

TESIS DOCTORAL

**INFLUENCIA DE LA
EXPOSICIÓN OCUPACIONAL
EN LA ENFERMEDAD PULMONAR
OBSTRUCTIVA CRÓNICA**

Esther Rodríguez González



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA

TESIS DOCTORAL

INFLUENCIA DE LA EXPOSICIÓN OCUPACIONAL EN LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

Doctoranda: Esther Rodríguez González

Directores: Jaume Ferrer Sancho
Jan-Paul Zock

Barcelona, 2014



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

DR. JAUME FERRER SANCHO, Doctor en Medicina, Profesor Titular de la UAB , Jefe de Servicio del Servicio de Neumología del Hospital Universitario Vall d'Hebron.

DR. JAN-PAUL ZOCK, Doctor en Ciencias Ambientales, Investigador Adjunto del Centro de Investigación en Epidemiología Ambiental (CREAL).

INFORMAN:

Que el trabajo que presenta la doctoranda Esther Rodríguez González, titulado "Influencia de la exposición ocupacional en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica", ha sido realizado bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral delante del tribunal correspondiente de la Universidad Autónoma de Barcelona.

Dr. Jaume Ferrer Sancho

Dr. Jan-Paul Zock

Barcelona, 2014

*A mis padres,
que me enseñaron a creer en el valor del esfuerzo.*

Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría agradecer sinceramente al Dr. Jaume Ferrer su apoyo, confianza, motivación, rigor a la hora de dirigir esta tesis, y su amistad a lo largo de estos años.

Al Dr. Jan-Paul Zock, codirector de esta tesis, por sus conocimientos y experiencia necesarios para poder llevar a cabo este proyecto y su continua disponibilidad.

Al equipo del proyecto PAC-EPOC, especialmente a Judith García-Aymerich y a Ignasi Serra por su ayuda y apoyo constante.

A todos los pacientes, porque ellos son los protagonistas reales.

A Julio y a Beltrán, en especial.

A todos, muchas gracias.

Índice

	<i>Página</i>
Presentación	13
Acrónimos	15
Índice de tablas y Figuras	17
1. Introducción	19
1.1. Definición de EPOC	19
1.2. Prevalencia e impacto epidemiológico	19
1.3. Patología y fisiopatología	19
1.4. Patogénesis	21
1.5. Consecuencia de la EPOC en la función respiratoria	23
1.6. Impacto clínico de la EPOC (síntomas, calidad de vida)	24
1.7. Gravedad de la enfermedad	26
1.8. Enfisema	27
1.9. Factores de riesgo	28
1.10. Exposición ocupacional como factor de riesgo	29
1.10.1. La relación entre ocupación y EPOC. Aproximación epidemiológica y experimental	29
1.10.2. Agentes y profesiones implicados en la EPOC	34
1.10.3. Atribución de la EPOC a la exposición ocupacional y mortalidad	38
2. Justificación del trabajo	41
3. Hipótesis	43
4. Objetivos	45
5. Metodología y resultados	47
5.1. Artículo: “Impact of occupational exposure on severity of chronic Obstructive pulmonary disease”	49
5.2. Artículo: “Lifetime occupational exposure to dusts, gases and fumes is associated with bronchitis symptoms and higher diffusion capacity in COPD patients”	59

6. Discusión	69
6.1. Estudio de la asociación entre la exposición ocupacional y los síntomas respiratorios	69
6.2. Estudio de la relación entre la exposición ocupacional y la función Pulmonar	71
6.2.1. Exposición ocupacional y espirometría	71
6.2.2. Estudio de la exposición ocupacional, la DLco y del enfisema por HRCT	72
6.3. Relación entre exposición ocupacional, actividad laboral y calidad de vida	74
7. Fortalezas y limitaciones	77
8. Conclusiones	79
9. Aplicabilidad	81
9.1. Como establecer la asociación entre ocupación y EPOC	81
9.2. Prevención	82
9.2.1. Prevención primaria	82
9.2.2. Prevención secundaria	84
9.2.3. Prevención terciaria	84
9.3. Perspectivas de futuro	85
10. Bibliografía	87
11. Anexos	103
11.1. Anexo I: Algoritmo diagnóstico	103
11.2. Anexo II: Cuestionario laboral	105
11.3. Anexo III: Ejemplo de construcción de una matriz de exposición	109

Presentación

Esta tesis surge por el deseo de mejorar el conocimiento de uno de los factores implicados en la etiología de la EPOC como es la exposición ocupacional, así como entender mejor su impacto en la enfermedad.

El estudio incluye el análisis de la exposición ocupacional sobre dos cohortes de pacientes con EPOC, una primera hospitalaria y la segunda anidada en la cohorte multicéntrica PAC-EPOC, cuyo objetivo fue investigar la variabilidad fenotípica en la EPOC a partir de un primer ingreso hospitalario.

La presentación de esta tesis se realiza en forma de compendio de 2 artículos publicados en revistas científicas internacionales especializadas según la normativa de la Universidad Autónoma de Barcelona.

Acrónimos

AAT	α -1-antitripsina
ATS	American Thoracic Society
BC	Bronquitis crónica
CAT	COPD Assessment Test TM
CD4⁺	Linfocitos T colaboradores
CD8⁺	Linfocitos T citotóxicos
CI	Capacidad inspiratoria
DLco	Difusión del monóxido de carbono
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FEV1	Flujo espiratorio máximo en el primer segundo
FVC	Capacidad vital forzada
GesEPOC	Guía española de la EPOC
GOLD	The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HP	Hiperinsuflación pulmonar
HRCT	Tomografía computerizada de alta resolución
IC	Intervalo de confianza
IL	Interleucina
INF	Interferón
JEM	Job exposure matrix
mMRC	The Modified Medical Research Council
OR	Odds ratio
PaO₂	Presión arterial de oxígeno
RR	Riesgo Relativo
SGRQ	Saint George's Respiratory Questionnaire
SO₂	Dióxido de azufre
TLC	Capacidad pulmonar total
TNF	Factor de necrosis tumoral
V₂O₅	Pentóxido de vanadio
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
VEGFR	Receptor del factor de crecimiento endotelial vascular
VR	Volumen residual

Índice de tablas y figuras

Figura 1: Esquema de las causas de la hiperproducción de moco	25
Figura 2: Figura 2. Porcentaje de pacientes con EPOC no fumadores en el mundo	29
Figura 3: Tamaño de partícula y penetración pulmonar	83
Tabla 1: Factores de riesgo en el desarrollo de EPOC	28
Tabla 2: Relación entre ocupación y EPOC según la ATS 2003	30
Tabla 3: Agentes implicados en la EPOC ocupacional	38
Tabla 4: Asociación entre exposición ocupacional y EPOC (GOLD I-II)	39
Tabla 5: Pérdida anual de FEV1 por exposición/ocupación y por tabaco	39

1. Introducción

1.1. Definición de EPOC

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad que se caracteriza por una obstrucción no reversible al flujo aéreo, por ser habitualmente progresiva, asociada a una reacción inflamatoria anómala secundaria a la inhalación de gases o partículas nocivas, y producida sobre todo por el humo del tabaco¹. Como causantes principales de la obstrucción aérea en la EPOC, se solapan dos entidades histopatológicas diferenciadas: la bronquitis crónica y el enfisema.

1.2. Prevalencia e impacto epidemiológico

La EPOC es una enfermedad muy prevalente, ya que afecta a entre un 5 y un 15 % de los adultos de países industrializados. En el año 2005, más de 3 millones de personas murieron a causa de esta enfermedad. Se estima que en el año 2020 será la tercera causa de muerte a nivel mundial y en el año 2030 la séptima causa de años de vida perdidos y años de vida con discapacidad^{2,3}.

En nuestro país, el último estudio epidemiológico realizado muestra una prevalencia de la enfermedad en la población de adultos entre 40 y 70 años de edad del 10,2%, entre los cuales un 34,2% son fumadores, un 39,9% son ex fumadores, y un 25,9% no había fumado nunca⁴.

1.3. Patología y fisiopatología

La inhalación de partículas (procedentes del humo del tabaco o de otras fuentes) desencadena una respuesta inflamatoria en el pulmón. Esta respuesta, junto con el daño oxidativo, son responsables de la destrucción del parénquima pulmonar que origina el enfisema e interrumpe los mecanismos normales de reparación, y al mismo tiempo provoca los cambios patológicos en la pequeña vía aérea.

Los cambios anatomopatológicos que caracterizan a la EPOC se pueden resumir en los siguientes:

- Destrucción y colapso de las paredes alveolares y distorsión de las vías aéreas bronquiolares a consecuencia de la pérdida de elasticidad del tejido pulmonar.
- Engrosamiento de la pared bronquial asociado a un aumento del depósito de matriz extracelular.
- Hiperplasia e hipertrofia de las glándulas mucosas bronquiales y aumento de las células caliciformes.
- Fibrosis de la adventicia e hipertrofia de la musculatura lisa en las vías aéreas periféricas (≤ 2 mm).
- Infiltración por células inflamatorias en el epitelio bronquiolar (neutrófilos, macrófagos, linfocitos T citotóxicos), que provocan disrupción del epitelio, hipertrofia de la musculatura lisa y fibrosis.
- Cambios estructurales en los vasos que incluyen engrosamiento de la túnica íntima y muscularización de las arteriolas de pequeño calibre^{5,6}.

Estos cambios estructurales son responsables, a su vez, de las alteraciones fisiopatológicas propias de la enfermedad como son:

- La obstrucción al flujo aéreo y el atrapamiento aéreo provocado por la inflamación, el estrechamiento de las vías aéreas periféricas y la destrucción enfisematosa del parénquima pulmonar. Ésta última provoca una pérdida de los anclajes alveolares, lo que implica un aumento de la compliancia y una reducción de la presión de retracción. Todo ello causa la hiperinsuflación estática y dinámica que caracteriza las fases avanzadas de la EPOC.
- Las alteraciones en el intercambio de gases debidas a alteraciones en el equilibrio ventilación-perfusión, lo cual contribuye a su vez a la hipoxemia y la hipercapnia.
- La hipersecreción de moco secundaria a una hiperplasia e hipertrofia de las glándulas mucosas bronquiales y aumento de las células caliciformes, hechos inductores de tos y expectoración crónica, síntomas que definen a la bronquitis crónica.
- La hipertensión pulmonar debida a la vasoconstricción hipóxica de las pequeñas arterias pulmonares, por engrosamiento de la túnica íntima de las arterias musculares y la muscularización de las arteriolas de pequeño calibre.

1.4. Patogénesis

Los mecanismos patogénicos que desencadenan los mencionados cambios histológicos aún no son bien conocidos, aunque se han propuesto diversas hipótesis:

- a. **Alteraciones en el equilibrio elastasas/antielastasas.** Un desequilibrio entre las elastasas y sus inhibidores desencadenaría la degradación de la matriz extracelular y la aparición de enfisema. Este mecanismo explica el enfisema por déficit de α -1-antitripsina (AAT), una proteína que actúa como principal inhibidor de la elastasa del neutrófilo. Su déficit genera un desequilibrio proteasas-antiproteasas, la sobreexpresión de elastasa libre y su interacción con diferentes componentes del intersticio. Este desequilibrio es esencial en el inicio, desarrollo y mantenimiento del proceso crónico de inflamación, destrucción y reparación, responsable del enfisema⁷.

- b. **Inflamación/recambio de la matriz extracelular.** La exposición al humo de cigarrillo induce una respuesta inflamatoria en el pulmón al activar la liberación de mediadores de la inflamación por parte de macrófagos alveolares y células epiteliales. Estos mediadores inducirían una infiltración de leucocitos en el tejido pulmonar, que progresa con el desarrollo de la enfermedad y desencadena un proceso más complejo en el que juegan un papel importante neutrófilos, macrófagos pero también linfocitos CD8⁺, CD4⁺ y células B.
 - Los neutrófilos: son los principales efectores de la inflamación aguda e infiltran el tejido pulmonar en fases de estabilidad de la enfermedad. Actúan como células de primera línea defensiva fagocitando microorganismos patógenos y regulando el proceso inflamatorio. Son una fuente de especies reactivas de oxígeno como la mieloperoxidasa, de citoquinas proinflamatorias como la interleukina 8 (IL-8), y de enzimas como la elastasa, que pueden dañar los tejidos. Los neutrófilos se han asociado a la aparición de metaplasia de células mucosas en la bronquitis crónica y a la destrucción del tejido celular en el enfisema.

 - Los macrófagos: responden a estímulos endógenos y exógenos, fagocitan organismos patógenos, partículas o neutrófilos apoptóticos y secretan factores quimiotácticos como la proteína quimiotáctica de los monocitos tipo 1, citoquinas proinflamatorias como IL-8,

el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), proteínas de la matriz extracelular como la fibronectina y metaloproteasas que pueden degradar proteínas de la matriz. Estas células, facilitan además la migración e infiltración de los neutrófilos a los tejidos dañados.

- Linfocitos T citotóxicos (CD8⁺): participan en la destrucción directa de antígenos y en la activación y regulación de otras células inflamatorias. Son capaces de dañar el tejido pulmonar, aunque el papel exacto que juegan estas células se desconoce. Las células CD8⁺ se relacionan con la apoptosis en el enfisema, y se sabe que pueden liberar mediadores como el TNF- α , el interferón gamma (IFN- γ) y citoquinas que favorecen la respuesta inflamatoria. Se ha observado un aumento de densidad de CD8⁺ en tejido pulmonar en pacientes con EPOC y una correlación inversa con flujo espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1).
- Linfocitos T colaboradores (CD4⁺): son células que modulan el reclutamiento, la activación o la proliferación de otras células como son los linfocitos B, Linfocitos T CD8⁺ o los macrófagos.
- Linfocitos B: se especula que una acumulación de estas células podría ser el resultado de un estímulo antigénico específico o del algún componente del tabaco.

La interacción de estas células y mediadores conduciría a la remodelación de las vías respiratorias, la obstrucción y el enfisema, aunque en sólo el 20 % de los fumadores crónicos. Es probable que factores genéticos y epigenéticos estén también implicados en la progresión de la cascada inflamatoria, y una respuesta disminuida en la expresión de genes proinflamatorios proteja de la aparición del enfisema; y, al contrario, un aumento de la expresión de genes inflamatorios aumentaría la respuesta inflamatoria y la aparición de enfisema⁸.

- c. **Estrés oxidativo.** El humo del tabaco contiene agentes oxidantes, y las células inflamatorias producen especies reactivas de oxígeno. Estos agentes oxidantes promueven y mantienen un estado inflamatorio que favorecería la degradación de la matriz extracelular mediante la inhibición de antiproteasas, como la α -1-antitripsina⁹.

- d. **Apoptosis.** Las células endoteliales necesitan la actividad del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-C) para no entrar en apoptosis. El humo del tabaco disminuye la expresión del receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR-2), induce la apoptosis del endotelio y la necrosis del tejido con la aparición del enfisema¹⁰. También se ha sugerido que el humo del tabaco podría provocar la apoptosis directa de los fibroblastos a través de los linfocitos CD8⁺ derivados de la inflamación; ello induciría una reducción en la síntesis de elastina por parte del fibroblasto, responsable a su vez de la integridad de la matriz estructural, lo cual favorecería la aparición de enfisema⁶.
- e. **Reparación ineficiente.** El pulmón adulto tiene una capacidad limitada para reparar el tejido dañado. La inflamación crónica que desencadena el consumo de tabaco provoca daños irreparables. En el enfisema la reparación de la matriz es aberrante, con formación y depósitos de fibras elásticas y de colágena alteradas y desorganizadas⁶.

1.5. Consecuencias de la EPOC en la función respiratoria

El diagnóstico de la EPOC se debe sospechar en toda persona adulta fumadora o ex fumadora con síntomas como disnea, tos y expectoración. El diagnóstico se confirma al demostrar en la espirometría forzada postbroncodilatadora una disminución del flujo espiratorio, medido a través del FEV1 y su cociente con la capacidad vital forzada (FEV1/FVC). Se considera que hay obstrucción si el cociente FEV1/FVC es menor del 70%¹¹. La obstrucción es progresiva y habitualmente no reversible. A su vez, puede estar modificada por diversos factores como son: el estatus tabáquico¹², la exposición a vapores/gases y humos¹³, las agudizaciones¹⁴, la susceptibilidad genética¹⁵ o la gravedad del enfisema¹⁶. Los broncodilatadores, aun cuando mejoran los volúmenes espiratorios no se ha demostrado que puedan detener la caída del FEV1 a lo largo del tiempo^{17, 18}.

La obstrucción bronquial que se produce en la EPOC, progresa en el tiempo de forma heterogénea según cada paciente, como han puesto de manifiesto publicaciones recientes. Así, si bien una minoría de pacientes presentan una pérdida acelerada de función pulmonar, otros no sufren esta caída y algunos incluso mejoran su función pulmonar al cabo del tiempo^{16, 19, 20}.

La pérdida de función pulmonar también depende de la gravedad de la enfermedad y algunos estudios han demostrado que es menor en estadios avanzados^{17, 18}. Otra de las consecuencias de la EPOC es el atrapamiento aéreo, debido a la pérdida de las propiedades elásticas del pulmón, por la destrucción del parénquima y a la limitación al flujo espiratorio. El atrapamiento aéreo, produce un incremento del volumen pulmonar al final de la espiración y el consiguiente descenso de la capacidad inspiratoria (CI). De forma paralela, se produce un aumento de la capacidad pulmonar total (TLC) y del volumen residual (VR)²¹. Este fenómeno se conoce como hiperinsuflación pulmonar (HP) que puede hallarse en situación de reposo (HP estática) o en situación de esfuerzo (HP dinámica). Se ha sugerido que la HP puede predecir mejor el fracaso respiratorio y asociarse de forma más robusta a la limitación en la capacidad de ejercicio que a los cambios en el FEV1.

1.6. Impacto clínico de la EPOC (síntomas, calidad de vida)

Las manifestaciones clínicas de la EPOC son inespecíficas y pueden ser mínimas en los primeros estadios de la enfermedad. La progresión e intensidad de los síntomas es además muy variable en cada individuo. La tos y expectoración crónica suelen ser los primeros síntomas y preceden en años a la obstrucción bronquial. Por otro lado, no todos los pacientes que presentan estos síntomas acaban desarrollando obstrucción al flujo aéreo.

La tos es un mecanismo de defensa importante para el pulmón, cuya función es eliminar de la vía aérea las partículas que se inhalan y aclarar el exceso de moco²². La expectoración es también un síntoma frecuente, sobre todo en los estadios iniciales de la enfermedad y forma parte de la respuesta normal de las células del epitelio bronquial para proteger la vía aérea. Por el contrario, la hipersecreción de moco es anormal. La bronquitis crónica (BC) se define como la presencia de tos y expectoración crónica al menos 3 meses al año durante 2 años consecutivos¹. Es debida a un aumento en la producción de moco por parte de las células caliciformes de la vía aérea en respuesta a señales inflamatorias tras la inhalación de partículas y de humo, y a una disminución de la eliminación de ese moco por una pobre función de los cilios, oclusión de la vía aérea y tos ineficaz por fatiga muscular (Figura 1).

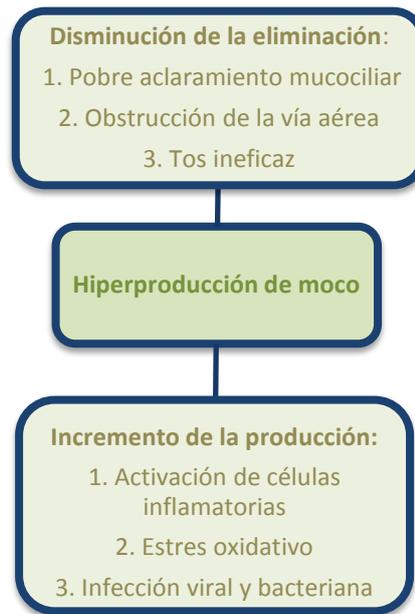


Figura 1. Esquema de las causas de hiperproducción de moco.

La prevalencia de bronquitis crónica en los pacientes con EPOC, oscila entre el 14-74% según una reciente revisión que incluye diferentes series de pacientes²³. Entre las consecuencias clínicas que se asocian a la BC se incluyen: la pérdida acelerada de función pulmonar, un aumento del riesgo en fumadores para desarrollar EPOC, mayor predisposición a infecciones del tracto respiratorio de vías bajas, aumento en la frecuencia de exacerbaciones, deterioro en la calidad de vida y mayor mortalidad²⁴. El tabaco es el principal factor de riesgo para el desarrollo de la BC. El 42% de los fumadores con una exposición acumulada de más de 30 años tienen BC²⁵. Sin embargo, entre un 4-22% de los individuos no fumadores presentan también síntomas de BC relacionados con otros factores de riesgo como pueden ser los humos de biomasa o la exposición a polvo, gases y humos en el medio laboral^{25,26}.

La disnea es el síntoma principal y más limitante de la enfermedad, pero suele aparecer en fases avanzadas. Se define como una sensación subjetiva de falta de aire o de aumento del esfuerzo para respirar en el que intervienen factores fisiológicos y psicológicos. Entre los primeros se encuentra la hiperinsuflación dinámica que se produce durante el ejercicio físico, el incremento de la demanda ventilatoria necesario para compensar el aumento del espacio muerto, el mayor esfuerzo inspiratorio necesario para vencer el incremento de la resistencia de la vía aérea y la debilidad de los músculos inspiratorios, junto con la disminución en la capacidad de generar fuerza por parte del diafragma debido a su aplanamiento y acortamiento, secundarios a la hiperinsuflación pulmonar²⁷. Para los

pacientes con EPOC, la disnea es el síntoma más importante. Provoca una limitación importante de la actividad física y se asocia a un peor pronóstico, mayor grado de discapacidad y mayor deterioro de la función pulmonar, aunque esta última asociación es débil^{28, 29}. La percepción de disnea no tiene porqué guardar relación con el grado de obstrucción bronquial, pero su valor pronóstico es muy importante y en algunos estudios supera al valor del FEV1³⁰. Como instrumento de medida de la disnea se utilizan diversas escalas, y las más utilizada es la *Medical Research Council (mMRC)* en su última versión modificada³¹. El principal inconveniente de esta escala es su insensibilidad para detectar cambios en la disnea de los pacientes.

La EPOC también tiene un impacto sobre la calidad de vida de los pacientes y los estudios de calidad de vida se han asociado con variables indicativas de la gravedad. Así, la asociación es débil o moderada con el FEV1, el atrapamiento aéreo y la presión arterial de oxígeno (PaO₂), y más consistente con la capacidad de ejercicio y el grado de disnea³². Uno de los cuestionarios específicos diseñados para patologías respiratorias crónicas es el cuestionario *Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)*, que sirve para evaluar la progresión de la enfermedad y discrimina entre los diferentes niveles de afectación de la salud entre los pacientes³³. Se trata de un instrumento auto administrado formado por 50 ítems, a partir de los cuales se calcula una puntuación total y tres subescalas: síntomas (afectación causada por síntomas respiratorios), actividad (actividades de la vida diaria que están limitadas por la enfermedad), e impacto (efectos sociales y fisiológicos de la enfermedad). La puntuación de este cuestionario oscila entre 0, que indica el mejor estado de salud, y 100, el peor valor.

En cuanto a efectos extra pulmonares, la enfermedad tiene también un significativo impacto, como es la pérdida de peso, la atrofia muscular y las alteraciones durante el sueño.

1.7. Gravedad de la enfermedad

La EPOC es una enfermedad compleja, multidimensional, con un carácter crónico y progresivo, que se expresa con una notable variabilidad fenotípica y que hasta hace sólo unos años, era clasificada en cuanto a su gravedad en función del FEV1. Posteriormente, se ha conocido que la gravedad de la EPOC depende además de otros factores, como son la percepción de los síntomas, la capacidad de ejercicio, las exacerbaciones o el estado nutricional, entre otras. En los últimos años han aparecido

un gran número de índices que predicen mejor el pronóstico de la enfermedad. El primero fue el índice BODE, que incluye una combinación de parámetros como el FEV1, la distancia que el sujeto puede recorrer en 6 minutos, el valor de la escala de disnea mMRC, y el índice de masa corporal, que ha demostrado ser mejor predictor de mortalidad que el FEV1³⁴. Después de BODE han surgido otros índices como el ADO, que incluye las variables edad, disnea y FEV1³⁵ y el índice BODEx, una versión modificada de BODE que sustituye la prueba de la marcha por las agudizaciones³⁶, entre otros. Todos estos índices han mostrado ser unos buenos predictores de mortalidad.

Las últimas normativas, como la GOLD 2011¹ y GEsEPOC³⁷, ya recomiendan una valoración multidimensional que incluya el FEV1, la frecuencia de las exacerbaciones, el grado de disnea y la puntuación del cuestionario CAT³⁸, (*COPD Assessment Test™*) cuestionario que evalúa y cuantifica el impacto de los síntomas en el estado de salud.

1.8. Enfisema

El enfisema es una entidad anatomopatológica que se define por el colapso y destrucción de las paredes alveolares. Los síntomas clínicos característicos son la disnea y la intolerancia al ejercicio. Desde el punto de vista funcional, el enfisema se asocia a hiperinsuflación pulmonar y a un descenso de la capacidad de difusión. La tomografía computerizada de alta resolución (HRCT) permite evaluar los cambios morfológicos asociados a la EPOC, y el enfisema se presenta como áreas de baja atenuación. Diferentes estudios han mostrado una pobre correlación entre la detección de enfisema por HRCT y los valores del FEV1³⁹. En el estudio de Thurlbeck⁴⁰, hasta un 20% de los pacientes con enfisema no tenían EPOC. Estudios recientes han puesto en evidencia, como el deterioro de la función pulmonar es mayor en los pacientes con mayor gravedad de enfisema¹⁶.

Por otro lado, algunos trabajos han mostrado que la distribución del enfisema en pacientes con déficit de AAT influye en su función pulmonar o en el intercambio gaseoso. Así, la presencia de enfisema basal se asoció a un mayor descenso del FEV1, mientras que la distribución apical del enfisema se asoció a mayor deterioro en el intercambio gaseoso^{41, 42}.

1.9. Factores de riesgo

Durante muchos años el tabaco, al ser el principal agente responsable de la enfermedad, ha desplazado el interés por otros factores de riesgo que también pueden jugar un papel en la etiología de la EPOC. Dichos agentes incluyen la exposición ocupacional, la contaminación atmosférica causada por el tráfico u otras fuentes, el efecto del humo de combustibles fósiles, e incluso factores alimentarios. También se ha especulado con la posibilidad de que determinadas enfermedades, como el asma crónica y la tuberculosis, puedan favorecer el desarrollo de la EPOC, aunque en estos casos las evidencias no son lo suficientemente robustas para inferir una relación causal (Tabla 1).

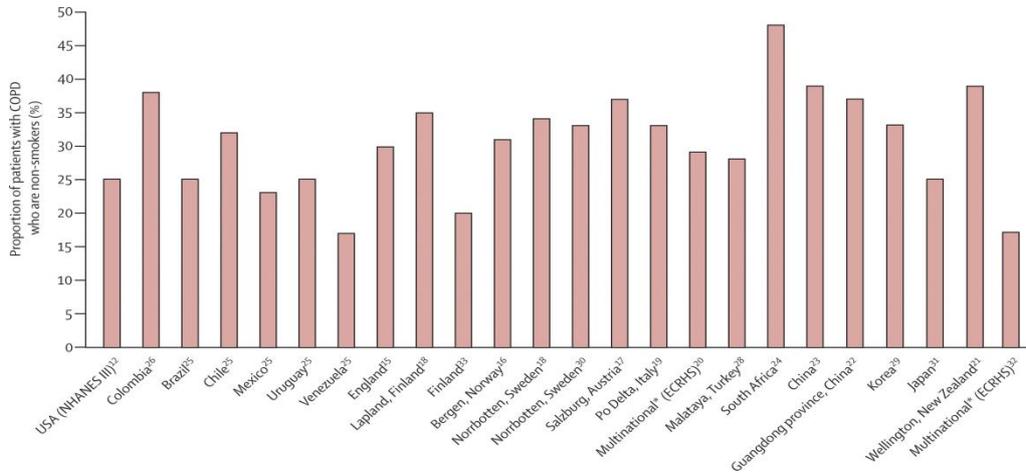
Tabla 1. Factores de riesgo en el desarrollo de EPOC

GRADO DE EVIDENCIA	FACTORES AMBIENTALES	FACTORES DEL HUESPED
Probable	Infección por adenovirus Dietas deficientes en Vit. D Contaminación ambiental interior	Predisposición genética Grupo sanguíneo A
Buena evidencia	Contaminación ambiental Bajo estatus socioeconómico Ingesta de alcohol Otros factores ocupacionales	Bajo peso al nacer Infecciones respiratorias en la infancia Atopia Hiperrespuesta bronquial Historia familiar
Evidencia cierta	Tabaco Algunos factores ocupacionales	Déficit de alfa-1-antitripsina

Fuente: Tabla modificada de Viegi G et al.⁴³

En una reciente revisión sobre EPOC en no fumadores, se estimó que el porcentaje de pacientes en los que el tabaco no estaba presente como factor de riesgo, podría situarse en torno al 25-45% de media en el mundo. Se concluyó que había otras causas que podían tener un papel en la etiología de la enfermedad, sobre todo en mujeres, personas jóvenes y países en vías de desarrollo⁴⁴ (Figura 2).

Figura 2. Porcentaje de pacientes con EPOC no fumadores en el mundo.



*Australia, Belgium, Denmark, France, Germany, Iceland, Ireland, Italy, Netherlands, New Zealand, Norway, Spain, Sweden, Switzerland, UK, and USA

Fuente: Salvi SS y Barnes PJ⁴⁴.

1.10. Exposición ocupacional como factor de riesgo

1.10.1. La relación entre ocupación y EPOC. Aproximación epidemiológica y experimental

Entre los posibles factores con un papel demostrado en la génesis de la enfermedad se encuentra la exposición ocupacional. En determinadas ocupaciones e industrias, el trabajador puede estar expuesto a una mezcla de partículas o gases nocivos similares al humo del tabaco, y esta exposición puede contribuir a desarrollar EPOC en no fumadores, o potenciar el efecto del tabaco en aquellos pacientes que fuman. Sin embargo, demostrar la asociación entre ocupación y EPOC no ha sido fácil por diferentes razones:

- Existen numerosos factores de confusión que pueden interferir en la asociación, el principal el tabaco.
- No existen diferencias clínicas que permitan establecer diferencias en función del factor de riesgo.
- Hay una gran prevalencia de tabaquismo en los trabajadores expuestos laboralmente.
- La relación causa-efecto no es inmediata.
- La heterogeneidad en las definiciones de EPOC ha dificultado las comparaciones entre estudios.
- Los métodos para valorar la exposición laboral han sido muy heterogéneos.

A pesar de estos impedimentos, en las últimas dos décadas se han acumulado múltiples estudios que han analizado la relación entre exposición y EPOC. En el año 2003, la ATS (*American Thoracic Society*) publicó un documento en el que se revisaban las implicaciones de los factores ocupacionales en la patogénesis de la enfermedad. Se estimó que la fracción atribuible a la exposición ocupacional para EPOC puede llegar a ser del 15% en fumadores y del 20% en no fumadores. Además, se calculó una pérdida adicional de función pulmonar atribuida a la ocupación en 7-8 mL/año¹³ (Tabla 4).

Tabla2. Relación entre ocupación y EPOC según la ATS 2003

Variable estudiada	Sujetos	Estudios realizados	% de fracción atribuible a exposición ocupacional para EPOC: media (rango)
Bronquitis crónica	>90,000	8	15% (0-34%)
Obstrucción bronquial	>339,000	8	15% (1-37%)

Fuente: Adaptada de Balmes J et al.¹³

En dos recientes revisiones posteriores realizadas por PD Blanc y la ATS en 2010, se confirman estos resultados^{45, 46}.

Las evidencias científicas en las que se sustenta la asociación entre exposición ocupacional y EPOC proceden de cuatro tipos de estudios: en cohortes de trabajadores, histológicos, poblacionales y experimentales.

Estudios en cohortes de trabajadores: los primeros estudios destinados a analizar la asociación entre exposición ocupacional y EPOC se llevaron a cabo en cohortes de trabajadores. En concreto, se estudiaron trabajadores de minas de carbón y sílice de Gran Bretaña, y se demostró una mayor presencia de síntomas respiratorios y un menor FEV1 en mineros expuestos a polvo mineral respecto a otros trabajadores sin exposición⁴⁷. Posteriormente, estudios longitudinales realizados también en mineros⁴⁸⁻⁵⁰, trabajadores de túneles^{51,52}, y personas ocupadas en la fabricación de determinados productos⁵³, demostraron una pérdida acelerada de FEV1 de entre 7-8 mL/año y un aumento de los síntomas respiratorios en relación con la exposición ocupacional, con independencia del efecto del tabaco. En una cohorte de 100 trabajadores de túneles, la pérdida de FEV1 fue superior en los

trabajadores expuestos no fumadores (50-60 mL/año) que en los trabajadores fumadores sin exposición (35 mL/año) ⁵⁴. Por otro lado, otros trabajos han mostrado un efecto sinérgico entre tabaco y exposición a polvo mineral con un exceso de mortalidad respiratoria, pérdida de FEV1, enfisema y síntomas⁵⁵. Un ejemplo de ello fue el estudio longitudinal realizado en una cohorte de 317000 trabajadores suecos de la construcción seguidos durante un periodo de 30 años, en los que la exposición a polvos inorgánicos, gases e irritantes químicos, humos y polvo de madera se asoció a un aumento de mortalidad por EPOC, tras ajustar por tabaco y edad⁵⁶.

En general, estos estudios en cohortes de trabajadores tienen la ventaja de que en muchos de ellos se puede realizar una determinación cuantitativa de la exposición ocupacional, aunque por otro parte el tamaño de la muestra suele ser fijo y esto pueda limitar el poder estadístico. La principal desventaja es que se incluyen diferentes definiciones de la EPOC, lo que dificulta hacer comparaciones. Por otro lado, cuando se analizan cohortes de trabajadores en un momento determinado se pueden producir 2 sesgos, que pueden infraestimar el riesgo de la exposición ocupacional. El *sesgo del trabajador sano* se puede producir en aquellos sujetos que acceden a un puesto de trabajo y que tienen un estado de salud mejor que el resto de la población, mientras que el *sesgo del superviviente* surge al analizar sin tener en cuenta a los sujetos que ya han abandonado el trabajo o que han muerto de forma prematura⁵⁷.

Estudios poblacionales. Se trata de estudios de gran relevancia en la evidencia científica, porque han sido muy numerosos, realizados en diferentes partes del mundo y con resultados concordantes en cuanto a demostrar la asociación entre exposición a polvo, gases y humos, síntomas respiratorios y pérdida de función pulmonar. Aunque a veces no han sido diseñados con el objetivo de estudiar la exposición ocupacional, con frecuencia cuentan con un cuestionario de síntomas respiratorios, un cuestionario de exposición ocupacional que permite realizar una estimación semicuantitativa de la exposición y diferentes definiciones de EPOC. Dentro de este grupo, hay estudios transversales^{26, 58-64} que han mostrado un exceso de síntomas respiratorios en población expuesta a polvo, gases y humos y un aumento del riesgo para desarrollar obstrucción. Así, el estudio de Korn⁵⁸, incluyó a 8515 sujetos de seis grandes áreas metropolitanas en EEUU, y después de ajustar por tabaco y otros factores de riesgo para obstrucción bronquial puso de manifiesto una relación entre la exposición autoreportada a polvo gases y humos con un aumento en la prevalencia de los síntomas respiratorios y de la EPOC, definida como la presencia de un FEV1/FVC <60% (OR=1.53%, 95% IC: 1.17-2.08). En estudios longitudinales⁶⁵⁻⁶⁷ se ha conocido que la exposición ocupacional se asocia de forma

significativa a una rápida pérdida de función pulmonar. En alguno de estos trabajos se han identificado ocupaciones que se asocian a síntomas respiratorios u obstrucción. En el estudio llevado a cabo en Nueva Zelanda⁶⁰ se identificó a panaderos y a pintores de espray como profesiones de riesgo para desarrollar EPOC, y en la cohorte de E. Hnzido⁶⁴, con 9823 sujetos incluidos en el estudio norteamericano NHANES II, se identificaron determinadas industrias con un riesgo aumentado para inducir la aparición de EPOC, como la fabricación de plásticos, caucho, cuero, los servicios públicos, los servicios de construcción, y el sector textil. Estos autores concluyeron que el 19% de todos los casos de EPOC, podían tener un origen ocupacional (31% en no fumadores). El estudio más reciente dentro de este grupo es el llevado a cabo por Mehta et al.⁶⁸ en la cohorte suiza SAPALDIA, que ha permitido superar algunas de las dificultades que presentaban estos grandes estudios poblacionales. En este caso, se analizó la incidencia de EPOC, definida por criterios de espirometría, en 4267 trabajadores suizos que referían una exposición ocupacional previa. Después de ajustar por sexo, edad, y tabaco, la alta exposición a vapores, gases, polvo y humos se asoció con un aumento en la incidencia de estadio II de la GOLD de entre dos y cinco veces, con un aumento de entre 10-15% de riesgo por cada 10 años de exposición acumulada.

Hasta la fecha, se han realizado 25 estudios poblacionales y en 22 de ellos se demuestra una asociación significativa entre exposición autoreportada a vapores, polvo, gases y humos y EPOC⁶⁹. Dos de estos análisis basados en el *European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS) que incluía individuos entre 20 y 45 años, con un periodo de seguimiento relativamente corto no encontraron una asociación entre obstrucción y exposición a vapores, gases, y humos^{70,71}.

La interacción entre la exposición ocupacional y el tabaco también ha sido estudiada en alguna de estas cohortes. En el estudio de Trupin et al, la asociación con EPOC en pacientes no fumadores con exposición ocupacional fue significativa (OR=1.4 95% IC: 0.8-2.3), así como en el caso de fumadores no expuestos (OR=2.8 95% IC: 2.0-3.9) y cuando se combinaban ambos factores de riesgo (OR=6.2 95% IC: 4.3-9.0)²⁵. Otros resultados similares fueron publicados por PD Blanc et al. en otro estudio poblacional, donde la OR para EPOC al combinar exposición ocupacional y tabaco fueron de 18.7⁷². Los datos publicados sugieren por tanto, un efecto aditivo entre tabaco y exposición.

Estudios histológicos. Son muy pocos los estudios en los que se ha analizado la asociación entre ocupación y enfisema, y proceden en su mayoría de cohortes de mineros. Estos estudios han confirmado un exceso de enfisema en autopsias de sujetos laboralmente expuestos a carbón y polvo de sílice. El estudio de Cockcroft, mostró un exceso de enfisema en mineros respecto al grupo

control, con un predominio del enfisema centroacinar después ajustar por tabaco y edad y una relación entre gravedad y exposición⁷³. En una cohorte de 1553 trabajadores de las minas de oro de Sudáfrica, los mineros fumadores con alta exposición (20 años) a sílice tenían un OR para enfisema de 3.5 (1.7-6.6) comparados con mineros fumadores no expuestos⁷⁴. En el estudio más reciente, se analizó también la presencia de enfisema en autopsias de 616 mineros de carbón frente a 106 no mineros. La gravedad del enfisema fue mayor en los mineros comparados con el grupo control, y la exposición acumulada a polvo respirable de carbón en el tejido pulmonar fue un predictor de gravedad de enfisema después de ajustar por tabaco, edad del sujeto y raza⁷⁵.

Por último, en estudios patológicos llevados a cabo en 12 personas que estuvieron expuestas por el hundimiento del *World Trade Center*, también se han demostrado cambios compatibles con enfisema y alteraciones de la pequeña vía aérea, así como la presencia de macrófagos que contenían partículas de sílice, aluminio, titanio, talco y metales⁷⁶.

Estudios experimentales. Han demostrado cómo diversos agentes son capaces de inducir enfisema y bronquitis crónica.

Uno de los primeros modelos experimentales de enfisema fue el inducido por cadmio, que es un elemento presente en el humo del cigarrillo. Este metal, al ser instilado en el pulmón, provoca daño alveolar y enfisema centrilobulillar, altera determinadas funciones celulares, entre las que se incluye la reparación del ADN, la actividad enzimática e inhibe la antiproteasa α -1 antitripsina^{77,78}. Otros agentes que también han sido utilizados en modelos animales de enfisema son las elastasas, las endotoxinas, el ozono, el dióxido de nitrógeno y la sílice. Todos ellos pueden producir lesiones similares a las que produce el tabaco, como la ampliación de los espacios aéreos, el acúmulo de neutrófilos y macrófagos, la hiperplasia de células mucosas, la pérdida de cilios y cambios de metaplasia en el epitelio⁷⁹. El principal inconveniente de estos estudios es su diseño y el hecho de haber sido realizados con animales. La diferencia biológica de éstos, respecto al ser humano y el corto espacio de tiempo de la exposición de los estudios encaminados a conocer mejor una enfermedad de larga evolución, hacen que la extrapolación a la enfermedad humana resulte difícil.

Se dispone de algunos estudios básicos llevados a cabo en individuos con EPOC. En muestras de lavado broncoalveolar de trabajadores expuestos a polvo de carbón, se detectó una mayor proporción de neutrófilos con respecto a sujetos no expuestos fumadores y no fumadores⁸⁰. En otro estudio realizado por el mismo autor, también en mineros de carbón con neumoconiosis, los macrófagos obtenidos mediante lavado broncoalveolar liberaron *in vitro* mayores cantidades de

anión superóxido y peróxido de hidrógeno, y se detectaron mayores niveles de elastasa en comparación con los controles no fumadores⁸¹.

Entre los agentes ocupacionales implicados en la remodelación de la vía aérea, responsables de la aparición de bronquitis crónica, se encuentra el dióxido de azufre (SO₂), el polvo mineral, el vanadio y las endotoxinas⁸²⁻⁸⁵. En el modelo de ratón, se ha demostrado que tras la exposición del animal a SO₂, se produce un aumento de mRNA de mucina y de células caliciformes en las vías aéreas⁸⁶, así como un incremento en el grosor de las células caliciformes de la tráquea. Se sabe también que la instilación de pentóxido de vanadio (V₂O₅) induce una metaplasia de células mucosas en el epitelio de la vía aérea y es capaz de activar la secreción de IL-6, TNF- α e IL 8, un potente factor de quimiotaxis de los neutrófilos⁸⁴.

También las endotoxinas, componentes del polvo orgánico se han utilizado para inducir inflamación bronquial en ratones⁸⁵. Por tanto, se puede concluir que los cambios fisiopatológicos que caracterizan el enfisema y la bronquitis crónica se han podido reproducir en modelos experimentales en animales con diferentes agentes ocupacionales.

1.10.2. Agentes y profesiones implicados en la EPOC

La mezcla de partículas, gases y humos a los que puede estar expuesto el trabajador puede ser de origen orgánico, inorgánico.

Polvo orgánico. El polvo orgánico contiene una mezcla de partículas derivadas de la contaminación por bacterias y hongos (endotoxinas, peptidoglicanos, pólenes, fibras vegetales etc...). La asociación de exposición a polvo orgánico y EPOC está bien establecida y se basa en estudios realizados en trabajadores del algodón, lino, yuta, granjeros, almacenes de grano, trabajadores de la madera, papel, caucho y endotoxinas.

Algunos ejemplos de todo ello proceden de trabajadores de granjas y ganaderos. En un estudio realizado en Francia en 250 granjeros, se detectó un aumento en la prevalencia de síntomas de bronquitis crónica y mayor obstrucción bronquial respecto a un grupo control⁸⁷. En nuestro país, Monsó y colaboradores compararon la probabilidad de tener EPOC y bronquitis crónica entre agricultores y ganaderos. Los ganaderos tenían más probabilidad de sufrir ambas condiciones con

unas OR para EPOC de 1.9 (95% IC: 1.4-2.6) y para bronquitis crónica de 1.4 (95% IC: 1.1-1.7). La exposición a agentes biológicos se asoció además con un descenso de FEV1 (-41 mL; 95% IC: -75 a -7), aunque no se pudo evaluar el efecto específico de cada sustancia. En los 105 ganaderos no fumadores que trabajaban en edificios cerrados se calculó una prevalencia de EPOC del 17% y un efecto dosis dependiente entre la exposición a polvo y endotoxinas con la prevalencia de EPOC⁸⁸. De un modo similar, en el análisis de la cohorte americana de NANHES III, hubo mayores tasas de mortalidad por problemas respiratorios en ganaderos y agricultores, y en concreto, en trabajos específicos como hortelanos o agentes forestales⁸⁹.

La exposición al polvo de madera, producido en diferentes procesos, es también un factor de riesgo ocupacional para EPOC. En una reciente revisión que incluyó 10 estudios transversales, se detectó una asociación entre la exposición acumulada al polvo de madera y la caída del FEV1 y la DLco, con un aumento del riesgo de obstrucción definido como un valor de FEV1/FVC <70%. El riesgo fue independiente del tipo de madera^{90,91}.

En trabajadores expuestos al polvo de algodón, se conoce como bisinosis el cuadro clínico que cursa con tos, disnea, sibilantes y opresión torácica. La enfermedad tiene un carácter reversible al cesar la exposición en las fases iniciales, pero puede provocar una obstrucción crónica si el trabajador continúa expuesto. En el año 2008, Wang y colaboradores estudiaron de forma prospectiva una cohorte de trabajadores del algodón con una edad media de 56 años y un periodo de seguimiento de entre 15 y 20 años, y los comparó con un grupo de trabajadores de la seda. A los 15 años de seguimiento, los trabajadores de algodón presentaban un descenso significativo de 9.7 ml/año en el FEV1 con respecto al grupo control, aunque esa pérdida desaparecía al prolongar el periodo de seguimiento a 20 años⁹². En EEUU se realizó otro estudio en 1817 trabajadores de una fábrica textil, de los cuales 773 trabajaban en la fabricación de hilo de algodón, 580 de ellos cortando y tejiendo el algodón y 464 en la fabricación de tejidos sintéticos, que constituyeron el grupo de referencia. Se realizaron al menos 3 pruebas de función pulmonar durante 3 años de seguimiento. Los trabajadores que producían hilos de algodón mostraron una disminución anual en el FEV1 significativa, cuantificada en 16 ml/año ($\pm 3,27$ ml/año) por cada 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de polvo de algodón ($p < 0,001$)⁹³.

Se han realizado también diferentes estudios en cohortes de trabajadores del lino o del yute, que han demostrado una pérdida acelerada de FEV1 respecto al grupo control^{94,95}. En trabajadores del papel, caucho o en contacto con endotoxinas, se ha demostrado también una pérdida de función pulmonar asociada a la exposición ocupacional^{96,97,98}.

De las 19 cohortes de trabajadores que estudian la relación con polvo orgánico, en 17 se detecta asociación con obstrucción⁶⁹.

Polvo inorgánico. La exposición a polvo de carbón, sílice y otros minerales ha mostrado una asociación con síntomas respiratorios y una pérdida acelerada de FEV1. Muchos de estos estudios han sido mencionados al analizar las evidencias basadas en cohortes de trabajadores. Determinadas actividades industriales relacionadas con la producción o manipulación de talco, potasa, caolín o pizarra también se han asociado con síntomas de bronquitis crónica⁹⁹. Algunas actividades relacionadas con la fundición se han asociado a una pérdida acelerada de FEV1 y a riesgo de desarrollar EPOC¹⁰⁰, y en los trabajadores de asfalto o de la industria de la producción de vidrio se ha descrito un menor cociente FEV1/FVC¹⁰¹.

Los estudios más recientes en cuanto a la exposición masiva a polvo inorgánico se han realizado en los individuos que participaron en labores de rescate, limpieza o voluntarios tras el hundimiento del *World Trade Center*. En estos sujetos se ha detectado hiperrespuesta bronquial, estrechamiento de las vías aéreas visible por HRCT y una reducción significativa de la FVC y el FEV1 tras 1 año de evolución¹⁰².

En 15 cohortes ocupacionales que han estudiado la relación entre exposición a polvo inorgánico y obstrucción se ha encontrado esta relación en 12⁶⁹.

Humo y gases de metales. La exposición ocupacional al humo de metales también se ha asociado con obstrucción bronquial. A título de ejemplo, el osmio, un metal muy volátil y muy tóxico, puede provocar daño pulmonar si se inhala¹⁰³. El vanadio se utiliza en la industria metalúrgica y se libera al ambiente durante la combustión del petróleo y del carbón. A este metal pueden estar expuestos los trabajadores de industrias petroquímicas, la minería o el acero¹⁰⁴. En una cohorte de 79 trabajadores, el contacto con pentóxido de vanadio se asoció a síntomas de bronquitis crónica¹⁰⁵. El Cadmio es otro metal capaz de producir diferentes lesiones y deterioro de función pulmonar¹⁰⁶. Se utiliza en la industria pesada, minas, metalurgia, en la combustión de combustibles fósiles, fertilizantes, hierro, acero, y en la producción de cemento, baterías y material eléctrico. El tabaco no obstante, es la fuente más importante de cadmio. La industria del aluminio también se ha relacionado con el asma y

la disminución del FEV1. En una cohorte alemana de trabajadores de una planta de producción de aluminio con un periodo de seguimiento de 5 años, la exposición prolongada a este metal se asoció con un menor FEV1 incluso después del cese de la exposición¹⁰⁷.

La asociación entre el humo que se desprende al soldar diferentes metales y la EPOC ha sido estudiada en 3 estudios transversales realizados en China, Italia y Croacia así como en un estudio longitudinal americano. La cohorte China de 2006 incluyó 117 soldadores comparados con 130 controles y no demostró asociación significativa entre exposición y FVC/FEV1 < 75%¹⁰⁸. El estudio italiano incluyó una cohorte de 657 soldadores, 483 de ellos con alta exposición, y se comparó como grupo de referencia que formado por los menos expuestos, sin detectar asociación entre exposición y menor FEV1/FVC¹⁰⁹. En el estudio de Croacia se compararon 106 soldadores con exposiciones de entre 4-34 años de duración y 80 controles no expuestos y se detectó una asociación significativa entre exposición y un menor cociente FEV1/FVC en los trabajadores expuestos al humo de soldadura tanto en fumadores como en no fumadores (79,2% comparado con 84.4%, $p < 0.05$ y 80.4% comparado con 92.8 % $p > 0.01$ respectivamente)¹¹⁰. En un estudio longitudinal llevado a cabo en EEUU en 1996, se incluyeron 475 sujetos con exposición ocupacional y un periodo de seguimiento de cuatro a nueve años. En el análisis de regresión múltiple se estimó un cambio significativo en el cociente FEV1/FVC de $-0.03\%/año$, $p=0.02$ ¹¹¹.

Por último, la exposición a los humos generados por los motores diesel también se ha relacionado con un aumento del riesgo de EPOC. Así, en un reciente estudio caso-control realizado en EEUU, los trabajadores expuestos a los vapores de diesel tuvieron un mayor riesgo de tener EPOC (OR=1.9 IC: 95% 1.3-3.0) y el riesgo fue mayor en los no fumadores (OR=6.4 95% IC: 1.3-31.6)¹¹². En individuos que trabajan en diferentes ocupaciones con un aumento en la exposición de vapores diésel, como es el caso de la construcción, transporte, minas y servicios de mantenimiento, también se ha descrito un riesgo elevado de EPOC. Así, datos de la cohorte NHANES II mostraron un aumento del riesgo en trabajadores no fumadores expuestos a vapores y gases de diesel en la construcción (OR=3.5 95% IC: 0.9-14.0) y transporte pesado (OR=2.0; 95% IC: 0.3-15.0)¹¹³.

En la tabla 3, se expone un resumen de las evidencias obtenidas en estudios transversales y longitudinales respecto a la relación entre diversas exposiciones específicas a polvo inorgánico y orgánico y su asociación con la EPOC⁶⁹.

Tabla 3. Agentes implicados en la EPOC ocupacional

Agentes implicados		
Polvo Mineral	Asociación aceptada: <ul style="list-style-type: none"> • Carbón • Sílice • Hierro/acero • Cadmio • Soldadura acero • Derivados del benceno • Asfalto • Trabajadores de túneles • Industria del vidrio • Blanqueadores: lejía 	Asociación probable: <ul style="list-style-type: none"> • Polvo de cemento
Polvo Orgánico	<ul style="list-style-type: none"> • Algodón, lino, fibra de yute • Grano • Madera • Endotoxinas • Granjas • Caucho 	<ul style="list-style-type: none"> • Corcho
Gases-humos industriales	<ul style="list-style-type: none"> • Cadmio • Humos de combustión 	

Fuente: Adaptada de Omland O et al.⁶⁹

1.10.3. Atribución de la EPOC a la exposición ocupacional y mortalidad

En este momento, y con los datos de que disponemos, tras la última revisión sistemática que incluyó los 8 estudios poblacionales en los que se estudia la EPOC ocupacional, podemos concluir que la fracción atribuible a la exposición ocupacional para EPOC es del 15% para bronquitis crónica (rango 0-34%) y del 15% para obstrucción bronquial (rango 1-37%)¹¹⁴.

A modo de síntesis, se exponen a continuación los riesgos de cada agente ocupacional en su asociación con EPOC y con pérdida de FEV1 (Tabla 4 y 5).

Tabla 4: Asociación entre exposición ocupacional y EPOC (GOLD I-II)

EPOC (GOLD I-II) OR 95% IC	
Exposición ocupacional (estudios poblacionales) 59,60,70,72,112, 115,116,117	1.08-2.13
Exposición a polvo inorgánico ^{54,101,112,11}	1.70-3.80
Exposición a polvo orgánico ^{26,118,119,120}	1.20-8.86

Tabla adaptada de Aasen T.B et al.¹²¹

Tabla 5: Pérdida anual de FEV1 por exposición/ocupacional y por tabaco

Exposición/ocupación	Pérdida de FEV1 anual	
	Tabaco	Exposición
Mineros del carbón en UK ^{122, 123}	4-8 ml	11 ml
Mineros del carbón en USA	7 ml	9 ml
Trabajadores industrias Paris ¹²⁴	8ml	11ml
Sílice en diferentes países	4 ml	7 ml
Trabajadores del acero en USA ¹¹¹	5 ml	9 ml
Humo de metales en Noruega ⁶⁶	4 ml	7 ml
Polvo de madera en Dinamarca, mujeres ¹²⁵	4 ml	8 ml

Tabla adaptada de Aasen T.B et al.¹²¹

Se puede concluir, pues, que los datos que apoyan la asociación entre exposición ocupacional y EPOC son robustos, aunque esta asociación no sea muy fuerte.

Debido a la dificultad de establecer el diagnóstico de EPOC ocupacional, pocos estudios han estudiado el pronóstico en estos pacientes. Algunos estudios han sugerido que los pacientes con historia ocupacional y diagnóstico de EPOC tienen un peor pronóstico y un exceso de mortalidad¹²⁶.

En un estudio reciente realizado en Suecia se estimó que el número de muertes por EPOC relacionadas con el trabajo era superior al del asma, y que un 15% de las muertes en EPOC por problemas respiratorios podían atribuirse a la ocupación¹²⁷.

2. Justificación del trabajo

Como se acaba de exponer, las evidencias que muestran una asociación entre la exposición ocupacional y la EPOC son considerables. Sin embargo, dichos estudios se han llevado a cabo en cohortes de trabajadores o grandes grupos de población, y los sujetos con EPOC detectados estaban en estadios precoces de la enfermedad (GOLD I-II).

Parece demostrado que la exposición ocupacional aumenta el riesgo de sufrir bronquitis crónica y obstrucción bronquial. Sin embargo un aspecto relevante y poco conocido es la influencia de la exposición ocupacional en la gravedad de la EPOC, definida en términos clínicos o funcionales. En este sentido, son muy pocos los estudios al respecto llevados a cabo en cohortes de pacientes con EPOC, y menos aún en estadios avanzados > estadio GOLD II.

Los primeros estudios se llevaron a cabo en pacientes con déficit de AAT, individuos que presentan una mayor susceptibilidad genética al desarrollo de enfisema condicionado por el déficit de la enzima α -1-antitripsina, principal antielastasa del pulmón. El análisis del registro sueco de 225 pacientes PiZZ (deficitarios graves) no fumadores, mostró una asociación entre exposición y menor función pulmonar en sujetos PiZZ hombres, mayores de 50 años que habían estado expuestos a una combinación de polvo, gases y humos en los últimos 3 meses (FEV1% 54 en expuestos versus 69 en no expuestos, $p = 0.017$)¹²⁸. Posteriormente, el análisis de la cohorte americana de 125 sujetos PiZZ (60% fumadores), incluyó pacientes de mayor gravedad, con una media de FEV1 de 36% (rango 12-126) y de FEV1/FVC de 36% (rango 21-86) y la exposición a polvo mineral, polvo biológico, humo, tabaco o gases se valoró de forma semicuantitativa. Después de ajustar por edad, tabaco, e infecciones respiratorias previas, también se detectó una asociación independiente entre alta exposición a polvo mineral y menor FEV1 (31% del predicho para la alta exposición versus 36% para la baja exposición y 40% para los no expuestos, $p=0.032$), pero la exposición ocupacional mostró su correlación más fuerte con la tos crónica, con o sin expectoración¹²⁹.

En cohortes de pacientes sin déficit genético se incluye un primer estudio realizado por PD Blanc et al, en 234 pacientes con el diagnóstico clínico de EPOC, bronquitis crónica o enfisema, en los que la exposición a polvo, gases y humos se valoró a través de una matriz. La exposición ocupacional se asoció a un mayor grado de discapacidad laboral y a un mayor consumo de recursos sanitarios tras un año de seguimiento¹³⁰. Por último, en el estudio longitudinal de Harber, se evaluó el efecto de la

exposición a polvo y humo en una cohorte de 5724 sujetos de mediana edad (48,4 años) con EPOC leve y un seguimiento de 5 años. Después de ajustar por FEV1 basal, edad, hiperreactividad bronquial y tabaco, por cada año de exposición a humos la pérdida adicional de FEV1 fue de 0.25% del valor de referencia, que corresponde aproximadamente a 10 ml / año¹³¹.

En general, como hemos visto, los estudios se limitan a estudiar el efecto de la exposición sobre las variables espirométricas y los síntomas principales de la enfermedad.

El enfisema, juntamente con la afectación bronquiolar, es el componente histológico clave de la EPOC. Sin embargo, la relación causal entre la exposición ocupacional y el enfisema sólo se ha demostrado en el caso de agentes minerales como la sílice y el carbón en estudios experimentales y en cohortes de mineros en los que se dispuso de examen necrópsico^{73, 74,132}. Por tanto, el impacto de la exposición ocupacional en el componente enfisematoso del paciente con EPOC resulta relevante y es muy poco conocido.

3. Hipótesis

La exposición ocupacional, clasificada en sus agentes minerales, biológicos y gases y humos, aumenta la gravedad de la EPOC, definida en términos clínicos y de función respiratoria.

4. Objetivos

1º Objetivo / 1º artículo

Estudiar el impacto de la exposición ocupacional en una cohorte hospitalaria de pacientes con EPOC, definida en términos clínicos y espirométricos.

2º Objetivo / 2º artículo

Ampliar el estudio del efecto de la exposición ocupacional a una cohorte multicéntrica de pacientes con EPOC reclutada en un primer ingreso por agudización de la enfermedad (Estudio PAC-EPOC) mediante un análisis exhaustivo de variables implicadas: disnea, tos, expectoración, calidad de vida, difusión de monóxido de carbono así como imagen por HRCT en un subgrupo de pacientes.

5. Metodología y resultados

Los dos artículos que forman parte del núcleo de esta tesis comparten una metodología común basada en el estudio de la exposición ocupacional mediante un cuestionario de exposición y la elaboración de una matriz *JEM* (*Job exposure matrix*), y por otra parte el estudio del paciente mediante cuestionario de síntomas, y pruebas de función pulmonar. En el segundo artículo se amplió el estudio funcional con determinación de la difusión de CO, test de calidad de vida y estudio del enfisema por HRCT en un subgrupo de pacientes.

5.1. Artículo 1

**Impact of occupational exposure on severity of
Chronic Obstructive Pulmonary Disease**

Impact of Occupational Exposure on Severity of COPD*

Esther Rodríguez, MD; Jaume Ferrer, MD, PhD; Sergi Martí, MD, PhD;
Jan-Paul Zock, PhD; Estel Plana, MSc; and Ferran Morell, MD, PhD

Background: The relationship between occupational exposures and COPD has been analyzed in population-based and occupational cohort studies. However, the influence of these exposures on the clinical characteristics of COPD is not well known. The aim of this study was to analyze the impact of occupational exposures on respiratory symptoms, lung function, and employment status in a series of COPD patients.

Methods: We conducted a cross-sectional study of 185 male COPD patients. Patients underwent baseline spirometry and answered a questionnaire that included information on respiratory symptoms, hospitalizations for COPD, smoking habits, current employment status, and lifetime occupational history. Exposure to biological dust, mineral dust, and gases and fumes was assessed using an *ad hoc* job exposure matrix.

Results: Having worked in a job with high exposure to mineral dust or to any dusts, gas, or fumes was associated with an FEV₁ of < 30% predicted (mineral dust: relative risk ratio, 1.1; 95% confidence interval [CI], 1.4 to 95; dusts, gas, or fumes: relative risk ratio, 6.9; 95% CI, 1.1 to 45). High exposure to biological dust was associated with chronic sputum production (odds ratio [OR], 4.3; 95% CI, 1.6 to 12), dyspnea (OR, 2.7; 95% CI, 1.1 to 6.7), and work inactivity (OR, 2.4; 95% CI, 1.4 to 4.2). High exposure to dusts, gas, or fumes was associated with sputum production (OR, 2.8; 95% CI, 1.2 to 6.7) and dyspnea (OR, 1.2; 95% CI, 1.1 to 1.4).

Conclusions: Occupational exposures are independently associated with the severity of airflow limitation, respiratory symptoms, and work inactivity in patients with COPD.

(CHEST 2008; 134:1237–1243)

Key words: biological dust; COPD; mineral dust; occupational exposure

Abbreviations: CI = confidence interval; OR = odds ratio

Occupational exposure to dusts, gas, and fumes may cause chronic bronchitis, chronic emphysema, and irreversible airflow obstruction. Both population-based studies^{1–5} and occupational cohort studies^{6–10} have shown that occupational exposure is associated with an increased incidence of COPD, irrespective of smoking. According to estimates published in an American Thoracic Society statement,¹¹

COPD may be attributed to occupational exposure in 15% of smokers and 31% of nonsmokers.

The influence of occupational exposure on the clinical and functional characteristics of COPD is not definitely understood. Only two patient series^{12,13} investigating this issue have been published to date, showing that exposure was associated with an increased occurrence of respiratory symptoms such as dyspnea

*From the Respiratory Medicine Department (Drs. Rodríguez, Ferrer, Martí, and Morell) Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, CIBER Enfermedades Respiratorias, Barcelona, Spain. Centre for Research in Environmental Epidemiology (Dr. Zock and Mr. Plana) CIBER Epidemiología y Salud Pública, Barcelona, Spain. The authors have reported to the ACCP that no significant conflicts of interest exist with any companies/organizations whose products or services may be discussed in this article.

Manuscript received March 7, 2008; revision accepted June 18, 2008.

Reproduction of this article is prohibited without written permission from the American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Correspondence to: Esther Rodríguez, MD, Servei de Pneumologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron 119–129, 08035 Barcelona, Spain; e-mail: estherod@vhebron.net
DOI: 10.1378/chest.08-0622

and wheeze, and with airflow obstruction in certain subgroups of patients. However, these studies^{12,13} included exclusively patients with α_1 -antitrypsin deficiency, thus hampering the extrapolation of these results to COPD patients in general. Patients with α_1 -antitrypsin deficiency have certain differential characteristics. First, they have an accelerated loss of FEV₁, particularly if they are smokers. Second, a different type of emphysema, predominantly panlobular and with lower lobe involvement, develops in these patients.¹⁴

Little is known about how occupational exposure affects COPD patients without α_1 -antitrypsin deficiency. In one study,¹⁵ an association between occupational exposure and health-care utilization, poor quality of life, and a greater loss of occupational activity in COPD patients was found. In a more recent population-based study,¹⁶ each year of continued fume exposure in men with early COPD was associated with a 0.25% reduction of predicted FEV₁, regardless of tobacco smoking. However, no association between dust exposure and lung function decline was found in these patients.¹⁶ Our aim in the present study was to investigate the association between occupational exposure and respiratory symptoms, lung function, and employment status in COPD patients without α_1 -antitrypsin deficiency.

MATERIALS AND METHODS

Study Population

Patients with COPD and/or emphysema who visited a specialized outpatient unit in a tertiary care hospital between March 2002 and January 2004 were consecutively enrolled into the study. The hospital covers an area population of 500,000, and the patients studied did not predominantly work in any particular large industry. Patients were referred to us by other doctors belonging to the primary care department or several departments of the same hospital that were not involved in the study. Spirometry (Masterlab; Jaeger; Wurzburg, Germany) was performed at a time when COPD symptoms were stable in accordance with the guidelines published by the American Thoracic Society.¹⁷ For each patient, the percentage of the predicted FEV₁ was calculated according to age, height, and sex using the reference equations published by Roca et al¹⁸ for the Spanish population. According to the criteria established by the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease,¹⁷ COPD was diagnosed in patients with a post-bronchodilator therapy FEV₁/FVC ratio of < 0.7 and was classified in four stages according to the post-bronchodilator therapy FEV₁ as a percentage of the predicted value. Emphysema was diagnosed on the basis of CT scan findings. There were 13 patients with demonstrated emphysema without airflow obstruction demonstrated in the spirometry findings. Blood α_1 -antitrypsin levels were tested in all patients by kinetics immunonephelometry.

Questionnaire

Patients were interviewed by a trained chest physician. Clinical symptoms were evaluated using a specific respiratory research

questionnaire.¹⁹ Dichotomous variables measured included chronic cough, sputum production, and wheeze. The severity of dyspnea was estimated in five categories according to the Medical Research Council grading system.²⁰ The number of hospital admissions due to COPD exacerbation in the past year was also recorded. Detailed information on current and past smoking habits was also obtained, and the number of pack-years smoked was determined. All patients gave their informed consent to participate in the study, and approval was obtained from the ethics committee of our hospital.

Occupational Exposure Assessment

Information on employment status and lifetime occupational history was obtained using a structured interviewer-led questionnaire. Current employment status was classified into the following two categories: (1) active; and (2) inactive, including patients who were unemployed due to COPD, unemployed due to other reasons, or retired. All jobs inside or outside the home that had been held for at least 3 consecutive months and 8 h/wk were reported, with each including job title, type of industry, a description of work tasks, and starting and ending years. An *ad hoc* job exposure matrix was constructed for the 105 job titles reported by the patients, based on an existing method²¹ (the matrix semi-quantitatively assigned for each job title an exposure to biological dust, mineral dust, and gases or fumes the levels of none, low, and high). The verbatim occupational descriptions from patients with assigned low or high exposure to any of the agents were reviewed by an industrial hygienist. Changes from high to low or from low to no exposure were considered in cases in which the descriptions did not match against the assessed exposures. This additional expert judgment is recommended to improve the specificity of the method.²²

Statistical Analysis

Occupational exposure was analyzed in the following two ways: (1) lifetime, defined as ever having worked in a job with high exposure to gases, dusts, or fumes; and (2) cumulative exposure to each of the specific agents and the combined exposure to dusts, gases or fumes, defined as the number of years the patient had been working in a high-exposure job. Logistic regression analysis was used to explore the associations between exposure indexes and respiratory symptoms, severity of dyspnea, and occupational status. The association between the percentage of predicted FEV₁ in four categories ($\geq 70\%$, 50 to 70%, 30 to 50%, and < 30%), and occupational exposure was evaluated using multinomial logistic models, with $\geq 70\%$ as the reference category. The association between occupational exposure and the number of hospital admissions was calculated using negative binomial regression analysis. Regression models for lifetime occupational exposure were adjusted for age and number of pack-years smoked, and the models for cumulative occupational exposure were only adjusted for the number of pack-years smoked.

Finally, the association between occupational exposure and continuous lung function variables was analyzed using multiple linear regression analysis, adjusted for age, height, and pack-years. Analyses were performed using a statistical software package (Stata SE, version 8.2; Stata Corporation; College Station, TX).

RESULTS

Patient Characteristics and Frequencies of Exposure

A total of 194 patients (185 men, 9 women) visited the outpatient clinic during the study period. Because of the small number of women, it was decided

Table 1—Demographic and Respiratory Health Characteristics of 185 Male COPD Outpatients*

Characteristics	Values
Age, yr	66.2 (10.7) [40.4–90.7]
Height, m	1.66 (0.07) [1.52–1.85]
BMI, kg/m ²	26.7 (3.8) [15.9–38.8]
Employment status	
Active	42 (22.7)
Inactive	
Unemployed due to COPD	34 (18.4)
Unemployed for other reasons	18 (9.7)
Retired	91 (49.2)
Work history, total No. yr	40.7 (11.3) [12–87]
Smoking habits	
Never-smoker	2 (1.1)
Ex-smoker	148 (80.0)
Current smoker	35 (18.9)
Pack-yr	58.8 (30.1) [0–162]
Symptoms	
Chronic cough	100 (54.1)
Wheeze	69 (37.5)
Sputum production	117 (63.2)
Dyspnea MRC grades 0 or 1	111 (60.0)
Dyspnea MRC grades 2, 3, or 4	74 (40.0)
Hospital admissions for COPD in the past year	0.5 (1.2) [0–9]
FEV ₁	
< 30% predicted	36 (19.5)
≥ 30 to < 50% predicted	91 (49.2)
≥ 50 to < 70% predicted	45 (24.3)
≥ 70% predicted	13 (7.0)

*Values are given as mean (SD) [range] or No. (%). MRC = Medical Research Council.

not to include their data in the analysis. All had normal α_1 -antitrypsin levels. Thirteen of the patients included had emphysema without airflow obstruction. The corresponding demographic, clinical, smoking, lung function, and employment characteristics are shown in Table 1. The mean age of the patients was 66.2 years (SD, 10.7 years). Among them, 183 patients (98.9%) were or had been smokers, with a mean cumulative exposure of 58.8 pack-years (SD, 30.1 pack-years). The mean duration of disease was 11.5 years (SD, 0.8 years). Eighty-seven percent of the

patients were or had been manual workers, and the most prevalent employment sector was agriculture (11.8%), followed by construction (5.5%), metallurgy (3.4%), and a miscellaneous category. The occupational status in our patients was as follows: 42 patients were active (mean age, 54.3 years); 34 patients (mean age, 60.8 years) had become unemployed due to COPD at a mean age of 51.8 years; 18 patients (mean age, 67.2 years) had become unemployed for other reasons (mean age, 53.8 years); and 91 patients (mean age, 73.6 years) were retired, with a mean age at retirement of 61.6 years.

Table 2 shows descriptive statistics of occupational exposure to each of the considered agents. About half of the patients had sometimes been highly exposed to each of the individual agents. Only 7% of the cohort had never been exposed to any agent. High exposure to biological dust was mainly related to work in agriculture, wood processing, bakeries, and textile manufacturing. High mineral dust exposure was found predominantly among workers in construction, the metal industry, and mining. Finally, high exposure to gases or fumes was related to welding and other metal-processing industries, painting, and printing, and to work in the electronics and plastics industries.

Relationship Between Occupational Exposure and Outcomes

FEV₁ was reduced in exposed patients in comparison with unexposed patients, although the differences were not significant after adjusting for age and height. Tables 3 and 4 show the associations between respiratory health outcomes and lifetime and cumulative high occupational exposures, respectively. Occupational exposure to mineral dust, and exposure to dusts, gases, or fumes were significantly associated with having an FEV₁ of <30% predicted compared with an FEV₁ of ≥ 70% predicted. High exposures to biological dust and to gases and fumes were also more frequent in those patients with and FEV₁ of < 30% predicted, although these associations did not reach statistical significance (p > 0.05). FVC was

Table 2—Descriptive Statistics of Lifetime Occupational Exposures (n = 185)*

Variables	Never-Exposed Group	Low-Exposure Group	High-Exposure Group		
			No. (%)	Years	
				Median	Range
Biological dust	79 (43)	18 (10)	88 (48)	15	1–55
Mineral dust	44 (24)	51 (28)	90 (49)	20.5	1–56
Gas and fumes	25 (14)	84 (45)	76 (41)	24	1–58
Dusts or gas and fumes	13 (7)	19 (10)	153 (83)	30	1–60

*Values are given as No. (%), unless otherwise indicated. Years = total No. of years having worked in jobs with high exposures (lifetime high exposure only).

Table 3—Associations Between Lifetime High Occupational Exposures and Respiratory Health Outcomes*

Variables	Biological Dust			Mineral Dust			Gas and Fumes			Dusts or Gas and Fumes		
	OR	RRR	95% CI	OR	RRR	95% CI	OR	RRR	95% CI	OR	RRR	95% CI
Sputum production	4.3		1.6–11.5	2.1		0.8–5.2	2.1		0.8–5.4	2.8		1.2–6.6
Dyspnea	2.7		1.1–6.7	1.8		0.7–4.5	2.3		0.9–5.9	2.2		0.9–5.3
Cough	1.8		0.7–4.4	1.3		0.5–3.3	1.2		0.5–3.0	1.5		0.7–3.6
Wheeze	1.0		0.4–2.5	1.1		0.4–2.7	0.8		0.3–2.1	0.9		0.4–2.0
Occupationally inactive	3.8		0.9–16.0	0.6		0.2–2.2	1.4		0.4–4.4	1.3		0.4–3.9
Hospitalizations,† No.	2.2		0.7–7.0	1.6		0.5–5.1	2.3		0.7–7.2	1.9		0.6–5.9
FEV ₁ ‡												
< 30% predicted		6.6	0.9–45.5		11.4	1.4–95.0		6.3	0.9–46.7		6.9	1.1–44.7
≥ 30 to < 50% predicted		1.6	0.4–6.6		2.9	0.6–14.4		1.6	0.4–6.8		1.7	0.5–6.4
≥ 50 to < 70% predicted		1.4	0.3–6.5		4.0	0.7–21.8		1.7	0.4–8.1		2.0	0.5–8.2
≥ 70% predicted		1.0	Reference		1.0	Reference		1.0	Reference		1.0	Reference

*RRR = relative risk ratio.

†Ratio of arithmetic means from negative binomial regression models.

‡Relative risk ratio from multinomial logistic regression models.

not significantly associated with occupational exposures. Sputum production and dyspnea were associated with high exposure to biological dust and dusts, gases, and fumes; work inactivity due to unemployment or retirement, including unemployment due to COPD, was associated with a cumulative high exposure to biological dust, and dusts, gases, and fumes. The associations between mineral dust and COPD symptoms followed the same pattern as the other exposures, but they were not statistically significant. No clear association was found between occupational exposures and wheeze or cough. The number of hospitalizations tended to be higher in those with high occupational exposures.

Finally, being unemployed due to respiratory problems was not consistently related to any of the occupa-

tional exposures analyzed. Nevertheless, biological dust exposure was significantly associated (odds ratio [OR], 13; 95% confidence interval [CI], 1.3 to 126) with unemployment in the subgroup of patients < 65 years of age.

DISCUSSION

This is the first patient series in which the effect of occupational exposure on the clinical and functional characteristics of COPD patients without α_1 -antitrypsin deficiency has been investigated. Our findings show that exposure to mineral dust, biological dust, and dust or gas and fumes was independently associated with at least one of the following variables: COPD severity; clinical symptoms; and employment status.

Table 4—Associations Between Cumulative High Occupational Exposure and Respiratory Health Outcomes*

Variables	Biological Dust			Mineral Dust			Gas and Fumes			Dusts or Gas and Fumes		
	OR	RRR	95% CI	OR	RRR	95% CI	OR	RRR	95% CI	OR	RRR	95% CI
Sputum production	1.4		1.0–1.8	1.0		0.8–1.2	0.9		0.8–1.2	1.2		1.0–1.4
Dyspnea	1.2		1.0–1.5	1.1		0.9–1.4	1.1		0.9–1.4	1.2		1.0–1.4
Cough	1.2		0.9–1.5	1.1		0.9–1.3	1.0		0.8–1.2	1.1		0.9–1.3
Wheeze	1.0		0.8–1.3	1.0		0.8–1.3	0.9		0.7–1.1	1.0		0.8–1.2
Occupationally inactive	2.4		1.4–4.2	0.9		0.7–1.1	0.9		0.7–1.1	1.2		1.0–1.4
Hospitalizations,† No.	1.1		0.9–1.4	1.0		0.8–1.3	1.1		0.9–1.4	1.1		0.9–1.4
FEV ₁ ‡												
< 30% predicted		1.1	0.7–1.8		1.9	1.0–3.7		1.3	0.8–2.3		1.6	1.1–2.5
≥ 30 to < 50% predicted		1.0	0.7–1.6		1.4	0.7–2.8		1.3	0.8–2.1		1.3	0.9–1.8
≥ 50 to < 70% predicted		1.1	0.7–1.7		1.7	0.9–3.4		1.3	0.8–2.3		1.4	1.0–2.1
≥ 70% predicted		1.0	Reference		1.0	Reference		1.0	Reference		1.0	Reference

*OR and 95% CI are reported per 10 years of working in a job with high exposure, related to those who never had worked in a highly exposed job, adjusted for age and number of pack-years of smoking. See Table 3 for abbreviation not used in the text.

†Ratio of arithmetic means are derived from negative binomial regression models.

‡RRRs are derived from a multinomial logistic regression model.

Exposure to mineral dust and to any dusts, gases, or fumes was associated with having an FEV₁ of < 30% predicted after adjusting for the number of pack-years smoked. The association between occupational exposure and reduced lung function has been demonstrated in population-based, occupational cohorts, and cross-sectional studies. In series of COPD patients, this association has been evaluated in two studies^{12,13} performed in patients with α_1 -antitrypsin deficiency. In a Swedish series¹² of nonsmokers with α_1 -antitrypsin deficiency, occupational exposure was significantly associated with a lower FEV₁ exclusively in subjects aged ≥ 50 years of age. In the second reported series,¹³ including smokers and nonsmokers, patients with high mineral dust exposure had a lower FEV₁ than nonexposed patients. After adjusting for tobacco consumption, however, fumes remained as the single exposure that was independently associated with a lower FEV₁/FVC ratio.¹³ In patients with COPD and no α_1 -antitrypsin deficiency undergoing a 5-year longitudinal follow-up,¹⁶ the association between occupational exposure and FEV₁ impairment has been demonstrated only for fume exposure. However, in this study,¹⁶ dust exposure was not associated with FEV₁ loss. Several explanations may account for this finding. First, this was a cohort including relatively young patients (mean age, 48 years) with early COPD. This fact, along with a follow-up period of only 5 years may account for the lack of change in the FEV₁. Finally, the variable dust exposure was self-reported without using job exposure matrix (JEM), and no distinction between biological dust and mineral dust was drawn. For these reasons, we believe our finding that high mineral dust exposure is associated with COPD severity should be tested in future longitudinal studies.

In our series of COPD patients, those with the highest exposure levels to biological dust and combined contaminants experienced sputum production more often than those with the lowest exposures, although the mechanisms underlying this effect are not fully understood. Occupational cohort studies^{7,23,24} have documented that inhalation exposure leads to chronic bronchitis, and population-based studies^{5,25,26} have demonstrated an association between occupational exposure and bronchitis symptoms such as sputum production and cough. Bronchial hypersecretion has been associated with increased hospitalization due to COPD.²⁷ In our series, however, occupational exposure was associated with increased bronchial hypersecretion and also, albeit nonsignificantly, with more hospital admissions in the past year. Studies of the influence of bronchial hypersecretion on the functional status of COPD have produced inconsistent results. While some authors²⁸ have shown an association between hypersecretion and FEV₁ in COPD patients, others²⁹ have not.

We also found an association between dyspnea and both biological dust exposure and combined exposure. Although the interaction between occupational exposure and dyspnea has been described in numerous population-based studies,^{25,30,31} the reasons behind the association are difficult to explain. Dyspnea is defined as a subjective sensation of shortness of breath or difficulty breathing that involves different neurophysiologic and psychological mechanisms. Occupational exposure favors the entrance of exogenous agents that can irritate the bronchial epithelium. It has been suggested³² that dyspnea appears when the lung receptors (*ie*, free nerve endings in the epithelium and submucosa of large airways) that regulate ventilation are stimulated. Accordingly, impulses arising from chemical stimuli such as noxious gases or inhalants would travel up the vagus along myelinated fibers, and the reflex effect would cause hyperpnea. In view of the hypothesis³³ that dyspnea might be due to a dissociation or mismatch between central respiratory motor activity and incoming afferent information from airway receptors, it may be hypothesized that agents inhaled in an occupational setting might alter these receptors and cause a permanent increase in the afferent stimuli that lead to shortness of breath.

Work-related disability is one of the numerous effects that COPD has on patients' lives. In a recent population-based study involving individuals between 20 and 45 years of age from different European countries, it was found³⁴ that 4% of the interviewed patients reported work-related respiratory disability. To date, this effect has been investigated in COPD patients in only one study conducted by Blanc and colleagues.¹⁵ They found that 25% of their patients reported work-related respiratory disability, and 16% reported exposure to vapors, gas, dust, or fumes, with an association between work-related disability and combined exposure. In agreement with these findings, we have found that biological dust exposure and combined exposure were associated with work inactivity due to unemployment or retirement. However, there was no association between unemployment specifically due to COPD and occupational exposure. This discrepancy could be due to individual patient characteristics or to the different conditions under which disability status is awarded from one country to another. Another reason could be the different definitions of occupational status and the different methods used to compile the information. The patients in the study by Blanc et al¹⁵ were asked whether the reason they were not working was, at least partly, due to "lung or breathing condition." The corresponding question in our study was probably more accurate, because our patients were asked whether the reason for having stopped working was

COPD diagnosis. This factor might be responsible for the smaller number of patients who reported respiratory-related work disability in our series. Furthermore, our study only analyzed long-term disability, while the study by Blanc et al¹⁵ included both long-term and temporary disabilities. The variable measured was, therefore, different. Nevertheless, our results suggest that occupational exposure has a negative impact on the occupational activity of patients with COPD, and this, in turn, has both social and economic consequences.

Some limitations may be found in our study. First, we only analyzed the data from men. Although patients were included consecutively, few women were available for the study, perhaps reflecting the fact that in Spain young women started smoking relatively recently. As a result, the percentage of smokers among older women in Spain still lower than that in other countries.³⁵ Therefore, we decided to exclude women in order to avoid difficulties in interpreting the results.

This undoubtedly highlights the problem of not being able to extrapolate occupational respiratory disease data to the general population. Furthermore, some peculiarities of our series should be pointed out. On one hand, being a clinic of COPD patients who were referred from other departments, there was a high percentage of patients with moderate and severe stages of the disease, although this stage distribution is appropriate in order to assess the relationship between occupational exposure and COPD severity. On the other hand, the patients in our series were recruited at a public hospital attended by predominantly working-class people; hence, the high rate of occupational exposure in our series was higher than that reported by other studies^{12,13} among COPD patients. These differences might arise due to various methodological reasons. For example, while we included jobs that had lasted for 3 consecutive months, other studies established a minimum period of 12 months¹³ or only included the longest-held jobs.¹⁵ Our definition of exposure, therefore, may be responsible for the increased rate of occupational exposure in our series. Another reason could be that some of the studies mentioned did not use a job exposure matrix to determine exposure.^{12,13} Furthermore, it is also plausible that the individuals with α_1 -antitrypsin deficiency who were included in other studies, being aware of their condition, more frequently avoided jobs that involved exposure to contaminants. Finally, it should be borne in mind that, although the job questionnaire used was highly comprehensive, it is still a semi-quantitative retrospective estimate of occupational exposure and, therefore, depends largely on the patient's memory. This is a common problem in

occupational health studies, particularly those with a cross-sectional design. We estimated occupational exposure using a job exposure matrix in order to assess objectively information on exposure type, intensity, and duration.

Our findings show that occupational exposure has an impact on the characteristics of COPD, specifically airflow obstruction severity, respiratory symptoms, and unemployment. We believe that the importance of avoiding smoking in preventing COPD is reinforced by the following two facts that were observed in our study: (1) most of our patients were or had been smokers; and (2) smoking is very likely to contribute to the development of COPD in conjunction with occupational exposures. Moreover, our data support the need to strengthen existing preventive measures to limit potential sources of contamination and reduce the amounts of airway irritants inhaled by workers. It is also essential to conduct systematic checkups in COPD patients who work in environments involving exposure to contaminants. These medical evaluations must include lung function tests and symptom questionnaires.

REFERENCES

- 1 Korn RJ, Dockery DW, Speizer FE, et al. Occupational exposures and chronic respiratory symptoms: a population-based study. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:298–304
- 2 Krzyzanowski M, Kauffmann F. The relation of respiratory symptoms and ventilatory function to moderate occupational exposure in a general population: results from the French PAARC study of 16,000 adults. *Int J Epidemiol* 1988; 17:397–406
- 3 Xu X, Christiani DC, Dockery DW, et al. Exposure-response relationships between occupational exposures and chronic respiratory illness: a community-based study. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:413–418
- 4 Post WK, Heederik D, Kromhout H, et al. Occupational exposures estimated by a population specific job exposure matrix and 25 year incidence rate of chronic nonspecific lung disease (CNSLD): the Zutphen Study. *Eur Respir J* 1994; 7:1048–1055
- 5 Sunyer J, Kogevinas M, Kromhout H, et al. Pulmonary ventilatory defects and occupational exposures in a population-based study in Spain: Spanish Group of the European Community Respiratory Health Survey. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:512–517
- 6 Love RG, Miller BG. Longitudinal study of lung function in coal-miners. *Thorax* 1982; 37:193–197
- 7 Seixas NS, Robins TG, Attfield MD, et al. Longitudinal and cross sectional analyses of exposure to coal mine dust and pulmonary function in new miners. *Br J Ind Med* 1993; 50:929–937
- 8 Hnizdo E, Baskind E, Sluis-Cremer GK. Combined effect of silica dust exposure and tobacco smoking on the prevalence of respiratory impairments among gold miners. *Scand J Work Environ Health* 1990; 16:411–422
- 9 Meijer E, Kromhout H, Heederik D. Respiratory effects of exposure to low levels of concrete dust containing crystalline silica. *Am J Ind Med* 2001; 40:133–140
- 10 Bergdahl IA, Toren K, Eriksson K, et al. Increased mortality in COPD among construction workers exposed to inorganic dust. *Eur Respir J* 2004; 23:402–406

- 11 Balmes J, Becklake M, Blanc P, et al. American Thoracic Society statement: occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:787–797
- 12 Piitulainen E, Tornling G, Eriksson S. Environmental correlates of impaired lung function in non-smokers with severe α_1 -antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax* 1998; 53:939–943
- 13 Mayer AS, Stoller JK, Bucher Bartelson B, et al. Occupational exposure risks in individuals with Pi*Z α_1 -antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:553–558
- 14 American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with α_1 -antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:818–900
- 15 Blanc PD, Eisner MD, Trupin L, et al. The association between occupational factors and adverse health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Occup Environ Med* 2004; 61:661–667
- 16 Harber P, Tashkin DP, Simmons M, et al. Effect of occupational exposures on decline of lung function in early chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:994–1000
- 17 Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1256–1276
- 18 Roca J, Sanchis J, Agusti-Vidal A, et al. Spirometric reference values from a Mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986; 22:217–224
- 19 Ferris BG. Epidemiology standardization project (American Thoracic Society). *Am Rev Respir Dis* 1978; 118:1–120
- 20 Bestall JC, Paul EA, Garrod R, et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54:581–586
- 21 Sunyer J, Zock JP, Kromhout H, et al. Lung function decline, chronic bronchitis, and occupational exposures in young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1139–1145
- 22 Kromhout H, Heederik D, Dalderup LM, et al. Performance of two general job-exposure matrices in a study of lung cancer morbidity in the Zutphen cohort. *Am J Epidemiol* 1992; 136:698–711
- 23 Christiani DC, Wang XR, Pan LD, et al. Longitudinal changes in pulmonary function and respiratory symptoms in cotton textile workers: a 15-yr follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:847–853
- 24 Senthilselvan A, Chenard L, Ulmer K, et al. Excess respiratory symptoms in full-time male and female workers in large-scale swine operations. *Chest* 2007; 131:1197–1204
- 25 Krzyzanowski M, Jedrychowski W. Occupational exposure and incidence of chronic respiratory symptoms among residents of Cracow followed for 13 years. *Int Arch Occup Environ Health* 1990; 62:311–317
- 26 Matheson MC, Benke G, Raven J, et al. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60:645–651
- 27 Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV₁ decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity: Copenhagen City Heart Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1530–1535
- 28 Rijcken B, Schouten JP, Xu X, et al. Airway hyperresponsiveness to histamine associated with accelerated decline in FEV₁. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1377–1382
- 29 Kauffmann F, Querleux E, Drouet D, et al. Twelve year FEV₁ changes and smoking habits among 556 workers in the Paris-area (author's transl). *Bull Eur Physiopathol Respir* 1979; 15:723–737
- 30 Viegi G, Prediletto R, Paoletti P, et al. Respiratory effects of occupational exposure in a general population sample in north Italy. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:510–515
- 31 Fishwick D, Bradshaw LM, Slater T, et al. Respiratory symptoms, across-shift lung function changes and lifetime exposures of welders in New Zealand. *Scand J Work Environ Health* 1997; 23:351–358
- 32 Crystal RG, West JB, Barnes PJ, et al. The lung scientific foundations. 1st ed. New York, NY: Raven Press, 1991
- 33 Younes M. Mechanisms of respiratory load compensation. In: Dempsey J, Pack A, eds. Regulation of breathing. New York, NY: Marcel Dekker, 1995
- 34 Blanc PD, Burney P, Janson C, et al. The prevalence and predictors of respiratory-related work limitation and occupational disability in an international study. *Chest* 2003; 124:1153–1159
- 35 Fernandez E, Schiaffino A, Peris M. Tabaquismo en mujeres: un problema de salud emergente. *Enf Emerg* 2002; 3:184–190

5.2. Artículo 2

Lifetime occupational exposure to dust, gases and fumes is associated with bronchitis symptoms and higher diffusion capacity in COPD patients

Lifetime Occupational Exposure to Dusts, Gases and Fumes Is Associated with Bronchitis Symptoms and Higher Diffusion Capacity in COPD Patients

Esther Rodríguez^{1,2*}, Jaume Ferrer^{1,2}, Jan-Paul Zock^{3,4,5}, Ignasi Serra^{3,4,5}, Josep M. Antó^{3,4,5,6}, Jordi de Batlle^{3,4,5,6}, Hans Kromhout⁷, Roel Vermeulen⁷, David Donaïre-González^{3,4,5,6}, Marta Benet^{3,4,5,6}, Eva Balcells^{2,4}, Eduard Monsó^{2,8}, Angel Gayete⁹, Judith Garcia-Aymerich^{3,4,5,6}, the PAC-COPD Study Group¹

1 Servei de Pneumologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, **2** CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto Nacional de Salud Carlos III, Madrid, Spain, **3** Centre for Research in Environmental Epidemiology (CREAL), Barcelona, Spain, **4** Servei de Pneumologia, Hospital del Mar-IMIM, Barcelona, Spain, **5** CIBER Epidemiologia y Salud Pública (CIBERESP), Instituto Nacional de Salud Carlos III, Madrid, Spain, **6** Department of Experimental and Health Sciences, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain, **7** Environmental and Occupational Health Division, Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht, The Netherlands, **8** Servei de Pneumologia, Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell, Spain, **9** Servei de Radiologia, Hospital del Mar-IMIM, Barcelona, Spain

Abstract

Background: Occupational exposure to dusts, gases and fumes has been associated with reduced FEV₁ and sputum production in COPD patients. The effect of occupational exposure on other characteristics of COPD, especially those reflecting emphysema, has not been studied in these patients.

Methods: We studied 338 patients hospitalized for a first exacerbation of COPD in 9 Spanish hospitals, obtaining full occupational history in a face-to-face interview; job codes were linked to a job exposure matrix for semi-quantitative estimation of exposure to mineral/biological dust, and gases/fumes for each job held. Patients underwent spirometry, diffusing capacity testing and analysis of gases in stable conditions. Quality of life, dyspnea and chronic bronchitis symptoms were determined with a questionnaire interview. A high-resolution CT scan was available in 133 patients.

Results: 94% of the patients included were men, with a mean age of 68(8.5) years and a mean FEV₁% predicted 52 (16). High exposure to gases or fumes was associated with chronic bronchitis, and exposure to mineral dust and gases/fumes was associated with higher scores for symptom perception in the St. George's questionnaire. No occupational agent was associated with a lower FEV₁. High exposure to all occupational agents was associated with better lung diffusion capacity, in long-term quitters. In the subgroup with CT data, patients with emphysema had 18% lower D_LCO compared to those without emphysema.

Conclusions: In our cohort of COPD patients, high exposure to gases or fumes was associated with chronic bronchitis, and high exposure to all occupational agents was consistently associated with better diffusion capacity in long-term quitters.

Citation: Rodríguez E, Ferrer J, Zock J-P, Serra I, Antó JM, et al. (2014) Lifetime Occupational Exposure to Dusts, Gases and Fumes Is Associated with Bronchitis Symptoms and Higher Diffusion Capacity in COPD Patients. PLoS ONE 9(2): e88426. doi:10.1371/journal.pone.0088426

Editor: Mehrdad Arjomandi, University of California San Francisco, United States of America

Received: June 21, 2013; **Accepted:** January 7, 2014; **Published:** February 6, 2014

Copyright: © 2014 Rodríguez et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: The PAC-COPD Study is funded by grants from the Fondo de Investigación Sanitaria (FIS PI020541), Ministry of Health, Spain; Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM 035/20/02), Catalan Government; Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR 2002/137); Catalan Pulmonology Foundation (FUCAP 2003 Beca Marià Ravà); Red RESPIRA (RTIC C03/11); Red RCESP (RTIC C03/09); Fondo de Investigación Sanitaria (PI052486); Fondo de Investigación Sanitaria (PI052302); Fondo de Investigación Sanitaria (PI060684); Fundació La Marató de TV3 (num. 041110); and Novartis Farmacèutica, Spain. CIBERESP and CIBERES are funded by Instituto de Salud Carlos III, Ministry of Health, Spain. Judith Garcia-Aymerich has a researcher contract from Instituto de Salud Carlos III (CP05/00118), Ministry of Health, Spain. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: Jaume Ferrer has received financial support from Almirall, Glaxo Smithkline, Novartis, Menarini, Nycomed and Boehringer Ingelheim for scientific meetings, research grants, advisory boards and scientific talks. Esther Rodríguez has received financial support from Novartis for scientific meetings and talks. This study was partly funded by Novartis Farmacèutica, Spain. There are no patents, products in development or marketed products to declare. This does not alter the authors' adherence to all the PLoS ONE policies on sharing data and materials.

* E-mail: estherod@vhebron.net

† Membership of the PAC-COPD Study Group is provided in the Acknowledgments

Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a leading cause of death, particularly in developing countries [1] and is characterized by abnormal inflammatory response of the lungs to

noxious particles and gases. Although smoking is the most important risk factor, other factors, including occupational exposure, may play a role in the etiology of COPD [2].

According to current estimates, COPD may be attributed to occupational exposure in approximately 20% of smokers and 30% of nonsmokers [3,4]. A temporal relationship has been established in prospective cohort studies, and an exposure-response gradient has been demonstrated [3,4].

The effect of occupational exposure on the development or the characteristics of COPD has also been studied in several cohorts. A variable degree of lung obstruction has been associated with occupational exposure in patients with and without alpha-1-antitrypsin deficiency [5–7]. In a more recent longitudinal study, a decline in FEV₁ over time has been described in early stages of the disease [8] in association with fume exposure, while a cross-sectional study has shown COPD severity to be associated with mineral dust exposure [7]. In several of these studies, occupational exposure was also associated with symptoms of bronchitis [5,7].

Altogether these findings suggest that the FEV₁ decline associated with occupational exposure is likely caused by airway disease. However, the possibility of occupational irritants being a risk factor of emphysema has not previously been explored. Silica and coal exposure was formerly linked with emphysema in experimental studies and workforce cohorts of miners, including autopsy studies [9–11]. Lifetime occupational exposure occurring during the jobs most commonly done by COPD patients includes inhalation of mineral and biological dusts and gases/fumes, but the likelihood of these groups of agents producing emphysema has not been analyzed.

We studied a multicenter cohort of COPD patients recruited at their first hospital admission (PAC-EPOC Study) in order to test the hypothesis that occupational exposure to dusts, gases and fumes may be associated with worse lung function, measured by spirometry and diffusion capacity variables.

Methods

Ethics Statement

The study protocol was approved by the Ethics Committees of the participating hospitals and participants provided written informed consent. Ethics Committee CEIC-IMAS num. 2002/1346/I.

Study Design and Population

This is a cross-sectional analysis evaluating the influence of lifetime occupational exposure on the characteristics of COPD in 338 patients from the PAC-COPD study cohort. The aims and methods of PAC-COPD have been described elsewhere [12]. Briefly, it is a longitudinal multicenter study including 342 patients enrolled during their first hospitalization for a COPD exacerbation in 9 Spanish teaching hospitals from January 2004 to March 2006.

Clinical, Radiological and Lung Functional Variables

At recruitment (first hospitalization for a COPD exacerbation) all patients answered a questionnaire including information on socio-demographic and lifestyle factors, providing their complete occupational history. Clinical, functional characterization and high-resolution CT (HRCT) were performed 3 months after enrollment or later under stable conditions. Detailed information on the methods applied and their standardization has been described elsewhere [13]. An interviewer-led questionnaire from the European Community Respiratory Health Survey included a variety of host and lifestyle factors as well as respiratory symptoms [14]. Chronic bronchitis was defined as regular cough with phlegm at least 3 months a year. Dyspnea was assessed using the Modified Medical Research Council (mMRC) scale [15]. Health

status was measured with the validated Spanish version of the St. George's Respiratory Questionnaire [16].

Forced spirometry and bronchodilator testing, determination of carbon monoxide diffusing capacity (D_LCO) and gases analysis were performed according to national guidelines [17,18]. High-resolution CT (HRCT) was available for analysis in a subsample of 133 patients.

The HRCT were read independently by two trained readers. Emphysema was defined as sharply delineated low-density areas subdivided into acinar, panlobular or subpleural in both lungs. Emphysema was expressed as a dichotomous variable (presence or absence). Detection of emphysema in any lobe was considered as the presence of emphysema. Using post-bronchodilator spirometry values, COPD severity was classified according to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) guidelines [19].

Occupational Exposure Assessment

Information on lifetime occupational history was obtained using a structured interviewer-led questionnaire. The job title, type of industry, a description of work tasks, and starting and ending years were recorded for all jobs held for at least 3 consecutive months and more than 8 hours per week. Jobs were coded using the International Standard Classification of Occupations 1988 (ISCO-88) system [20] and the codes were linked to a general population job exposure matrix [21,22], with which each individual job was classified into none, low, or high exposure to biological dust, mineral dust, and gases/fumes. Cumulative lifetime exposure to each of the 3 agents was determined using the total number of years the individual had worked in jobs with high exposure.

Data Analysis

For each of the 3 types of exposure (biological dust, mineral dust, and gases/fumes), patients were classified into 3 categories (none, low, or high exposure) according to their cumulative lifetime exposure. In all the analyses, the reference category consisted of patients who had never worked in a high-exposure job thereby including all those with a history of working in jobs involving no exposure or low exposure to the agents under study. Patients who had sometime worked in a high-exposure job were further subdivided according to the number of years of high exposure, using the median years of exposure to each agent as the cut-off point. Associations between cumulative exposure categories and COPD characteristics were evaluated using multivariate logistic regression and linear regression analyses for dichotomous and continuous variables, respectively. All models were adjusted for sex, age, squared age, weight, current smoking status and pack-years smoked, whereas models for the absolute spirometry parameters, FEV₁ and FVC, were additionally adjusted for standing height. To test for potential effect modification, final models were stratified according to the presence of chronic bronchitis, dyspnea (MRC <3/≥3) and GOLD stages (I–II and III–IV). For sensitivity analysis, we repeated all the analyses: (i) excluding subjects who were active workers at recruitment, and (ii) stratifying subjects according to smoking status (current, short-term (<10 y) quitters and long-term (>10 y) quitters). Analyses were carried out using Stata SE 10.0 (Stata Corporation, College Station, TX, USA).

Results

Most participants were men older than 68 years with a low educational level and occupationally inactive at recruitment (Table 1). Almost half were current smokers, and only 2 patients

had never smoked. There was a wide range of severity, symptoms, impairment of quality of life, and clinical and functional characteristics of COPD. Almost half of the patients had an FEV₁ below 50% of the predicted value. Only 8% did not have dyspnea, and 15% had dyspnea at rest.

Description of Occupational Exposure

A total of 948 occupations were reported. Among all participants, 67% had worked in a job involving high exposure to biological dust, mineral dust, and/or gases/fumes (Table 2). A history of high exposure to biological dust was found in 24%, among whom there was a predominance of agricultural workers, freight handlers, carpenters, and bakers. A history of high mineral dust exposure was seen in 40%, with the most prevalent occupations being agricultural workers, construction workers, freight handlers, and mechanics. High exposure to gases/fumes was observed in 42%, with a variety of occupations, including drivers, mechanics, painters, shoemakers, metal workers, welders, and machine operators. Regarding overlap between the different exposures, pairwise agreement between the different categories of exposure ranged from 54% to 61%. Patients with a history of high exposure to gases/fumes were less likely to be women, and those

with high biological dust exposure were more likely to be older. Patients with high exposure to dusts or gases/fumes were 2 years older on average and were more often men than patients with lower exposures (Table 2). There were no large differences in smoking habits between exposure categories, except for patients in the highest mineral dust exposure category, who were less likely to be active smokers.

Relationship between Occupational Exposure and COPD Outcomes

Chronic bronchitis symptoms tended to be more common and the St. George's questionnaire symptoms score was greater among individuals with high exposure to mineral dust and gases/fumes, although the associations did not reach statistical significance for all comparisons (Table 3). Dyspnea was not associated with occupational exposure. Occupational exposure was not associated with airway obstruction according to spirometry variables. A consistently higher D_LCO value was associated with high exposure to mineral dust, and/or gases/fumes. Similar findings were obtained on analyzing the corrected diffusion capacity as KCO (D_LCO/V_A). High occupational exposures tended to be associated

Table 1. Clinical and functional characteristics of COPD patients at first hospital admission (Spain, 2004–2006).

Number of Patients		338
Age, years; mean (SD)		68 (8.5)
Women		21 (6%)
More than primary education		48 (14%)
Currently occupationally active		61 (18%)
Smoking Status	Never smoker or long-term quitters (>10y)	92 (27%)
	Short-term quitters (≤10y)	103 (30%)
	Current smoker	143 (42%)
	Pack-years: mean (SD)	66 (41)
mMRC Dyspnea Scale (n = 334)	Grades 0, 1 or 2 (none to moderate)	182 (54%)
	Grades 3, or 4 (severe to very severe)	152 (46%)
Chronic bronchitis symptoms*		105 (31%)
Post-bronchodilator lung function; mean (SD)	FEV ₁ , L/s	1.56 (0.55)
	FEV ₁ , % predicted	52 (16)
	FVC, L	2.92 (0.73)
	FVC, % predicted	73 (16)
	FEV ₁ /FVC, %	53 (12)
GOLD Stage	I (Mild COPD)	19 (6%)
	II (Moderate COPD)	161 (48%)
	II (Severe COPD)	131 (39%)
	IV (Very severe COPD)	27 (8%)
DLCO, % predicted; mean (SD) D _L CO/V _A , % predicted; mean (SD)		65 (21) 70 (20)
pO ₂ (mmHg), m(SE) PaCO ₂ (mmHg), m(SE)		74 (10) 41 (5.3)
Number of patients with Emphysema by HRCT(n = 133)		100 (75%)
St. George's Respiratory Questionnaire: mean (SD) [†]	Symptom score	49 (18)
	Activity score	47 (25)
	Impact score	26 (19)
	Total score	37 (18)

Abbreviation: mMRC, Modified Medical Research Council; Number (%) is given, unless otherwise indicated.

*Chronic cough with phlegm;

[†]Scores range from 0 (no health impairment) to 100 (maximum impairment).

doi:10.1371/journal.pone.0088426.t001

Table 2. Classification and descriptive statistics of cumulative lifetime occupational exposure (N=338).

Occupational exposure		Number	Women	Mean age, y	Current smokers	Mean pack-years
Biological dust*	Never high exposure	249 [†]	19 (7%)	67	106 (43%)	66
	High exposure ≤13 years	41	2 (5%)	68	17 (41%)	66
	High exposure >13 years	39	0 (0%)	71	19 (49%)	65
	P value			0.20	0.75	0.85
Mineral dust[‡]	Never high exposure	190 [‡]	17 (9%)	67	92 (48%)	69
	High exposure ≤15 years	64	3 (5%)	69	28 (44%)	65
	High exposure >15 years	63	1 (2%)	69	17 (27%)	61
	P value		0.11	0.14	0.01	0.18
Gases or fumes[#]	Never high exposure	185 [#]	17 (9%)	67	81 (44%)	65
	High exposure ≤24.5 years	67	4 (6%)	67	31 (46%)	60
	High exposure >24.5 years	67	0 (0%)	68	28 (42%)	72
	P value		0.02	0.62	0.87	0.61
Dusts, gases or fumes	Never high exposure	110	13 (12%)	66	52 (47%)	68
	Sometime high exposure	228	8 (4%)	68	91 (40%)	65
	P value		<0.01	0.03	0.20	0.47

*Not including 9 participants with sometime high exposure of unknown duration;
[†]Including 137 with no exposure and 112 with sometime low exposure;
[‡]Not including 21 participants with sometime high exposure of unknown duration;
[#]Including 71 with no exposure and 119 with sometime low exposure;
[§]Not including 19 participants with sometime high exposure of unknown duration;
[¶]Including 39 with no exposure and 146 with sometime low exposure.
 doi:10.1371/journal.pone.0088426.t002

with higher oxygen partial pressure (PO₂), but statistical significance was only observed for biological dust.

After stratification by smoking status, there was a consistent positive association among long-term quitters between high exposure to mineral dust, biological dusts and gases-fumes with a higher D_LCO. These associations were not observed among current smokers and recent quitters (Table 4). Associations did not change after stratification for chronic bronchitis, dyspnea and GOLD stage neither after excluding the 61 occupationally-active patients. The mentioned stratification and sensitivity analyses were carried out for the relationship between cumulative exposure categories and the rest of COPD variables and no differences were found.

In the subgroup analysis of 133 patients with lung CT data, those with emphysema (75% of total) had 18% lower DLCO compared to those without emphysema (p<0.001). Emphysema was less frequent in patients with high exposure, although these differences did not reach statistical significance.

Discussion

In this study, exposure to gases or fumes was significantly associated with chronic bronchitis, and exposure to mineral dust and gases/fumes was associated with a higher symptom score in the quality of life questionnaire. Occupational exposure was not associated with any spirometry variable, but a consistent association was found between exposure to mineral dust and gas or fumes and better diffusion capacity.

Exposure to gases/fumes was associated with chronic bronchitis. A large body of evidence from previous population-based and workforce-based studies supports the notion that occupational exposure increases the risk of developing bronchitis [23–29]. Experimental models have demonstrated that several inhaled

agents, such as sulfur dioxide, vanadium, and endotoxin can induce chronic obstructive bronchitis [30–32]. The present study reinforces the hypothesis that exposure to airway irritants in the workplace increases bronchial mucus production in COPD patients.

Remarkably, we did not detect an association between occupational exposure and airway obstruction. Previous studies performed in general population and workforce-based cohorts clearly demonstrated an association between occupational exposures and moderate COPD as well as a decline in FEV₁ among the occupationally-exposed [23–26,33]. For instance, a 0.25% predicted reduction of FEV₁ per year of exposure to fumes but not to dust was shown in a cohort of 5724 relatively young (average 48 years) COPD patients followed during 5 years [8]. Data on the effect of occupational exposure on the severity of COPD are only available in a few cross-sectional studies. Among individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency, the FEV₁ was lower in those highly exposed to mineral dust [5]. This difference was not observed in a more recent cohort of COPD patients, although exposure to mineral dust or other types of dust, gases, or fumes was associated with a FEV₁<30% [7]. The lack of relationship between occupational exposure and airway obstruction in our cohort could be due to the characteristics of the patients, including older patients with advanced COPD, thereby making differences difficult to find. The inclusion of subjects with low exposures in the reference category may have precluded the detection of significant associations between occupational exposures and spirometry variables. It would have been preferable to include only patients with no history of occupational exposures in this reference category, but unfortunately this subgroup of our cohort was too small to perform meaningful analyses.

The association of occupational exposures with a better lung diffusion capacity is an unexpected result of this study. The fact

Table 3. Associations between cumulative lifetime occupational exposure and clinical and functional outcome.

	High exposure to biological dust		High exposure to mineral dust		High exposure to gases or fumes		P trend
	≤13 years OR (95% CI)	>13 years OR (95% CI)	≤15 years OR (95% CI)	>15 years OR (95% CI)	≤24.5 years OR (95% CI)	>24.5 years OR (95% CI)	
MMRC dyspnea scale 3 or 4*	0.7 (0.3,1.6)	1.1 (0.5,2.5)	0.9 (0.4,1.7)	0.9 (0.5,1.7)	1.2 (0.6,2.2)	0.8 (0.4,1.5)	0.525
Chronic bronchitis symptoms	1.8 (0.8,4.1)	1.3 (0.5,3.3)	3.0 (1.5,6.1)	1.3 (0.6,2.9)	1.7 (0.9,3.4)	1.9 (0.9,3.8)	0.058
GOLD stage III or IV [†]	0.6 (0.3,1.3)	0.4 (0.2,1.0)	0.6 (0.3,1.2)	1.1 (0.6,2.2)	0.6 (0.3,1.1)	1.1 (0.6,2.1)	0.921
	Coefficient (95% CI)	Coefficient (95% CI)	Coefficient (95% CI)	Coefficient (95% CI)	Coefficient (95% CI)	Coefficient (95% CI)	
Post-bronchodilator FEV ₁ , L/s	0.01 (-0.16,0.17)	0.11 (-0.07,0.29)	0.04 (-0.10,0.19)	0.00 (-0.15,0.15)	0.07 (-0.07,0.21)	-0.05 (-0.19,0.10)	0.651
Post-bronchodilator FVC, L	-0.11 (-0.34,0.12)	0.02 (-0.23,0.27)	0.05 (-0.15,0.26)	-0.07 (-0.28,0.14)	0.01 (-0.19,0.21)	-0.11 (-0.31,0.10)	0.336
D _L CO % predicted DLCO/VA % predicted	7.8 (0.5,15.1) 6.4 (-0.9,13.7)	5.6 (-2.2,13.4) 5.3 (-2.4,13.1)	8.6 (2.3,14.9) 7.1 (0.6,13.6)	8.2 (1.8,14.7) 8.3 (1.6,15.0)	5.0 (-1.3,11.3) 4.4 (-2.2,10.9)	8.3 (2.1,14.5) 6.7 (0.3,13.0)	0.008 0.036
PaO ₂ (mmHg)	0.3 (-3.8,4.4)	5.9 (1.5,10.3)	0.2 (-3.1,3.5)	2.9 (-0.6,6.3)	2.5 (-0.7,5.8)	1.4 (-1.9,4.7)	0.328
PaCO ₂ (mmHg)	1.3 (-0.6,3.2)	-1.2 (-3.2,0.8)	0.3 (-1.4,1.9)	0.7 (-1.0,2.4)	-0.4 (-2.0,1.2)	0.5 (-1.2,2.1)	0.645
SGRQ Symptom score	2.7 (-3.3,8.8)	3.0 (-3.4,9.5)	7.0 (1.5,12.6)	5.1 (-0.6,10.8)	5.5 (0.3,10.7)	6.1 (0.8,11.4)	0.015
SGRQ Activity score	-5.4 (-14.2,3.4)	1.3 (-8.0,10.7)	-2.5 (-10.2,5.2)	-2.8 (-10.7,5.1)	-0.8 (-8.1,6.5)	-0.6 (-8.0,6.8)	0.863
SGRQ Impact score	0.8 (-5.6,7.3)	1.6 (-5.2,8.5)	0.2 (-5.6,6.1)	2.9 (-3.0,8.9)	1.3 (-4.1,6.8)	2.2 (-3.3,7.7)	0.411
SGRQ Total score	-0.7 (-6.8,5.5)	1.8 (-4.8,8.4)	0.6 (-5.0,6.2)	1.6 (-4.1,7.3)	1.5 (-3.7,6.6)	2.1 (-3.2,7.3)	0.417

Abbreviations: GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; MMRC, Modified Medical Research Council; SGRQ, St George's Respiratory Questionnaire. Multivariate logistic or linear regression models, adjusted for sex, age, age 2, weight, smoking status, and pack-years smoked. Referral category for all comparisons includes participants with no history of high exposure to biological dust, mineral dust, or gases/fumes (n = 110; see Table 2).
^{*} As compared to MMRC dyspnea scale 0, 1 or 2.
[†] As compared to GOLD Stage 1.
 doi:10.1371/journal.pone.0088842.t003

Table 4. Associations between lifetime occupational exposures and DLCO, stratified according to smoking history.

Exposure Category		Former Smokers Long-term quitters >10 years (n = 93)		Former Smokers Short-term quitters ≤10 years (n = 104)		Current smokers (n = 145)	
		Coefficient (95% CI)	P value	Coefficient (95% CI)	P value	Coefficient (95% CI)	P value
Lifetime high exposure to	Biological dust	18.0 (0.7, 35.4)	0.042	-5.1 (-23.5, 13.2)	0.576	2.2 (-8.5, 12.8)	0.687
	Mineral dust	22.2 (10.0, 34.4)	0.001	-3.5 (-16.1, 9.0)	0.573	4.0 (-7.12, 15.2)	0.476
	Gases or fumes	14.6 (-0.4, 29.6)	0.057	10.1 (-0.6, 20.8)	0.065	5.6 (-3.7, 14.9)	0.233

Linear regression models adjusted for sex, age, age², weight and pack-years smoked. The reference category for all comparisons included participants with no history of high exposure to biological dust, mineral dust, or gases/fumes (n = 110; see Table 2). doi:10.1371/journal.pone.0088426.t004

that only long-term quitters showed significant associations suggests that in the rest of the patients smoking, which is well known to impair DLCO, could have counterbalanced the association between occupational exposures and better diffusion capacity. A decrease in DLCO in COPD patients suggests the presence of emphysema [34], and our results confirm this relationship, since DLCO was associated with emphysema detected by HRCT. However, on analyzing the relationship between occupational exposure and emphysema in the subsample of 133 patients with available lung CT, we observed a trend towards a lower frequency of emphysema in highly-exposed patients, albeit without statistical significance.

In patients and experimental animals, only exposure to occupational agents such as endotoxin, coal, silica, and cadmium are possible causes of emphysema, (whereas this relationship has not been demonstrated for other inhaled agents [35–39]). Alternatively, small airway disease but not emphysema has been demonstrated in rats exposed to ozone, endotoxin, vanadium pentoxide and SO₂ [30,31,40,41]. In humans, cadmium fumes and coal and silica dust have been shown to produce emphysema in highly-exposed workers such as cadmium alloy manufacturers and miners, respectively [10,37]. In miners, emphysema correlated with years worked and the dust content of the lungs [42]. It is important to remark that the exposures recorded in the present study are representative of the jobs commonly held by the general working population, which included 30% of bricklayers, 10% of service workers and 10% of white collar workers, among others. The mass concentration of respirable dust in these jobs is much lower than in a mine, thus explaining the lack of association with emphysema.

We cannot exclude a healthy worker effect biasing our results, meaning that patients less susceptible to developing emphysema due to tobacco smoke are those that remain in high-exposure jobs [43]. According to recommended strategies to minimize this bias [44], our cohort included both active and inactive individuals according to employment status, and the analysis did not show differences regarding the associations found. Moreover, a consistently increased DLCO was associated with sometime high exposure, regardless of the duration, making a selection bias for the higher DLCO levels recorded in exposed individuals improbable. Finally, high lifetime exposure is able to detect exposure even when some workers with health problems had left a high-exposure job. Hence, although the healthy worker effect should be taken into account, we do not think it represents a significant confounder of our results.

The impact of occupational exposure on quality of life has been investigated in only one study [45]. The authors concluded that the combination of exposure to vapors, gas, fumes or dust, and

work disability were associated with poorer quality of life, measured with an adapted form of the St. George’s questionnaire. In the present study, we found an independent association between the *Symptoms* dimension of this questionnaire and exposure to mineral dust and gases/fumes.

Our study has several limitations. Assessment of occupational exposure is always a challenge for investigators. Even when JEMs (Job Exposure Matrix) are used, exposure can be misclassified because JEMs do not take into account the fact that exposure can differ within the same job or occupation [46]. Nevertheless, this would likely be a non-differential misclassification of exposure, which typically results in bias towards the null. The alternative and probably more widely applied method is the use of self-reported information. Although it is simpler to perform, there are misclassification concerns and a bias away from the null with this method, making JEMs preferable. Although data from women were not excluded from the analysis, they represented a small percentage of the cohort; thus the results are more representative of male COPD patients. Lastly, our results might have been influenced by the fact that the study’s design included patients recruited after his first COPD exacerbation. So, occupational exposures could have accelerated the rate of development of small airways disease relative to emphysema, thus favoring exacerbation and hospitalization. This potential shift of COPD exacerbated patients towards the “bronchitis phenotype” might explain the scarcity of emphysema in highly exposed patients compared to the low/unexposed group.

In conclusion, our data show that occupational exposure to airborne dusts, gases or fumes was consistently associated with more symptoms and chronic bronchitis and higher lung diffusion capacity. This suggests that occupational exposures produce bronchitis rather than emphysema in COPD patients. However, further case-control and prospective cohort studies are needed to confirm these results.

Acknowledgments

The Phenotype and Course of COPD (PAC-COPD) Study Group: Centre for Research in Environmental Epidemiology (CREAI), Barcelona: Josep M Antó (Principal Investigator), Judith Garcia-Ayerich (project coordinator), Marta Benet, Jordi de Batlle, Ignasi Serra, David Donaire-Gonzalez, Stefano Guerra; Hospital del Mar-IMIM, Barcelona: Joaquim Gea (centre coordinator), Eva Balcells, Angel Gayete, Mauricio Orozco-Levi, Ivan Vollmer; Hospital Clinic-Institut D’Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona: Joan Albert Barberà (centre coordinator), Federico P Gómez, Carles Paré, Josep Roca, Robert Rodriguez-Roisin, Àlvar Agustí, Xavier Freixa, Diego A Rodriguez, Elena Gimeno, Karina Portillo; Hospital General Universitari Vall D’Hebron, Barcelona: Jaume Ferrer (centre coordinator), Jordi Andreu, Esther

Pallisa, Esther Rodríguez; Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; Pere Casan (centre coordinator), Rosa Güell, Ana Giménez; Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona; Eduard Monsó (centre coordinator), Alicia Marín, Josep Morera; Hospital Universitari de Bellvitge, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat; Eva Ferrero (centre coordinator), Joan Escarabill; Hospital de Sabadell, Corporació Parc Taulí, Institut Universitari Parc Taulí (Universitat Autònoma de Barcelona), Sabadell; Antoni Ferrer (centre coordinator); Hospital Universitari Son Dureta, Palma de Mallorca; Jaume Sauleda (centre coordinator), Bernat Togores; Hospital Universitario de Cruces, UPV, Barakaldo; Juan Bauñista Gáldiz

(centre coordinator), Lorena López; Instituto Nacional de Silicosis, Oviedo; José Belda.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: ER JF JPZ JGA. Performed the experiments: ER. Analyzed the data: ER JF JPZ IS JMA JdB HK RV DDG MB EB EM AG JGA. Contributed reagents/materials/analysis tools: ER JF JPZ IS JMA JdB HK RV DDG MB EB EM AG JGA. Wrote the paper: ER.

References

1. Mathers CD, Loncar D (2006) Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 3: e42.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (2011) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Available: <http://www.goldcopd.com>. Accessed: 6 March 2011.
3. Balme J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreis K, et al. (2003) American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 167: 787–797.
4. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, et al. (2010) An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 182: 693–718.
5. Mayer AS, Stoller JK, Bucher Bartelson B, James Rutenber A, Sandhaus RA, et al. (2000) Occupational exposure risks in individuals with PYZ alpha(1)-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 553–558.
6. Piitulainen E, Tornling G, Eriksson S (1997) Effect of age and occupational exposure to airway irritants on lung function in non-smoking individuals with alpha 1-antitrypsin deficiency (PZZ). *Thorax* 52: 244–249.
7. Rodriguez E, Ferrer J, Martí S, Zock JP, Plana E, et al. (2008) Impact of occupational exposure on severity of COPD. *Chest* 134: 1237–1243.
8. Harber P, Tashkin DP, Simmons M, Crawford L, Hnizdo E, et al. (2007) Effect of occupational exposures on decline of lung function in early chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 176: 994–1000.
9. Becklake MR, Irwig L, Kielkowski D, Webster I, Beer M de, et al. (1987) The predictors of emphysema in South African gold miners. *Am Rev Respir Dis* 135: 1234–1241.
10. Cockcroft A, Seal RM, Wagner JC, Lyons JP, Ryder R, et al. (1982) Post-mortem study of emphysema in coalworkers and non-coalworkers. *Lancet* 2: 600–603.
11. Hnizdo E, Sluis-Cremer GK, Abramowitz JA (1991) Emphysema type in relation to silica dust exposure in South African gold miners. *Am Rev Respir Dis* 143: 1241–1247.
12. Balcells E, Antó JM, Gea J, Gómez FP, Rodríguez E, et al. (2009) Characteristics of patients admitted for the first time for COPD exacerbation. *Respir Med* 103: 1293–1302.
13. Garcia-Aymerich J, Gómez FP, Antó JM (2009) Phenotypic characterization and course of chronic obstructive pulmonary disease in the PAC-COPD Study: design and methods. *Arch Bronconeumol* 45: 4–11.
14. Burney PG, Luczynska G, Chinn S, Jarvis D (1994) The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 7: 954–960.
15. Elkayara L, Becklake MR, Volta CA, Milic-Emili J (1996) Relationship between chronic dyspnea and expiratory flow limitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 154: 1726–1734.
16. Ferrer M, Alonso J, Prieto L, Plaza V, Monsó E, et al. (1996) Validity and reliability of the St George's Respiratory Questionnaire after adaptation to a different language and culture: the Spanish example. *Eur Respir J* 9: 1160–1166.
17. Manual SEPAR de Procedimientos (2002) Módulo 3. Procedimientos de evaluación de la función pulmonar. Madrid: Luzán 5, SA de Ediciones.
18. Manual SEPAR de Procedimientos (2004) Módulo 4. Procedimientos de evaluación de la función pulmonar-II. Barcelona: Publicacions Permanyer.
19. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (2004) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Available: <http://www.goldcopd.com>. Accessed: 2011 March 6.
20. International Labor Office (1991) International Standard Classification of Occupations ISCO-88. Geneva, Switzerland: International Labor Office.
21. Matheson MC, Benke G, Raven J, Sim MR, Kromhout H, et al. (2005) Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 60: 645–651.
22. Sunyer J, Zock JP, Kromhout H, Garcia-Esteban R, Radon K, et al. (2005) Lung function decline, chronic bronchitis, and occupational exposures in young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 172: 139–145.
23. Sunyer J, Kogevinas M, Kromhout H, Antó JM, Roca J, et al. (1998) Pulmonary ventilatory defects and occupational exposures in a population-based study in Spain. Spanish Group of the European Community Respiratory Health Survey. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 512–517.

24. Post WK, Heederik D, Kromhout H, Kromhout D (1994) Occupational exposures estimated by a population specific job exposure matrix and 25 year incidence rate of chronic nonspecific lung disease (CNSLD): the Zutphen Study. *Eur Respir J* 7: 1048–1055.
25. Korn RJ, Dockery DW, Speizer FE, Ware JH, Ferris BG Jr. (1987) Occupational exposures and chronic respiratory symptoms. A population-based study. *Am Rev Respir Dis* 136: 298–304.
26. Mehta AJ, Miedinger D, Keidel D, Bettischart R, Bircher A, et al. (2012) Occupational exposure to dusts, gases, and fumes and incidence of chronic obstructive pulmonary disease in the Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung and Heart Diseases in Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 185: 1292–300.
27. Bakke P, Eide GE, Hanoa R, Gulsvik A (1991) Occupational dust or gas exposure and prevalences of respiratory symptoms and asthma in a general population. *Eur Respir J* 4: 273–278.
28. Krzyzanowski M, Jedrychowski W (1990) Occupational exposure and incidence of chronic respiratory symptoms among residents of Cracow followed for 13 years. *Int Arch Occup Environ Health* 62: 311–317.
29. Krzyzanowski M, Kauffmann F (1988) The relation of respiratory symptoms and ventilatory function to moderate occupational exposure in a general population. Results from the French PAARC study of 16,000 adults. *Int J Epidemiol* 17: 397–406.
30. Churg A, Holson J, Wright J (1989) Functional and morphologic comparison of silica- and elastase-induced airflow obstruction. *Exp Lung Res* 15: 813–822.
31. Bonner JC, Rice AB, Moomaw CR, Morgan DL (2000) Airway fibrosis in rats induced by vanadium pentoxide. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 278: L209–216.
32. Harkema JR, Hotchkiss JA (1993) In vivo effects of endotoxin on DNA synthesis in rat nasal epithelium. *Microsc Res Tech* 26: 457–465.
33. Fishwick D, Bradshaw LM, D'Souza W, Town I, Armstrong R, et al. (1997) Chronic bronchitis, shortness of breath, and airway obstruction by occupation in New Zealand. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 1440–1446.
34. Cerveri I, Dore R, Corsico A, Zoia MC, Pellegrino R, et al. (2004) Assessment of emphysema in COPD: a functional and radiologic study. *Chest* 125: 1714–1718.
35. Coggon D, Newman Taylor A (1998) Coal mining and chronic obstructive pulmonary disease: a review of the evidence. *Thorax* 53: 398–407.
36. Hnizdo E, Baskind E, Sluis-Cremer GK (1990) Combined effect of silica dust exposure and tobacco smoking on the prevalence of respiratory impairments among gold miners. *Scand J Work Environ Health* 16: 411–422.
37. Davison AG, Fayers PM, Taylor AJ, Venables KM, Darbyshire J, et al. (1988) Cadmium fume inhalation and emphysema. *Lancet* 1: 663–667.
38. Seixas NS, Robins TG, Attfield MD, Moulton LH (1993) Longitudinal and cross sectional analyses of exposure to coal mine dust and pulmonary function in new miners. *Br J Ind Med* 50: 929–937.
39. Schwartz DA, Thorne PS, Yagla SJ, Burmeister LF, Olenchok SA, et al. (1995) The role of endotoxin in grain dust-induced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 152: 603–608.
40. Shore S, Kobzik L, Long NC, Skomik W, Van Staden CJ, et al. (1995) Increased airway responsiveness to inhaled methacholine in a rat model of chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 1931–1938.
41. Harkema JR, Hotchkiss JA (1993) Ozone- and endotoxin-induced mucous cell metaplasias in rat airway epithelium: novel animal models to study toxicant-induced epithelial transformation in airways. *Toxicol Lett* 68: 251–263.
42. Leigh J, Driscoll TR, Cole BD, Beck RW, Hull BP, et al. (1994) Quantitative relation between emphysema and lung mineral content in coalworkers. *Occup Environ Med* 51: 400–407.
43. Pearce N, Checkoway H, Kriebel D (2007) Bias in occupational epidemiology studies. *Occup Environ Med* 64: 562–568.
44. Li CY, Sung FC (1999) A review of the healthy worker effect in occupational epidemiology. *Occup Med Oxf Engl* 49: 225–229.
45. Blanc PD, Eisner MD, Trupin I, Yelin EH, Katz PP, et al. (2004) The association between occupational factors and adverse health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Occup Environ Med* 61: 661–667.
46. Dosemeci M, Wacholder S, Lubin JH (1990) Does nondifferential misclassification of exposure always bias a true effect toward the null value? *Am J Epidemiol* 132: 746–748.

6. Discusión

La discusión de los dos estudios que componen la presente tesis se ha estructurado en los diferentes apartados según la asociación de la exposición ocupacional con los síntomas respiratorios, la función pulmonar y el resto de las variables.

6.1. Estudio de la asociación entre la exposición ocupacional y los síntomas respiratorios

En las dos cohortes estudiadas, la exposición ocupacional se asoció con un aumento de alguno de los síntomas más característicos que afectan a los pacientes con EPOC. El síntoma que mostró una asociación más consistente fue la expectoración, cuyo aumento se relacionó con la totalidad de agentes ocupacionales considerados. En el mismo sentido, en la cohorte multicéntrica, la exposición a gases y humos se asoció a la tos y expectoración crónicas, en lo que se conoce como criterio clínico de bronquitis crónica. Estos hallazgos son coherentes con diversas evidencias previas obtenidas en cohortes poblacionales, cohortes de trabajadores y estudios experimentales^{13, 46}. Así, al conocimiento de que la exposición ocupacional aumenta la expectoración en sujetos sin neumopatía, se une ahora la noción que apunta a un efecto independiente al del tabaco en la generación de hipersecreción en pacientes con EPOC.

El posible efecto de la exposición ocupacional en la secreción de moco en las vías aéreas ha sido demostrado en el animal de experimentación. Así, agentes como el dióxido de azufre, el polvo mineral, el vanadio y las endotoxinas han demostrado producir en modelos animales un remodelado de la vía aérea que incluye hiperplasia de células caliciformes, activación de la secreción de IL-6, TNF- α , e IL 8, que actúa a su vez como factor quimiotáctico de los neutrófilos⁸²⁻⁸⁵. Todo ello sería responsable de la hipersecreción de moco.

La influencia de la exposición ocupacional en la EPOC se ha considerado hasta ahora en términos absolutos, es decir, en su papel generador de la enfermedad. Sin embargo, en los últimos años ha crecido el interés por conocer los tipos distintivos de la misma, en lo que se conoce como el fenotipado de la EPOC^{133, 134, 37}. Los fenotipos surgen como una interacción entre la carga genética del

individuo y los factores ambientales^{135, 136}. Un “fenotipo clínico” en la EPOC se define como: “un conjunto de características de la enfermedad que son capaces de diferenciar individuos con EPOC y que tienen relación con consecuencias clínicas relevantes, como síntomas, exacerbaciones, respuesta al tratamiento, progresión de la enfermedad o muerte”¹³⁷. Nuestros resultados sugieren una posible relación entre la exposición ocupacional y la bronquitis crónica, un síndrome clínico frecuente en el fenotipo exacerbador, aunque faltan datos para saber si en sí mismo podría constituir un fenotipo.

Otro de los síntomas respiratorios estudiados en relación con la exposición ocupacional ha sido la disnea. Ésta se define como una experiencia subjetiva de dificultad en la respiración que traduce sensaciones distintas, que varía en intensidad y tiene un origen multifactorial. Además, la disnea provoca una limitación importante de la actividad física y es un síntoma común a varias patologías.

En la EPOC, la disnea es un predictor de exacerbaciones y de mortalidad incluso mejor que el FEV1^{30, 34,138}. En nuestro trabajo los resultados sobre disnea son menos concordantes que en el caso de la expectoración. Tanto la exposición ocupacional a polvo biológico como la combinación de polvo gases y humos se asociaron de forma independiente a un aumento de la disnea en la primera cohorte hospitalaria, mientras que en el estudio multicéntrico sólo la dimensión de síntomas del cuestionario *Saint George's* y no la disnea medida mediante la escala mMRC se asoció con exposición a polvo mineral, gases y humos.

En sólo 6 estudios transversales poblacionales se ha estudiado la relación entre la disnea, utilizando diferentes definiciones de la misma, y la exposición ocupacional. En algunas grandes cohortes poblacionales se detectó un mayor grado de disnea en los sujetos expuestos a polvo gases y humos^{58, 59,62} pero los resultados son menos concluyentes en las cohortes de pacientes. En efecto, tanto en pacientes con EPOC y déficit de α -1 antitripsina como en pacientes con EPOC sin este déficit, estar expuesto a agentes ocupacionales no se asoció a sufrir más disnea^{129, 130}.

Se han propuesto diversas razones para explicar esta falta de asociación. Por un lado, cabe considerar el origen multifactorial de la disnea en los pacientes con EPOC. Desde el punto de vista funcional, se sabe que además de la obstrucción bronquial, la hiperinsuflación tanto estática como dinámica y las alteraciones de la difusión son factores que contribuyen a la sensación disneica. Adicionalmente, algunas comorbilidades también pueden generar disnea, como las cardiopatías y la degeneración muscular que suele ocurrir en etapas avanzadas de la EPOC.

Por otra parte, se han criticado las limitaciones de la escala mMRC a efectos de medir diferencias de disnea entre sujetos. Así, aunque dicha escala es sencilla, reproducible, fácil de cumplimentar e incorpora el concepto de actividad física, resulta poco precisa e insensible para detectar cambios.

6.2. Estudio de la relación entre la exposición ocupacional y la función pulmonar

6.2.1. Exposición ocupacional y espirometría

En ambas cohortes, la exposición ocupacional no mostró asociación alguna con el FEV1, tanto en valor absoluto como expresado en porcentaje del valor teórico. Sin embargo, en el primer estudio, la alta exposición ocupacional a polvo mineral o a cualquier gas, polvo o humo se asoció con tener un FEV1 < del 30%.

La relación inversa entre exposición ocupacional y FEV1 es conocida en cohortes poblacionales¹³. En dichos estudios, se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre la exposición ocupacional auto reportada a polvo, gases y humos y la EPOC, y se han calculado *odds ratio* cuyo rango oscila entre 1.08-2.13⁶⁹. En estudios de cohortes de pacientes, la asociación se había estudiado en sujetos con déficit de α -1-antitripsina, los cuales se caracterizan por su predisposición genética para el desarrollo precoz de enfisema y obstrucción bronquial incluso con una baja exposición al tabaco en duración e intensidad. El estudio sueco de Piitulainen y col. en 205 pacientes no fumadores con déficit de α -1-antitripsina (PiZZ), se identificó la exposición a irritantes en los últimos 3 meses como un factor independiente de deterioro de función pulmonar exclusivamente en el grupo de pacientes de más de 50 años (FEV1% 54 en expuestos vs 69 en no expuestos, $p = 0.017$)¹²⁸. En un análisis posterior en la cohorte americana de 128 sujetos (PiZZ) que incluía 60% fumadores, la alta exposición a polvo mineral también se asoció de forma independiente con obstrucción bronquial después de ajustar por tabaco, edad, e infecciones respiratorias previas (FEV1 31% del predicho para la alta exposición versus 36% para la baja exposición y 40% para los no expuestos, $p=0.032$). En el análisis multivariante final, el predictor más fuerte de tos crónica fue la alta exposición a polvo mineral (OR 4.69, IC 95% =1.57-13.74 $p=0.006$)¹²⁹. Por último, se dispone de un único estudio

realizado en pacientes sin déficit de alfa-1-antitripsina, basado en una cohorte longitudinal de 5724 sujetos con EPOC precoz relativamente jóvenes (edad media de 48 años). Tras un periodo de seguimiento de 5 años, y habiendo ajustado por FEV1 basal, edad, hiperreactividad bronquial y tabaco, la exposición laboral a humos, no la exposición a polvo, se asoció en hombres a una pérdida acelerada de función pulmonar, con una reducción adicional anual de 0.25% respecto al valor de referencia, lo que corresponde aproximadamente a 10 ml / año¹³¹.

La falta de asociación entre exposición ocupacional y FEV1 observada en nuestra segunda cohorte podría ser debida a las características de los pacientes, al tratarse de una cohorte bastante homogénea de pacientes con EPOC moderada-grave, muy fumadores y de edad avanzada. Estos dos factores, junto a la escasez de pacientes con nula exposición ocupacional, pueden haber impedido la detección de asociaciones significativas entre exposición y variables espirométricas.

En definitiva, por tanto, aunque las evidencias demuestran que la exposición ocupacional contribuye a una pérdida acelerada de función pulmonar, esta asociación parece más difícil de demostrar en estudios transversales de cohortes de pacientes como los presentes, al tratarse de estadios graves de la EPOC, con relativamente menos variación en los valores de FEV1.

6.2.2. Estudio de la exposición ocupacional, DLco y enfisema por HRCT

La asociación entre la exposición ocupacional, DLco y enfisema medido por HRCT de alta resolución, fue un objetivo de estudio en nuestra segunda cohorte.

Un resultado muy interesante aunque inesperado de nuestro estudio, ha sido detectar una asociación consistente entre la exposición a cualquier agente y una mejor difusión. De hecho, al estratificar por estatus tabáquico, esta relación sólo se mantuvo en el grupo de ex fumadores de más de 10 años, lo que sugiere que en el resto de pacientes fumadores o ex fumadores de menos de 10 años, el efecto del tabaco ha podido contrarrestar el efecto de la exposición.

Es bien conocida la relación que existe entre el tabaco y la disminución de la difusión del monóxido de carbono. Una disminución de la DLco en pacientes con EPOC, sugiere la presencia de enfisema¹³⁹. Nuestros resultados confirman esta relación, pues la disminución de la DLco se correlacionó con la presencia de enfisema detectado por HRCT. Cuando se analizó el subgrupo de 133 pacientes en los

cuales se disponía de lectura visual de enfisema por HRCT, se observó también una tendencia a tener menos enfisema en los pacientes con alta exposición, aunque la asociación no alcanzó significación estadística.

Hasta el momento, en ningún estudio de cohortes de pacientes con EPOC se había explorado la posibilidad de que los agentes ocupacionales se relacionaran con el enfisema. En pacientes y animales de experimentación, sólo la exposición a agentes ocupacionales como endotoxinas, carbón, sílice y cadmio se han asociado con enfisema, mientras que esta relación no se ha demostrado para otros agentes inhalados^{47, 49, 55,78}. Por otro lado, el ozono, las endotoxinas, el pentóxido de vanadio y el SO₂ se han asociado con enfermedad de pequeña vía a aérea pero no con enfisema en ratas expuestas⁸²⁻⁸⁵. En los seres humanos, los humos del cadmio y polvo de carbón y sílice han demostrado producir enfisema en trabajadores altamente expuestos como fabricantes de aleación de cadmio y mineros, respectivamente^{73, 78}.

Es importante remarcar que nuestra cohorte es representativa de una población general de trabajadores que incluye un 30% de albañiles, un 10% de trabajadores en servicios y un 10% de trabajadores de oficinas entre otros. La concentración de partículas respirables en estos trabajos es claramente inferior a la que se puede producir en el interior de una mina, un túnel o en trabajos muy específicos. En estas ocupaciones de alto riesgo, no se ha evaluado la posibilidad de que los agentes ocupacionales puedan inducir el desarrollo de enfisema.

No podemos excluir un posible efecto del trabajador sano como sesgo en este estudio. Así, los pacientes menos susceptibles al desarrollo de enfisema debido al humo del tabaco serían aquellos que habrían permanecido en empleos de más alta exposición⁵⁷. Según las estrategias recomendadas para minimizar este sesgo¹⁴⁰, nuestra cohorte incluyó a pacientes tanto activos como inactivos según la situación laboral, y el análisis de sensibilidad no mostró diferencias con respecto a las asociaciones detectadas. Además, el aumento de la DLco se asoció de forma consistente con la alta exposición alguna vez en la vida, con independencia de la duración de la exposición, lo que hace más improbable el sesgo. Finalmente, la exposición alta durante la vida del paciente es capaz de detectar exposiciones aun cuando algunos trabajadores hayan abandonado trabajos de alto riesgo por motivos de salud. En consecuencia, aunque el sesgo del trabajador sano deba tenerse en cuenta, es poco probable que represente una confusión significativa en esta tesis. Por último, el propio diseño del segundo estudio podría haber favorecido el hallazgo de asociación entre exposición ocupacional y

bronquitis crónica al incluir pacientes tras una primera exacerbación. En efecto, los pacientes exacerbadores tienden a tener bronquitis crónica y bronquiectasias, y por tanto podría esperarse una sobre representación de pacientes hipersecretorios en una cohorte de pacientes exacerbados. De darse este predominio, sería lógico el mayor hallazgo de afectación de pequeña vía en detrimento del enfisema. Sin embargo, lo cierto es que en la cohorte multicéntrica, el porcentaje de pacientes que presentaban síntomas de bronquitis crónica fue del 31%, similar al de otras series de pacientes con EPOC (34.6% en la serie de Agustí et al, 74.1% en la publicada por Burgel et al, 27.3% en la de Kim et al, 14% en la de Oca et al y 30% en la de Lu et al)²³.

6.3. Relación entre exposición ocupacional, actividad laboral y calidad de vida

La EPOC es una enfermedad que produce un fuerte impacto en la vida de los pacientes. Dicho impacto se mide con escalas multidimensionales que abarcan desde síntomas, hasta actividades y valoraciones sobre el estado de salud, y se basan siempre en la percepción del paciente. La relación entre la exposición laboral y la calidad de vida fue analizada en la cohorte multicéntrica. Aunque no se observó asociación al valorar de forma global el cuestionario, sí que se demostró una asociación entre la dimensión de síntomas y la exposición a gases, humos y a polvo mineral, hallazgo compatible con la mencionada asociación entre exposición ocupacional y síntomas de bronquitis crónica.

Respecto a la influencia de la exposición ocupacional en el estatus laboral de los pacientes con EPOC, sólo se ha explorado esta relación en un estudio previo, en el que la exposición a polvo gases y humos se asoció a mayor frecuentación de servicios de urgencias y hospitalización, incapacidad laboral y peor calidad de vida, medidos con un cuestionario de síntomas adaptado del cuestionario *Saint George's*¹³⁰. En nuestra primera cohorte, se detectó una asociación entre la exposición ocupacional a polvo biológico y la combinación de gases, polvo, humos y la inactividad laboral. Sin embargo, dicha asociación no se mantuvo cuando se consideraron sólo los casos de inactividad laboral debido a la EPOC. Estos resultados contrastan también con el trabajo de PD Blanc et al en que se analizó la relación entre exposición ocupacional y estatus laboral. En dicho estudio, la exposición laboral sí que se asoció con inactividad laboral por problemas respiratorios, los cuales estaban presentes en el 25% de la cohorte. La discrepancia entre ambos estudios puede deberse a diversos factores. En primer lugar, pueden haber existido diferencias en la definición del estatus ocupacional

en los diferentes países, así como en el registro de dicha situación. En concreto, en la cohorte de Blanc et al se consideraron inactividades temporales y a largo plazo, mientras que en nuestro estudio sólo se tuvieron en cuenta estas últimas. Además, la causa de la inactividad fue investigada de forma diferente. Así, en el estudio de Blanc et al, se preguntó por inactividad debida a “una enfermedad pulmonar o respiratoria”, mientras que en la presente tesis se preguntó por un diagnóstico de EPOC.

7. Fortalezas y limitaciones

Las dos cohortes estudiadas tienen como fortalezas la precisión de la definición de EPOC, el estudio preciso de la exposición ocupacional mediante matriz de exposición y el amplio número de variables analizadas referentes a las características clínicas, funcionales y de imagen pulmonar de los pacientes. Sin embargo, esta tesis tiene también algunas limitaciones. En primer lugar, los resultados sólo son representativos de los pacientes varones con EPOC. Ello es así, porque en el primer estudio se excluyeron del análisis a las mujeres por su escaso número, hecho que se repitió en la segunda cohorte, con una prevalencia femenina del 6%. La clara preponderancia de la EPOC en hombres sigue siendo una peculiaridad de nuestro país, donde la mujer por condicionantes culturales y sociales se incorporó tarde al hábito de fumar, como lo demuestra el último estudio epidemiológico realizado⁴. Así, mientras que la prevalencia global de la enfermedad en la población entre 40 y 80 años fue del 10.2%, el valor en varones (15.1%) superaba claramente al de mujeres (5,7%). Esta distribución por género es similar a la de otros estudios recientes realizados en nuestro territorio, como el estudio AUDIPOC, en el que se auditaron 5178 agudizaciones por EPOC en 129 hospitales españoles, que cubren un 70% de la población total, de las cuales un 86% eran hombres¹⁴¹.

Por otro lado, por las características de los hospitales que han participado en los estudios, de titularidad pública, el porcentaje de pacientes que pertenecían a la clase trabajadora fue alto, con lo que las exposiciones ocupacionales fueron asimismo elevadas en comparación con las de la población general. Al utilizar la propia cohorte para hacer comparaciones en cuanto al grado de exposición, se tomaron como grupo de referencia a los sujetos no expuestos o con baja exposición, cuyo reducido número dificultó el hallazgo de diferencias significativas entre expuestos y no expuestos.

En cuanto a la valoración de la exposición, hay que tener en cuenta que las exposiciones auto reportadas con carácter retrospectivo pueden suponer una limitación, porque dependen en gran medida de la memoria de los pacientes, y los pacientes más sintomáticos pueden referir y/o recordar más exposiciones, pero éste es un problema común en los estudios ocupacionales sobre todo si su diseño es transversal. Respecto al uso de una matriz de exposición tipo *JEM*, cabe señalar que, pese a una posible inexactitud a la hora de atribuir exposiciones al título de un trabajo, al no diferenciar el tipo de actividad que se realiza en un determinado trabajo, se considera como un método objetivo en la cuantificación de estimación del riesgo, y es el método preferido en este tipo de estudios.

8. Conclusiones

- Nuestro trabajo confirma la hipótesis de que, en pacientes con EPOC establecida, la exposición ocupacional se asocia a más síntomas respiratorios y mayor incapacidad laboral.
- La alta exposición ocupacional se asocia a una mejor DLco, lo que sugiere, juntamente con el efecto potenciador de la expectoración, un efecto predominante sobre la vía aérea respiratoria.

9. Aplicabilidad

9.1. Cómo establecer la asociación entre ocupación y EPOC

La exposición ocupacional puede aumentar la morbilidad y mortalidad de la EPOC, aunque en la práctica clínica el diagnóstico de obstrucción bronquial crónica de origen exclusivamente ocupacional es infrecuente. No existen guías clínicas sobre la prevención y el manejo de la EPOC de origen ocupacional, a diferencia del asma. Por ello, los clínicos debemos estar atentos a los potenciales factores de riesgo de la enfermedad en pacientes diagnosticados de EPOC, en especial si no son fumadores. Para ello es imprescindible realizar una historia laboral exhaustiva que permita identificar los factores de riesgo relacionados con la exposición ocupacional.

La historia laboral debe incluir 4 aspectos clave:

1.	Listado de trabajos realizados a lo largo de toda la vida laboral por orden cronológico
2.	Listado de actividades realizadas y descripción detallada de las posibles exposiciones en el lugar de trabajo
3.	Duración de la exposición
4.	Uso de equipos de protección y de los sistemas de ventilación

En cuanto a la contribución del examen de muestras biológicas en el diagnóstico de EPOC ocupacional, cabe destacar:

- **El lavado broncoalveolar:** ha sido utilizado para establecer la exposición ocupacional a determinados agentes ocupacionales; sin embargo es un método invasivo que no resulta útil como método de cribado¹⁴².
- **El esputo inducido:** es un método no invasivo. En un único estudio realizado en 14 trabajadores expuestos a sílice y metales pesados, se obtuvieron muestras de esputo inducido y lavado broncoalveolar (BAL). Los resultados del análisis del esputo inducido fueron comparables a los del BAL y permitieron concluir que el análisis del esputo inducido podría ser una muestra biológica apta para demostrar la exposición a polvo en trabajadores expuestos¹⁴³.

- **El condensado exhalado:** es un método no invasivo para el estudio de biomarcadores de enfermedades de la vía aérea y el parénquima que permite distinguir perfiles moleculares que reflejan estrés oxidativo o inflamación. Se ha utilizado en el diagnóstico de exposición ocupacional a metales pesados como el cromo, la exposición a asbesto o el humo de soldadura. Tiene ciertas limitaciones debidas a la contaminación oral y la falta de estandarización en la recogida y análisis de la muestra, pero es un método prometedor en la evaluación de biomarcadores pulmonares frente a la exposición¹⁴⁴.
- **Biomarcadores en sangre periférica, proteína CC1:** es una proteína secretada por las células claras no ciliadas del epitelio bronquiolar, con efectos antiinflamatorios. En situaciones de daño pulmonar puede pasar la barrera alveolo-arterial. Se han detectado niveles elevados en sangre en sujetos con exposición aguda al humo en incendios, ozono o cloro. Sin embargo, la exposición crónica a tabaco, exposición ocupacional a sílice o al humo en incendios, se ha asociado a niveles bajos de la proteína¹⁴⁵.

9.2. Prevención

El reconocimiento de que una afección está ligada a un riesgo laboral puede dar lugar a una mejora de la prevención de dicho riesgo, dado que se pone en evidencia el peligro, se preconizan medidas de protección y pueden ejercerse controles más eficaces.

En la prevención de la exposición a polvo gases y humos en el lugar de trabajo se deben instaurar tanto medidas de prevención primaria, como secundaria y terciaria.

9.2.1. Prevención primaria

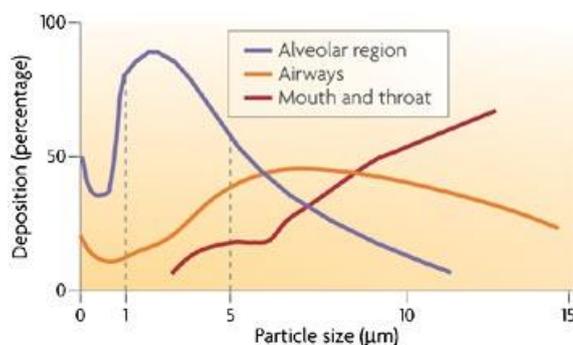
El objetivo es evitar el daño antes de que se produzca. En el caso de la exposición ocupacional, se trataría de establecer diferentes estrategias que disminuyeran en lo posible la exposición e incluirían:

1. Evitar la producción del factor de riesgo*:
 - Eliminación o sustitución de determinados materiales.

- Controles de ingeniería en los procesos de producción, modificación de los procesos y de los sistemas de ventilación.
- Controles administrativos de los procesos de producción (cambios en los procesos o cambios hacia otro puesto de trabajo).

* Es importante también saber que “el polvo respirable” es la fracción de polvo que puede penetrar hasta los alveolos pulmonares, y que el tamaño de la partícula influye en la capacidad de penetración pulmonar: las partículas > 50 micras no pueden inhalarse, aquéllas entre 10-50 micras quedan retenidas en la vía aérea superior y sólo las < 5 micras alcanzan el alveolo (Fig. 3.)¹⁴⁶.

Figura 3. Tamaño de partícula y penetración pulmonar



Fuente: Patton and Byron *Nature Reviews Drug Discovery*¹⁴⁴

La cuantificación del polvo se calcula como concentración de la masa, la cual queda retenida mediante filtros que separan la fracción respirable y el resultado se divide por unidad de volumen (mg/m^3), mediante gravimetría. Las muestras pueden obtenerse mediante medidores personales (la persona lleva consigo el aparato) o mediante un muestreo estacionario (aparato fijo en un punto).

2. Evitar la difusión del factor de riesgo:

- Aislamiento de procesos.
- Captación de polvo y gases.
- Renovación del aire.
- Impedir la acumulación.

3. Evitar la inhalación del factor de riesgo:

- Protección personal: mascarillas, filtros, equipos autónomos de respiración.

9.2.2. Prevención secundaria

Consiste en la detección precoz de las alteraciones de la salud producidas por un determinado agente ocupacional.

- Programas de vigilancia de la salud, mediante espirometrías seriadas, cuestionarios de síntomas y monitorización de la exposición ocupacional.
- Educación y entrenamiento del trabajador expuesto para minimizar la exposición.

9.2.3. Prevención terciaria

Consiste en tratamiento precoz de la enfermedad derivada y un control de la exposición para evitar la progresión de la enfermedad, así como facilitar programas de abandono del tabaquismo si coexiste el hábito.

En España no existe legislación específica sobre la exposición a polvo, gases y humos como riesgo laboral. Sí que existe una normativa específica para sustancias químicas que se actualiza cada año¹⁴⁷. En alguna normativa sectorial (construcción o minería) hay referencia al polvo como riesgo laboral propio de la actividad. Pero en el cuadro de enfermedades profesionales relacionadas con la inhalación de partículas publicada por el Instituto Nacional de seguridad e Higiene en el trabajo, no existe ninguna mención específica a la EPOC¹⁴⁸.

Aunque no existen estudios de intervención en que se haya estudiado el efecto de la cesación de la ocupación en la evolución de la enfermedad ocupacional, probablemente se puedan extrapolar los resultados de otras enfermedades respiratorias relacionadas con factores ocupacionales, como sucedió en los casos de asma ocupacional de una planta de producción que mejoraron tras eliminar el uso de isocianatos¹⁴⁹, la mejora en la incidencia de exacerbaciones por asma al reducir la polución ambiental durante los juegos de Atlanta¹⁵⁰ o la disminución de síntomas y de la pérdida de FEV1 al reducir la exposición a humo de biomasa¹⁵¹.

9.3. Perspectivas de futuro

Los resultados obtenidos en los trabajos que se han presentado en esta tesis doctoral aportan nueva información sobre los efectos clínicos y funcionales de los agentes ocupacionales en los pacientes con EPOC. Al mismo tiempo, se generan nuevos interrogantes que pueden ser la base de futuras investigaciones. En este sentido creemos que es necesario profundizar en los siguientes aspectos:

- La búsqueda e implantación de sistemas objetivos para medir los agentes ocupacionales.
- La influencia de la exposición ocupacional en la evolución y pronóstico de la EPOC.
- El efecto de la exposición ocupacional en la densidad pulmonar medida por HTCR.
- El efecto del cese de la exposición ocupacional en la evolución de la EPOC.
- El desarrollo de nuevos biomarcadores frente a la exposición.

10. Bibliografía

1. Pauwels RA, Buist AS, Ma P, Jenkins CR, Hurd SS, GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: National Heart, Lung, and Blood Institute and World Health Organization Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): executive summary. *Respir Care* 2001;46 (8):798–825.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* [Internet] 2006;3(11). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1664601/>
3. Murray CJ, Lopez AD, Jamison DT. The global burden of disease in 1990: summary results, sensitivity analysis and future directions. *Bull World Health Organ* 1994;72(3):495–509.
4. Soriano JB, Ancochea J, Miravittles M, et al. Recent trends in COPD prevalence in Spain: a repeated cross-sectional survey 1997-2007. *Eur Respir J* 2010;36(4):758–765.
5. Sutherland ER, Martin RJ. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: comparisons with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(5):819–827; quiz 828.
6. Shapiro SD, Ingenito EP. The pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: advances in the past 100 years. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005;32(5):367–372.
7. Lomas DA, Evans DL, Stone SR, Chang WS, Carrell RW. Effect of the Z mutation on the physical and inhibitory properties of alpha 1-antitrypsin. *Biochemistry (Mosc)* 1993;32(2):500–508.
8. Cells and mediators of chronic obstructive pulmonary disease P.J. Barnes, M.G. Cosio *Eur Respir Mon*; 2006: 38: 130–158.

9. Ito K, Ito M, Elliott WM, et al. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2005;352(19):1967–1976.
10. Aoshiba K, Yokohori N, Nagai A. Alveolar wall apoptosis causes lung destruction and emphysematous changes. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;28(5):555–562.
11. Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, et al. [Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: joint guidelines of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Latin American Thoracic Society (ALAT)]. *Arch Bronconeumol* 2008;44(5):271–281.
12. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977;1(6077):1645–1648.
13. Balmes J, Becklake M, Blanc P, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(5):787–797.
14. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57(10):847–852.
15. Sandford AJ, Chagani T, Weir TD, Connett JE, Anthonisen NR, Paré PD . Susceptibility genes for rapid decline of lung function in the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(2):469–473.
16. Nishimura M, Makita H, Nagai K, et al. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(1):44–52.
17. Decramer M, Celli B, Kesten S, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374(9696):1171–1178.

18. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(4):332–338.
19. Drummond MB, Hansel NN, Connett JE, Scanlon PD, Tashkin DP, Wise RA. Spirometric predictors of lung function decline and mortality in early chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(12):1301–1306.
20. Casanova C, Torres JP de, Aguirre-Jaíme A, et al. The progression of chronic obstructive pulmonary disease is heterogeneous: the experience of the BODE cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184(9):1015–1021.
21. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(5):770–777.
22. Fuller RW, Jackson DM. Physiology and treatment of cough. *Thorax* 1990;45(6):425–430.
23. Kim V, Criner GJ. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(3):228–237.
24. Vestbo J. Epidemiological studies in mucus hypersecretion. *Novartis Found Symp* 2002;248:3–12; discussion 12–19, 277–282.
25. Trupin L, Earnest G, San Pedro M, et al. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22(3):462–469.
26. Matheson MC, Benke G, Raven J, et al. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60(8):645–651.
27. Marin JM, Carrizo SJ, Gascon M, Sanchez A, Gallego B, Celli BR. Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness, and exercise performance during the 6-

- minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(6):1395–1399.
28. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(1):321–340.
29. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54(7):581–586.
30. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002;121(5):1434–1440.
31. Devon, WJ.Holman. Medical Research Council. Committee on research into chronic bronchitis: instruction for use on the questionnaire on respiratory symptoms. Devon: W J Holman. 1966. 1966;
32. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56(11):880–887.
33. Ferrer M, Alonso J, Prieto L, et al. Validity and reliability of the St George's Respiratory Questionnaire after adaptation to a different language and culture: the Spanish example. *Eur Respir J* 1996;9(6):1160–1166.
34. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350(10):1005–1012.
35. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *The Lancet* 2009;374(9691):704–711.

36. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez LS, Tordera MP, Sánchez PR. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med* 2009;103(5):692–699.
37. Grupo de Trabajo de GESEPOC. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) - Guía Española de la EPOC (GesEPOC). *Arch Bronconeumol* 2012; 48, Suplemento 1: 2-58.
38. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen W-H, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009;34(3):648–654.
39. Gelb AF, Schein M, Kuei J, et al. Limited contribution of emphysema in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(5):1157–1161.
40. Thurlbeck WM. ASpects of chronic airflow obstruction. *CHEST J* 1977;72(3):341–349.
41. Parr DG, Stoel BC, Stolk J, Stockley RA. Pattern of emphysema distribution in alpha1-antitrypsin deficiency influences lung function impairment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(11):1172–1178.
42. Holme J, Stockley RA. Radiologic and clinical features of COPD patients with discordant pulmonary physiology: lessons from alpha1-antitrypsin deficiency. *Chest* 2007;132(3):909–915.
43. Viegi G, Scognamiglio A, Baldacci S, Pistelli F, Carrozzi L. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Int Rev Thorac Dis* 2001;68(1):4–19.
44. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009;374(9691):733–743.
45. Blanc PD, Torén K. Occupation in chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis: an update. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis* 2007;11(3):251–257.

46. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(5):693–718.
47. Coggon D, Newman Taylor A. Coal mining and chronic obstructive pulmonary disease: a review of the evidence. *Thorax* 1998;53(5):398–407.
48. Attfield MD. Longitudinal decline in FEV1 in United States coalminers. *Thorax* 1985;40(2):132–137.
49. Seixas NS, Robins TG, Attfield MD, Moulton LH. Longitudinal and cross sectional analyses of exposure to coal mine dust and pulmonary function in new miners. *Br J Ind Med* 1993;50(10):929–937.
50. Love RG, Miller BG. Longitudinal study of lung function in coal-miners. *Thorax* 1982;37(3):193–197.
51. Hnizdo E, Baskind E, Sluis-Cremer GK. Combined effect of silica dust exposure and tobacco smoking on the prevalence of respiratory impairments among gold miners. *Scand J Work Environ Health* 1990;16(6):411–422.
52. Holman CD, Psaila-Savona P, Roberts M, McNulty JC. Determinants of chronic bronchitis and lung dysfunction in Western Australian gold miners. *Br J Ind Med* 1987;44(12):810–818.
53. Meijer E, Kromhout H, Heederik D. Respiratory effects of exposure to low levels of concrete dust containing crystalline silica. *Am J Ind Med* 2001;40(2):133–140.
54. Ulvestad B, Bakke B, Eduard W, Kongerud J, Lund MB. Cumulative exposure to dust causes accelerated decline in lung function in tunnel workers. *Occup Environ Med* 2001;58(10):663–669.
55. Hnizdo E. Combined effect of silica dust and tobacco smoking on mortality from chronic obstructive lung disease in gold miners. *Br J Ind Med* 1990;47(10):656–664.

56. Bergdahl IA, Torén K, Eriksson K, et al. Increased mortality in COPD among construction workers exposed to inorganic dust. *Eur Respir J* 2004;23(3):402–406.
57. Pearce N, Checkoway H, Kriebel D. Bias in occupational epidemiology studies. *Occup Environ Med* 2007;64(8):562–568.
58. Korn RJ, Dockery DW, Speizer FE, Ware JH, Ferris BG Jr. Occupational exposures and chronic respiratory symptoms. A population-based study. *Am Rev Respir Dis* 1987;136(2):298–304.
59. Viegi G, Prediletto R, Paoletti P, et al. Respiratory effects of occupational exposure in a general population sample in north Italy. *Am Rev Respir Dis* 1991;143(3):510–515.
60. Fishwick D, Bradshaw LM, D’Souza W, et al. Chronic bronchitis, shortness of breath, and airway obstruction by occupation in New Zealand. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(5):1440–1446.
61. Sunyer J, Kogevinas M, Kromhout H, et al. Pulmonary ventilatory defects and occupational exposures in a population-based study in Spain. Spanish Group of the European Community Respiratory Health Survey. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(2):512–517.
62. Bakke P, Eide GE, Hanoa R, Gulsvik A. Occupational dust or gas exposure and prevalences of respiratory symptoms and asthma in a general population. *Eur Respir J* 1991;4(3):273–278.
63. Xu X, Christiani DC, Dockery DW, Wang L. Exposure-response relationships between occupational exposures and chronic respiratory illness: a community-based study. *Am Rev Respir Dis* 1992;146(2):413–418.
64. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002;156(8):738–746.

65. Krzyzanowski M, Jedrychowski W, Wysocki M. Factors associated with the change in ventilatory function and the development of chronic obstructive pulmonary disease in a 13-year follow-up of the Cracow Study. Risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;134(5):1011–1019.
66. Humerfelt S, Gulsvik A, Skjaerven R, et al. Decline in FEV1 and airflow limitation related to occupational exposures in men of an urban community. *Eur Respir J* 1993;6(8):1095–1103.
67. Boggia B, Farinara E, Grieco L, Lucariello A, Carbone U. Burden of smoking and occupational exposure on etiology of chronic obstructive pulmonary disease in workers of Southern Italy. *J Occup Environ Med Am Coll Occup Environ Med* 2008;50(3):366–370.
68. Mehta AJ, Miedinger D, Keidel D, et al. Occupational exposure to dusts, gases, and fumes and incidence of chronic obstructive pulmonary disease in the Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung and Heart Diseases in Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(12):1292–1300.
69. Omland O, Würtz ET, Aasen TB, et al. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a systematic literature review. *Scand J Work Environ Health* 2014;40(1):19–35.
70. Marco R de, Accordini S, Cerveri I, et al. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax* 2004;59(2):120–125.
71. Sunyer J, Zock JP, Kromhout H, et al. Lung function decline, chronic bronchitis, and occupational exposures in young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(9):1139–1145.
72. Blanc PD, Iribarren C, Trupin L, et al. Occupational exposures and the risk of COPD: dusty trades revisited. *Thorax* 2009;64(1):6–12.

73. Cockcroft A, Seal RM, Wagner JC, Lyons JP, Ryder R, Andersson N. Post-mortem study of emphysema in coalworkers and non-coalworkers. *Lancet* 1982;2(8298):600–603.
74. Hnizdo E, Sluis-Cremer GK, Abramowitz JA. Emphysema type in relation to silica dust exposure in South African gold miners. *Am Rev Respir Dis* 1991;143(6):1241–1247.
75. Kuempel ED, Wheeler MW, Smith RJ, Vallyathan V, Green FHY. Contributions of dust exposure and cigarette smoking to emphysema severity in coal miners in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(3):257–264.
76. Caplan-Shaw CE, Yee H, Rogers L, et al. Lung pathologic findings in a local residential and working community exposed to World Trade Center dust, gas, and fumes. *J Occup Environ Med Am Coll Occup Environ Med* 2011;53(9):981–991.
77. Rubio ML, Sánchez-Cifuentes MV, Peces-Barba G, Verbanck S, Paiva M, González Mangado N. Intrapulmonary gas mixing in panacinar- and centriacinar-induced emphysema in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(1):237–245.
78. Davison AG, Fayers PM, Taylor AJ, et al. Cadmium fume inhalation and emphysema. *Lancet* 1988;1(8587):663–667.
79. Shapiro SD. Animal models for COPD. *Chest* 2000;117(5 Suppl 1):223S–7S.
80. Rom WN. Relationship of inflammatory cell cytokines to disease severity in individuals with occupational inorganic dust exposure. *Am J Ind Med* 1991;19(1):15–27.
81. Rom WN. Basic mechanisms leading to focal emphysema in coal workers' pneumoconiosis. *Environ Res* 1990;53(1):16–28.
82. Shore S, Kobzik L, Long NC, et al. Increased airway responsiveness to inhaled methacholine in a rat model of chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(6):1931–1938.
83. Churg A, Hobson J, Wright J. Functional and morphologic comparison of silica- and elastase-induced airflow obstruction. *Exp Lung Res* 1989;15(6):813–822.

84. Bonner JC, Rice AB, Moomaw CR, Morgan DL. Airway fibrosis in rats induced by vanadium pentoxide. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;278(1):L209–216.
85. Harkema JR, Hotchkiss JA. Ozone- and endotoxin-induced mucous cell metaplasias in rat airway epithelium: novel animal models to study toxicant-induced epithelial transformation in airways. *Toxicol Lett* 1993;68(1-2):251–263.
86. Basbaum C, Gallup M, Gum J, Kim Y, Jany B. Modification of mucin gene expression in the airways of rats exposed to sulfur dioxide. *Biorheology* 1990;27(3-4):485–489.
87. Dalphin JC, Bildstein F, Pernet D, Dubiez A, Depierre A. Prevalence of chronic bronchitis and respiratory function in a group of dairy farmers in the French Doubs province. *Chest* 1989;95(6):1244–1247.
88. Monsó E, Riu E, Radon K, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smoking animal farmers working inside confinement buildings. *Am J Ind Med* 2004;46(4):357–362.
89. Greskevitch M, Kullman G, Bang KM, Mazurek JM. Respiratory disease in agricultural workers: mortality and morbidity statistics. *J Agromedicine* 2007;12(3):5–10.
90. Jacobsen G, Schaumburg I, Sigsgaard T, Schlunssen V. Non-malignant respiratory diseases and occupational exposure to wood dust. Part I. Fresh wood and mixed wood industry. *Ann Agric Environ Med AAEM* 2010;17(1):15–28.
91. Jacobsen G, Schaumburg I, Sigsgaard T, Schlunssen V. Non-malignant respiratory diseases and occupational exposure to wood dust. Part II. Dry wood industry. *Ann Agric Environ Med AAEM* 2010;17(1):29–44.
92. Wang X, Zhang H-X, Sun B-X, et al. Cross-shift airway responses and long-term decline in FEV1 in cotton textile workers. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(3):316–320.

93. Glindmeyer HW, Lefante JJ, Jones RN, Rando RJ, Abdel Kader HM, Weill H. Exposure-related declines in the lung function of cotton textile workers. Relationship to current workplace standards. *Am Rev Respir Dis* 1991;144(3 Pt 1):675–683.
94. Elwood JH, Elwood PC, Campbell MJ, et al. Respiratory disability in ex-flax workers. *Br J Ind Med* 1986;43(5):300–306.
95. Liu Z, Zhou C, Lou J. A longitudinal study of lung function in jute processing workers. *Arch Environ Health* 1992;47(3):218–222.
96. Heederik D, Burdorf L, Boleij J, Willems H, Bilsen J van. Pulmonary function and intradermal tests in workers exposed to soft-paper dust. *Am J Ind Med* 1987;11(6):637–645.
97. Meijer E, Heederik D, Kromhout H. Pulmonary effects of inhaled dust and fumes: exposure-response study in rubber workers. *Am J Ind Med* 1998;33(1):16–23.
98. Fine LJ, Peters JM. Respiratory morbidity in rubber workers: II. Pulmonary function in curing workers. *Arch Environ Health* 1976;31(1):10–14.
99. Becklake MR. Chronic airflow limitation: its relationship to work in dusty occupations. *Chest* 1985;88(4):608–617.
100. Johnsen HL, Hetland SM, Benth JS, Kongerud J, Søyseth V. Dust exposure assessed by a job exposure matrix is associated with increased annual decline in FEV1: a 5-year prospective study of employees in Norwegian smelters. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(11):1234–1240.
101. Randem BG, Ulvestad B, Burstyn I, Kongerud J. Respiratory symptoms and airflow limitation in asphalt workers. *Occup Environ Med* 2004;61(4):367–369.
102. Rom WN, Reibman J, Rogers L, et al. Emerging exposures and respiratory health: World Trade Center dust. *Proc Am Thorac Soc* 2010;7(2):142–145.
103. Lutrell W, Giles C. Toxic tips: Osmium Tetroxide. *J Chem Health Saf* 2007;14(5):40–1.

104. Rondini EA, Walters DM, Bauer AK. Vanadium pentoxide induces pulmonary inflammation and tumor promotion in a strain-dependent manner. *Part Fibre Toxicol* 2010;7:9.
105. Kiviluoto M. Observations on the lungs of vanadium workers. *Br J Ind Med* 1980;37(4):363–366.
106. Bernard A. Cadmium & its adverse effects on human health. *Indian J Med Res* 2008;128(4):557–564.
107. Sorgdrager B, Loeff AJ de, Pal TM, Dijk FJ van, Monchy JG de. Factors affecting FEV1 in workers with potroom asthma after their removal from exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 2001;74(1):55–58.
108. Luo J-CJ, Hsu K-H, Shen W-S. Pulmonary function abnormalities and airway irritation symptoms of metal fumes exposure on automobile spot welders. *Am J Ind Med* 2006;49(6):407–416.
109. Gennaro V, Baser ME, Costantini M, Merlo F, Robutti P, Tockman MS. Effects of smoking and occupational exposures on pulmonary function impairment in Italian shipyard workers. *Med Lav* 1993;84(2):121–132.
110. Bogadi-Sare A. Respiratory disorders in stainless steel workers. *Arh Hig Rada Toksikol* 1990;41(3):249–255.
111. Wang ML, McCabe L, Hankinson JL, et al. Longitudinal and cross-sectional analyses of lung function in steelworkers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(6 Pt 1):1907–1913.
112. Weinmann S, Vollmer WM, Breen V, et al. COPD and occupational exposures: a case-control study. *J Occup Environ Med Am Coll Occup Environ Med* 2008;50(5):561–569.
113. Hart JE, Eisen EA, Laden F. Occupational diesel exhaust exposure as a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18(2):151–154.

114. Blanc PD. Occupation and COPD: a brief review. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma* 2012;49(1):2–4.
115. Blanc PD, Menezes AMB, Plana E, et al. Occupational exposures and COPD: an ecological analysis of international data. *Eur Respir J* 2009;33(2):298–304.
116. Jaén A, Zock JP, Kogevinas M, Ferrer A, Marín A. Occupation, smoking, and chronic obstructive respiratory disorders: a cross sectional study in an industrial area of Catalonia, Spain. *Environ Health Glob Access Sci Source* 2006;5:2.
117. Mak GK, Gould MK, Kuschner WG. Occupational inhalant exposure and respiratory disorders among never-smokers referred to a hospital pulmonary function laboratory. *Am J Med Sci* 2001;322(3):121–126.
118. Mastrangelo G, Tartari M, Fedeli U, Fadda E, Saia B. Ascertaining the risk of chronic obstructive pulmonary disease in relation to occupation using a case-control design. *Occup Med Oxf Engl* 2003;53(3):165–172.
119. Eduard W, Pearce N, Douwes J. Chronic bronchitis, COPD, and lung function in farmers: the role of biological agents. *Chest* 2009;136(3):716–725.
120. Lamprecht B, Schirnhofner L, Kaiser B, Studnicka M, Buist AS. Farming and the prevalence of non-reversible airways obstruction: results from a population-based study. *Am J Ind Med* 2007;50(6):421–426.
121. The Danish Working Environment Research Fund. Occupational COPD. 2009. Available from:
<http://www.ask.dk/~media/ASK/pdf/vejledninger/occupational%20copdkolpdf.ashx>
122. Rogan JM, Attfield MD, Jacobsen M, Rae S, Walker DD, Walton WH. Role of dust in the working environment in development of chronic bronchitis in British coal miners. *Br J Ind Med* 1973;30(3):217–226.

123. Marine WM, Gurr D, Jacobsen M. Clinically important respiratory effects of dust exposure and smoking in British coal miners. *Am Rev Respir Dis* 1988;137(1):106–112.
124. Kauffmann F, Drouet D, Lellouch J, Brille D. Occupational exposure and 12-year spirometric changes among Paris area workers. *Br J Ind Med* 1982;39(3):221–232.
125. Jacobsen G, Schlünssen V, Schaumburg I, Taudorf E, Sigsgaard T. Longitudinal lung function decline and wood dust exposure in the furniture industry. *Eur Respir J* 2008;31(2):334–342.
126. Coggon D, Harris EC, Brown T, Rice S, Palmer KT. Work-related mortality in England and Wales, 1979-2000. *Occup Environ Med* 2010;67(12):816–822.
127. Järholm B, Reuterwall C, Bystedt J. Mortality attributable to occupational exposure in Sweden. *Scand J Work Environ Health* 2013;39(1):106–111.
128. Piitulainen E, Tornling G, Eriksson S. Effect of age and occupational exposure to airway irritants on lung function in non-smoking individuals with alpha 1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax* 1997;52(3):244–248.
129. Mayer AS, Stoller JK, Bucher Bartelson B, James Ruttenber A, Sandhaus RA, Newman LS. Occupational exposure risks in individuals with PI*Z alpha(1)-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(2 Pt 1):553–558.
130. Blanc PD, Eisner MD, Trupin L, Yelin EH, Katz PP, Balmes JR. The association between occupational factors and adverse health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Occup Environ Med* 2004;61(8):661–667.
131. Harber P, Tashkin DP, Simmons M, et al. Effect of occupational exposures on decline of lung function in early chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(10):994–1000.
132. Becklake MR, Irwig L, Kielkowski D, Webster I, Beer M de, Landau S. The predictors of emphysema in South African gold miners. *Am Rev Respir Dis* 1987;135(6):1234–1241.

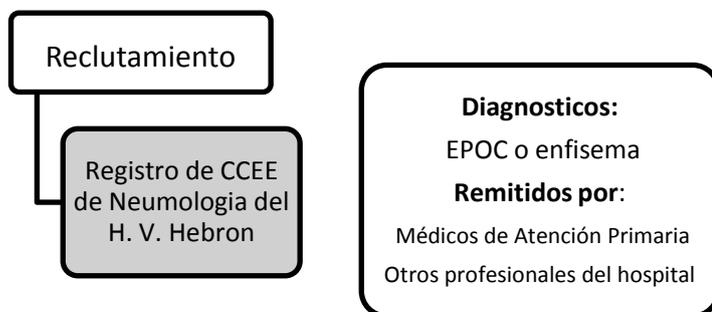
133. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011;365(13):1184–1192.
134. Garcia-Aymerich J, Gómez FP, Benet M, et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax* 2011;66(5):430–437.
135. Freimer N, Sabatti C. The human phenome project. *Nat Genet* 2003;34(1):15–21.
136. Agusti A, Sobradillo P, Celli B. Addressing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease: from phenotypes and biomarkers to scale-free networks, systems biology, and P4 medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(9):1129–1137.
137. Han MK, Agusti A, Calverley PM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(5):598–604.
138. Ong K-C, Earnest A, Lu S-J. A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest* 2005;128(6):3810–3816.
139. Cerveri I, Dore R, Corsico A, et al. Assessment of emphysema in COPD: a functional and radiologic study. *Chest* 2004;125(5):1714–1718.
140. Li CY, Sung FC. A review of the healthy worker effect in occupational epidemiology. *Occup Med Oxf Engl* 1999;49(4):225–229.
141. Pozo-Rodríguez F, López-Campos JL, Alvarez-Martínez CJ, et al. Clinical audit of COPD patients requiring hospital admissions in Spain: AUDIPOC study. *PloS One* 2012;7(7):e42156.
142. Dodson RF, Garcia JG, O’Sullivan M, et al. The usefulness of bronchoalveolar lavage in identifying past occupational exposure to asbestos: a light and electron microscopy study. *Am J Ind Med* 1991;19(5):619–628.
143. Fireman E, Greif J, Schwarz Y, et al. Assessment of hazardous dust exposure by BAL and induced sputum. *Chest* 1999;115(6):1720–1728.

144. Corradi M, Gergelova P, Mutti A. Use of exhaled breath condensate to investigate occupational lung diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10(2):93–98.
145. Rava M, Tares L, Lavi I, Barreiro E, Zock JP, Ferrer A, Muniozguren N, Nadif R, Cazzoletti L, Kauffmann F, Anto JM, Guerra S. Serum levels of Clara cell secretory protein, asthma, and lung function in the adult general population. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Jul;132(1):230-2.
146. Patton JS, Byron PR. Inhaling medicines: delivering drugs to the body through the lungs. *Nat Rev Drug Discov* 2007;6(1):67–74.
147. Límites de Exposición Profesional para Agentes químicos en España 2012. Disponible en:
<http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/Publicaciones%20y%20documentacion/LEP%20 VALORES%20LIMITE/Valores%20limite/Limites2012/LEP%20012.pdf>
148. *Diario Oficial n° L 238 de 25/09/2003 p. 0028 – 0034*. Disponible en:
<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:238:0028:0034:ES:PDF>
149. Venables KM. Prevention of occupational asthma. *Eur Respir J* 1994;7(4):768–778.
150. Friedman MS, Powell KE, Hutwagner L, Graham LM, Teague WG. Impact of changes in transportation and commuting behaviors during the 1996 Summer Olympic Games in Atlanta on air quality and childhood asthma. *JAMA J Am Med Assoc* 2001;285(7):897–905.
151. Laumbach RJ, Kipen HM. Respiratory health effects of air pollution: update on biomass smoke and traffic pollution. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(1):3–11; quiz 12–13.

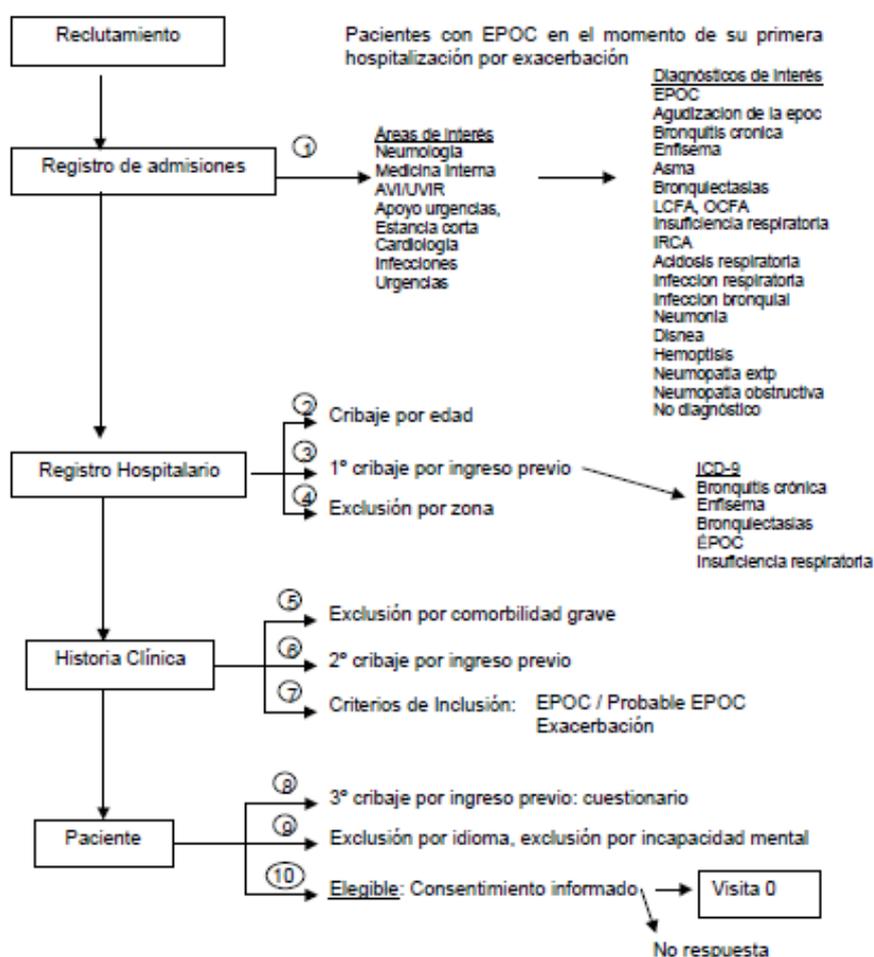
11. Anexos

11.1. Anexo I. Circuitos de inclusión de pacientes

Esquema de reclutamiento 1ª cohorte



Esquema de circuito de reclutamiento cohorte PAC-EPOC



11.2. Anexo II. Cuestionario laboral

LEER: Ahora me gustaría hacerle unas preguntas sobre los diferentes tipos de trabajo que ha hecho. Me interesan todos los trabajos que haya hecho durante más de 3 meses consecutivos. Los trabajos pueden ser en casa o fuera de casa, a tiempo total o parcial, remunerados o no, incluyendo el trabajo por cuenta propia - por ejemplo, en un negocio familiar. Le rogamos que incluya los trabajos a tiempo parcial sólo si los ha hecho durante más de 8 horas a la semana. Si ha tenido más de un trabajo o más de un puesto en la misma empresa, o si estaba haciendo más de un trabajo a la vez, nos gustaría hablar de cada actividad por separado. Por favor, empiece por el actual o último trabajo.

LEER: TRABAJO 1

Q195. ¿Qué actividad realiza actualmente o fue la última que realizó? (Se ha de especificar al máximo) _____

Q196. ¿Cuál es, o cuál era, su cargo o categoría laboral en esa ocupación? (escoge uno)

0 Trabajador por cuenta propia sin asalariados

1 Trabajador por cuenta propia con asalariados en empresas con 10 o más asalariados

2 Trabajador por cuenta propia con asalariados en empresas con menos de 10 asalariados

3 Asalariado: gerente en empresas con 10 o más asalariados

4 Asalariado: Gerente en empresas con menos de 10 asalariados

5 Asalariado: capataz, supervisor o encargado

6 Otros asalariados

7 no sabe

Q197. ¿Qué hace/hacía la empresa u organización, o qué servicios facilitaba?

Q198. Mes y año en que empezó a trabajar en este puesto ___ / ___ mm / aaaa

9997 no sabe (año)

Q199. Mes y año en que dejó el puesto (fecha de hoy si continua trabajando)

___ / ___ mm / aaaa

9997 no sabe (año)

Q200. ¿Ha habido otro trabajo antes que éste?

1 si

0 no **saltar a Q240**

LEER: TRABAJO 2

Q201. ¿Qué actividad realizaba?(Se ha de especificar al máximo)

Q202. ¿Qué hace/hacía la empresa u organización, o qué servicios facilitaba?

Q203. Mes y año en que empezó a trabajar en este puesto ___ / ___ mm / aaaa

9997 no sabe (año)

Q204. Mes y año en que dejó el puesto ___ / ___ mm / aaaa

9997 no sabe (año)

Q205. ¿Ha habido otro trabajo antes que éste?

1 si

0 no **saltar a Q240**

LEER: TRABAJO 3

Q206. ¿Qué actividad realizaba?(Se ha de especificar al máximo)

Q207. ¿Qué hace/hacía la empresa u organización, o qué servicios facilitaba?

Proyecto PAC-EPOC Protocolo 66 de 236

Q208. Mes y año en que empezó a trabajar en este puesto ___ / ___ mm / aaaa

9997 no sabe (año)

Q209. Mes y año en que dejó el puesto ___ / ___ mm / aaaa

9997 no sabe (año)

Q210. ¿Ha habido otro trabajo antes que éste?

1 si

0 no **saltar a Q240**

Q240. ¿Alguno de estos trabajos le provocó opresión en el pecho, silbidos o pitos?

1 si

0 no **saltar a Q242**

Q241. ¿Qué trabajo en concreto le provocó estos síntomas? *(especificar el trabajo y si el paciente atribuye los síntomas a alguna exposición o situación)*

Q242. ¿Ha tenido que dejar alguno de estos trabajos porque le afectaba a la respiración?

1 si

0 no **salta a Q248**

Q243. ¿Qué trabajo en concreto tuvo que dejar porque le afectaba a la respiración?

salta a Q248.

Q244. Si vive o ha vivido en pareja, ¿trabaja o ha trabajado su pareja alguna vez durante más de 3 meses seguidos?

1 si

0 no **salta a Q248**

9 no aplicable **salta a Q248**

Q245. ¿Qué actividad realiza su pareja actualmente o cuál fue la última que realizó?
(especificar al máximo) _____

Q246. ¿Cuál es, o cuál era, el cargo o categoría laboral de su pareja en esa ocupación?
(escoge uno)

0 Trabajador por cuenta propia sin asalariados

1 Trabajador por cuenta propia con asalariados en empresas con 10 o más asalariados

2 Trabajador por cuenta propia con asalariados en empresas con menos de 10 asalariados

3 Asalariado: gerente en empresas con 10 o más asalariados

4 Asalariado: Gerente en empresas con menos de 10 asalariados

5 Asalariado: capataz, supervisor o encargado

6 Otros asalariados

7 no sabe

Q247. ¿Qué hace/hacía la empresa u organización, o qué servicios facilitaba?

Q248. ¿Alguna vez se ha visto implicado en algún accidente en casa, en el trabajo o en cualquier otro lugar, en el que quedara expuesto a altos niveles de vapores, gas, polvo o humo?

1 si

0 no **salta a Q251**

Proyecto PAC-EPOC Protocolo 68 de 236

Q249. ¿Notó síntomas respiratorios inmediatamente después de este accidente?

1 si

0 no **salta a Q251**

Q250. ¿Me podría describir qué pasó?__

11.3. Anexo III. Ejemplo de elaboración de una matriz de exposición.

ISCO-88	DIGITS	CODE	DESCRIPCIÓN EN ESPAÑOL	BIOLDUST	MINEDUST	GASFUMES	VGDF
131	3	1310	GERENTES DE EMPRESA	0	0	0	0
2147	4	2147	Ingenieros de minas y metalúrgicos y afines	0	1	1	1
222	3	2220	MEDICOS Y PROFESIONALES AFINES (excepto el personal de enfermería y partería)	1	0	0	1
23	2	2300	PROFESIONALES DE LA ENSEÑANZA	0	0	0	0
323	3	3230	PERSONAL DE ENFERMERIA Y PARTERIA DE NIVEL MEDIO	1	0	0	1
341	3	3410	PROFESIONALES DE NIVEL MEDIO EN OPERACIONES FINANCIERAS Y COMERCIALES	0	0	0	0
342	3	3420	AGENTES COMERCIALES Y CORREDORES	0	0	0	0
5122	4	5122	Cocineros	1	0	1	1
5123	4	5123	Camareros y taberneros	0	0	1	1
5161	4	5161	Bomberos	1	2	2	2
611	3	6110	AGRICULTORES Y TRABAJADORES CALIFICADOS DE CULTIVOS PARA EL MERCADO	1	2	1	2
712	3	7120	OFICIALES Y OPERARIOS DE LA CONSTRUCCION (OBRA GRUESA) Y AFINES	0	1	0	1
7122	4	7122	Albañiles y mamposteros	0	1	0	1
7123	4	7123	Operarios en cemento armado, enfoscadores y afines	0	2	0	2
714	3	7140	PINTORES, LIMPIADORES DE FACHADAS Y AFINES	1	1	2	2
816	3	8160	OPERADORES DE INSTALACIONES DE PRODUCCION DE ENERGIA Y AFINES	0	1	1	1
8161	4	8161	Operadores de instalaciones de producción de energía	0	1	1	1
8162	4	8162	Operadores de máquinas de vapor y calderas	0	2	1	2
8163	4	8163	Operadores de incineradores, instalaciones de tratamiento de agua y afines	1	1	1	1
822	3	8220	OPERADORES DE MAQUINAS PARA FABRICAR PRODUCTOS QUIMICOS	0	1	2	2
826	3	8260	OPERADORES DE MAQUINAS PARA FABRICAR PRODUCTOS TEXTILES Y ARTICULOS DE PIEL Y CUERO	1	0	1	1
828	3	8280	MONTADORES	1	1	1	1
832	3	8320	CONDUCTORES DE VEHICULOS DE MOTOR	0	0	1	1
8321	4	8321	Conductores de motocicletas	0	0	1	1
8322	4	8322	Conductores de automóviles, taxis y camionetas	0	0	1	1
8324	4	8324	Conductores de camiones pesados	0	1	2	2
913	3	9130	PERSONAL DOMESTICO Y AFINES, LIMPIADORES, LAVANDEROS Y PLANCHADORES	1	1	1	1

