

Silicosis y trasplante pulmonar

MARÍA TERESA PARADA C.*, VÍCTOR ALISTE C.*, RODRIGO GIL D.*,
PATRICIO RODRÍGUEZ D.*, MAURICIO FICA D.*, CRISTINA HERZOG O.*,
LORENA CALABRÁN R.* y ÁLVARO UNDURRAGA P.*

Lung transplantation in silicosis

*Silicosis is a prevalent disease in Chile, a developing miner country. Scarce information about lung transplantation as an alternative for treating severe silicosis is available. **Objective:** To describe the time and way of exposure to silica and the clinical characteristics of silicotic patients subjected to lung transplantation at Clínica Las Condes, Santiago. **Patients and Methods:** From 38 patients subjected to lung transplantation between 1999 and 2006, four of them were transplanted because of severe silicosis. Idiopathic pulmonary fibrosis was the predominant underlying disease (55%) of these 38 patients. **Results:** The four silicotic patients were transplanted at an age ranging from 34 to 65 years old. Their period of exposure ranged between 5 and 30 years and symptoms become evident after 4 to 30 years of exposure. Two patients were miners, another one was a quartz grinding worker and the fourth of them was a polisher of dental prothesis, The surgery was complex because of distortion in pulmonary anatomy. The hospital length of stay was longer in silicotics as compared with non-silicotic patients with lung transplant (41 versus 21 days, $p < 0.10$; χ^2). The long-term clinical course has been satisfactory. Association with tuberculosis has not been shown in any of these patients, **Conclusions:** Lung transplant is an alternative in patients with severe silicosis. Pulmonary anatomy is distorted in these patients determining more perioperative morbidity than in non-silicotic patients.*

Key words: silicosis; pneumoconiosis; lung transplantation.

Resumen

*La silicosis es una enfermedad prevalente en Chile, que es un país minero y en desarrollo. Existe escasa bibliografía sobre trasplante pulmonar, como alternativa de tratamiento en silicosis avanzada. **Objetivo:** Describir el tiempo y forma de exposición a la sílice y las características clínicas de enfermos silicóticos tratados con trasplante pulmonar en la Clínica Las Condes de Santiago. **Pacientes y Métodos:** De un total de 38 pacientes en los que se practicó trasplante pulmonar entre 1999 y 2006, cuatro de ellos fueron trasplantados por padecer de silicosis avanzada. En estos 38 enfermos la fibrosis pulmonar idiopática fue la enfermedad subyacente predominante (55%). **Resultados:** Los 4 pacientes silicóticos fueron trasplantados a una edad que fluctuó entre 34 y 65 años. Su período de exposición varió entre 5 y 30 años y sus síntomas comenzaron a manifestarse 4 a 30 años después de iniciada la exposición. Dos pacientes eran mineros, otro trabajó en la molienda de cuarzo y el 4º enfermo fue pulidor de prótesis dentales. La cirugía fue compleja debido a la distorsión de la anatomía pulmonar de estos enfermos. La estadía hospitalaria fue más prolongada en los trasplantados silicóticos que en los no silicóticos (41 versus 21 días, $p < 0,10$; χ^2). La evolución clínica a largo plazo ha sido satisfactoria, no demostrándose asociación con tuberculosis. **Conclusiones:** El trasplante pulmonar es una alternativa de tratamiento en pacientes con silicosis avanzada. La anatomía de estos pacientes está alterada, lo cual determina mayor morbilidad perioperatoria que en trasplantes pulmonares en pacientes no silicóticos.*

Palabras clave: silicosis; neumoconiosis; trasplante pulmonar.

* Centro de Trasplante de la Clínica Las Condes, Santiago.

Introducción

La sílice es un componente principal de la arena, arenisca, cuarcita y granito. Se presenta en la naturaleza en tres formas, pero es sólo la forma cristalina y especialmente la de cuarzo, la que representa un peligro para la salud. Las partículas se desplazan a la zona más distal de la vía aérea y producen una cascada de inflamación que se autoperpetúa en el tiempo.

Según el tiempo y concentraciones de la exposición se distinguen tres formas de la enfermedad: a) *silicosis crónica* que ocurre después de 10 años de exposición y es la forma más común, b) *silicosis acelerada* que ocurre después de 5 a 10 años de exposición, generalmente a cantidades moderadas de sílice y, c) *silicosis aguda* que puede desarrollarse entre unas pocas semanas hasta 5 años de exposición a concentraciones elevadas de sílice¹.

El período de latencia antes de la aparición de los síntomas y el grado de progresión del compromiso pulmonar, se correlacionan con la intensidad de la exposición, así las exposiciones elevadas se asocian a enfermedad rápidamente progresiva².

En los Estados Unidos de Norteamérica, entre 1968 y 1994 se registraron cerca de 14.000 muertes por silicosis, de estos, el 76% fueron pacientes mayores de 65 años. El número de muertes por año se ha reducido de 1.157 en 1968 a un cifra entre 200 y 400 casos anuales después de 1980; sin embargo, la reducción ha sido menor en el grupo etéreo más joven. En este grupo la actividad laboral principal corresponde a la construcción y manufactura³.

Las cifras nacionales actuales de silicosis no se conocen. Los empleos con mayor incidencia de esta enfermedad se encuentran en la minería y la construcción, y respecto al cumplimiento de las normas de protección estas se cumplen en general sólo en las grandes empresas.

Para los pacientes con silicosis en estado muy avanzado, el trasplante pulmonar constituye la única opción terapéutica. En los registros internacionales de pacientes trasplantados ISHLT (International Society Heart and Lung Transplantation), no se registra el porcentaje de pacientes silicóticos, situación que sorprende considerando que la incidencia de esta enfermedad continúa siendo elevada, especialmente en los países en vías de desarrollo.

La silicosis, como destaca el CDC (Center for Diseases Control and Prevention), no es una enfermedad curable pero sí previsible, y cobra relevancia conocer la realidad chilena acerca de

los pacientes silicóticos aquejados de enfermedad pulmonar avanzada. Se comunican las características y los resultados de cuatro pacientes sometidos a trasplante pulmonar por silicosis severa.

Material y Método

Entre abril de 1999 y junio de 2006 se han realizado 38 trasplantes pulmonares en la Clínica Las Condes. Los pacientes derivados al Centro de Trasplante por su enfermedad pulmonar avanzada inician el estudio de los candidatos según normas internacionales⁴, realizándose una extensa evaluación multiorgánica del paciente en búsqueda de patologías ocultas que puedan contraindicar el procedimiento, o la existencia de alguna condición que requiera corrección preoperatoria, como es el caso de lesiones coronarias, patología biliar o el reflujo gastroesofágico por su asociación al desarrollo de rechazo crónico^{5,6}.

El paciente considerado como candidato a trasplante pulmonar es inscrito en la Lista Nacional de Espera y se inicia un programa de entrenamiento kinésico, educación, mejoría nutricional y programa de vacunas profilácticas contra *S. pneumoniae*, Hepatitis A y B, y antiinfluenza.

Los procedimientos broncoscópicos pretrasplante se realizan en todos los pacientes portadores de silicosis por la presencia de masas pulmonares, con el fin de descartar algún proceso neoplásico o infección tuberculosa oculta, dado la asociación entre ambas patologías. En los otros candidatos a trasplante sólo se realiza fibrobroncoscopia si los cultivos de muestras respiratorias demuestran hongos oportunistas como el género *Aspergillus*.

En los pacientes portadores de silicosis, se investigó el tiempo, tipo de exposición, y el período de latencia en la aparición de los síntomas para diferenciar la enfermedad aguda o crónica. Todos los pulmones explantados fueron analizados y sometidos a estudios histopatológicos y bacteriológicos en búsqueda de infección tuberculosa oculta.

El esquema inmunosupresor utilizado fue triasociado: ciclosporina o tacrolimus, micofenolato mofetil y esteroides. No se ha modificado el esquema de inducción ni de mantención de la inmunosupresión en el grupo de pacientes silicóticos.

Durante los primeros seis meses posteriores al trasplante, los pacientes se mantienen en un programa de control estricto con el fin de reali-

zar el diagnóstico precoz de rechazo agudo, lesiones de la vía aérea o infecciones asociadas. Luego, los controles se realizan 2 a 3 veces por año o según necesidad. Sólo se realizan procedimientos broncoscópicos previo al alta o en caso de sospecha de complicación.

En el análisis estadístico de las variables categóricas se empleó el método de χ^2 considerando significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

En el período 1999-2006, se han realizado 38 trasplantes pulmonares en la Clínica Las Condes, 15 bilaterales secuenciales y 23 unipulmonares. La edad promedio del grupo es de 54 años (rango: 13-71), predominio sexo masculino (66%) y la patología de base predominante es la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) con 55% de los casos (Figura 1). Cuatro pacientes fueron trasplantados por silicosis pulmonar severa,

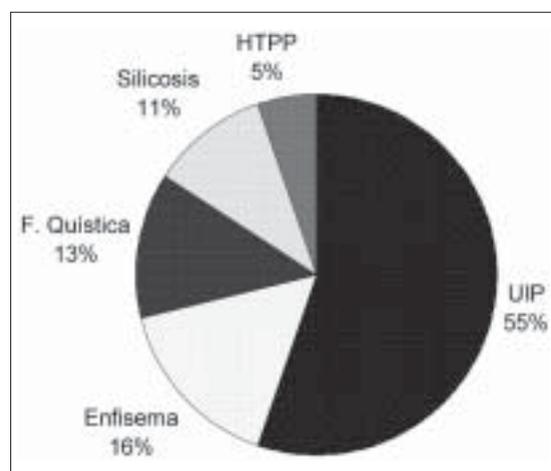


Figura 1. Patología de base y trasplante pulmonar en 38 pacientes. HTPP: hipertensión pulmonar primaria, UIP: fibrosis pulmonar idiopática, F Quística: fibrosis quística.

la edad fluctuó entre 34 y 65 años, las características laborales y funcionales de este grupo se describen en la Tabla 1.

Pre trasplante: Entre los pacientes silicóticos destaca un hombre de 34 años expuesto a una molienda de cuarzo con alta exposición a sílice y en donde las medidas protectoras eran escasas. Desarrolló un cuadro de silicosis aguda sistémica con extensa fibrosis pulmonar, acompañado de fiebre recurrente con estudios inmunológicos y bacteriológicos reiteradamente negativos. Dos trabajadores del mismo sitio desarrollaron silicosis aguda y fallecieron antes de poder optar a un trasplante pulmonar. Los otros pacientes silicóticos trasplantados presentaron tiempos de exposición mayores entre 10 y 30 años. La labor realizada por ellos era minería, uno en el área de chancado de material y el otro como perforista de mineral, y el tercero era laboratorista dental que pulía prótesis.

La aparición de la sintomatología en relación al tiempo de exposición fue menor a cuatro años en el primer paciente descrito con silicosis aguda y en los restantes fue superior a diez años de exposición al riesgo laboral. La manifestación inicial de los síntomas fue tos frecuente y disnea de esfuerzo progresiva. Las lesiones radiológicas de estos pacientes fueron diversas: en dos casos presentaban masas bilaterales superiores acompañadas de fibrosis basal, uno con extensa fibrosis y zonas enfisematosas, y el cuarto paciente con enfisema severo puro.

Dos pacientes presentaron neumotórax espontáneo previo al trasplante con grave compromiso respiratorio, y en uno de ellos recidivó, ocasionándole un paro cardiorrespiratorio que fue recuperado (paciente 2), este paciente se mantuvo en ventilación mecánica convencional durante 30 días y posterior a su retiro retornó a un intenso programa de rehabilitación nutricional y muscular intrahospitalario logrando ser sometido a trasplante bipulmonar con resultados satisfactorios tres meses más tarde.

Tabla 1. Características clínicas, laborales y funcionales antes del trasplante pulmonar de los pacientes silicóticos

| Paciente | Edad (años) | Tipo de trabajo | Tiempo Exposición (años) | VEF ₁ ml (% teórico) | Capacidad de difusión de CO (% teórico) | Prueba caminata de 6 minutos m (% teórico) |
|----------|-------------|----------------------|--------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------|
| 1 | 34 | Molienda cuarzo | 5 | 1.970 (50) | 39 | 200 (33) |
| 2 | 48 | Perforista | 15 | 490 (14) | 42 | 450 (76) |
| 3 | 65 | Chancado | 10 | 1.020 (68) | 40 | 300 (72) |
| 4 | 61 | Laboratorista dental | 30 | 640 (23) | 38 | 127 (25) |

Trasplante y post trasplante: El manejo de la vía aérea durante el procedimiento del trasplante fue complejo en estos pacientes, por la presencia de grandes masas pulmonares y deformación traqueal secundaria, lo cual hizo difícil el retiro de ventilación mecánica y requerimiento de traqueostomía en los pacientes 2 y 3. Durante el procedimiento quirúrgico se evidenciaron importantes adherencias pleuropulmonares lo que ocasionó mayor sangramiento en el perioperatorio y prolongó el período de retiro de los tubos de drenaje. En el paciente N° 3 se lesionó el nervio frénico izquierdo durante la cirugía, complicando el retiro de ventilación mecánica. Todo lo antes mencionado determinó que la estadía hospitalaria fuera más prolongada en este grupo de pacientes, en promedio 41 días (rango: 15-70), comparado con el grupo general de 21 días (rango: 14-180), sin alcanzar significación estadística ($p < 0,10$).

En la Figura 2 se muestra la imagen de la tomografía computada de tórax del paciente N° 3 antes y después del trasplante unipulmonar izquierdo, la cual evidencia importantes masas

apicales en el pulmón nativo. La anatomía patológica de los pulmones explantados confirmó la silicosis en todos ellos y no se demostró la presencia de tuberculosis o lesiones malignas dentro de las masas silicóticas.

El seguimiento de los pacientes alcanza entre 6 meses y 2 años, y ha sido satisfactorio y equivalente a los otros pacientes trasplantados, todos lograron suspender el requerimiento de oxígeno antes del egreso hospitalario. La evolución espirométrica posterior al trasplante se describe en la Tabla 2. La limitación al ejercicio basal era evidente y la mejoría obtenida posterior al trasplante se muestra en el seguimiento de la prueba de caminata de 6 minutos en la Tabla 3.

El paciente N° 1 con trasplante bipulmonar por silicosis aguda severa presentó una lesión de vía aérea al tercer mes de operado, manejada con *stent* endobronquial con resolución parcial, sobrevivió dos años posterior al trasplante y falleció de una neumonía aspirativa, constatándose en la necropsia la presencia de hepatoesplenomegalia severa por infiltración silicótica.

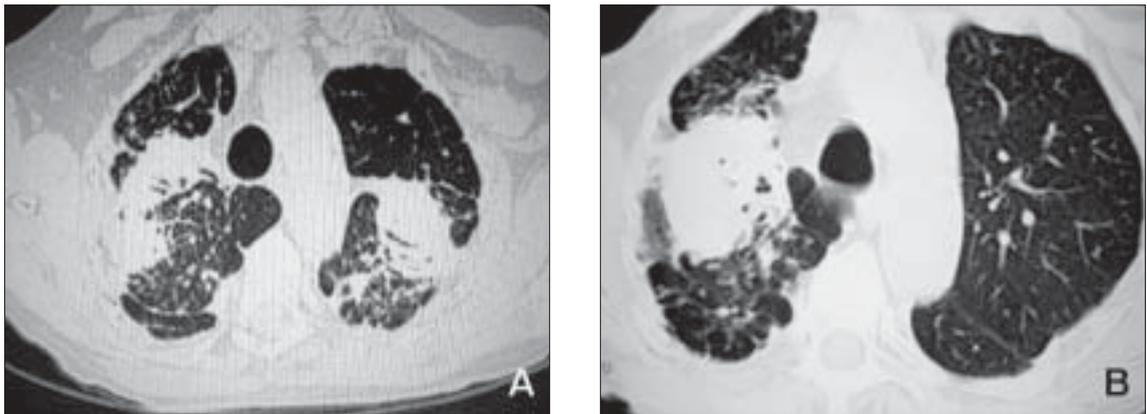


Figura 2. Tomografía computada de tórax antes (A) y después (B) de trasplante monopulmonar izquierdo, se observa extensas masas silicóticas en los pulmones nativos.

Tabla 2. Evolución espirométrica pre y post trasplante pulmonar (Tx) de los pacientes silicóticos

| Paciente | VEF ₁ Pre Tx ml (% teórico) | VEF ₁ Post Tx 3 ^{er} mes ml (% teórico) | VEF ₁ Post Tx 6 ^o mes ml (% teórico) | VEF ₁ Post Tx 1 año ml (% teórico) |
|----------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 1 * | 1.970 (50) | 1.650 (44) | 1.680 (45) | 2.070 (59) |
| 2 | 490 (14) | 2.090 (61) | 2.810 (82) | 2.780 (81) |
| 3 | 1.020 (68) | 1.120 (75) | 1.470 (98) | 1.480 (99) |
| 4 | 640 (23) | 1.840 (63) | 1.950 (67) | 1.980 (68) |

*Paciente con lesión de la vía aérea que recibe *stent* endobronquial.

Tabla 3. Distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos pre y post trasplante pulmonar en pacientes silicóticos

| Paciente | Pre trasplante m (% teórico) | 6 meses post-trasplante m (% teórico) | 12 meses post-trasplante m (% teórico) |
|----------|---------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 1 | 200 (33) | 360 (60) | 390 (65) |
| 2 | 450 (76) | 490 (84) | 546 (93) |
| 3 | 300 (72) | 360 (87) | 414 (99) |
| 4 | 127 (25) | 466 (91) | 480 (93) |

Durante el seguimiento de los cuatro pacientes se ha presentado un episodio de rechazo agudo en dos de ellos que es similar al grupo general, se manejaron con metilprednisolona sistémica con resolución completa. No se ha evidenciado aumento de infecciones virales, bacterianas o micóticas, y a la fecha mantienen la profilaxis sólo para *Pneumocystis jirovecci* como en el grupo general de pacientes trasplantados. No se ha utilizado profilaxis para tuberculosis.

Todos los pacientes pudieron integrarse activamente a su vida familiar y presentaron clara mejoría de su calidad de vida, incluyendo al paciente que falleció después del segundo año de una neumonía aspirativa.

Discusión

La silicosis es una enfermedad progresiva producida por la inhalación y posterior depósito de polvos de cuarzo en la zona distal del árbol respiratorio. El polvo de cuarzo existe en forma natural como cristal de roca (cuarzo), arena, cuarzita, tridimita y otros, su inhalación desencadena una cascada de la respuesta inflamatoria y un fenómeno de reparación con producción de nódulos silicóticos y posteriormente la confluencia de éstos lleva al desarrollo de masas y fibrosis pulmonar progresiva. Las partículas inhaladas mayores de 10 µm se depositan en la vía aérea central, y sólo aquellas de menor tamaño, entre 0,5-5 µm, son las que llevan al desarrollo de silicosis pulmonar⁷.

Es destacable que la inhalación de sílice puede provocar enfermedad pulmonar obstructiva crónica sin el compromiso radiológico característico de la silicosis y los pacientes manifiestan: bronquitis obstructiva, enfisema y/o enfermedad de la vía aérea pequeña⁸.

Los oficios con alto riesgo de silicosis se encuentran en la minería (carbón, arcilla y oro),

construcción (cemento y arena), cerámica (porcelana, arcilla) y picapedreros (mármol). En la clasificación de la enfermedad silicótica se divide en: crónica, después de 10 años de exposición en donde el polvo inhalado presenta menos de 30% cristales de cuarzo, la forma acelerada entre 5-10 años de exposición y con una cantidad mayor de cristales de cuarzo, y la forma aguda conocida como proteinosis alveolar silicótica ocurre en semanas a menos de 5 años de exposición masiva a cristales de sílice¹.

El trasplante pulmonar constituye una medida terapéutica validada desde hace 20 años para el tratamiento de la enfermedad pulmonar avanzada refractaria a tratamiento médico. Es llamativo que en la revisión de la literatura internacional sólo exista descrito un par de casos aislados de trasplante pulmonar en pacientes con silicosis pulmonar severa⁹ y que en el registro internacional de trasplante de Estados Unidos (ISHLT) publicado en 2005 con más de 10.000 pacientes trasplantados no se mencione como causa la silicosis¹⁰.

Chile es un país minero por lo que esta patología cobra relevancia, y tiene repercusiones médico-legales por tratarse de una enfermedad profesional, que además presenta progresión pese al retiro del paciente del ambiente laboral con exposición a sílice. En nuestra experiencia como grupo de trasplante pulmonar, hemos evaluado a la fecha ocho pacientes portadores de silicosis pulmonar severa, tres de ellos fallecieron durante el estudio, destacando que se trataba de pacientes menores de 40 años, dos de ellos compañeros de labores del paciente N° 1 en una miniera de cuarzo con escasas medidas protectoras, y el otro un hombre de 32 años, trabajador de grabado y pulido de vidrios que desarrolló una silicosis aguda sistémica con importante compromiso miocárdico y hematológico, recibió altas dosis de esteroides y se complicó con una infección por *Mycobacterium avium* que le ocasionó la muerte.

De los cuatro pacientes trasplantados, sus antecedentes laborales son claros en cuanto a la exposición, destacando la molienda de cuarzo que provocó liberación de altas concentraciones de sílice en corto tiempo y llevó a la producción de silicosis aguda severa en un plazo de 4 años, los otros dos pacientes mineros trabajaban uno en la zona de chancado de material y el otro era perforista, si bien ambos utilizaban máscaras protectoras, la exposición al mineral era directa y el daño se produjo en un período aproximado de 10-15 años, pese a que ellos fueron retirados del factor de riesgo ambiental la enfermedad siguió un curso progresivo. El cuarto paciente era un laboratorista dental dedicado al pulido de prótesis y presentó el daño tardíamente a los 30 años de exposición.

Al evaluar en el programa de trasplante a los pacientes con silicosis pulmonar hemos observado que ellos, a excepción de los pacientes con silicosis pulmonar aguda, han permanecido estables por varios años, con episodios de fiebre intermitente, en donde se descarta procesos infecciosos, y súbitamente inician un deterioro progresivo de su función pulmonar, lo que en ocasiones nos ha impedido contar con el tiempo necesario y el resultado ha sido ominoso. En los pacientes con silicosis aguda, se ha evidenciado el compromiso sistémico de ella, caracterizado por fiebre persistente, compromiso hepatoesplénico, cardíaco y de la coagulación, parámetros que mejoran transitoriamente con la terapia esteroidea, la que constituye una contraindicación relativa en el trasplante pulmonar¹¹.

En los pacientes silicóticos trasplantados a la fecha se han observado algunas características que difieren del grupo general de trasplantados pulmonares. Las lesiones de tipo fibrosis pulmonar masiva con extensas masas pulmonares provocan importante deformación de la vía aérea superior, lo que ha dificultado el manejo perioperatorio con la necesidad de realización de traqueostomía precoz. Además, estos pacientes presentan intensas adherencias pleuropulmonares como parte de su proceso inflamatorio, lo que facilita el sangramiento y prolonga la necesidad de drenajes pleurales.

La calidad de vida en todos los pacientes mejoró posterior al trasplante, evidenciado por la independencia de oxígeno, aumento claro de la actividad física y disminución de las hospitalizaciones, facilitando su integración familiar y social.

En Chile, no se dispone de datos concretos que permitan estimar la incidencia real de silicosis, tampoco en qué etapa se encuentran los

pacientes para establecer un pronóstico, se sabe que la fiscalización de las medidas de seguridad en pequeñas empresas es reducida, y no debemos olvidar que esta es una enfermedad incurable, pero si es factible prevenirla. Dado que la evolución a mediano y largo plazo de los pacientes silicóticos que comunicamos fue satisfactoria, y no difiere del grupo general de pacientes trasplantados pulmonares, sugerimos que una vez iniciada la declinación de la función pulmonar en estos pacientes ellos sean evaluados en un centro de trasplante, aún cuando en nuestro país no existan comunicaciones previas y la información sobre silicosis y trasplante pulmonar a nivel internacional sea escasa.

Bibliografía

- 1.- BECKLAKE M. Pneumoconiosis. In: J. Murray, J. Nadel (eds): Textbook of Respiratory Medicine, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders 1994, pags. 1955-2001.
- 2.- AMERICAN THORACIC SOCIETY. Adverse effects of crystalline silica exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 761-5.
- 3.- CDC (Centers for Disease Control and Prevention) 1998. Silicosis deaths among young adults United States, 1968-1994 *MMWR* 47 (16): 331-5.
- 4.- INTERNATIONAL GUIDELINES FOR THE SELECTION OF LUNG TRANSPLANT CANDIDATES. The American Society for Transplant Physicians (ASTP)/American Thoracic Society(ATS)/European Respiratory Society(ERS)/International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 335-9.
- 5.- HACHEM R R, TRULOCK E P. Bronchiolitis obliterans syndrome: pathogenesis, management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 16: 350-5.
- 6.- DOVIDIO F, SINGER L G, HADJILIADIS D, PIERRE A, WADDELL T K, DE PERROT M, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux in end-stage lung disease candidates for lung transplant. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1254-60.
- 7.- MOSSMAN B T, CHURO A. Mechanism in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1666-8.
- 8.- HNIZDO E, VALLYALTAN V. Chronic obstructive pulmonary disease due to occupational exposure to silica dust: a review of epidemiological and pathological evidence. *Occup Environ Med* 2003; 60: 237-43.
- 9.- Single lung transplantation for end-stage silicosis: report of a case. Lung Transplant Group. *J Formos Med Assoc* 1992; 91: 926-32.
- 10.- TAYLOR D O, EDWARDS L B, BOUCEK M M, TRULOCK E P, DENG M C, KECK B M, et al. Registry of the International Society for Heart and

Lung Transplantation: twenty-second official adult heart transplant report-2005. J Heart Lung Transplant 24: 945-55.

11.- ORENS J B, ESTENNE M, ARCASOY S, CONTE J V, CORRIS P, EGAN J J. International guidelines for the

selection of lung transplant candidates: 2006 update-a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant 2006; 25: 745-55.

Correspondencia a:
Dra. María Teresa Parada Correa
Clínica Las Condes.
Lo Fontecilla # 441 Las Condes.
Fax: 210 4284
E-mail: mtparada@clc.cl