

Instituto Nacional de Silicosis
(Director Dr. J. García-Cosío)
Oviedo

CAPACIDAD DE DIFUSION PARA EL MONOXIDO DE CARBONO (D_LCO_{SB}) EN LA NEUMOCONIOSIS SIMPLE DE LOS TRABAJADORES DEL CARBON

L. Palenciano* y A. de Vega**

Introducción

La Neumoconiosis de los trabajadores del carbón (*coal workers' pneumoconiosis* de los autores anglosajones) puede definirse como «la respuesta tisular a la retención prolongada en los pulmones de cantidades anormales de polvo derivado del trabajo en operaciones de minería»¹. La patología de esta entidad ha sido revisada recientemente por Lynne Reid².

En la radiografía de tórax da lugar a opacidades muy características, aunque no específicas, que son la base del diagnóstico en vida y de las clasificaciones que se han propuesto^{3, 4}. Estas clasificaciones suelen hacer dos grandes grupos: pequeñas opacidades redondeadas (diámetro de hasta 1 cm.) y grandes opacidades (diámetro de más de 1 cm.). Los casos con pequeñas opacidades se les conoce también como *neumoconiosis simple* y con grandes como *neumoconiosis complicada*, *fibrosis masiva* o *neumoconiosisseudotumoral*. Dentro de la neumoconiosis simple hay subdivisiones según el tamaño y la profusión de los nódulos y en la fibrosis masiva según el ta-

maño de las masas de fibrosis. No nos es posible entrar aquí en una descripción detallada de las imágenes radiológicas por lo que referimos al lector interesado a la clasificación IUCC/Cincinnati⁴ que es la que seguimos en la actualidad en el Instituto Nacional de Silicosis.

Aproximadamente entre 1/4 y 1/3 de neumoconiosis simple evolucionan a fibrosis masiva progresiva. Aunque los factores que determinan esta evolución no son bien conocidos, parece probable que la tuberculosis y ciertos fenómenos inmunitarios, no muy bien aclarados todavía, jueguen un papel importante.

Como cabía esperar, la fibrosis masiva produce alteraciones notables de la función pulmonar, sobre todo los tipos B y C. La neumoconiosis simple, en cambio, produce alteraciones mucho más ligeras; pero la magnitud y significado de las mismas ha sido valorado de diferente manera por diferentes autores.

Por lo que se refiere a la Capacidad de Difusión para el Monóxido de Carbono, que es el tema de nuestro trabajo, ha sido estudiada tanto por el método de *steady state* (D_LCO_{SS}) de Bates^{5,7}, como por el *single breath* (D_LCO_{SB}) de Krogh-Foster^{8,10}. Con el

primer método Ulmer⁵ encontró que el valor medio en reposo era 8 % más bajo que en controles y 4 % en ejercicio (80 watts/min.). Son pues disminuciones muy ligeras. Kilbestis⁷ encontró también valores prácticamente normales en mineros no fumadores y moderados descensos sólo en fumadores. Pivoteau y Dechoux⁶ encuentran, en cambio, un 56,5 % de valores bajos en 200 casos de Neumoconiosis Simple con función ventilatoria normal. Las discrepancias, como se ve, son importantes.

Por el método del *single breath*, Billeit¹⁰ encuentra disminuciones muy ligeras, insuficientes para producir desaturación arterial, mientras que Pivoteau y Dechoux⁶ encuentran por este método valores bajos en el 14 % de los 200 casos citados anteriormente. Estos últimos autores creen que estos trastornos de difusión justifican ligeros descensos de la saturación arterial de O_2 en reposo observada por ellos en sus sujetos de estudio.

Lyons y col⁸ en Gales encontraron que dentro de la neumoconiosis simple los casos con nodulación «p» tenían valores de D_LCO_{SB} más bajos que los otros tipos. Aunque este estudio no es muy convincente entre otras razones, porque eran también más fu-

* Jefe de Servicio de Fisiología Respiratoria
** Médico Adjunto

madores, tiene un notable interés por la posibilidad de que este tipo de nodulación se asocie más frecuentemente a enfisema^{11,12}

Para tratar de comprobar estos puntos en nuestro material, hemos estudiado la D_LCO_{SB} en mineros y ex-mineros con neumoconiosis simple y sin neumoconiosis radiológica y los hemos comparado con un grupo control. En este trabajo damos a conocer nuestros resultados.

Material y método

Se estudiaron 83 casos de neumoconiosis simple y 46 sin neumoconiosis. Todos ellos fueron sacados al azar de entre los remitidos al Instituto de Silicosis por dispensarios de enfermedades profesionales en su mayoría de Asturias. Los controles fueron 42 que se sacaron de entre personal de nuevo ingreso en HUNOSA para el trabajo en minas. Ninguno de los controles había desempeñado con anterioridad ocupaciones con riesgo pulvígeno.

Las edades de los sujetos de los tres grupos estaban comprendidas entre 30 y 50 años. No obstante puede observarse (tabla I) que los grupos no son homogéneos ni en cuanto a edad ni en cuanto a talla, por lo que los valores de D_LCO_{SB} y KCO hallados no son directamente comparables. Por esta razón el análisis estadístico lo hemos hecho sobre valores de D_LCO estandarizado a 40 años y 1,65 m de talla y de KCO a 40 años de edad. Los índices de estandarización empleados han sido los de van Ganse y col.¹⁸ sin considerar el efecto de fumar cigarrillos.

El diagnóstico de neumoconiosis simple, tipo de nodulación y profusión, fue hecho por nuestro departamento de Radiología.

No entraron en el estudio los casos de patología ajena a la Neumoconiosis como engrosamientos pleurales, elevaciones de diafragma, cardiomegalias de diversas etiologías, etc.

Tampoco entraron casos con obstrucción de vías aéreas porque parece demostrado que su incidencia en neumoconiosis simple es prácticamente la misma que en sujetos controles adecuados¹⁴. Brasseur¹⁵ ha encontrado ligeros descensos del índice de Tiffeneau sólo en los casos con gran profusión de nódulos. De cualquier forma para no cometer errores en la selección de casos, estudiamos un grupo de sujetos con neumoconiosis simple en edad media de la vida y con ligeros descensos del índice de

TABLA I
Valores de D_LCO_{SB} estandarizada a 40 años y 1,65 m de talla y KCO a 40 años en controles y mineros sin y con Neumoconiosis Simple.

	Controles	No neumoc.	Neumoc. S.
D_LCO (estand.) ml/min/mmHg	\bar{x} 29,90 ^a s 5,07	28,20 5,84	27,97 ^b 4,74
K_{50} (estand.) ml/min/mmHg/ V_A efect. (l.)	\bar{x} 5,28 s 0,83	4,99 1,24	5,22 1,04
C.V. hallada	\bar{x} 99,20	96,28	92,32
C.V. predicha x 100	s 8,49	10,79	10,21
Edad (años)	\bar{x} 36,11 s 5,40	40,46 6,27	43,13 4,58
Talla (cm)	\bar{x} 167,47 s 5,10	166,72 6,92	165,56 5,72
n	42	46	83

p < 0,05, t de Student, entre a y b

TABLA II
Valores de Capacidad Vital en % de la media normal (C.E.C.A.). Todos los casos con Tiffeneau normal.

	Controles	No Neumoc.	Neumoc. S.
C.V. hallada C.V. predicha x 100	\bar{x} 99,3 ^a s 9,4	93,8 ^b 10,1	92,2 ^b 10,6
Edad (años)	\bar{x} 36,2 s 5,1	43,1 8,6	44,1 7,8
Talla (cm)	\bar{x} 166,7 s 6,3	165,6 5,7	164,5 5,5
n	52	102	122

p < 0,05, t de Student, entre a y b

TABLA III
Hábitos de fumar cigarrillos en controles y mineros sin y con Neumoconiosis Simple.

no neumoconiosis			
No y Ex-Fumadores	13 (31 %)	8 (17,4 %)	31 (37,3 %)
Fumadores	29 (69 %)	38 (82,6 %)	52 (62,7 %)
Total	42	46	83
De los fumadores			
≤ 10 cigarrillos/día.	11	19	29
> 10 cigarrillos/día.	18	19	23
Total	29	38	52

Tiffeneau (no inferiores a 60 %) y hemos encontrado que la D_LCO_{SB} es idéntica a los sujetos con Tiffeneau normal. Así pues, con permitir entrar en el estudio casos con ligera obstrucción, que sería lo máximo achacable a la Neumoconiosis, no se hubieran modificado nuestras conclusiones finales.

La neumoconiosis simple, en cambio, sí produce una disminución de la Capacidad Vital. En un estudio realizado en este servicio en sujetos diferentes de los que entraron en este trabajo, encontramos que tanto en neumoconiosis simple como en casos sin neumoconiosis radiológica y sin obstrucción de vías aéreas, las Capacidades Vitales eran significativamente más bajas que en controles (tabla II). A las mismas conclusiones llega Brasseur en casos de neumoconiosis simple¹⁵.

Asumiendo una distribución normal de los valores de CV de la tabla II, los que no parece razonable, puede demostrarse¹⁶ que el exceso de capacidades vitales bajas (por debajo de $\bar{x} - 2s$ de los controles) es de 10 % en neumoconiosis simple y del 7 % en los casos sin neumoconiosis radiológica. Así pues, en el estudio de difusión hicimos entrar estos porcentajes componiendo los grupos de la siguiente forma: se tomaron todos los casos que durante el período de estudio (unos 6 meses) habían tenido Capacidad Vital y Tiffeneau normales, que fueron 75 de neumoconiosis simple y 43 sin neumoconiosis y se les agregaron respectivamente 8 y 3 casos elegidos al azar de entre los de Capacidad Vital baja con Tiffeneau normal. Puede observarse (tabla I) que los valores de Capacidad Vital en este estudio de difusión resultaron, en Neumoconiosis Simple y controles, idénticos a los que habíamos obtenido previamente en el estudio de la tabla II, lo que confirma nuestras conclusiones respecto al descenso de Capacidad Vital en neumoconiosis simple.

En todos los casos de los 3 grupos se disponía de la historia de fumador. Los ex-fumadores se consideraban como no fumadores si llevaban más de dos meses sin fumar. La distribución de los sujetos por hábito de fumar queda recogida en la tabla III.

Todas las determinaciones de Capacidad de Difusión se hicieron por la mañana entre las 10 y las 13 horas, aproximadamente. En los fumadores se esperó como mínimo media hora después de haber fumado el último cigarrillo.

De entre los tres grupos se hicieron 62 determinaciones en duplicado, para comprobar la variabilidad del método, pero no se dio nunca el valor medio de las dos determinaciones sino siempre el de la primera, fuese cual fuese su valor. La razón es que la variabilidad de las medias de dos determinaciones es menor que la de determinaciones sencillas y al no disponer de datos dobles en todos los casos es preferible hacer el análisis estadístico sobre las sencillas.

El equipo empleado fue el de Difusión-Test de Jaeger (Würzburg, Alemania Federal). La apertura y cierre secuencial de válvulas es completamente automática a intervalos de tiempo y volumen previamente fijados.

El tiempo de apnea fue de 10 segundos. El gas de prueba contenía 0,322 % de CO, 3,6 % de Helio y el resto aire. En los casos de determinación doble se dejaron pasar como mínimo 15 minutos entre la primera y la segunda.

Para comprobar la variabilidad del método hallamos la desviación estándar de las variaciones por la fórmula para determinaciones pareadas¹⁷: $s = \sqrt{\Sigma(d)^2/N}$ siendo la diferencia entre determinaciones pareadas y N el número total de determinaciones. Con la s así hallada se calculó el coeficiente de variación $\frac{s}{\bar{x}} \times 100$. Nuestros resultados fueron s: 1,70 ml/min./mm Hg. \bar{x} : 29, 33 ml/min./mm Hg. y el coeficiente de variación: 5,79 %, que es un valor muy satisfactorio¹⁸.

Para el cálculo de los valores de difusión se empleó una micro-computadora de mesa Olivetti Programa 101, que se utilizó también para los estudios estadísticos.

Resultados

Puede observarse (tabla I) que tanto los mineros con neumoconiosis simple como los que no tienen neumoconiosis radiológica presentan valores medios de D_LCO más bajos que los controles. Las diferencias, no obstante, son muy pequeñas y sólo llega a adquirir significación estadística el descenso del grupo de neumoconiosis simple respecto al grupo control (p < 0,05, t de Student). El grupo sin neumoconiosis da un valor intermedio

que no llega a alcanzar nivel de significación estadística respecto al control, por lo que no haremos más comentarios sobre él.

No hay en cambio diferencias sig-

nificativas entre el KCO de los 3 grupos. La ligera disminución, por tanto de D_LCO en neumoconiosis simple se debe a descenso del «volumen alveolar efectivo» y no a alteración de las

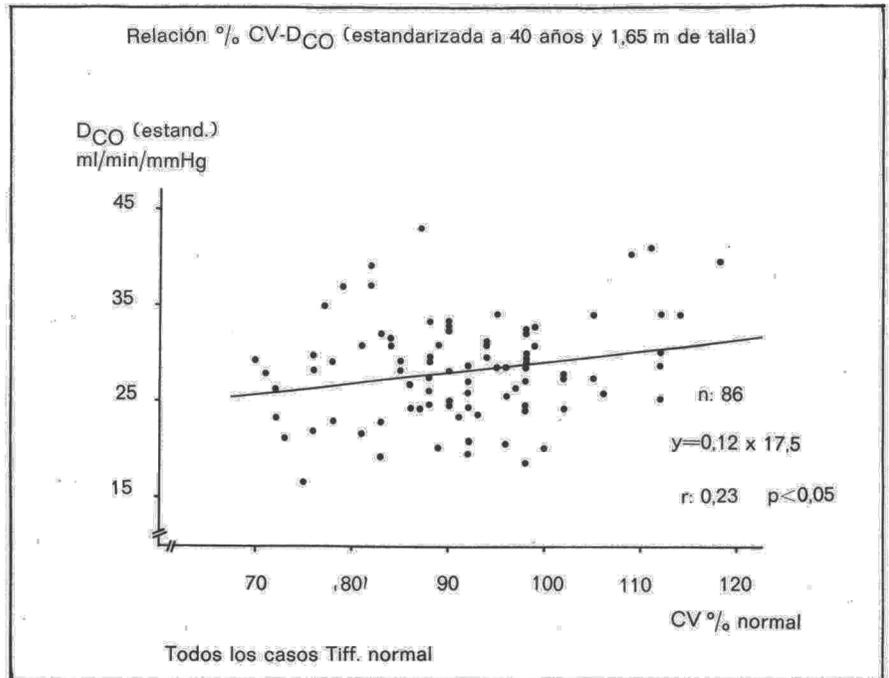
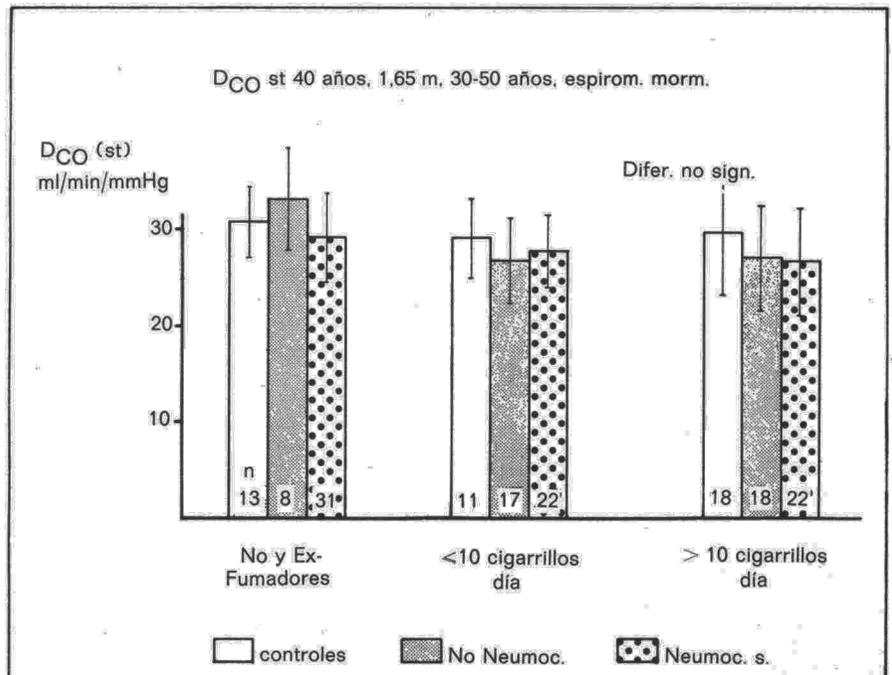


Fig. 1. Correlación entre C.V. en % de la media normal (C.E.C.A.) y D_LCO_{SB} estandarizada a 40 años y 1,65 m. de talla en Neumoconiosis Simple de los trabajadores del carbón.

Fig. 2. Efecto de fumar cigarrillos sobre la D_LCO_{SB} estandarizada a 40 años y 1,65 m. de talla en sujeto con espirometría normal. Las diferencias entre los distintos grupos no llegan a ser significativas.



«características de difusión». La causa más probable de disminución de «volumen alveolar efectivo» en estos sujetos es la disminución de Capacidad Vital característica del grupo. Un estudio de correlación entre Capacidad Vital expresada en porcentaje de la media normal y la D_LCO (fig. 1) muestra que, en efecto, hay una correlación débil ($r: 0,23$) pero estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Por la posible influencia sobre los resultados hemos estudiado el efecto de fumar cigarrillos (fig. 2) y hemos encontrado, como Lyons J.P. y cols.⁸ que los fumadores tienen valores ligeramente más bajos que los no fumadores. En nuestro estudio sin embargo, estas diferencias no llegaban a adquirir nivel significativo, probablemente porque el número de casos era bajo. De cualquier forma en el grupo de neumoconiosis simple había menos fumadores y éstos consumían menos cigarrillos que el grupo control (tabla III) por lo que los resultados tienen mayor valor.

En cuanto a si los casos con nodulación «p» tienen un valor de D_LCO más bajo, nosotros hemos encontrado (tabla IV) que, en efecto, este es el caso, a pesar de ser menos fumadores que los de nodulación «q-r». No obstante las diferencias no llegaban a ser significativas.

Como cabría pensar que los casos con profusión de nódulos más alta tuvieran un valor de difusión más bajo, hicimos dos grupo con las profusiones más bajas y más altas (tabla V) dejando sin incluir las intermedias 2/1 y 2/2 para que la separación fuese más clara. Un tanto sorprendentemente encontramos que, aunque las diferencias entre los dos grupos no eran significativas, las profusiones más altas tenían mejores valores que las más bajas. En un análisis posterior de los datos comprobamos que en el grupo de profusión baja había entrado prácticamente todos los casos de nodulación «p», que como hemos visto antes, son los que tienen valores más bajos.

Así pues, ningún tipo en particular de nodulación ni las profusiones altas de nódulos están asociados a descensos estadísticamente significativos de la D_LCO_{SB} . Solamente el descenso de Capacidad Vital en neumoconiosis simple parece conferir significación al descenso de D_LCO_{SB} observado en este grupo. Para probar esta hipótesis estudiamos sólo los casos con Capacidad Vital normal (fig. 3) y, tal como habíamos presumido, las diferencias significativas de la tabla I habían desaparecido.

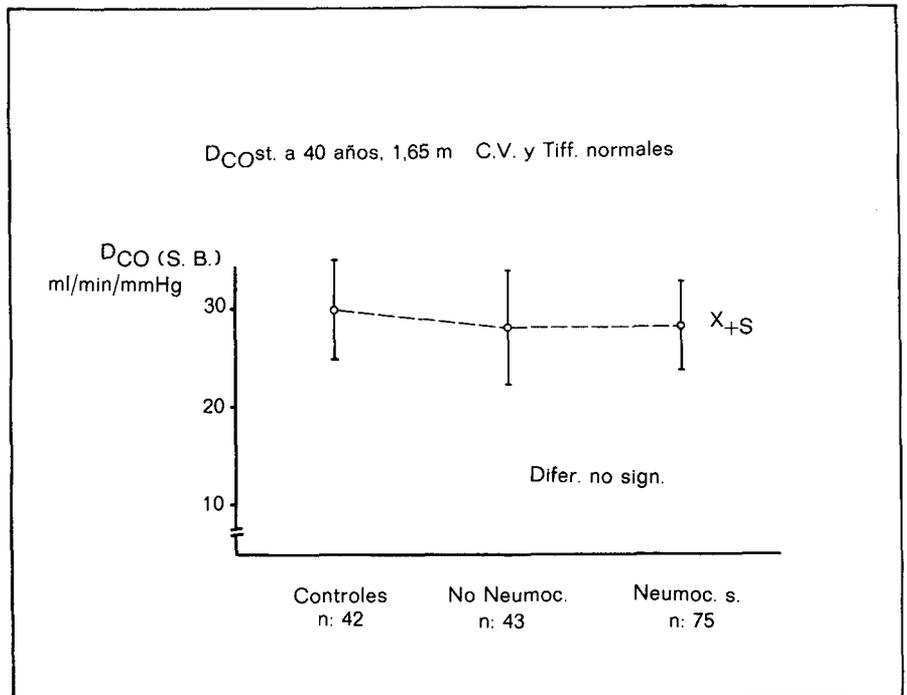


Fig. 3. D_LCO_{SB} (estandarizada) de los casos de la Tabla I pero tomando sólo los que tenían Capacidad Vital normal.

Discusión

Los resultados de este estudio permiten concluir que la neumoconiosis simple produce un descenso significativo, si bien ligero, de la D_LCO_{SB} .

Según nuestros datos no hay correlación estadísticamente significativa entre profusión o un tipo particular de nodulación y la Capacidad de Difusión o un tipo particular de nodulación. El descenso de D_LCO_{SB} es sólo achacable a la disminución de Capacidad Vital característica de estos sujetos; producida, con toda probabilidad por el aumento de colágena y reticulina del pulmón neumoconiótico.

TABLE IV
 D_LCO_{SB} estandarizada a 40 años de edad y 1,65 m de talla en Neumoconiosis Simple de diferentes tipos de nodulación.

	Nodulación «p» pura	Nodulación q-r pura o muy predominante
D_LCO (estándar) \bar{x}	27,36	28,68
ml/min/mmHg s	3,94	5,52
C.V. hallada \bar{x}	93,26	93,06
C.V. predicha s	9,63	9,8
Fumadores/no fumadores	6/10	11/4
n	16	15

No hay diferencias significativas para la D_LCO_{SB} entre los dos grupos.

co. Hay que hacer notar, no obstante, muy discreta y sin comparación posible con, pongamos por caso, las fibrosis intersticiales difusas que habitualmente se ven en la clínica. Es interesante que, Jabonero, en su ya amplia experiencia en material de autopsia en este Instituto encuentra con bastante frecuencia, además de los nódulos neumoconióticos característicos, zonas de engrosamiento de tabiques alveolares muy semejantes a los de la fibrosis intersticial, un hecho señalado también por Heppleston¹⁹. Cabría esperar a la luz de estas observaciones que la neumoconiosis simple produjese un mayor descenso de D_LCO_{SB} .

TABLE V
 D_LCO_{SB} estandarizada a 40 años de edad y 1,65 m de talla en Neumoconiosis Simple con Profusión baja y alta de nódulos.

	Profusión baja 1/0-1/2	Profusión alta 2/3 ó más
D_LCO (estándar) \bar{x}	27,59	28,72
ml/min/mmHg s	4,45	4,73
C.V. hallada \bar{x}	92,95	91,80
C.V. predicha s	9,21	6,95
Fumadores/no fumadores.	28/14	6/4
n	42	10

No hay diferencias significativas para la D_LCO_{SB} entre los dos grupos.



Si no es así, no hay más remedio que deducir que estos engrosamientos no son de suficiente severidad y/o extensión para producir alteraciones importantes. Bien es verdad que ocasionalmente se encuentran casos típicos de fibrosis intersticial difusa con D_LCO_{SB} muy baja en neumoconiosis simple, pero la incidencia no parece ser mayor que en la población general. Por ejemplo Billiet²⁰ la encuentra sólo en 4 de 800 casos, mientras que Laval y col.²¹ la encuentran en 12 de 1.200 pacientes de un servicio de Neumología general. Aunque la manera de seleccionar los sujetos en los dos estudios probablemente ha sido diferente, los datos no apuntan ciertamente a que la incidencia sea mayor en Neumoconiosis Simple. Esta es también la opinión de Leatharth²².

La posibilidad de que los casos con nodulación «p» tuviesen una D_LCO más baja suscitó un cierto interés hace unos años sobre todo a raíz del trabajo de Ryder y col.¹¹. Estos autores encontraron que los casos con nodulación «p» en vida tenían en la necropsia un exceso de enfisema respecto a los otros tipos de nodulación. Estas conclusiones, no obstante, no han sido comúnmente aceptadas, fundamentalmente por hecho que la muerte pudo haber introducido un efecto de selección²³.

Nuestros casos de nodulación «p» pura tenían ciertamente un valor medio de D_LCO más bajo, pero sin que la diferencia llegara a ser significativa respecto a los otros tipos de nodulación. Se podría argumentar que nuestros casos no tenían obstrucción de vías aéreas y que por tanto no cabía esperar que tuvieran enfisema. Lamb²⁴ ha demostrado, no obstante, que puede haber un notable grado de enfisema con pruebas ventilatorias dentro de la normalidad, por lo que si en este grupo verdaderamente hay un exceso de enfisema debiera haberse manifestado en la difusión. Esto no ha sido así y por

tanto nuestros datos no apoyan la tesis de Ryder y col. En nuestra opinión tampoco los trabajos del grupo de Cotes^{8,9} han demostrado de forma conveniente que la D_LCO en este tipo de nodulación sea más baja. Por otro lado, según Reisner²⁵ el tipo de nodulación que desarrolla el minero depende en buena medida de la composición del polvo inhalado. En nuestra opinión, por tanto, no hay base para considerar en la actualidad este tipo de nodulación como una forma peculiar de neumoconiosis desde el punto de vista funcional.

Considerable interés tiene, a nuestro juicio, el hallazgo de valores iguales de D_LCO y Capacidad Vital en neumoconiosis simple con profusión alta y baja de nódulos (tabla V). Cabe esperar que los casos con profusión alta tuviesen más «fibrosis» y un valor de D_LCO más bajo. Es muy probable, no obstante, que las profusiones altas no están determinadas solamente por una mayor % fibrosis%.

Rositer²⁶ ha encontrado una correlación positiva estrecha entre profusión de nodulación y contenido de carbón y otros minerales, entre ellos hierro, en el pulmón. La afectación producida por estos depósitos de minerales probablemente sea menor que si fuera tejido fibroso. Esta puede ser la causa de la disociación observada entre radiología y función.

Se ha dicho más arriba que la ligera disminución de D_LCO está relacionada con el descenso de Capacidad Vital. Este descenso podría no deberse a auténtica restricción sino a un aumento de volumen residual. En ausencia de obstrucción bronquial, como era el caso de nuestros sujetos, no hay en neumoconiosis simple un aumento de volumen residual²⁷. Así pues, el descenso de capacidad vital se debe a una auténtica restricción que da lugar a una disminución del «volumen alveolar efectivo» y por tanto un descenso de la D_LCO a pesar de mantener un valor normal de KCO.

La afectación funcional, no obstante, achacable a la neumoconiosis simple es, tanto para la difusión como para otros parámetros, muy ligera²⁸. El gran peligro estriba en su posible evolución a fibrosis masiva progresiva.

Resumen

Se ha estudiado la D_LCO_{SB} en 83 mineros con neumoconiosis simple y 46 sin neumoconiosis radiológica, todos ellos sin obstrucción de vías aéreas (Tiffeneau normal). Los primeros tenían valores de D_LCO_{SB} significativamente más bajos que un grupo control, si bien las diferencias eran pequeñas. Los segundos tenían también valores ligeramente más bajos pero las diferencias no llegaban a ser significativas.

Se encontró en el grupo de neumoconiosis simple una correlación débil (r: 0,23) pero significativa (p < 0,05) entre D_LCO_{SB} y C. V. % normal. No había en cambio correlación entre D_LCO_{SB} y profusión o tipo de nodulación.

Summary

CAPACITY OF DIFFUSION OF CARBON MONOXIDE (D_LCO_{SB}) IN SIMPLE PNEUMOCONIOSIS OF COAL MINERS

The authors have studied the D_LCO_{SB} in 83 miners with simple pneumoconiosis and in 46 miners without radiological pneumoconiosis, none of whom presented obstruction of the airways (Tiffeneau normal). The first group had D_LCO_{SB} values significantly lower than the control group, although the differences were small. The second groups also had values slightly lower but the differences were not significant.

In the group with simple pneumoconiosis a weak (r: 0,23) but significant (p 0,05) correlation was found between D_LCO_{SB} and C. V. % normal. On the other hand there was no correlation between D_LCO_{SB} and profusion of type of nodulation.

BIBLIOGRAFIA

1. ROGAN, J.M.: Coal worker's Pneumoconiosis. A Review. *J. Occup. Med.*, 12: 321, 1970.
2. REID, L.: The Pathology of Coal Pneumoconiosis, en ROGAN, J.M., (Editor) Medicine in the Mining Industries. Heinemann, Londres, 1972.
3. International Labour Office. Meeting of experts on the International Classification of radiographs of the Pneumoconioses. *Occup. Safety Hlth.*, 9: 2, 1959.
4. UICC/Cincinnati Clasification of the Radiographic Appearances of Pneumoconioses. *Chest*, 58: 57, 1970.
5. ULMER, W.T. y REICHEL, G.: Functional impairment in Coal worker's Pneumoconiosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 200: 405, 1972.

6. PIVOTEAU, C. y DECHOUX, J.: Le retentissement fonctionnel des pneumoconioses à opacités fines des mineurs de charbon sans troubles ventilatoires. *Respiration*, 29: 161, 1972.

7. KIBELTIS, J.A.: Diffusing Capacity in Bituminous Coal Miners. *Chest*, 63: 501, 1973.

8. LYONS, J.P., CLARKE, W.G., HALL, A.M. y COTES, J.E.: Transfer Factor (Diffusing Capacity) for the Lung in Simple Pneumoconiosis.



niosis of the Coal Workers. *Brit. med. J.*, 4: 772, 1967.

9. COTES, J.E., DEIVANAYAGAM, C.N., FIELD, G.B. y BILLIET, L.: Relation between type of simple pneumoconiosis (p or m) and lung function. En WALTON, W.H. (Editor): *Inhaled Particles and Vapours*. Volumen 2. Unwin Brothers Lmted. Surrey, 1971.
10. BILLIET, L. citado por LAVENNE, F. en ROGAN, J.M. (Editor): *Medicine in the Mining Industries*. Pág. 78. Heinemann. Londres, 1972.
11. RYDER, R., LYONS, J.P., CAMPBELL, H. y COUGH, J.: Emphysema in coal worker's pneumoconiosis. *Brit. Med. J.*, 3: 481, 1970.
12. LYONS, J.P., RYDER, R. CAMPBELL, H. y COUGH, J.: Pulmonary disability in coal workers' pneumoconiosis. *Brit. Med. J.*, 1: 713, 1972.
13. van GANSE, W.F., FERRIS, Jr., B.G. y COTES, J.E.: Cigarette smoking and Pulmonary Diffusing Capacity (Transfer Factor). *Am. Rev. Resp. Dis.*, 105: 30, 1972.
14. ULMER, W.T., REICHEL, G. y WERNER, U.: Die chronisch obstructive Bronchitis des Bergames. *Int. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.*, 25: 75, 1968.
15. BRASSEUR, L.: L'exploration fonctionnelle pulmonaire dans la pneumoconiose des houilleurs. Maloine. Paris, 1963.
16. Tablas Científicas GEIGY, pág. 28. Basilea, 1965.
17. HENRY, R.J.: *Química Clínica*, pág. 144. Editorial JIMS. Barcelona, 1969.
18. COTES, J.E. y HALL, A.M.: The Transfer Factor of the Lung: Normal values in adults. En ARCANGELI, P. (Editor): *Normal values for Respiratory Function in man*. *Panminerva Médica*. Milán, 1970.
19. HEPPLESTON, A.G.: The pathological recognition and pathogenesis of emphysema and fibrocistic disease of the lung with special reference to coal workers. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 200: 347, 1972.
20. BILLET, L. y ULBURGHES, M.: Blok alveolo-capillaire dû à une silicose micronodulaire: a propos de 4 cas. *Acta Tuberc. Pneumol. Belg.*, 57: 151, 1966.
21. LAVAL, P., FELICIANO, J.M., KLEISBANER, J.P. y POIRIER, R.: Apports de l'exploration fonctionnelle respiratoire au cours de l'évolution des fibroses pulmonaires interstitielles diffuses. *Poumon et Coeur*, 29: 597, 1973.

22. LEATHART, G.L.: Clinical Aspects of Respiratory Disease due to Mining. En ROGAN, J.M. (Editor): *Medicine in the Mining Industries*. Heinemann. Londres, 1972.

23. OLDHAM, P.D. y BERRY, G.: Coalminers' Pneumoconiosis. *Brit. Med. J.*, 2: 292, 1972.
24. LAMB, D. en ORIE, N.G.M. y van der LENDE, R. (Editores): *Bronchites III*, pág. 158. Royal van Gorkum. Assen, Holanda, 1970.
25. REISNER, M.T.R. en WALTON, W.H. (Editor): *Inhaled Particles and Vapours*. Vol. 2, pág. 642. Unwin Brothers Lmted. Surrey, 1971.
26. CASSWELL, C., BERGMAN, I. y ROS-SITER, C.E.: The relation of radiological appearance in Simple Pneumoconiosis of the coal workers to the content and composition of the lung. En WALTON, W.H. (Editor): *Inhaled Particles and Vapours*. Unwin Brothers Lmted. Surrey, 1971.
27. LAVENNE, F.: Physiological aspects of Dust Disease. En ROGAN, J.M. (Editor): *Medicine in the Mining Industries*. Heinemann. Londres, 1972.
28. MORGAN, W.K.: Disability and Coal Workers' Pneumoconiosis. *Brit. Med. J.*, 2: 343, 1974.