

# Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): no siempre relacionada con tabaquismo

## *Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Not Always Related to Smoking*

Rey, Darío R.<sup>1</sup>

Recibido: 12/02/2023

Aceptado: 31/08/2023

### Correspondencia

Darío R. Rey

darioraul.rey@gmail.com

### RESUMEN

Existen un número importante de riesgos no relacionados al tabaco pasible de provocar la EPOC, por lo que la carga de la EPOC no tabáquica es mucho mayor de lo pensado. En los países del tercer mundo, existen importantes agentes de peligro no relacionados al tabaco pasibles de provocar la EPOC.

No está aclarada la patogenia de la EPOC y su relación con la exposición laboral a polvos, gases y humos. Son necesarias más investigaciones experimentales y epidemiológicas de mayor magnitud para confirmar la relación entre estas dos variables.

Aproximadamente el 15 % de la EPOC relacionada con el trabajo está agravada por el tabaquismo y continúan publicándose nuevos agentes que causan EPOC.

Las mujeres presentan una manifestación clínica diferente de la EPOC y son –ante exposiciones semejantes– más propensas a desarrollar la enfermedad que los hombres.

La protección personal de los trabajadores es de importancia, ya que es difícil valorar la naturaleza del polvo, humo o gases, su concentración ambiente y el tiempo de exposición.

**Palabras clave:** EPOC; Biomasa; Tarea

### ABSTRACT

There are a lot of risks unrelated to tobacco that can cause COPD, so the burden of non-smoking COPD is much greater than previously thought. In the Third World countries, there is a significant number of non-tobacco-related risk agents capable of causing COPD.

The pathogenesis of COPD and its relationship with occupational exposure to dust, gases, and fumes is not fully understood. Further experimental and epidemiological research on a larger scale is needed to confirm the relationship between these two variables.

Approximately 15 % of COPD is related to work, and aggravated by smoking. New agents causing COPD continue to be reported and published.

Women exhibit a different clinical manifestation of COPD and, under similar exposures, are more prone to developing the disease compared to men.

Personal protection for workers is of particular importance since it is challenging to assess the nature of dust, smoke, or gases, their ambient concentration, and the duration of the exposure.

**Key words:** COPD; Biomass; Tasks

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una afección resultante de una limitación constante del flujo aéreo, síntomas respiratorios paulatinamente progresivos, que culminan con la destrucción del parénquima pulmonar. Es un cuadro complejo, con diferentes mecanismos y componentes, que contribuyen a la fisiopatología y a la clínica. Luego de las enfermedades vasculares cerebrales y cardiovasculares, constituye el tercer factor de mortalidad. En la Argentina, el estudio EPOC.AR realizado por Chazarreta y cols., entre mayo 2014 y mayo 2016 estimaron que existían aproximadamente 2 300 000 EPOC, entre los cuales figuraban 309 casos laborales –sin especificar la ocupación–, así como un elevado número tanto de diagnósticos equívocos como de casos subestimados.<sup>1-4</sup> Con frecuencia, en los países altamente industrializados, las estadísticas son arduas de realizar y en el mundo en desarrollo en el cual está incluida la Argentina es más dificultosa.

## ASOCIACIÓN EPOC – COVID 19

La mayoría de los pacientes con EPOC son de edad avanzada y tienen comorbilidades frecuentes, lo que hace que –en la actualidad y en pandemia– los diagnosticados con COVID-19 presenten una peor evolución, incluidos mayor letalidad, elevados índices de hospitalización y, por lo tanto, posible admisión en UTI.<sup>5,6</sup>

## EPOC – PREVALENCIA

Se estima que la prevalencia de la EPOC a nivel mundial es de 13,1 %, con disparidades del 11,6 % al 13,9 % entre diferentes regiones del planeta. Estos indicadores son trascendentales para la importancia de la EPOC como problema de salud pública mundial e imprescindibles para identificar medidas efectivas de prevención y tratamiento. Desde los estudios de Oswald y Fletcher, es incuestionable que la prevalencia de la EPOC está estrictamente relacionada con el tabaquismo, reconocido como el principal predisponente evolutivo de la enfermedad, en un 55 %-75 % de los casos.<sup>7-9</sup>

## COSTOS RELACIONADOS CON LOS SISTEMAS DE SALUD

La EPOC conforma una carga importante para el sistema de atención sanitario, pero los costes

precisos son difíciles de estimar. Herse y cols. calcularon para Finlandia, los costes relacionados con la EPOC durante 1996-2006 y –sobre la base de los cambios de conducta tabáquica y la población prevista– estimaron con un modelo matemático los costes para 2007-2030.

Entre 1996-2006, los costes anuales vinculados con la EPOC fueron 100-110 millones de euros, con disminución de los directos e incremento de los indirectos. El modelo predijo un aumento del 60 % (hasta 166 millones de euros por año para 2030), debido a gastos de atención médica por el envejecimiento de la población, lo que aumenta su necesidad de hospitalización. Concluyen informando que, si no cambian las estrategias, existirá un significativo aumento de los costes directos para el 2030.<sup>10</sup>

En términos económicos, la EPOC también es una enfermedad de trascendencia. Según Gibson y cols., los costes sanitarios directos por año de la EPOC ascienden a unos 23 300 millones de euros en la Unión Europea. Las exacerbaciones, que admiten hospitalización, así como las comorbilidades, constituyen gran parte de este coste.<sup>11</sup>

## EPOC Y BIOMASA

Salvi y Barnes publicaron una revisión sobre la evidencia de EPOC relacionada con el combustible de biomasa, exposición laboral a gases y polvos, asma crónica, infecciones respiratorias en la infancia, tuberculosis pulmonar, contaminación del aire ambiental y bajo nivel socioeconómico.

El estudio plantea que existen un número importante de agentes de riesgo no relacionados al tabaco pasibles de provocar la EPOC. Se estima que la carga de la EPOC no tabáquica es mucho mayor de lo que se pensaba: alrededor de 3000 millones de personas están expuestas al humo combustible de biomasa comparadas con 1000 millones de personas fumadoras, lo que sugiere que la exposición al humo de biomasa podría ser el mayor factor de riesgo de EPOC a nivel universal.<sup>12</sup>

El conocimiento de la EPOC inducida por biomasa todavía es algo debatida y poco definida. Meneghini y cols. compararon dos grupos: 16 EPOC no fumadores expuestos a biomasa (t. m. 133 h/año) y 15 EPOC tabaquistas (t. m. 48 paquetes/año), a los que efectuaron espirometría, TC de tórax, prueba de marcha de 6' y esputo inducido.

Los resultados mostraron que las EPOC no fumadores expuestos a biomasa, tenían valores

funcionales análogos al grupo EPOC fumador, pero presentaban más hipoxemia y disnea, menor tensión arterial y menor saturación de O<sub>2</sub>. Los EPOC fumadores mostraron mayor enfisema en la TC, paredes bronquiales de mayor grosor y células linfomononucleares e interleucinas 6 y 8 en el esputo.

Este fenotipo puede estar asociado con una disociación ventilación-perfusión que produce hipoxemia, con daño menos visible del parénquima pulmonar y del compartimiento bronquial evaluado por tomografía. Concluyen diciendo que es necesario profundizar estudios del fenotipo para entender la hipoxemia y sus consecuencias para valorar pronóstico y terapéutica.<sup>13</sup>

La exposición a estos contaminantes puede causar inflamación pulmonar y provocar síntomas respiratorios crónicos. El estudio de Chen y cols. notificó que los que cocinaban 21 veces a la semana tenían un mayor riesgo de bronquitis crónica que quienes lo hacían 9 veces en igual lapso.<sup>14</sup>

En Tailandia la información sobre la cocina doméstica por biomasa y los efectos del humo es exigua. Juntarawijit exploró los factores de riesgo y síntomas respiratorios en los encargados de cocinar en el hogar. Seleccionaron al azar 1134 hogares y recopilaron mediante un cuestionario datos sobre actividades en los 30 días posteriores. La rinitis, tos crónica y disnea fueron los síntomas más comunes, asociados con la cantidad de horas / presencia asando en la cocina y cantidad de platos preparados. Cocinar incluso con combustible limpio puede aumentar cuantitativamente el riesgo de dificultades y síntomas respiratorios.<sup>15</sup>

Por último, Li y cols. investigaron la utilización de “combustibles sólidos” para cocinar y calefaccionar (carbón, madera) en oposición a “combustibles limpios” (gas, electricidad) y el riesgo de presentar EPOC. Controlaron durante 9 años 475 827 adultos (30-79 años) sin EPOC. En este estudio de cohorte prospectivo, notificaron 9835 casos de EPOC asociados al uso de carbón y madera, circunscritos a mujeres y tabaquistas.<sup>16</sup>

## EPOC Y EXPOSICIÓN OCUPACIONAL

Con relación a la EPOC ocupacional, en muchos países y especialmente en los países del tercer mundo, hay importantes agentes de peligro no relacionados al tabaco pasibles de provocar la EPOC. Publicaciones realizadas hace 50 años, ya mencionaban la posibilidad de que factores laborales pudiesen causar la EPOC.

La American Thoracic Society evaluó hacia el 2003 la convicción acumulada respecto al papel de los factores ocupacionales en la patogenia de la EPOC y estableció que alrededor del 15 % de estos se podían atribuir a la exposición laboral.<sup>17,18</sup>

Con posterioridad, varias publicaciones han arribado a similares conclusiones cuando relacionaron la EPOC con la exposición en el trabajo, aunque un amplio estudio nacional realizado en Estados Unidos de 1994 a 1998 estimó la prevalencia de la EPOC y su relación con los empleos en la industria. Investigada una cohorte de 9823 sujetos entre 30 y 75 años, ajustados por edad, tabaquismo, cantidad de paquetes/año, índice de masa corporal y nivel socioeconómico, la EPOC atribuida al trabajo se estimó en un 19,2 %, cifra que se eleva al 31,1 % en los no fumadores.<sup>19-21</sup>

En su publicación, Fishwick y cols. enumeran un largo listado de ocupaciones que pueden inducir EPOC ocupacional, entre los que se destacan: trabajadores expuestos en la construcción, en fundición de carburo de silicio, hornos de coque, ferroviarios, en la industria maderera y que usan pintura o soldaduras.<sup>22</sup>

En Estados Unidos, los ferroviarios han estado expuestos a los gases de escape diésel desde que se introdujeron las locomotoras de ese tipo después de la Segunda Guerra Mundial. Ya para 1959, el 95 % de sus locomotoras eran diésel. Los gases de este hidrocarburo son una mezcla de partículas extrafinas cubiertas de sustancias orgánicas y vapores. Existe información limitada acerca de si la exposición puede provocar o empeorar enfermedades obstructivas pulmonares.

Hart y cols. efectuaron un estudio de casos y causas de muerte de trabajadores ferroviarios entre 1981 y 1982, y hallaron 536 casos de EPOC y 1525 controles cuyo deceso no estaba relacionado con gases diésel. Habiendo ajustado por edad, tabaquismo y raza, los maquinistas e ingenieros con exposición a gases diésel tenían un mayor riesgo de mortalidad por EPOC, que se acrecentaban con los años de trabajo. Finalizan indicando que harían falta más estudios para evaluar si el riesgo se aprecia con los motores de nueva generación (que emiten mucho menos).<sup>23</sup>

### 1. EPOC y coque

El coque se origina mezclando y calentando carbón a 1000 °C-1400 °C en ausencia de oxígeno. Su fabricación es uno de los procesos industriales más con-

taminantes, al destilarse durante el procedimiento alquitranes y aceites ligeros. Solo en China existen 1900 plantas de coque, productoras de 180 millones de toneladas y que emplean 300 000 trabajadores en sus hornos y expuestos a sus emisiones, constituidos por hidrocarburos aromáticos policíclicos y compuestos orgánicos volátiles. La epidemiología reveló que los trabajadores con exposición prolongada tenían un riesgo significativamente mayor de cáncer pulmonar, ya que estas emisiones presentan efectos nocivos para la salud.<sup>24</sup>

Hu y cols. investigaron 712 trabajadores de hornos de coque y 211 controles en China. Midieron concentraciones de fracción soluble en benceno y estimaron de modo cuantitativo la exposición acumulativa individual. Reunieron información sobre tabaquismo, síntomas respiratorios y efectuaron espirometrías.

Los autores encontraron que los niveles de fracción soluble en benceno excedían los permitidos por ley y que los trabajadores de coque tenían mayor riesgo de padecer tos, expectoración crónica y deterioro funcional. En los tabaquistas, el riesgo de EPOC era 58 veces más alto que en los no fumadores y no expuestos al coque.<sup>25</sup>

## 2. EPOC y tareas agrícolas y ganaderas

En la agricultura y ganadería, existe riesgo de morbimortalidad respiratoria. En una publicación de 2007, Lamprecht y cols. informaron los estudios realizados a 1258 adultos con tareas agrícolas y ganaderas. Incluyeron espirometría y cuestionario sobre labores, hábito tabáquico y afecciones previas pulmonares. En los agricultores, el 30,2 %, padecía obstrucción de las vías respiratorias. En esta población, el riesgo de obstrucción irreversible atribuible a la tarea rural fue del 7,7 %, por lo cual consideraron la agricultura como un factor de riesgo.<sup>26</sup>

En 4735 agricultores noruegos, Eduard y cols. midieron exposiciones al polvo, esporas, endotoxinas, bacterias, ácaros,  $\beta$ -D glucanos, antígenos de hongos, polvo orgánico e inorgánico, sílice, amoníaco y sulfuro de hidrógeno, y evaluaron, además, la función pulmonar y síntomas.

La exposición a la mayoría de los agentes vaticinó morbilidad respiratoria, y se asoció en forma importante, el amoníaco, sulfuro de hidrógeno y el polvo inorgánico.

Tenían más probabilidades de tener bronquitis crónica, los ganaderos. Los agricultores con atopía

presentaron un FEV1 significativamente más bajo. En estos últimos, los efectos de la agricultura y las exposiciones específicas fueron esencialmente superiores, además de ser más susceptibles de padecer EPOC.<sup>26</sup>

## 3. EPOC y labores en automotrices

En los automotores, los gases de combustión constituyen una fuente substancial de contaminación y un peligro para la salud. La policía de tránsito está expuesta a ellos y la afectación pulmonar puede ser asintomática. Naik y cols. estudiaron con espirometría 136 policías de circulación que trabajaron más de 6 meses en el valle de Cachemira (India), así como 140 controles no expuestos de igual edad y sexo. Entre los 136 policías, el 11,2 % tenían una prueba de función pulmonar anormal versus el 3,6 % de 140 controles. El FEV1 y la CVF tenían un descenso marcado con un 5,8 % de patrón obstructivo y un 5,1 % restrictivo. La exposición a los gases de escape mayor de 10 años se asoció llamativamente con anomalías de función pulmonar ( $p = 0,038$ ). Sugieren, amén de las medidas de protección, someter al personal a una evaluación periódica de sus funciones pulmonares.<sup>27</sup>

En los países altamente industrializados, las enfermedades ocupacionales de pulmón especialmente el asma, han desplazado a la neumoconiosis (ocasionada por la inadecuada extracción de minerales en yacimientos mineros) como la causa más importante de afecciones respiratorias referidas al trabajo.<sup>28-30</sup>

## 4. EPOC y tareas de excavación y encofrado

Complementando una publicación del 2001, Oliver y cols. investigaron durante 18 meses 343 trabajadores ocupados en la excavación y encofrado de túneles expuestos a sílice respirable en concentraciones excedidas del límite legal, mediante cuestionarios, exámenes clínico-radiográficos y su relación con las actividades laborales: rotura de la pared de cemento, derrame por astillado de cajón y excavación de túneles/minería. En las radiografías practicadas, no encontraron casos de silicosis.

La prevalencia general de bronquitis crónica, asma, disnea y asma de diagnóstico médico fue del 10,7 %, 25 %, 29 % y 6,6 %, respectivamente. La rotura de la pared de cemento se asoció con bronquitis crónica y asma. Quiénes construyen túneles expuestos a sílice y polvo de cemento, tienen mayor riesgo de padecer enfermedades

respiratorias, variable con la actividad laboral. Enfatizan la importancia de la exposición y sugieren que la construcción de túneles encofrados puede estar asociada con un mayor riesgo comparado a los métodos tradicionales.<sup>31</sup>

### 5. EPOC en trabajadores no fumadores y tabaquismo pasivo

El tabaquismo pasivo está asociado con un mayor compromiso de enfermedad coronaria y cáncer de pulmón, y se desconoce un nivel de exposición libre de riesgo. Los hallazgos sugieren que la tasa de prevalencia por exposición al tabaquismo pasivo entre trabajadores no fumadores es del 10 %. Aunque es relativamente baja, representa en Estados Unidos a 12,5 millones de trabajadores expuestos 2-3 veces/semana al tabaquismo pasivo.

A finales del 2010 en Estados Unidos, 26 Estados tenían leyes integrales libres de humo en el lugar de trabajo a excepción de los estados sureños, lo que contribuye, posiblemente, al 11,6 % de trabajadores no fumadores expuestos al tabaquismo pasivo.

Calvert y cols. investigaron la prevalencia nacional de la exposición en el lugar de trabajo a potenciales peligros para la piel, el tabaquismo pasivo y trabajos al aire libre en varias industrias y ocupaciones, además de la prevalencia nacional de exposición crónica a vapores, gas, polvo y humos.

Para 17 524 adultos que trabajaron los 12 meses antes de la entrevista, las prevalencias más altas se registraron en la construcción, la minería y la agricultura. En el trabajo al aire libre, fue más común en la agricultura (85 %), la construcción (73 %) y la minería (65 %). Por último, la exposición ocupacional a vapores, gas, polvo y humos fue más habitual entre los trabajadores de la minería (67 %), la agricultura (53 %) y la construcción (51 %).

Identificaron industrias y ocupaciones con mayor prevalencia de exposiciones potencialmente peligrosas en el lugar de trabajo y proporcionaron objetivos para actividades de injerencia e investigación.<sup>32</sup>

La EPOC debido a su intensa vinculación con el fumar, siempre se consideró una afección de predominio masculino, pero el incremento del hábito tabáquico en las mujeres produjo a que la EPOC sea cada vez más prevalente en este sexo.

Un estudio publicado en Estados Unidos, que coteja dos cohortes de diferentes épocas, reveló que

la prevalencia de la EPOC en mujeres comprobada por espirometría había aumentado de 50,8/1000 a 58,2/1000 en tanto que, en los hombres, descendió de 108,1/1000 a 74,3/1000 en igual período. Lo mismo se observó en Australia, Países Bajos y Canadá, pero en naciones del tercer mundo aun es más elevada en el sexo masculino. La morbilidad se mantuvo estable desde 1995, pero la mortalidad –que siempre era superior en los hombres– desde el 2000-2010 mostró riesgos similares para ambos sexos.

Según Aryal y cols., en las mujeres, la EPOC puede presentar un patrón diferente de comorbilidades respecto a los hombres: una mayor propensión a bronquitis crónica, osteoporosis y presentar cuadros depresivos, pero una mejor supervivencia después de los episodios de exacerbaciones.<sup>33-35</sup>

### 6.- EPOC y agentes desinfectantes

La exposición a desinfectantes se ha asociado con afecciones pulmonares incluido el asma en los trabajadores de la salud. Los datos son escasos, a pesar de la evidencia biológica de asociación entre antisépticos y el riesgo de EPOC. Dumas y cols. investigaron y publicaron en 2019, en un estudio prospectivo de cohorte de enfermeras, la relación entre exposición a desinfectantes y la incidencia de EPOC. Realizaron un seguimiento mediante cuestionario bianual a 116 429 enfermeras, incluidas mujeres sin antecedentes de EPOC y usando datos de cuestionarios entre 2009 y 2015.

Sobre casi 369 000 personas-año de seguimiento, 582 enfermeras informaron padecer EPOC. El uso periódico de desinfectantes solo para limpiar instrumental médico y superficies se asoció con la incidencia de la afección. La exposición a varios desinfectantes a alta concentración (peróxido de hidrógeno, glutaraldehído, cloro, alcohol y compuestos de amonio cuaternario) tuvo relación significativa con la incidencia de EPOC, sin que variase por tabaquismo o estado previo de asma.

Los resultados sugieren que el uso regular de desinfectantes químicos entre enfermeras puede ser un factor de riesgo para desarrollar EPOC. Si se confirma, deben desarrollarse tácticas para reducir la exposición, que sea compatible con el control de infecciones en los ambientes médicos.<sup>36</sup>

### 7. EPOC ocupacional y diferencia entre sexos

El estudio de Eng examinó las diferencias de género en modelos de exposición ocupacional para indagar si las discordancias halladas se debían a

discrepancias de género en el empleo laboral u objeciones de sexo en los trabajos dentro de las tareas.

Para ello, seleccionaron por entrevista telefónica 1431 hombres y 1572 mujeres ajustados por edad. **Mujeres:** Tenían un 30 % más probabilidades de realizar tareas monótonas y trabajos de gran velocidad, así como exposición a desinfectantes, polvo textil y tinturas capilares. **Varones:** Poseían 2-4 veces más posibilidades de exposición a horarios irregulares, sonidos intensos, turnos nocturnos, herramientas vibratorias, gases y polvos.

Incluso dentro de la misma labor, existieron importantes diferencias en las pautas de exposición ocupacional, por lo que debe considerarse el sexo en la investigación de salud ocupacional.<sup>37</sup>

Para finalizar, se debe considerar lo siguiente:

1. Existe una constante correlación entre la EPOC y la exposición ocupacional a noxas, independientemente de la edad del trabajador y el consumo de tabaco.
2. La patogenia de la EPOC y su relación con la exposición laboral a polvos, gases y humos, no está dilucidada. Son necesarias más investigaciones experimentales y epidemiológicas de mayor dimensión para confirmar la relación entre estas dos variables.
3. La revisión minuciosa de bibliografía mostró que aproximadamente el 15 % de la EPOC está relacionada con el trabajo, agravada por el tabaquismo y que continúan informándose y publicándose nuevos agentes que causan EPOC.
4. Las mujeres presentan una manifestación clínica diferente de la EPOC y son –ante análogas exposiciones– más proclives a desarrollar la enfermedad que los hombres.
5. La protección personal de los trabajadores es de particular importancia, ya que son dificultosas de valorar la naturaleza del polvo, humo o gases, su concentración ambiente y el tiempo de exposición.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Singh D, Agustí A, Anzueto A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J*. 2019;53:1900164. <https://doi.org/10.1183/13993003.00164-2019.2>.
2. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1545-602. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6).
3. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med*. 2020;8:585-96. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30105-3.
4. Echazarreta AL, Arias SJ, Del Olmo R, et al; Grupo de estudio EPOC.AR. Prevalence of COPD in 6 Urban Clusters in Argentina: The EPOC.AR Study. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2018;54:260-9. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.09.018>.
5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323:1239-42. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
6. Lippi G, Henry BM. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir Med*. 2020;167:105941. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105941>.
7. OSWALD NC, MEDVEI VC. Chronic bronchitis; the effect of cigarette-smoking. *Lancet*. 1955;269:843-4. doi: 10.1016/s0140-6736(55)93480-2. Blanco I, Diego I, Bueno P, Casas-Maldonado F, Miravittles M. Geographic distribution of COPD prevalence in the world displayed by Geographic Information System maps. *Eur Respir J*. 2019;54:1900610. <https://doi.org/10.1183/13993003.00610-2019..>
9. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2021 Gold Reports; The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2021; Available online.
10. Herse F, Kiljander T, Lehtimäki L. Annual costs of chronic obstructive pulmonary disease in Finland during 1996-2006 and a prediction model for 2007-2030. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2015;25:15015. <https://doi.org/10.1038/nnpjerm.2015.15>.
11. Gibson GJ, Loddenkemper R, Lundbäck B, Sibille Y. Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book. *Eur Respir J*. 2013;42:559-63. <https://doi.org/10.1183/09031936.00105513>.
12. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet*. 2009;374:733-43. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61303-9. 13. Meneghini AC, Koenigkamsantos M, Pereira MC, et al. Biomass smoke COPD has less tomographic abnormalities but worse hypoxemia compared with tobacco COPD. *Braz J Med Biol Res*. 2019;52:e8233. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20198233>.
14. Chen HC, Wu CF, Chong IW, Wu MT. Exposure to cooking oil fumes and chronic bronchitis in nonsmoking women aged 40 years and over: a health-care based study. *BMC Public Health*. 2018;18:246. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5146-x>.
15. Juntarawijit Y, Juntarawijit C. Cooking smoke exposure and respiratory symptoms among those responsible for household cooking: A study in Phitsanulok, Thailand. *Heliyon*. 2019;5:e01706. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01706>.
16. Li J, Qin C, Lv J, et al; (on behalf of the China Kadoorie Biobank Collaborative Group). Solid Fuel Use and Incident COPD in Chinese Adults: Findings from the China Kadoorie Biobank. *Environ Health Perspect*. 2019;127:57008. <https://doi.org/10.1289/EHP2856>.

17. Chester EH, Gillespie DG, Krause FD. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in chlorine gas workers. *Am Rev Respir Dis.* 1969;99:365-73. <https://doi.org/10.1164/arrd.1969.99.3.365>.
18. Balmes J, Becklake M, Blanc P, et al; Environmental and Occupational Health Assembly, American Thoracic Society. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:787-97. <https://doi.org/10.1164/rccm.167.5.787>.
19. Blanc PD, Torén K. Occupation in chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis: an update. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11:251-7.
20. Viegi G, Di Pede C. Chronic obstructive lung diseases and occupational exposure. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002;2:115-21. <https://doi.org/10.1097/00130832-200204000-00006>.
21. Blanc PD, Torén K. Occupation in chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis: an update. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11:251-7.
22. Fishwick D, Sen D, Barber C, Bradshaw L, Robinson E, Sumner J; COPD Standard Collaboration Group. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a standard of care. *Occup Med (Lond).* 2015;65:270-82. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqv019>.
23. Hart JE, Laden F, Schenker MB, Garshick E. Chronic obstructive pulmonary disease mortality in diesel-exposed railroad workers. *Environ Health Perspect.* 2006;114:1013-7. <https://doi.org/10.1289/ehp.8743>.
24. Costantino JP, Redmond CK, Bearden A. Occupationally related cancer risk among coke oven workers: 30 years of follow-up. *J Occup Environ Med.* 1995;37:597-604. <https://doi.org/10.1097/00043764-199505000-00009>.
25. Hu Y, Chen B, Yin Z, Jia L, Zhou Y, Jin T. Increased risk of chronic obstructive pulmonary diseases in coke oven workers: interaction between occupational exposure and smoking. *Thorax.* 2006;61:290-5. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.051524>.
26. 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;50:421-6.
27. Naik M, Amin A, Gani M, Bhat TA, Wani AA. Effect of automobile exhaust on pulmonary function tests among traffic police personnel in Kashmir valley. *Lung India.* 2022;39:116-20. [https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia\\_323\\_21](https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_323_21).
28. Balmes J, Becklake M, Blanc P, et al; Environmental and Occupational Health Assembly, American Thoracic Society. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:787-97. <https://doi.org/10.1164/rccm.167.5.787>.
29. Meyer JD, Holt DL, Chen Y, Cherry NM, McDonald JC. SWORD '99: surveillance of work-related and occupational respiratory disease in the UK. *Occup Med (Lond).* 2001;51:204-8. <https://doi.org/10.1093/occmed/51.3.204>.
30. Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri LM. Occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:280-305. <https://doi.org/10.1164/rccm.200311-1575SO>.
31. Oliver LC, Miracle-McMahill H, Littman AB, Oakes JM, Gaita RR Jr. Respiratory symptoms and lung function in workers in heavy and highway construction: a cross-sectional study. *Am J Ind Med.* 2001;40:73-86. <https://doi.org/10.1002/ajim.1073>.
32. Calvert GM, Luckhaupt SE, Sussell A, Dahlhamer JM, Ward BW. The prevalence of selected potentially hazardous workplace exposures in the US: findings from the 2010 National Health Interview Survey. *Am J Ind Med.* 2013;56:635-46. <https://doi.org/10.1002/ajim.22089>.
33. Camp PG, Goring SM. Gender and the diagnosis, management, and surveillance of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2007;4:686-91. <https://doi.org/10.1513/pats.200706-081SD>.
34. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR; PLATINO Team. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet.* 2005;366:1875-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67632-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67632-5).
35. Aryal S, Diaz-Guzman E, Mannino DM. Influence of sex on chronic obstructive pulmonary disease risk and treatment outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:1145-54. <https://doi.org/10.2147/COPD.S54476>.
36. Dumas O, Varraso R, Boggs KM, et al. Association of Occupational Exposure to Disinfectants With Incidence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Among US Female Nurses. *JAMA Netw Open.* 2019;2:e1913563. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.13563>.
37. Eng A, 't Mannetje A, McLean D, et al. Gender differences in occupational exposure patterns. *Occup Environ Med.* 2011;68:888-94. <https://doi.org/10.1136/oem.2010.064097>.