza por infiltrados pulmonares intersticiales difusos y por la brusca aparición de dificultad respiratoria aguda y shock. Se puede producir una leucocitosis marcada como consecuencia del aumento de citocinas que caracteriza a las enfermedades por hantavirus. En el SPH, la mortalidad puede ser superior al 50 %. La incidencia de la infección asintomática o del SPH no reconocido no se ha investigado en profundidad.

Pruebas diagnósticas

El diagnóstico se realiza demostrando la presencia de inmunoglobulina M o de un título creciente de inmunoglobulina G mediante inmunofluorescencia indirecta de alta especificidad y sensibilidad y análisis de neutralización de anticuerpos. Otros métodos diagnósticos son la reacción en cadena de la polimerasa para ácido ribonucleico vírico y técnicas inmunohistoquímicas para antígenos víricos.

Epidemiología

La infección se produce por inhalación de aerosoles de orina, saliva y heces de roedores infectados. Los roedores infectados no tienen ninguna enfermedad aparente. La transmisión se puede producir por inoculación percutánea de orina, saliva o heces de roedores infectados, pero no hay pruebas de que se transmita de persona a persona.

Los estudios seroepidemiológicos en seres humanos y roedores han demostrado que los hantavirus son endémicos y están distribuidos en todo el mundo en entornos rurales y urbanos. En entornos rurales endémicos, la interacción entre seres humanos y roedores aumenta cuando estos últimos invaden cíclicamente los hogares o aumenta la actividad humana en áreas con elevada densidad de roedores. Las personas que trabajan en ambientes rurales corren mayor riesgo de infección. En estudios de poblaciones rurales asintomáticas de Italia, entre el 4 y el 7 % de los trabajadores forestales, guardabosques, granjeros y cazadores tenían anticuerpos frente a hantavirus, en comparación con el 0,7 % de los soldados. En los agricultores asintomáticos de Irlanda y Checoslovaquia, la presencia de anticuerpos de hantavirus se situaba entre el 1 y el 2 % y entre el 20 y el 30 %, respectivamente. La siembra, la cosecha, la trilla, el pastoreo y la silvicultura son factores de riesgo para las infecciones por virus. En el oeste de Estados Unidos se están realizando vigilancias serológicas para determinar el riesgo ocupacional de infección por hantavirus, aunque en un estudio realizado en personal de asistencia sanitaria (PAS) al cuidado de pacientes de SPH, no se detectó ninguna infección. De los datos procedentes de las primeras 68 personas con SPH, parece deducirse que las actividades agrícolas en entornos con roedores infectados son factores de riesgo para la infección. La mayoría de los pacientes se dedicaba al arado a mano, a la limpieza de zonas de almacenaje de

alimentos, a la siembra, a la limpieza de cobertizos de animales y al pastoreo. El portador más importante del SPH es el ratón ciervo *Peromyscus maniculatus*.

Otras profesiones afectadas

En entornos urbanos, el portador del virus de Seúl entre los roedores es la rata común. Los trabajadores urbanos, como son los trabajadores portuarios, de los silos, de los zoológicos y de los servicios de desratización, corren el riesgo de contraer una infección por hantavirus. Los laboratorios de investigación que utilizan roedores para investigaciones no relacionadas con este virus han sido en ocasiones focos insospechados de infecciones por hantavirus entre el personal de laboratorio. Otras profesiones, como el personal militar y los biólogos de campo, también corren el riesgo de contraer infección por hantavirus.

Tratamiento

La ribavirina ha demostrado actividad *in vitro* frente a varios hantavirus y eficacia clínica contra la infección por el virus de Hantaan, y se ha utilizado para tratar a personas con SPH.

Controles de salud pública

No se dispone de vacuna, aunque se están realizando continuos esfuerzos para desarrollar vacunas de virus vivos o muertos. La reducción al mínimo del contacto humano con roedores y la reducción de las poblaciones de roedores en los entornos humanos disminuyen el riesgo de contraer la enfermedad. En laboratorios de investigación de hantavirus, las instalaciones de seguridad biológica de alto nivel limitan el riesgo de que se propaguen virus en cultivos celulares o al manipular materiales con concentraciones elevadas de virus. En otros laboratorios de investigación que usan roedores, se puede plantear la vigilancia serológica periódica para prevenir la infección de las colonias de roedores por hantavirus.

Coriomeningitis linfocítica (CML)

La CML, al igual que las infecciones por hantavirus, es, en su entorno natural, una infección de roedores silvestres que en ocasiones se contagia al hombre. El virus de la CML es un arenavirus, pero la transmisión se produce generalmente por aerosolización. Entre los huéspedes naturales se incluyen los ratones silvestres, aunque está bien demostrada la infección persistente de hámsters sirios domésticos. Por tanto, la infección es posible en la mayoría de las profesiones relacionadas con la aereosolización de orina de roedores. El brote profesional más reciente de esta enfermedad del que existe documentación se produjo entre el personal de un laboratorio expuesto a ratones sin pelo con déficit de células T persistentemente infectados como resultado de la inoculación de líneas de células tumorales contaminadas.

Presentación clínica

La mayoría de los casos de CML son asintomáticos o están asociados a enfermedades seudogripales inespecíficas y, por tanto, no se diagnostican. Aunque las vías respiratorias son el lugar de entrada, los síntomas respiratorios suelen ser inespecíficos y auto-limitados. En un pequeño porcentaje de los pacientes se desarrolla meningitis o meningoencefalitis, que puede conducir a un diagnóstico específico.

Pruebas diagnósticas

El diagnóstico se realiza generalmente mediante la demostración serológica de un título creciente frente al virus en presencia de los signos clínicos apropiados. También se recurre en ocasiones al aislamiento del virus y a la inmunofluorescencia tisular.

Epidemiología

Aproximadamente el 20 % de los ratones silvestres está infectado por este virus. La transmisión transplacentaria del virus en roedores susceptibles conduce a tolerancia de células T y a ratones (o hamsters) con infección congénita que persisten infectados durante toda su vida. Del mismo modo, los ratones con déficit de células T, como los ratones sin pelo, pueden quedar persistentemente infectados por el virus. Los seres humanos se infectan por transmisión de aerosoles. Además, las líneas celulares de roedores pueden contaminarse por el virus y propagarlo. Por lo general, los seres humanos se infectan por aerosoles, aunque puede haber transmisión directa o a través de insectos vectores.

Otras profesiones afectadas

Cualquier profesión expuesta a polvos contaminados por excrementos de roedores silvestres corre el riesgo de contraer CML. Los cuidadores de animales en instalaciones de laboratorio, los trabajadores de las tiendas de animales y el personal de laboratorio que trabaja con líneas celulares de roedores pueden infectarse.

Tratamiento

Generalmente, la infección de CML es autolimitada. En los casos graves puede ser necesario un tratamiento de soporte.

Controles de salud pública

No se dispone de vacuna. La vigilancia de ratones, hamsters y líneas celulares para investigación ha limitado la mayoría de las infecciones adquiridas en los laboratorios. En el caso de los ratones con déficit de células T, las pruebas serológicas requieren el uso de ratones centinela inmunocompetentes. Está indicado el uso de medidas rutinarias de seguridad de laboratorio como guantes, protección ocular y batas de laboratorio. La reducción del número de roedores silvestres en el medio ambiente del ser humano es importante para controlar la CML, los hantavirus y la peste.

Clamidiiasis respiratoria

La clamidiiasis respiratoria debida a *Chlamydia psittaci* es la causa más frecuente de NOO asociada a la matanza de animales (pollos) y a las industrias cárnicas. La clamidiiasis y otras enfermedades se asocian con frecuencia a la exposición a animales enfermos, a veces la única pista que señala el origen y el tipo de infección. La manipulación de animales infectados crea aerosoles que infectan a personas ajenas a las industrias cárnicas, y el hecho de trabajar cerca de plantas de preparación de carne puede dar una pista sobre el tipo de infección. La clamidiiasis respiratoria puede estar asociada a una exposición a loros (psitacosis) o a aves que no pertenezcan a la familia de las psitácidas (ornitosis). Las fuentes de *Chlamydia psittaci* no relacionadas con las aves no suelen considerarse orígenes posibles de zoonosis, aunque se ha informado de abortos espontáneos y conjuntivitis en seres humanos expuestos a cepas de ovejas y cabras. La neumonía debida a *C. pneumoniae* es una causa común recientemente descrita de neumonía adquirida en la comunidad distinta de las infecciones por *C. psittaci*. Dado su reciente descubrimiento, el papel de *C. pneumoniae* en las NOO no se ha investigado en profundidad y no se abordará más en este artículo.

Presentación clínica

La ornitosis oscila entre una leve enfermedad seudogripal y una neumonía grave con encefalitis que, en los tiempos en los que no existían los antibióticos, tenía una tasa de mortalidad por casos (TMC) superior al 20 %. La fiebre prodrómica, los escalofríos, las mialgias, las cefaleas y la tos no productiva pueden preceder hasta tres semanas antes de que se diagnostique la neumonía. Son

frecuentes las alteraciones neurológicas, hepáticas y renales. Los hallazgos radiológicos incluyen condensación del lóbulo inferior con adenopatías hiliares. La sospecha clínica después de determinar una exposición a aves, ya sea relacionada con el trabajo o de otro tipo, es crucial para el diagnóstico porque no hay hallazgos patognomónicos.

Pruebas diagnósticas

Por lo general, la ornitosis provoca un título elevado de anticuerpos de fijación del complemento (FC), aunque un tratamiento precoz con tetraciclinas puede suprimir la formación de anticuerpos. Para establecer el diagnóstico se puede usar un título sérico agudo único $\geq 1:16$ de dilución de anticuerpos FC con una presentación clínica compatible o un aumento de cuatro veces en el título de anticuerpos FC. Las muestras séricas inadecuadamente emparejadas y el elevado nivel basal de anticuerpos frente a *Chlamydia* en los grupos de riesgo reducen la utilidad de los análisis de anticuerpos para diagnosticar la mayoría de las enfermedades por clamidias.

Epidemiología

C. psittaci se encuentra en prácticamente todas las especies de aves y es frecuente en los mamíferos. La infección está provocada generalmente por transmisión zoonótica, aunque se ha informado de transmisión persona a persona. La infección asintomática es frecuente y hasta un 11 % de los agricultores sin historia de enfermedades presenta anticuerpos frente a *C. psittaci*. Sigue habiendo brotes intermitentes, pero la pandemia más reciente asociada al comercio de aves exóticas ocurrió en 1930. En Estados Unidos se comunican anualmente entre 70 y 100 casos de ornitosis, casi un tercio de ellas de origen ocupacional. La mayoría de las infecciones de origen ocupacional ocurre en trabajadores de pajarerías o de industrias avícolas y se relacionan con la aerosolización de tejidos o heces de aves. En países donde es frecuente tener aves como mascotas y las cuarentenas de importación no se cumplen debidamente, los brotes son más frecuentes, pero la ocupación es un factor de riesgo menor.

Otras ocupaciones afectadas

Esta enfermedad aparece con mayor frecuencia en los trabajadores de las industrias avícolas, pero también corren riesgo las personas que trabajan en la distribución de aves exóticas y en instalaciones de cuarentena para aves, criaderos de aves y clínicas veterinarias.

Tratamiento

La administración de tetraciclina o eritromicina durante 10 ó 14 días debería ser un tratamiento adecuado, pero es frecuente la recidiva clínica cuando la duración del tratamiento es insuficiente.

Controles de salud pública

En Estados Unidos, las aves exóticas son sometidas a cuarentena para profilaxis con tetraciclinas. En otros países en los que existe comercio de aves exóticas se usan métodos parecidos. No se ha desarrollado una vacuna para la ornitosis. Se han puesto en marcha programas destinados a aumentar la ventilación, a fin de diluir la concentración de aerosoles, reducir la aerosolización o inhalación de partículas infecciosas o tratar a las aves enfermas en las plantas comerciales de preparación de carne, pero no se ha demostrado su eficacia.

Brucelosis

Anualmente se producen unos 500.000 casos de brucelosis en todo el mundo, causados por varias especies de *Brucella*. La patogenicidad de las infecciones por *Brucella* depende de las especies

que causen la infección, las cuales suelen tener distintos huéspedes reservorio. Los reservorios de *Brucella abortus*, *B. suis*, *B. melitensis*, *B. ovis*, *B. canis*, y *B. neotomae* suelen ser vacas, cerdos, cabras, ovejas, perros y ratas, respectivamente.

La brucelosis puede producirse por infección a través de distintas rutas, incluida la aerosolización. Sin embargo, casi todos los casos de esta enfermedad se producen por ingestión de productos lácteos de cabra no pasteurizados. La enfermedad sistémica resultante está causada por *B. melitensis*, pero no se asocia a profesiones concretas. Un 1 % de los casos desarrolla neumonía, aunque la tos es un hallazgo frecuente.

En los países desarrollados, la brucelosis profesional está causada generalmente por *Brucella abortus* y se produce por ingestión o inhalación de aerosoles infecciosos asociados a las placentas de los cerdos y las vacas. La infección subclínica es frecuente; hasta un 1 % de los agricultores presenta anticuerpos frente a *B. abortus*. La enfermedad se desarrolla en cerca del 10 % de las personas infectadas. A diferencia de la enfermedad debida a *B. melitensis*, la enfermedad asociada a *B. abortus* es normalmente de origen ocupacional y de menor gravedad. Las personas que padecen brucelosis aguda presentan fiebre alta diaria, artralgias y hepatoesplenomegalia. En la neumonía primaria por *Brucella*, la condensación neumónica es muy poco frecuente y entre los hallazgos pulmonares se pueden incluir roncus o sibilancias, adenopatía hiliar, infiltrados peribronquiales, nódulos parenquimatosos o un patrón miliar. Se puede efectuar el aislamiento en la médula ósea en el 90 % de los casos agudos y en la sangre entre el 50 y el 80 % de los casos. Se puede establecer un diagnóstico serológico con diversos análisis de anticuerpos. Se deben usar tetraciclinas durante cuatro a seis semanas y se puede añadir rifampicina para obtener un efecto sinérgico. Los criadores de vacas, cabras, ovejas y cerdos, los trabajadores de las industrias lecheras y de los mataderos, los veterinarios y los carniceros son los principales grupos de riesgo. Las pruebas de *Brucella* y los programas de erradicación han reducido en gran medida el número de animales infectados y han identificado los rebaños que ofrecen mayor riesgo de transmisión de la enfermedad. Cuando se trabaja con animales infectados por *Brucella*, su evitación o la utilización de medios de protección personal, especialmente después de un aborto o un parto, son los únicos métodos eficaces para controlar la enfermedad.

Carbunco por inhalación

El carbunco por inhalación se produce en todo el mundo, pero es menos común que el carbunco cutáneo. El carbunco es una enfermedad sistémica en muchos animales y normalmente se transmite a los seres humanos por infección percutánea al trabajar con carne contaminada o al ingerirla. El carbunco por inhalación se produce por inhalación de esporas de *Bacillus anthracis* procedentes de los huesos, el pelo o el cuero de ovejas, cabras o vacas ("enfermedad de los cardadores de lana") o en raras ocasiones al trabajar con carne infectada. Las esporas son fagocitadas por los macrófagos alveolares y transportadas a los ganglios linfáticos mediastínicos, donde germinan. Esto produce una mediastinitis hemorrágica, pero rara vez se presenta como neumonía primaria. Esta enfermedad se caracteriza por ensanchamiento del mediastino, edema pulmonar, derrames pleurales, esplenomegalia y una evolución rápida hasta la insuficiencia respiratoria. La tasa de mortalidad por casos es del 50 % o superior, a pesar de los antibióticos y del soporte ventilatorio. Son frecuentes los hemocultivos positivos, pero se pueden emplear pruebas serológicas de análisis por inmunoensayo (inmunoblot). Las personas enfermas reciben tratamiento con dosis elevadas de penicilina, o bien ciprofloxacino por vía intravenosa como alternativa en caso de alergia a la penicilina. Los criadores de animales, veterinarios, personal de asistencia veterinaria,

trabajadores de la lana y el cuero y trabajadores de los mataderos corren un alto riesgo. En las zonas endémicas, se pueden realizar vacunaciones anuales de los animales, así como de los seres humanos con elevado riesgo de contraer la enfermedad. Entre las medidas de control específicas contra el carbunco por inhalación se incluyen la descontaminación con formaldehídos, la esterilización al vapor o la irradiación de lanas y cueros; la prohibición de importar cuero procedente de zonas endémicas y la protección personal respiratoria para los trabajadores.

Peste neumónica

La peste, causada por *Yersinia pestis*, es principalmente una enfermedad endozoótica de los roedores silvestres transmitida por pulgas. Por lo general, los seres humanos se infectan al ser picados por una pulga infectada y con frecuencia desarrollan septicemia. En Estados Unidos, de 1970 a 1988, alrededor del 10 % de las personas con septicemia desarrolló neumonía secundaria por diseminación hematogena. Los animales y los seres humanos que padecen peste neumónica producen aerosoles infecciosos. En los seres humanos, se puede producir una neumonía primaria por inhalación de un aerosol infeccioso creado en torno a los animales agonizantes a consecuencia de una neumonía secundaria. Pese a las amplias posibilidades de diseminación neumónica, la transmisión de persona a persona es muy poco frecuente y no se ha producido en Estados Unidos desde hace casi 50 años. Los controles de la enfermedad incluyen el aislamiento de las personas enfermas de peste neumónica y el uso de protección personal respiratoria por parte del PAS. La transmisión de aerosoles al personal hospitalario es posible, y se debe plantear el tratamiento profiláctico con tetraciclina para cualquier persona que esté en contacto con seres humanos o animales con peste neumónica. Una serie de profesiones corren riesgo por transmisión de aerosoles, incluido el personal de laboratorios biomédicos y de hospitales y, en zonas endémicas, también una serie de profesiones rurales, como veterinarios, trabajadores de los servicios de desratización, cazadores o tramperos, expertos en mamíferos, biólogos especializados en fauna salvaje y agricultores. Se recomienda una vacuna de virus muertos para las personas que ejercen profesiones de alto riesgo.

Fiebre Q

Causada por inhalación de *Coxiella burnetii*, la fiebre Q es una enfermedad sistémica que provoca una neumonía atípica en el 10 al 60 % de las personas infectadas. Son muchos los aislados diferentes de *C. burnetii* que provocan la enfermedad, y existe cierta polémica en torno a las teorías sobre la virulencia dependiente de plásmidos. *C. burnetii* infecta a muchos animales domésticos (por ejemplo, ovejas, vacas, cabras, gatos) en todo el mundo; adopta forma de aerosol a partir de la orina, las heces, la leche, la placenta o los tejidos del útero; forma una endospora muy resistente que continúa siendo infecciosa durante años; y es extremadamente infecciosa.

Presentación clínica

Al cabo de un período de incubación de 4 a 40 días, la fiebre Q aguda provoca una enfermedad seudogripal que progresa hasta convertirse en una neumonía atípica similar a la causada por *Mycoplasma*. La enfermedad aguda dura unas dos semanas, pero puede persistir hasta nueve semanas. La enfermedad crónica, caracterizada principalmente por endocarditis y hepatitis, puede desarrollarse hasta 20 años después de la enfermedad aguda.

Pruebas diagnósticas

El aislamiento primario de *C. burnetii* rara vez se realiza, ya que requiere un alto nivel de confinamiento para seguridad biológica. El diagnóstico se establece serológicamente demostrando un título

de anticuerpos de FC igual o superior a 1:8 en un entorno clínico adecuado, o bien un aumento de cuatro veces en el título de FC.

Otras profesiones afectadas

Los agricultores (especialmente los trabajadores de las industrias lecheras y de la lana), el personal de laboratorio de los hospitales y el personal de investigaciones biomédicas corren riesgo de infectarse.

Tratamiento

No existe una vacuna eficaz contra *C. burnetii*. Para tratar la enfermedad aguda se recurre a un ciclo de dos semanas con tetraciclina o ciprofloxacino.

Controles de salud pública

A causa de su amplia distribución geográfica, la gran cantidad de animales portadores y su resistencia a la inactivación, la protección personal respiratoria y los controles técnicos de los aerosoles infecciosos son las únicas medidas preventivas eficaces. Sin embargo, estos métodos de control son difíciles de poner en práctica en muchos entornos agrícolas (por ejemplo, en el pastoreo de ovejas y vacas). Se puede facilitar el diagnóstico precoz de la fiebre Q por parte del personal de asistencia sanitaria mediante la educación de los trabajadores que corren un alto riesgo de contraer esta rara enfermedad. Es posible la transmisión al personal hospitalario y el aislamiento puede limitar la propagación de la neumonía por fiebre Q en los hospitales.

NOO bacterianas diversas en los agricultores

Pseudomonas pseudomallei es un microorganismo asociado al suelo y a los roedores, que se encuentra principalmente en el sureste de Asia y que causa melioidosis. Esta enfermedad está asociada a la exposición al suelo y tiene un período de latencia que puede ser largo. En Estados Unidos, las víctimas principales de la melioidosis han sido el personal militar durante la guerra de Vietnam y después de ésta. La forma pulmonar de la melioidosis se caracteriza por una neumonía multifocal, nodular, supurada o granulomatosa.

Francisella tularensis, el agente etiológico de la tularemia, es una zoonosis asociada a los roedores y lagomorfos silvestres. Es una posible enfermedad ocupacional de los biólogos especializados en fauna salvaje, los expertos en mamíferos, los trabajadores de los servicios de desratización, los cazadores, los tramperos y los veterinarios. La tularemia puede producirse por inhalación, inoculación directa, contacto cutáneo o ingestión, o ser transmitida por vectores. La enfermedad pulmonar se produce ya sea por exposición a una inhalación directa o por diseminación hematogena de una enfermedad septicémica. Las lesiones pulmonares de la tularemia son agudas, multifocales, supuradas y necrotizantes.

Histoplasmosis

La histoplasmosis está causada por *Histoplasma capsulatum*, un moho libre del suelo asociado a las heces de aves o murciélagos. La histoplasmosis es la causa más importante de NOO micóticas en los agricultores. Las diversas neumonías micóticas de los agricultores se describen en la siguiente sección.

Presentación clínica

Después de la exposición, las tasas de incidencia y la gravedad de la histoplasmosis varían en función del inóculo infeccioso y de los niveles de anticuerpos del huésped desarrollados tras una infección anterior. Después de una exposición fuerte, desarrolla una enfermedad respiratoria autolimitada hasta el 50 % de las personas, mientras que las demás continúan asintomáticas. El síndrome sintomático menos grave incluye síntomas

“seudogripales”, tos no productiva y dolor torácico. La exploración física puede revelar eritema nudoso o eritema multiforme. La radiografía de tórax revela infiltrados irregulares y segmentarios, pero ningún hallazgo radiológico permite diferenciar específicamente la histoplasmosis de otras infecciones pulmonares. La adenopatía hiliar o mediastínica es frecuente en todas las fases de histoplasmosis primaria.

La histoplasmosis neumónica primaria progresiva se caracteriza por profundas molestias sistémicas, tos productiva de esputos purulentos y hemoptisis. Los cambios radiográficos progresivos incluyen nódulos múltiples, condensación lobular y densos infiltrados intersticiales multilobulares. Un mayor grado de exposición aumenta la intensidad del cuadro y provoca una grave enfermedad respiratoria, el síndrome del distrés respiratoria del adulto (SDRA), o atelectasias debidas a obstrucción por las adenopatías mediastínicas.

Alrededor del 20 % de las personas enfermas desarrolla otros síndromes de histoplasmosis, que son idiosincráticos y no se deben a una mayor exposición o al progreso de la enfermedad primaria. Entre ellos se incluyen: artritis-eritema nudoso, pericarditis e histoplasmosis pulmonar crónica (infiltrados pulmonares apicales fibróticos con cavitación). En un pequeño porcentaje de pacientes, especialmente en los inmunodeprimidos, se desarrolla histoplasmosis diseminada.

Pruebas diagnósticas

El diagnóstico definitivo se establece aislando o demostrando histopatológicamente el microorganismo en una muestra clínica adecuada. Por desgracia, el microorganismo está presente en bajas concentraciones y la sensibilidad de estos métodos es baja. Con frecuencia se establecen diagnósticos de presunción basándose en la situación geográfica, los antecedentes de exposiciones y los hallazgos radiográficos en los pulmones o las calcificaciones del bazo.

Epidemiología

H. capsulatum se encuentra por todo el mundo asociado a condiciones concretas del suelo, pero se informa de la existencia de la enfermedad principalmente en los valles de los ríos Ohio y Mississippi en Estados Unidos. Se encuentran elevadas concentraciones de esporas en perchas para aves, edificios viejos, gallineros, cuevas o patios de colegio; se alteran por la actividad laboral.

La concentración de microconidias es mayor en las zonas derruidas y cerradas (por ejemplo, demolición de edificios) y provoca mayores niveles de inóculo para las personas que trabajan allí que en la mayoría de los lugares al aire libre. En zonas endémicas, las personas que limpian perchas de aves, realizan la demolición de edificios antiguos o llevan a cabo excavaciones para la construcción de carreteras o edificios corren mayor riesgo que el resto de la población. En Estados Unidos, cada año son hospitalizadas entre 15.000 y 20.000 personas por histoplasmosis y, de ellas, muere aproximadamente el 3 %.

Otras profesiones afectadas

Atribuir un riesgo ocupacional de infección por *Histoplasma* es difícil porque el microorganismo vive libremente en el suelo y la concentración de esporas en forma de aerosol aumenta con el viento y en condiciones en que se forman grandes cantidades de polvo. La infección se debe principalmente a la situación geográfica. En las zonas endémicas, las personas del campo, independientemente de su profesión, tienen una prevalencia de pruebas cutáneas positivas frente a antígenos de *H. capsulatum* que oscila entre el 60 y el 80 %. La enfermedad declarada se produce por un gran inóculo infeccioso y generalmente se limita a los trabajadores que participan en el levantamiento del suelo o la destrucción de edificios contaminados.

Tratamiento

El tratamiento antifúngico de la histoplasmosis y otras infecciones micóticas de origen ocupacional no está indicado para la enfermedad pulmonar aguda autolimitada. La terapia con anfotericina B (con una dosis total de 30 a 35 mg/kg) o ketoconazol (400 mg/día durante seis meses) o regímenes de tratamiento con ambos agentes están indicados para la histoplasmosis diseminada, la histoplasmosis pulmonar crónica, la histoplasmosis pulmonar aguda con SDRA o el granuloma mediastínico con obstrucción sintomática, y pueden ser útiles para la enfermedad primaria prolongada y moderadamente grave. El tratamiento ofrece una tasa de respuesta que oscila entre el 80 y el 100 %, pero las recidivas son frecuentes y pueden llegar al 20 % con anfotericina B y al 50 % con ketoconazol. No se ha determinado la eficacia de medicamentos azólicos más recientes (por ejemplo, itraconazol y fluconazol) para las infecciones micóticas profesionales.

Controles de salud pública

No se ha desarrollado una vacuna eficaz. Se puede reducir la infección mediante descontaminación química con formaldehído al 3 %, mojando previamente el suelo o las superficies contaminadas para reducir la aerosolización y adoptando protección personal respiratoria para reducir la inhalación de esporas en forma de aerosol, pero la eficacia de estos métodos no está demostrada.

Neumonías micóticas diversas

Entre las diversas neumonías micóticas de los agricultores se incluyen la aspergilosis, la blastomicosis, la criptococosis, la coccidioidomicosis y la paracoccidioidomicosis (Tabla 10.26). Estas enfermedades están causadas por *Aspergillus spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis* y *Paracoccidioides brasiliensis*, respectivamente. Aunque estos hongos tienen una amplia distribución geográfica, por lo general la enfermedad se comunica en zonas endémicas. En comparación con las causas víricas y bacterianas de la neumonía, estos trastornos son muy poco frecuentes y a menudo insospechados en principio. Los trastornos de las células T aumentan la propensión a la histoplasmosis, la blastomicosis, la criptococosis, la coccidioidomicosis y la paracoccidioidomicosis. Sin embargo, una gran exposición inicial puede provocar la enfermedad en el trabajador inmunocompetente. Las infecciones por *Aspergillus* y hongos relacionados suelen producirse en pacientes neutropénicos. La aspergilosis es casi siempre una NOO que afecta a los pacientes inmunodeprimidos y se tratará en la sección dedicada a las infecciones en los sujetos inmunodeprimidos.

Cr. neoformans, al igual que *H. capsulatum*, es un habitante común del suelo contaminado por heces de aves y la exposición ocupacional a éstos u otros polvos contaminados por *Cr. neoformans* puede provocar la enfermedad. La blastomicosis ocupacional se asocia a profesiones al aire libre, especialmente en el este y el centro de Estados Unidos. La coccidioidomicosis se produce por exposición a polvos contaminados en zonas endémicas del suroeste de Estados Unidos (de ahí el sinónimo de fiebre del valle de San Joaquín). La exposición ocupacional a suelos contaminados en Sudamérica y América Central se asocia con frecuencia a la paracoccidioidomicosis. Dado que en el caso de esta última el período de latencia puede ser largo, es posible que esta exposición se produzca mucho tiempo antes de que aparezcan los síntomas.

Presentación clínica

La presentación clínica de la coccidioidomicosis, la blastomicosis o la paracoccidioidomicosis es parecida a la de la histoplasmosis. La exposición a aerosoles de estos hongos puede producir NOO si el inóculo inicial es lo bastante elevado. Sin embargo, factores

del huésped, como una exposición anterior, limitan la enfermedad en la mayoría de los individuos. En la coccidioidomicosis, los signos pulmonares y sistémicos de la enfermedad son evidentes en un pequeño porcentaje de las personas infectadas; la enfermedad progresiva con diseminación a múltiples órganos es muy poco frecuente si no hay inmunosupresión. Aunque el origen de la enfermedad es generalmente el pulmón, la blastomicosis puede presentarse como enfermedad pulmonar, cutánea o sistémica. La presentación clínica más común de la blastomicosis es una tos crónica con neumonía indistinguible de la tuberculosis. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con blastomicosis clínicamente evidente sufrirá lesiones extrapulmonares que afectarán a la piel, los huesos o el aparato genitourinario. La paracoccidioidomicosis es una enfermedad de México, América Central y Sudamérica, que se produce casi siempre como reactivación de una infección anterior tras un período de latencia largo pero variable. La enfermedad puede estar asociada al envejecimiento de los individuos infectados y la reactivación puede estar provocada por inmunosupresión. La presentación pulmonar es parecida a la de otras neumonías micóticas, pero en la paracoccidioidomicosis es frecuente la enfermedad extrapulmonar, que afecta especialmente a las mucosas.

El pulmón es el lugar habitual de la infección primaria por *Cryptococcus neoformans*. Al igual que en el caso de los hongos arriba descritos, las infecciones pulmonares pueden ser asintomáticas, autolimitadas o progresivas. Sin embargo, puede producirse la diseminación del microorganismo, en especial a las meninges y el cerebro, sin que haya una enfermedad respiratoria sintomática. La meningoencefalitis criptocócica sin signos de criptococosis pulmonar, aunque poco frecuente, es la manifestación clínica más común de la infección por *Cr. neoformans*.

Pruebas diagnósticas

La demostración directa de la forma tisular del microorganismo permite establecer un diagnóstico definitivo en biopsias y preparados citológicos. La inmunofluorescencia puede ser un método útil de confirmación si los detalles morfológicos resultan insuficientes para determinar el agente etiológico. También se puede realizar un cultivo a partir de lesiones sospechosas. Una prueba positiva de aglutininas criptocócicas al látex en el líquido cefalorraquídeo es compatible con meningoencefalitis criptocócica. Sin embargo, es posible que la demostración de los microorganismos no baste para diagnosticar la enfermedad. Por ejemplo, se puede producir un crecimiento saprofito de *Cr. neoformans* en las vías aéreas.

Otras profesiones afectadas

El personal de laboratorio que trabaja en el aislamiento de estos hongos corre el riesgo de quedar infectado.

Tratamiento

El tratamiento antifúngico es similar al utilizado para la histoplasmosis.

Controles de salud pública

Los controles técnicos están indicados para reducir el riesgo del personal de laboratorio. La protección respiratoria al trabajar con suelos fuertemente contaminados por heces de aves reducirán la exposición a *Cr. neoformans*.

Infecciones de origen ocupacional en el personal sanitario y de laboratorio

La inhalación de aerosoles infecciosos es la causa más común de infección en el personal hospitalario y se han atribuido muchas neumonías víricas y bacterianas a una transmisión relacionada con el trabajo (Tabla 10.26). La mayoría de las infecciones son

víricas y autolimitadas. Sin embargo, se ha informado de brotes potencialmente graves de tuberculosis, sarampión, tos ferina y neumonía neumocócica entre el personal hospitalario. Al final de esta sección se abordarán las infecciones en trabajadores inmunocomprometidos.

El personal de los laboratorios de diagnóstico corre el riesgo de contraer infecciones de origen ocupacional provocadas por transmisión aérea. La transmisión se produce cuando los patógenos adoptan forma de aerosol durante la preparación inicial de las muestras clínicas de pacientes con enfermedades infecciosas dudosas y rara vez se diagnostica. Por ejemplo, en un reciente brote comunitario de brucelosis, un tercio de los técnicos de laboratorio desarrolló la enfermedad. El hecho de trabajar en el laboratorio fue el único factor de riesgo identificado. No se pudo demostrar que la transmisión de persona a persona entre los empleados del laboratorio o el contacto con una muestra clínica concreta fueran factores de riesgo. La rubéola, la tuberculosis, la varicela-zóster y el virus respiratorio sincitial son enfermedades profesionales que los técnicos adquieren de igual forma en el laboratorio.

A pesar de los rigurosos cuidados veterinarios, las medidas de confinamiento para seguridad biológica y el uso de animales de laboratorio criados comercialmente y carentes de patógenos, la inhalación continúa siendo el modo principal de transmisión de enfermedades infecciosas en el personal de investigación biomédica. Además, se pueden encontrar microorganismos recién descubiertos o reservorios zoonóticos no identificados hasta ahora, todo lo cual puede socavar estas medidas de control de enfermedades.

Sarampión

El sarampión, como enfermedad de origen ocupacional, se ha convertido en un problema creciente entre el personal hospitalario de los países desarrollados. Desde 1989, se ha producido un resurgimiento del sarampión en Estados Unidos, debido a un inadecuado cumplimiento de las recomendaciones de vacunación y al fracaso de la inmunización primaria en los receptores de la vacuna. En vista de la elevada morbilidad y posible mortalidad asociadas al sarampión en los trabajadores susceptibles, debe prestarse una atención especial al sarampión en cualquier programa de salud laboral. De 1985 a 1989, se comunicaron más de 350 casos de sarampión de origen ocupacional en Estados Unidos, lo cual representa un 1 % de todos los casos comunicados. Casi el 30 % del personal hospitalario con sarampión de origen ocupacional tuvo que ser hospitalizado. El mayor grupo de personal hospitalario con sarampión estaba formado por enfermeros y médicos y el 90 % de ellos contrajo el sarampión de sus pacientes. Aunque el 50 % de estas personas enfermas era candidato a la vacunación, ninguna de ellas se había vacunado. El incremento de la morbilidad y la mortalidad por sarampión en los adultos ha aumentado la preocupación de que los trabajadores infectados puedan infectar a los pacientes y a sus compañeros de trabajo.

En 1989, el Immunization Practices Advisory Committee recomendó la administración de dos dosis de vacuna del sarampión o la aportación de pruebas que demostraran inmunidad frente a esta enfermedad a la hora de realizar contratos laborales en un medio sanitario. La situación serológica y de vacunación de los trabajadores debe documentarse. Además, cuando se presenten pacientes con sarampión, es conveniente volver a realizar una evaluación de la situación inmunológica del PAS. El cumplimiento de estas recomendaciones y el adecuado aislamiento de los pacientes en los que se sepa o se sospeche que padecen sarampión restringe la transmisión de la enfermedad en los medios sanitarios.

Presentación clínica

Además de la presentación común del sarampión en adultos no inmunes, se deben tener en cuenta las presentaciones atípicas y modificadas como consecuencia de que muchos trabajadores hospitalarios han recibido previamente vacunas de virus muertos o son parcialmente inmunes. En el sarampión clásico, tras la infección sigue un período de incubación de dos semanas con leves síntomas de las vías respiratorias superiores. Durante este período, el trabajador es virémico e infeccioso. A este período le sigue otro de siete a diez días de duración con tos, coriza y conjuntivitis, y el desarrollo de una erupción morbiliforme y manchas de Koplik (lesiones blancas elevadas de la mucosa bucal), que son patognomónicas del sarampión. La radiografía pone de manifiesto infiltrados reticulonodulares difusos con adenopatías hiliares bilaterales, a menudo con una bronconeumonía bacteriana superpuesta. Estos signos aparecen mucho después de que la persona haya tenido la oportunidad de infectar a otras personas susceptibles. Las complicaciones pulmonares causan el 90 % de las muertes por sarampión en los adultos. No existe un tratamiento antivírico eficaz para ninguna forma de sarampión, aunque la inmunoglobulina antisarampionosa a títulos altos puede mejorar algunos síntomas en los adultos.

En el sarampión atípico, que se produce en personas vacunadas con una vacuna de virus muertos desarrollada en los años 60, es frecuente que los pulmones se vean gravemente afectados. La erupción es atípica y las manchas de Koplik son muy poco frecuentes. En el sarampión modificado, que se produce en personas que previamente han recibido una vacuna de virus vivos, pero que han desarrollado una inmunidad parcial, los signos y síntomas son parecidos a los del sarampión clásico, pero más leves, y a menudo pasan desapercibidos. Las personas con sarampión atípico y modificado son virémicas y pueden propagar el virus del sarampión.

Diagnóstico

En el personal hospitalario, el sarampión es con frecuencia atípico o modificado y rara vez se sospecha. Se debería pensar en esta enfermedad en toda persona que presente una erupción eritematosa maculopapulosa precedida de un pródromo febril de tres a cuatro días de duración. En el caso de personas que se hayan infectado por primera vez en su vida y que no estén previamente inmunizadas, resulta difícil aislar el virus o detectar los antígenos, pero se pueden usar análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas o un análisis de anticuerpos fluorescentes para establecer un diagnóstico rápido. En el caso de personas previamente inmunizadas, es difícil interpretar estos análisis, pero las tinciones de anticuerpos inmunofluorescentes en las células exfoliadas pueden ser de ayuda.

Epidemiología

Los enfermeros y médicos susceptibles tienen nueve veces más probabilidades de contraer sarampión que las personas de la misma edad que no sean PAS. Al igual que con todas las infecciones por virus del sarampión, la transmisión de persona a persona se produce mediante la inhalación de un aerosol infeccioso. El personal hospitalario contrae sarampión a partir de sus pacientes y de sus compañeros de trabajo y, a su vez, transmite el sarampión a sus pacientes, compañeros de trabajo y familiares susceptibles.

Otras profesiones afectadas

Se han producido epidemias de sarampión en instituciones académicas de países desarrollados y entre los agricultores que viven en alojamientos colectivos en plantaciones.

Controles de salud pública

Las estrategias de intervención en salud pública incluyen programas de inmunización así como programas de control de

infecciones para hacer un seguimiento de la enfermedad por este virus y de la situación de anticuerpos de los trabajadores. Si no se puede documentar una infección natural o una vacunación adecuada en dos dosis, deben realizarse análisis de anticuerpos. La vacunación de las trabajadoras embarazadas está contraindicada. La vacunación de otros trabajadores de riesgo es una importante ayuda para prevenir la enfermedad. Tras una exposición al sarampión, el evitar que los trabajadores susceptibles entren en contacto con pacientes durante 21 días puede reducir la propagación de la enfermedad. También se puede limitar su transmisión restringiendo la actividad de los trabajadores enfermos de sarampión durante 7 días después de la aparición de la erupción. Por desgracia, se han dado casos de trabajadores adecuadamente vacunados que han desarrollado sarampión a pesar de los niveles de anticuerpos de protección que estaban documentados antes de contraer la enfermedad. En consecuencia, muchos autores recomiendan protección personal respiratoria cuando se está a cargo de pacientes con sarampión.

Infecciones víricas diversas de las vías respiratorias

La causa más común de NOO en el personal sanitario es una serie de virus que no son exclusivos del entorno sanitario. Los agentes etiológicos son los que causan NOO adquiridas en la comunidad y entre los que se incluyen los adenovirus, los citomegalovirus, el virus de la gripe, el virus de la parainfluenza y el virus respiratorio sincitial. Dado que estos microorganismos están también presentes en la comunidad, es difícil establecer que sean la causa de una determinada NOO. Sin embargo, los estudios serológicos indican que el personal sanitario y los cuidadores de día corren un mayor riesgo de exposición a estos patógenos respiratorios. Estos virus son también responsables de brotes de enfermedad en muchas situaciones en las que los trabajadores se reúnen en un espacio confinado. Por ejemplo, los brotes de infección por adenovirus son comunes entre los reclutas del ejército.

Tos ferina

La tos ferina, al igual que el sarampión, se está comunicando cada vez más entre el personal hospitalario de los países desarrollados. En 1993, se comunicaron cerca de 6.000 casos de tos ferina en Estados Unidos, lo cual supone un aumento del 80 % con respecto a 1992. Al contrario que en años anteriores, el 25 % de los casos comunicados se produjo en personas mayores de diez años. Se desconoce el número de enfermedades de origen ocupacional entre el personal hospitalario, pero se piensa que en los países desarrollados no se están comunicando todos los casos. A causa de la disminución de la inmunidad en los adultos y de las posibilidades de que el personal hospitalario infecte a los lactantes susceptibles, se está haciendo mayor hincapié en el diagnóstico y la vigilancia de la tos ferina.

Presentación clínica

La tos ferina no tratada puede durar de seis a diez semanas. En la primera semana, cuando el enfermo es más contagioso, aparecen tos seca, coriza, conjuntivitis y fiebre. En adultos vacunados previamente, la tos persistente y productiva puede durar varias semanas y rara vez se plantea que se pueda tratar de tos ferina. El diagnóstico clínico es difícil, y debe plantearse la sospecha clínica ante todo trabajador con una tos que dure más de siete días. La única anomalía detectada en el laboratorio puede ser un recuento leucocitario superior a 20.000 con predominio de linfocitos, aunque rara vez se advierte en adultos. Las radiografías de tórax muestran bronconeumonía confluyente en los lóbulos inferiores que se irradia desde el corazón para dar el característico signo del "corazón velloso", y el 50 % de los casos desarrolla atelectasia. Dada la extremada contagiosidad de este agente, es necesario un

estricto aislamiento respiratorio hasta que se haya aplicado un tratamiento con eritromicina o trimetoprima/sulfametoxazol durante cinco días. Cuando se produzcan contactos estrechos entre la persona infectada y personal hospitalario que no haya adoptado precauciones respiratorias, el personal debe recibir profilaxis antibiótica durante 14 días, con independencia de su estado de inmunización.

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo se establece mediante el aislamiento de *Bordetella pertussis*, la tinción inmunofluorescente directa de secreciones nasales o el desarrollo de una respuesta de anticuerpos frente a *B. pertussis*.

Epidemiología

B. pertussis es muy contagiosa, se transmite de persona a persona a través de la inhalación de aerosoles infecciosos y presenta una tasa de incidencia situada entre el 70 y el 100 %. En el pasado, no era una enfermedad de adultos y no se consideraba como una NOO. Durante un brote comunitario de tos ferina en el oeste de Estados Unidos, muchos trabajadores hospitalarios quedaron expuestos en el trabajo y desarrollaron tos ferina a pesar del tratamiento profiláctico con antibióticos. A causa de la disminución de los niveles de anticuerpos protectores en adultos que nunca han tenido la enfermedad clínica, pero que recibieron una vacuna celular después de 1940, en los países desarrollados está aumentando la población de personal hospitalario propenso a la tos ferina.

Controles de salud pública

La identificación, el aislamiento y el tratamiento son las principales medidas de control de la enfermedad en los hospitales. No está claro el papel de la vacuna acelular de la tos ferina para el personal hospitalario sin niveles adecuados de anticuerpos protectores. Durante el reciente brote ocurrido en el oeste de Estados Unidos, un tercio del personal hospitalario vacunado comunicó efectos secundarios leves o moderados a la vacuna, pero un 1 % presentó síntomas sistémicos "graves". Aunque estos trabajadores más gravemente afectados faltaron unos días al trabajo, no se comunicaron síntomas neurológicos.

Tuberculosis

Durante el decenio de 1950, se reconoció de forma generalizada que el personal sanitario de los países desarrollados corría mayor riesgo de contraer tuberculosis (TB: enfermedad granulomatosa debida a *Mycobacterium tuberculosis* o a microorganismos íntimamente relacionados *M. bovis*) que la población general. A partir del decenio de 1970 y hasta principios del decenio de 1980, los estudios indicaban que el riesgo sólo había aumentado ligeramente. A finales del decenio de 1980, un marcado aumento del número de casos de TB ingresados en los hospitales de Estados Unidos provocó la transmisión insospechada de *M. tuberculosis* al personal hospitalario. La elevada prevalencia de una prueba cutánea de la tuberculina (PCT) positiva en ciertos grupos socioeconómicos o de inmigrantes de los que procedían muchos trabajadores hospitalarios y la escasa asociación de la conversión de la PCT con exposiciones a la TB relacionadas con el trabajo dificultaron la cuantificación del riesgo de transmisión ocupacional de TB a los trabajadores. En 1993, en Estados Unidos, se calculó que un 3,2 % del total comunicado de personas con TB era personal sanitario. A pesar de los problemas que existen para definir el riesgo, se debe pensar en una infección relacionada con el trabajo cuando el personal hospitalario desarrolla TB o se produce una conversión de su PCT.

M. tuberculosis se propaga casi exclusivamente de persona a persona a través de partículas infecciosas con un diámetro de 1 a

5 μm producidas al toser, hablar o estornudar. El riesgo de infección está directamente relacionado con la intensidad de la exposición a aerosoles infecciosos (espacios pequeños compartidos, aumento de la densidad de partículas infecciosas, reciclaje de aire que contiene partículas infecciosas, deficiente eliminación de partículas infecciosas y tiempo de contacto prolongado). En entornos sanitarios, procedimientos como la broncoscopia, la intubación endotraqueal y el tratamiento con aerosoles nebulizados aumentan la densidad de los aerosoles infecciosos. Aproximadamente el 30 % de las personas que establecen un contacto estrecho —personas que comparten un espacio común con una persona infecciosa— queda infectado y sufre una conversión de la prueba cutánea. Tras la infección, entre el 3 y el 10 % de las personas desarrollará TB durante los primeros 12 meses (es decir, enfermedad primaria) y entre un 5 y un 10 % más desarrollará TB en algún momento de su vida (es decir, enfermedad por reactivación). Estas tasas más altas se dan en los países en vías de desarrollo y en situaciones en las que la desnutrición es más prevalente. Las personas infectadas por VIH sufren reactivación tuberculosa con mayor frecuencia, aproximadamente entre el 3 y el 8 % por año. La tasa de mortalidad por casos varía: en los países desarrollados oscila entre el 5 y el 10 %, pero en los países en vías de desarrollo se eleva hasta situarse entre el 15 y el 40 %.

Presentación clínica

Antes de la epidemia por VIH, entre el 85 y el 90 % de las personas con TB sufría afectación pulmonar. La tos crónica, la producción de esputo, la fiebre y la pérdida de peso continúan siendo los síntomas de TB pulmonar declarados con más frecuencia. Salvo en el caso de un soplo anfórico, poco frecuente, o de crepitantes tras la tos en los lóbulos superiores, la exploración física no es de gran ayuda. Las radiografías de tórax son anormales en casi todos los casos, y éste suele ser el primer hallazgo que indica la existencia de TB. En la TB primaria, es frecuente un infiltrado de los lóbulos inferiores o medios, con adenopatía hilar ipsilateral y atelectasia. La TB por reactivación produce generalmente un infiltrado y cavitación de los lóbulos pulmonares superiores. Aunque sensible, la radiografía de tórax tiene escasa especificidad, y no permite establecer un diagnóstico definitivo de TB.

Diagnóstico

Sólo se puede establecer un diagnóstico definitivo de TB pulmonar aislando *M. tuberculosis* a partir de esputos o de tejido pulmonar, aunque es posible establecer un diagnóstico de presunción si se encuentran bacilos ácidoalcohol-resistentes (BAAR) en los esputos de personas con cuadros clínicos compatibles. Se debe considerar el diagnóstico de TB en función de los signos y síntomas clínicos; no se debe retrasar el aislamiento y tratamiento de personas con enfermedades compatibles mientras se espera el resultado de una PCT. En los países en vías de desarrollo donde no se dispone de reactivos para la PCT ni de radiografías de tórax, la OMS propone que se evalúe para detectar una posible TB a las personas que presenten cualquier síntoma respiratorio de tres semanas de duración, hemoptisis de cualquier duración o una pérdida de peso importante. Se deben examinar al microscopio los esputos de estas personas para detectar BAAR.

Otras profesiones afectadas

Se ha documentado la transmisión aérea de *M. tuberculosis* de trabajador a trabajador y de cliente a trabajador entre personal hospitalario, tripulaciones de vuelo de las líneas aéreas, cuidadores de animales, trabajadores de astilleros, empleados de colegios y obreros de fábricas de contrachapados. Se debe prestar especial atención a ciertas profesiones como los trabajadores

agrícolas, los cuidadores de animales, los trabajadores manuales, las amas de casa, los porteros y los manipuladores de alimentos, aunque la mayor parte del riesgo se puede deber a la situación socioeconómica o de inmigración de los trabajadores.

Se debe prestar especial atención a la TB pulmonar entre los mineros y otros grupos expuestos al sílice. Además de un aumento del riesgo de contraer una infección primaria a partir de otros mineros, las personas enfermas de silicosis tienen más probabilidades de desarrollar TB y tienen una tasa de mortalidad por TB más elevada que los trabajadores que no tienen silicosis. Al igual que en la mayoría de las personas, la TB se desarrolla por reactivación entre las personas con silicosis a partir de antiguas infecciones por *M. tuberculosis* que anteceden a la exposición al sílice. En sistemas experimentales, se ha demostrado que la exposición al sílice empeora el progreso de la infección de forma proporcional a la dosis, pero no está claro si los trabajadores expuestos al sílice que no han desarrollado silicosis corren mayor riesgo de desarrollar TB. Los trabajadores de fundiciones expuestos al sílice sin silicosis radiográfica corren un riesgo de muerte por TB tres veces superior al de trabajadores de características similares que no han sufrido exposición al sílice. Otras exposiciones profesionales a polvos no se han asociado a un aumento de la progresión de la TB.

Los jornaleros agrícolas tienen más probabilidades de desarrollar TB por reactivación que el resto de la población. Se calcula que las PCT positivas en jornaleros oscilan entre aproximadamente el 45 % en personas de 15 a 34 años de edad y cerca del 70 % en trabajadores de más de 34 años.

El personal de laboratorios clínicos corre un mayor riesgo de contraer TB de origen ocupacional por transmisión aérea. En un reciente estudio llevado a cabo durante diez años en una selección de hospitales de Japón, desarrolló TB el 0,8 % del personal de laboratorio. No se identificó ningún origen comunitario y sólo se identificaron exposiciones relacionadas con el trabajo en el 20 % de los casos. Casi todos los casos se produjeron entre trabajadores de los laboratorios de anatomía patológica y bacteriología y de las salas de autopsia.

Tratamiento

Varios regímenes de tratamiento han demostrado su eficacia en distintos entornos ambulatorios. En los pacientes colaboradores de los países desarrollados, se ha convertido en tratamiento estándar la administración de dosis diarias de cuatro fármacos (entre los que se incluyen isoniazida y rifampicina) durante dos meses, seguidas de dosis diarias de isoniazida y rifampicina durante los cuatro meses siguientes. Bajo observación directa, la administración dos veces a la semana de los mismos medicamentos es una alternativa eficaz en los pacientes menos colaboradores. En los países en vías de desarrollo y en situaciones en las que no se puede disponer fácilmente de fármacos antituberculosos, se han empleado dosis diarias de isoniazida y rifampicina durante un período de 9 a 12 meses. El régimen de tratamiento debe ser compatible con la política nacional y tener en cuenta la sensibilidad del microorganismo a los fármacos antituberculosos estándar disponibles y la duración del tratamiento. Dada la limitación de recursos para controlar la TB en los países en vías de desarrollo, los esfuerzos se pueden dirigir a los orígenes primarios de la infección: los pacientes con frotis de esputo que demuestran BAAR.

En entornos sanitarios, está indicada la ausencia al trabajo en el caso de trabajadores infecciosos con TB pulmonar. En otros entornos, simplemente se puede aislar a los trabajadores infecciosos de los demás trabajadores. En general, se considera que las personas ya no son infecciosas tras dos semanas de tratamiento farmacológico antituberculoso adecuado, siempre que

exista una mejoría sintomática y una disminución de la densidad de BAAR en los frotis de esputo.

Controles de salud pública

El principal control de salud pública para evitar la transmisión de TB de origen ocupacional o adquirida en la comunidad continúa siendo la identificación, el aislamiento y el tratamiento de las personas con TB pulmonar. La ventilación para diluir aerosoles infecciosos; la filtración y las luces ultravioletas para descontaminar el aire que contenga el aerosol o la protección personal respiratoria son medidas que se pueden usar donde se sepa que el riesgo de transmisión es excepcionalmente alto, pero todavía se desconoce la eficacia de estos métodos. Continúa la controversia sobre la utilidad del BCG para la protección del trabajador.

Infecciones bacterianas diversas en el entorno sanitario

Se pueden adquirir infecciones bacterianas comunes del pulmón a partir de los pacientes o dentro de la comunidad. Se produce transmisión aérea profesional de patógenos bacterianos como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Legionella spp* (Tabla 10.26), y las enfermedades resultantes están incluidas en muchos programas de vigilancia hospitalaria. Las infecciones bacterianas de origen ocupacional que afectan al tracto respiratorio tampoco se limitan al personal sanitario. Las infecciones por *Streptococcus spp* son, por ejemplo, una causa bien establecida de brotes de enfermedad entre los reclutas del ejército. Sin embargo, en el caso de un trabajador concreto, la prevalencia de estos trastornos fuera del lugar de trabajo complica la distinción entre infecciones de origen ocupacional e infecciones adquiridas en la comunidad. La presentación clínica, las pruebas diagnósticas, la epidemiología y el tratamiento de estos trastornos se describen en los manuales médicos habituales.

Infecciones en el trabajador inmunodeprimido

Los trabajadores inmunodeprimidos corren un mayor riesgo de contraer muchas NOO. Además, una serie de microorganismos que no causan ninguna enfermedad en individuos normales pueden provocar enfermedades en los sujetos inmunodeprimidos. El tipo de inmunosupresión también afectará a la propensión a la enfermedad. Por ejemplo, la aspergilosis pulmonar invasiva es una complicación más frecuente de la quimioterapia que del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

La aspergilosis pulmonar invasiva se observa generalmente en pacientes inmunodeprimidos, especialmente en aquellos con neutropenia. Sin embargo, a veces se comunica esta enfermedad en individuos sin una predisposición aparente a la misma. La aspergilosis pulmonar invasiva se presenta normalmente como una grave neumonía necrotizante, con o sin afectación sistémica, en un paciente neutropénico. Aunque la aspergilosis invasiva se observa casi siempre como una infección nosocomial en pacientes sometidos a quimioterapia, es una enfermedad de elevada mortalidad en cualquier trabajador neutropénico. Las técnicas que reducen la aspergilosis nosocomial —por ejemplo, el control del polvo en los proyectos de construcción— también pueden proteger a los trabajadores susceptibles.

Una serie de patógenos animales se convierten en posibles zoonosis sólo en el paciente inmunodeprimido. Entre las zoonosis transmitidas por exposición a aerosoles observadas únicamente en los inmunodeprimidos se incluyen la encefalitozoonosis (debida a *Encephalitozoon cuniculi*), la tuberculosis debida a *Mycobacterium avium* y las infecciones por *Rhodococcus equi*. Estas enfermedades son especialmente preocupantes en la agricultura. Los métodos para proteger a los trabajadores inmunodeprimidos no están suficientemente investigados.

En el trabajador inmunodeprimido, muchos patógenos potenciales causan enfermedades invasivas y graves que no se observan en los pacientes normales. Por ejemplo, las infecciones graves por *Candida albicans* y *Pneumocystis carinii* son manifestaciones clásicas del SIDA. Por tanto, el espectro de patógenos profesionales en el trabajador inmunodeprimido puede provocar trastornos que no se presentan en trabajadores inmunológicamente normales. Las enfermedades de los individuos inmunodeprimidos se han estudiado en profundidad en otras partes y no se volverán a abordar en estas páginas.

Controles de salud pública: resumen

Las NOO se producen principalmente en cinco grupos de trabajadores: personal hospitalario, agricultores, trabajadores de las industrias cárnicas, personal militar y personal de laboratorios biomédicos (Tabla 10.26). El evitar los aerosoles infecciosos es la manera más eficaz de reducir la infección en la mayoría de las situaciones, pero a menudo resulta difícil. Por ejemplo, *Coxiella burnetii*, el agente etiológico de la fiebre Q, puede estar presente en cualquier entorno previamente contaminado por los líquidos biológicos de animales infectados, pero sería poco práctico evitar todos los aerosoles que puedan estar infectados en muchas situaciones de bajo riesgo como en el pastoreo de ovejas o los rodeos. El control de enfermedades concomitantes también reduce el riesgo de contraer NOO. La silicosis, por ejemplo, aumenta el riesgo de reactivación de TB, y reducir la exposición al sílice puede reducir el riesgo de TB en los mineros. En el caso de NOO que presentan una morbilidad y mortalidad importantes en la población general, la inmunización puede ser la actuación de salud pública más importante. La educación de los trabajadores sobre el riesgo que corren de contraer NOO contribuye a que éstos colaboren con los programas de control de enfermedades profesionales y también ayuda al diagnóstico precoz de estos procesos.

Entre el personal hospitalario y el personal militar, la transmisión de persona a persona es generalmente la principal vía de infección. La inmunización de los trabajadores puede evitar la enfermedad y contribuir al control de patógenos de elevada morbilidad y/o mortalidad. Dado que existe un riesgo para las personas que quizá no han sido adecuadamente inmunizadas, la identificación, el aislamiento y el tratamiento de las personas enfermas continúan formando parte del control de estas enfermedades. Cuando la inmunización y el aislamiento respiratorio fracasan o la morbilidad y la mortalidad asociadas alcanzan niveles intolerables, se pueden plantear medidas de protección personal o controles técnicos para reducir la densidad o la contagiosidad de los aerosoles.

En el caso de los agricultores, los trabajadores de las industrias cárnicas y el personal de laboratorios biomédicos, la transmisión de animal a ser humano es un patrón de transmisión común. Además de llevar a cabo la inmunización de las personas susceptibles siempre que sea posible, otras medidas para el control de estas enfermedades pueden ser la inmunización de los animales, la profilaxis con antibióticos, controlada por el veterinario, de animales aparentemente sanos, la cuarentena de los animales recién llegados, el aislamiento y el tratamiento de animales enfermos y la adquisición de animales carentes de patógenos. Cuando estas medidas fracasen o haya un alto nivel de morbilidad y mortalidad, se pueden plantear medidas como la protección personal o los controles técnicos.

La transmisión de agentes infecciosos del medio ambiente a los seres humanos es común entre los agricultores, incluidos muchos jornaleros. Es posible llevar a cabo la inmunización del trabajador cuando se dispone de vacuna, pero en el caso de muchos de estos patógenos, la incidencia de la enfermedad en la población general es baja y las vacunas rara vez son posibles. En

los entornos agrícolas, los orígenes de la infección están muy extendidos. En consecuencia, rara vez es posible realizar controles técnicos para reducir la densidad o la contagiosidad de los aerosoles. En estos entornos, se puede pensar en aplicar agentes humidificadores u otros métodos para reducir el polvo,

agentes descontaminantes y protección personal respiratoria. Dado que el control de las NOO en los agricultores es a menudo difícil y que el personal médico rara vez ve estas enfermedades, es esencial educar a los trabajadores y establecer una comunicación entre estos y el personal médico.

Referencias

- Abramson, MJ, JH Wlodarczyk, NA Saunders, MJ Hensley. 1989. Does aluminum smelting cause lung disease? *Am Rev Respir Dis* 139:1042-1057.
- Abrons, HL, MR Peterson, WT Sanderson, AL Engelberg, P Harber. 1988. Symptoms, ventilatory function, and environmental exposures in Portland cement workers. *Brit J Ind Med* 45:368-375.
- Adamson, IYR, L Young, DH Bowden. 1988. Relationship of alveolar epithelial injury and repair to the indication of pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 130(2):377-383.
- Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC). 1971-1994. *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Vol. 1-58. Lyon: IARC.
- . 1987. *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs*. Vol. 1-42. Lyon: IARC. (Suplemento 7.)
- . 1988. *Man-made mineral fibres and radon*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 43. Lyon: IARC.
- . 1988. *Radon*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 43. Lyon: IARC.
- . 1989a. *Diesel and gasoline engine exhausts and some nitroaranes*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 46. Lyon: IARC.
- . 1989b. *Non-occupational exposure to mineral fibres*. IARC Scientific Publications, No. 90. Lyon: IARC.
- . 1989c. *Some organic solvents, resin monomers and related compounds, pigments and occupational exposure in paint manufacture and painting*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 47. Lyon: IARC.
- . 1990a. *Chromium and chromium compounds*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 49. Lyon: IARC.
- . 1990b. *Chromium, nickel, and welding*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 49. Lyon: IARC.
- . 1990c. *Nickel and nickel compounds*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 49. Lyon: IARC.
- . 1991a. *Chlorinated drinking-water; Chlorination by-products; Some other halogenated compounds; Cobalt and cobalt compounds*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 52. Lyon: IARC.
- . 1991b. *Occupational exposures in spraying and application of insecticides and some pesticides*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 53. Lyon: IARC.
- . 1992. *Occupational exposures to mists and vapours from sulfuric acid, other strong inorganic acids and other industrial chemicals*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 54. Lyon: IARC.
- . 1994a. *Beryllium and beryllium compounds*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 58. Lyon: IARC.
- . 1994b. *Beryllium, cadmium and cadmium compounds, mercury and the glass industry*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 58. Lyon: IARC.
- . 1995. *Survival of cancer patients in Europe: The EURO CARE study*. IARC Scientific Publications, No.132. Lyon: IARC.
- Agius, R. 1992. Is silica carcinogenic? *Occup Med* 42: 50-52.
- Alberts, WM, GA Do Pico. 1996. Reactive airways dysfunction syndrome (revisión). *Chest* 109:1618-1626.
- Albrecht, WN, CJ Bryant. 1987. Polymer fume fever associated with smoking and use of a mold release spray containing polytetrafluoroethylene. *J Occup Med* 29:817-819.
- American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). 1993. *1993-1994 Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices*. Cincinnati, Ohio: ACGIH.
- American Thoracic Society (ATS). 1987 Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 136:225-244.
- . 1995. Standardization of Spirometry: 1994 update. *Amer J Resp Crit Care Med* 152: 1107-1137.
- Antman, K, J Aisner. 1987. *Asbestos-Related Malignancy*. Orlando: Grune & Stratton.
- Antman, KH, FP Li, HI Pass, J Corson, T Delaney. 1993. Benign and malignant mesothelioma. En *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, dirigido por VTJ DeVita, S Hellman y SA Rosenberg. Filadelfia: JB Lippincott.
- Asbestos Institute. 1995. Centro de documentación: Montreal, Canadá.
- Attfield, MD, K Moring. 1992. An investigation into the relationship between coal workers' pneumoconiosis and dust exposure in US coal miners. *Am Ind Hyg Assoc J* 53(8):486-492.
- Attfield, MD. 1992. British data on coal miners' pneumoconiosis and relevance to US conditions. *Am J Public Health* 82:978-983.
- Attfield, MD, RB Althouse. 1992. Surveillance data on US coal miners' pneumoconiosis, 1970 to 1986. *Am J Public Health* 82:971-977.
- Axmacher, B, O Axelson, T Frödin, R Gotthard, J Hed, L Molin, H Noorlind Brage, M Ström. 1991. Dust exposure in coeliac disease: A case-referent study. *Brit J Ind Med* 48:715-717.
- Baquet, CR, JW Horm, T Gibbs, P Greenwald. 1991. Socioeconomic factors and cancer incidence among blacks and whites. *J Natl Cancer Inst* 83: 551-557.
- Beaumont, GP. 1991. Reduction in airborne silicon carbide whiskers by process improvements. *Appl Occup Environ Hyg* 6(7):598-603.
- Becklake, MR. 1989. Occupational exposures: Evidence for a causal association with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 140: S85-S91.
- . 1991. The epidemiology of asbestosis. En *Mineral Fibers and Health*, dirigido por D Liddell y K Miller. Boca Ratón: CRC Press.
- . 1992. Occupational exposure and chronic airways disease. Capítulo 13 en *Environmental and Occupational Medicine*. Boston: Little, Brown & Co.
- . 1993. En *Asthma in the workplace*, dirigido por IL Bernstein, M Chan-Yeung, J-L Malo y D Bernstein. Marcel Dekker.
- . 1994. Pneumoconioses. Capítulo 66 en *A Textbook of Respiratory Medicine*, dirigido por JF Murray y J Nadel. Filadelfia: WB Saunders.
- Becklake, MR, B Case. 1994. Fibre burden and asbestos-related lung disease: Determinants of dose-response relationships. *Am J Resp Critical Care Med* 150:1488-1492.
- Becklake, MR y cols. 1988. The relationships between acute and chronic airways responses to occupational exposures. In *Current Pulmonology*. Vol. 9, dirigido por DH Simmons. Chicago: Year Book Medical Publishers.
- Bégin, R, A Cantin, S Massé. 1989. Recent advances in the pathogenesis and clinical assessment of mineral dust pneumoconioses: Asbestosis, silicosis and coal pneumoconiosis. *Eur Resp J* 2:988-1001.
- Bégin, R, P Sébastien. 1989. Alveolar dust clearance capacity as determinant of individual susceptibility to asbestosis: Experimental observations. *Ann Occup Hyg* 33:279-282.
- Bégin, R, A Cantin, Y Berthiaume, R Boileau, G Bisson, G Lamoureux, M Rola-Pleszczynski, G Drapeau, S Massé, M Boctor, J Breault, S Pélouquin, D Dalle. 1985. Clinical features to stage alveolitis in asbestos workers. *Am J Ind Med* 8:521-536.
- Bégin, R, G Ostiguy, R Filion, S Groleau. 1992. Recent advances in the early diagnosis of asbestosis. *Sem Roentgenol* 27(2):121-139.
- Bégin, T, A Dufresne, A Cantin, S Massé, P Sébastien, G Perrault. 1989. Carborundum pneumoconiosis. *Chest* 95(4):842-849.
- Beijer L, M Carvalho, PG Holt, R Rylander. 1990. Increased blood monocyte procoagulant activity in cotton mill workers. *J. Clin Lab Immunol* 33:125-127.
- Beral, V, P Fraser, M Booth, L Carpenter. 1987. Epidemiological studies of workers in the nuclear industry. En *Radiation and Health: The Biological Effects of Low-Level Exposure to Ionizing Radiation*, dirigido por R Russell Jones y R Southwood. Chichester: Wiley.
- Bernstein, IL, M Chan-Yeung, J-L Malo, D Bernstein. 1993. *Asthma in the Workplace*. Marcel Dekker.
- Berrino F, M Sant, A Verdecchia, R Capocaccia, T Hakulinen, J Esteve. 1995. *Survival of Cancer Patients in Europe: The EURO CARE Study*. IARC Scientific Publications, No 132. Lyon: IARC.
- Berry, G, CB McKerrrow, MKB Molyneux, CE Rossiter, JBL Tombleson. 1973. A study of the acute and chronic changes in ventilatory capacity of workers in Lancashire Cotton Mills. *Br J Ind Med* 30:25-36.
- Bignon J, (dir.) 1990. *Health-related effects of phyllosilicates*. NATO ASI Series. Berlin: Springer-Verlag.
- Bignon, J, P Sébastien, M Bientz. 1979. Review of some factors relevant to the assessment of exposure to asbestos dusts. En *The use of Biological Specimens for the Assessment of Human Exposure to Environmental Pollutants*, dirigido por A Berlin, AH Wolf y Y Hasegawa. Dordrecht: Martinus Nijhoff para la Comisión Europea.

- Bignon J, J Peto, R Saracci, (dirs.) 1989. *Non-occupational exposure to mineral fibres*. IARC Scientific Publications, No 90. Lyon: IARC.
- Bisson, G, G Lamoureux, R Bégin. 1987. Quantitative gallium 67 lung scan to assess the inflammatory activity in the pneumoconioses. *Sem Nuclear Med* 17(1):72-80.
- Blanc, PD, DA Schwartz. 1994. Acute pulmonary responses to toxic exposures. En *Respiratory Medicine*, dirigido por JF Murray y JA Nadel. Filadelfia: WB Saunders.
- Blanc, P, H Wong, MS Bernstein, HA Boushey. 1991. An experimental human model of a metal fume fever. *Ann Intern Med* 114:930-936.
- Blanc, PD, HA Boushey, H Wong, SF Wintermeyer, MS Bernstein. 1993. Cytokines in metal fume fever. *Am Rev Respir Dis* 147:134-138.
- Blandford, TB, PJ Seamon, R Hughes, M Pattison, MP Wilderspin. 1975. A case of polytetrafluoroethylene poisoning in cockatiels accompanied by polymer fume fever in the owner. *Vet Rec* 96:175-178.
- Blount, BW. 1990. Two types of metal fume fever: mild vs. serious. *Milit Med* 155:372-377.
- Boffetta, P, R Saracci, A Anderson, PA Bertazzi, Chang-Claude J, G Ferro, AC Fletcher, R Frentzel-Beyme, MJ Gardner, JH Olsen, L Simonato, L Teppo, P Westerholm, P Winter, C Zocchetti. 1992. Lung cancer mortality among workers in the European production of man-made mineral fibers—a Poisson regression analysis. *Scand J Work Environ Health* 18:279-286.
- Borm, PJA. 1994. Biological markers and occupational lung disease: Mineral dust-induced respiratory disorders. *Exp Lung Res* 20:457-470.
- Boucher, RC. 1981. Mechanisms of pollutant induced airways toxicity. *Clin Chest Med* 2:377-392.
- Bouige, D. 1990. Dust exposure results in 359 asbestos-using factories from 26 countries. En *Seventh International Pneumoconiosis Conference Aug 23-26, 1988. Proceedings Part II*. Washington, DC: DHS (NIOSH).
- Bouhuys A. 1976. Byssinosis: Scheduled asthma in the textile industry. *Lung* 154:3-16.
- Bowden, DH, C Hedgecock, IYR Adamson. 1989. Silica-induced pulmonary fibrosis involves the reaction of particles with interstitial rather than alveolar macrophages. *J Pathol* 158:73-80.
- Brigham, KL, B Mayerick. 1986. Endotoxin and Lung injury. *Am Rev Respir Dis* 133:913-927.
- Brody, AR. 1993. Asbestos-induced lung disease. *Environ Health Persp* 100:21-30.
- Brody, AR, LH Hill, BJ Adkins, RW O'Connor. 1981. Chrysotile asbestos inhalation in rats: Deposition pattern and reaction of alveolar epithelium and pulmonary macrophages. *Am Rev Respir Dis* 123:670.
- Bronwyn, L, L Razzaboni, P Bolsaitis. 1990. Evidence of an oxidative mechanism for the hemolytic activity of silica particles. *Environ Health Persp* 87: 337-341.
- Brookes, KJA. 1992. *World Directory and Handbook of Hard Metal and Hard Materials*. Londres: International Carbide Data.
- Brooks, SM, AR Kalica. 1987. Strategies for elucidating the relationship between occupational exposures and chronic air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 135:268-273.
- Brooks, SM, MA Weiss, IL Bernstein. 1985. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). *Chest* 88:376-384.
- Browne, K. 1994. Asbestos-related disorders. Capítulo 14 en *Occupational Lung Disorders*, dirigido por WR Parkes. Oxford: Butterworth-Heinemann.
- Brubaker, RE. 1977. Pulmonary problems associated with the use of polytetrafluoroethylene. *J Occup Med* 19:693-695.
- Bunn, WB, JR Bender, TW Hesterberg, GR Chase, JL Konzen. 1993. Recent studies of man-made vitreous fibers: Chronic animal inhalation studies. *J Occup Med* 35(2):101-113.
- Burney, MB, S Chinn. 1987. Developing a new questionnaire for measuring the prevalence and distribution of asthma. *Chest* 91:795-835.
- Burrell, R, R Rylander. 1981. A critical review of the role of precipitins in hypersensitivity pneumonitis. *Eur J Resp Dis* 62:332-343.
- Bye, E. 1985. Occurrence of airborne silicon carbide fibers during industrial production of silicon carbide. *Scand J Work Environ Health* 11:111-115.
- Cabral-Anderson, LJ, MJ Evans, G Freeman. 1977. Effects of NO₂ on the lungs of aging rats I. *Exp Mol Pathol* 27:353-365.
- Campbell, JM. 1932. Acute symptoms following work with hay. *Brit Med J* 2:1143-1144.
- Carvalho MF, Y Peterson, E Rubenowitz, R Rylander. 1995. Bronchial activity and work-related symptoms in farmers. *Am J Ind Med* 27: 65-74.
- Castellan, RM, SA Olenchock, KB Kinsley, JL Hankinson. 1987. Inhaled endotoxin and decreased spirometric values: An exposure-response relation for cotton dust. *New Engl J Med* 317:605-610.
- Castleman, WL, DL Dungworth, LW Schwartz, WS Tyler. 1980. Acute respiratory bronchiolitis - An ultrastructural and autoradiographic study of epithelial cell injury and renewal in Rhesus monkeys exposed to ozone. *Am J Pathol* 98:811-840.
- Chan-Yeung, M. 1994. Mechanism of occupational asthma due to Western red cedar. *Am J Ind Med* 25:13-18.
- . 1995. Assessment of asthma in the workplace. ACCP consensus statement. American College of Chest Physicians. *Chest* 108:1084-1117.
- Chan-Yeung, M, J-L Malo. 1994. Aetiological agents in occupational asthma. *Eur Resp J* 7:346-371.
- Checkoway, H, NJ Heyer, P Demers, NE Breslow. 1993. Mortality among workers in the diatomaceous earth industry. *Brit J Ind Med* 50:586-597.
- Chiazze, L, DK Watkins, C Fryar. 1992. A case-control study of malignant and non-malignant respiratory disease among employees of a fibreglass manufacturing facility. *Brit J Ind Med* 49:326-331.
- Churg, A. 1991. Analysis of lung asbestos content. *Brit J Ind Med* 48:649-652.
- Cooper, WC, G Jacobson. 1977. A twenty-one year radiographic follow-up of workers in the diatomite industry. *J Occup Med* 19:563-566.
- Comisión Internacional de Protección contra la Radiación (ICRP). 1994. *Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection*. Publication No. 66. ICRP.
- Comité Europeo de Normalización (CEN). 1991. *Size Fraction Definitions for Measurements of Airborne Particles in the Workplace*. Informe núm. EN 481. Luxemburgo: CEN.
- Craighead, JE, JL Abraham, A Churg, FH Green, J Kleinerman, PC Pratt, TA Seemayer, V Vallyathan, H Weill. 1982. The pathology of asbestos associated diseases of the lungs and pleural cavities. Diagnostic criteria and proposed grading system. *Arch Pathol Lab Med* 106: 544-596.
- Crystal, RG, JB West. 1991. *The Lung*. Nueva York: Raven Press.
- Cullen, MR, JR Balmes, JM Robins, GJW Smith. 1981. Lipoid pneumonia caused by oil mist exposure from a steel rolling tandem mill. *Am J Ind Med* 2: 51-58.
- Dalal, NA, X Shi, V Vallyathan. 1990. Role of free radicals in the mechanisms of hemolysis and lipid peroxidation by silica: Comparative ESR and cytotoxicity studies. *J Tox Environ Health* 29:307-316.
- Das, R, PD Blanc. 1993. Chlorine gas exposure and the lung: A review. *Toxicol Ind Health* 9:439-455.
- Davis, JMG, AD Jones, BG Miller. 1991. Experimental studies in rats on the effects of asbestos inhalation couples with the inhalation of titanium dioxide or quartz. *Int J Exp Pathol* 72:501-525.
- Deng, JF, T Sinks, L Elliot, D Smith, M Singal, L Fine. 1991. Characterisation of respiratory health and exposures at a sintered permanent magnet manufacturer. *Brit J Ind Med* 48:609-615.
- De Viotitis, JM. 1555. Magnus Opus. Historia de gentibus septentrionalibus. En *Aedibus Birgittae*. Roma.
- Di Luzio, NR. 1985. Update on immunomodulating activities of glucans. *Springer Semin Immunopathol* 8:387-400.
- Doll, R, J Peto. 1985. Effects on health of exposure to asbestos. Londres, Health and Safety Commission Londres: Her Majesty's Stationery Office.
- . 1987. En *Asbestos-Related Malignancy*, dirigido por K Antman y J Aisner. Orlando, Florida: Grune & Stratton.
- Donnelly, SC, MX Fitzgerald. 1990. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS) due to acute chlorine exposure. *Int J Med Sci* 159:275-277.
- Donham, K, P Haglund, Y Peterson, R Rylander. 1989. Environmental and health studies of farm workers in Swedish swine confinement buildings. *Brit J Ind Med* 46:31-37.
- Do Pico, GA. 1992. Hazardous exposure and lung disease among farm workers. *Clin Chest Med* 13: 311-328.
- Dubois, F, R Bégin, A Cantin, S Massé, M Martel, G Bilodeau, A Dufresne, G Perrault, P Sébastien. 1988. Aluminum inhalation reduces silicosis in a sheep model. *Am Rev Respir Dis* 137:1172-1179.
- Dunn, AJ. 1992. Endotoxin-induced activation of cerebral catecholamine and serotonin metabolism: Comparison with Interleukin.1. *J Pharmacol Exp Therapeut* 261:964-969.
- Dutton, CB, MJ Pigeon, PM Renzi, PJ Feustel, RE Dutton, GD Renzi. 1993. Lung function in workers refining phosphorus rock to obtain elementary phosphorus. *J Occup Med* 35:1028-1033.
- Ellenhorn, MJ, DG Barceloux. 1988. *Medical Toxicology*. Nueva York: Elsevier.
- Emmanuel, DA, JJ Marx, B Ault. 1975. Pulmonary mycotoxicosis. *Chest* 67:293-297.
- . 1989. Organic dust toxic syndrome (pulmonary mycotoxicosis) - A review of the experience in central Wisconsin. En *Principles of Health and Safety in Agriculture*, dirigido por JA Dosman y DW Cockcroft. Boca Ratón: CRC Press.
- Engelen, JJM, PJA Borm, M Van Sprundel, L Leenaerts. 1990. Blood anti-oxidant parameters at different stages in coal worker's pneumoconiosis. *Environ Health Persp* 84:165-172.
- Englen, MD, SM Taylor, WW Laegreid, HD Liggit, RM Silflow, RG Breeze, RW Leid. 1989. Stimulation of arachidonic acid metabolism in silica-exposed alveolar macrophages. *Exp Lung Res* 15: 511-526.
- Environmental Protection Agency (EPA). 1987. Ambient Air Monitoring reference and equivalent methods. Federal Register 52:24727 (1 de julio de 1987).

- Ernst, Zejda. 1991. En *Mineral Fibers and Health*, dirigido por D Liddell y K Miller. Boca Ratón: CRC Press.
- Evans, MJ, LJ Cabral-Anderson, G Freeman. 1977. Effects of NO₂ on the lungs of aging rats II. *Exp Mol Pathol* 27:366-376.
- Fogelmark, B, H Goto, K Yuasa, B Marchat, R Rylander. 1992. Acute pulmonary toxicity of inhaled (1→3)-B-D-glucan and endotoxin. *Agents Actions* 35:50-56.
- Fraser, RG, JAP Paré, PD Paré, RS Fraser. 1990. *Diagnosis of Diseases of the Chest*. Vol. III. Filadelfia: WB Saunders.
- Fubini, B, E Giamello, M Volante, V Bolis. 1990. Chemical functionalities at the silica surface determining its reactivity when inhaled. Formation and reactivity of surface radicals. *Toxicol Ind Health* 6(6):571-598.
- Gibbs, AE, FD Pooley, DM Griffith. 1992. Talc pneumoconiosis: A pathologic and mineralogic study. *Hum Pathol* 23(12):1344-1354.
- Gibbs, G, F Valic, K Browne. 1994. Health risk associated with chrysotile asbestos. A report of a workshop held in Jersey, Channel Islands. *Ann Occup Hyg* 38:399-638.
- Gibbs, WE. 1924. *Clouds and Smokes*. Nueva York: Blakiston.
- Ginsburg, CM, MG Kris, JG Armstrong. 1993. Non-small cell lung cancer. En *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, dirigido por VTJ DeVita, S Hellman y SA Rosenberg. Filadelfia: JB Lippincott.
- Goldfrank, LR, NE Flomenbaum, N Lewin, MA Howland. 1990. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange.
- Goldstein, B, RE Rendall. 1987. The prophylactic use of polyvinylpyridine-N-oxide (PVNO) in baboons exposed to quartz dust. *Environmental Research* 42:469-481.
- Goldstein, RH, A Fine. 1986. Fibrotic reactions in the lung: The activation of the lung fibroblast. *Exp Lung Res* 11:245-261.
- Gordon, RE, D Solano, J Kleinerman. 1986. Tight junction alterations of respiratory epithelia following long term NO₂ exposure and recovery. *Exp Lung Res* 11:179-193.
- Gordon, T, LC Chen, JT Fine, RB Schlesinger. 1992. Pulmonary effects of inhaled zinc oxide in human subjects, guinea pigs, rats, and rabbits. *Am Ind Hyg Assoc J* 53:503-509.
- Graham, D. 1994. Noxious gases and fumes. En *Textbook of Pulmonary Diseases*, dirigido por GL Baum y E Wolinsky. Boston: Little, Brown & Co.
- Green, JM, RM Gonzalez, N Sonbolian, P Renkopf. 1992. The resistance to carbon dioxide laser ignition of a new endotracheal tube. *J Clin Anesth* 4:89-92.
- Guillanelli, C, A Baeza-Squiban, E Boisvieux-Ulrich, O Houcine, R Zalma, C Guennou, H Pezerat, F MaraNo. 1993. Effect of mineral particles containing iron on primary cultures of rabbit tracheal epithelial cells: Possible implication of oxidative stress. *Environ Health Persp* 101(5):436-442.
- Gun, RT, Janckewicz, A Esterman, D Roder, R Antic, RD McEvoy, A Thornton. 1983. Byssinosis: A cross-sectional study in an Australian textile factory. *J Soc Occup Med* 33:119-125.
- Haglund P, R Rylander. Exposure to cotton dust in an experimental cardroom. *Br J Ind Med* 10: 340-345.
- Hanoa, R. 1983. Graphite pneumoconiosis. A review of etiologic and epidemiologic aspects. *Scand J Work Environ Health* 9:303-314.
- Harber, P, M Schenker, J Balmes. 1996. *Occupational and Environmental Respiratory Disease*. St. Louis: Mosby.
- Health Effects Institute - Asbestos Research. 1991. *Asbestos in Public and Commercial Buildings: A Literature Review and Synthesis of Current Knowledge*. Cambridge, Massachusetts: Health Effects Institute.
- Heffner, JE, JE Repine. 1989. Pulmonary strategies of antioxidant defense. *Am Rev Respir Dis* 140: 531-554.
- Hemenway, D, A Absher, B Fubini, L Trombley, P Vacek, M Volante, A Cabenago. 1994. Surface functionalities are related to biological response and transport of crystalline silica. *Ann Occup Hyg* 38 Supl. 1:447-454.
- Henson, PM, RC Murphy. 1989. *Mediators of the Inflammatory Process*. Nueva York: Elsevier.
- Heppleston, AG. 1991. Minerals, fibrosis and the Lung. *Environ Health Persp* 94:149-168.
- Herbert, A, M Carvalho, E Rubenowicz, B Bake, R Rylander. 1992. Reduction of alveolar-capillary diffusion after inhalation of endotoxin in normal subjects. *Chest* 102:1095-1098.
- Hessel, PA, GK Sluis-Cremer, E Hnizdo, MH Faure, RG Thomas, FJ Wiles. 1988. Progression of silicosis in relation to silica dust exposure. *Am Occup Hyg* 32 Supl. 1:689-696.
- Higginson, J, CS Muir, N Muñoz. 1992. Human cancer: Epidemiology and environmental causes. En *Cambridge Monographs on Cancer Research*. Cambridge: Cambridge Univ. Press.
- Hinds, WC. 1982. *Aerosol Technology: Properties, Behavior, and Measurement of Airborne Particles*. Nueva York: John Wiley.
- Hoffman, RE, K Rosenman, F Watt y cols. 1990. Occupational disease surveillance: Occupational asthma. *Morb Mortal Weekly Rep* 39:119-123.
- Hogg, JC. 1981. Bronchial mucosal permeability and its relationship to airways hyperreactivity. *J Allergy Clin Immunol* 67:421-425.
- Holgate, ST, R Beasley, OP Twentyman. 1987. The pathogenesis and significance of bronchial hyperresponsiveness in airways disease. *Clin Sci* 73:561-572.
- Holtzman, MJ. 1991. Arachidonic acid metabolism. Implications of biological chemistry for lung function and disease. *Am Rev Respir Dis* 143:188-203.
- Hughes, JM, H Weil. 1991. Asbestosis as a precursor of asbestos related lung cancer: Results of a prospective mortality study. *Brit J Ind Med* 48: 229-233.
- Hussain, MH, JA Dick, YS Kaplan. 1980. Rare earth pneumoconiosis. *J Soc Occup Med* 30:15-19.
- Ihde, DC, HI Pass, EJ Glatstein. 1993. Small cell lung cancer. En *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, dirigido por VTJ DeVita, S Hellman y SA Rosenberg. Filadelfia: JB Lippincott.
- Infante-Rivard, C, B Armstrong, P Ernst, M Peticlerc, L-G Cloutier, G Theriault. 1991. Descriptive study of prognostic factors influencing survival of compensated silicotic patients. *Am Rev Respir Dis* 144:1070-1074.
- Janssen, YMW, JP Marsh, MP Absher, D Hemenway, PM Vacek, KO Leslie, PJA Borm, BT Mossman. 1992. Expression of antioxidant enzymes in rat lungs after inhalation of asbestos or silica. *J Biol Chem* 267(15):10625-10630.
- Jaurand, MC, J Bignon, P Brochard. 1993. The mesothelioma cell and mesothelioma. Past, present and future. Conferencia internacional celebrada en París los días 20 de septiembre al 2 de octubre de 1991. *Eur Resp Rev* 3(11):237.
- Jederlinic, PJ, JL Abraham, A Churg, JS Himmelstein, GR Epler, EA Gaensler. 1990. Pulmonary fibrosis in aluminium oxide workers. *Am Rev Respir Dis* 142:1179-1184.
- Johnson, NF, MD Hoover, DG Thomassen, YS Cheng, A Dalley, AL Brooks. 1992. In vitro activity of silicon carbide whiskers in comparison to other industrial fibers using four cell culture systems. *Am J Ind Med* 21:807-823.
- Jones, HD, TR Jones, WH Lyle. 1982. Carbon fibre: Results of a survey of process workers and their environment in a factory producing continuous filament. *Am Occup Hyg* 26:861-868.
- Jones, RN, JE Diem, HW Glindmeyer, V Dharmarajan, YY Hammad, J Carr, H Weill. 1979. Mill effect and dose-response relationships in byssinosis. *Br J Ind Med* 36:305-313.
- Kamp, DW, P Graceffa, WA Prior, A Weitzman. 1992. The role of free radicals in asbestos-induced diseases. *Free Radical Bio Med* 12:293-315.
- Karjalainen, A, PJ Karhonen, K Lalu, A Pentilla, E Vanhala, P Kygornen, A Tossavainen. 1994. Pleural plaques and exposure to mineral fibres in a male urban necropsy population. *Occup Environ Med* 51:456-460.
- Kass, I, N Zamel, CA Dobry, M Holzer. 1972. Bronchiectasis following ammonia burns of the respiratory tract. *Chest* 62:282-285.
- Katsnelson, BA, LK Konysheva, YEN Sharapova, LI Privalova. 1994. Prediction of the comparative intensity of pneumoconiotic changes caused by chronic inhalation exposure to dusts of different cytotoxicity by means of a mathematical model. *Occup Environ Med* 51:173-180.
- Keenan, KP, JW Combs, EM McDowell. 1982. Regeneration of hamster tracheal epithelium after mechanical injury I, II, III. *Virchows Archiv* 41:193-252.
- Keenan, KP, TS Wilson, EM McDowell. 1983. Regeneration of hamster tracheal epithelium after mechanical injury IV. *Virchows Archiv* 41:213-240.
- Kehrer, JP. 1993. Free radicals as mediators of tissue injury and disease. *Crit Rev Toxicol* 23:21-48.
- Keimig, DG, RM Castellan, GJ Kullman, KB Kinsley. 1987. Respiratory health status of gilsonite workers. *Am J Ind Med* 11:287-296.
- Kelley, J. 1990. Cytokines of the Lung. *Am Rev Respir Dis* 141:765-788.
- Kennedy, TP, R Dodson, NV Rao, H Ky, C Hopkins, M Baser, E Tolley, JR Hoidal. 1989. Dusts causing pneumoconiosis generate OH and product hemolysis by acting as fenton catalysts. *Arch Biochem Biophys* 269(1):359-364.
- Kilburn, KH, RH Warshaw. 1992. Irregular opacities in the lung, occupational asthma, and airways dysfunction in aluminum workers. *Am J Ind Med* 21:845-853.
- Kokkarinen, J, H Tuikainen, EO Terho. 1992. Severe farmer's lung following a workplace challenge. *Scand J Work Environ Health* 18:327-328.
- Kongerud, J, J Boe, V Soyseth, A Naalsund, P Magnus. 1994. Aluminium pot room asthma: The Norwegian experience. *Eur Resp J* 7:165-172.
- Korn, RJ, DW Dockery, FE Speizer. 1987. Occupational exposure and chronic respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 136:298-304.
- Kriebel, D. 1994. The dosimetric model in occupational and environmental epidemiology. *Occup Hyg* 1:55-68.
- Kriegseis, W, A Scharmann, J Serafin. 1987. Investigations of surface properties of silica dusts with regard to their cytotoxicity. *Ann Occup Hyg* 31(4A):417-427.
- Kuhn, DC, LM Demers. 1992. Influence of mineral dust surface chemistry on eicosanoid production by the alveolar macrophage. *J Tox Environ Health* 35: 39-50.

- Kuhn, DC, CF Stanley, N El-Ayouby, LM Demers. 1990. Effect of in vivo coal dust exposure on arachidonic acid metabolism in rat alveolar macrophage. *J Tox Environ Health* 29:157-168.
- Kunkel, SL, SW Chensue, RM Strieter, JP Lynch, DG Remick. 1989. Cellular and molecular aspects of granulomatous inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1:439-447.
- Kuntz, WD, CP McCord. 1974. Polymer fume fever. *J Occup Med* 16:480-482.
- Lapin, CA, DK Craig, MG Valerio, JB McCandless, R Bogoroch. 1991. A subchronic inhalation toxicity study in rats exposed to silicon carbide whiskers. *Fund Appl Toxicol* 16:128-146.
- Larsson, K, P Malmberg, A Eklund, L Belin, E Blaschke. 1988. Exposure to microorganisms, airway inflammatory changes and immune reactions in asymptomatic dairy farmers. *Int Arch Allergy Imm* 87:127-133.
- Lauweryns, JM, JH Baert. 1977. Alveolar clearance and the role of the pulmonary lymphatics. *Am Rev Respir Dis* 115:625-683.
- Leach, J. 1863. Surat cotton, as it bodily affects operatives in cotton mills. *Lancet* 11:648.
- Lecours, R, M Laviolette, Y Cormier. 1986. Bronchoalveolar lavage in pulmonary mycotoxicosis (organic dust toxic syndrome). *Thorax* 41:924-926.
- Lee, KP, DP Kelly, FO O'Neal, JC Stadler, GL Kennedy. 1988. Lung response to ultrafine kevlar aramid synthetic fibrils following 2-year inhalation exposure in rats. *Fund Appl Toxicol* 11:1-20.
- Lemasters, G, J Lockey, C Rice, R McKay, K Hansen, J Lu, L Levin, P Gartside. 1994. Radiographic changes among workers manufacturing refractory ceramic fiber and products. *Ann Occup Hyg* 38 Supl 1:745-751.
- Lesur, O, A Cantin, AK Transwell, B Melloni, J-F Beaulieu, R Bégin. 1992. Silica exposure induces cytotoxicity and proliferative activity of type II. *Exp Lung Res* 18:173-190.
- Liddell, D, K Millers (dirs.). 1991. *Mineral fibers and health*. Florida, Boca Raton: CRC Press.
- Lippman, M. 1988. Asbestos exposure indices. *Environmental Research* 46:86-92.
- . 1994. Deposition and retention of inhaled fibres: Effects on incidence of lung cancer and mesothelioma. *Occup Environ Med* 5: 793-798.
- Lockey, J, E James. 1995. Man-made fibers and nonasbestos fibrous silicates. Capítulo 21 en *Occupational and Environmental Respiratory Diseases*, dirigido por P Harber, MB Schenker y JR Balmes. St. Louis: Mosby.
- Luce, D, P Brochard, P Quénel, C Salomon-Nekiriai, P Goldberg, MA Billon-Galland, M Goldberg. 1994. Malignant pleural mesothelioma associated with exposure to tremolite. *Lancet* 344:1777.
- Malo, J-L, A Cartier, J L'Archeveque, H Ghezze, F Lagier, C Trudeau, J Dolovich. 1990. Prevalence of occupational asthma and immunological sensitization to psyllium among health personnel in chronic care hospitals. *Am Rev Respir Dis* 142:373-376.
- Malo, J-L, H Ghezze, J L'Archeveque, F Lagier, B Perrin, A Cartier. 1991. Is the clinical history a satisfactory means of diagnosing occupational asthma? *Am Rev Respir Dis* 143:528-532.
- Man, SFP, WC Hulbert. 1988. Airway repair and adaptation to inhalation injury. En *Pathophysiology and Treatment of Inhalation Injuries*, dirigido por J Locke. Nueva York: Marcel Dekker.
- Markowitz, S. 1992. Primary prevention of occupational lung disease: A view from the United States. *Israel J Med Sci* 28:513-519.
- Marsh, GM, PE Enterline, RA Stone, VL Henderson. 1990. Mortality among a cohort of US man-made mineral fiber workers: 1985 follow-up. *J Occup Med* 32:594-604.
- Martin, TR, SW Meyer, DR Luchtel. 1989. An evaluation of the toxicity of carbon fiber composites for lung cells in vitro and in vivo. *Environmental Research* 49:246-261.
- May, JJ, L Stallones, D Darrow. 1989. A study of dust generated during silo opening and its physiologic effect on workers. En *Principles of Health and Safety in Agriculture*, dirigido por JA Dosman y DW Cockcroft. Boca Raton: CRC Press.
- McDermott, M, C Bevan, JE Cotes, MM Bevan, PD Oldham. 1978. Respiratory function in slateworkers. *B Eur Physiopathol Resp* 14:54.
- McDonald, JC. 1995. Health implications of environmental exposure to asbestos. *Environ Health Persp* 106: 544-96.
- McDonald, JC, AD McDonald. 1987. Epidemiology of malignant mesothelioma. En *Asbestos-Related Malignancy*, dirigido por K Antman y J Aisner. Orlando, Florida: Grune & Stratton.
- . 1991. Epidemiology of mesothelioma. En *Mineral Fibres and Health*. Boca Raton: CRC Press.
- . 1993. Mesothelioma: Is there a background? En *The Mesothelioma Cell and Mesothelioma: Past, Present and Future*, dirigido por MC Jaurand, J Bignon y P Brochard.
- . 1995. Chrysotile, tremolite, and mesothelioma. *Science* 267:775-776.
- McDonald, JC, B Armstrong, B Case, D Doell, WTE McCaughey, AD McDonald, P Sébastien. 1989. Mesothelioma and asbestos fibre type. Evidence from lung tissue analyses. *Cancer* 63:1544-1547.
- McDonald, JC, FDK Lidell, A Dufresne, AD McDonald. 1993. The 1991-1920 birth cohort of Quebec chrysotile miners and millers: mortality 1976-1988. *Brit J Ind Med* 50:1073-1081.
- McMillan, DD, GN Boyd. 1982. The role of antioxidants and diet in the prevention or treatment of oxygen-induced lung microvascular injury. *Ann NY Acad Sci* 384:535-543.
- Medical Research Council. 1960. Standardized questionnaire on respiratory symptoms. *Brit Med J* 2:1665.
- Mekky, S, SA Roach, RSF Schilling. 1967. Byssinosis among winders in the industry. *Br J Ind Med* 24:123-132.
- Merchant JA, JC Lumsden, KH Kilburn, WM O'Fallon, JR Ujda, VH Germino, JD Hamilton. 1973. Dose response studies in cotton textile workers. *J Occup Med* 15:222-230.
- Meredith, SK, JC McDonald. 1994. Work-related respiratory disease in the United Kingdom, 1989-1992. *Occup Environ Med* 44:183-189.
- Meredith, S, H Nordman. 1996. Occupational asthma: Measures of frequency of four countries. *Thorax* 51:435-440.
- Mermelstein, R, RW Lipper, PE Morrow, H Muhle. 1994. Lung overload, dosimetry of lung fibrosis and their implications to the respiratory dust standard. *Ann Occup Hyg* 38 Supl. 1:313-322.
- Merriman, EA. 1989. Safe use of Kevlar aramid fiber in composites. *Appl Ind Hyg* Número especial (diciembre):34-36.
- Meurman, LO, E Pukkala, M Hakama. 1994. Incidence of cancer among anthophyllite asbestos miners in Finland. *Occup Environ Med* 51:421-425.
- Michael, O, R Ginanni, J Duchateau, F Vertongen, B LeBon, R Sergysels. 1991. Domestic endotoxin exposure and clinical severity of asthma. *Clin Exp Allergy* 21:441-448.
- Michel, O, J Duchateau, G Plat, B Cantinieaux, A Hotimsky, J Gerain R Sergysels. 1995. Blood inflammatory response to inhaled endotoxin in normal subjects. *Clin Exp Allergy* 25:73-79.
- Morey, P, JJ Fischer, R Rylander. 1983. Gram-negative bacteria on cotton with particular reference to climatic conditions. *Am Ind Hyg Assoc J* 44: 100-104.
- National Academy of Sciences. 1988. *Health risks of radon and other internally deposited alpha-emitters*. Washington, DC: National Academy of Sciences.
- . 1990. *Health effects of exposure to low levels of ionizing radiation*. Washington, DC: National Academy of Sciences.
- National Asthma Education Program (NAEP). 1991. *Expert Panel Report: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma*. Bethesda, Maryland: National Institutes of Health (NIH).
- Nemery, B. 1990. Metal toxicity and the respiratory tract. *Eur Resp J* 3:202-219.
- Newman, LS, K Kreiss, T King, S Seay, PA Campbell. 1989. Pathologic and immunologic alterations in early stages of beryllium disease. Reexamination of disease definition and natural history. *Am Rev Respir Dis* 139:1479-1486.
- Nicholson, WJ. 1991. In *Health Effects Institute-Asbestos Research: Asbestos in Public and Commercial Buildings*. Cambridge, Massachusetts: Health Effects Institute-Asbestos Research.
- Niewoehner, DE, JR Hoidal. 1982. Lung Fibrosis and Emphysema: Divergent responses to a common injury. *Science* 217:359-360.
- Nolan, RP, AM Langer, JS Harrington, G Oster, IJ Selikoff. 1981. Quartz hemolysis as related to its surface functionalities. *Environ Res* 26:503-520.
- Oakes, D, R Douglas, K Knight, M Wusteman, JC McDonald. 1982. Respiratory effects of prolonged exposure to gypsum dust. *Ann Occup Hyg* 2:833-840.
- O'Brodovich, H, G Coates. 1987. Pulmonary Clearance of ^{99m}Tc-DTPA: A noninvasive assessment of epithelial integrity. *Lung* 16:1-16.
- Organización Internacional del Trabajo (OIT). 1980. *Guidelines for the use of ILO international classification of radiographs of pneumoconioses*. Occupational Safety and Health Series, No. 22. Ginebra: OIT.
- . 1985. *Sixth International Report on the Prevention and Suppression of Dust in Mining, Tunnelling and Quarrying 1973-1977*. Occupational Safety and Health Series, No.48. Ginebra: OIT.
- Organización Internacional de Normalización (ISO). 1991. *Air Quality - Particle Size Fraction Definitions for Health-Related Sampling*. Ginebra: ISO.
- Organización Mundial de la Salud (OMS) y Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC). 1982. *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*. Lyon: IARC.
- Organización Mundial de la Salud (OMS) y Oficina de Medicina del Trabajo. 1989. *Occupational Exposure Limit for Asbestos*. Ginebra: OMS.
- Parkes, RW. 1994. *Occupational Lung Disorders*. Londres: Butterworth-Heinemann.
- Parkin, DM, P Pisani, J Ferlay. 1993. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 54:594-606.
- Pepys, J, PA Jenkins. 1963. Farmer's lung: Thermophilic actinomycetes as a source of "farmer's lung hay" antigen. *Lancet* 2:607-611.
- Pepys, J, RW Riddell, KM Citron, YM Clayton. 1962. Precipitins against extracts of hay and molds in the serum of patients with farmer's lung, aspergillosis, asthma and sarcoidosis. *Thorax* 17:366-374.
- Pernis, B, EC Vigliani, C Cavagna, M Finulli. 1961. The role of bacterial endotoxins in occupational diseases caused by inhaling vegetable dusts. *Brit J Ind Med* 18:120-129.
- Petsonk, EL, E Storey, PE Becker, CA Davidson, K Kennedy, V Vallyathan. 1988. Pneumoconiosis in

- carbon electrode workers. *J Occup Med* 30: 887-891.
- Pézerat, H, R Zalma, J Guignard, MC Jaurand. 1989. Production of oxygen radicals by the reduction of oxygen arising from the surface activity of mineral fibres. En *Non-occupational exposure to mineral fibres*, dirigido por J Bignon, J Peto y R Saracci. IARC Scientific Publications, No.90. Lyon: IARC.
- Piguat, PF, AM Collart, GE Gruaeu, AP Sappino, P Vassalli. 1990. Requirement of tumour necrosis factor for development of silica-induced pulmonary fibrosis. *Nature* 344:245-247.
- Porcher, JM, C Lafuma, R El Nabout, MP Jacob, P Sébastien, PJA Borm, S Hannons, G Auburtin. 1993. Biological markers as indicators of exposure and pneumoconiotic risk: Prospective study. *Int Arch Occup Environ Health* 65:S209-S213.
- Pransnitz, C. 1936. *Investigations on respiratory dust disease in operatives in cotton industry*. Medical Research Council Special Report Series, No. 212. Londres: His Majesty's Stationery Office.
- Preston, DL, H Kato, KJ Kopecky, S Fujita. 1986. *Life Span Study Report 10, Part 1. Cancer Mortality Among A-Bomb Survivors in Hiroshima and Nagasaki, 1950-1982. Technical Report*. RERF TR.
- Quanjer, PH, GJ Tammeling, JE Cotes, OF Pedersen, R Peslin, J-C Vernault. 1993. Lung volumes and forced ventilatory flows. Informe del Grupo de Trabajo para la Normalización de las Pruebas de la Función Pulmonar, Comunidad Europea del Carbón y del Acero. Declaración oficial de la Sociedad Respiratoria Europea. *Eur Resp J* 6(supl 16): 5-40.
- Raabe, OG. 1984. Deposition and clearance of inhaled particles. En *Occupational Lung Disease*, dirigido por BL Gee, WKC Morgan y GM Brooks. Nueva York: Raven Press.
- Ramazzini, B. 1713. *De Morbis Artificum Diatriba (Diseases of Workers)*. En *Allergy Proc* 1990, 11:51-55.
- Rask-Andersen A. 1988. Pulmonary reactions to inhalation of mould dust in farmers with special reference to fever and allergic alveolitis. Acta Universitatis Upsaliensis. Tesis doctoral de la Facultad de Medicina 168. Uppsala.
- Richards, RJ, LC Masek, RFR Brown. 1991. Biochemical and Cellular Mechanisms of Pulmonary Fibrosis. *Toxicol Pathol* 19(4):526-539.
- Richerson, HB. 1983. Hypersensitivity pneumonitis - pathology and pathogenesis. *Clin Rev Allergy* 1: 469-486.
- . 1990. Unifying concepts underlying the effects of organic dust exposures. *Am J Ind Med* 17:139-142.
- . 1994. Hypersensitivity pneumonitis. En *Organic Dusts - Exposure, Effects, and Prevention*, dirigido por R Rylander y RR Jacobs. Chicago: Lewis Publishing.
- Richerson, HB, IL Bernstein, JN Fink, GW Hunninghake, HS Novey, CE Reed, JE Salvaggio, MR Schuyler, HJ Schwartz, DJ Stechschulte. 1989. Guidelines for the clinical evaluation of hypersensitivity pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol* 84:839-844.
- Rom, WN. 1991. Relationship of inflammatory cell cytokines to disease severity in individuals with occupational inorganic dust exposure. *Am J Ind Med* 19:15-27.
- . 1992a. *Environmental and Occupational Medicine*. Boston: Little, Brown & Co.
- . 1992b. Hairspray-induced lung disease. En *Environmental and Occupational Medicine*, dirigido por WN Rom. Boston: Little, Brown & Co.
- Rom, WN, JS Lee, BF Craft. 1981. Occupational and environmental health problems of the developing oil shale industry: A review. *Am J Ind Med* 2: 247-260.
- Rose, CS. 1992. Inhalation fevers. En *Environmental and Occupational Medicine*, dirigido por WN Rom. Boston: Little, Brown & Co.
- Rylander R. 1987. The role of endotoxin for reactions after exposure to cotton dust. *Am J Ind Med* 12: 687-697.
- Rylander, R, B Bake, J-J Fischer, IM Helander. 1989. Pulmonary function and symptoms after inhalation of endotoxin. *Am Rev Resp Dis* 140:981-986.
- Rylander R, R Bergström. 1993. Bronchial reactivity among cotton workers in relation to dust and endotoxin exposure. *Ann Occup Hyg* 37:57-63.
- Rylander, R, KJ Donham, Y Peterson. 1986. Health effects of organic dusts in the farm environment. *Am J Ind Med* 10:193-340.
- Rylander, R, P Haglund. 1986. Exposure of cotton workers in an experimental cardroom with reference to airborne endotoxins. *Environ Health Persp* 66:83-86.
- Rylander R, P Haglund, M Lundholm. 1985. Endotoxin in cotton dust and respiratory function decrement among cotton workers. *Am Rev Respir Dis* 131:209-213.
- Rylander, R, PG Holt. 1997. Modulation of immune response to inhaled allergen by co-exposure to the microbial cell wall components (1→3)-B-D-glucan and endotoxin. Manuscript.
- Rylander, R, RR Jacobs. 1994. *Organic Dusts: Exposure, Effects, and Prevention*. Chicago: Lewis Publishing.
- . 1997. Environmental endotoxin - A criteria document. *J Occup Environ Health* 3: 51-548.
- Rylander, R, Y Peterson. 1990. Organic dusts and lung disease. *Am J Ind Med* 17:1148.
- . 1994. Causative agents for organic dust related disease. *Am J Ind Med* 25:1-147.
- Rylander, R, Y Peterson, KJ Donham. 1990. Questionnaire evaluating organic dust exposure. *Am J Ind Med* 17:121-126.
- Rylander, R, RSF Schilling, CAC Pickering, GB Rooke, AN Dempsey, RR Jacobs. 1987. Effects after acute and chronic exposure to cotton dust - The Manchester criteria. *Brit J Ind Med* 44:557-579.
- Sabbioni, E, R Pietra, P Gaglione. 1982. Long term occupational risk of rare-earth pneumoconiosis. *Sci Total Environ* 26:19-32.
- Sadoul, P. 1983. Pneumoconiosis in Europe yesterday, today and tomorrow. *Eur J Resp Dis* 64 Supl. 126:177-182.
- Scansetti, G, G Piolatto, GC Botta. 1992. Airborne fibrous and non-fibrous particles in a silicon carbide manufacturing plant. *Ann Occup Hyg* 36(2):145-153.
- Schantz, SP, LB Harrison, WK Hong. 1993. Tumours of the nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharynx, oral cavity, and oropharynx. En *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, dirigido por VTJ DeVita, S Hellman y SA Rosenberg. Filadelfia: JB Lippincott.
- Schilling, RSF. 1956. Byssinosis in cotton and other textile workers. *Lancet* 2:261-265.
- Schilling, RSF, JPW Hughes, I Dingwall-Fordyce, JC Gilson. 1955. An epidemiological study of byssinosis among Lancashire cotton workers. *Brit J Ind Med* 12:217-227.
- Schulte, PA. 1993. Use of biological markers in occupational health research and practice. *J Tax Environ Health* 40:359-366.
- Schuyler, M, C Cook, M Listrom, C Fengolio-Preiser. 1988. Blast cells transfer experimental hypersensitivity pneumonitis in guinea pigs. *Am Rev Respir Dis* 137:1449-1455.
- Schwartz DA, KJ Donham, SA Olenchock, WJ Popendorf, D Scott Van Fossen, LJ Burmeister, JA Merchant. 1995. Determinants of longitudinal changes in spirometric function among swine confinement operators and farmers. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 47-53.
- Science of the total environment. 1994. *Cobalt and Hard Metal Disease* 150(Número especial):1-273.
- Scuderi, P. 1990. Differential effects of copper and zinc on human peripheral blood monocyte cytokine secretion. *Cell Immunol* 265:2128-2133.
- Seaton, A. 1983. Coal and the lung. *Thorax* 38:241-243.
- Seaton, J, D Lamb, W Rhind Brown, G Sclare, WG Middleton. 1981. Pneumoconiosis of shale miners. *Thorax* 36:412-418.
- Sébastien, P. 1990. Les mystères de la nocivité du quartz. En *Conférence Thématique. 23 Congrès International De La Médecine Du Travail* Montreal: Comisión Internacional de Medicina del Trabajo.
- . 1991. Pulmonary Deposition and Clearance of Airborne Mineral Fibers. En *Mineral Fibers and Health*, dirigido por D Liddell y K Miller. Boca Raton: CRC Press.
- Sébastien, P, A Dufresne, R Bégin. 1994. Asbestos fibre retention and the outcome of asbestosis with or without exposure cessation. *Ann Occup Hyg* 38 Supl. 1:675-682.
- Sébastien, P, B Chamak, A Gaudichet, JF Bernaudin, MC Pinchon, J Bignon. 1994. Comparative study by analytical transmission electron microscopy of particles in alveolar and interstitial human lung macrophages. *Ann Occup Hyg* 38 Supl. 1: 243-250.
- Seidman, H, IJ Selikoff. 1990. Decline in death rates among asbestos insulation workers 1967-1986 associated with diminution of work exposure to asbestos. *Annals of the New York Academy of Sciences* 609:300-318.
- Selikoff, IJ, J Churg. 1965. The biological effects of asbestos. *Ann NY Acad Sci* 132:1-766.
- Selikoff, IJ, DHK Lee. 1978. *Asbestos and Disease*. Nueva York: Academic Press.
- Sessions, RB, LB Harrison, VT Hong. 1993. Tumours of the larynx, and hypopharynx. En *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, dirigido por VTJ DeVita, S Hellman y SA Rosenberg. Filadelfia: JB Lippincott.
- Shannon, HS, E Jamieson, JA Julian, DCF Muir. 1990. Mortality of glass filament (textile) workers. *Brit J Ind Med* 47:533-536.
- Sheppard, D. 1988. Chemical agents. En *Respiratory Medicine*, dirigido por JF Murray y JA Nadel. Filadelfia: WB Saunders.
- Shimizu, Y, H Kato, WJ Schull, DL Preston, S Fujita, DA Pierce. 1987. Life span study report 11, Part 1. Comparison of Risk Coefficients for Site-Specific Cancer Mortality based on the DS86 and T65DR Shielded Kerma and Organ Doses. Informe técnico RERF TR 12-87.
- Shusterman, DJ. 1993. Polymer fume fever and other flourcarbon pyrolysis related syndromes. *Occup Med: State Art Rev* 8:519-531.
- Sigsgaard T, OF Pedersen, S Juul, S Gravesen. Respiratory disorders and atopy in cotton wool and other textile mill workers in Denmark. *Am J Ind Med* 1992:22:163-184.
- Simonato, L, AC Fletcher, JW Cherie. 1987. The International Agency for Research on Cancer historical cohort study of MMMF production workers in seven European countries: Extension of the follow-up. *Ann Occup Hyg* 31:603-623.
- Skinner, HCW, M Roos, C Frondel. 1988. *Asbestos and Other Fibrous Minerals*. Nueva York: Oxford Univ. Press.
- Skornik, WA. 1988. Inhalation toxicity of metal particles and vapors. En *Pathophysiology and Treatment of Inhalation Injuries*, dirigido por J Locke. Nueva York: Marcel Dekker.

- Smith, PG, R Doll. 1982. Mortality among patients with ankylosing spondylitis after a single treatment course with X-rays. *Brit Med J* 284:449-460.
- Smith, TJ. 1991. Pharmacokinetic models in the development of exposure indicators in epidemiology. *Ann Occup Hyg* 35(5):543-560.
- Snella, M-C, R Rylander. 1982. Lung cell reactions after inhalation of bacterial lipopolysaccharides. *Eur J Resp Dis* 63:550-557.
- Stanton, MF, M Layard, A Tegeris, E Miller, M May, E Morgan, A Smith. 1981. Relation of particle dimension to carcinogenicity in amphibole asbestoses and other fibrous minerals. *J Natl Cancer Inst* 67:965-975.
- Stephens, RJ, MF Sloan, MJ Evans, G Freeman. 1974. Alveolar type I cell response to exposure to 0.5 ppm O₃ for short periods. *Exp Mol Pathol* 20:11-23.
- Stille, WT, IR Tabershaw. 1982. The mortality experience of upstate New York talc workers. *J Occup Med* 24:480-484.
- Strom, E, O Alexandersen. 1990. Pulmonary damage caused by ski waxing. *Tidsskrift for Den Norske Laegeforening* 110:3614-3616.
- Sulotto, F, C Romano, A Berra. 1986. Rare earth pneumoconiosis: A new case. *Am J Ind Med* 9:567-575.
- Trice, MF. 1940. Card-room fever. *Textile World* 90:68.
- Tyler, WS, NK Tyler, JA Last. 1988. Comparison of daily and seasonal exposures of young monkeys to ozone. *Toxicology* 50:131-144.
- Ulfvarson, U, M Dahlgvist. 1994. Pulmonary function in workers exposed to diesel exhaust. En *Encyclopedia of Environmental Control Technology* Nueva Jersey: Gulf Publishing.
- US Department of Health and Human Services. 1987. Report on cancer risks associated with the ingestion of asbestos. *Environ Health Persp* 72:253-266.
- US Department of Health and Human Services (USDHHS). 1994. *Work-Related Lung Disease Surveillance Report*. Washington, DC: Public Health Services, Center for Disease Control and Prevention.
- Vacek, PM, JC McDonald. 1991. Risk assessment using exposure intensity: An application to vermiculite mining. *Brit J Ind Med* 48:543-547.
- Valiante, DJ, TB Richards, KB Kinsley. 1992. Silicosis surveillance in New Jersey: Targeting workplaces using occupational disease and exposure surveillance data. *Am J Ind Med* 21:517-526.
- Vallyathan, NV, JE Craighead. 1981. Pulmonary pathology in workers exposed to nonasbestiform talc. *Hum Pathol* 12:28-35.
- Vallyathan, V, X Shi, NS Dalal, W Irr, V Castranova. 1988. Generation of free radicals from freshly fractured silica dust. Potential role in acute silica-induced lung injury. *Am Rev Respir Dis* 138:1213-1219.
- Vanhee, D, P Gosset, B Wallaert, C Voisin, AB Tonnel. 1994. Mechanisms of fibrosis in coal workers' pneumoconiosis. Increased production of platelet-derived growth factor, insulin-like growth factor type I, and transforming growth-factor beta and relationship to disease severity. *Am J Resp Critical Care Med* 150(4):1049-1055.
- Vaughan, GL, J Jordan, S Karr. 1991. The toxicity, in vitro, of silicon carbide whiskers. *Environmental Research* 56:57-67.
- Vincent, JH, K Donaldson. 1990. A dosimetric approach for relating the biological response of the lung to the accumulation of inhaled mineral dust. *Brit J Ind Med* 47:302-307.
- Vocaturu, KG, F Colombo, M Zanoni. 1983. Human exposure to heavy metals. Rare earth pneumoconiosis in occupational workers. *Chest* 83:780-783.
- Wagner, GR. 1996. Health Screening and Surveillance of Mineral Dust Exposed Workers. Recomendación para el Grupo de Trabajadores de la OIT. Ginebra: OMS.
- Wagner, JC. 1994. The discovery of the association between blue asbestos and mesotheliomas and the aftermath. *Brit J Ind Med* 48:399-403.
- Wallace, WE, JC Harrison, RC Grayson, MJ Keane, P Bolsaitis, RD Kennedy, AQ Wearnden, MD Attfield. 1994. Aluminosilicate surface contamination of respirable quartz particles from coal mine dusts and from clay works dust. *Ann Occup Hyg* 38 Supl. 1:439-445.
- Warheit, DB, KA Kellar, MA Hartsky. 1992. Pulmonary cellular effects in rats following aerosol exposures to ultrafine Kevlar aramid fibrils: Evidence for biodegradability of inhaled fibrils. *Toxicol Appl Pharmacol* 116:225-239.
- Waring, PM, RJ Watling. 1990. Rare deposits in a deceased movie projectionist. A new case of rare earth pneumoconiosis? *Med J Austral* 153:726-730.
- Wegman, DH, JM Peters. 1974. Polymer fume fever and cigarette smoking. *Ann Intern Med* 81:55-57.
- Wegman, DH, JM Peters, MG Boundy, TJ Smith. 1982. Evaluation of respiratory effects in miners and millers exposed to talc free of asbestos and silica. *Brit J Ind Med* 39:233-238.
- Wells, RE, RF Slocombe, AL Trapp. 1982. Acute toxicosis of budgerigars (*Melopsittacus undulatus*) caused by pyrolysis products from heated polytetrafluoroethylene: Clinical study. *Am J Vet Res* 43:1238-1248.
- Wergeland, E, A Andersen, A Baerheim. 1990. Morbidity and mortality in talc-exposed workers. *Am J Ind Med* 17:505-513.
- White, DW, JE Burke. 1955. *The Metal Beryllium*. Cleveland, Ohio: American Society for Metals.
- Wiessner, JH, NS Mandel, PG Sohnle, A Hasegawa, GS Mandel. 1990. The effect of chemical modification of quartz surfaces on particulate-induced pulmonary inflammation and fibrosis in the mouse. *Am Rev Respir Dis* 141:111-116.
- Williams, N, W Atkinson, AS Patchefsky. 1974. Polymer fume fever: Not so benign. *J Occup Med* 19:693-695.
- Wong, O, D Foliant, LS Trent. 1991. A case-control study of lung cancer in a cohort of workers potentially exposed to slag wool fibres. *Brit J Ind Med* 48:818-824.
- Woolcock, AJ. 1989. Epidemiology of Chronic airways disease. *Chest* 96 (Supl): 302-306S.
- Wright, JL, P Cagle, A Shurg, TV Colby, J Myers. 1992. Diseases of the small airways. *Am Rev Respir Dis* 146:240-262.
- Yan, CY, CC Huang, IC Chang, CH Lee, JT Tsai, YC Ko. 1993. Pulmonary function and respiratory symptoms of portland cement workers in southern Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci* 9:186-192.
- Zajda, EP. 1991. Pleural and airway disease associated with mineral fibers. En *Mineral Fibers and Health*, dirigido por D Liddell y K Miller. Boca Raton: CRC Press.
- Ziskind, M, RN Jones, H Weill. 1976. Silicosis. *Am Rev Respir Dis* 113:643-665.
- Otras lecturas recomendadas**
- Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC). 1980. *Biological effects of mineral fibres*. IARC Scientific Publications, No. 30. Lyon: IARC.
- Althouse, RB, RM Castellán, GR Wagner. 1992. Pneumoconioses in the United States: Highlights of surveillance data from NIOSH and other federal sources. *Occup Med* 7:197-208.
- Andrews, JL, H Kazemi, HL Hardy. 1969. Patterns of lung dysfunction in chronic beryllium disease. *Am Rev Respir Dis* 100:191-800.
- Attfield, MD, TK Hodous. 1992. Pulmonary function of US coal miners related to dust exposure estimates. *Am Rev Respir Dis* 14:605-609.
- Attfield, MD, K Moring. 1992. An investigation into the relationship between coal workers' pneumoconiosis and dust exposure in US coal miners. *Am Ind Hyg Assoc J* 53:486-492.
- Banks, DE, MA Bauer, RM Castellán, NL Lapp. 1983. Silicosis in surface coalmine drillers. *Thorax* 38: 275-278.
- Beckett W, J Abraham, M Becklake, D Christiani, R Cowie, G Davis, R Jones, K Kreiss, J Parker, G Wagner. 1997. Adverse effects of crystalline silica exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 155:761-768.
- Binford, CH, DH Conner (dirs.). 1976. *Pathology of Tropical and Extraordinary Diseases*. Washington, DC. Armed Forces Institute of Pathology.
- Centers for Disease Control and Prevention. 1994. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care facilities. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 43 (No. RR-13): 1-132.
- Chandler, FW, JC Watts. 1988. Fungal infections. En *Pulmonary Pathology*, dirigido por DH Hail y SP Hammar. Nueva York: Springer-Verlag.
- Cochrane, AL. 1962. The attack rate of progressive massive fibrosis. *Brit J Ind Med* 19:52-64.
- Cotran, RS, V Kumar, SL Robbins, FJ Schoen, (dirs.). 1994. *Pathologic Basis of Disease*, 5ª ed. Filadelfia: WB Saunders.
- Davies, SF. 1994. Fungal pneumonia. *Med Clin North Am* 78:1049-1065.
- Dykewicz, CA, VM Dato, SP Flischer-Hoch, MV Howarth, GI Perez-Oronoz, SM Ostroff, H Gary Jr., LB Schonberger, JB McCormick. 1992. Lymphocytic choriomeningitis outbreak associated with nude mice in a research institute. *JAMA* 267: 1349-1353.
- Eastes, W. 1993. *Man-Made Vitreous Fibers: Nomenclature, Chemical and Physical Properties*. Stanford, Connecticut: Nomenclature Committee of TIMA.
- Eisenbud, ME, J Lisson. 1983. Epidemiological aspects of beryllium-induced nonmalignant lung disease: A 30-year update. *J Occup Med* 25:196-202.
- Epstein, PE, JH Dauber, MD Rossman, RP Daniele. 1982. Bronchoalveolar lavage in a patient with chronic berylliosis: Evidence for hypersensitivity pneumonitis. *Ann Intern Med* 97:213-216.
- Esposito, AL. 1992. Pulmonary infections acquired in the workplace: A review of occupation-associated pneumonia. *Clin Chest Med* 13:355-365.
- Graman, PS, CB Hall. 1989. Epidemiology and control of nosocomial viral infections. *Infect Dis Clin N Am* 3(4):815-841.
- Hardy, HL. 1980. Beryllium disease: A clinical perspective. *Environ Res* 21(1):1-9.
- Hopewell, PC, BR Bloom. 1994. Tuberculosis and other mycobacterial diseases. En *Textbook of Respiratory Medicine*, dirigido por JF Murray y JA Nadel. Filadelfia: WB Saunders.
- Hurley, JF, WM Maclaren. 1987. *Dust-Related Risks of Radiological Changes in Coalminers Over a 40-Year Working Life: Report on Work Commissioned By NIOSH*. Informe núm. TM/79/09:1-66. Washington, DC: National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH).
- Hurley, JF, CA Souter. 1986. Can exposure to coalmine dust cause a severe impairment of lung function? *Brit J Ind Med* 43:150-157.

- Inhaled particles VII. 1994. Actas de un Simposio internacional sobre inhalación de partículas organizado por la British Hygiene Society, dirigido por J Dodgson y RI McCallum. *Ann Occup Hyg* 38(Supl.1).
- Jacobsen, M, S Rae, WH Walton, JM Rogan. 1971. The relation between pneumoconiosis and dust exposure in British coal mines. En *Inhaled Particles III*, dirigido por WH Walton. Old Woking, Reino Unido: Unwin Brothers.
- Jubb, KVF, PC Kennedy, N Palmer (dirs.). 1985. *Pathology of Domestic Animals*, 3ª ed. San Diego: Academic Press.
- Kleinerman, J, FHY Green, W Laquer, G Taylor, R Harley, P Pratt. 1979. Pathology standards for coal workers' pneumoconiosis. *Arch Pathol Lab Med* 103:375-432.
- Kreiss, K, LS Newman, MM Mroz, PA Campbell. 1989. Screening blood test identifies subclinical beryllium disease. *J Occup Med* 31:603-608.
- Kriebel, D, NL Sprince, EA Eisen, IA Greaves, HA Feldman, RE Greene. 1988. Beryllium exposure and pulmonary function: A cross-sectional study of beryllium workers. *Brit J Ind Med* 45:167-173.
- Landrigan, PJ, H Kazemi. 1991. The third wave of asbestos disease: Exposure to asbestos in place. Public health control. *Ann NY Acad Sci* 643:1-628.
- Leigh, J, TR Driscoll, BD Cole, RW Beck, BP Hull, J Yang. 1994. Quantitative relation between emphysema and lung mineral content in coalworkers. *Brit J Ind Med* 51:400-407.
- Léonard, A, R Lauwerys. 1987. Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of beryllium. *Mutat Res* 186:35-42.
- Liddel, D, K Miller. 1991. *Mineral Fibres and Health*. Boca Ratón: CRC Press.
- . 1990. Man-made mineral fibers (MMMMF): Human exposures and health risk assessment. *Toxicol Ind Health* 6:225-246.
- Lockey, JE, NK Wiese. 1992. Health effects of synthetic vitreous fibers. *Clin Chest Med* 13(2):329-339.
- Lowenthal, GL. 1994. Occupational health programs in clinics and hospitals. En *Occupational Medicine*, dirigido por C Zenz. St. Louis: Mosby.
- MacMahon, B. 1994. The epidemiological evidence on the carcinogenicity of beryllium in humans. *J Occup Med* 36(1):15-26.
- Mancuso, TF. 1970. Relation of duration of employment and prior respiratory illness to respiratory cancer among beryllium workers. *Environ Res* 3:251-275.
- Massé, S, R Bégin, A Cantin. 1988. Pathology of silicon carbide pneumoconiosis. *Mod Pathol* 1(2):104-108.
- Merchant, JA (dir.). 1986. *Occupational Respiratory Diseases*. Washington, DC: Division of Respiratory Disease Studies, NIOSH, CDC, USPHS, Dept. of Health and Human Services.
- Miller, BG, M Jacobsen. 1985. Dust exposure, pneumoconiosis, and mortality of coal miners. *Brit J Ind Med* 42:723-733.
- Murray, R. 1990. Asbestos: A chronology of its origins and health effects. *Brit J Ind Med* 47:361-365.
- National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). 1972. *Criteria for a Recommended Standard. Occupational Exposure to Beryllium*. Washington, DC: US Government Printing Office.
- NIEHS. 1994. Biopersistence of respirable synthetic fibers and minerals. *Environmental Health Perspectives Supplements*. DHHS publication No. 94-218, Supl. 5. Washington, DC: DHHS.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). 1986. *Recommended Health-Based Limits in Occupational Exposure to Selected Dusts (Silica, Coal)*. Ginebra: OMS.
- . 1994. Screening and Surveillance of Mineral Dust Exposed Workers. Ginebra: OMS.
- Organización del Tratado del Atlántico Norte (OTAN). 1990. *Health-Related Effects of Phyllosilicates*. NATO ASI Series, dirigido por J Bignon.
- Pappas, GP, LS Newman. 1993. Early pulmonary physiologic abnormalities in beryllium disease. *Am Rev Respir Dis* 148:661-666.
- Pott, F, U Ziem, FJ Reiffer, F Huth, H Ernst, U Mohr. 1987. Carcinogenicity studies on fibres, metal compounds, and some other dusts in rats. *Exp Pathol* 32:129-152.
- Pratt, D, J May. 1994. *Agricultural occupational medicine*, dirigido por C Zenz. St. Louis: Mosby.
- Preuss, O, H Oster. 1980. Modern views on beryllium toxicity. *Arbeitsmed Sozialmed Praventivmed* 15(11):270-275.
- Robbins, JJ, RL Ware. 1964. Pulmonary edema from Teflon fumes. *New Engl J Med* 271:360-361.
- Soutar, CA, JF Hurley. 1986. Relation between dust exposure and lung function in miners and ex-miners. *Brit J Ind Med* 43:307-320.
- Sprince, NL, DJ Kanarek, A Weber, RI Chamberlin, H Kazemi. 1978. Reversible respiratory disease in beryllium workers. *Am Rev Respir Dis* 117:1011-1017.
- Stein, A, D Raoult. 1993. Lack of pathotype specific gene in human *Coxiella burnetii* isolates. *Microb Pathog* 15:177-185.
- Tepper, LB. 1980. *Beryllium. Metals in the Environment*. Londres: Academic Press.
- Weinberg, AN. 1991. Respiratory infections transmitted from animals. *Infect Dis Clin N Am* 5(3):649-661.
- Weinberg, AN, AJ Weber (dirs.). 1991. Animal-associated human infections. *Infect Dis Clin North Am* 5:1-180.

