

EPOC Ocupacional, Una Revisión Sistemática.

Carlos E Castro-Osorio,¹ Luis A Infante-Perilla.²

RESUMEN. *Introducción:* según la OMS en 2012, 3 millones de personas fallecieron por la enfermedad pulmonar obstructiva crónica -EPOC-, lo que significó el 6% de muertes ese año. La recomendación 194/2010 de la OIT estableció algunas actividades económicas como factores de riesgo ocupacional para dicha enfermedad. *Metodología:* consulta de bibliografía de bases de datos internacionales como Scielo y PubMed. *Resultados:* la EPOC tiene como principal factor de riesgo la exposición al humo de tabaco, pero los riesgos ocupacionales representan otro importante grupo en la génesis de esta patología. Se reporta que en trabajadores con historia de consumo de tabaco y expuestos a factores de riesgo ocupacional, se aumentó la presencia de EPOC, en comparación con trabajadores fumadores no expuestos a dichos factores de riesgo laboral. Existe reconocimiento nacional e internacional sobre la relación de EPOC con actividades económicas y oficios específicos. *Conclusiones:* la EPOC ocupacional es un problema relacionado con la industrialización y sus consecuencias tienen alcances internacionales. El estado y la industria deben buscar soluciones, para encontrar fuentes de exposición menos contaminantes, identificando oportunamente los factores de riesgo ocupacional y educando a los trabajadores en prevención, desestimulando el consumo de cigarrillo, como factor negativo del pronóstico para el desarrollo de EPOC ocupacional.

Palabras clave: EPOC, factores de riesgo, sustancias tóxicas, sistema respiratorio, espirometría, exposición ocupacional. *Línea de Investigación:* Medicina laboral.

OCCUPATIONAL COPD: A SYSTEMATIC REVIEW. *ABSTRACT.* *Introduction:* according to the WHO in 2012, three million people died of chronic obstructive pulmonary disease -COPD-, which represented 6% of deaths that year. The ILO recommendation 194/2010 established some economic activities such as occupational risk factors for it. No information globally about the disease nationwide. *Methodology:* the literature of documents contained in internationally recognized institutions were consulted how Scielo y PubMed. *Results:* COPD's main risk factor exposure to smoke snuff, but occupational hazards are another important group in the genesis of this pathology. The literature reports that workers with a history of consumption of snuff, exposed to occupational risk factors, the presence of COPD is increased, compared with smokers workers no exposed to these occupational risk factors. There is national and international recognition of the relationship of the onset of COPD with specific trades and economic activities. *Conclusions:* COPD is an occupational problem related to industrialization and its consequences have worldwide scope. The state and industry must find solutions, to be less polluting sources of exposure, promptly identifying occupational risk factors and educating workers on prevention, discouraging exposure to cigarette smoke as a negative prognostic factor for the development of occupational COPD.

Keywords: COPD, risk factors, toxic substances, respiratory system, spirometry, occupational exposure. *Research line:* Occupational medicine.

Aceptado para publicar: Febrero de 2015.

INTRODUCCIÓN

En enero de 2015 la OMS en su nota descriptiva número 315, planteó que en 2012 murieron por EPOC tres millones de personas, a pesar que dicha patología es prevenible y, aunque no tiene cura, si tiene tratamiento, el cual retrasa su progresión; esta patología es potencialmente mortal, afectando a ambos sexos casi por

igual y se manifiesta como una obstrucción persistente al flujo de la corriente de aire a nivel pulmonar, el cual no es completamente reversible ante el manejo médico. Dentro del espectro de la EPOC se consideran la bronquitis crónica y el enfisema, términos en desuso actualmente. El tabaco se considera como la primer causa generadora de EPOC, aunque dentro de los factores de riesgo para su desarrollo están la contaminación del aire en interiores y exteriores, la exposición laboral a polvos y productos químicos como vapores, gases, humos, etc. En 2004 dicha organización estimó que esta enfermedad se convertiría en la cuarta causa de muerte a nivel mundial para el año 2030. Lo anterior, aunado a que se estima que el 90% de las muertes por EPOC se producen en países de bajos y medianos ingresos.¹

Existe gran incertidumbre sobre las dimensiones de la prevalencia de la EPOC ocupacional en Colombia y en el resto del mundo, salvo estudios como el IBERPOC en Europa,² el PLATINO en Suramérica³ y el PREPOCOL en Colombia que hacen referencia a estadísticas de prevalencia de la EPOC de origen común.⁴ En el año 2010 la Organización Internacional del Trabajo (OIT), en su última revisión de las enfermedades profesionales, al emitir la recomendación 194, ratificó algunas actividades económicas y oficios como factores de riesgo relacionados con esta enfermedad, como lo son la inhalación de polvo de canteras de piedra, polvo de locales para animales, polvo de madera, polvo de textiles, polvo de papel, polvo de carbón, polvo de cereales y polvo resultante de los trabajos agrícolas.⁵ En Colombia se realizó el estudio PREPOCOL orientada a la EPOC en general, realizado en 5 ciudades (Bogotá, Medellín, Cali, Barranquilla, Bucaramanga), desarrollado en el año 2005 y que arrojó una prevalencia de 8,9% en los mayores de 40 años, de los cuales el 30,2% no estaba relacionado con el consumo de tabaco, lo cual abre la puerta a otras posibles causales de dicha patología.⁴ El gobierno colombiano desde el año 2009, en el listado de enfermedades profesionales, reconocía la relación de enfermedades respiratorias y trabajo, lo cual fue ratificado y ampliado con el decreto 1477 del 2014, que lo derogó, donde se estableció una nueva tabla de enfermedades laborales, planteando otros tóxicos como causantes dicha patología.⁶

En términos generales, la EPOC se define como un grupo de enfermedades que tienen como sustrato común una alteración obstructiva de la ventilación pulmonar, no reversible completamente, generada a través de varios mecanismos como la predisposición genética, la exposición a tóxicos respiratorios, la respuesta inmunológica y el consecuente proceso inflamatorio, las reacciones cicatriciales y la destrucción del parénquima como en las bulas enfisematosas. Ejemplo de ello es la beriliosis, de la industria electrónica,⁷ cuyo elemento común es la inflamación de las vías respiratorias y del parénquima pulmonar. Los síntomas más frecuentes son la disnea, la expectoración y la tos crónica,⁸ (ver Tabla 1)

1 MD, Universidad del Valle, Cali (Colombia). Estudiante MSc Salud Ocupacional, Universidad Libre-Seccional Cali (Colombia). E-mail: carloose_castro@hotmail.com

2 MD, Universidad del Valle, Cali (Colombia). Estudiante MSc Salud Ocupacional, Universidad Libre-Seccional Cali (Colombia).

y su diagnóstico es hecho a través de una prueba sencilla como es la espirometría, la que permite evaluar la funcionalidad pulmonar.¹

TABLA 1
Prevalencia de síntomas

Estudio	Síntomas
Shaikh S. 2012	Flema 21,2%-tos 22,4%-disnea 13,8%
Muiño A. (PLATINO) 2007	disnea 42,7%- sibilancias 24,6%
Kongerud J. 2014	Resuello 18%
Halldin CN. 2015	Síntomas relacionados con la EPOC 41,5%

Si bien, la EPOC es un síndrome que acoge muchas patologías respiratorias que restringen la ventilación y que su principal etiología es el tabaquismo pasivo o activo, también es de gran relevancia la exposición laboral (ver tabla 2),^{9,10} en especial a sustancias de menos de 5 micras, que por su tamaño son capaces de acceder al sistema bronquio-alveolar y por lo tanto, generan en los trabajadores expuestos de forma persistente y prolongada, enfermedades respiratorias graves como la EPOC ocupacional, en la que da una evolución irreversible y de graves consecuencias para la calidad de vida de los trabajadores y que puede terminar en un compromiso multisistémico.^{11,12}

TABLA 2
Prevalencia de tabaquismo

Estudio	Prevalencia
Muiño A. (PLATINO) 2007	Exfumador 29%, fumador actual 28%
Caballero A. (PREPOCOL) 2008	Exfumador 30,2%, fumador 18,3%, no fumador 5%
Ancochea J. 2009	Exfumador 12,8%, fumador 15%
Muiño A. (PLATINO) 2007	Exfumador 29%, fumador 28%

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión de literatura internacional sobre EPOC ocupacional. Este estudio fue desarrollado a partir de la consulta bibliográfica de documentos contenidos en bases de datos e instituciones reconocidas a nivel internacional como la OMS, OIT, NIOSH, GOLD, Scielo, Elsevier, Archivos de bronconeumología, Revista Médica del Uruguay, *Chest*, *Occupational and Environmental Medicine*, *Allergy*, *The European Respiratory Journal*, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *BMC Public Health*, *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, *The MAK Collection for Occupational Health and Safety*, *Lancet*, Atención Primaria, Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública, *Indian Journal of Medical Research*, *The Annals of Occupational Hygiene*, *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, Anales del Sistema Sanitario de Navarra, *American Thoracic Society*, *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, *Thorax*, *Journal of Thoracic Disease*, *Respiratory Medicine*, igualmente se consultaron normas a nivel nacional. Los datos extractados de las diferentes fuentes de información fueron analizados y seleccionados de acuerdo a su relevancia. Posteriormente, organizados de

acuerdo a su cronología y/o al tema desarrollado en una determinada sección de la revisión. El proceso de síntesis documental se realizó a partir del análisis de los datos, siguiendo la directriz del objeto de la revisión, como es realizar una aproximación al estado del arte de la EPOC y su desarrollo investigativo. Seguidamente, las conclusiones resultaron de un proceso analítico y crítico de la información extractada y sintetizada de las fuentes. Finalmente, se realizan recomendaciones y una relación bibliográfica. Se tuvo como criterios de inclusión artículos de bases de datos reconocidas y preferiblemente publicados en los últimos 5 años, salvo artículos trascendentes o que correspondieran a normas legales nacionales o internacionales. Los criterios de exclusión que fuesen artículos que no hiciesen referencia a la enfermedad respiratoria ocupacional. Las palabras clave fueron EPOC, exposición laboral, tóxicos respiratorios, enfermedades respiratorias laborales. En la presente revisión se estudiaron 150 documentos, de los cuales una vez aplicados los criterios de inclusión y de exclusión, se seleccionaron 56 artículos que fueron analizados.

Consideraciones Éticas: Se revisó la literatura y referenciaron los respectivos autores. Además, se tiene el aval del comité de ética de la Universidad Libre seccional Cali sobre una investigación que da origen a este artículo. Los autores declaramos no tener conflictos de interés al momento de realizar el escrito.

RESULTADOS

De los 56 artículos analizados, algunos artículos fueron de corte longitudinal (cohorte) aunque en su mayoría fueron estudios de corte transversal retrospectivo. Entre los estudios se pudo evidenciar la tendencia a realizar asociaciones entre los diferentes tóxicos, tanto ambientales como laborales, con las enfermedades respiratorias en general, además que tenían en cuenta diversos factores individuales, como cultura, género, genética, hábito tabáquico, nivel educativo etc., como elementos que influyen en la aparición de la EPOC de origen tanto común como ocupacional. En el estudio IBERPROC realizado en siete áreas geográficas de España, evidenció una prevalencia de la EPOC del 14,3% para los hombres, 3,9% para las mujeres (población entre 40 y 69 años), 15% en los fumadores y 12,8% en los exfumadores, así mismo el PLATINO (estudio latinoamericano poblacional sobre el EPOC 2001) evidencio que en algunas ciudades hasta el 31, 3% de personas con la enfermedad solo habían cursado 2 años de enseñanza educativa; el 32,1% eran mayores de 60 años y 41% presentaban otras comorbilidades, como alteraciones cardiacas (lo que consideraron como factor pronóstico independiente), en ese mismo orden el estudio PREPOCOL (prevalencia del EPOC en Colombia), mostró que un 39% de los individuos usaron madera para cocinar por periodos de al menos 10 años, 8,9% presentaron enfermedades respiratorias en la

infancia, 7,9% tienen antecedentes de EPOC en la familia, el 14,2% tuvieron exposición laboral a gases y humos, con 11% al polvo por un tiempo mayor de 10 años, y antecedentes de TBC en el 25,8% (ver tabla 3).

Estudio	Prevalencia
Soriano J.B. (IBERPROC) 1997	9,1%
CDC. EE.UU. 2011	6,3%
Muiño A. (PLATINO) 2007	11,3%
Caballero A. (PREPOCOL) 2008	8,9%

IBERPROC: Estudio epidemiológico de prevalencia de la EPOC en España. CDC: Center for Disease Control and Prevention. PLATINO: Estudio poblacional para medir la prevalencia de la EPOC en 5 ciudades latinoamericanas. PREPOCOL: Estudio de la prevalencia de la EPOC en Colombia.

La aceptación de los factores de riesgo ocupacional está soportada por una serie de estudios realizados en diferentes países del mundo, en los cuales se establecen relaciones entre la aparición de la EPOC y la exposición a ciertas sustancias,¹³ que incluyen vapores, como el producido por la combustión del diesel,^{14,15} en las actividades de transporte, gases, como ejemplo de ello el generado durante el proceso de extracción de aluminio a partir del material de bauxita en las cubas de aluminio, mediante electrolisis,¹⁶ la exposición recurrente a polvos,¹⁷ muchos de los cuales son de origen orgánico y se encuentran en el ambiente de trabajo,¹⁸ tales como el residuo de la fabricación de ladrillos¹⁹ o del procesamiento de la madera fresca en la industria maderera.²⁰

Sumado a lo anterior, el panorama se vuelve más complejo teniendo en cuenta que la exposición a polvo orgánico origina lesión pulmonar dependiendo de la dosis del mismo,²¹ además que la exposición a humos generados por el trabajo metalúrgico durante el cual se emplea la soldadura²² y de otras actividades económicas que tienen exposición respiratoria como la minería subterránea de la extracción de oro, uranio y por supuesto carbón; produciendo exposición a partículas biopersistentes.²³ Así como, en la extracción de minerales para la fabricación de fertilizantes, actividades en las que se ha demostrado compromiso de la función pulmonar, aunque sea leve, a partir de la disminución de FEV1,²⁴ al igual que en la aplicación de pesticidas en el proceso de producción agrícola.²⁵

En igual sentido, el informe de la NIOSH del año 2010, establece una mortalidad global del 20% (informe mundial 2007) en trabajadores con enfermedades subsidiarias de la EPOC, sin que se haya podido demostrar diferencias en la letalidad del EPOC por una sustancia u otra.²⁶ En el

mismo orden, las exposiciones a las partículas previamente anotadas generan patologías pulmonares crónicas como la silicosis, asociada a la explotación de diversos minerales como la ágata,²⁷ lo que lleva a la pérdida de los principales parámetros de función pulmonar,²⁸ la asbestosis y la bisinosis, las cuales pertenecen a sectores económicos donde existe exposición respiratoria a sustancias particuladas.²⁹ Además, existen estudios sobre la génesis de la EPOC en no fumadores, donde se evidencia la relación de la aparición de la EPOC en personas expuestas a factores ocupacionales, sin el factor de confusión generado por el tabaco.³⁰

Así mismo, hay investigaciones orientadas a la búsqueda de la relación entre la EPOC y los factores de riesgo respiratorio laboral,^{9,10} como un meta-análisis, donde se resalta la actividad minera y la construcción como posibles elementos asociados a esta enfermedad respiratoria.^{23,26,27,31,32} También, otros artículos orientan hacia la relación existente entre las actividades agrícolas en general y la EPOC, con énfasis en el uso de biomasa como combustible para la actividad agrícola, identificando los cambios generados a nivel pulmonar, como alteraciones de la función mucociliar y un estado inflamatorio crónico que explicaría el proceso fisiopatológico en esta circunstancia.^{30,33,34}

Igualmente, otra actividad económica relacionada con la EPOC, es la inhalación de los elementos particulados provenientes del cáñamo, la pita, el algodón, el yute y el lino, en la industria textilera, relacionada no solo con la fabricación de telas sino con actividades como el reciclaje de materias primas como el algodón,³⁵ lo cual puede generar también un proceso fisiopatológico pulmonar crónico distinto al asma, conocido como bisinosis, y el que ha sido demostrado en este tipo de labores, cuya prevalencia se ha controlado parcialmente en países desarrollados, con una tendencia a la estabilización, de acuerdo a los últimos estudios longitudinales,³⁶ pero se presenta más en países en vías de desarrollo, hasta de un 50%.³⁷ De ahí que muchos países hayan realizado estudios que soportan la causalidad laboral de diferentes tóxicos con la EPOC, para incluirlos en su lista de enfermedades de origen laboral.³⁸

De otra parte, resulta importante tener en cuenta los costos en la atención de los pacientes con EPOC, que se reflejan principalmente en el manejo de sus exacerbaciones, las que básicamente se generan en un medio intrahospitalario y que como se plantea en el artículo sobre costes sanitarios de EPOC de Escarrabill en 2003, pueden llegar a tener valores como del 68% del costo total de la gestión de toda la enfermedad. Este estudio sugiere que la severidad de la enfermedad juega un papel preponderante en los costos que trae consigo su atención, evidenciando que hasta un 12% de los pacientes más severos pueden demandar un 57% de las hospitalizaciones y un 60% de las visitas a urgencias.

También, se plantea que la estancia en cama de estos pacientes resulta ser el elemento más significativo, ocupando hasta un 70% del costo de la atención. El estudio plantea que hay gran variabilidad en las conductas de la atención en los centros médicos asistenciales. Por otra parte, se resalta como aspecto importante, que el éxito de las estrategias terapéuticas, aunadas al desarrollo tecnológico, generará mayor sobrevida de los enfermos y con ello un incremento del uso de los recursos en la atención de los mismos.³⁹

Se plantea que las neumoconiosis inducidas por el polvo mineral disminuyen en frecuencia, por el mayor control realizado en ese sector, siendo así, las enfermedades obstructivas de las vías aéreas se han convertido entonces en la categoría más relevante de la patología respiratoria ocupacional. A diferencia de las neumoconiosis, la relación con el trabajo para el asma y la EPOC es difícil, por dos razones: 1) son enfermedades multifactoriales, fuertemente asociadas con la exposición no ocupacional, 2) las relaciones dosis-respuesta y temporales ocupacionales para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias son complejas. De otro lado, como el asma y la EPOC son enfermedades comunes en la población general, se plantea que incluso un pequeño aumento en el porcentaje de prevalencia debido a la exposición ocupacional tendría gran impacto en la salud pública y debería ser evitable; además se establece que no existe como tal una subcategoría ocupacional de la EPOC, por la lenta instauración de la patología y la crónica limitación del flujo aéreo, que además no revierte al suspender la exposición; por lo tanto la estrategia usada para identificar los caso de EPOC ocupacional es la observación del aumento excesivo de los casos de EPOC en el grupo de trabajadores expuestos. Así mismo, dicho estudio estimó que el 15% del asma y de la EPOC corresponden a una relación ocupacional, lo que genera un costo, solo en Estados Unidos, de 7 billones de dólares.⁴⁰

La exposición laboral es un factor de riesgo de EPOC, que se ha manifestado en numerosos estudios, a pesar de ello, no se encuentra que dentro de la práctica clínica, se haga de manera frecuente el diagnóstico de EPOC de origen ocupacional, por la probable dificultad para establecer una relación temporal de causalidad con la exposición, a diferencia de lo que ocurre con el asma ocupacional. De esta manera, los estudios sobre la ocupación y el origen de la EPOC se basan en evidenciar una prevalencia elevada entre los trabajadores expuestos a determinadas sustancias, estimando que la proporción de pacientes con una EPOC atribuible a la exposición laboral es de, aproximadamente un 19 % sobre el total y de un 31 % en individuos no fumadores. Sin embargo, el verdadero riesgo atribuible a una exposición laboral permanece sin conocerse, especialmente en los países en desarrollo.⁴¹ Adicionalmente, un estudio canadiense mostró cómo la edad y el sexo tienen importancia en la

determinación de la prevalencia de la EPOC, lo cual suma una mayor complejidad al asunto en cuestión.⁴²

Adicionalmente, un artículo de revisión sistemática escandinavo, de 108 artículos, sobre el EPOC ocupacional concluyó sobre una fuerte y consistente evidencia que apoya la existencia de asociación causal entre múltiples categorías de exposición ocupacional y la EPOC, tanto dentro como a través de la industria.⁴³ Así mismo, un estudio sobre los riesgos de exposición ocupacional en individuos con deficiencia de alfa 1 antitripsina, concluyó que sus resultados sugerían que la exposición respiratoria ocupacional se relacionaba independientemente con los síntomas respiratorios y con la limitación del flujo de aire en individuos con deficiencia severa de alfa 1 antitripsina, independientemente de otros factores de riesgo establecidos. Además, concluyó que las exposiciones ocupacionales inhalatorias y el uso del tabaco son causas potencialmente prevenibles de declinación de la función pulmonar y de síntomas respiratorios crónicos.⁴⁴ También, otras publicaciones han evidenciado que ciertas labores generan EPOC, como la exposición al polvo de cuarzo y que cuando se realiza el control del tabaquismo asociado, se minimizan los efectos de la exposición,⁴⁵ situación similar sucedió en mineros del oro.⁴⁶

Además de lo anterior, se evidenció en otras investigaciones que existen fluctuaciones en la presentación de la enfermedad, al comparar lapsos de tiempo diferentes en una misma región, como en un estudio de 2015 en Estados Unidos por Halldin,⁴⁷ en los cuales observaron mejoría de los parámetros obstructivos al flujo aéreo, tal vez relacionado con intervenciones preventivas de salud pública.

Un estudio suizo sobre exposición ocupacional a polvos, gases y humos y la incidencia de la EPOC, mostró que la exposición ocupacional a largo plazo, a dichos factores de riesgo, además de a polvos biológicos y minerales en altos niveles, estuvieron asociados al aumento de la incidencia de la EPOC moderado en la población de trabajadores suizos estudiados, concluyendo que sus resultados apoyan la existencia de una relación causal entre la exposición ocupacional a los factores estudiados y el desarrollo de la EPOC.¹³ En este sentido, una publicación de marzo de 2015 planteó, como una causalidad establecida, la existente entre la EPOC y la exposición ocupacional a los factores de riesgo pulmonar, planteando que la complejidad del diagnóstico radica en múltiples variables como la susceptibilidad individual, repetidas exposiciones ambientales nocivas, alteraciones en los mecanismos de defensa y reparación, asociado a la patogénesis intrincada, a la progresión y expresión variable de la enfermedad.⁴⁸

De otro lado, en una disertación doctoral reciente, que estudió la asociación del óxido nítrico (ON) exhalado, con la EPOC, su gravedad y si la ocupación modificaba la asociación entre el ON y la EPOC, el autor concluyó

inicialmente que encontró diferencias grandes entre la prevalencia de EPOC según la fuente del reporte, sea por diagnóstico médico por autoreporte o por espirometría pre-broncodilatador, con el 7,2% y 11,4% respectivamente. También, planteó que no encontró asociación estadísticamente significativa entre los niveles de ON exhalado, la EPOC y la severidad del EPOC y que el estatus ocupacional no parece modificar la asociación entre el ON exhalado y la EPOC, resaltando la importancia del uso de técnicas objetivas como la espirometría en el diagnóstico de la EPOC para diagnóstico y tratamiento tempranos. De igual manera, concluyó que el tratamiento temprano retrasa la progresión de la enfermedad, con menos comorbilidades y complicaciones.⁴⁹

DISCUSIÓN

De acuerdo al análisis de los documentos evaluados, se encontró relación entre ciertas actividades económicas con la EPOC, como en la minería del carbón, origen de neumoconiosis pulmonar; el trabajo en canteras de piedra, donde se pulveriza la roca o en trabajos afines como cepillado o pulido de materiales de sílice, generadores de silicosis; las labores agrícolas donde se utiliza la biomasa como combustible; la industria textilera, donde se producen microfibras capaces de acceder al sistema bronquio-alveolar, produciendo una lesión pulmonar conocida como bisinosis, (ver tabla 4).⁵ Lo anterior, inmerso en un entorno socio-económico y laboral de gran incertidumbre respecto a los reportes, dado que existe un marcado subregistro como se evidencia a nivel internacional.⁵⁰

Estudio	Prevalencia
Muiño A. (PLATINO) 2007	Carbón 13,8%-
Caballero A. (PREPOCOL) 2008	Polvo ocupacional 11%
Würtz ET. 2014	VDGF 46%
López M. 2014	Biomasa 80%
De la Rosa F. 2005	Polvo textil 30-50% (bisinosis)
Mazitova NN. 2012	VGDF 40%
Spankie S. 2012	Polvo de grano Gran Bretaña 20%

VDGF: vapores, polvos, gases o humos.

También, se encuentra consistencia en que la EPOC tiene origen multicausal, que no es fácil establecer el nexo causal del mismo con las exposiciones ocupacionales, pero permite determinar que una serie de elementos pueden dar suficiente peso para orientar hacia la etiología ocupacional de dicha patología, elementos como: 1) El tiempo de exposición a los oficios, sustancias, ocupaciones o sectores económicos reconocidos por la literatura científica internacional como generadores de EPOC, 2) El aumento de los casos de EPOC entre los trabajadores expuestos a esos mismos oficios, sustancias, ocupaciones o sectores económicos, 3) La no exposición, del trabajador con EPOC, a otros factores etiológicos, como el tabaco, durante el tiempo de exposición ocupacional.⁴⁰ Sumado a lo anterior, hay estudios que

muestran la presencia simultánea de factores de riesgo tanto ocupacional como de tabaquismo, concluyendo que las exposiciones ocupacionales fueron fuertemente asociadas al riesgo de desarrollo de EPOC, pero que cuando se asocia al hecho de fumar, se da un especialmente alto riesgo de desarrollar EPOC.^{51,52} Así mismo, un estudio mostró que en quienes ya tenían la patología establecida, la exposición ocupacional generaba síntomas de deterioro físico tales como: aumento de la dificultad respiratoria, caminatas cada vez más cortas, aumento de riesgo de exacerbaciones y en general de una menor calidad de vida, por lo que se recomienda mejorar la calidad de las historias clínicas en el aspecto ocupacional en los pacientes con EPOC, para identificar tempranamente los trabajadores que estén a riesgo de sufrir exposiciones laborales, que puedan influir en un mayor deterioro de su enfermedad.⁵²

De otra parte, el autoreporte sobre las condiciones ambientales a las cuales se ven expuestos los trabajadores también se constituye en una herramienta válida para motivar acciones con fines diagnósticos, de prevención y corrección de dichas circunstancias,⁵³ pues en trabajadores previamente fumadores, la exposición al particulado, durante su actividad laboral, puede explicar la presencia de la EPOC.⁵⁴ Lo anterior, lleva a reflexionar sobre la necesidad de tener en cuenta otros ambientes potencialmente nocivos que no están plenamente documentados, pero que pueden permitir la detección de situaciones de riesgo, ejemplo de ello son estudios como los realizados sobre la exposición a polvo de cuarzo durante la tarea de siembra en la actividad agrícola en Sudáfrica, donde no se demuestra claramente una enfermedad respiratoria asociada, pero se demuestra que se superaron los niveles permisibles de cuarzo respirable,⁵⁵ y otro estudio en Mozambique, donde se realizaron muestreos de cuarzo respirable en cuatro operadores de tractores agrícolas donde también se evidenció sobreexposición a este elemento tóxico.⁵⁶ Más aun, este tipo de investigaciones han generado cambios, como en Gran Bretaña, donde se detectaron exposiciones a polvo orgánico de grano durante diferentes procedimientos de agricultura y su detección ha permitido tomar medidas correctivas.⁵⁷

De igual manera, la evaluación de los ambientes de trabajo debe ser individualizada, como en el caso de los componentes microbianos en algunos polvos de origen orgánico, como lo evidencia un estudio noruego, donde estos pueden jugar un papel preponderante en la aparición del EPOC en los trabajadores expuestos.⁵⁸

CONCLUSIONES

La EPOC se constituye en un problema directamente relacionado con la industrialización y sus consecuencias tienen alcances nacionales e internacionales, de donde se puede plantear que las instituciones con poder político y

administrativo, así como los industriales, deben apropiarse y responsabilizarse de gestionar las intervenciones necesarias para disminuir la exposición laboral de los trabajadores a los factores de riesgo pulmonar ocupacional.

En la legislación colombiana, el Decreto 1477 de 2014 actualizó la tabla de enfermedades pulmonares de origen ocupacional, en la cual se evidencia la presentación de los siete factores de riesgo referenciados por la OIT y otros factores adicionales, por lo cual ya existe un consenso a nivel nacional, equilibrado con la normatividad internacional a este respecto, sin embargo se reconocían algunas patologías respiratorias como de origen ocupacional desde el año 2009^{59,6}.

La espirometría es una prueba clave, objetiva, para el diagnóstico temprano de la EPOC ocupacional, también resulta ser un elemento importante para detectar tempranamente los trabajadores con algún tipo de compromiso pulmonar restrictivo, y permite tomar acciones correctivas oportunas antes que se alcancen etapas irreversibles.⁶⁰

Los ambientes laborales donde se generan elementos microparticulados, pueden ser susceptibles de provocar la EPOC ocupacional en los trabajadores,^{6,5} cuando su exposición es persistente y prolongada.⁴⁸ De allí, la importancia de realizar una adecuada vigilancia epidemiológica para detectar posibles asociaciones entre la aparición de dicha patología y la exposición a nuevas sustancias. También, existen factores subsidiarios para la ocurrencia de la EPOC ocupacional y ellos básicamente se han asociado, según algunos estudios, con el nivel de ingresos de los trabajadores, bajos niveles educativos y a fuertes arraigos culturales entre otros elementos.⁶¹ Por otro lado, La EPOC ocupacional es una patología que tiene una transcendencia multiorgánica en los seres humanos, dado que genera una sucesión de trastornos a diferentes niveles, lo que aumenta el deterioro de la salud de los trabajadores, su baja calidad de vida con el paso del tiempo y el avance de dicha enfermedad.

Se deben estudiar los diferentes factores ocupacionales en la patogénesis de las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y cuantificar la contribución de los riesgos relacionados con el trabajo, a la carga de estas enfermedades en la población general, tendiente a establecer las estrategias preventivas, destinadas a reducir la morbilidad y mortalidad asociada a estas condiciones. La EPOC ocupacional debe ser tomada en cuenta por los investigadores, la administración pública, los industriales y los médicos tanto generales como especialistas, para realizar una mayor intervención en su génesis y por lo tanto cambiar el panorama de sus repercusiones, debido al alto costo social y económico que ella le genera a la comunidad.⁴⁰

Se evidencia a nivel local que la GATISO publicada en 2007 se enfoca en la neumoniosis del carbón, la silicosis y asbestosis, mostrando la situación epidemiológica de estas enfermedades, generando recomendaciones y directrices para la gestión del riesgo de la exposición a los tóxicos que las causan, pero respecto con la EPOC se centra en dar recomendaciones sobre el tabaco y su relación con ella. Por otro lado, el gobierno a través de la GPC 2014 (Guía de práctica clínica Basada en la evidencia para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la EPOC en población adulta, Min. salud) plantea que debe hacerse la búsqueda activa de la EPOC con espirometría cada año en pacientes expuestos a factores de riesgo ocupacional, que se debe prevenir la exposición a biomasa y fomentar la cesación de la misma en los expuestos; además sugiere parámetros para el diagnóstico de la EPOC y su diagnóstico diferencial, también define el nivel de tabaquismo causal, actual o previo en 400 IB o 20 paquetes año.⁶²

Debe capacitarse al personal médico para reconocer oportunamente, entre los pacientes con EPOC, a la población trabajadora expuesta a los oficios, profesiones, sustancias, sectores económicos, reconocidos como generadores de esta patología, pues es crítico intervenir preventivamente a quienes tienen riesgo o a quienes están en etapas tempranas para el desarrollo de la enfermedad, antes que se instauren las devastadoras consecuencias, que se producen una vez que se ha establecido dicha enfermedad pulmonar.⁴⁰

Agradecimientos: A los doctores Reynaldo Carvajal y Hernando Restrepo por sus observaciones para desarrollar el presente documento, a la Universidad Libre Seccional Cali y al Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses por su apoyo a la formación superior. A la doctora Liliana Parra por su incansable espíritu para alentar a sus pupilos. A nuestras familias por su comprensión y ceder su tiempo y espacio para poder cumplir con nuestros objetivos académicos.

REFERENCIAS

1. OMS, Centro de prensa, Nota descriptiva 315, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enero 2015. (Internet), Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/es/>.
2. Ancochea J, Badiola C, Duran-Tauleria E, Garcia Rio F, Miravittles M, Muñoz L, et al. The EPI-SCAN survey to assess the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Spanish 40-to-80-year-olds: protocol summary]. *Archivos de bronconeumología* 2009 01;45(1):41-47.
3. Muiño A, López M, Menezes A. Prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y sus principales factores de riesgo: proyecto platino en Montevideo, *Revista Médica del Uruguay*, Montevideo, 2005, 21, 1, ISSN 0303-3295.
4. Caballero A, Torres C, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P, et al. Prevalence of COPD in five Colombian Cities Situated at low, Medium, and High Altitude (PREPOCOL Study), *Chest* 2008;133:343-349.
5. OIT, Programa de Seguridad y Salud en el Trabajo y Medio Ambiente (SafeWork) Oficina Internacional del Trabajo, Recomendación 194, Lista de enfermedades profesionales de la OIT (revisada en 2010). http://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/@ed_protect/@protrav/@safework/documents/publication/wcms_125164.pdf.
6. Decreto 1477 de 2014. Presidencia de la república de Colombia, anexo técnico, (Agosto 05 de 2014).
7. Cherry N, Beach J, Burstyn I, Parboosingh J, Schouchen J, Senthilselvan A, et al. Genetic susceptibility to beryllium: a case-referent study of men and women of working age with sarcoidosis or other chronic lung

- disease. *Occup Environ Med*. 2015 Jan; 72(1):21-7. doi: 10.1136/oemed-2014-102359. Epub 2014 Oct 10.
8. Moscato G, Pala G, Cullinan P, Folletti I, Gerth van Wijk R, Pignatti P, et al. EAAACI Position Paper on assessment of cough in the workplace. *Allergy*. 2014 Mar;69(3):292-304. doi: 10.1111/all.12352. Epub 2014 Jan 15.
 9. Zeng G, Sun B, Zhong N. Non-smoking-related chronic obstructive pulmonary disease: a neglected entity? *Respirology*. 2012 Aug;17(6):908-12. doi: 10.1111/j.14401843.2012.02152.x.
 10. Bridevaux P, Probst-Hensch N, Schindler C, Curjuric I, Felber Dietrich D, Braendli O, et al. Prevalence of airflow obstruction in smokers and never-smokers in Switzerland. *The European respiratory journal* 2010 12;36(6):1259-1269.
 11. Jiang Y, Shao F. A stone miner with both silicosis and constrictive pericarditis: case report and review of the literature. *BMC Pulm Med*. 2013 Dec 6;13:71. doi: 10.1186/1471-2466-13-71.
 12. Villar F, Díez J. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia cardíaca. *Archivos de Bronconeumología*, agosto 2009; 45. Disponible en: <http://www.archbronconeumol.org/es/enfermedad-pulmonar-obstructiva-cronica-e/articulo/13140>.
 13. Mehta A, Miedinger D, Keidel D, Bettschart R, Bircher A, Bridevaux PO, 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. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2012;185 (12): pp. 1292-1300. doi: 10.1164/rccm.201110-1917OC. Epub 2012 Apr 6.
 14. Cullinan P. Occupation and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Br Med Bull*. 2012;104:143-61.
 15. Hart J, Eisen E, Laden F. Occupational diesel exhaust exposure as a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2012 Mar;18(2):151-4. doi: 10.1097/MCP.0b013e32834f0eaa.
 16. Kongerud J, Søyseth V. Respiratory disorders in aluminum smelter workers. *J Occup Environ Med*. 2014 May;56(5 Suppl):S60-70. doi: 10.1097/JOM.0000000000000105.
 17. Ji R, Yu S, Sang-Yoon L, Chae-Kwan L, Jeong-Ho K, Jong-Tae L, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Vapors, Gases, Dusts, or Fumes (VGDF): A Meta-analysis Posted online on September 25, 2014. (doi:10.3109/15412555.2014.949000)
 18. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011 04;139(4):752-763.
 19. Shaikh S, Nafees A, Khetpal V, Jamali A, Arain A, Yousuf A. Respiratory symptoms and illnesses among brick kiln workers: a cross sectional study from rural districts of Pakistan. *BMC Public Health*. 2012 Nov 20;12:999. doi: 10.1186/1471-2458-12-999.
 20. Jacobsen G, Schaumburg I, Sigsgaard T, Schlünssen V. Non-malignant respiratory diseases and occupational exposure to wood dust. Part I. Fresh wood and mixed wood industry. *Ann Agric Environ Med* 2010, 17, 15-28.
 21. Würtz ET, Schlünssen V, Malling TH, Hansen JG, Omland O. Occupational Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Danish Population-Based Study. *COPD*. 2014 Nov 21. [Epub ahead of print].
 22. Casjens S, Henry J, Lehnert M, Weiss T, Kendzia B, Lotz A, et al, 0146 Exposure to respirable welding fume and iron status in German welders. *Occup Environ Med*. 2014 Jun;71 Suppl 1:A78. doi: 10.1136/oemed-2014-102362.243.
 23. Brüske I, Thiering E, Heinrich J, Huster K, Nowak D. Biopersistent Granular Dust and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2013 11;8(11).
 24. Nitrogen monoxide [MAK Value Documentation, 2010]. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. [Internet]. 2014 [citado el 26 de abril de 2015]; 1-37. DOI: 10.1002/3527600418.mb1010243e4914. Disponible en: <http://onlineibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb1010243e4914/full>
 25. de Jong K, Boezen HM, Kromhout H, Vermeulen R, Postma DS, Vonk JM, et al. Pesticides and other occupational exposures are associated with airway obstruction: the LifeLines cohort study. *Occup Environ Med* 2014 02;71(2):88-96. doi: 10.1136/oemed-2013-101639. s.n., Epub 2013 Oct 10.
 26. Kreuzer M, Sogl M, Brüske I, Möhner M, Nowak D, Schnelzer M, et al. Silica dust, radon and death from non-malignant respiratory diseases in German uranium miners. *Occup Environ Med* doi:10.1136/oemed-2013-101582.
 27. Bhagwan D. Lactate dehydrogenase as a biomarker for silica exposure-induced toxicity in agate workers. *Occup Environ Med* 2014;71:8 578-582 Published Online First: 29 May 2014 doi:10.1136/oemed-2014-102190.
 28. Ehrlich RI, Myers JE, Te Water Naude JM, Thompson ML, Churchyard GJ. Lung function loss in relation to silica dust exposure in South African gold miners. *Occup Environ Med* 2011 02;68(2):96-101. doi: 10.1136/oem.2009.048827. Epub 2010 Sep 30.
 29. Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional (NIOSH). Enfermedades respiratorias asociadas al trabajo. Atlanta, USA; 144.(internet). www.cdc.gov/spanish/niosh/docs/2010-144_sp/.
 30. Salvi S, Barnes P. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374: 733-43.
 31. Delclòs J, Alarcón M, Casanovas A, Serra C, Fernández R, Peray J, et al. Identificación de los riesgos laborales asociados a enfermedad sospechosa de posible origen laboral atendida en el Sistema Nacional de Salud. *Atención Primaria*. Octubre 2012; 44. (Internet). Disponible en: www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656711005130.
 32. Dahmann D, Morfeld P, Monz C, Noll B, Gast F. Exposure assessment for nitrogen oxides and carbon monoxide in German hard coal mining. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. November 2009, Volume 82, Issue 10, pp 1267-1279.
 33. López M, Mongilardi N, Checkley W. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica por exposición al humo de biomasa. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. ene./dic. 2014;31. (Internet). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1726-46342014000100014&script=sci_arttext&lng=en.
 34. Mahesh P, Jayaraj B, Prabhakar A, Chaya S, Vijaysimha R. Identification of a threshold for biomass exposure index for chronic bronchitis in rural women of Mysore district, Karnataka, India. *Indian J Med Res*. 2013 Jan; 137(1): 87-94.PMCID: PMC3657904.
 35. Paudyal P, Semple S, Niven R, Tavernier G, Ayres JG. Exposure to dust and endotoxin in textile processing workers. *Ann Occup Hyg*. 2011 May;55(4):403-9. doi: 10.1093/annhyg/meq084. Epub 2010 Dec 20.
 36. de la Hoz R. Occupational lower airway disease in relation to World Trade Center inhalation exposure. *Current opinion in allergy and clinical immunology* 2011 04;11(2):97-102. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283449063.
 37. De la Rosa F, Fernández B. Otras enfermedades obstructivas: bisinosis, bronquitis crónica y EPOC de origen laboral y bronquitis eosinofílica. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2005; 28. (Internet). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/S1137-66272005000200010>.
 38. Mazitova NN, Saveliev AA, Berheeva ZM, Amirov NK. COPD AND OCCUPATION: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY OF INDUSTRIAL WORKERS. *Arh Hig Rada Toksikol* 2012;63(3):345-56. doi: 10.2478/10004-1254-63-2012-2178.
 39. Escarrabill J. Costes sanitarios de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). *Archivos de Bronconeumología*, octubre 2003; 39, (Internet). <http://www.archbronconeumol.org/es/costes-sanitarios-enfermedad-pulmonar-obstructiva/articulo/13052128/>.
 40. Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational Contribution to the Burden of Airway Disease, *American Thoracic Society Documents*. Disponible en: <http://www.thoracic.org/statements/resources/eold/burden1-11.pdf>.
 41. Calle M, Rodríguez J, Álvarez-Sala Walther J. *Arch Bronconeumol*. 2010;46 (Supl 4):16-21.
 42. Tan W, Bourbeau J, Fitzgerald J, Cowie R, Chapman K, Hernandez P, et al. Can age and sex explain the variation in COPD rates across large urban cities? A population study in Canada. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2011; 15: 1691-8.
 43. Omland Ø, Würtz ET, Aasen TB, Blanc P, Brisman J, Miller MR et al. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a systematic literature review. *Scand J Work Environ Health* 2014;40(1):19-35 doi:10.5271/sjweh.3400.
 44. Mayer A, Stoller J, Bucher Bartelson B, Ruttenber A, Sandhaus R, Newman L. Occupational Exposure Risks in Individuals with P1*Z α1-Antitrypsin Deficiency. *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine* Vol. 162, No. 2 (2000), pp. 553-558: doi: 10.1164/ajrccm.162.2.9907117.
 45. Hochgatterer K, Moshhammer H, Haluza D. Dust is in the air: effects of occupational exposure to mineral dust on lung function in a 9-year study. *lung*. 2013 jun;191(3):257-63. doi: 10.1007/s00408-013-9463-7. Epub 2013 Apr9.

46. Hnizdo E. Loss of lung function associated with exposure to silica dust and with smoking and its relation to disability and mortality in South African gold miners. *Br J Ind Med* 1992 07;49(7):472-479.
47. Halldin CN, Doney BC, Hnizdo E. Changes in prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the US population and associated risk factors. *Chronic Respiratory Disease* 2015 02;12(1):47-60.
48. Martinez C, Delclos G. Occupational Exposures and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Causality Established, Time to Focus on Effect and Phenotypes. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2015 Mar 01;191(5):499-501.
49. Mitchell C. The Association Between Exhaled Nitric Oxide in Exhaled Breath Condensate and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Ann Arbor: Walden University; 2015.
50. Langsetmo L, Platt RW, Ernst P, Bourbeau J. Underreporting exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a longitudinal cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177:396-401.
51. Blanc P, Iribarren C, Trupin L, Earnest G, Katz P, Balmes J, et al. Occupational exposures and the risk of COPD: dusty trades revisited. *Thorax*. 2009 Jan; 64(1):6-12. doi: 10.1136/thx.2008.099390. Epub 2008 Aug 4.
52. Paulin LM, Diette GB, Blanc PD, Putcha N, Eisner MD, Kanner RE, et al. Occupational Exposures Are Associated with Worse Morbidity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2015 Mar 01;191(5):557-565.
53. Doney B, Hnizdo E, Graziani M, Kullman G, Burchfiel C, Baron S, et al. Occupational risk factors for COPD phenotypes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) Lung Study. *COPD*. 2014 Aug;11(4):368-80. doi: 10.3109/15412555.2013.813448, Epub 2014 Feb 25.
54. Cho Y, Lee J, Choi M, Choi W, Myong JP, Kim HR, et al. Work-related COPD after years of occupational exposure. *Ann Occup Environ Med*. 2015 Feb 19;27:6. doi: 10.1186/s40557-015-0056-1. eCollection 2015.
55. Swanepoel AJ, Rees D, Renton K, Swanepoel C, Kromhout H, Gardiner K. Quartz exposure in agriculture: literature review and South African survey. *Ann Occup Hyg*. 2010 Apr;54(3):281-92. doi: 10.1093/annhyg/meq003. Epub 2010 Feb 19.
56. Franque Miremba JC, Swanepoel AJ, Rees D. Respirable quartz exposure on two medium-sized farms in southern Mozambique. *International Journal of Occupational and Environmental Health* 2013 06;19(2):113-8. doi: 10.1179/2049396713Y.0000000023.
57. Spankie S, Cherrie JW. Exposure to grain dust in Great Britain. *Ann Occup Hyg*. 2012 Jan;56(1):25-36. doi: 10.1093/annhyg/mer084. Epub 2011 Oct 5.
58. Halstensen AS, Heldal KK, Wouters IM, Skogstad M, Ellingsen DG, Eduard W. Exposure to grain dust and microbial components in the Norwegian grain and compound feed industry. *Ann Occup Hyg*. 2013 Nov;57(9):1105-14. doi: 10.1093/annhyg/met036 : s.n., Epub 2013 Jun 28.
59. Decreto 2566 de 2009. Presidencia de la república de Colombia, artículo 1, (Julio 07 de 2009).
60. Johns, D. P., Walters, J. A. E., & Walters, E. H. (2014). Diagnosis and early detection of COPD using spirometry. *Journal of Thoracic Disease*, 6(11), 1557–1569. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2014.08.18.
61. Kanervisto M, Vasankari T, Laitinen T, Heliövaara M, Jousilahti P, Saarelainen S. Low socioeconomic status is associated with chronic obstructive airway diseases. *Respiratory Medicine*. 2011 Aug; 105(8):1140–1146 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2011.03.008>.
62. Guía de práctica clínica, basada en la evidencia para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en población adulta – 2014, Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia –. Colciencias, Guía No. 28 ISBN: 978-958-8361-XXXX. (Abril de 2014).

