



Revisión de conjunto

Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria
Hospital Clínico y Provincial. Barcelona.

FISIOPATOLOGIA DE LA ASBESTOSIS PULMONAR: Nuevas y viejas ideas.

R. Rodríguez Roisin

Introducción

El estudio y reconocimiento de las alteraciones fisiopatológicas respiratorias secundarias a la inhalación de las fibras de amianto podría agruparse en tres etapas históricas.

La primera incluye el intento de definir los parámetros funcionales diagnósticos y de correlacionarlos con los epidemiológicos, clínicos y radiológicos. *Es una etapa fundamentalmente diagnóstica*; la fisiopatología pulmonar, pues, completa el espectro clínico y radiológico. Se inicia en 1928, año en que se determina por primera vez un parámetro funcional respiratorio en un sujeto afecto de asbestosis, y acaba en 1960.

Durante la segunda etapa se perfilan, delimitan y analizan con mayor detalle los conocimientos adquiridos en la etapa anterior, a la vez que se completa con la incorporación de los estudios estadísticos. Se caracteriza sobre todo por *su valor pronóstico* (interesa evaluar la progresión del desarrollo de la enfermedad), si bien se insiste sobre *aspectos preventivos*, con el jeto de evitar la aparición de la enfermedad profesional. Termina en el año 1971.

La tercera actual y polémica, representa un verdadero desafío para la fisiología pulmonar asbestósica. El nuevo desarrollo de técnicas de laboratorio, que pueden incorporarse a los estudios epidemiológicos emprendidos, permite adquirir nuevos y más

amplios sobre este problema. En efecto, es durante esta etapa cuando aparece un muy pequeño número de publicaciones que pueden abrir paso a nuevas teorías interpretativas acerca de las alteraciones funcionales iniciales de la exposición mineral y de su detección precoz. Por lo tanto sigue siendo una etapa *básicamente preventiva*.

1. Etapa 1928-1960

Burton Wood¹ recogía en 1928 la primera determinación de VC reducida (1600 cc) en un varón de 59 años, llamado Frederick S. e ingresado en el Victoria Park Chest Hospital por estar afecto de disnea a los pequeños esfuerzos. Corre spondía al caso n.º 1 de su serie de 16 enfermos.

Stone² publicaba once años después, que la VC estaba alterada en 13 casos de su serie, oscilando entre el 50 y el 75 por ciento de los valores teóricos, previas correcciones de peso y tallas. Ya entonces observó que las fibrosis extensas progresaban incluso después de que hubiera cesado la exposición.

No obstante, el primer estudio detallado de funcionalismo pulmonar en la asbestosis es el de Roemheld y cols.³, quienes en 1940 realizaron varias exploraciones clínicas y radiológicas en 19 sujetos afectados de asbestosis. Observaron un aumento de la frecuencia respiratoria (f) en reposo, una disminución de la MVV y un descenso de la VC. Los hallazgos

espirográficos mostraron buena correlación con la gravedad clínica, correlación no obtenida con las anomalías radiológicas.

Dos publicaciones de la década de los años 50 merecen ser citadas en relación con el problema de la asbestosis pulmonar.

La primera es la de Baldwin, y cols.⁴ en la que sentaron las bases iniciales de la, por ellos llamada, «insuficiencia ventilatoria restrictiva». Dividen sus 39 casos en dos grupos: el grupo I (incluye bronquiectasias, sarcoidosis, fibrosis pulmonar por irradiación, etc...) representa primitivamente el patrón característico de insuficiencia ventilatoria sin trastornos asociados en la difusión o distribución de los gases; la saturación arterial de O₂ al esfuerzo, permanece por encima del 92 %. El grupo II (incluye esclerodermia, exposición al dióxido de sulfuro y asbesto, carcinoma linfagítico y neumonitis intersticial) presenta fundamentalmente un patrón de insuficiencia respiratoria alveolar asociado a una función ventilatoria relativamente normal; todas las saturaciones arteriales de O₂ al esfuerzo están disminuidas por debajo del 92 % (todos los casos, menos uno, estuvieron por debajo del 84 %). La segunda es la de Austrian y cols.⁵ en la que, definieron las características clínicas, fisiológicas y patológicas de un nuevo síndrome bautizado con el nombre de «bloqueo alveolo-capilar», partiendo de las ideas elaboradas por varios autores alemanes entre 1932 y 1935^{6*} los cuales

Recibido el 6 de febrero de 1978



describieron las *Pneumonoses*, síndrome que se creía de la superficie pulmonar de difusión y desencadenado por varias causas (beriliosis, sarcoidosis, granulomatosis pulmonares de causa desconocida, etcétera).

Las características principales funcionales de este nuevo síndrome eran: 1) volúmenes pulmonares estáticos reducidos; 2) mantenimiento de una buena MVV; 3) hiperventilación en reposo y al esfuerzo; 4) desaturación arterial de O_2 al esfuerzo; 5) PA O_2 normal; 6) capacidad de difusión del O_2 reducida; y 7) hipertensión arterial pulmonar.

En casos muy severos, el espacio muerto fisiológico y el «shunt» estaban incrementados, lo que podía a su vez influir aún más en la inhomogeneidad acentuada de la ventilación pulmonar de estos casos. Dado que las alteraciones patológicas que se hallaron, estaban localizadas en los septos capilares y alveolares y que el trastorno fisiológico fundamental estribaba en una disminución de la permeabilidad de la membrana alveolo-capilar al O_2 se consideró adecuado, a los efectos de otorgar una denominación a este cuadro, el término de bloqueo alveolo-capilar.

Si bien muchos de estos conceptos ya están hoy en día sobradamente superados (la mayoría de los fisiólogos respiratorios son partícipes de la proscripción del término «bloqueo alveolo-capilar»), la importancia histórica de estos dos trabajos fue básica en el campo de la fisiología pulmonar aplicada. Baste señalar que la mayoría de las publicaciones de esos años invocaban constantemente dicho síndrome y que incluso, diez años después, Bader y cols.⁹ publicaban un artículo cuyo título era ya de por sí lo suficientemente expresivo: «*Pulmonary function in Asbestosis of the lung. An alveolar-capillary block Syndrome*».

Bastienier y cols.¹⁰ en 1952, y Gernez y Rieux¹¹ en 1954, confirmaban la desaturación de O_2 al esfuerzo en 4 casos de asbestosis estudiados y se preguntaban: «L'asbestose doit elle être rangée dans le grand group des maladies par trouble de diffusion, des affections à block alvéolo-capillaire, dont le chef de file incontestée est la bérylliose chronique?...».

Grégoire¹² ya había realizado en 1952 pruebas funcionales, cuyos resultados mostraban que el problema principal radicaba en una rigidez pulmonar: la WC y la MVV, la expansión torácica y, en algunos casos, la saturación arterial de O_2 estaban

disminuidas, mostrando además una alteración de la difusión pulmonar; no creyó que el enfisema, tan frecuente en la silicosis, fuera observado en las asbestosis.

Nuevamente Bastenier y cols.¹³ publicaban en 1955 nueve casos más de asbestosis. La MVV, la VC, los volúmenes pulmonares estáticos, el consumo de O_2 y la saturación arterial de O_2 en reposo estaban reducidos. El espacio muerto fisiológico estuvo aumentado en los cuatro casos en que se determinó. No lograron correlacionar el cuadro radiológico con el grado de insuficiencia ventilatoria, concluyendo que: «...Il ne semble pas y avoir un tableau physiologique unique dans l'asbestose pulmonaire...; la fibrose interstitielle de degré variable et l'emphysème plus ou moins important conditionnent le type et le degré de déficit respiratoire, selon l'importance des troubles de diffusion, de ventilation et perfusion au niveau des alvéoles...».

En 1955, Wright¹⁴ publicó algunas características de 57 casos expuestos a las fibras de amianto. Confirmó la reducción de la VC y de los volúmenes pulmonares estáticos. Pero la MVV estaba conservada. A pesar de que habló de «... the relatively stiff and uncompliant lung of the asbestosis...», no quedó claro si la Cst fue realmente medida. Concluyó que existía un aumento de la diferencia arterio-venosa de O_2 a través de la membrana alveolo-capilar. De todas formas, esta alteración podría explicarse por desequilibrios en el cociente V_A/Q , aunque la DLCO no fue determinada. Coincidió con Bastenier¹³ en que el estudio funcional de estos enfermos no se correlacionaba estrechamente con los parámetros radiológicos.

En 1956, Marshall y Dubois¹⁵ publicaron un único caso en el que realizaron mediciones de las propiedades mecánicas del pulmón, obteniendo una Cst de un tercio aproximadamente de lo normal.

También en este mismo año, Smith¹⁶ publicaba su experiencia acerca de 708 individuos expuestos al asbesto, solidarizándose con las conclusiones de Gregoire¹².

En 1957, Caffuri y Berra¹⁷ estudiaron 30 casos espirométricamente, demostrando una clara correlación radiológico-funcional. Los 20 casos con mayores anomalías radiológicas tenían reducidas la VC, los volúmenes pulmonares estáticos y la MVV indirecta. Consideraron que el grado de enfisema que se asociaba a la asbes-

tososis era mínimo y que, probablemente, el problema básico consistía en una alteración de la difusión pulmonar, conclusión similar a las de Champeix¹⁸ y Amsler¹⁹ realizadas en 1958: la reducción de los volúmenes pulmonares fue la causa de la disminución de la MVV.

Sartorelli²⁰ añadió un caso más a la casuística anterior, observando desaturación arterial de O_2 al esfuerzo y deduciendo las mismas conclusiones. Es de destacar que este autor fue el primero en presentar datos seriadados de pruebas funcionales respiratorias en uno de estos enfermos. Sin embargo el primer trabajo que recogió mediciones de la difusión pulmonar fue el de Marks y cols.²¹ realizado también en 1957. Emplearon tres mediciones distintas para el estudio de la difusión pulmonar: *single-breath, steady-state* y diferencia alveolo-arterial de O_2 en 33 sujetos con supuesto bloqueo alveolo-capilar (uno solo era sospechoso de asbestosis); con los tres métodos obtuvieron valores inferiores al 50 por ciento en dicho caso clínico. También en ese mismo año, Bader y cols.²² observaron desaturación arterial de O_2 al esfuerzo en algunos de sus 17 casos expuestos al amianto.

En 1959, Read y Williams²³ publicaron un magnífico trabajo sobre las alteraciones del cociente V_A/Q en 28 sujetos, de los que 22 estaban afectos de asbestosis. Trece casos fueron incluidos en el grupo I (caracterizado por enfermedad pulmonar intersticial aparentemente pura) y 9 en el grupo II (caracterizado por enfermedad pulmonar intersticial complicada por formaciones quísticas asociadas o enfisema probable). Los individuos del caso I presentaron una alteración acentuada de la ventilación pulmonar, con perfusión mantenida, lo que produjo un importante desequilibrio en el cociente V_A/Q , los del grupo II, por su parte, presentaron anomalías aisladas de la perfusión pulmonar. Concluyeron que: 1) las variaciones anómalas del cociente V_A/Q , junto al trastorno de la difusión pulmonar, contribuían a la desaturación arterial de O_2 frecuentemente observada en estos pacientes del grupo I al realizar la prueba de esfuerzo e incluso a pesar de que la hiperventilación les prevenía de que ocurriera en reposo, y, 2) la no demostración de alteraciones en el cociente V_A/Q en publicaciones precedentes era probablemente un reflejo de la insensibilidad de los métodos empleados (en este caso emplearon una técnica modificada de West y Hugh-Jones).

Leathart²⁴ en 1959 estudió 7 casos de asbestosis incluidos en un trabajo sobre alteraciones mecánicas pulmonares realizado en 68 mineros del carbón. En cinco de ellos, la elastancia pulmonar fue normal y en dos, elevada. Estos mismos individuos fueron estudiados un año más tarde por el mismo autor²⁵, incluyendo tres más y comparándolos con un grupo control de 11 trabajadores del asbesto sin anomalías radiológicas. Fue demostrado que la DLCO (*steady-state*) realizada en reposo y empleando CO, la VC, la MVV y la Cst fueron inferiores en el grupo de pacientes con asbestosis. Se obtuvo una demostración indirecta del desequilibrio en el cociente V_A/Q en la mayoría de los casos. Concluyó que el trastorno de la difusión podría preceder la aparición de imágenes patológicas radiológicas, que ninguna prueba funcional era diagnóstica de asbestosis, aunque un descenso de la Cst, en especial asociada a una disminución de la DLCO era muy sugestiva. La presencia de bronquiectasias en la asbestosis contribuía muy poco a la alteración funcional. Sugirió, pero no demostró, que la observación de un descenso progresivo de la VC o de la DLCO realizaba aún más la sospecha diagnóstica de asbestosis antes de que la radiología fuera sospechosamente patológica. Algunos trabajos más aparecieron en 1960: Teirstein y cols.²⁶ estudiaron 20 varones expuestos a asbesto, comparándolos con un grupo control de 30 varones normales. La Cst y la VC estuvieron reducidas en los casos de asbestosis, mientras que la Raw y la MVV fueron similares en ambos grupos. Concluyeron que las fibras de asbesto provocaban fibrosis intersticial y alveolar sin una significativa reacción bronquial asociada.

En Italia, Scansetti y Rubinó⁷ confirmarían publicaciones anteriores estudiando 34 trabajadores de la industria del asbesto.

Las disminuciones de la VC, de la TLC y de la MVV eran indicativas de un trastorno restrictivo, propio de la fibrosis pulmonar, no apreciaron signos de afectación bronquial. Electrocardiográficamente, obtuvieron patrones del comúnmente llamado corazón derecho.

En la URSS, Klovov²⁸ estudiaba el significado de las alteraciones cardiopulmonares en varios casos de asbestosis.

Pero el trabajo básico y trascendental de toda esta etapa fue el de William y Hugh-Jones²⁹. En efecto, en él

se sentarían los criterios diagnósticos funcionales de la asbestosis y su importancia sería definitiva. Estos autores exploraron 40 individuos: 21 padecían asbestosis según certificado extendido por un *Pneumoconiosis Medical Panel* (grupo I); 10 eran trabajadores de la misma fábrica a que habían pertenecido los 21 anteriores (grupo II) y los restantes 9 eran sospechosos de estar afectados de asbestosis (grupo III). Las alteraciones radiológicas fueron clasificadas según el grado de moteado pulmonar presente, cuya técnica, resultados y dificultades habían sido ya comentados en una anterior publicación³⁰. Los estertores basales fueron hallados en los 21 casos afectados de asbestosis, la disnea lo fue en 20 y la acropaquia en 17 de ellos. La reducción de la VC, la hiperventilación al esfuerzo y el descenso de la DLCO estuvieron presentes en todos los casos del grupo I; en este mismo grupo, se obtuvo una buena correlación entre la DLCO y la severidad de la disnea, la acropaquia y el grado de anomalías radiológicas; por el contrario, no existió dicha correlación con los años de exposición. Tampoco hubo correlación entre el descenso del FEV₁₀ y el cociente porcentual FEV₁₀/VC % y las alteraciones radiológicas. En el grupo II, cuatro casos tenían alterada la DLCO y tres de estos cuatro presentaron estertores.

Seis sujetos del grupo III mostraron características que sugerían sobre todo el diagnóstico de asbestosis: los seis tenían alterada la DLCO, aunque mantenían una buena capacidad ventilatoria asociada; cinco de ellos presentaban disnea, estertores, acropaquia e imágenes radiológicas sospechosas.

Concluyeron: 1.) que los cambios fundamentales de la asbestosis eran los mismos que los de las restantes fibrosis intersticiales, consistiendo en un descenso de la DLCO, asociado a una reducción de la VC e hiperventilación al esfuerzo (a veces, con reducción de la saturación arterial de O₂), sin que se asociase obstrucción bronquial, a menos que estuviera inyectado un asma o un enfisema pulmonar (uno de los casos lo estaba); muchos pacientes también demostraban desequilibrios patológicos del cociente V_A/Q ; 2) que el trastorno de la DLCO era un hallazgo constante en los casos de asbestosis y que guardaba relación con la disnea y la radiología y 3) que este trastorno podía preceder a los signos clínicos y radiológicos de la enfermedad.

2. Etapa 1960-1971

En 1961, Heard y Williams³¹ describieron los hallazgos histológicos *post-mortem* de seis varones afectados de asbestosis pertenecientes a la serie ya comentada anteriormente²⁹ y los correlacionaron con el funcionalismo pulmonar previamente conocido. Todos ellos presentaron adherencias pleurales y tres gruesas placas pleurales; asimismo, se observó fibrosis pulmonar en todos, si bien en un caso era de intensidad leve y se asociaba con una neoplasia broncopulmonar. Un caso presentó lesiones histológicas de enfisema y sus alteraciones funcionales ya había sido sugestivas de tal entidad anatómico-patológica; dos casos más, presentaron también enfisema, pero de leve intensidad. Todas las pruebas funcionales respiratorias, excepto en el caso del enfisema, mostraban un defecto de puro de la DLCO, con reducción de la misma, hiperventilación y desaturación arterial de O₂ al esfuerzo, sin asociación de obstrucción bronquial. Los autores especularon con la idea de si los cambios ventilatorios de carácter restrictivo, con una VC disminuida y reducción de los otros volúmenes pulmonares estáticos, eran debidos únicamente a las adherencias o a las placas pleurales o si la fibrosis asociada era la causa fundamental.

Bader y cols.⁹ examinaron en 1961 17 varones afectados de asbestosis y observaron: reducción de la VC en el 50 % de los casos; alteraciones no significativas del RV; MVV normal en todos ellos. La capacidad de difusión pulmonar del O₂ estaba reducida en 4 de los 5 casos en que se determinó; la correlación estadística entre esta prueba y la intensidad y duración de la exposición al amianto no fue significativa, pero lo fue relativamente con las anomalías radiológicas. Concluyeron que las alteraciones funcionales eran características del síndrome de bloqueo alveolo-capilar.

Durante ese mismo año, otras dos publicaciones tratan de las anomalías de la difusión pulmonar (el *transfer factor*) en las asbestosis: En la primera Thomson y cols.³² estudiaron la difusión pulmonar en 39 trabajadores del asbesto, 26 de los cuales estaban diagnosticados de asbestosis por un *Pneumoconiosis Panel*, empleando el método del *single-breath* con CO y expresándolo mediante el valor de la DLCO y el del *factor de permeabilidad de Marie Krogh* (KCO); también, midieron el FEV_{1.0}, el FEV_{1.0}/FVC % y los volúmenes pulmonares estáticos.



En relación a estas pruebas, los resultados estuvieron en consonancia con los de Williams y Hugh-Jones²⁹, si bien los de la DLCO fueron más sensibles que los del KCO concluyendo, pues, que el aparente aumento de la resistencia ofrecida a la difusión observado en la asbestosis, debía ser atribuido mucho más a la reducción del volumen pulmonar. Estos resultados fueron comparados con una serie de seis pacientes afectos de bronquitis y enfisema. En la segunda, Mc Grawth y Thomson³¹ realizaron el mismo estudio funcional que la anterior publicación en 12 individuos normales, en 6 con asbestosis y en 6 con bronquitis y enfisema. Las conclusiones fueron idénticas a su anterior trabajo, obteniendo resultados más significativos con la medición de la DLCO que con el KCO.

Finalmente, y también en ese mismo año, Rubino y cols.³⁴ emprendieron una serie de investigaciones hemodinámicas en un grupo de cinco pacientes afectos de asbestosis; dichos estudios, incluyeron cateterismo cardíaco, angiocardiógrafa y angio-neumografía, así como volúmenes pulmonares estáticos, FEV₁₀ y su cociente porcentual con la VC, DLCO, Cst y Raw, inspiratoria y espiratoria. La VC estuvo reducida, guardando relación con la severidad de las alteraciones radiológicas; el cociente RV/TLC %, el FEV₁₀ y la MVV se comportaron similarmente. La Cst estuvo también disminuida en todos los casos y, en ocasiones acentuadamente, lo que era característico de las fibrosis pulmonares. Los valores de la Raw fueron dispares. La desaturación arterial de O₂ estuvo moderadamente reducida y la DLCO presentó valores disminuidos, si bien de poca cuantía. El gasto e índice cardíacos fueron normales. La presión de la arteria pulmonar estuvo significativamente elevada; otro tanto ocurrió con la *wedge pressure*, aunque de forma menos llamativa. Los trastornos ventilatorios fueron interpretados como secundarios a las alteraciones del cociente V_A/Q y los hallazgos hemodinámicos propios de la presencia asociada de lesiones arteriolas.

Leathart³⁵ en 1962 llevó a cabo una revisión global de la bibliografía tocante a los efectos de la asbestosis sobre el funcionalismo respiratorio hasta 1957; resumió los resultados de las diversas pruebas funcionales realizadas y mostró que la disminución de la VC y de la DLCO, la desaturación arterial de O₂ y la hiperventilación al esfuerzo constituían los defec-

tos más frecuentemente observados en la asbestosis. Tales datos parecían guardar correlación con la clínica, pero no con la radiografía. También, estudió muy detalladamente 12 casos de asbestosis, así como 11 aisladores que manejaban asbesto, pero que no tenían afectación radiológica. Este estudio, —que no era más que una prolongación del ya realizado en 1960²⁵—, reveló que nueve de las diez pruebas realizadas estaban significativamente alteradas en las asbestosis. (MVV, espacio muerto, DLCO, captación fraccional de CO, trabajo respiratorio no elástico, VC y concentración de CO₂ en el aire espirado). observó una acentuada disminución de la Compliance en todos los casos de asbestosis, fenómeno estrechamente correlacionado con la reducción de la VC y señaló que ésta última prueba podía ser útil en la práctica de estudios repetidos seriados en población es laborales expuestas al asbesto.

Concluyó que: 1) el trastorno restrictivo ventilatorio era probablemente la causa de la disnea en aquellos casos de asbestosis en que se asociaba bronquitis; 2) la disminución de la DLCO limitaba el ejercicio físico en aquellos casos puros de asbestosis; 3) las pruebas funcionales respiratorias no eran de por sí diagnósticas, aunque constituían una ayuda excelente y, 4) el descenso observado en todas las determinaciones de la Compliance era el rasgo fundamental en las asbestosis. No demostró que el funcionalismo pulmonar precediese, desde un punto de vista diagnóstico, a la radiología torácica.

En 1963, Vigliani y Sartorelli³⁶ sintetizaban los conocimientos fisiopatológicos de la asbestosis de la siguiente forma: la insuficiencia ventilatoria es de neto predominio restrictivo, asociándose a un trastorno base de la difusión pulmonar, que juega su papel en la insuficiencia respiratoria secundaria. De ahí, la necesidad de incluir esta prueba en cualquier valoración funcional que se realice en sujetos expuestos al amianto.

En 1964, M.R. Becklake³⁷ resumía las mismas conclusiones anteriores en el *Handbook of Physiology*, pero incluyendo además los Desequilibrios de los cocientes V_A/Q como una fuente más de un acentuado aumento de la diferencia alveolo-arterial de O₂.

En ese mismo año Bjüre y cols.³⁸ en Suecia presentaron los hallazgos funcionales de 8 trabajadores del asbesto (con afectación radiológica) y de otros 6 expuestos a las fibras de vidrio (con radiología torácica nor-

mal). La VC, el FEV₁₀ y la DLCO estuvieron marcadamente reducidos en los 8 casos de asbestosis, mientras que los 6 restantes presentaban valores normales. Seis de los 8 asbestóticos presentaron resistencias vasculares pulmonares aumentadas que, en ausencia de enfermedad obstructiva pulmonar, eran sugestivas de una disminución del lecho capilar pulmonar secundario a la fibrosis generalizada.

En Italia, en 1964 De Rosa y cols.³⁹ estudiaron funcionalmente 85 trabajadores del asbesto a través del FEV₁₀, FEC, cociente porcentual, RV, RV/TLC % y MVV. Clínicamente, 8 eran normales, 35 estaban afectos de bronquitis crónica y 42 de asbestosis. La presencia de bronquitis crónica fue atribuida a la inhalación de fibras de amianto, por cuanto las alteraciones obstructivas tan sólo aparecían en 7 de los 35 bronquíticos.

Por otra parte, el predominio de las alteraciones ventilatorias obstructivas era superior en los casos iniciales de asbestosis, dejando paso a las de tipo restrictivo en las situaciones más avanzadas. Concluyeron, pues, que la progresiva evolución de la enfermedad abocaba a un trastorno de tipo restrictivo terminal, mientras que en las fases iniciales destacaba con mucho el trastorno obstructivo. A pesar de que esta publicación se sitúa en un plano secundario, sus conclusiones pueden considerarse harto originales y avanzadas.

Por el contrario los autores italianos, tales como Sartorelli y cols.⁴⁰ obtenían conclusiones opuestas.

Hasta 1970 se van sucediendo las publicaciones referentes a aspectos fisiopatológicos de la exposición al asbesto y a sus posibles correlaciones con otros parámetros (clínicos, epidemiológicos, etc...)⁴¹⁻⁵⁷.

M.R. Becklake y cols.³⁸ publicaron en 1970 las conclusiones definitivas de su informe provisional de 1968³⁴. Observaron que la VC simple y forzada pueden estar ligeramente reducidas en aquellos trabajadores sin anomalías radiológicas del parénquima pulmonar; sin embargo, cuando éstas son indiscutibles, aunque sea en mínimo grado, estas pruebas se convierten en los únicos parámetros que muestran una reducción significativa. Y todavía lo están más si se asocian lesiones pleurales intensas o secuelas de las mismas. Es de interés el destacar que la DLCO sólo estuvo alterada a partir del momento en que las anomalías radiológicas fueron avanzadas. Este estudio sugiere que

la simple medición de la VC ó FVC debiera utilizarse en los controles periódicos de salud de los trabajadores del amianto.

También en 1970, Harries⁵⁹ plasmó en su tesis doctoral sus conclusiones acerca del problema. Observó que el trastorno fundamental era restrictivo, sin obstrucción bronquial asociada; la DLCO estuvo usualmente reducida, así como la ventilación al esfuerzo que estuvo aumentada en aquellos casos que desarrollaron fibrosis pulmonar.

En 1971, Regan y cols.⁶⁰ presentaron un complejo análisis estadístico de las variantes clínicas, radiológicas y fisiopatológicas de 201 trabajadores del asbesto, con el objetivo de dilucidar el grado de afectación secundaria a asbestosis y/o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La reducción de la DLCO seguida de la de la VC fueron los dos parámetros más sensibles para medir la intensidad de afectación de ambas enfermedades; sin embargo, estas mismas pruebas no fueron útiles para diferenciarlas. Las pruebas más eficaces de valoración y distinción entre asbestosis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en orden decreciente, fueron las siguientes: el FEV_{1.0}/FVC %, el esputo, el engrosamiento pleural radiológico, la tos y la acropaquia; las cifras bajas del FEV_{1.0}/FVC % y la elevada positividad de la tos y el esputo hablaban en favor de la EPOC, mientras que el engrosamiento pleural y la acropaquia indicaban asbestosis. Descartó como parámetros inútiles: el ECG, los roncus, los cuerpos de asbesto en el esputo, el PEF y la SGaw.

También en ese año, Ferris y cols.⁶¹ publicaron un interesante aunque incompleto trabajo sobre un grupo de 63 revestidores de tuberías procedentes de un astillero, que fue comparado con otro de soldados y otro de ajustadores de la misma edad y con parecido número de años de trabajo en la misma empresa. Concluyeron que, a pesar de los bajos niveles de exposición encontrados, los revestidores de tuberías presentaban más signos patológicos que los otros grupos laborales; al mismo tiempo, llamaron la atención sobre la prioridad de los cambios radiológicos (mucho más sensibles) frente a las alteraciones funcionales (la más destacable fue la reducción de la DLCO), que globalmente no fueron tan dramáticas como previamente se presumía. Otra publicación importante fue la de Murphy y cols.⁶², quienes obtuvieron

reducciones estadísticamente significativas de la FVC, el FEV_{1.0}, el PEF y el FEV_{1.0}/FVC % entre los 101 revestidores de tuberías cuando fueron comparados con un grupo control de 94 sujetos. También la DLCO sb y la DLCO tras esfuerzo estuvieron más disminuidas en aquel grupo. Consideraron una VC inferior al 80 % del valor teórico como uno de los cinco criterios para el diagnóstico de asbestosis.

Porin y cols.⁶³ insistieron una vez más en el valor de la reducción de la DLCO en un grupo heterogéneo de 29 trabajadores del amianto. Ni Wallace y Langlands⁶⁴, ni Woitowitz⁶⁵, en 1971 y 1970, respectivamente, observaron obstrucción bronquial en sus series respectivas.

No obstante, fue el trabajo de Jodoín y cols.⁶⁶ el que destacó con mucho y que terminó con este segundo período de la década de los 60, al marginar parcialmente las otras publicaciones, dada la espectacularidad e importancia de los resultados obtenidos. En efecto, estos autores seleccionaron 24 trabajadores expuestos al amianto, los cuales presentaban pruebas funcionales respiratorias convencionales normales, con nulos o escasos signos clínicos y/o radiológicos de enfermedad pulmonar. Los 13 con exposición más intensa, ofrecieron un aumento significativo de la presión de retracción elástica y de la *upstream resistance* (Rus) —resistencia del segmento de «aguas arriba»—; este hecho, causa a su vez de una obstrucción de las vías aéreas periféricas se constituiría en un signo funcional precoz y sería secundario a una exposición frente al amianto, posiblemente compatible con fibrosis peribronquiolar; las curvas de flujo-volumen evidenciaron flujos aéreos máximos reducidos especialmente entre los sujetos mayormente expuestos. En conclusión, pues, se mantenía la hipótesis, por primera vez en la literatura, de que la exposición al asbesto constituye otra causa a añadir a la ya larga lista etiológica de la obstrucción de las pequeñas y periféricas vías aéreas, de diámetro en general inferior a los 2 mm. Los parámetros más sensibles eran la reducción de la compliance estática, con un aumento en la Pst(1).

3. Etapa 1972-...

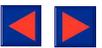
En 1972, dos publicaciones más hacen hincapié en las conclusiones elaboradas por Jodoín y cols.

La primera pertenece al mismo

equipo de trabajo y está encabezada por M.R. Becklake⁶⁷. Estos autores recogieron una muestra de población laboral expuesta al asbesto (1015 trabajadores), originariamente seleccionada entre 6180 individuos, y estudiaron su grado de exposición, sus hábitos tabáquicos y determinadas pruebas funcionales (a destacar FEV_{0.75}, FEV_{1.0}, MMFR y DLCO sb en reposo). Concluyeron que, a pesar de que ninguna de las pruebas presentaba gran utilidad para el control sanitario de los trabajadores expuestos al amianto, cualesquiera que fueran sus hábitos de fumar, su sensibilidad parecía aumentar entre los no fumadores a la hora de detectar los efectos precoces de la exposición al mineral. Como otro tanto había ocurrido con alguno de los síntomas, tales como la disnea, argumentaron que ciertos síntomas y determinadas pruebas eran más eficaces para la detección precoz, siempre y cuando se tratara de sujetos no fumadores.

La segunda es de procedencia británica y sus autores, Muldoon y Turner-Warwick⁶⁸ analizaron la problemática clínica secundaria a la exposición al amianto y/o la bronquitis crónica, la radiología torácica y las pruebas funcionales y observaron que 13 de los 60 trabajadores expuestos al amianto estaban afectados de un trastorno ventilatorio de tipo obstructivo, 32 eran restrictivos, 3 mixtos y los 12 restantes eran funcionalmente normales. Si bien, no podía sentenciarse que la obstrucción bronquial fuera forzosamente atribuible al tabaco, tampoco estaba claro que no lo fuera. Así, dicha obstrucción podía ser imputada no sólo a los factores habituales polucionantes y tabáquicos, sino también a las fibras de asbesto.

Como corolario a estas tres publicaciones⁶⁶⁻⁶⁸ M.R. Becklake⁶⁹ presentaba en 1973 en Lyon (Francia) una exhaustiva revisión crítica de la bibliografía relacionada con el funcionalismo de la asbestosis, al tiempo que lanzaba un llamamiento en favor del inicio de trabajos sobre dicho tema, cuyo objetivo fuera precisamente el detectar precozmente la posible existencia de *Small Airways disease* en los estudios iniciales de la exposición al amianto. Comentaba asimismo que su colaboradora, Fournier-Massey había recopilado en su tesis doctoral un elevado número de sujetos expuestos al asbesto con alteraciones ventilatorias de carácter obstructivo. En efecto, hasta 1968 de 305 casos recopilados, 70 presentaban



obstrucción a los flujos aéreos⁷⁰. El porqué de un trastorno obstructivo bronquial asociado a la asbestosis podría explicarse, en parte, por la *polivalencia* de algunas de las pruebas funcionales empleadas (esto es, que son dependientes tanto del estado de las vías aéreas como del parénquima pulmonar), polivalencia que reflejaría, tal vez, efectos secundarios de un proceso intersticial parenquimatoso sobre las vías aéreas; una posible alternativa a dicha hipótesis podría ser que dicho trastorno ventilatorio revelara efectos primitivos sobre las vías aéreas, con o sin relación etiopatogénica con la exposición a las fibras de amianto.

Frente a estas conclusiones, un equipo norteamericano dirigido por Murphy⁷¹ publicó en 1972 un estudio realizado sobre 84 revestidores de tuberías, comparándolos con un grupo control de sujetos normales y con otro de 30 individuos con afectación cardiopulmonar. Estos investigadores criticaron las conclusiones de Jodoín y cols. en el sentido de que no daba una respuesta definitiva a la relativa importancia de los criterios individuales para la detección precoz de la asbestosis. Coincidieron con Thomson y cols.³³ en que algunos pacientes presentaban en forma precoz una reducción de los volúmenes pulmonares, mientras que en otros, las anomalías del intercambio gaseoso aparecían aún más precozmente. Demostraron que la incidencia de obstrucción bronquial era igual tanto en los sujetos expuestos al amianto, como en aquellos que eran controles. Su propia experiencia en la interpretación de las biopsias pulmonares realizadas por ellos en sujetos asbestóticos, así como la ausencia de estudios de grupos-control en otros trabajos, fueron dos argumentos que apoyaron sólidamente sus conclusiones finales.

Otras publicaciones se suceden en ese mismo año^{72,73}, las cuales no inciden en la polémica «obstrucción versus restricción» de la exposición al asbesto. En cambio en Italia, Zedda y cols.⁷⁴ detectaron un claro y amplio porcentaje de sujetos con alteraciones ventilatorias de tipo obstructivo entre 724 trabajadores expuestos al amianto en el norte del país, de los que el 50 % estaba destinado a labores de minería con la variedad de Crisotilo y el otro 50 %, a la manufacturación de productos amiantiformes.

En 1973, Ostrow y Cherniak⁷⁵ demostraron una vez más la incidencia de obstrucción bronquial a nivel de

las vías aéreas periféricas en procesos pulmonares de localización intersticial, secundaria a una elevación de la presión de retracción elástica y de la *upstream resistance* (Rus). Uno de estos casos era una asbestosis pleuropulmonar.

En 1974, Sessa y cols.⁷⁶ completaron datos fisiopatológicos ya recogidos anteriormente: observaron entre 20 sujetos afectados de asbestosis pulmonar y 10 expuestos al asbesto (durante más de 15 años) un predominio de la alteración ventilatoria de carácter restrictivo, una reducción severa de la capacidad de difusión pulmonar, una hipoxemia frecuente y una tendencia a la alcalosis respiratoria, en especial al esfuerzo. Sugirieron que todos estos trastornos podían ser precoces, incluso en relación a las anomalías radiológicas, e indicativos de asbestosis pulmonar.

También en 1974, McDONALD y cols.⁷⁷ correlacionaban las diversas pruebas funcionales con otras características de tipo clínico, radiológico y epidemiológico, observando que la IC era el único parámetro estático funcional que guardaba correlación significativa con el índice de exposición. La FVC y el FEV₁₀ también declinaban en forma paralela el aumento del grado de exposición, y en especial el primero de ellos; la capacidad de difusión, independientemente del método empleado, no presentaba correlación con dicho índice. Respecto a la correlación radiológico-funcional, observaron que aquellos casos con anomalías radiológicas compatibles con (o superiores a) la categoría radiológica 2, ofrecían una media de reducción del 20 % en la FRC, el RV y la DLCO sb; la FVC y la VC fueron las únicas pruebas que estaban muy reducidas en relación a los cambios radiológicos iniciales.

En verano de 1975, otra vez Fournier-Massey y M.R. Becklake⁷⁸ publican más datos de su larga serie de trabajadores del asbesto de Quebec (Montreal), presentando los patrones ventilatorios de unos 1000 individuos, de acuerdo con la valoración de cinco pruebas funcionales estándar y correlacionándolas con el índice de exposición al polvo amiantiforme y al hábito tabáquico.

Casi la mitad de los casos (44,3 %) ofrecían un patrón ventilatorio normal y un 26,5 % adicional, presentaban alteraciones fisiopatológicas sin patrón ventilatorio definido. Los patrones ventilatorios obstructivo y restrictivo guardaban una proporción parecida (12,8 y 12,2 %, respectiva-

mente); ambos patrones se asociaron a asbestosis radiológica y la mayoría de los casos eran fumadores inveterados. Según estos autores, estos hallazgos (que sólo eran aplicables a este tipo de población laboral expuesta al asbesto) sufrieron una clara asociación y, en definitiva, sinergismo entre el hábito de fumar y los efectos nocivos del amianto sobre el pulmón y, en consecuencia, con el desarrollo de la fibrosis pulmonar.

Tanto en 1974, con Berra y cols.⁷⁹, como en 1975, con Peress y cols.⁸⁰ se demuestra una vez más una incidencia elevada de obstrucción bronquial entre los sujetos expuestos al amianto. La novedad fisiopatológica en ambas publicaciones estriba en la aplicación sistemática del estudio del *volumen de cierre* en los sujetos explorados, según había sugerido M.R. Becklake en 1972⁶⁹.

Ya en 1976, Rodríguez Roisin y cols.^{81, 82} publican otro trabajo que incide una vez más en la problemática de la obstrucción bronquial. Gracias al empleo sistemático y convencional de las curvas de flujo volumen detectan una incidencia del 85 % de obstrucción bronquial entre 40 sujetos expuestos al amianto; a destacar que, un 17 por ciento del total, no presentaban hábitos tabáquicos. Insisten en el empleo de las curvas de flujo-volumen como medio de exploración útil para la detección precoz de asbestosis pulmonar.

M.R. Becklake⁸³ planteaba recientemente el problema ventilatorio de las asbestosis pulmonares en sus justos términos «...Por lo tanto y hasta el momento presente, los estudios epidemiológicos de funcionalismo pulmonar han sido capaces de dilucidar la relación entre obstrucción bronquial y exposición al asbesto, o el papel jugado por el consumo tabáquico (aditivo o sinérgico). En consecuencia, existen habitualmente dudas en interpretar el patrón obstructivo de un trabajador del amianto, y ello a pesar de que se ha demostrado una conductancia específica reducida en otras formas de procesos pulmonares difusos intersticiales. Es más, si no hay alteraciones radiológicas, existe una franca renuencia a atribuir la obstrucción a la exposición al asbesto. Sin embargo, existen suficientes datos indirectos que sugieren que, en determinados casos, la obstrucción bronquial es una respuesta fisiopatológica a la exposición a dicho mineral; hasta que no se tenga mayor información, se tendrá un espíritu abierto frente a esta problemática...».



BIBLIOGRAFIA

1. WOOD, B.: Pulmonary Asbestosis: Radiographic appearances in Skiagrams of the Chest of workers in asbestos. *Tubercle*, 10: 353, 1929.
2. STONE, M.J.: Clinical studies in asbestosis. *Amer. Rev. Tuberc.*, 41: 12, 1940.
3. ROEMHELD, L., KEMPF, H. y WEDLER, H.W.: Untersuchung über die Lungenfunktion bei Asbestose. *Deutsches Archiv für Klinische Medizin*, 136: 53, 1940.
4. BALDWIN, E.F., COURNAND, A. y RICHARDS, D.W.: Pulmonary Insufficiency II. A study of 39 cases of pulmonary Fibrosis. *Medicine*, 28: 1, 1940.
5. AUSTRIAN, R., Mc. CLEMENT, H.H., RENZETTI, A.D., DONALD, K.W., RILEY, R.L. y COURNAND, A.: Clinical and physiological features of some types of pulmonary diseases with impairment of alveolar-capillary diffusion. The syndrome of «Alveolar-capillary Block». *Am. J. Med.*, 11: 667, 1951.
6. BRAUER, L.: Die respiratorische Insuffizienz. *Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. inn. Med.*, 44: 120, 1932.
7. JANSEN, K., KNIPPING, H.W. y STROMBERG, K.: Untersuchungen ueber Atmung und Blutgase. *Beitr. z. Klin. Tuberk.*, 80: 304, 1932.
8. KNIPPING, H.W.: Die Pneumose. *Engeln. d. inn. Med. y Kinderh.*, 48: 249, 1935.
9. BADER, M.E., BADER, R.A. y SELIKOFF, I.J.: Pulmonary function in Asbestosis of the lung. An alveolar-capillary Block Syndrome. *Am. J. Med.*, 30: 235, 1961.
10. BASTENIER, H., DECOSTER, A., DENOLIN, H., CAMMAERTS, P.H. y DENOLIN-REUBENS, R.: Etude clinique et physiopathologique d'un cas d'asbestose pulmonaire. *Arch. Belges Méd. Soc. Hyg. Méd. du Trav. et Méd. Lég.*, 10: 1, 1952.
11. GERNEZ-RIEUX, C., BALGAIRIES? E. y CLAEYS, C.: Considérations sur les troubles respiratoires dans l'asbestose. *J. Français de Méd. et Chir. Thorac.*, 8: 193, 1954.
12. GREGOIRE, F.: Pulmonary function studios in men exposed for 10 or more years to inhalation of asbestos fibers. Citado por Smith, K.W.¹⁶
13. BASTENIER, H.; DENOLIN, H., DECOSTER H. y ENGLERT, M.: Etude de la fonction respiratoire dans l'asbestose pulmonaire. *Arch. des Malad. Prof.*, 16: 546, 1955.
14. WRIGHT, G.W.: Functional abnormalities of industrial pulmonary fibrosis. *Archiv. Industr. Hygiene occup. health*, 11: 196, 1955.
15. MARSHALL, R. y DUBOIS, A.B.: The viscous resistance of the lung tissues in patients with pulmonary diseases. *Clin. Sci.*, 15: 473, 1956.
16. SMITH, K.W.: Pulmonary disability in asbestos workers. *Archiv. Industr. Health*, 12: 198, 1956.
17. GAFFURI, E. y BERRA, A.: L'insufficienza respiratoria nell'asbestosi. Comportamento dei volumini pulmonari e della capacità di ventilazione in 30 casi. *Minerva Med.*, 48: 1639, 1957.
18. CHAMPEIX, J., BODET, A. y SIBOULET, A.: Problèmes soulevés par la surveillance médicale du personnel exposé au risque d'asbestose. *Archiv. Mal. Prof.*, 19: 282, 1958.
19. AMSLER, R.: L'asbestose pulmonaire. *Rev. du PRAT*, 8: 1195, 1958.
20. SARTORELLI, E.: Severe asbestosis with syndrome of alveolarcapillary block. *Med. Lavoro*, 48: 358, 1957.
21. MARKS, A., CUGELL, D.W., CADIGAN, J.B. y GAENSLER, E.A.: Clinical determination of the diffusion capacity of the lungs: Comparison of methods in normal subjects and patients with «alveolar-capillary Block» Syndrome. *Am. J. Med.*, 22: 51, 1957.
22. BADER, M.E., BADER, R.A. y SELIKOFF, I.J.: Abstract: pulmonary function in Asbestosis of the lung. *J. Clin. Invest.*, 36: 871, 1957.
23. READ, J. y WILLIAMS, R.: Pulmonary ventilation, blood flow relationships in Interstitial Disease of the lungs. *Am. J. Med.*, 27: 545, 1959.
24. LEATHART, G.L.: The mechanical properties of the lung in Pneumoconiosis of Coal-Miners. *Brit. J. Industr. Med.*, 16: 153, 1959.
25. LEATHART, G.L.: Clinical, bronchographic, radiological and physiological observations in 10 cases of asbestosis. *Brit. J. industr. Med.*, 17: 213, 1960.
26. TEIRSTEIN, A.S., GOTTLICK, A., BADER, M.E., R.A. y SELIKOFF, I.J.: Pulmonary mechanics in Asbestosis of the lungs. *Clin. Research*, 8: 256, 1960.
27. SCANSETTI, G. y RUBINO, G.F.: Analisis comparata della compromissiones cardiovascolare e respiratoria nell' asbestosi pulmonare. *Minerva Med.*, 51: 8, 1960.
28. KLOKOV, A.L.: Significance of investigation of the cardiopulmonary system in early diagnosis of asbestosis. *Sov. Med.*, 24: 98, 1960.
29. WILLIAMS, R. y HUGH-JONES, Ph.: The significance of lung function changes in asbestosis. *Thorax*, 15: 109, 1960.
30. WILLIAMS, R. y HUGH-JONES, Ph.: The radiological diagnosis of asbestosis. *Thorax*, 15: 103, 1960.
31. HEARD, B. y WILLIAMS, R.: The pathology of asbestosis with reference to lung function. *Thorax*, 16: 264, 1961.
32. THOMSON, M.L., MCGRAWTH, M.W., SMITHER, W.J. y SHEPERD, J.M.: Some anomalies in the measurement of pulmonary diffusion in asbestosis and chronic bronchitis and emphysema. *Clin. Sci.*, 21: 1, 1961.
33. MCGRAWTH, M.W. y THOMSON, M.L.: Pulmonary diffusion at small lung volumes in asbestosis and chronic bronchitis and emphysema. *Clin. Sci.*, 20: 15, 1961.
34. RUBINO, G.F., GARBAGNI, R., SCANSETTI, G. y CARELLI, K.N. Aspetti fisiopatologia respiratoria e circolatoria nell' asbestosi pulmonare. *Med. Lavoro*, 52: 515, 1961.
35. LEATHART, G.L.: Studies of pulmonary function in workers exposed to asbestos. Thesis (M.D.). Cambridge 1962.
36. VIGLIANI, E.C. y SARTORELLI, E.: Vedute attuali sull' patogenesi dell'insufficienza respiratoria nelle pneumoconioses. *Riv. Sicil. Tubercul. Mal. Resp.*, 17: 93, 1963.
37. BECKLAKE, M.R.: Pneumoconiosis. *Handbook of Physiology* (2). 1601 Williams y Wilkins Co. Washington, 1964.
38. BJURE, J., SODERHOLM, B. y WIDINSKY, J.: Cardiopulmonary function studies in workers dealing with asbest and glasswool. *Thorax*, 19: 22, 1964.
39. DE ROSA, R., ELISEO, V., MOLE, R. y SESSA, G.: L'apparato respiratorio negli addetti alla lavarazione dell'amianto. *Folio Med.*, 47: 637, 1964.
40. SARTORELLI, E., BARALDI, V., GRECO, A. y ZEDDA, S.: Contributo allo studio della fisiopatologia respiratoria ell'asbestosi. *Med. Lavoro*, 55: 49, 1964.
41. PELLET, M. y CHEVALIER, R.: Physiopathologie respiratoire de l'asbestose pulmonaire. *Journal Méd de Lyon*, 45: 1611, 1964.
42. VAERENBERG, C.: Respiratory asbestosis: lung function. *Acta Tuberc. pneumol. Belg.* 55: 92, 1964.
43. SCHAANING, J., VALE, J.R. y WESSEL AAS, T.: Pulmonary function tests in asbestosis. *Nord. Med.*, 73: 455, 1965.
44. THOMSON, M.L., PELZER, A.M. y SMITHER, W.J.: The discriminant value of pulmonary function tests in Asbestosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 132: 421, 1965.
45. HUNT, R.: Routine lung function studies on 850 employees in an asbestos processing factory. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 132: 406, 1965.
46. BADER, M.E., BADER, R.A., TIERS-TEIN, A.S. y SELIKOFF, I.J.: Pulmonary function in Asbestosis: serial tests in a long term prospective study. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 132: 391, 1965.
47. LEATHART, G.L.: The effect of asbestosis on pulmonary function. *The Newcastle Med. J.*, 29: 12, 1965.
48. SARTORELLI, E.: Assessment of lung function in pneumoconiosis ILO 1966. Respiratory function tests in pneumoconiosis (Report and related papers of a Meeting of experts). Genova 20-28, IX, 1965.
49. KLEINFELD, M., MESSITE, J., KOOYMAN, O. y SARFATY, J.: Effect of asbestos dust inhalation on lung function. *Archiv. Environ. Health*, 12: 741, 1966.
50. GANDEVIA, B.: Pulmonary function in asbestos workers: a three years follow-up study. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 96: 420, 1967.
51. HANY, A., BURCKHARDT, P. y BUHLMANN, A.: Zur klinik und Pathophysiologic der Lungenasbestose. *Schweiz. Med. Wschr.*, 97: 597, 1967.
52. SARTORELLI, E.: La diffusione alveolo-capillare del conelle fibrosi pulmonari interstiziali (asbestosi, fibrosi idiopatiche) *Acta Gerontol.*, 17: 96, 1967.
53. LEATHART, G.L.: Pulmonary function test in asbestos workers. *Trans. Soc. Occup. Med.*, 18: 49, 1968.
54. BECKLAKE, M.R., FOURNIER-MASSEY, G.G., McDonald, J.C. y ROSSITER, C.E.: Relationship of functional to radiographic changes in Quebec asbestosis workers. Presentado por McDonald, J.C. en los Proceedings of the 2nd. International Conference on the Biological Effects of Asbestos in Dresden. Abril, 24, 1968.
55. PELZER, A.M. y THOMSON, M.L.: Body plethysmographic measurements of airways conductance in obstructive pulmonary diseases. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 99: 194, 1969.
56. BADER, M.E., BADER, R.A., TEIRSTEIN, A.S., MILLER, A. y SELIKOFF, I.J.: Pulmonary function and radiographic changes in 598 workers with varying duration of exposure to asbestos. *Mount Sinai J. Med.*, 37: 492, 1970.
57. EMARA, A.M., EL-GHAWAFI, B.B., EL FAMRA, G.H. y ABOU ALY, A. N.: Asbestosis. A clinica, radiological and spirometric study. *Egypt. J. Chest Dis. Tubercul.*, 13: 97, 1970.
58. BECKLAKE, M.R., FOURNIER-MASSEY, G., McDONALD, J.C., SIEMIATICHY, J. y ROSSITER, C.E.: Relationship of functional to radiographic changes in Quebec asbestosis workers. *Bull. Physiopath. Resp.*, 6: 637, 1970.
59. HARRIES, P.G.: The effects and control of diseases associated with exposure to asbestos in Devonport Dockyard. Thesis (M.D.). Londres, 1970.
60. REGAN, G.M., TAGG, B., WALFORD, J. y THOMSON, M.L.: The relative importance of clinical, radiological and pulmonary function variables in evaluating asbestosis and chronic obstructive airways disease in asbestos workers. *Clin. Sci.*, 41: 569, 1971.
61. Ferris, B.G., Ramadive, PETERS, J.M. y MURPHY, R.L.H.: Prevalence of chronic bronchitis respiratory disease. Asbestosis in ship repair workers. *Arch. Environ. Health*, 23: 220, 1971.
62. MURPHY, R.L.H., FERRIS Jr., B.G., Burges, W.A.B., Woroster, J. y GANESLER, E.A.: Effects of low concentrations of asbestos. Clinical, Environmental, Radiologic and Epidemiologic observations in shipyard pipe conwerers and controls. *New. Engl. J. Med.*, 285: 1271, 1971.
63. PORIN, J., FABRE, J. HAUTTEMENT,



J.L., POU, J. y BOREL, J.: Etude de la diffusion alvéolacapillaire dans l'asbestose. *J. Français Méd. et Chir. Thorac.*, 25: 271, 1971.

64. WALLACE, W.F.M. y LANGLANDS, J.H.M.: Insulation workers in Belfast. I. Comparison of a random sample with a control population. *Brit. J. Industr. Med.*, 28: 211, 1971.

65. WOITOWITZ, H.J.: Berufliche Asbestsaubexposition und obstruktive Ventilationsstörungen. *Int. Arch. Arbeitsmed.*, 27, 244, 1970.

66. JODOIN, G., GIBBS, G.W., MACLEMM, P.T., McDONALD, J.C. y BECKLAKE, M.R.: Early effects of asbestos exposure on lung function. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 104: 525, 1971.

67. BECKLAKE, M.R., FOURNIER-MASSEY, G.G., ROSSITER, C.E. y McDONALD, J.C.: Lung function in Chrysotile Asbestos Mine and Mill workers of Quebec. *Arch. Environ. Health*, 24: 401, 1972.

68. MULDOON, B.C. y TURNER-WARWICK, M.: Lung function studies in asbestos workers. *Brit. J. Dis. Chest*, 66: 121, 1972.

69. BECKLAKE, M.R.: Assessment of methods used in the studies of the biological effects of asbestos (paper 6). Leido en el Meeting sobre «Biological effects of asbestos». Lyon, octubre 2-6, 1972.

70. FOURNIER-MASSEY, G.G.: Pulmonary function in Quebec asbestos workers. Thesis (Ph. D.) Montreal. McGill University, 1973.

71. MURPHY, R.L.H., GAENSLER, E.A., REDDING, R.A., BELLEAN, R., KEELAN, P.J., SMITH, A.A., GOFF, A.M. y FERRIS, B. G.: Low exposure to asbestos Gas exchange in ship pipe coverer and controls. *Archiv. Environ. Health*, 25: 253, 1972.

72. WPOTPWITZ, H.J.: Die Bedeutung des Asbest für die Arbeitsmedizin und Ökologie. *Deutsch. Med. Wochenschr.*, 97: 346, 1972.

73. EMARA, A.M.: Respiratory function tests in pneumoconioses. *Egypt. J. Chest Dis. Tubercul.* 15: 197, 1972.

74. ZEDDA, S., ARESINI, C., CHEZZI, I. y SARTORELLI, E.: Lung function in relation to radiographic changes in asbestos workers. *Respiration*, 30: 132, 1973.

75. OSTROW, D. y CHERNIAK, R.M.: Resistance to airflow in patients diffuse interstitial lung disease. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 108: 205, 1973.

76. SESSA, T., VECOHIONE, C., MOLE, R. y JAVICOLI, N.: Hypoxémie et équilibre acide-base chez les asbestosiques. *Poumon et Coeur*, 30: 135, 1974.

77. McDONALD, J.C., BECKLAKE, M.R., GIBBS, G.W., McDONALD, A.C. y ROSSITER,

C.E.: The health of Chrysotile Asbestos mine and mill workers of QUEBEC. *Arch. Environ. Health*, 28: 61, 1974.

78. FOURNIER-MASSEY, G.G. y BECKLAKE, M.R.: Pulmonary function profiles in Quebec asbestos workers. *Bull. Physiopath. resp.*, 11: 429, 1975.

79. BERRA, A., SULOTTO, F. y RUBINO, G.F.: La misura della closing capacity come indice della compromissione delle piccole vie aeree negli esposti alla inalazione di polveri e vapori industriali. *Med. Lavoro*, 65: 24, 1974.

80. PERESS, L., HOAG, H., WHITE, F. y BECKLAKE, M.R.: The relationship between closing volume, smoking and asbestos dust exposure (abstract). *Clin. Res.*, 23: 647 A, 1975.

81. RODRIGUEZ ROISIN, R.: Aspectos fisiopatológicos de la asbestosis pulmonar. Tesis doctoral. Univ. Barcelona, 1975.

82. RODRIGUEZ ROISIN, R., COCHRANE, G.M. y CLARK, T.J.H.: Asbestos exposure and small airways disease, en Epidemiological Follow-up investigations of lung function. SEPCR Working Group Meeting, Gothenburg, Sweden, 11th/12th June, 1976. *Scand. J. Resp. Dis.*, 57: 318, 1976.

83. BECKLAKE, M.R.: Asbestos-related diseases of the lung and other organs: Their epidemiology and implications for clinical practice. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 114: 187, 1976.