

**LA EXPOSICIÓN OCUPACIONAL COMO RIESGO DE ENFERMEDAD
PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA EN ESPAÑA**

Eduardo Loeb Melus

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESIS DOCTORAL

LA EXPOSICIÓN OCUPACIONAL COMO RIESGO DE ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA EN ESPAÑA

Programa de Doctorado en Medicina
Departamento de Medicina

Doctorando:

Eduardo Loeb Melus

Director:

Dr. Jaume Ferrer Sancho

Tutor:

Dr. Jaume Ferrer Sancho

UAB

Universitat Autònoma
de Barcelona

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Programa de Doctorado en Medicina
Departamento de Medicina

Barcelona, 2025

"A Jeanneth, Eduardo Andrés y Victoria"

Concluyo esta etapa académica de mi vida con un profundo agradecimiento hacia muchas personas, quienes han sido fundamentales en el desarrollo de este trabajo y en mi crecimiento personal. Agradecer especialmente:

Al Dr. Jaume Ferrer Sancho, gracias por aceptarme a emprender este proyecto y por depositar en mí su confianza. Aprecio y agradezco profundamente las enseñanzas compartidas, su valioso tiempo y disposición, dedicado a orientarme y ayudarme, lo que ha sido esencial para mi desarrollo académico y profesional en el logro de esta tesis doctoral. He encontrado un gran profesor y amigo en mi vida.

Al Dr. Marc Miravittles, su apoyo ha sido invaluable en una etapa particularmente desafiante de mi vida. Me tendió su mano al momento de tomar la dura decisión de migrar forzosamente de mi país natal, Venezuela, a este país, a esta ciudad, ciudad natal y hogar en los años de juventud de mi madre. Me ayudó en todos los aspectos posibles que se puede ayudar a un migrante “retornado”, sin que tuviera ninguna obligación o necesidad para ello. Marc, no me alcanzará esta vida para retribuirte todo lo que has hecho por mí y por mi familia.

A mi mujer, Jeanneth y a mis hijos Eduardo y Victoria, les agradezco su amor, comprensión y compañía en cada momento de este proceso. Han sido mi inspiración constante y mi mayor fortaleza.

Finalmente, extendiendo mi gratitud a todos los muchos buenos amigos que he hecho en el Hospital Vall d’Hebron, quienes desde el primer día me brindaron su apoyo incondicional, convirtiéndose en una red de respaldo que me acompañó hasta la culminación de esta meta.

A todos ustedes, gracias por su generosidad, conocimientos y el invaluable apoyo. Esta tesis doctoral es posible gracias a cada uno de ustedes.

#	%APB: Porcentaje del área de la pared bronquial
A	ALB: Área del lumen bronquial
	APB: Área de la pared bronquial
	ABT: Área bronquial total
B	BOLD: Burden of Obstructive Lung Diseases
D	DAAT: Déficit de Alfa-1-Antitripsina
	DLB: Diámetro del lumen bronquial
	DT: Diámetro total
	DLCO: Difusión del monóxido de carbono
E	ECCS: European Coal and Steel Community Questionnaire on respiratory symptoms
	ECRHS: European Community Respiratory Health Study
	EE.UU.: Estados Unidos de América
	EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
F	FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
G	GesEPOC: Guía española de la EPOC
	GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
	GPB: Grosor de la pared bronquial
I	IMC: Índice de masa corporal.
	ISCO-88: International Standard Classification of Occupations
J	JEM: Matriz de empleo-exposición
O	OMS: Organización Mundial de la Salud
P	P15: Percentil 15 de densidad pulmonar
	PIB: Producto interno bruto
R	RAP: Riesgo atribuible poblacional
T	TC: Tomografía computarizada.
	TCC: Tomografía computarizada cuantitativa
	TCMD: Tomografía computarizada multidetector
U	UH: Unidades Hounsfield
V	VPGH: Vapores, polvos, gases y humos

RESUMEN	11
ABSTRACT	13
1. INTRODUCCIÓN	15
1.1. LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA	17
1.1.1. Definición, aspectos epidemiológicos, diagnóstico e impacto económico	17
1.1.2. Patogenia de la EPOC	19
1.1.3. Aspectos clínicos. Fenotipos anatomopatológicos y clínicos	20
1.1.4. Clasificación de la gravedad de la obstrucción	21
1.1.5. Influencia de la exposición ocupacional en la EPOC	21
1.1.6. Influencia de la exposición ocupacional en los síntomas respiratorios.	24
1.1.7. Tomografía computarizada de tórax en la EPOC	25
1.1.7.1. Medida del enfisema por TC:	25
1.1.7.2. Medida de la vía aérea por TC:	27
1.1.8. Relación entre la exposición ocupacional y la radiología en los pacientes con EPOC.	29
1.2. MÉTODOS PARA EVALUAR LA EXPOSICIÓN OCUPACIONAL Y LA EPOC. CUESTIONARIOS ESTRUCTURADOS. MATRICES DE EMPLEO-EXPOSICIÓN	30
2. HIPÓTESIS	33
3. OBJETIVOS	37
3.1. OBJETIVO PRINCIPAL	39
3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	39
4. COMPENDIO DE PUBLICACIONES	41
4.1. ARTÍCULO 1	43
4.2. ARTÍCULO 2	56
5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS	73
6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN	77
7. CONCLUSIONES	83
8. APLICABILIDAD FUTURA	87
9. BIBLIOGRAFÍA	91
10. ANEXOS	101
10.1. ANEXO 1: CUESTIONARIO DE EXPOSICIÓN LABORAL	103
10.2. ANEXO 2: CUESTIONARIO DE SÍNTOMAS LABORALES	106

RESUMEN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la primera causa de muerte respiratoria y la tercera en general en todo el mundo según la Organización Mundial de la Salud (OMS). En su patogenia participan factores genéticos y ambientales y, entre éstos, además del tabaquismo, ha cobrado importancia la inhalación de agentes lesivos en el lugar de trabajo.

Si bien la influencia de la exposición ocupacional como factor de riesgo de EPOC ha sido estudiada en múltiples poblaciones, en nuestro país no existe hasta la fecha una evidencia que demuestre el impacto en el conjunto de nuestra población. Por otro lado, la influencia de la exposición ocupacional en las características morfológicas de la EPOC detectables por tomografía de tórax (TC) es aún poco conocida.

Los objetivos de esta tesis son proporcionar una primera evidencia del riesgo que supone la exposición ocupacional en el diagnóstico de la EPOC en la población española y conocer su relación con la presencia de enfisema y de alteraciones bronquiales en la TC de tórax.

El análisis de la relación entre la exposición ocupacional y la EPOC se efectuó en la cohorte poblacional reclutada en el estudio multicéntrico EPISCAN II. Los resultados han sido publicados en dos artículos en revistas internacionales:

En el primero, se evaluó el impacto de la exposición ocupacional en la EPOC y los síntomas respiratorios en 7502 participantes de la población general española que cumplimentaron un cuestionario laboral estructurado, un cuestionario de síntomas respiratorios y se les practicó una espirometría forzada. Se demostró que la exposición ocupacional a vapores, gases, polvos y humos (VPGH) se asocia con un mayor riesgo de presentar EPOC y con un aumento de los síntomas respiratorios y específicamente de los síntomas durante el trabajo.

En el segundo artículo, se evaluó en 526 participantes la relación de la EPOC con la exposición ocupacional analizada por matriz de empleo-exposición (JEM). Ello permitió conocer las asociaciones de la EPOC con agentes ocupacionales específicos: las exposiciones ocupacionales a VPGH, polvo biológico, gases/humos, disolventes y metales se asociaron con una mayor prevalencia de EPOC. Además, las exposiciones a gases-humos, disolventes aromáticos y clorados y metales se asociaron a una menor densidad pulmonar medida en la TC de tórax.

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the leading cause of respiratory death and the third cause of death worldwide according to the World Health Organization (WHO). Genetic and environmental factors are involved in its pathogenesis, and among these, in addition to smoking, the inhalation of harmful agents in the workplace has become an important source.

Although the influence of occupational exposure as a risk factor for COPD has been studied in multiple populations, in our country there is no evidence to date that demonstrates the impact on our population. On the other hand, the influence of occupational exposure on the morphological characteristics of COPD detectable by chest tomography (CT) is still little known.

The objectives of this thesis are to provide initial evidence of the risk that occupational exposure poses in the diagnosis of COPD in the Spanish population and to determine its relationship with the presence of emphysema and bronchial alterations in chest CT. An analysis of the relationship between occupational exposure and COPD was carried out in the population cohort recruited in the multicentre EPISCAN II study. The results have been published in two articles in international journals:

In the first article, the impact of occupational exposure on COPD and respiratory symptoms was evaluated in 7502 participants from the general Spanish population who completed a structured work questionnaire, a respiratory symptoms questionnaire and forced spirometry. It was shown that occupational exposure to vapours, gases, dusts and fumes (VGDF) was associated with a higher risk of developing COPD and with an increase of respiratory symptoms and specifically symptoms during work.

In the second article, the relationship between COPD and occupational exposure analyzed by job-exposure matrix (JEM) was evaluated in 526 participants. This allowed us to know the associations of COPD with specific occupational agents: occupational exposures to VPGH, biological dust, gases/fumes, solvents and metals were associated with a higher prevalence of COPD. In addition, exposures to fumes, aromatic and chlorinated solvents, and metals were associated with decreased density measured by lung CT.

Introducción

1.1. LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

1.1.1. *Definición, aspectos epidemiológicos, diagnóstico e impacto económico*

La Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva (GOLD 2022) define a la EPOC como “una enfermedad común, prevenible y tratable que se caracteriza por síntomas respiratorios persistentes y limitación del flujo aéreo debidas a anomalías de las vías respiratorias y/o alveolares generalmente causadas por la exposición significativa a partículas o gases nocivos e influenciadas por factores del huésped, incluido el desarrollo pulmonar anormal”¹. Esta definición coincide en sus puntos clave de síntomas respiratorios persistentes y limitación crónica al flujo de aire con la de la Guía española de la EPOC (GesEPOC)². En los últimos años se están proponiendo nuevas versiones en las que se reconoce la posibilidad de que los pacientes con EPOC puedan tener alteraciones estructurales pulmonares medidas por tomografía computarizada (TC) o disminución de la capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono (DLCO) asociadas a síntomas respiratorios, pero sin obstrucción al flujo aéreo determinado por la espirometría³.

La EPOC es una enfermedad muy prevalente. En el año 2019 se contabilizaron 212,3 (200,4–225,1) millones de casos en todo el mundo y causó la muerte de 3,3 millones de personas. Es la tercera causa de muerte global tras la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular, con una tasa de 46,1 muertes por cada 100.000 personas⁴. En Europa, en el año 2021, la prevalencia fue de 40,4 millones de casos y se produjeron 333.000 muertes⁵.

En el estudio “Burden of Obstructive Lung Diseases” (BOLD) se evaluó la prevalencia y los factores de riesgo de la EPOC en población general mayor de 40 años en 41 localidades diferentes de África, Asia, Europa, América del Norte, el Caribe y Oceanía. Se reportó una prevalencia general del 11,8% para varones y del 8,5% para mujeres⁶. Entre los hombres, la prevalencia varía del 3,5 % en Riad (Arabia Saudita) al 23,2 % en Uitsig y Ravensmead (Sudáfrica); en las mujeres oscila entre el 2 % en Sousse (Túnez)

al 19,4% en Salzburgo (Austria)⁷. En un análisis del mencionado estudio BOLD, el 23,3% de los pacientes con EPOC nunca habían fumado⁸.

En España también se han llevado a cabo estudios sobre la prevalencia poblacional de la EPOC. En el más reciente, denominado EPISCAN II, la prevalencia general de la EPOC en ambos sexos fue del 11,8%, del 14,6% en varones y del 9,4% en mujeres, mientras que el 74,7% de los pacientes no estaban diagnosticados de la enfermedad⁹.

El coste de la EPOC es considerable. Su importe se calculó en los EE. UU. en \$ 49 mil millones en 2020¹⁰ y en Europa oscilaba entre € 1963 y € 10.701 por paciente y año¹¹. En una estimación reciente se prevé que entre el año 2020 y 2050, la EPOC costará a la economía mundial 4,3 billones de dólares¹².

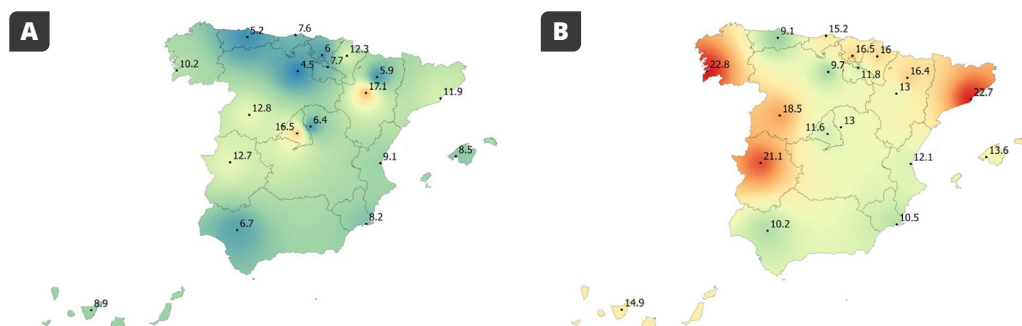


Figura 1: Mapa de la prevalencia de la limitación al flujo aéreo en España por Comunidad Autónoma, medida como ratio fija en (A) mujeres; y (B) hombres. Adaptado de Soriano *et al.*⁹

El diagnóstico de la EPOC se basa en la existencia de unos síntomas clínicos, como la tos, la disnea y la producción de esputo, junto a unos antecedentes de exposición a factores de riesgo de la enfermedad¹³. La confirmación diagnóstica debe efectuarse mediante una espirometría postbroncodilatadora, en la que el cociente FEV1/FVC ha de ser <70%.

1.1.2. Patogenia de la EPOC

La EPOC es el resultado de la interacción de determinados factores ambientales y genéticos a lo largo del tiempo en cada persona afectada¹⁴. El factor de riesgo genético mejor documentado en el caso de la EPOC son las mutaciones en el gen SERPINA1, que causan la deficiencia hereditaria de la alfa-1-antitripsina (DAAT)¹⁵, un importante inhibidor circulante de las proteasas séricas.

Otros factores de riesgo para desarrollar EPOC son el desarrollo anormal de los pulmones, el bajo nivel socioeconómico, un índice de masa corporal (IMC) inferior a los valores normales, el asma y la hiperreactividad bronquial, las infecciones respiratorias recurrentes, la tuberculosis y, probablemente, otras causas aún no conocidas^{3,13}.

Entre los factores ambientales, el hábito de fumar tabaco y en menor medida la inhalación sustancias¹⁶ supone el mayor factor de riesgo conocido. Sin embargo, en diversos estudios poblacionales se ha constatado que un porcentaje no despreciable de personas tienen obstrucción crónica al flujo aéreo sin haber fumado. Este hecho ocurre en el 23% de la población adulta en Estados Unidos¹⁷ y en España ocurre en un rango que comprende el 23-27% de los sujetos^{9,18}.

Entre los agentes causales de EPOC figuran la exposición ocupacional, los humos de biomasa y la contaminación ambiental^{19,20}. Los humos de biomasa (madera, estiércol animal, residuos de cultivos y carbón), emitidos a partir de fogatas o estufas con una combustión deficiente, pueden generar niveles muy altos de contaminación del aire en el interior de las viviendas²¹. En España, en un estudio transversal de 1214 pacientes con EPOC, el 2,6% de los casos se consideró causado por la inhalación de humo de biomasa²².

La contaminación ambiental, compuesta por material particulado en el ambiente, ozono, nitrógeno, azufre, metales pesados y otros gases de efecto invernadero,

son una de las causas de EPOC para tener en cuenta en todo el mundo^{23,24}, con un mayor riesgo atribuible poblacional en países de bajos y medianos ingresos¹³. La exposición al ozono ambiental y a la contaminación del aire del hogar son factores de riesgo importantes para la EPOC entre adultos jóvenes²⁵.

1.1.3. Aspectos clínicos. Fenotipos anatomopatológicos y clínicos

La EPOC se manifiesta clínicamente de formas diversas en cada persona. Es por ello que, desde hace ya muchos años, se hayan intentado establecer fenotipos de la enfermedad que permitan caracterizar mejor a estos pacientes²⁶, entender mejor su historia natural, así como personalizar de forma óptima los tratamientos.

En la guía GesEPOC²⁷ se reconocen tres fenotipos clínicos que pueden presentar los pacientes con EPOC: **1)** no agudizador, **2)** agudizador eosinofílico y **3)** agudizador no eosinofílico. Esta distinción permite precisar mejor las pautas de tratamiento, tanto en lo que se refiere al uso de los broncodilatadores como a los corticoides inhalados.

La heterogeneidad de presentación de la EPOC también se manifiesta en la histología. Es bien conocido que la enfermedad produce en el pulmón dos alteraciones morfológicas principales: el enfisema y la afectación bronquial. El enfisema pulmonar se define histológicamente como el agrandamiento permanente de los espacios aéreos distales al bronquiolo terminal causado por la destrucción de las paredes alveolares y la pérdida de las uniones alveolares. Las alteraciones en los bronquiolos incluyen hiperplasia de células caliciformes, aumento de la masa de músculo liso y fibrosis²⁸. Esos cambios patológicos producen engrosamiento de la pared bronquial y una disminución del calibre de la luz bronquial. Se trata por lo tanto de alteraciones estructurales que condicionan tanto la obstrucción al flujo aéreo como el carácter crónico de la enfermedad. Además, dichas alteraciones suelen coexistir en cada individuo afecto, aunque en diferentes grados.

El enfisema y la broncopatía de los pacientes con EPOC son detectables mediante TC de alta resolución, como se expondrá más adelante en el *apartado 1.1.7*.

1.1.4. Clasificación de la gravedad de la obstrucción

La EPOC es una enfermedad multidimensional que afecta principalmente a los pulmones, el aparato vascular y órganos extrapulmonares como el músculo. Su gravedad se suele clasificar según el porcentaje del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) obtenido en la espirometría postbroncodilatadora (*Tabla 1*).

GOLD 1	Leve	FEV1≥80% del valor esperado
GOLD 2	Moderada	50% <FEV1<80% del valor esperado
GOLD 3	Grave	30% <FEV1<50% del valor esperado
GOLD 4	Muy Grave	FEV1<30% del valor esperado

Tabla 1: Grados GOLD y gravedad de la obstrucción al flujo aéreo en la EPOC (basado en el FEV1 post broncodilatador). Adaptado de GOLD¹³

1.1.5. Influencia de la exposición ocupacional en la EPOC

La evidencia de que la exposición en el lugar de trabajo constituye un factor de riesgo de EPOC ha crecido de manera constante desde la década de los 80 del siglo pasado. Los estudios efectuados difieren en cuanto a la población estudiada, el diseño y el método de evaluación de la exposición ocupacional. Respecto al primer punto, se han estudiado cohortes de trabajadores y muestras poblacionales; respecto al segundo punto, disponemos de estudios observacionales transversales y longitudinales y de estudios caso control. Es en los estudios longitudinales donde más se minimiza el riesgo de sesgos como el de supervivencia y el del trabajador sano²⁹. Finalmente, en lo referido a la exposición ocupacional, en algunos estudios se ha obtenido de forma autorreportada mediante cuestionarios estructurados y en otros mediante matrices de empleo-exposición (JEM), con lo que el número de exposiciones investigadas en los diferentes estudios resulta variable.

Los primeros estudios que demostraron la asociación de la exposición laboral con la EPOC tuvieron un diseño longitudinal y se llevaron a cabo en trabajadores expuestos a polvo inorgánico³⁰⁻³³ en el sector minero. Asimismo, se demostró que los trabajadores agrícolas expuestos a polvo biológico tenían una mayor prevalencia de síntomas respiratorios y de enfermedades obstructivas (Dalphin *et al.* 1998)³⁴.

En lo que respecta a los estudios de casos y controles, en el año 2009 Blanc y colaboradores³⁵ identificaron la exposición a VPGH como un factor de riesgo significativo para la EPOC. Las personas con exposición ocupacional a estos agentes ocupacionales tenían un riesgo aproximadamente 1,5 veces mayor de desarrollar EPOC. En otros estudios con el mismo diseño caso-control se demostró la asociación con la EPOC para otras exposiciones ocupacionales como los vapores de metales³⁶, los gases diésel, los gases y vapores irritantes, el polvo mineral y el polvo de metales³⁷.

En cuanto a los estudios de base poblacional para evaluar el riesgo de EPOC, se dispone de estudios longitudinales y transversales. Entre los primeros, en un trabajo llevado a cabo en Suecia se identificó que la exposición a disolventes orgánicos era un factor de riesgo para desarrollar enfermedades respiratorias crónicas, incluyendo la EPOC³⁸. En otro estudio efectuado en Suiza, el seguimiento de 11 años de un grupo de trabajadores demostró que la exposición al polvo mineral, polvo biológico y gases-humos aumentaba el riesgo de EPOC³⁹. Más recientemente, el seguimiento de una cohorte de población general europea en el transcurso de 20 años puso en evidencia una mayor incidencia de EPOC debido a la exposición al polvo biológico, gases-humos y pesticidas, pero no al polvo mineral⁴⁰.

Respecto a los estudios transversales, se dispone de múltiples evidencias que relacionan a la exposición ocupacional con la EPOC, partiendo tanto de la exposición autorreportada^{41,42} como de matrices de empleo-exposición^{43,44,45}. A modo de síntesis, se han estudiado cohortes de diferentes países europeos, Australia y China

y se ha demostrado una asociación con la EPOC en el caso de VPGH^{41,42,44,45} polvo orgánico^{42,45,46,47}, gases-humos^{45,46,47} y pesticidas⁴⁵. La exposición a polvo, gases-humos se ha asociado también a síntomas respiratorios⁴¹.

Los estudios de base poblacional permiten estimar el riesgo atribuible poblacional (RAP) de una enfermedad relacionada con un factor de riesgo específico. El RAP es un parámetro importante para evaluar el impacto de las condiciones laborales en la salud pública. En el caso de la EPOC debida a la exposición ocupacional, el RAP se ha estimado en unos valores que oscilan entre el 15% y el 20%, lo que significa que alrededor del 15-20% de los casos de EPOC pueden atribuirse a exposiciones ocupacionales, independientemente del tabaquismo^{24,48}. En un estudio conjunto de las sociedades de neumología americana y europea, el RAP agrupado debido a la exposición en el lugar de trabajo fue del 14%⁴⁹. Este porcentaje es comparable al de los estudios previos, a pesar del mayor número de estudios incluidos y la mejora esperada en la higiene en el lugar de trabajo en los últimos años.

La influencia de la exposición ocupacional en el riesgo de EPOC en España tiene evidencias mucho más escasas. En un estudio poblacional transversal en la comunidad autónoma de Cataluña, llevado a cabo en 497 personas, se detectó que el 52% de los sujetos tenía exposición laboral a polvo y gases-humos y que esta exposición se asociaba a síntomas de bronquitis crónica y obstrucción al flujo aéreo. Esta asociación fue especialmente alta en los trabajadores de la industria textil⁵⁰. El deterioro de la función pulmonar fue relacionado con la duración de la exposición ocupacional y fue independiente del efecto del tabaquismo.

En un segundo estudio realizado a partir de los datos del European Community Respiratory Health Study (ECRHS) llevado a cabo en sujetos de entre 20 y 44 años de cinco áreas de la geografía española, se concluyó que la exposición a altos niveles de polvo biológico en adultos jóvenes se asociaba con síntomas de

bronquitis crónica y defectos ventilatorios pulmonares, independientemente del asma y del tabaquismo⁵¹.

Por lo que se acaba de exponer, no existía ninguna evidencia del efecto de la exposición ocupacional en el conjunto de la población española con anterioridad al presente estudio.

1.1.6. Influencia de la exposición ocupacional en los síntomas respiratorios

De forma concomitante a la relación con la EPOC, en diversos estudios se ha identificado una relación directa entre la exposición prolongada en el lugar de trabajo a agentes nocivos y la existencia de síntomas respiratorios crónicos. Estos síntomas consisten principalmente en tos crónica, disnea, producción de esputo y sibilancias.

La relevancia de esta relación reside principalmente en el impacto que puede tener los síntomas respiratorios no sólo en la salud de los trabajadores sino también en el absentismo y la productividad laboral. El control de los síntomas respiratorios ha de ser también un objetivo de la prevención de la salud en el medio laboral.

La exposición crónica a polvo de sílice, asbesto, metales pesados y productos químicos irritantes genera una inflamación prolongada en las vías respiratorias, lo que conduce a un daño tisular, a una hipersecreción de moco y a la obstrucción del flujo de aire como causantes de los síntomas antes descritos. Además, estas exposiciones pueden agravar los efectos del tabaquismo en individuos susceptibles, con el riesgo de una progresión más rápida de la EPOC^{16,52,53}.

En cuanto a las evidencias disponibles, cabe destacar los resultados del European Community Respiratory Health Study (ECRHS) en sujetos de la población general. Se demostró que la exposición ocupacional a polvos y gases-humos estaba asociada con la incidencia de bronquitis crónica⁵⁴. En otro estudio realizado en la misma

cohorte, la bronquitis crónica se asoció a la exposición ocupacional en trabajadores de la agricultura y de otros sectores como el textil, el papel, la madera, la industria química y el procesamiento de alimentos, con asociaciones más fuertes en los sujetos fumadores⁵⁵. Además, diversas exposiciones ocupacionales como los pesticidas⁵⁶, los VGPH^{44,57,58} y el polvo biológico⁵⁹⁻⁶¹ se han asociado a tos y expectoración como síntomas definitorios de bronquitis crónica.

1.1.7. Tomografía computarizada de tórax en la EPOC

La limitación al flujo aéreo que presentan los pacientes con EPOC está causada por cambios estructurales que se producen en los pulmones: el enfisema, las alteraciones de los bronquiolos y el atrapamiento aéreo. Todos esos cambios se pueden cuantificar mediante la TC de tórax⁶². Los avances tecnológicos de las últimas décadas en lo que respecta a la TC permiten ahora disponer de la TC multidetector (TCMD), gracias a la que se pueden lograr imágenes de cortes finos de tan sólo 0,5 a 1 mm de grosor en una sola apnea, lo que se conoce como TC volumétrica o TC cuantitativa (TCC)⁶³. La TCC permite obtener hasta 40 imágenes por segundo. Una vez obtenidas las imágenes y por medio de un tratamiento informático, se realizan reconstrucciones coronales y sagitales del tórax, así como reconstrucciones tridimensionales y volumétricas axiales⁶⁴. La TCC se utiliza cada vez más para cuantificar la cantidad de enfisema y la afectación de las vías respiratorias pequeñas y los estudios en TC van dirigidos a establecer un diagnóstico precoz y orientar el tratamiento de la EPOC.

1.1.7.1. Medida del enfisema por TC:

El enfisema pulmonar, por definición, comporta un aumento de la cantidad de aire en el pulmón, con lo que su densidad, detectable mediante el TC, es menor. Por tanto, la medida del enfisema mediante TC se basa en la determinación de la densidad pulmonar (atenuación pulmonar), expresada en unidades Hounsfield (UH). Las densidades detectadas por el TC dependen del coeficiente de atenuación de los tejidos respecto a los rayos X que los atraviesan, determinado por el

número atómico. Este coeficiente se calcula conociendo la radiación emitida, la detectada tras atravesar el cuerpo y el grosor del tejido. Las UH en la TC oscilan entre los valores negativos representados por el aire (-1.000 UH) y los valores positivos representados por el hueso (+1.000 UH). Los valores de atenuación pulmonar en población sin enfermedad son de aproximadamente -850 UH, medidos en la TC inspiratoria⁶³. Los programas informáticos de tratamiento de imágenes de la TC proporcionan diversos parámetros de densidad pulmonar que pueden ser indicativos de enfisema: **a)** porcentaje de pulmón con densidad normal, **b)** atenuación pulmonar media, **c)** porcentaje de áreas de baja atenuación (proporción de parénquima pulmonar con valores de atenuación por debajo de un rango determinado), **d)** áreas de alta atenuación, **e)** análisis por cúmulos de baja atenuación y **f)** percentil 15 (P15) de densidad pulmonar (percentil de distribución de la atenuación)⁶⁵. De entre todas ellas, el porcentaje de área con baja atenuación en inspiración máxima y el P15 son las más utilizadas. El primer parámetro requiere definir un valor umbral de densidad en UH; este valor puede variar en diferentes estudios, pero usualmente se adopta el de -950 UH⁶⁶. El P15 representa el umbral de UH correspondiente al 15% más bajo de los valores de atenuación pulmonar^{65,67}. Ambos parámetros han demostrado su valor; en el caso del P15, se destaca su consistencia en estudios longitudinales y el hecho de que es menos sensible a los cambios del volumen pulmonar durante la técnica^{68,69}.

La determinación de una baja densidad pulmonar por TC se ha demostrado que mantiene una relación significativa con el grado de enfisema histológico, con coeficientes de correlación sobre 0,5⁷⁰. Las áreas de baja atenuación visibles en la TC se correlacionan con cambios enfisematosos macroscópicos o microscópicos en los pulmones de los pacientes⁷¹⁻⁷³. Además, el descenso de la densidad pulmonar medida por TC se relaciona claramente con la obstrucción bronquial detectada en la espirometría (coeficientes de correlación entre 0,4 y 0,7)⁷⁴ y con una menor DLCO (coeficientes de correlación entre 0,5 y 0,7)^{71,75}. Esta relación puede variar

según diversos factores como la localización del enfisema o el volumen pulmonar⁷². Sin embargo, cabe señalar que en determinados casos no existe una coincidencia entre las imágenes del TC y la función respiratoria. Los pacientes con enfisema en fases tempranas no suelen tener síntomas, de hecho, tanto los síntomas como la alteración de la función pulmonar se suelen producir cuando se ha destruido el 30% del parénquima pulmonar total⁶³. Alternativamente, existen pacientes con una importante obstrucción al flujo de aire medido por la espirometría, en los que apenas se detecta enfisema en la TC de tórax. En el caso del enfisema, tanto el porcentaje de volumen de enfisema como el P15 han demostrado tener una relación significativa con los parámetros de función respiratoria comentados⁷¹.

1.1.7.2. Medida de la vía aérea por TC:

Gracias a los nuevos equipos y programas informáticos se han podido medir las vías aéreas mediante las imágenes de la Tc de tórax. Se puede medir con fiabilidad la vía aérea grande, entendida como la proximal a la sexta generación bronquial. Respecto a la vía aérea pequeña o más distal a este nivel, que está característicamente afectada en la EPOC, su pequeño diámetro, inferior a los 2 mm, impide su visualización directa⁷⁶. Sin embargo, determinados parámetros de las vías respiratorias segmentarias y subsegmentarias, como el grosor de la pared y el diámetro de la luz, se ha demostrado que permiten estimar las dimensiones de las vías aéreas conductoras más distales representativas de la afectación característica en los pacientes con EPOC⁷⁷.

En el segundo estudio de esta tesis se llevó a cabo una medida de las vías respiratorias para evaluar sus cambios estructurales. Asumiendo que el bronquio tiene una forma cilíndrica, se utilizaron dos medidas de longitud suministradas por la TC: el diámetro del lumen bronquial (DLB) y el grosor de la pared bronquial (GPB) de los bronquios primario y secundario, medidos cerca del origen de dos bronquios segmentarios. A partir de estos dos valores se pudo determinar el área bronquial total (ABT) y el área del lumen bronquial (ALB). Finalmente, el área de la pared bronquial (APB) se

calculó como la diferencia entre el ABT y el ALB; El porcentaje del área de la pared bronquial respecto al total del área de la sección de la vía aérea (%AP) resultó del cociente entre el $AP / ABT \times 100$ ^{77,78} (*Figura 2*).

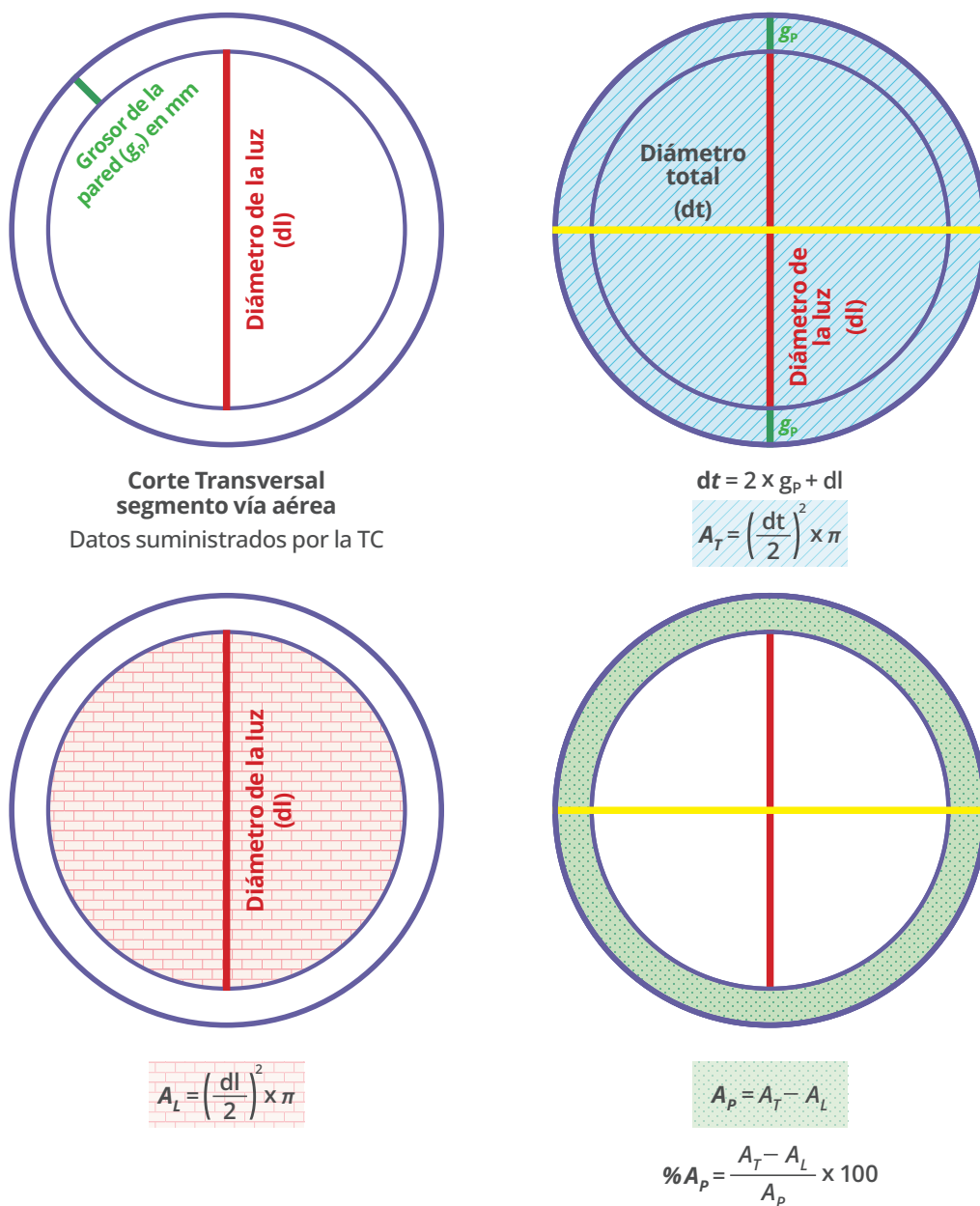


Figura 2: Cálculo del % del área de pared (**dl**: diámetro de la luz) (**dt**: diámetro total) (A_T : área total) (A_L : área del lumen) (A_P : área pared) (**%AP**: %área de pared)

1.1.8. Relación entre la exposición ocupacional y la radiología en los pacientes con EPOC

Los estudios comentados en apartados anteriores demuestran la relación entre la exposición ocupacional y la EPOC definida mediante la espirometría postbroncodilatadora. Sin embargo, se conoce menos cómo influye la exposición ocupacional en las alteraciones específicas que dan lugar a la EPOC y que son detectables por TC, el enfisema y la alteración bronquial. Se dispone de dos estudios efectuados en sujetos fumadores o exfumadores en los que la exposición ocupacional se evaluó de forma autorreportada.

En el primero⁷⁹, se detectó que el porcentaje de enfisema y de atrapamiento aéreo (afectación de la vía aérea pequeña) medidos por la TC de tórax fue mayor en los sujetos expuestos a polvo y a humos, mientras que sólo los varones expuestos mostraron un mayor grosor de la pared de las vías respiratorias. El análisis de los participantes del segundo estudio⁸⁰, demostró que la exposición a VPGH en el trabajo más largo desempeñado se asoció en la TC con un aumento del enfisema y de la enfermedad de las vías respiratorias grandes y pequeñas.

Las imágenes de la TC permitieron comprobar que la afectación del parénquima pulmonar y el remodelado de las vías aéreas era similar en sujetos con EPOC por humo de tabaco y en los sujetos expuestos laboralmente a polvo orgánico y endotoxinas. Más recientemente, han aparecido nuevas evidencias que vinculan la exposición ocupacional a VPGH con enfisema radiológico⁸¹ y la exposición a cemento con un mayor diámetro de las vías aéreas⁸².

En conjunto, estas primeras evidencias permiten hipotetizar que la exposición ocupacional se relaciona con alteraciones estructurales tanto del pulmón como de las vías aéreas con independencia del tabaquismo, unas alteraciones que subyacen a su efecto inductor del desarrollo de EPOC.

1.2. MÉTODOS PARA EVALUAR LA EXPOSICIÓN OCUPACIONAL Y LA EPOC. CUESTIONARIOS ESTRUCTURADOS. MATRICES DE EMPLEO-EXPOSICIÓN

Las enfermedades pulmonares ocupacionales son causadas, agravadas o exacerbadas por exposiciones en el lugar de trabajo. El trabajo que desempeñan o han desempeñado los pacientes es un factor importante para diagnosticar las enfermedades respiratorias. En muchos casos estas enfermedades respiratorias están fácilmente relacionadas con el trabajo como ocurre con el asma ocupacional, la neumociosis, la silicosis, la asbestosis y la neumonitis por hipersensibilidad. En otros casos, establecer la relación de una enfermedad con el medio laboral resulta más difícil. Específicamente, en el caso de la EPOC, suele ser problemático diagnosticar la causa ocupacional debido a su etiología multifactorial. Además, su presentación clínica es similar con independencia de que su origen sea laboral o tabáquica. Finalmente, cabe señalar que en un buen número de pacientes pueden coexistir ambas causas.

Como en cualquier tipo de enfermedad ocupacional, en la EPOC también resulta imprescindible conocer los antecedentes laborales de cada sujeto. Para ello se debe obtener una historia ocupacional completa que incluya todos los trabajos desempeñados desde el inicio de la actividad laboral. Además, es necesario conocer las actividades concretas que ha llevado a cabo el sujeto, las condiciones del trabajo y las medidas de protección utilizadas. La finalidad de la historia laboral es la posibilidad de estimar el tipo de exposición al que ha estado expuesto el individuo. Las exposiciones más comunes se clasifican en humos, vapores, gases y polvos, y entre éstos últimos los minerales y los biológicos. Más recientemente se ha estudiado asimismo la exposición a otros agentes como los disolventes, los insecticidas y los detergentes.

Uno de los métodos más usados para conocer la exposición laboral es mediante un cuestionario estructurado. Este cuestionario suele incluir preguntas concretas que permiten indagar en la existencia de exposiciones específicas, averiguar su duración en el tiempo y otros aspectos de interés. Así, la información que se obtiene es

autorreportada por el sujeto. Con estos cuestionarios se puede obtener una información exhaustiva, aunque está sujeta a un sesgo de memoria, ya que a menudo se trata de exposiciones antiguas cuyos detalles pueden ser difíciles de recordar.

Para intentar solventar estas limitaciones, se han desarrollado las matrices de empleo-exposición (JEM) como una forma de evaluar las exposiciones ocupacionales de una manera más objetiva. Una JEM es una base de datos que recopila información sobre exposiciones laborales y otros datos de interés y la organiza por ocupaciones o puestos de trabajo⁸³. Se trata de una tabulación cruzada de una lista de títulos de trabajo con una lista de agentes a los que pueden estar expuestos los trabajadores que realizan los trabajos⁸⁴. Así, permite establecer la relación entre una ocupación o puesto de trabajo (por ejemplo "albañil") y los agentes o factores de riesgo laborales respiratorios asociados (por ejemplo, "disolventes", "cemento" "pinturas", "VPGH"). La JEM contiene dos ejes: uno de ocupaciones y otro de exposiciones o agentes. En estudios de epidemiología laboral, las JEM son especialmente útiles en investigaciones poblacionales, donde se analiza información sobre ocupaciones y problemas de salud en grandes grupos de personas^{85,86}. Existen varios tipos de JEM: matrices generales, matrices específicas de industria o sector, así como matrices específicas de agente o de enfermedad⁸⁶.

Los cuestionarios estructurados autorreportados y las JEM tienen tanto ventajas como limitaciones, pero su combinación puede ofrecer una evaluación más integral de la exposición ocupacional. En el contexto de enfermedades respiratorias como la EPOC, los cuestionarios estructurados permiten un análisis detallado de la exposición individual y de los síntomas específicos, mientras que las JEM brindan datos consistentes y comparables en amplias poblaciones. La integración de ambos enfoques mejora la precisión en la evaluación, facilita la identificación de trabajadores en riesgo y optimiza la asignación de recursos para implementar intervenciones preventivas más efectivas.

En la presente tesis se han utilizado ambos sistemas de estudio de la exposición ocupacional. En el primer trabajo publicado se utilizó un cuestionario estructurado, adaptado de la versión española de la ECRHS⁵⁴ (**Anexo 1**). De este modo, se obtuvo una exposición autorreportada que incluía exposición a VPGH, una lista de 18 sustancias y 22 ocupaciones a las que podía haber estado expuesto el participante, detallando el tiempo de exposición en años, presencia de síntomas en el trabajo y lista de desarrollo libre de todos los trabajos desempeñados durante su vida laboral con la duración en años y además se preguntó por la exposición a humos de biomásas. En el segundo estudio se partió del historial laboral de los participantes para efectuar una codificación de los trabajos según la *International Standard Classification of Occupations* (ISCO-88)⁸⁷ y construir la JEM ALOHA(+)^{46,51}. Para cada código ocupacional, esta JEM específica respiratoria asignó tres grados de intensidad de exposición (ninguna, baja y alta) a 10 categorías de agentes: polvo biológico, polvo mineral, gases/humos, herbicidas, insecticidas, fungicidas, solventes aromáticos, solventes clorados, otros solventes y metales. También se asignaron tres tipos de exposición compuestos de los anteriores (cualquier pesticida; cualquier solvente; y VPGH).

Hipótesis

- H1.** La exposición ocupacional se asocia con la EPOC en la población española.
- H2.** La exposición ocupacional se asocia con una afectación pulmonar en la población española en la que predominan las alteraciones de la vía aérea y el enfisema.

Objetivos

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

- ◀ Investigar la relación entre la exposición ocupacional y la EPOC en España.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- ◀ Investigar la relación entre la exposición ocupacional y las alteraciones morfológicas pulmonares evaluadas mediante tomografía de tórax.
- ◀ Investigar la relación entre la exposición ocupacional y los síntomas respiratorios.

Compendio de publicaciones

4.1. ARTÍCULO 1

Association between occupational exposure and chronic obstructive pulmonary disease and respiratory symptoms in the Spanish population

Loeb E, Zock JP, Miravittles M, Rodríguez E, Soler-Cataluña JJ, Soriano JB, García-Río F, de Lucas P, Alfageme I, Casanova C, Rodríguez González-Moro JM, Ancochea J, Cosío BG, Ferrer Sancho J. Association between occupational exposure and chronic obstructive pulmonary disease and respiratory symptoms in the Spanish population. Arch Bronconeumol. 2024 Jan;60(1):16-22. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2023.10.014.



ARCHIVOS DE Bronconeumología

www.archbronconeumol.org



Original Article

Association between occupational exposure and chronic obstructive pulmonary disease and respiratory symptoms in the Spanish population



Eduardo Loeb^{a,b}, Jan-Paul Zock^c, Marc Miravittles^{d,e,f}, Esther Rodríguez^{a,d,e}, Juan José Soler-Cataluña^{e,g}, Joan B. Soriano^{e,h}, Francisco García-Río^{e,i}, Pilar de Lucas^j, Inmaculada Alfageme^k, Ciro Casanova^l, José Miguel Rodríguez González-Moro^m, Julio Ancochea^{e,h}, Borja G. Cosío^{e,n}, Jaume Ferrer Sancho^{a,d,e,*}

^a Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

^b Servicio de Neumología, Centro Médico Teknon, Grupo Quirónsalud, Barcelona, Spain

^c Instituto Nacional de Salud Pública y Medio Ambiente (RIVM), Bilthoven, The Netherlands

^d Servicio de Neumología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

^e Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain

^f Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, Spain

^g Servicio de Neumología, Hospital Arnau de Vilanova-Llíria, Departamento de Medicina, Universitat de Valencia, Valencia, Spain

^h Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain

ⁱ Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain

^j Servicio de Neumología, Hospital General Gregorio Marañón, Madrid, Spain

^k Unidad de Gestión Clínica de Neumología, Hospital Universitario Virgen de Valme, Universidad de Sevilla, Sevilla, Spain

^l Servicio de Neumología-Unidad de Investigación Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, CIBERES, ISCIII, Universidad de La Laguna, Tenerife, Spain

^m Servicio de Neumología, Hospital Universitario Vithas Madrid Arturo Soria, Universidad Europea (UE), Madrid, Spain

ⁿ Servicio de Neumología, Hospital Universitario Son Espases-IdISBa, Departamento de Medicina, Universidad de las Islas Baleares, Palma de Mallorca, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 28 June 2023

Accepted 23 October 2023

Available online 19 November 2023

Keywords:

Chronic obstructive pulmonary disease

Spirometry

Occupational exposure

Respiratory symptoms

ABSTRACT

Introduction: The aim of this study was to analyze the impact of occupational exposure on chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and respiratory symptoms in the general Spanish population.

Methods: This was a study nested in the Spanish EPISCAN II cross-sectional epidemiological study that included participants who had completed a structured questionnaire on their occupational history, a questionnaire on respiratory symptoms, and forced spirometry. The data were analyzed using Chi-square and Student's *t* tests and adjusted models of multiple linear regression and logistic regression.

Results: We studied 7502 subjects, 51.1% women, with a mean age of 60 ± 11 years. Overall, 53.2% reported some respiratory symptoms, 7.9% had respiratory symptoms during their work activity, 54.2% were or had been smokers, and 11.3% (851 subjects) met COPD criteria on spirometry. A total of 3056 subjects (40.7%) reported exposure to vapors, gases, dust or fumes (VGDF); occupational exposure to VGDF was independently associated with the presence of COPD (OR 1.22, 95% CI: 1.03–1.44), respiratory symptoms (OR 1.45, 95% CI: 1.30–1.61), and respiratory symptoms at work (OR 4.69, 95% CI: 3.82–5.77), with a population attributable fraction for COPD of 8.2%.

Conclusions: Occupational exposure is associated with a higher risk of COPD and respiratory symptoms in the Spanish population. These results highlight the need to follow strict prevention measures to protect the respiratory health of workers.

© 2023 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the leading cause of respiratory death and the third overall cause of death worldwide after ischemic heart disease and cerebrovascular disease.¹ Genetic and environmental factors are involved in its pathogenesis, and of these, smoking is the greatest risk factor. How-

* Corresponding author.

E-mail address: jaiimejuan.ferrer@vallhebron.cat (J. Ferrer Sancho).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2023.10.014>

0300-2896/© 2023 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

ever, in both the United States² and Europe,^{3,4} about 25% of the adult population with COPD are never-smokers, so the cause of COPD in these individuals needs to be investigated.

Occupational exposure has a major impact on the respiratory health of the population, given the large number of potentially affected people. Most studies have been conducted in populations in the US,^{5–7} China,⁸ and in some countries in central^{9,10} and northern Europe.^{11–14} Aside from some discrepancies, an association between occupational exposure, COPD risk, and the development of respiratory symptoms has been demonstrated in these populations. Differences in effects may be due to individual factors, differences in work activity and working conditions in different countries. The population attributable fraction (PAF) of occupational exposure in COPD prevalence has been estimated at around 20% in smokers and 31% in non-smokers.¹⁵ Occupational exposure has also been linked to the presence of respiratory symptoms, such as cough and chronic bronchitis.^{16–20}

The risk of occupational exposure to respiratory health in Mediterranean populations is little known, and only two studies have been published in the Spanish population. One used a job-exposure matrix to show that exposure to high levels of biological dust was associated with symptoms of chronic bronchitis and worse spirometry results in young people between 20 and 44 years of age from five autonomous communities.²¹ In a second study, occupational exposure to dust, fumes and gases was associated with symptoms of chronic bronchitis and airflow obstruction in an industrialized region of Catalonia.²²

The aim of this study was to analyze the impact of occupational exposure on the risk of developing respiratory symptoms and COPD in a representative sample of the general Spanish population that included subjects of all ages from all regions of Spain enrolled in the third study of COPD prevalence in Spain (EPISCAN II).⁴

Materials and Methods

Design

This was a sub-study of the multicenter cross-sectional EPISCAN II study that included 9433 randomly selected subjects of both sexes aged over 40 years from 17 Spanish autonomous communities who agreed to attend visits in 20 hospitals. The aim of the EPISCAN II was to determine the prevalence of COPD in Spain; the methodology has been described elsewhere.²³

Study Variables

Sociodemographic variables, smoking, use of e-cigarettes, and other patterns of tobacco use and previous exposure to biomass fumes were recorded. The European Coal and Steel Community (ECCS) questionnaire on respiratory symptoms was administered.²⁴ Work-related respiratory symptoms were assessed using two questions from this questionnaire^{25,26}: *Have you ever noticed shortness of breath, wheezing or chest tightness at work? Have you ever had to change or quit your job because it affected your breathing?*

Post-bronchodilator spirometry was performed according to the criteria of the American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS).²⁷ COPD was defined as the presence of a post-bronchodilator FEV₁/FVC ratio of less than 0.7.²⁸

An occupational exposure questionnaire adapted from the Spanish version of the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS)¹⁹ was administered. This included: (1) a list of all jobs performed in chronological order; (2) exposure to any of the 18 substances in an attached list; and (3) engagement in any of 22 separately listed occupations. These lists contained substances and

occupations previously associated with the development of COPD and the presence of work-related symptoms (Annex 1). Based on previous studies,^{6,14,29} occupational exposure was defined as an affirmative answer to the question *Have you ever been exposed to vapors, gases, dust or fumes at work?* or to the question on self-reported exposure to any substance in the attached list. Biomass exposure was defined as an affirmative answer to the question *Have you had or have regular contact with smoke from wood or logs (e.g. fireplaces/wood stoves, work activity related to wood burning, etc.)?*

Statistical Analysis

The mean and standard deviation and the number and percentage of participants by response category were used for the description of continuous and categorical variables, respectively. Comparisons between the characteristics of patients who completed the occupational questionnaire and those who did not were made using the Chi-square test for categorical variables and Student's *t* for quantitative variables. Individuals exposed or not exposed to VGDF were compared using the Chi-square test. The threshold for statistical significance was 0.05.

Several multivariate logistic regression models were performed to estimate the association between occupational exposure and the presence of COPD or respiratory symptoms. In an initial analysis, the diagnosis of COPD was evaluated as a dependent variable, and exposure to VGDF, the substances to which the participants could have been exposed, and their occupations were evaluated as independent variables. A second analysis examined respiratory symptoms (according to the ECCS) as a dependent variable, and VGDF exposure, substances and occupations as independent variables. Adjustment variables incorporated in each model were age, sex, educational level, body mass index, smoking and accumulated exposure in pack-years, and exposure to biomass smoke. COPD was added to the risk model for respiratory symptoms as an adjustment variable. The detected associations are expressed as odds ratios (OR) with their 95% confidence intervals. The PAF is an estimate of the proportion of all cases of a disease in a given population that would not have occurred in the absence of the exposure of interest. To estimate the proportion of the prevalence of COPD attributable to occupational exposures, the PAF was estimated from a multiple logistic regression analysis following the Greenland and Drescher method,³⁰ adjusted for sex, age, body mass index, smoking, level of education, and exposure to biomass smoke, as used in studies with similar methodologies to ours. The formula adopted was: $PAF = (exposure\ prevalence \times OR / 1 + exposure\ prevalence \times OR) \times 100$.^{5,14}

Results

Of the 9092 patients with valid spirometry included in the EPISCAN II study,⁴ 1590 cases were excluded because the occupational exposure questionnaire was not properly completed. Therefore, a total of 7502 individuals of both sexes were included (Fig. 1), with a mean age of 60 ± 11 years, of which 3831 (51.1%) were women and 55.6% were educated to higher than primary school level. One third (34.7%) were former smokers, 19.9% were active smokers, and 17.2% had been exposed at some point in their life to biomass smoke. The characteristics of excluded subjects are shown in Table S1 of the Supplement.

Overall, 3056 (40.7%) subjects reported exposure to VGDF, 851 (11.3%) met COPD criteria on spirometry, and 53.2% reported experiencing respiratory symptoms, the most frequent being wheezing (33.6%), cough (15%), and expectoration (12.6%). A total of 7.9% of the subjects experienced respiratory symptoms during their work activity (Table 1).

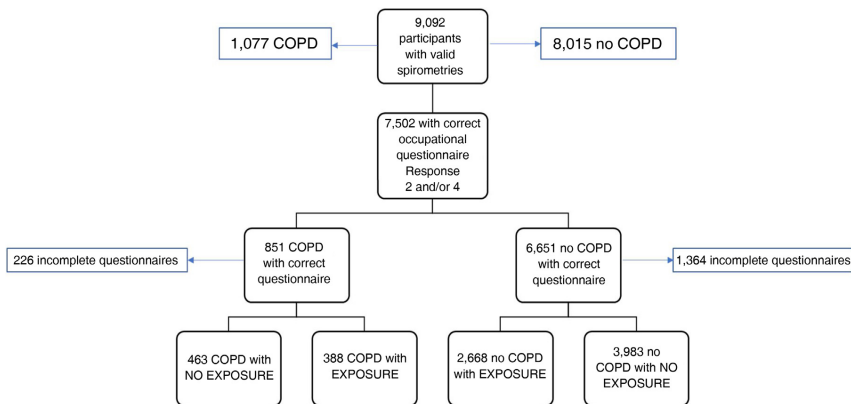


Fig. 1. Flow diagram of study participants distributed according to COPD diagnosis and occupational exposure.

Exposure was defined as an affirmative answer to the question *Have you ever been exposed to vapors, gases, dust or fumes at work?* or at least one positive response to the list of substances in the questionnaire.

Table 1
Demographic, Clinical and Spirometry Characteristics of the Study Population (n = 7502).

Characteristics	n (%)
Age in years, mean $\pm$ SD	59.87 (10.96)
Sex	
Women	3831 (51.1%)
Men	3671 (48.9%)
Level of education	
No primary education	150 (2.0%)
Primary education	1537 (20.5%)
Secondary education	1621 (21.6%)
Higher than primary education	4161 (55.6%)
Others	20 (0.3%)
Body mass index	
<20 kg/m ²	249 (3.3%)
20–24.9 kg/m ²	2216 (29.7%)
25–29.9 kg/m ²	3056 (40.9%)
$\geq$ 30 kg/m ²	1943 (26.0%)
Smoking status	
Never smoker	3407 (45.4%)
Former smoker	2605 (34.7%)
Current smoker	1490 (19.9%)
Pack-years, mean (SD)	26.06 (22.73)
Biomass exposure	1251 (17.2%)
Exposure to vapors, gases, dust or fumes (self-reported in questionnaire)	3056 (40.7%)
FEV1 (% pred.), mean (SD)	100.85 (16.96)
FVC (%), mean (SD)	101.11 (1.86)
FEV1/FVC (%), mean (SD)	78.30 (7.69)
COPD (GOLD)	851 (11.3%)
Symptoms (ECCS)	
No symptoms	3406 (46.8%)
Chronic cough	1099 (15.0%)
Chronic bronchitis	319 (4.5%)
Expectoration	921 (12.6%)
Dyspnea	887 (12.1%)
Wheezing	2499 (33.6%)
Symptoms in the workplace	589 (7.9%)

The excluded subjects were younger, fewer were men, and they had a lower body mass index and a lower prevalence of COPD and respiratory symptoms compared to participants (Supplement Table S1). Individuals with occupational exposure to VGDF were younger, fewer were educated to university level, and a higher proportion were smokers. Overall, 58.4% of those exposed were or had been active smokers compared to 51% who were never-smokers ($p < 0.001$) (Supplement Table S2).

The most common substances to which the study population had been exposed were solvents (13.1%), chemical irritants (11.5%), diesel or gasoline (9.6%), and detergents (9.2%); when considered individually, no significant differences in exposure were observed between subjects with and without COPD, bearing in mind that the number of subjects exposed to any particular substance was relatively low. The most common occupations were cleaning staff (8.7%), health workers (8.4%), and the armed forces (7.1%) (Table 2).

Occupational Exposure and COPD

Of the 851 participants with COPD who completed a valid questionnaire, 388 (45.6%) had a history of VGDF exposure: the difference with respect to COPD subjects with no exposure was statistically significant ($p < 0.0022$). Occupational exposure to VGDF was independently associated with COPD (OR 1.22, 95% CI: 1.03–1.44) (Table 2). Among the specific occupations, only the steel and petrochemical industries were associated with COPD (OR 1.78, 95% CI: 1.11–2.85) (Table 3). The association between occupational exposure to VGDF and COPD, with an OR of 1.22 and a prevalence of occupational exposure of 40.7%, gives an estimated PAF% of 8.2% (95% CI: 1.2–15).

Occupational Exposure and Respiratory Symptoms

The relationship between occupational exposure and respiratory symptoms was analyzed in the 7285 participants who completed the ECCS questionnaire correctly: of these, 2969 (40.8%) had VGDF exposure. In the multivariate analysis, occupational

Table 2Association Between Lifetime Occupational Exposure (Substances) and COPD. Multivariate Logistic Regression (*n* = 7502).

Exposure	<i>n</i> (%)	COPD: <i>n</i> (%)	OR (95% CI) ^a
Not exposed (none of the following)	4446 (59.3%)	463 (10.4%)	1 (Reference)
Self-reported exposure to vapors, gases, dust or fumes	3056 (40.7%)	388 (12.7%)	1.22 (1.03–1.44)
Solvents	986 (13.1%)	123 (12.5%)	1.17 (0.91–1.40)
Diesel or gasoline exhaust	722 (9.6%)	96 (13.3%)	1.16 (0.88–1.54)
Asbestos	255 (3.4%)	39 (15.3%)	1.11 (0.73–1.67)
Quartz	67 (0.9%)	6 (9.0%)	0.63 (0.26–1.54)
Coal	189 (2.5%)	17 (9.0%)	0.71 (0.41–1.24)
Silica	144 (1.9%)	14 (9.7%)	0.73 (0.39–1.36)
Wood dust	448 (6.0%)	58 (12.9%)	1.24 (0.88–1.70)
Cotton/linen/jute dust	184 (2.5%)	26 (14.1%)	1.29 (0.80–2.06)
Aluminum dust or fumes	125 (1.7%)	18 (14.4%)	1.05 (0.58–1.88)
Chromium/nickel/platinum/vanadium/osmium dust or vapors	98 (1.3%)	12 (12.2%)	0.96 (0.48–1.92)
Cadmium dust and fumes	40 (0.5%)	5 (13.5%)	1.06 (0.38–2.95)
Welding fumes	551 (7.3%)	75 (13.6%)	1.20 (0.88–1.64)
Chemical irritants	859 (11.5%)	102 (11.9%)	1.19 (0.92–1.54)
Detergents	692 (9.2%)	68 (9.8%)	1.22 (0.91–1.65)
Flour or feed	281 (3.7%)	31 (11.0%)	1.00 (0.65–1.53)
Vegetable gums	57 (0.8%)	10 (17.5%)	1.63 (0.75–3.53)
Plastics or polyurethane	289 (3.9%)	28 (9.7%)	0.96 (0.60–1.15)
Portland cement	375 (5.0%)	47 (12.5%)	0.99 (0.68–1.44)

^a OR (95% CI) adjusted for sex, age, body mass index, smoking, pack-year, level of education, and exposure to biomass smoke.**Table 3**Association Between Occupational Exposure (Jobs) and COPD. Multivariate Logistic Regression (*n* = 7502).

Occupation	<i>n</i> (%)	COPD: <i>n</i> (%)	OR (95% CI) ^a
None of the following	4124 (55.0%)	424 (10.3%)	1 (Reference)
Shipbuilders	107 (1.4%)	19 (17.8%)	1.15 (0.63–2.09)
Welders	286 (3.8%)	34 (11.9%)	1.05 (0.68–1.61)
Miners	75 (1.0%)	10 (13.3%)	1.15 (0.56–2.39)
Asphalt workers	72 (1.0%)	9 (12.5%)	1.23 (0.57–2.64)
Tunnel workers	59 (0.8%)	7 (11.9%)	0.93 (0.40–2.14)
Metallurgical workers/smelters	184 (2.5%)	33 (17.9%)	1.56 (0.99–2.46)
Glass workers	47 (0.6%)	4 (8.5%)	0.74 (0.25–2.18)
Bleaching workers	22 (0.3%)	4 (18.2%)	1.84 (0.56–5.97)
Textile workers	304 (4.1%)	30 (9.9%)	0.85 (0.55–1.32)
Agricultural and livestock workers	281 (3.7%)	39 (13.9%)	1.26 (0.84–1.89)
Carpenters	264 (3.5%)	33 (12.5%)	1.14 (0.74–1.76)
Armed Forces	529 (7.1%)	80 (15.1%)	1.17 (0.86–1.60)
Manufacture of food products	227 (3.0%)	28 (12.3%)	1.45 (0.92–2.18)
Maintenance/repair services	432 (5.8%)	55 (12.7%)	1.13 (0.80–1.60)
Construction	514 (6.9%)	68 (13.2%)	1.11 (0.79–1.55)
Transport	389 (5.2%)	55 (14.1%)	1.13 (0.79–1.62)
Health workers	633 (8.4%)	65 (10.3%)	1.22 (0.90–1.65)
Steel/petrochemical industry	161 (2.1%)	30 (18.6%)	1.78 (1.11–2.85)
Painters	266 (3.5%)	37 (13.9%)	1.40 (0.92–2.11)
Cleaning services	649 (8.7%)	60 (9.2%)	1.14 (0.83–1.57)
Bakery workers	140 (1.9%)	12 (8.6%)	0.89 (0.47–1.69)
Leather workers	54 (0.7%)	3 (5.6%)	0.33 (0.08–1.43)

^a OR (95% CI) adjusted for sex, age, body mass index, smoking, pack-year, level of education, and exposure to biomass smoke.

exposure to VGDF was associated with the presence of some respiratory symptoms (OR 1.43, 95% CI: 1.29–1.60) (Table 4). Significant associations were detected between most of the substances studied and the presence of respiratory symptoms, the strongest being with cadmium dust and fumes (OR 2.53, 95% CI: 1.23–5.19), wood dust (OR 2.30, 95% CI: 1.82–2.90), and cement (OR 2.17, 95% CI: 1.68–2.81). Exposure to VGDF was associated with specific symptoms such as cough (OR 1.50, 95% CI: 1.30–1.74), chronic bronchitis (OR 1.59, 95% CI: 1.23–2.04), expectoration (OR 1.50, 95% CI: 1.28–1.76), dyspnea (OR 1.33, 95% CI: 1.13–1.56), and wheezing (OR 1.48, 95% CI: 1.32–1.65). VGDF exposure was associated with most occupations, while the OR was higher or statistically significant in the case of employees in the bleaching industry (OR 2.96, 95% CI: 1.06–8.30), painters (OR 2.06, 95% CI: 1.53–2.77), and asphalt workers (OR 2.01, 95% CI: 1.15–3.52) (Supplement Table S4). All substances and professions studied (except bleach works) were associated with symptoms in the workplace. The substances that carried the highest risk were vegetable gums (OR 12.19, 95% CI:

6.31–23.55), aluminum (OR 10.19, 95% CI: 6.31–16.44), silica (OR 9.99, 95% CI: 6.25–15.96), and coal (OR 9.54, 95% CI: 6.19–14.71), while the occupations with the highest risk were mining (OR 6.47, 95% CI: 3.39–12.36), shipbuilding (OR 6.11, 95% CI: 3.44–10.86), and the petrochemical and steel industries (OR 6.06, 95% CI: 3.86–9.50) (Supplement Tables S3a and S3b).

Discussion

This study shows that occupational exposure is independently associated with a higher risk of COPD and respiratory symptoms among the Spanish population. Specific associations were also identified between COPD and the steel and petrochemical industries and between respiratory symptoms and a range of substances and occupations. An association between occupational exposure and symptoms manifested during work also emerged.

The impact of occupational exposure in southern Europe has not been fully characterized. This study is the largest conducted

Table 4Association Between Lifetime Occupational Exposure (Substances) and COPD and Respiratory Symptoms. Multivariate Logistic Regression ($n = 7285$).

Exposure	n (%)	Symptoms (%)	OR (95% CI) ^a
No exposure (none of the following)	4316 (59.2%)	1832 (42.4%)	1 (Reference)
Self-reported exposure to vapors, gases, dust or fumes	2969 (40.8%)	1574 (53.0%)	1.43 (1.29–1.60)
Solvents	948 (13.0%)	530 (55.9%)	1.73 (1.47–2.03)
Diesel or gasoline	704 (9.7%)	382 (54.3%)	1.75 (1.45–2.11)
Asbestos	246 (3.4%)	133 (54.1%)	1.52 (1.13–2.05)
Quartz	64 (0.9%)	30 (46.9%)	1.01 (0.58–1.77)
Coal	184 (2.5%)	99 (53.8%)	1.78 (1.28–2.48)
Silica	140 (1.9%)	75 (53.6%)	1.73 (1.19–2.52)
Wood dust	432 (5.9%)	263 (60.9%)	2.30 (1.82–2.90)
Cotton/linen/jute dust	183 (2.5%)	103 (56.3%)	1.48 (1.06–2.05)
Aluminum dust or fumes	122 (1.7%)	71 (58.2%)	1.65 (1.10–2.48)
Chromium/nickel/platinum/vanadium/osmium dust or vapors	96 (1.3%)	49 (51.0%)	1.49 (0.95–2.35)
Cadmium dust and fumes	39 (0.5%)	25 (64.1%)	2.53 (1.23–5.19)
Welding fumes	533 (7.3%)	291 (54.6%)	1.75 (1.41–2.17)
Chemical irritants	832 (11.4%)	445 (53.5%)	1.47 (1.24–1.74)
Detergents	665 (9.1%)	385 (57.9%)	1.71 (1.42–2.06)
Flour or feed	273 (3.7%)	154 (56.4%)	1.58 (1.20–2.08)
Vegetable gums	56 (0.8%)	32 (57.1%)	1.59 (0.88–2.86)
Plastics or polyurethane	281 (3.9%)	161 (57.3%)	1.96 (1.48–2.58)
Portland cement	365 (5.0%)	218 (59.7%)	2.17 (1.68–2.81)

^a OR (95% CI) adjusted for sex, age, body mass index, smoking, pack-year, level of education, COPD and exposure to biomass smoke.

to date in the Mediterranean area. Two previous Spanish studies have been reported: one was limited to an industrialized region of Catalonia²² and the other included subjects under 44 years of age from 5 autonomous communities.²¹ Our study is the first nationwide study with a large sample of subjects of both sexes and a wide age range that is representative of the population as a whole.

The association of occupational exposure to VGDF with COPD, with an OR of 1.22, confirms the risk of certain occupations to the respiratory health of our population. This finding is comparable to that reported in a recent meta-analysis³¹ which estimated a global OR of 1.43, a rate slightly lower than that of studies conducted in the United States and northern Europe that reported ORs ranging from 1.61²⁹ to 2.0.⁵ In our study, the PAF% – or estimated reduction in the proportion of COPD in exposed subjects if the exposure is eliminated – was 8.2%. This estimate varies widely in different studies and its interpretation may be limited in transversal designs such as ours. Some studies based on self-administered questionnaires to determine VGDF exposure have reported higher PAF% values: for example, 17.4%, 20% and 37%.^{5,14,32} while others reported similar results to ours, such as 9% in Catalonia²² and 10% in China,³³ and as low as 5.2% in the Philippines³⁴ and 3.9% in another region of China.³⁵ An ATS/ERS consensus document estimated that the PAF% for exposure to VGDF would be around 14.1%.³⁶ These differences could be due to several factors, such as methodological differences or the characteristics of the population samples, for example, a case–control design or the inclusion of subjects in certain age ranges.¹⁴ Another important factor is the percentage of exposed individuals in each population sample studied. Exposure in our study was 40.7%, a percentage comparable to that of similar studies, such as 33%–58% in a European study,¹⁸ 35% in a US series,²⁹ and 52% in Catalonia.²² These values show that levels of occupational exposure are similar in industrialized countries. Our study offers interesting insights into a little-known factor, namely, the specific association of the steel/petrochemical industry with COPD, as previously observed in a French study.³⁷

Our results indicate that occupational exposure to VGDF is directly associated with general respiratory symptoms (OR 1.45) and with specific symptoms such as cough, chronic bronchitis, expectoration, dyspnea and wheezing (OR 1.3–1.5). These results are consistent with a study in men exposed to VGDF²⁹ that found an OR for cough, expectoration and wheezing of 1.83, 1.84 and 2.01, respectively, and a study conducted in a section of the Spanish population that showed an OR of 2.1 and 1.5 for cough and expecto-

ration, respectively. Another finding worth noting is the association between respiratory symptoms and most of the substances and occupations included in the questionnaire. The agents associated with the highest risks were wood dust and cement, substances to which the working population is commonly exposed.

The association of occupational exposure to VGDF and specific substances and jobs with the appearance of respiratory symptoms in the workplace is a very interesting result of this study and one that has not been reported to date. High risks with ORs of between 6 and 7 have been detected for the steel, petrochemical, shipbuilding, and mining industries. This association underlines the relationship between occupational exposure and respiratory disease. The results mentioned above also suggest that the appearance of these symptoms can indirectly influence work absenteeism and reduce productivity. In fact, there is evidence that exposure to VGDF is associated with absenteeism due to respiratory disease,³⁸ and that people with COPD and asthma have a higher frequency of absenteeism, which affects labor productivity.³⁹

This study has several limitations. Firstly, it is a cross-sectional study, so we cannot determine the course of exposure or establish a causal relationship with COPD and respiratory symptoms. However, we do not believe that a hypothetical change in employment would alter our findings, as patients were questioned about exposures at any time in their lifetime, and a question was included about the need to change occupations due to respiratory symptoms. Secondly, the exclusion of 1590 subjects who had not properly completed their occupational exposure questionnaire may have led to an inclusion bias, and we cannot determine if this possible bias led to an over- or under-estimation of the associations detected. These subjects were older and had a higher prevalence of COPD, so their exclusion is unlikely to weaken the associations. Thirdly, the existence of a memory bias that would lead patients with COPD and/or respiratory symptoms to overestimate previous occupational exposures or symptoms cannot be ruled out. This bias is inevitable in any study based on self-reported exposure. On the other hand, our study has obvious strengths, primarily, in our opinion, its population design with the inclusion of a large number of randomly selected subjects that clearly represent the Spanish population. The rigor of the EPISCAN II study, within which this study is nested, in which post-bronchodilator spirometry was performed according to the highest quality control standards in hospitals throughout the 17 Spanish autonomous communities, ensures the validity of the information on the respiratory health of the participants. The

use of a structured occupational exposure questionnaire is another strong point of the study. The questionnaire, in addition to the list of occupations, included a list of professions and risk substances that according to the previous literature, had been associated with COPD; this questionnaire, therefore, offers a detailed overview of the participants' self-reported occupational exposure. Finally, the high number of adjustment variables, especially the adjustment for tobacco exposure, strengthens the multivariate analyses and increases the strength of the associations found.

Conclusions

This study shows that occupational exposure is associated with COPD and respiratory symptoms in the Spanish population. The results support the available evidence on the need to follow strict prevention measures in our work environment to avoid affecting respiratory health. In the future, this impact should be evaluated progressively in longitudinal studies.

Ethical Approval

All participants gave written informed consent to participate in the study.

The study was approved by the ethics committee (EC) of each of the participating centers, with the EC of Hospital Universitario La Princesa acting as the reference committee. The EPISCAN II protocol is registered in <https://clinicaltrials.gov> under no. NCT03028207 and in www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/205932.

Funding

Both this study and EPISCAN II were sponsored by GSK.

Conflict of Interest

Eduardo Loeb has received honoraria for speaking engagements, attendance at congresses and consultancy from AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Boehringer Ingelheim and Pfizer. Jean-Paul Zock has no conflict of interest. Marc Miravittles has received honoraria for speaking engagements and consultancy from AstraZeneca, Bial, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Cipla, CSL Behring, Laboratorios Esteve, Gebro Pharma, Kamada, GlaxoSmithKline, Grifols, Menarini, Mereo Biopharma, Novartis, pH Pharma, Palobiofarma SL, Rovi, Teva, Spin Therapeutics, Verona Pharma and Zambon, and research grants from Grifols. Juan José Soler-Catalonia has received honoraria for speaking engagements from AstraZeneca, Bial, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Esteve, Ferrer, GlaxoSmithKline, Menarini, Novartis, Teva, and consultancy fees from AstraZeneca, Bial, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Ferrer and Novartis. Joan B. Soriano has no conflict of interest. Francisco García-Río has received honoraria for speaking engagements and consultancy from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Menarini, Novartis, Pfizer and Rovi, and research grants from Chiesi, Esteve, Gebro Pharma, GlaxoSmithKline, Menarini and Teva. Pilar de Lucas has no conflict of interest. Inmaculada Alfageme has no conflict of interest. Ciro Casanova has received honoraria for speaking engagements and consultancy from AstraZeneca, Bial, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Menarini, Novartis, and research grants from GlaxoSmithKline, Menarini and AstraZeneca. José Miguel Rodríguez González-Moro has no conflict of interest. Julio Ancochea has received honoraria for speaking engagements and consultancy from Actelion, Air Liquide, Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Carbueros Médica, Chiesi, Faes Farma, Ferrer, GlaxoSmithKline, InterMune, Linde Health-

care, Menarini, MSD, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Roche, Rovi, Sandoz, Takeda and Teva. Borja G. Cosío has received honoraria for speaking engagements and consultancy from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Menarini, Novartis, Teva, and research grants from GlaxoSmithKline, Menarini and AstraZeneca. Jaume Ferrer has received honoraria for speaking engagements, attendance at congresses and consultancy from AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Boehringer Ingelheim, Chiesi and Novartis. Esther Rodríguez has no conflict of interest.

Acknowledgments

The EPISCAN II study was funded by an unrestricted grant from GlaxoSmithKline. The authors are very grateful to Monica Sarmiento and Neus Canal from IQVIA, and GlaxoSmithKline for their collaboration in this study.

The following researchers participated in the EPISCAN II study: *Scientific Committee*: Inmaculada Alfageme, Pilar de Lucas, Julio Ancochea, Marc Miravittles, Juan José Soler-Cataluña, Francisco García-Río, Ciro Casanova, José Miguel Rodríguez González-Moro, Borja G. Cosío, Guadalupe Sánchez, and Joan B Soriano

Principal investigators, sub-investigators and participating centers:

Autonomous community	Site	Research team
Madrid	H. La Princesa	Julio Ancochea Bermudez (IP)/Elena García Castillo/Claudia Valenzuela/Joan B Soriano
Castilla león	H. U. de Burgos	Ana Pueyo Bastida (IP)/Lourdes Lázaro Asegurado/Luis Rodríguez Pascual/M ² José Mora
Aragón	H. Gral. San Jorge	Luis Borderias Clau (IP)/Lourdes Arizón Mendoza/Sandra García
Extremadura	H. San Pedro de Alcántara	Juan Antonio Riesco Miranda (IP)/Julián Grande Gutiérrez/Jesús Agustín Manzano/Manuel Agustín Sojo González
Castilla león	H. Clínico U. de Salamanca	Miguel Barrueco Ferrero (IP)/Milagros Rosales
Galicia	H. Álvaro Cunqueiro	José Alberto Fernández Villar (IP)/Cristina Represas/Ana Priegue/Isabel Portela Ferreiro/Cecilia Mouronte Roibás/Sara Fernández García
Balearic islands	H. Son Espases	Borja G Cosío (IP)/Rocío Cordova Díaz/Nuria Toledo Pons/Margalida Llabrés
Aragón	H. U. Miguel Servet	José María Marín Trigo (IP)/Marta Forner/Begoña Gallego/Pablo Cubero/Elisabet Vera
Community of Valencia	H. Arnau de Vilanova (Valencia)	Juan José Soler-Cataluña (IP)/M ² Begoña Picurelli Albero/Noelia González García
Andalusia	H. Virgen de la Macarena	Agustín Valido Morales (IP)/Carolina Panadero/Cristina Benito Bernáldez/Laura Martín-Bejarano y Maria Velarde (enfermeras sin acceso web)
Murcia	H. Gral. U. Santa Lucía (Cartagena)	Antonio Santa Cruz Siminiani (IP)/Carlos Castillo Quintanilla/Rocío Ibáñez Meléndez/José Javier Martínez Garcerán/Desirée Lozano Vicente/Pedro García Torres/María del Mar Valdivia
Navarra	Clínica Universidad de Navarra	Juan Pablo de Torres Tajés (IP)/Montserrat Cizur Girones/Carmen Labiano Turillas
La rioja	H. de San Pedro (Logroño)	Carlos Ruiz Martínez (IP)/Elena Hernando/Elvira Alfaro/José Manuel García/Jorge Lázaro

Basque country	H. Santiago Apóstol (H. Txagorritxu)	David Bravo (IP)/Laura Hidalgo/Silvia Francisco Terreros/Iñaki Zorrilla/Ainara Alonso Colmenero/
Asturias	H. Central de Asturias	Cristina Martínez González (IP)/Susana Margon/Rosirys Guzman Taveras/Ramón Fernández/Alicia Álvarez
Cantabria	H. de Valdecilla (Servicio de Neumología en el H. Santa Cruz de Lienes)	José Ramón Agüero Balbín (IP)/Juan Agüero Calvo
Catalonia	H. U. Vall d'Hebron	Jaume Ferrer Sancho (IP)/Esther Rodríguez González/Eduardo Loeb
Castilla la Mancha	H. U. de Guadalaajara	José Luis Izquierdo Alonso (IP)/M ^a Antonia Rodríguez García
Canary Islands	H. U. de Tenerife	Juan Abreu González (IP)/Candelaria Martín García/Rebeca Muñoz/Haydée Martín García
Asturias	H. U. de San Agustín (Avilés);	Miguel Ángel Martínez Muñiz (IP)/Andrés Avelino Sánchez Antuña/Jesús Allende González/José Antonio Gullón Blanco/Fernando José Álvarez Navascues/Manuel Ángel Villanueva Montes/María Rodríguez Pericacho/Concepción Rodríguez García/Juan Diego Álvarez Mavárez

Appendix A. Supplementary Data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.jarbres.2023.10.014.

References

- 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.
- Celli BR, Halbert RJ, Nordsyke RJ, Schaub B. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med*. 2005;118:1364–72.
- Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64:863–8.
- Soriano JB, Alfageme I, Miravittles M, de Lucas P, Soler-Cataluña JJ, García-Río F, et al. Prevalence and determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. *Arch Bronconeumol*. 2021;57:61–9.
- Trupin L, Earnest G, San Pedro M, Balmes JR, Eisner MD, Yelin E, et al. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;22:462–9.
- Weinmann S, Vollmer WM, Breen V, Heumann M, Hnizdo E, Villnave J, et al. COPD and occupational exposures: a case-control study. *J Occup Environ Med*. 2008;50:561–9.
- Silver SR, Alarcon WA, Li J. Incident chronic obstructive pulmonary disease associated with occupation, industry, and workplace exposures in the Health and Retirement Study. *Am J Ind Med*. 2021;64:26–38.
- Duan JX, Cheng W, Zeng YQ, Chen Y, Cai S, Li X, et al. Characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease exposed to different environmental risk factors: a large cross-sectional study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:2857–67.
- Mehra AJ, 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. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:1292–300.
- 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;71:88–96.
- Melville AM, Pless-Mulloli T, Afolabi OA, Stenton SC. COPD prevalence and its association with occupational exposures in a general population. *Eur Respir J*. 2010;36:488–93.
- Scholes S, Moody A, Mindell JS. Estimating population prevalence of potential airflow obstruction using different spirometric criteria: a pooled cross-sectional analysis of persons aged 40–95 years in England and Wales. *BMJ Open*. 2014;4:e005685.
- Würtz ET, Schlünssen V, Malling TH, Hansen JG, Omland Ø. Occupational chronic obstructive pulmonary disease in a Danish population-based study. *COPD*. 2015;12:435–43.
- Torén K, Vikgren J, Olin AC, Rosengren A, Bergström G, Brandberg J. Occupational exposure to vapor, gas, dust, or fumes and chronic airflow limitation, COPD, and emphysema: the Swedish CardioPulmonary BiImage Study (SCAPIS pilot). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:3407–13.
- Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma 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;182:693–718.
- 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. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:787–97.
- Rodríguez E, Ferrer J, Zock JP, Serra I, Antó JM, de Batlle J, et al. Lifetime occupational exposure to dusts, gases and fumes is associated with bronchitis symptoms and higher diffusion capacity in COPD patients. *PLoS One*. 2014;9:e88426.
- Zock JP, Sunyer J, Kogevinas M, Kromhout H, Burney P, Antó JM. Occupation, chronic bronchitis, and lung function in young adults. An international study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1572–7.
- Sunyer J, Zock JP, Kromhout H, García-Esteban R, Radon K, Jarvis D, et al. Lung function decline, chronic bronchitis, and occupational exposures in young adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1139–45.
- Blanc PD, Torén K. Occupation in chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis: an update. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11:251–7.
- Sunyer J, Kogevinas M, Kromhout H, Antó JM, Roca J, Tobías A, 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;157:512–7.
- 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*. 2006;5:2.
- Alfageme I, de Lucas P, Ancochea J, Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, García-Río F, et al. 10 years after EPISCAN: a new study on the prevalence of COPD in Spain – a summary of the EPISCAN II protocol. *Arch Bronconeumol*. 2019;55:38–47.
- Minette A, Aresini G, Sanna-Randaccio F. Cuestionario ECCS para el estudio de los síntomas respiratorios, 1987. 3. ed. Luxemburgo: Comisión de las Comunidades Europeas; 1988.
- Blanc PD, Burney P, Janson C, Torén K. The prevalence and predictors of respiratory-related work limitation and occupational disability in an international study. *Chest*. 2003;124:1153–9.
- Torén K, Zock JP, Kogevinas M, Plana E, Sunyer J, Radon, et al. An international prospective general population-based study of respiratory work disability. *Thorax*. 2009;64:339–44.
- Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23:932–46 [erratum in: *Eur Respir J*. 2006;27:242].
- 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;46:798–825.
- Marchetti N, Garshick E, Kinney GL, McKenzie A, Stinson D, Lutz SM, et al. Association between occupational exposure and lung function, respiratory symptoms, and high-resolution computed tomography imaging in COPD Gene. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:756–62.
- Greenland S, Drescher K. Maximum likelihood estimation of the attributable fraction from logistic models. *Biometrics*. 1993;49:865–72.
- Ryu JY, Sunwoo YE, Lee SY, Lee CK, Kim JH, Lee JT, et al. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and vapors, gases, dusts, or fumes (VGDF): a meta-analysis. *COPD*. 2015;12:374–80.
- de Marco R, Accordini S, Cerveri I, Corsico A, Sunyer J, Neukirch F, et al. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax*. 2004;59:120–5.
- Lam KB, Yin P, Jiang CQ, Zhang WS, Adab P, Miller MR, et al. Past dust and GAS/FUME exposure and COPD in Chinese: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Respir Med*. 2012;106:1421–8.
- Idolor LF, Guila DETS, Francisco NA, Roa CC, Ayuyao FG, Tady CZ, et al. Burden of obstructive lung disease in a rural setting in the Philippines. *Respirology*. 2011;16:1111–8.
- Zhong N, Wang C, Yao W, Chen P, Kang J, Huang S, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:753–60.
- Blanc PD, Annesi-Maesano I, Balmes JR, Cummings KJ, Fishwick D, Miedinger D, et al. The occupational burden of nonmalignant respiratory diseases. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:1312–34.
- Kraim-Lejeu M, Lesage FX, Drame M, Leharzy F, Deschamps F. Occupational risk factors for COPD: a case-control study. *PLoS One*. 2016;11:e0158719.
- Kim JL, Blanc PD, Villani S, Olivieri M, Urrutia I, van Sprundel M, et al. Predictors of respiratory sickness absence: an international population-based study. *Am J Ind Med*. 2013;56:541–9.
- Dierick BJH, Flokstra-de Blok BMJ, van der Molen T, Toledo-Pons N, Román-Rodríguez M, Cosío BG, et al. Work absence in patients with asthma and/or COPD: a population-based study. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2021;31:9.

Artículo 1 - Material Suplementario

Tabla S1. Características demográficas, clínicas y espirometría en los participantes de la cohorte EPISCAN II con y sin cuestionario ocupacional completado

		Sin datos ocupacionales	Con datos ocupacionales	Valor de p
Número		1.590	7.502	-
Edad en años, media (DE)		61,87 (11,34)	59,87 (10,96)	<0,0001
Sexo	Mujeres	950 (59,7%)	3831 (51,1%)	<0,0001
Nivel de educación	Sin educación primaria	32 (2,0%)	150 (2,0%)	<0,0001
	Educación primaria	405 (25,5%)	1537 (20,5%)	
	Educación secundaria	370 (23,3%)	1621 (21,6%)	
	Más que educación primaria	779 (49,0%)	4161 (55,6%)	
	Otros	3 (0,2%)	20 (0,3%)	0,0323
IMC	<20 kg/m ²	37 (2,3%)	249 (3,3%)	
	20-24,9 kg/m ²	437 (27,7%)	2.216 (29,7%)	
	25-29,9 kg/m ²	654 (41,5%)	3.056 (40,9%)	
	>=30 kg/m ²	449 (28,5%)	1.943 (26,0%)	
Tabaquismo	Nunca fumador	775 (48,7%)	3.407 (45,4%)	0,0407
	Exfumador	507 (31,9%)	2.605 (34,7%)	
	Fumador actual	308 (19,4%)	1.490 (19,9%)	
Paquetes-año, media (DE)		27,47 (23,69)	26,06 (22,73)	0,0607
Exposición a biomasa		240 (16,7%)	1.251 (17,2%)	0,6699
FEV ₁ (% pred.), media (DE)		99,58 (17,85)	100,85(16,96)	0,0071
FVC (% pred.), media (DE)		100,68 (15,10)	101,11(14,86)	0,2910
FEV ₁ /FVC (%), media (DE)		77,48 (8,38)	78,30 (7,69)	0,0002
EPOC (GOLD)		226 (14,2%)	851 (11,3%)	0,0013
Síntomas(ECCS)	Ningún síntoma	755 (51,5%)	3.406 (46,8%)	0,0010
	Tos crónica	301 (20,3%)	1.099 (15,0%)	<0,0001
	Bronquitis crónica	80 (5,6%)	319 (4,5%)	0,0768
	Expectoración	225 (15,1%)	921 (12,6%)	0,0079
	Disnea	274 (18,5%)	887 (12,1%)	<0,0001
	Sibilancias	519 (34,0%)	2.499 (33,6%)	0,7976

Tabla S2. Variables demográficas y clínicas según la exposición ocupacional a lo largo de la vida a vapores, gases, polvo o humos (N=7.502)

		Número	Exposición ocupacional n (%)	Valor de p
Todos		7.502	3.056 (40,7%)	-
Edad	40-49 años	1.405	631 (44,9%)	<0,0001
	50-59 años	2.695	1.156 (42,9%)	
	60-69 años	1.734	677 (39,0%)	
	70-79 años	1.309	489 (37,4%)	
	80+ años	359	103 (28,7%)	
Sexo	Hombres	3.671	1.836 (50,0%)	<0,0001
	Mujeres	3.831	1.220 (31,8%)	
Nivel educativo	Sin educación primaria	150	77 (51,3%)	<0,0001
	Educación primaria	1.537	855 (55,6%)	
	Educación secundaria	1.621	715 (44,1%)	
	Más que educación primaria	4.161	1.389 (33,4%)	
IMC	<20 kg/m2	249	72 (28,9%)	<0,0001
	20-24,9 kg/m2	2.216	770 (34,7%)	
	25-29,9 kg/m2	3.056	1.304 (42,7%)	
	>=30 kg/m2	1.943	889 (45,8%)	
Tabaquismo	Nunca fumador	3.407	1.270 (37,3%)	<0,0001
	Exfumador	2.605	1.096 (42,1%)	
	Fumador actual	1.490	690 (46,3%)	
Exposición al humo de biomasa	No	6.017	2.289 (38,0%)	<0,0001
	Si	1.251	664 (53,1%)	
EPOC (GOLD)	EPOC	851	388 (45,6%)	0,0022
	NO EPOC	6.651	2.668 (40,1%)	

Tabla S3a. Asociación entre la exposición ocupacional a lo largo de la vida (sustancias) y los síntomas respiratorios en el trabajo. Regresión logística multivariante. (n=7502)

Exposición	n (%)	Síntomas en el trabajo: n (%)	OR (95% IC) (‡)
Sin exposición (ninguna de las siguientes)	4.446 (59,3%)	148 (3,3%)	1 (Referencia)
Exposición auto informada a vapores, gases, polvo o humos	3.056 (40,7%)	441 (14,4%)	4,69 (3,82-5,77)
Disolventes	986 (13,1%)	195 (19,8%)	7,07 (5,49-9,11)
Diesel o gasolina	722 (9,6%)	133 (18,4%)	6,67 (4,94-9,00)
Amianto	255 (3,4%)	45 (17,6%)	7,21 (4,72-11,02)
Cuarzo	67 (0,9%)	14 (20,9%)	8,61 (4,45-16,67)
Carbón	189 (2,5%)	45 (23,8%)	9,54 (6,19-14,71)
Sílice	144 (1,9%)	34 (23,6%)	9,99 (6,25-15,96)
Polvo de madera	448 (6,0%)	88 (19,6%)	6,54 (4,67-9,16)
Polvo de algodón/lino/yute	184 (2,5%)	33 (17,9%)	7,10 (4,50-11,20)
Polvo o humos de aluminio	125 (1,7%)	34 (27,2%)	10,19 (6,31-16,44)
Polvo o vapores de cromo/níquel/ platino/vanadio/osmio	98 (1,3%)	13 (13,3%)	4,06 (2,10-7,85)
Polvo y humos de cadmio	40 (0,5%)	9 (22,5%)	6,85 (2,99-15,70)
Humo de soldadura	551 (7,3%)	99 (18,0%)	5,49 (3,92-7,70)
Irritantes químicos	859 (11,5%)	153 (17,8%)	6,08 (4,70-7,87)
Detergentes	692 (9,2%)	152 (22,0%)	7,25 (5,56-9,44)
Harina o pienso	281 (3,7%)	57 (20,3%)	6,26 (4,27-9,19)
Gomas vegetales	57 (0,8%)	17 (29,8%)	12,19 (6,31-23,55)
Plásticos o poliuretano	289 (3,9%)	58 (20,1%)	6,64 (4,52-9,74)
Cemento Portland	375 (5,0%)	70 (18,7%)	6,47 (4,3-9,63)

(‡)OR (95% IC) ajustado por sexo, edad, IMC, tabaquismo, paquetes-año, nivel de educación, EPOC y exposición al humo de biomasa.

Tabla S3b. Asociación entre la exposición ocupacional a lo largo de la vida (ocupaciones) y los síntomas respiratorios en el trabajo. Regresión logística multivariante. (n=7502)

Ocupación	n (%)	Síntomas en el trabajo: n (%)	OR (95% IC) (‡)
Ninguno de los siguientes	4.124 (55,0%)	195 (4,7%)	1 (Referencia)
Astilleros	107 (1,4%)	21 (19,6%)	6,11 (3,44-10,86)
Soldadores	286 (3,8%)	59 (20,6%)	5,43 (3,66-8,06)
Mineros	75 (1,0%)	16 (21,3%)	6,47 (3,39-12,36)
Trabajadores del asfalto	72 (1,0%)	15 (20,8%)	4,86 (2,41-9,80)
Trabajadores de túneles	59 (0,8%)	13 (22,0%)	5,94 (2,94-12,00)
Trabajadores metalúrgicos/fundidores	184 (2,5%)	32 (17,4%)	4,69 (2,98-7,38)
Trabajadores del vidrio	47 (0,6%)	8 (17,0%)	4,31 (1,83-10,11)
Blanqueadores	22 (0,3%)	3 (13,6%)	2,64 (0,74-9,45)
Trabajadores textiles	304 (4,1%)	32 (10,5%)	2,32 (1,51-3,56)
Agricultores y ganaderos	281 (3,7%)	43 (15,3%)	3,52 (2,34-5,31)
Carpinteros	264 (3,5%)	44 (16,7%)	3,93 (2,60-5,95)
Fuerzas Armadas	529 (7,1%)	62 (11,7%)	2,89 (1,99-4,20)
Fabricación de productos alimenticios	227 (3,0%)	42 (18,5%)	3,77 (2,52-5,62)
Servicios de Mantenimiento / Reparación	432 (5,8%)	68 (15,7%)	4,04 (2,83-5,76)
Construcción	514 (6,9%)	85 (16,5%)	3,95 (2,76-5,64)
Transporte	389 (5,2%)	65 (16,7%)	4,03 (2,77-5,85)
Trabajadores de la salud	633 (8,4%)	45 (7,1%)	1,44 (1,01-2,06)
Industria siderúrgica/petroquímica	161 (2,1%)	34 (21,1%)	6,06 (3,86-9,50)
Pintores	266 (3,5%)	53 (19,9%)	4,76 (3,21-7,06)
Servicios de limpieza	649 (8,7%)	126 (19,4%)	4,26 (3,23-5,61)
Panadería	140 (1,9%)	24 (17,1%)	3,67 (2,24-6,03)
Trabajadores del cuero	54 (0,7%)	8 (14,8%)	3,50 (1,58-7,76)

(‡)OR (95% IC) ajustado por sexo, edad, IMC, tabaquismo, paquetes-año, nivel de educación, EPOC y exposición al humo de biomasa

Tabla S4. Asociación entre la exposición ocupacional de a lo largo de la vida (ocupaciones) y los síntomas respiratorios. Regresión logística multivariante. (n=7.502)

Ocupación	n (%)	Síntomas: n(%)	OR (95% IC) (#)
Ninguno de los siguientes	4.010 (55,0%)	1.737 (43,3%)	1 (Referencia)
Astilleros	97 (1,3%)	54 (55,7%)	1,67 (1,04-2,69)
Soldadores	276 (3,8%)	144 (52,2%)	1,48 (1,11-1,97)
Mineros	74 (1,0%)	43 (58,1%)	1,92 (1,14-3,24)
Trabajadores del asfalto	67 (0,9%)	39 (58,2%)	2,01 (1,15-3,52)
Trabajadores de túneles	59 (0,8%)	33 (55,9%)	1,51 (0,86-2,67)
Trabajadores metalúrgicos/fundidores	181 (2,5%)	103 (56,9%)	1,82 (1,29-2,57)
Trabajadores del vidrio	46 (0,6%)	25 (54,3%)	1,69 (0,89-3,20)
Blanqueadores	20 (0,3%)	14 (70,0%)	2,96 (1,06-8,30)
Trabajadores textiles	297 (4,1%)	156 (52,5%)	1,15 (0,89-1,50)
Agricultores y ganaderos	274 (3,8%)	145 (52,9%)	1,40 (1,06-1,86)
Carpinteros	252 (3,5%)	147 (58,3%)	1,90 (1,41-2,56)
Fuerzas Armadas	519 (7,1%)	271 (52,2%)	1,49 (1,20-1,86)
Fabricación de productos alimenticios	223 (3,1%)	130 (58,3%)	1,72 (1,27-2,33)
Servicios de Mantenimiento / Reparación	421 (5,8%)	205 (48,7%)	1,41 (1,11-1,78)
Construcción	500 (6,9%)	283 (56,6%)	1,80 (1,43-2,26)
Transporte	377 (5,2%)	218 (57,8%)	1,74 (1,35-2,24)
Trabajadores de la salud	613 (8,4%)	288 (47,0%)	1,18 (0,98-1,43)
Industria siderúrgica/petroquímica	158 (2,2%)	71 (44,9%)	1,05 (0,73-1,50)
Pintores	258 (3,5%)	160 (62,0%)	2,06 (1,53-2,77)
Servicios de limpieza	624 (8,6%)	348 (55,8%)	1,33 (1,10-1,62)
Panadería	136 (1,9%)	82 (60,3%)	1,80 (1,23-2,64)
Trabajadores del cuero	52 (0,7%)	33 (63,5%)	1,86 (1,01-3,43)

(#)OR (95% IC) ajustado por sexo, edad, IMC, tabaquismo, paquetes-año, nivel de educación, EPOC y exposición al humo de biomasa

4.2.ARTÍCULO 2

Occupational Exposures, Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Tomographic Findings in the Spanish Population

Loeb E, Zock JP, Miravitlles M, Rodríguez E, Kromhout H, Vermeulen R, Soler-Cataluña JJ, Soriano JB, García-Río F, de Lucas P, Alfageme I, Casanova C, González-Moro JR, Ancochea J, Cosío BG, Ferrer Sancho J. Occupational Exposures, Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Tomographic Findings in the Spanish Population. *Toxics*. 2024 Sep 24;12(10):689. doi: 10.3390/toxics12100689.



Article

Occupational Exposures, Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Tomographic Findings in the Spanish Population

Eduardo Loeb ^{1,2}, Jan-Paul Zock ³, Marc Miravittles ^{4,5,6}, Esther Rodríguez ^{1,4,5}, Hans Kromhout ⁷, Roel Vermeulen ^{7,8}, Juan José Soler-Cataluña ^{5,9}, Joan B. Soriano ^{5,10}, Francisco García-Río ^{5,11}, Pilar de Lucas ¹², Inmaculada Alfageme ¹³, Ciro Casanova ¹⁴, José Rodríguez González-Moro ¹⁵, Julio Ancochea ^{5,10}, Borja G. Cosío ^{5,16} and Jaume Ferrer Sancho ^{1,4,5,*}

¹ Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), 08193 Barcelona, Spain; eloebm@gmail.com (E.L.); esther.rodriguez@vallhebron.cat (E.R.)

² Servicio de Neumología, Centro Médico Teknon, Grupo Quironsalud, 08022 Barcelona, Spain

³ National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), P.O. Box 1, 3720 BA Bilthoven, The Netherlands; jan-paul.zock@rivm.nl

⁴ Servicio de Neumología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, 08035 Barcelona, Spain; marcmm@separ.es

⁵ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), 28029 Madrid, Spain; jjsoler@telefonica.net (J.J.S.-C.); jbsoriano2@gmail.com (J.B.S.); fgr01m@gmail.com (F.G.-R.); juli119@separ.es (J.A.); borja.cosio@ssib.es (B.G.C.)

⁶ Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, 08035 Barcelona, Spain

⁷ Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht University, 3584 CM Utrecht, The Netherlands; h.kromhout@uu.nl (H.K.); r.c.h.vermeulen@uu.nl (R.V.)

⁸ Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, P.O. Box 85500, 3508 GA Utrecht, The Netherlands

⁹ Departamento de Medicina, Servicio de Neumología, Hospital Arnau de Vilanova-Lliria, Universitat de València, 46015 Valencia, Spain

¹⁰ Departamento de Medicina, Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, 28006 Madrid, Spain

¹¹ Departamento de Medicina, Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ, Universidad Autónoma de Madrid, 28029 Madrid, Spain

¹² Servicio de Neumología, Hospital General Gregorio Marañón, 28007 Madrid, Spain; pilar.delucas@gmail.com

¹³ Departamento de Medicina, Unidad de Gestión Clínica de Neumología, Hospital Universitario Virgen de Valme, Universidad de Sevilla, 41014 Sevilla, Spain; inma.alfageme.michavila@gmail.com

¹⁴ Departamento de Medicina, Servicio de Neumología-Unidad de Investigación Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, CIBERES, ISCIII, Universidad de La Laguna, 38010 Santa Cruz de Tenerife, Spain; casanovaci@ gmail.com

¹⁵ Departamento de Medicina, Servicio de Neumología, Hospital Universitario Vithas Madrid Arturo Soria, Universidad Europea (UE), 28043 Madrid, Spain; respirama@yahoo.es

¹⁶ Departamento de Medicina, Servicio de Neumología, Hospital Universitario Son Espases-IdISBa, Universidad de las Islas Baleares, 07120 Palma de Mallorca, Spain

* Correspondence: jaimejuan.ferrer@vallhebron.cat; Tel.: +34-932746157



Citation: Loeb, E.; Zock, J.-P.; Miravittles, M.; Rodríguez, E.; Kromhout, H.; Vermeulen, R.; Soler-Cataluña, J.J.; Soriano, J.B.; García-Río, F.; de Lucas, P.; et al. Occupational Exposures, Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Tomographic Findings in the Spanish Population. *Toxics* **2024**, *12*, 689. <https://doi.org/10.3390/toxics12100689>

Academic Editor: William M. Gwinn

Received: 2 August 2024

Revised: 2 September 2024

Accepted: 16 September 2024

Published: 24 September 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Self-reported occupational exposure was previously associated with COPD in the Spanish population. This study aimed to analyse the relationship between occupational exposure to various chemical and biological agents, COPD, emphysema, and the bronchial wall area, which was determined by lung computed tomography (CT) in 226 individuals with COPD and 300 individuals without COPD. Lifetime occupational exposures were assessed using the ALOHA(+) job exposure matrix, and CT and spirometry were also performed. COPD was associated with high exposure to vapours, gases, dust and fumes (VGDF) (OR 2.25 95% CI 1.19–4.22), biological dust (OR 3.01 95% CI 1.22–7.45), gases/fumes (OR 2.49 95% CI 1.20–5.17) and with exposure to various types of solvents. High exposure to gases/fumes, chlorinated solvents and metals (coefficient 8.65 95% CI 1.21–16.09, 11.91 95% CI 0.46–23.36, 14.45 95% CI 4.42–24.49, respectively) and low exposure to aromatic solvents (coefficient 8.43 95% CI 1.16–15.70) were associated with a low 15th percentile of lung density indicating emphysema. We conclude that occupational exposure to several specific agents is associated with COPD and emphysema in the Spanish population.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; COPD; occupational exposures; job exposure matrix; JEM; computed tomography; emphysema

1. Introduction

Genetic and environmental factors are involved in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and among these, smoking is known to be the major risk factor. However, according to the definition of this disease, other inhaled agents may play a causal role [1,2]. In this regard, 20–45% of COPD patients are non-smokers [3]. Occupational exposure, environmental pollution, and exposure to biomass fumes have also been shown to be risk factors that should be taken into account [4,5].

The relationship between exposure to substances in the workplace and COPD has been described in different world populations [6,7]. In Spain, a recent study including more than 7500 subjects from the general population over 40 years of age showed that self-reported exposure to vapours, gases, dusts and fumes (VGDF) was associated with COPD [8] (odds ratio (OR) 1.22 95% confidence interval (CI) 1.03–1.44) with a population attributable fraction of 8.2%. Based on these results, several aspects should be considered to better understand the influence of occupational exposure on the development of COPD.

In studies based on self-reported exposure, the information depends on the response to a generic question asking about the existence or not of occupational exposure. However, detailed information on the different inhaled agents to which workers have been exposed is required to better understand the risk of developing COPD posed by the workplace. The best method to obtain this information is to make a comprehensive list of occupational activities, code the jobs according to a validated coding classification and apply a general population job exposure matrix (JEM) that allows the semi-quantitative estimation of worker's exposure to different agents. Regarding study design, studies focused on the general population are useful for analysing the relationship between occupational exposure and COPD in order to minimise common biases in cohorts of workers, such as the survivor and healthy worker effect [9]. In this regard, different populations have been studied with inconsistent results. Thus, an association between occupational exposure and COPD has been detected in some studies [10–13] but not in others [14,15]. In a review of general population studies conducted using the ALOHA (+) JEM, only low exposure to mineral dust and exposure to gases/fumes were associated with COPD [16], whereas, in a later study, the association occurred for biological dusts, fumes/gases and pesticides [17]. This disparity of results suggests the need for further studies, especially in understudied populations, such as those in Southern Europe.

The relationship between occupational exposure and alterations of the lung parenchyma and bronchial airway is less well known. Chronic airflow obstruction, the hallmark of COPD, is caused both by emphysema, with decreased elastic retraction pressure of the lung, and small airway remodelling and obstruction [18]. These alterations are detectable by high-resolution computed tomography (CT) [19]. Indeed, the quantification of lung density, which is indicative of emphysema, has been applied in multiple studies [20], and the dimensions of the bronchi have also been determined [21,22].

In an initial study on smoking subjects, Marchetti et al. [23] detected that the percentage of emphysema and air trapping (small airway involvement) in CT was higher in subjects exposed to dust and fumes, while greater bronchial wall thickness was only detected in occupationally exposed men.

In a second study, also on smokers, longer occupational exposure to VGDF was associated with increased emphysema and bronchiolar alterations [24]. In both studies, the exposure was self-reported and grouped under the term “VGDF”, precluding analysis by specific occupational agents.

The present study had two objectives: first, to analyse the relationship between occupational exposure defined by the ALOHA(+) JEM with COPD defined by spirometry and

respiratory symptoms in the Spanish population, and second, we analysed the relationship between occupational exposure and lung morphology measured by thoracic CT.

2. Materials and Methods

2.1. Design

This study is included within the national, epidemiological, multicentre cross-sectional Spanish EPISCAN II study, the protocol, fieldwork and methods of which have been described previously [25,26]. Briefly, this study was conducted in 20 university hospitals across Spain from April 2017 to February 2019.

This study was approved by the Ethics Committees of each of the participating centres, and all participants gave informed consent to participate. The EPISCAN II protocol is registered at <https://clinicaltrials.gov> (NCT03028207) and at www.gsk-clinicalstudyregister.com/estudio/205932.

2.2. Study Subjects

The EPISCAN II study recruited a randomly selected sample, targeting subjects from the general population over 40 years of age from all the autonomous communities of Spain, stratified by zip codes, with quotas defined by sex and age groups. For the purposes of the present study, a subgroup of subjects for whom a thoracic CT scan was available was analysed. This test was performed on the first 35 subjects with COPD and the first 35 subjects without COPD in 12 of the participating centres, with the aim of recruiting approximately 400 individuals for each group. COPD was defined by a postbronchodilator FEV1/FVC less than 0.7. Each participant completed a structured questionnaire on work history, a questionnaire on respiratory symptoms, and forced spirometry.

2.3. Procedures and Measurements

2.3.1. Study Variables

The demographic data of the subjects included were obtained, as well as information about smoking and educational level.

Pre-bronchodilator and post-bronchodilator spirometry were performed using a pneumotachograph (Vyntus Spiro, Carefusion, Germany), according to the recommendations of the Spanish Respiratory and Thoracic Surgery Society (SEPAR) [27], and using the Global Lung Initiative equations [28] as reference values.

The European Coal and Steel Community (ECCS) questionnaire on respiratory symptoms was administered to all subjects [29]. Biomass exposure was defined as an affirmative answer to the following question: have you had or have regular contact with smoke from wood or logs (e.g., fireplaces/wood stoves, work activity related to wood burning, etc.)?

Each subject was administered an occupational questionnaire adapted from the Spanish version of the European Community Respiratory Health Survey [14]; this included full occupational history of all jobs held during their working life. For each of these jobs, their occupation and industry were recorded as free text and subsequently coded according to the International Standard Classification of Occupations 1988 (ISCO-88) by one experienced coder [30]. Subsequently, occupational exposures were assessed by linking ISCO-88 occupational codes to the semiquantitative ALOHA(+) JEM [13,15]. For each occupational code, this JEM assigned three degrees of exposure intensity (none, low, and high) to 10 categories of agents: biological dust, mineral dust, gases/fumes, herbicides, insecticides, fungicides, aromatic solvents, chlorinated solvents, other solvents, and metals. Three composite exposure types from the above were also assigned (any pesticides; any solvents; and vapours, gases, dusts and/or fumes (VGDF)).

CT images were acquired during maximal inspiration, without contrast administration and with low radiation doses. The images obtained were subjected to semi-automated processing to determine the percentage of emphysema, areas of low attenuation, and bronchial tract wall thickness, as previously described [26]. Volumetric CT scans were taken at full inspiration using a first-generation dual system. Whole-lung images were

extracted automatically, and the attenuation coefficient of each pixel was calculated. To assess parenchymal remodelling and quantitatively express morphological features, the following variables were chosen: (a) % emphysema volume defined by the percentage of a lung low attenuation area < −950 Hounsfield units (HUs) at full inspiration, and (b) 15th percentile of lung density, which is the HU threshold corresponding to the lowest 15% of lung attenuation (attenuation distribution percentile). To assess airway dimensions, we used two measurements: the lumen diameter and bronchial wall thickness of both primary and secondary bronchus, measured near the origin of two segmented bronchi. Therefore, the total bronchial area and lumen area could be estimated. The wall area (WA) was calculated as the total bronchial area minus the lumen area; the percentage of the wall area (%WA) resulted from the quotient between the WA/total bronchial area $\times 100$ [31].

2.3.2. Statistical Analysis

Categorical variables were presented as numbers with percentages, and continuous variables as the mean with standard deviation (SD).

Differences between groups were analysed using Chi-square and Student's *t*-tests. Unconditional logistic regression models were used to evaluate the relationship between COPD and occupational exposures. Age, sex, educational level, smoking, cumulative exposure in pack-years and exposure to biomass were introduced as adjustment variables in each model. The associations detected were expressed as OR with their 95% CIs.

Analysis of variance and the Kruskal–Wallis test were used to evaluate the relationship between the CT characteristics, COPD, smoking status, and the matrix variables. In addition, multivariate linear regression analyses were performed to analyse the relationship between CT characteristics and matrix variables. These models were adjusted for age, sex, education, smoking, cumulative pack-year exposure, biomass exposure and the presence of COPD.

The SAS Enterprise Guide version 7.15 statistical package (SAS Institute, Cary, NC, USA) was used for data analysis. A *p*-value less than 0.05 was considered statistically significant in all analyses.

3. Results

3.1. Population

A total of 526 participants, with a mean age of 63 (SD: 11) years, were recruited, with 290 (55.1%) being females. Most clinical characteristics were significantly different in participants with and without COPD. In the COPD group, the mean age, proportion of males and tobacco use were significantly higher. Both the forced expiratory volume in one second (FEV₁) and the FEV₁/forced vital capacity (FVC) ratio were lower in the COPD group. The level of education was higher in subjects without COPD (Table 1).

Table 1. Sociodemographic, lifestyle, and lung function characteristics of participants with and without COPD. EPISCAN II study, Spain 2017–2019.

Characteristics	COPD ¹ (n = 226)	No COPD ² (n = 300)	<i>p</i> -Value
Gender: n (%)			<0.001
Men	125 (55.3%)	111 (37.0%)	
Women	101 (44.7%)	189 (63.0%)	
Age (years)			<0.001
Mean (±SD)	66.6 (10.3)	60.2 (10.6)	
Range	42–89	40–88	
Body mass index: mean (±SD) ³	27.0 (4.4)	27.0 (4.8)	0.96
Smoking status: n (%)			<0.001
Current smoker	81 (35.8%)	60 (20.0%)	
Former smoker	97 (42.9%)	110 (36.7%)	
Non-smoker	48 (21.2%)	130 (43.3%)	

Table 1. Cont.

Characteristics	COPD ¹ (n = 226)	No COPD ² (n = 300)	p-Value
Pack-years smoked: mean (±SD)	30.8 (28.6)	13.9 (19.2)	<0.001
Biomass smoke exposure n (%)	43 (19.6%)	44 (15.2%)	0.191
Educational level: n (%)			0.023
No education	8 (3.6%)	2 (0.7%)	
Primary education	52 (23.2%)	57 (19.0%)	
Secondary education	49 (21.9%)	53 (17.7%)	
University, vocational training or similar	115 (51.3%)	187 (62.3%)	
Other or unknown	2 (0.9%)	1 (0.3%)	
FEV ₁ (% predicted): mean (±SD)	83.6 (17.6)	104.04 (14.8)	<0.001
FEV ₁ /FVC (%): mean (±SD)	62.9 (7.9)	80.21 (5.3)	<0.001

¹ FEV₁ to FVC ratio < 70% tested in the main EPISCAN-II study and in a more detailed clinical survey. ² FEV₁ to FVC ratio ≥ 70% tested in the main EPISCAN-II study and in a more detailed clinical survey. ³ Missing information for 1 COPD case and 3 no COPD controls. Abbreviations: SD: standard deviation; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; FEV₁: forced expiratory volume in one second; and FVC: forced vital capacity.

3.2. Occupational Exposures and COPD

Most of the subjects (330, 62.5%) had ever been exposed to one or more of the occupational agents under study. The most frequent exposures were to biological dust, mineral dust and solvents. Subjects with COPD had higher percentages of exposure overall, specifically to biological dust, gases/fumes and aromatic and chlorinated solvents. COPD percentages were not compared for exposure to herbicides, insecticides or fungicides because of the low number of subjects exposed (Table 2). The jobs most frequently related to each occupational exposition are displayed in Table S1.

Table 2. Associations between occupational exposures and COPD.

Agent	Level ¹	COPD (n = 226)	No COPD (n = 300)	OR (95% CI) ²
Vapours, gases, dust or fumes	Low	89 (39.7%)	122 (40.8%)	1.53 (0.93–2.53)
	High	64 (28.6%)	52 (17.4%)	2.25 (1.19–4.22)
Biological dust	Low	77 (43.8%)	108 (43.4%)	1.68 (0.98–2.88)
	High	28 (15.9%)	16 (6.4%)	3.01 (1.22–7.45)
Mineral dust	Low	62 (37.6%)	60 (27.9%)	1.82 (0.99–3.34)
	High	32 (19.4%)	30 (14.0%)	1.96 (0.86–4.50)
Gases or fumes	Low	93 (44.3%)	123 (44.2%)	1.52 (0.91–2.54)
	High	46 (21.9%)	30 (10.8%)	2.49 (1.20–5.17)
Pesticides	Low	7 (8.3%)	7 (4.9%)	1.78 (0.45–7.15)
	High	6 (7.1%)	12 (8.3%)	1.35 (0.35–5.27)
Herbicides	Low	1 (1.3%)	1 (0.7%)	... ³
	High	5 (6.5%)	12 (8.7%)	... ³
Insecticides	Low	4 (5.0%)	2 (1.4%)	... ³
	High	5 (6.3%)	11 (8.0%)	... ²
Fungicides	Low	6 (7.2%)	7 (4.9%)	... ³
	High	6 (7.2%)	11 (7.7%)	... ³
Solvents	Low	61 (38.6%)	76 (34.5%)	1.68 (0.95–2.98)
	High	26 (16.5%)	19 (8.6%)	2.36 (0.92–6.03)
Aromatic solvents	Low	39 (33.9%)	35 (21.5%)	2.29 (1.03–5.08)
	High	5 (4.3%)	3 (1.8%)	5.21 (0.71–38.4)
Chlorinated solvents	Low	30 (25.9%)	25 (15.6%)	2.23 (1.00–4.97)
	High	15 (12.9%)	10 (6.3%)	3.39 (0.92–12.5)
Other solvents	Low	72 (46.5%)	77 (36.5%)	1.86 (1.06–3.28)
	High	12 (7.7%)	9 (4.3%)	2.25 (0.67–7.54)

Table 2. Cont.

Agent	Level ¹	COPD (n = 226)	No COPD (n = 300)	OR (95% CI) ²
Metals	Low	23 (19.5%)	27 (16.7%)	2.28 (0.90–5.80)
	High	24 (20.3%)	10 (6.2%)	2.87 (0.99–8.30)
Any of the above	Low/High	155 (68.6%)	175 (58.3%)	1.70 (1.09–2.64)
None of the above		71 (31.4%)	125 (41.7%)	1 (reference)

¹ Low= only low exposure; high= ever high exposure; ² Multivariate logistic regression models adjusted for age, sex, education, biomass exposure, smoking status, and pack-years smoked using no exposure to all agents as the uniform reference category (n = 196). ³ No comparisons were made due to the low number of exposed subjects. Abbreviations: OR: odds ratio; CI: confidence interval.

In a multivariate logistic regression model, adjusted for age, sex, education, biomass exposure, smoking status, and pack-years smoked, occupational exposure to VGDF was associated with COPD (OR 1.53; CI 0.93–2.53) and (2.25 CI 95% 1.19–4.22) for only low and ever high exposure to VGDF, respectively. For the other occupational agents, high exposure to biological dust and gases/fumes were associated with COPD. Low exposure to aromatic solvents, chlorinated solvents, other solvents, and metals were also associated with COPD.

3.3. Relationship between COPD and Radiological Variables

Emphysema detected by CT was higher in subjects with COPD compared to non-COPD subjects, both for the variable of the percentage of emphysema volume and in the 15th percentile of lung density. COPD subjects presented higher %WA values and lower values of the bronchial lumen area for both the primary and secondary bronchus compared to the non-COPD groups (Tables 3 and S3).

Table 3. Distribution of CT variables according to COPD and smoking status.

Variable	No COPD Never Smokers (n = 130)	No COPD Ever Smokers (n = 170)	COPD Never Smokers (n = 48)	COPD Ever Smokers (n = 178)	p-Value
% Total Emphysema Volume (Fixed Threshold)	3.53 (4.67)	4.52 (6.50)	7.77 (6.00)	10.02 (11.86)	<0.001
15th percentile lung density	−912.04 (24.27)	−911.64 (30.37)	−929.17 (20.51)	−930.82 (25.12)	<0.001
%Airway Wall Area Primary Bronchi	48.82 (6.01)	48.36 (5.52)	53.56 (5.25)	52.09 (5.22)	<0.001
%Airway Wall Area Secondary Bronchi	62.25 (8.00)	62.32 (8.16) ¹	68.17 (6.17)	66.85 (6.62)	<0.001
Lumen Area–Primary Bronchi	43.08(20.83)	43.77 (19.80)	29.63 (11.65)	33.77 (14.00)	<0.001
Lumen Area–Secondary Bronchi	14.43 (9.34)	14.29 (9.62) ¹	8.27 (3.64)	9.84 (5.85)	<0.001

Mean (standard deviation) of each variable is presented in each subgroup ¹ Missing information for 1 individual. Abbreviations: COPD: chronic obstructive pulmonary disease.

3.4. Radiological Variables According to Occupational Exposure

In the adjusted linear regression models, low exposure to VGDF was significantly associated with the % of emphysema volume (coefficient 1.70, 95% CI 0.30–3.37); high exposure to gases/fumes and metals, exposure to chlorinated solvents and low exposure to aromatic solvents were associated with lower lung density defined by the 15th percentile (Table 4).

Table 4. Associations between occupational exposures and the 15th percentile of lung density.

Agent	Level	Coefficient (95% CI) ¹	p-Value
Vapours, gases, dust or fumes	Low	−2.58 (−7.77; +2.61)	<0.05
	High	+6.05 (−0.47; +12.57)	
Biological dust	Low	+0.38 (−4.82; +5.59)	
	High	−0.26 (−8.94; +8.42)	
Mineral dust	Low	+0.86 (−5.58; +7.30)	
	High	+6.90 (−1.58; +15.38)	
Gases or fumes	Low	−1.42 (−6.61; +3.76)	
	High	+8.65 (+1.21; +16.09)	
Pesticides	Low	−2.31 (−15.72; +11.11)	
	High	−2.30 (−14.91; +10.30)	
Herbicides	Low	−13.87 (−47.68; +19.93)	
	High	−3.20 (−16.35; +9.96)	
Insecticides	Low	−4.71 (−25.10; +15.67)	
	High	−1.43 (−14.90; +12.04)	
Fungicides	Low	−1.93 (−15.86; +12.00)	
	High	−1.03 (−13.95; +11.89)	
Solvents	Low	+2.62 (−3.04; +8.27)	<0.05
	High	+7.15 (+1.86; +16.16)	
Aromatic solvents	Low	+8.43 (+1.16; +15.70)	
	High	+11.64 (−6.25; +29.54)	
Chlorinated solvents	Low	+8.76 (+1.08; +16.44)	
	High	+11.91 (+0.46; +23.36)	
Other solvents	Low	+3.56 (−2.03; +9.15)	
	High	+2.68 (−9.42; +14.78)	
Metals	Low	+0.47 (−7.84; +8.78)	<0.05
	High	+14.45 (+4.42; +24.49)	
None of the above		1 (reference)	

¹ Multivariate linear regression models adjusted for age, sex, education, biomass exposure, smoking status, pack-years smoked and COPD using no exposure to all agents as the uniform reference category (n = 196). Abbreviations: COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CI: confidence interval

3.5. Relationship between Occupational Exposure and Radiological Variables with Respiratory Symptoms

Subjects exposed to VGDF and pesticides more frequently reported wheezing ($p = 0.025$ and $p = 0.016$, respectively). Subjects with expectoration had an elevated emphysema volume % and decreased lung density defined by the 15th percentile values ($p = 0.0135$ and $p = 0.0241$, respectively). Subjects with dyspnoea showed elevated values of the primary and secondary bronchial wall area ($p = 0.0005$ and $p = 0.0063$, respectively), as well as a decreased lumen area at both bronchial levels ($p = 0.0016$ and $p = 0.0461$, respectively). Wheezing individuals showed elevated primary and secondary bronchus wall area values ($p = 0.003$ and $p = 0.0514$, respectively) (Tables S1 and S2).

4. Discussion

In the present study, the relationship between exposure to specific occupational agents determined by JEM, COPD, and CT findings was analysed for the first time in the Spanish population. Exposure to VGDF and several specific agents has been found to be clearly associated with COPD. In addition, exposure to VGDF was associated with a higher emphysema volume and exposure to chlorinated, aromatic, or other solvents and metals was associated with a lower 15th percentile value of lung density.

The relationship between exposure to VGDF, biological and mineral dust, and gases/fumes and COPD has been studied by different authors in populations in Northern Europe, the United States and Asian countries [4,7,12,32–34]. The results of these studies do not coincide, probably due to differences in working conditions, the characteristics of the subjects, or the methods for assessing occupational exposure and diagnosing COPD. Regarding

occupational exposure, the self-reported information in these studies is mostly generic and does not allow for an estimation of exposure to specific inhaled agents. In previous studies carried out with JEM, exposure to various substances has been associated with COPD, but there was no concordance among these studies either. Our results demonstrate that many occupational agents evaluated are associated with COPD in the Spanish population, such as VGDF, biological dust, gases/fumes and chlorinated and aromatic solvents. Although workers' protection laws are already in force in Spain, our results further reinforce the need to use personal protective equipment in those occupational activities at risk of respiratory exposure.

The present study evaluated the relationship between occupational exposure, COPD and the pulmonary and bronchial alterations detected by CT. The increase in emphysema and the wall area, as well as the reduction in the bronchial lumen area, in subjects with COPD is consistent with the histological and radiological phenotypes described in this disease [35,36]. In most patients, both emphysema and bronchiolar alterations are caused by tobacco smoke, coexist to a greater or lesser degree, and contribute to chronic airflow obstruction.

A relevant contribution of the present study was the analysis of pulmonary alterations evaluated by CT in relation to specific occupational agents. Low exposure to VGDF was associated with a higher percentage of emphysema volume, while exposure to gases/fumes, chlorinated and aromatic solvents, and metals was associated with a lower 15th percentile of lung density. Both variables reflect low lung density and have been used to analyse emphysema in both cross-sectional and longitudinal studies. The percentage of emphysema volume with a density threshold at -950 HU is the classic indicator used in most studies, whereas the 15th percentile has been introduced more recently and is considered highly reproducible and sensitive to early changes in lung structure [37,38]. Taken together, our results suggest that occupational exposures are a risk factor for the development of emphysema as a core element of COPD. The identification of an association with low but not with high VGDF exposure has been previously observed in other studies. Several possible explanations have been proposed to understand this apparent paradox. The healthy worker effect would explain why highly exposed workers may leave their occupations earlier and have less cumulative exposure than workers involved in occupations with less exposure. In addition, low exposure may go unnoticed more easily and occur over longer periods of time, and thus, its effect could be greater and even be combined with other toxic agents. Moreover, some degree of exposure misclassification cannot be ruled out [39]. Regarding the associations with the 15th percentile of lung density, with the exception of gases/fumes, the rest of the exposures included a reduced number of subjects, and this fact may have influenced the finding of significant associations in only some exposures and not in others.

The finding that exposure to solvents, whether aromatic, chlorinated or otherwise, is associated not only with COPD but also with lower lung density, as detected by the 15th percentile of lung density, is, we believe, a relevant result. Solvents are part of various products, such as paints, petroleum, adhesives, pharmaceuticals and synthetic products, among many others, and are, therefore, widely used in the industrial sector. Initial studies in diverse populations have shown that solvent exposure is associated with nonspecific respiratory disease [40–42], and, with respect to bronchial obstruction, significant or nonsignificant associations have also been found [11,43,44]. These studies have important limitations, such as relying on self-reported exposure or on a definition of bronchial obstruction by pre-bronchodilator spirometry [42,43]. Subsequently, in a longitudinal study conducted in a Tasmanian population, Alif et al. demonstrated, for the first time, a robust association of chlorinated solvent exposure with fixed bronchial obstruction defined by post-bronchodilator spirometry in the female subgroup [44]. The data provided by the present study, therefore, reinforce the hypothesis that exposure to solvents is associated with an increased risk of pulmonary emphysema and poses a health hazard to our workers.

The association found between exposure to metals and lower lung density measured by the 15th percentile is also interesting. In classic studies, the inhalation of cadmium smoke had been associated with the development of emphysema [45]. Subsequently, studies in welders and steel workers reported an association with bronchial obstruction [46–48], while in population studies, there were discrepant results. In two studies conducted with prebronchodilator spirometry, no association was detected [43,49], while in a more recent study, a statistically significant association between an airway's obstruction and a decrease in the diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide was obtained [44]. These data suggest a relationship between metal exposure and the existence of emphysema. As far as we know, our results demonstrate, for the first time, the relationship between metal exposure and CT-detected emphysema.

This study has several limitations. First, its cross-sectional design precludes any causal inference between occupational exposures and COPD or CT findings. On the other hand, the CT scans were performed in each of the different centres with different devices, and while the image acquisition protocol was always the same, possible differences cannot be ruled out. However, this is a problem inherent to the multicentre nature of this study.

Likewise, this work has obvious strengths. In our opinion, the main strength was the determination of occupational exposure by means of the ALOHA(+) JEM, which allows the identification of a great number of occupational agents, and the diagnosis of COPD was confirmed by post-bronchodilator spirometry. Also noteworthy is the measurement of emphysema and primary and secondary bronchial areas according to the most recent methodology. Moreover, the adjustments introduced in the regression models were rigorous in order to minimise possible biases. Finally, the multicentre nature of this study makes it representative of the Spanish population as a whole.

5. Conclusions

The present study demonstrates that exposure to a good number of specific occupational agents is associated with the diagnosis of COPD determined by spirometry in the Spanish population. A relationship between various occupational exposures and radiological emphysema has also been demonstrated. These findings underline the urgent need to implement and reinforce measures for the prevention and control of exposures in the workplace to improve the respiratory health of our workers. Future studies should continue to explore effective interventions and mitigation strategies to protect the respiratory health of workers in various occupational settings.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/toxics12100689/s1>. Table S1: Most common reported occupations for the main exposure categories, Table S2: Respiratory symptoms according to exposure to vapours, gases, dusts, fumes, and pesticides, Table S3: CT variables according to respiratory symptoms.

Author Contributions: The study concept and design: J.F.S., E.L. and J.-P.Z. The acquisition of the data: E.L., J.F.S., J.-P.Z., H.K., R.V. and E.R. Analysis or interpretation of the data: E.L., J.F.S. and J.-P.Z. The drafting of the manuscript: J.F.S., E.L. and J.-P.Z. Critical revision and approval for submission: M.M., J.J.S.-C., J.B.S., F.G.-R., P.d.L., I.A., C.C., J.R.G.-M., J.A. and B.G.C. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: Both this study and EPISCAN II were sponsored by Glaxo Smith-Kline (GSK).

Institutional Review Board Statement: The study was approved by the Ethics Committee (EC) of each of the participating centres, with the EC of the Hospital Universitario La Princesa acting as the reference committee. The EPISCAN II protocol is registered at <https://clinicaltrials.gov> under no. NCT03028207 and at www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/205932.

Informed Consent Statement: All participants gave written informed consent to participate in the study.

Data Availability Statement: Please refer to the GSK weblink to access GSK's data-sharing policies and, as applicable, seek anonymised subject-level data via the link <https://www.gsk-studyregister.com/en/>.

Acknowledgments: The authors are very grateful to Monica Sarmiento and Neus Canal from IQVIA and Natalia Bartolome and Carolina Peña from GlaxoSmithKline for their collaboration in this study. Scientific Committee: Inmaculada Alfageme, Pilar de Lucas, Julio Ancochea, Marc Miravittles, Juan José Soler-Cataluña, Francisco García-Río, Ciro Casanova, José Miguel Rodríguez González-Moro, Borja G. Cosío and Joan B Soriano. Principal Investigators, collaborators, and participating centres: MADRID: H. La Princesa, Julio Ancochea Bermudez (IP)/Elena García Castillo/Claudia Valenzuela/Joan B Soriano. CASTILLA LEÓN: H. U. de Burgos, Ana Pueyo Bastida (IP)/Lourdes Lázaro Asegurado/Luis Rodríguez Pascual/M^a José Mora. ARAGÓN: H. Gral. San Jorge, Luis Borderías Clau (IP)/Lourdes Arizón Mendoza/Sandra García. EXTREMADURA: H. San Pedro de Alcántara, Juan Antonio Riesco Miranda (IP)/Julián Grande Gutiérrez/Jesús Agustín Manzano/Manuel Agustín Sojo González. CASTILLA LEÓN: H. Clínico U. de Salamanca, Miguel Barrueco Ferrero (IP)/Milagros Rosales. GALICIA: H. Álvaro Cunqueiro, José Alberto Fernández Villar (IP)/Cristina Represas/Ana Priegue/Isabel Portela Ferreiro/Cecilia Mouronte Roibás/Sara Fernández García. I. BALEARES: H. Son Espases, Borja G Cosío (IP)/Rocío Cordova Díaz/Nuria Toledo Pons/Margalida Llabrés. ARAGÓN: H. U. Miguel Servet, José María Marín Trigo (IP)/Marta Forner/Begoña Gallego/Pablo Cubero/Elisabet Vera. C. VALENCIANA: H. Arnau de Vilanova (Valencia), Juan José Soler Cataluña (IP)/M^a Begoña Picurelli Alberó/Noelia González García. ANDALUCÍA: H. Virgen de la Macarena, Agustín Valido Morales (IP)/Carolina Panadero/Cristina Benito Bernáldez/ Laura Martín-Bejarano y Maria Velar. MURCIA: H. Gral. U. Santa Lucía (Cartagena), Antonio Santa Cruz Siminiani (IP)/Carlos Castillo Quintanilla /Rocío Ibáñez Meléndez/José Javier Martínez Garcerán/Desirée Lozano Vicente/Pedro García Torres/Maria del Mar Valdivia. NAVARRA: Clínica Universidad de Navarra, Juan Pablo de Torres Tajés (IP)/Montserrat Cizur Girones/ Carmen Labiano Turrillas. LA RIOJA: H. de San Pedro (Logroño), Carlos Ruiz Martínez (IP)/ Elena Hernando/Elvira Alfaro/José Manuel García/Jorge Lázaro. PAÍS VASCO: H. Santiago Apóstol (H. Txagorritxu), David Bravo (IP) /Laura Hidalgo/Silvia Francisco Terreros/Iñaki Zorrilla/Ainara Alonso Colmenero. ASTURIAS: H. Central de Asturias, Cristina Martínez González (IP)/Susana Margon/Rosiris Guzman Taveras/ Ramón Fernández/Alicia Álvarez. CANTABRIA: H. de Valdecilla, José Ramón Agüero Balbín (IP)/Juan Agüero Calvo. CATALUÑA: H. U. Vall d'Hebron, Jaume Ferrer Sancho (IP)/Esther Rodríguez González/ Eduardo Loeb. CASTILLA LA MANCHA: H. U. de Guadalajara, José Luis Izquierdo Alonso (IP)/M^a Antonia Rodríguez García. I. CANARIAS: H. U. de Tenerife, Juan Abreu González (IP)/ Candelaria Martín García/ Rebeca Muñoz/ Haydée Martín García. ASTURIAS: H. U. de San Agustín (Avilés), Miguel Angel Martínez Muñoz (IP)/ Andrés Avelino Sánchez Antuña/Jesús Allende González/José Antonio Gullón Blanco/Fernando José Alvarez Navascues/Manuel Angel Villanueva Montes/María Rodríguez Pericacho/Concepción Rodríguez García/Juan Diego Alvarez Mavárez.

Conflicts of Interest: Eduardo Loeb has received honoraria for speaking engagements, attendance at congresses, and consultancy from AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Boehringer Ingelheim, and Pfizer. Jean-Paul Zock has no conflict of interest. Marc Miravittles has received honoraria for speaking engagements and consultancy from AstraZeneca, Bial, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Cipla, CSL Behring, Laboratorios Esteve, Gebro Pharma, Kamada, GlaxoSmithKline, Grifols, Menarini, Mereo Biopharma, Novartis, pH Pharma, Palobiofarma SL, Rovi, Teva, Spin Therapeutics, Verona Pharma and Zambon, and research grants from Grifols. Esther Rodríguez has no conflict of interest. Juan José Soler-Cataluña has received honoraria for speaking engagements from AstraZeneca, Bial, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Esteve, Ferrer, GlaxoSmithKline, Menarini, Novartis and Teva, and consultancy fees from AstraZeneca, Bial, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Ferrer and Novartis. Hans Kromhout has no conflict of interest. Roel Vermeulen has no conflict of interest. Joan B. Soriano has no conflict of interest. Francisco García-Riohas received honoraria for speaking engagements and consultancy from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Menarini, Novartis, Pfizer, and Rovi, and research grants from Chiesi, Esteve, Gebro Pharma, GlaxoSmithKline, Menarini and Teva. Pilarde Lucas has no conflict of interest. Inmaculada Alfageme has no conflict of interest. Ciro Casanova has received honoraria for speaking engagements and consultancy from AstraZeneca, Bial, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Menarini and Novartis, and research grants from GlaxoSmithKline, Menarini and AstraZeneca. José Miguel Rodríguez González-Moro has no conflict of interest. Julio Ancochea has received honoraria for speaking engagements and consultancy from Actelion, Air Liquide, Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Carbueros Médica, Chiesi, Faes Farma, Ferrer, GlaxoSmithKline, InterMune, Linde Health-care, Menarini, MSD, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Roche, Rovi, Sandoz, Takeda and Teva. Borja G. Cosío has received honoraria for speaking engagements and consultancy from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Menarini, Novartis, Sanofi and Teva, and research grants from GlaxoSmithKline,

Menarini and AstraZeneca. Jaume Ferrer has received honoraria for speaking engagements, attendance at congresses, and consultancy from AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Boehringer Ingelheim, Chiesi, and Novartis.

References

1. Caillaud, D.; Lemoigne, F.; Carré, P.; Escamilla, R.; Chanez, P.; Burgel, P.R.; Court-Fortune, I.; Jebrak, G.; Pinet, C.; Perez, T.; et al. Association between occupational exposure and the clinical characteristics of COPD. *BMC Public Health* **2012**, *12*, 302. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
2. Hnizdo, E.; Sullivan, P.A.; Bang, K.M.; Wagner, G. Airflow obstruction attributable to work in industry and occupation among U.S. race/ethnic groups: A study of NHANES III data. *Am. J. Ind. Med.* **2004**, *46*, 126–135. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
3. Salvi, S.S.; Barnes, P.J. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* **2009**, *374*, 733–743. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
4. Balmes, J.; Becklake, M.; Blanc, P.; Henneberger, P.; Kreiss, K.; Mapp, C.; Milton, D.; Schwartz, D.; Toren, K.; Viegi, G. 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*, 787–797. [\[CrossRef\]](#)
5. Capistrano, S.J.; van Reyk, D.; Chen, H.; Oliver, B.G. Evidence of Biomass Smoke Exposure as a Causative Factor for the Development of COPD. *Toxics* **2017**, *5*, 36. [\[CrossRef\]](#)
6. Eisner, M.D.; Anthonisen, N.; Coultas, D.; Kuenzli, N.; Perez-Padilla, R.; Postma, D.; Romieu, I.; Silverman, E.K.; Balmes, J.R.; Committee on Nonsmoking COPD, Environmental and Occupational Health Assembly. 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*, 693–718. [\[CrossRef\]](#)
7. Trupin, L.; Earnest, G.; San Pedro, M.; Balmes, J.R.; Eisner, M.D.; Yelin, E.; Katz, P.P.; Blanc, P.D. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* **2003**, *22*, 462–469. [\[CrossRef\]](#)
8. Loeb, E.; Zock, J.P.; Miravittles, M.; Rodríguez, E.; Soler-Cataluña, J.J.; Soriano, J.B.; García-Río, F.; de Lucas, P.; Alfageme, I.; Casanova, C.; et al. Association between occupational exposure and chronic obstructive pulmonary disease and respiratory symptoms in the Spanish population. *Arch. Bronconeumol.* **2024**, *60*, 16–22. [\[CrossRef\]](#)
9. Shah, D. Healthy worker effect phenomenon. *Indian J. Occup. Environ. Med.* **2009**, *13*, 77–79. [\[CrossRef\]](#)
10. Würtz, E.T.; Schlünssen, V.; Malling, T.H.; Hansen, J.G.; Omland, Ø. Occupational COPD among Danish never-smokers: A population-based study. *Occup. Environ. Med.* **2015**, *72*, 456–459. [\[CrossRef\]](#)
11. de Jong, K.; Boezen, H.M.; Kromhout, H.; Vermeulen, R.; Postma, D.S.; Vonk, J.M.; LifeLines Cohort study. Pesticides and other occupational exposures are associated with airway obstruction: The LifeLines cohort study. *Occup. Environ. Med.* **2014**, *71*, 88–96. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Doney, B.; Kurth, L.; Halldin, C.; Hale, J.; Frenk, S.M. Occupational exposure and airflow obstruction and self-reported COPD among ever-employed US adults using a COPD-job exposure matrix. *Am. J. Ind. Med.* **2019**, *62*, 393–403. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Matheson, M.C.; Benke, G.; Raven, J.; Sim, M.R.; Kromhout, H.; Vermeulen, R.; Johns, D.P.; Walters, E.H.; Abramson, M.J. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* **2005**, *60*, 645–651. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Sunyer, J.; Zock, J.P.; Kromhout, H.; Garcia-Esteban, R.; Radon, K.; Jarvis, D.; Toren, K.; Künzli, N.; Norbäck, D.; d’Errico, A.; et al. Lung function decline, chronic bronchitis, and occupational exposures in young adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2005**, *172*, 1139–1145. [\[CrossRef\]](#)
15. Sunyer, J.; Kogevinas, M.; Kromhout, H.; Antó, J.M.; Roca, J.; Tobias, A.; Vermeulen, R.; Payo, F.; Maldonado, J.A.; Martínez-Moratalla, J.; 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. [\[CrossRef\]](#)
16. Alif, S.M.; Dharmage, S.C.; Bowatte, G.; Karahalios, A.; Benke, G.; Dennekamp, M.; Mehta, A.J.; Miedinger, D.; Künzli, N.; Probst-Hensch, N.; et al. Occupational exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev. Respir. Med.* **2016**, *10*, 861–872. [\[CrossRef\]](#)
17. Lytras, T.; Kogevinas, M.; Kromhout, H.; Carsin, A.E.; Antó, J.M.; Bentouhami, H.; Weyler, J.; Heinrich, J.; Nowak, D.; Urrutia, I.; et al. Occupational exposures and 20-year incidence of COPD: The European Community Respiratory Health Survey. *Thorax* **2018**, *73*, 1008–1015. [\[CrossRef\]](#)
18. Hogg, J.C. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* **2004**, *364*, 709–721. [\[CrossRef\]](#)
19. Hackx, M.; Bankier, A.A.; Gevenois, P.A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: CT Quantification of Airways Disease. *Radiology* **2012**, *265*, 34–48. [\[CrossRef\]](#)
20. Lynch, D.A.; Al-Qaisi, M.A. Quantitative computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Thorac. Imaging* **2013**, *28*, 284–290. [\[CrossRef\]](#)
21. Sieren, J.P.; Newell, J.D., Jr.; Barr, R.G.; Bleecker, E.R.; Burnette, N.; Carretta, E.E.; Couper, D.; Goldin, J.; Guo, J.; Han, M.K.; et al. SPIROMICS Research Group. SPIROMICS protocol for multicenter quantitative computed tomography to phenotype the lungs. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2016**, *194*, 794–806. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Martinez, C.H.; Diaz, A.A.; Meldrum, C.; Curtis, J.L.; Cooper, C.B.; Pirozzi, C.; Kanner, R.E.; Paine, R.; Woodruff, P.G.; Bleecker, E.R.; et al. SPIROMICS Investigators. Age and small airway imaging abnormalities in subjects with and without airflow obstruction in SPIROMICS. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2017**, *195*, 464–472. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

23. Marchetti, N.; Garshick, E.; Kinney, G.L.; McKenzie, A.; Stinson, D.; Lutz, S.M.; Lynch, D.A.; Criner, G.J.; Silverman, E.K.; Crapo, J.D.; et al. Association between occupational exposure and lung function, respiratory symptoms, and high resolution computed tomography imaging in COPDGene. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2014**, *190*, 756–762. [\[CrossRef\]](#)
24. Paulin, L.M.; Smith, B.M.; Koch, A.; Han, M.; Hoffman, E.A.; Martinez, C.; Ejike, C.; Blanc, P.D.; Rous, J.; Barr, R.G.; et al. Occupational Exposures and Computed Tomographic Imaging Characteristics in the SPIROMICS Cohort. *Ann. Am. Thorac. Soc.* **2018**, *12*, 1411–1419. [\[CrossRef\]](#)
25. Soriano, J.B.; Alfageme, I.; Miravittles, M.; de Lucas, P.; Soler-Cataluña, J.J.; García-Río, F.; Casanova, C.; Rodríguez González-Moro, J.M.; Cosío, B.G.; Sánchez, G.; et al. Prevalence and determinants of COPD in Spain: Episcan II. *Arch. Bronconeumol.* **2021**, *57*, 61–69. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
26. Alfageme, I.; de Lucas, P.; Ancochea, J.; Miravittles, M.; Soler-Cataluña, J.J.; García-Río, F.; Casanova, C.; Rodríguez González-Moro, J.M.; Cosío, B.G.; Sánchez, G.; et al. 10 years after EPISCAN: A new study on the prevalence of COPD in Spain—A summary of the EPISCAN II protocol. *Arch. Bronconeumol.* **2019**, *55*, 38–47. [\[CrossRef\]](#)
27. García-Río, F.; Calle, M.; Burgos, F.; Casan, P.; Del Campo, F.; Galdiz, J.B.; Giner, J.; González-Mangado, N.; Ortega, F.; Puente Maestu, L. Spirometry. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch. Bronconeumol.* **2013**, *49*, 388–401. [\[CrossRef\]](#)
28. Quanjer, P.H.; Stanojevic, S.; Cole, T.J.; Baur, X.; Hall, G.L.; Culver, B.H.; Enright, P.L.; Hankinson, J.L.; Ip, M.S.; Zheng, J.; et al. Multi-Ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: The global lung function 2012 equations. *Eur. Respir. J.* **2012**, *40*, 1324–1343. [\[CrossRef\]](#)
29. Minette, A.; Questionnaire of the European Community for Coal and Steel (ECSC) on respiratory symptoms. 1987–updating of the 1962 and 1967 questionnaires for studying chronic bronchitis and emphysema. *Eur Respir J.* **1989**, *2*, 165–177. [\[CrossRef\]](#)
30. *ISCO-88*; International Standard Classification of Occupations. International Labour Organization: Geneva, Switzerland, 1990.
31. Nakano, Y.; Wong, J.C.; de Jong, P.A.; Buzatu, L.; Nagao, T.; Coxson, H.O.; Elliott, W.M.; Hogg, J.C.; Paré, P.D. The prediction of small airway dimensions using computed tomography. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2005**, *171*, 142–146. [\[CrossRef\]](#)
32. Blanc, P.D.; Iribarren, C.; Trupin, L.; Earnest, G.; Katz, P.P.; Balmes, J.; Sidney, S.; Eisner, M.D. Occupational exposures and the risk of COPD: Dusty trades revisited. *Thorax* **2009**, *64*, 6–12. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Dalphin, J.C.; Maheu, M.F.; Dussaucy, A.; Pernet, D.; Polio, J.C.; Dubiez, A.; Laplante, J.J.; Depierre, A. Six-year longitudinal study of respiratory function in dairy farmers in the Doubs province. *Eur. Respir. J.* **1998**, *11*, 1287–1293. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Harber, P.; Tashkin, D.P.; Simmons, M.; Crawford, L.; Hnizdo, E.; Connett, J.; Lung Health Study Group. 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. [\[CrossRef\]](#)
35. Nakano, Y.; Murro, S.; Sakai, H.; Hirai, T.; Chin, K.; Tsukino, M.; Nishimura, K.; Itoh, H.; Paré, P.D.; Hogg, J.C.; et al. Computed tomographic measurements of airway dimensions and emphysema in smokers: Correlation with lung function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2000**, *162*, 1102–1108. [\[CrossRef\]](#)
36. Hogg, J.C.; Chi, F.; Utokaparch, S.; Woods, R.; Elliott, W.M.; Buzatu, L.; Cherniack, R.M.; Rogers, R.M.; Sciruba, F.C.; Coxson, H.O.; et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* **2004**, *350*, 2645–2653. [\[CrossRef\]](#)
37. Dirksen, A. Monitoring the progress of emphysema by repeat computed tomography scans with focus on noise reduction. *Proc. Am. Thorac. Soc.* **2008**, *5*, 925–928. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
38. Parr, D.G.; Sevenoaks, M.; Deng, C.; Stoel, B.C.; Stockley, R.A. Detection of emphysema progression in Alpha 1-antitrypsin deficiency using CT densitometry; methodological advances. *Respir. Res.* **2008**, *9*, 21. [\[CrossRef\]](#)
39. Stayner, L.; Steenland, K.; Dosemeci, M.; Hertz-Picciotto, I. Attenuation of exposure-response curves in occupational cohort studies at high exposure levels. *Scand. J. Work. Environ. Health* **2003**, *29*, 317–324. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
40. Schenker, M.B.; Jacobs, J.A. Respiratory effects of organic solvent exposure. *Tuber. Lung Dis.* **1996**, *77*, 4–18. [\[CrossRef\]](#)
41. Post, W.K.; Heederik, D.; Kromhout, H.; Kromhout, D. 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. [\[CrossRef\]](#)
42. Lebowitz, M.D. Occupational exposures in relation to symptomatology and lung function in a community population. *Environ. Res.* **1977**, *14*, 59–67. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
43. Le Moual, N.; Orłowski, E.; Schenker, M.B.; Avignon, M.; Brochard, P.; Kauffmann, F. Occupational exposures estimated by means of job exposure matrices in relation to lung function in the PAARC survey. *Occup. Environ. Med.* **1995**, *52*, 634–643. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Alif, S.M.; Dharmage, S.C.; Benke, G.; Dennekamp, M.; Burgess, J.A.; Perret, J.L.; Lodge, C.J.; Morrison, S.; Johns, D.P.; Giles, G.G.; et al. Occupational exposures to solvents and metals are associated with fixed airflow obstruction. *Scand. J. Work. Environ. Health* **2017**, *43*, 595–603. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
45. Nemery, B. Metal toxicity and the respiratory tract. *Eur. Respir. J.* **1990**, *3*, 202–219. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
46. Ould-Kadi, F.; Nawrot, T.S.; Hoet, P.H.; Nemery, B. Respiratory function and bronchial responsiveness among industrial workers exposed to different classes of occupational agents: A study from Algeria. *J. Occup. Med. Toxicol.* **2007**, *2*, 11. [\[CrossRef\]](#)
47. Hamzah, N.A.; Mohd Tamrin, S.B.; Ismail, N.H. Metal dust exposure and lung function deterioration among steel workers: An exposure-response relationship. *Int. J. Occup. Environ. Health* **2016**, *22*, 224–232. [\[CrossRef\]](#)

48. Rehfishch, P.; Anderson, M.; Berg, P.; Lampa, E.; Nordling, Y.; Svartengren, M.; Westberg, H.; Gunnarsson, L.G. Lung function and respiratory symptoms in hard metal workers exposed to cobalt. *J. Occup. Environ. Med.* **2012**, *54*, 409–413. [[CrossRef](#)]
49. Dijkstra, A.E.; De Jong, K.; Boezen, H.M.; Kromhout, H.; Vermeulen, R.; Groen, H.J.M.; Postma, D.S.; Vonk, J.M. Risk factors for chronic mucus hypersecretion in individuals with and without COPD: Influence of smoking and job exposure on CMH. *Occup. Environ. Med.* **2014**, *71*, 346–352. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Artículo 2 - Material Suplementario

Table S1: Most common reported occupations for the main exposure categories

Agent	Level	Number ¹	Most recorded occupations (ISCO-88 code) ²
Vapours, gases, dust or fumes	Low	428	Armed forces (110); nurses (2230); other health professionals (222); cooks (5122); personal care workers (513); hairdressers (5141); bricklayers and stonemasons (7122); tailors (7433); car, taxi and van drivers (8322); cleaners (9132).
	High	161	Welders (7212); painters (7141); machine-tool setters and setter-operators (7223); heavy-truck and lorry drivers (8324); farm-hands and labourers (9211).
Pesticides	Low/High	32	Field crop and vegetable growers (6111); dairy and livestock producers (6121); farm-hands and labourers (9211).
Solvents	Low	174	Medical doctors (2221); nurses (2230); personal care workers (513).
	High	48	Hairdressers (5141); painters (7141); machine-tool setters and setter-operators (7223); motor vehicle mechanics and fitters (7231).
Metals	Low/High	112	Physical and engineering science technicians (311); painters (7141); welders (7212); machine-tool setters and setter-operators (7223); assembling labourers (9321).
No exposure (none of the above)	-	503	Housewives (-); teachers (233); technical and commercial sales representatives (3415); administrative workers (3431); office clerks (41); shop salespersons and demonstrators (5220).

¹ Total number of reported jobs that were classified by the JEM in this exposure category. In total, 1096 jobs were reported by the 526 study participants. Different exposures may overlap.

² An occupational description for all ISCO-88 codes can be found at

<https://ilostat.ilo.org/methods/concepts-and-definitions/classification-occupation/>

Table S2. Respiratory symptoms according to exposure to vapours, gases, dusts and fumes and pesticides.

Variable		None	Low	High	p-value
Vapours, gases, dust or fumes					
Chronic cough	Total	191 (100.0%)	208 (100.0%)	114 (100.0%)	0.4659
	No	150 (78.5%)	169 (81.3%)	86 (75.4%)	
	Yes	41 (21.5%)	39 (18.8%)	28 (24.6%)	
	N missings	5	3	2	
Chronic bronchitis	Total	177 (100.0%)	199 (100.0%)	110 (100.0%)	0.0541
	No	163 (92.1%)	189 (95.0%)	96 (87.3%)	
	Yes	14 (7.9%)	10 (5.0%)	14 (12.7%)	
	N missings	19	12	6	
Expectoration	Total	195 (100.0%)	210 (100.0%)	115 (100.0%)	0.5022
	No	161 (82.6%)	175 (83.3%)	90 (78.3%)	
	Yes	34 (17.4%)	35 (16.7%)	25 (21.7%)	
	N missings	1	1	1	
Dyspnea	Total	191 (100.0%)	208 (100.0%)	114 (100.0%)	0.2140
	No	164 (85.9%)	173 (83.2%)	89 (78.1%)	
	Yes	27 (14.1%)	35 (16.8%)	25 (21.9%)	
	N missings	5	3	2	
Wheezing	Total	196 (100.0%)	210 (100.0%)	116 (100.0%)	0.0253
	No	127 (64.8%)	132 (62.9%)	58 (50.0%)	
	Yes	69 (35.2%)	78 (37.1%)	58 (50.0%)	
	N missings	0	1	0	

Table S2. Cont.

Variable		None	Low	High	p-value
Vapours, gases, dust or fumes					
Any symptom (ECCS)	Total	190 (100.0%)	209 (100.0%)	112 (100.0%)	0.2279
	No	83 (43.7%)	95 (45.5%)	40 (35.7%)	
	Yes	107 (56.3%)	114 (54.5%)	72 (64.3%)	
	N missings	6	2	4	
Variable		None	Low	High	p-value
Pesticides					
Chronic cough	Total	191 (100.0%)	14 (100.0%)	18 (100.0%)	0.5818
	No	150 (78.5%)	11 (78.6%)	16 (88.9%)	
	Yes	41 (21.5%)	3 (21.4%)	2 (11.1%)	
	N missings	5	0	0	
Chronic bronchitis	Total	177 (100.0%)	14 (100.0%)	17 (100.0%)	0.6596
	No	163 (92.1%)	12 (85.7%)	16 (94.1%)	
	Yes	14 (7.9%)	2 (14.3%)	1 (5.9%)	
	N missings	19	0	1	
Expectoration	Total	195 (100.0%)	14 (100.0%)	18 (100.0%)	0.8293
	No	161 (82.6%)	12 (85.7%)	14 (77.8%)	
	Yes	34 (17.4%)	2 (14.3%)	4 (22.2%)	
	N missings	1	0	0	
Dyspnea	Total	191 (100.0%)	13 (100.0%)	17 (100.0%)	0.4435
	No	164 (85.9%)	12 (92.3%)	13 (76.5%)	
	Yes	27 (14.1%)	1 (7.7%)	4 (23.5%)	
	N missings	5	1	1	
Wheezing	Total	196 (100.0%)	14 (100.0%)	18 (100.0%)	0.0157
	No	127 (64.8%)	4 (28.6%)	9 (50.0%)	
	Yes	69 (35.2%)	10 (71.4%)	9 (50.0%)	

Abbreviations: European Coal and Steel Community (ECCS) questionnaire on respiratory symptoms

Table S3. CT variables according to respiratory symptoms.

Variable		No	Yes	p-value
Expectoration				
% Total Emphysema Volume (Fixed Threshold)	Valid n	429	94	0.0135
	Mean($\pm$ SD)	6.01 (8.11)	8.49 (11.32)	
Percentil 15	Valid n	429	94	0.0465
	Mean($\pm$ SD)	-918.79 (26.90)	-925.12 (31.78)	
%Airway Wall area Primary Bronchi	Valid n	429	94	0.7151
	Mean($\pm$ SD)	50.13 (5.78)	50.37 (6.04)	
%Airway Wall area Secondary Bronchi	Valid n	429	93	0.7310
	Mean($\pm$ SD)	64.33 (8.04)	64.64 (6.86)	
Lumen area - Primary Bronchi	Valid n	429	94	0.4502
	Mean($\pm$ SD)	38.72 (17.18)	40.31 (23.44)	
Lumen area - Secondary Bronchi	Valid n	429	93	0.7864
	Mean($\pm$ SD)	12.23 (8.34)	12.49 (8.61)	

Table S3. Cont.

Variable		No	Yes	p-value
Dyspnoea				
% Total Emphysema Volume (Fixed Threshold)	Valid n	429	87	0.2811
	Mean(± SD)	6.31 (8.39)	7.44 (10.86)	
Percentil 15	Valid n	429	87	0.7027
	Mean(± SD)	-920.31 (27.00)	-919.06 (32.48)	
%Airway Wall area Primary Bronchi	Valid n	429	87	0.0005
	Mean(± SD)	49.83 (5.75)	52.21 (5.91)	
%Airway Wall area Secondary Bronchi	Valid n	429	86	0.0063
	Mean(± SD)	64.01 (7.84)	66.54 (7.66)	
Lumen area - Primary Bronchi	Valid n	429	87	0.0016
	Mean(± SD)	40.05 (18.92)	33.21 (15.22)	
Lumen area - Secondary Bronchi	Valid n	429	86	0.0461
	Mean(± SD)	12.55 (8.60)	10.58 (6.88)	
Wheezing				
% Total Emphysema Volume (Fixed Threshold)	Valid n	320	205	0.3512
	Mean(± SD)	6.13 (8.34)	6.86 (9.48)	
Percentil 15	Valid n	320	205	0.5662
	Mean(± SD)	-919.22 (27.65)	-920.65 (28.30)	
%Airway Wall area Primary Bronchi	Valid n	320	205	0.0172
	Mean(± SD)	49.73 (5.77)	50.98 (5.90)	
%Airway Wall area Secondary Bronchi	Valid n	320	204	0.0371
	Mean(± SD)	63.80 (7.89)	65.26 (7.68)	
Lumen area - Primary Bronchi	Valid n	320	205	0.0514
	Mean(± SD)	40.15 (18.82)	36.93 (17.71)	
Lumen area - Secondary Bronchi	Valid n	320	204	0.2243
	Mean(± SD)	12.63 (8.41)	11.72 (8.28)	

Mean and standard deviation (SD) of each variable is presented in each subgroup

Resumen global de los resultados

De los dos estudios publicados que forman esta tesis, en el primero se analizó la relación entre la exposición ocupacional autorreportada y el diagnóstico de EPOC en una muestra poblacional de 7502 pacientes de ambos sexos seleccionados de forma aleatoria en todas las comunidades autónomas españolas. El 40,7% de los participantes reportaron haber estado expuestos a VPGH y las sustancias específicas de exposición más común fueron los disolventes, los irritantes químicos, el diésel y los detergentes. Las ocupaciones más frecuentes fueron los servicios de limpieza, los trabajadores de la salud y las fuerzas armadas. El 53,2% de los participantes refirió tener algún síntoma respiratorio.

La exposición ocupacional a VPGH se asoció de forma independiente a la presencia de EPOC. Entre las ocupaciones específicas, sólo la industria del acero/petroquímica se asoció a la EPOC. La asociación entre la exposición ocupacional a VPGH y la EPOC, con un OR de 1,22, junto a una prevalencia de exposición ocupacional del 40,7%, permitió estimar un RAP del 8,2%.

La exposición ocupacional a VPGH se asoció a la presencia de algún síntoma respiratorio (OR 1,43) y a síntomas específicos como la tos (OR 1,50), la bronquitis crónica (OR 1,59), la expectoración (OR 1,50), la disnea (OR 1,33) y las sibilancias (OR 1,48).

La exposición a VPGH se asoció con la mayoría de las ocupaciones, con OR estadísticamente significativos y más elevados principalmente en el caso de los blanqueadores (OR 2,96), pintores (OR 2,06) y trabajadores en contacto con asfalto (OR 2,01).

Entre las sustancias evaluadas que se asociaron con riesgo más elevado de presentar síntomas en el trabajo, se encontraron las gomas vegetales (OR 12,19), el aluminio (OR 10,19), la sílice (OR 9,99) y el carbón (OR 9,54). Entre las ocupaciones, fueron la minería (OR 6,47), los trabajos en los astilleros (OR 6,11) y en la industria petroquímica y acero (OR 6,06).

En el segundo estudio, se partió de un subgrupo de sujetos en los que, además de los estudios ya comentados, se llevó a cabo una TC torácica. Se trataba de 526 participantes, el 55,1% mujeres, con una edad media de 63 años. En este estudio, en primer lugar, se confirmó que la exposición a los agentes ocupacionales definidos en la matriz de empleo-exposición ALOHA+ se relacionaba con la EPOC. Esta asociación se detectó para la exposición a VGPH y la alta exposición a polvo biológico y gases-humos. La baja exposición a disolventes, tanto en conjunto como específicamente a los clorados y aromáticos, junto a la exposición a metales se asoció también con la EPOC.

El enfisema detectado por TC fue mayor en los sujetos con EPOC respecto a los no EPOC, tanto en la variable de volumen porcentual de enfisema como en el percentil 15 de densidad pulmonar. Los sujetos con EPOC presentaron valores superiores del área de la pared bronquial (%APB) y valores inferiores de área de luz bronquial tanto del bronquio primario como secundario en comparación con los grupos sin EPOC.

En los modelos ajustados de regresión lineal, la baja exposición a VPGH se asoció de forma significativa con el porcentaje de enfisema; la alta exposición a gases-humos y a metales, la exposición a solventes clorados y la baja exposición a disolventes aromáticos se asociaron con una menor densidad pulmonar definida mediante el percentil 15.

Los sujetos expuestos a VGPH y a pesticidas refirieron haber tenido con mayor frecuencia sibilancias. Los participantes con expectoración presentaron valores elevados del porcentaje de enfisema y disminución del P15 de densidad pulmonar, mientras que aquéllos con disnea mostraron valores elevados del área de la pared del bronquio primario y secundario, así como una menor área del lumen de ambos niveles bronquiales. La presencia de sibilancias se asoció con valores elevados del área de la pared del bronquio primario y secundario.

Resumen global de la discusión

El impacto de la exposición ocupacional en la salud respiratoria en población del sur de Europa es poco conocido. En el presente trabajo se ha conseguido estudiar el mayor número de participantes del área mediterránea. En España se habían llevado a cabo dos estudios, uno limitado a una región industrializada de Cataluña⁵⁰ y otro en sujetos menores de 44 años en 5 comunidades autónomas⁵¹. Por tanto, los dos estudios publicados en la presente tesis son los primeros en abarcar toda la geografía del estado español con una muestra amplia de sujetos de ambos sexos y un rango de edad amplio y representativo del conjunto de la población.

Un primer dato destacable es el porcentaje de población con exposición ocupacional, que fue del 41%, un valor comparable al de estudios parecidos, como el 33-58% de una cohorte europea⁵⁵, el 48% de una norteamericana⁷⁹ o el 52% de Catalunya⁵⁰. Estos valores apuntan a una situación muy parecida en los países industrializados en cuanto a las fuentes de exposición laboral y a la legislación en materia de protección de los trabajadores.

La asociación de la exposición ocupacional a VPGH con la EPOC, con un OR de 1,22, confirma el riesgo que suponen determinados trabajos para la salud respiratoria de nuestra población. Este riesgo es comparable al de un metaanálisis⁸⁸ en el que se calculó un OR global de 1,43 y ligeramente inferior al de estudios realizados en Estados Unidos y norte de Europa, con OR que oscilaban entre 1,61⁷⁹ y 2,0⁸⁹. Un resultado interesante de nuestro trabajo sobre un aspecto poco conocido es la asociación de un trabajo específico, como es la industria del acero/petroquímica con la EPOC, en consonancia con un estudio francés previo³⁶. La relevancia de este dato es evidente al considerar que la industria siderúrgica y la petroquímica suponen el 4,6 y el 6,5% del PIB (producto interno bruto) español respectivamente^{90,91}.

El impacto de la exposición ocupacional en los síntomas respiratorios de nuestra población ha sido también un hallazgo relevante. Casi la mitad de los participantes

(46%) manifestaron algún síntoma, un porcentaje ligeramente menor que el 55% detectado en una región del Reino Unido⁹², un país que tiene una prevalencia de EPOC del 10%, parecida a la española.

Nuestros resultados indican que la exposición ocupacional a VPGH muestra una relación directa con tener algún síntoma respiratorio, con un OR de 1,45, y con tener síntomas específicos como la tos, la bronquitis crónica, la expectoración, la disnea y las sibilancias, con OR comprendidos entre 1,3 y 1,5. Estos resultados son concordantes con un estudio norteamericano, en hombres expuestos a VPGH⁷⁹, con OR para tos, expectoración y sibilancias de 1,83, 1,84 y 2,01 respectivamente. Entre los agentes con mayor asociación con los síntomas respiratorios, el polvo de madera y el cemento se encuentran entre las exposiciones más frecuentes de la población trabajadora.

Con respecto al segundo estudio, se analiza por primera vez en la población española la relación entre la exposición a agentes ocupacionales específicos determinados por JEM, la EPOC y los hallazgos de la TC. Se ha detectado que la exposición a VPGH y a varios agentes específicos está claramente asociada con la EPOC. Además, la exposición a VPGH se asoció con un mayor volumen de enfisema y la exposición a disolventes clorados, aromáticos y metales se asoció con un menor valor del P15 de densidad pulmonar. La relación entre la exposición a VPGH, polvos biológicos, minerales, gases/humos y la EPOC ha sido estudiada por diferentes autores en poblaciones del norte de Europa, Estados Unidos y países asiáticos^{24,34,35,89,93,94}. Los resultados de estos estudios no coinciden, probablemente debido a las diferencias en las condiciones de trabajo, las características de los sujetos o los métodos de evaluación de la exposición ocupacional y diagnóstico de la EPOC. En estudios previos realizados con JEM, la exposición a diversas sustancias se ha asociado con EPOC, pero tampoco hubo concordancia entre estos estudios. Nuestros resultados demuestran que muchos agentes ocupacionales evaluados están asociados con

EPOC en la población española, como VPGH, polvo biológico, gases-humos y disolventes clorados y aromáticos.

Una contribución relevante del presente estudio fue el análisis de las alteraciones pulmonares evaluadas por TC en relación con agentes ocupacionales específicos. La baja exposición a VPGH se asoció con un mayor porcentaje de volumen de enfisema, mientras que la exposición a gases-humos, disolventes clorados y aromáticos y metales se asoció con un P15 menor de densidad pulmonar. Ambas variables reflejan una baja densidad pulmonar y se han utilizado para definir el enfisema en estudios previos, tanto transversales como longitudinales. El porcentaje de volumen de enfisema con un umbral de densidad de -950 HU es el indicador clásico utilizado en la mayoría de los estudios, mientras que el P15 se ha introducido más recientemente y se considera altamente reproducible y sensible a los cambios tempranos en la estructura pulmonar^{68,69} En conjunto, nuestros resultados sugieren que las exposiciones ocupacionales son un factor de riesgo para el desarrollo de enfisema como una entidad histológica muy común en los pacientes con EPOC. La identificación de una asociación con una exposición baja pero no alta a VPGH llama la atención, aunque se ha observado previamente en otros estudios. Se han propuesto varias explicaciones posibles para entender esta aparente paradoja. El efecto del trabajador sano explicaría por qué los trabajadores altamente expuestos pueden abandonar sus ocupaciones antes y tener una exposición acumulada menor que los trabajadores involucrados en ocupaciones con menor exposición. Además, las exposiciones bajas pueden pasar desapercibidas con mayor facilidad y durar más tiempo, por lo que su efecto podría ser mayor e incluso combinarse con otros agentes tóxicos. Por último, no se puede descartar algún grado de clasificación errónea de la exposición⁹⁵. En cuanto a las asociaciones con el P15 de densidad pulmonar, a excepción de los gases-humos, el resto de las exposiciones se produjeron en un número reducido de sujetos, y este hecho puede haber influido en el hallazgo de asociaciones significativas solo en algunas exposiciones y no en otras

El hallazgo de que la exposición a disolventes, ya sean aromáticos, clorados o de otro tipo, se asocia no solo con EPOC sino también con una menor densidad pulmonar, detectada por el percentil 15 de densidad pulmonar, es, creemos, un resultado relevante. Los disolventes forman parte de diversos productos, como pinturas, petróleo, adhesivos, productos farmacéuticos y productos sintéticos, entre muchos otros, y, por tanto, son ampliamente utilizados en el sector industrial. Estudios iniciales en diversas poblaciones han demostrado que la exposición a disolventes está asociada con enfermedades respiratorias no específicas⁹⁶⁻⁹⁸ y, con respecto a la obstrucción bronquial, también se han encontrado asociaciones con diferente valor de significación⁹⁹⁻¹⁰¹. Los presentes resultados demuestran la asociación de la exposición ocupacional con la EPOC y los síntomas respiratorios en nuestra población. En consecuencia, apoyan la necesidad de extremar las medidas de prevención en los trabajadores.

Conclusiones

- 1.** En la población general española, la exposición ocupacional autorreportada a VPGH se asocia de forma independiente a la EPOC.
- 2.** La exposición a VPGH, polvo biológico, gases-humos, disolventes aromáticos, clorados y metales determinados por JEM en la población española se asocia a la EPOC.
- 3.** En la población general española, la exposición a VPGH se asocia de forma independiente a la presencia de algún síntoma respiratorio y a los síntomas respiratorios en el trabajo.
- 4.** El Riego Atribuible Poblacional (RAP) de la exposición ocupacional a VPGH de la EPOC en España es de un 8,2%.
- 5.** La alta exposición a gases-humos, a solventes clorados y metales y la baja exposición a solventes aromáticos determinados por JEM se asocian con enfisema pulmonar medido por TC de tórax.

Aplicabilidad futura

El conocimiento de los riesgos para la salud de los trabajadores derivados de su actividad laboral resulta esencial para definir las estrategias de prevención laboral. Estos riesgos dependen de múltiples aspectos relacionados con las condiciones del trabajo y de las características de la población trabajadora. Los resultados de la presente tesis aportan unos primeros datos representativos del conjunto de la población española y reflejan el impacto que la exposición ocupacional tiene en su salud respiratoria. El aumento de riesgo de EPOC resulta preocupante y se añade al efecto nocivo del tabaco en esta población. Además, la relación con los síntomas respiratorios, y más concretamente con los síntomas en el trabajo, supone a la vez un hallazgo de relevancia sanitaria y de potenciales efectos en la productividad laboral. En última instancia, parece claro que el medio ocupacional contribuye de forma considerable a aumentar los padecimientos respiratorios de nuestra población, especialmente en el caso de la EPOC, la enfermedad respiratoria con una mayor carga sanitaria. Por todo ello, los presentes estudios proporcionan evidencias indispensables para tomar decisiones en materia de prevención laboral en nuestro medio. Aunque ya existen leyes de protección de los trabajadores en vigor en España, nuestros resultados refuerzan aún más la necesidad de asegurar el uso de equipos de protección individual en aquellas actividades ocupacionales con riesgo de exposición respiratoria demostradas en estos estudios. Por otro lado, nuestros datos apoyan la necesidad de tener en cuenta la exposición laboral como un factor de riesgo de EPOC y de síntomas respiratorios en la práctica clínica con independencia del tabaquismo. La relación entre exposición laboral y enfisema radiológico constituye un conocimiento relevante para explicar el hallazgo de enfisema en sujetos no fumadores.

Bibliografía

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2022. Available from: <https://goldcopd.org>.
2. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, Trigueros JA, et al. Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Phase. Arch Bronconeumol. 2017 Jun;53(6):324-335. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2017.03.018.
3. Celli B, Fabbri L, Criner G, Martinez FJ, Mannino D, Vogelmeier C, et al. Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for Its Revision. Am J Respir Crit Care Med. 2022 Dec 1;206(11):1317-1325. doi: 10.1164/rccm.202204-0671PP.
4. GBD 2019 Chronic Respiratory Diseases Collaborators. Global burden of chronic respiratory diseases and risk factors, 1990-2019: an update from the Global Burden of Disease Study 2019. EClinicalMedicine. 2023 May;59:101936. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101936.
5. European Respiratory Society (ERS). International Respiratory Coalition. 2022. <https://international-respiratory-coalition.org/diseases/COPD/>
6. Burney P, Patel J, Minelli C, Gnatiuc L, Amaral AFS, Kocabaş A, et al. BOLD Collaborative Research Group. Prevalence and Population-Attributable Risk for Chronic Airflow Obstruction in a Large Multinational Study. Am J Respir Crit Care Med. 2021 Jun 1;203(11):1353-1365. doi: 10.1164/rccm.202005-1990OC.
7. Amaral AFS, Potts J, Knox-Brown B, Bagkeris E, Harrabi I, Cherkaski HH, et al. BOLD Study Collaborative Network. Cohort Profile: Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) study. Int J Epidemiol. 2023 Dec 25;52(6):e364-e373. doi: 10.1093/ije/dyad146.
8. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. BOLD Collaborative Research Group. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. Chest. 2011 Apr;139(4):752-763. doi: 10.1378/chest.10-1253
9. Soriano JB, Alfageme I, Miravittles M, de Lucas P, Soler-Cataluña JJ, García-Río F, et al. Prevalence and Determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2021 Jan;57(1):61-69. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2020.07.024.
10. Larsen DL, Gandhi H, Pollack M, Feigler N, Patel S, Wise RA. The Quality of Care and Economic Burden of COPD in the United States: Considerations for Managing Patients and Improving Outcomes. American Health and Drug Benefits. 2022;15(2):57-64.
11. Rehman AU, Hassali MAA, Muhammad SA, Harun SN, Shah S, Abbas S. The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Europe: results from a systematic review of the literature. Eur J Health Econ. 2020 Mar;21(2):181-194. doi: 10.1007/s10198-019-01119-1.
12. Chen S, Kuhn M, Prettner K, Yu F, Yang T, Bärnighausen T, et al. The global economic burden of chronic obstructive pulmonary disease for 204 countries and territories in 2020-50: a health-augmented macroeconomic modelling study. Lancet Glob Health. 2023 Aug;11(8):e1183-e1193. doi: 10.1016/S2214-109X(23)00217-6.
13. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2023. Available from: <https://goldcopd.org>.

14. Agusti A, Melen E, DeMeo DL, Breyer-Kohansal R, Faner R. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan. *Lancet Respir Med* 2022; 10(5): 512-24.
15. Stoller JK, Aboussouan LS. A review of α 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Feb 1;185(3):246-59. doi: 10.1164/rccm.201108-1428CI.
16. Caillaud D, Lemoigne F, Carré P, Escamilla R, Chanez P, Burgel PR, et al. Association between occupational exposure and the clinical characteristics of COPD. *BMC Public Health*. 2012 Apr 26;12:302. doi: 10.1186/1471-2458-12-302.
17. Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, Schau B. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med*. 2005 Dec;118(12):1364-72. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.06.041.
18. Miravitlles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009 Oct;64(10):863-8. doi: 10.1136/thx.2009.115725.
19. Capistrano SJ, van Reyk D, Chen H, Oliver BG. Evidence of Biomass Smoke Exposure as a Causative Factor for the Development of COPD. *Toxics*. 2017 Dec 1;5(4):36. doi: 10.3390/toxics5040036.
20. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, et al. Committee on Nonsmoking COPD, Environmental and Occupational Health Assembly. 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 Sep 1;182(5):693-718. doi: 10.1164/rccm.200811-1757ST.
21. Orozco-Levi M, Garcia-Aymerich J, Villar J, Ramírez-Sarmiento A, Antó JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006 Mar;27(3):542-6. doi: 10.1183/09031936.06.00052705.
22. López-Campos JL, Fernández-Villar A, Calero-Acuña C, Represas-Represas C, López-Ramírez C, Fernández VL, et al. Occupational and Biomass Exposure in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results of a Cross-Sectional Analysis of the On-Sint Study. *Arch Bronconeumol*. 2017 Jan;53(1):7-12. doi: 10.1016/j.arbres.2016.04.013.
23. Song Q, Christiani DC, Xiaorong Wang, Ren J. The global contribution of outdoor air pollution to the incidence, prevalence, mortality and hospital admission for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2014 Nov 14;11(11):11822-32. doi: 10.3390/ijerph111111822.
24. Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, 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 Mar 1;167(5):787-97. doi: 10.1164/rccm.167.5.787.
25. Xing Z, Yang T, Shi S, Meng X, Chai D, Liu W, et al. Combined effect of ozone and household air pollution on COPD in people aged less than 50 years old. *Thorax*. 2023 Dec 15;79(1):35-42. doi: 10.1136/thorax-2022-219691.
26. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, Crim C, Dawber F, Edwards L, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *Eur Respir J*. 2008 Apr;31(4):869-73. doi: 10.1183/09031936.00111707.

27. Miravitlles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021: Updated Pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol*. 2022 Jan;58(1):69-81. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2021.03.005.
28. Núñez L, Montero C, Ramos D. Oxidation, inflammation and structural modifications. *Archivos de Bronconeumología*, vol. 43, no. 1, pp. 18–29, 2007.
29. Murgia N, Gambelunghe A. Occupational COPD-The most under-recognized occupational lung disease? *Respirology*. 2022 Jun;27(6):399-410. doi: 10.1111/resp.14272.
30. Becklake MR. Occupational exposures: evidence for a causal association with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1989 Sep;140(3 Pt 2):S85-91. doi: 10.1164/ajrccm/140.3_Pt_2.S85.
31. Love RG, Miller BG. Longitudinal study of lung function in coal-miners. *Thorax*. 1982 Mar;37(3):193-7. doi: 10.1136/thx.37.3.193.
32. Attfield MD, Hodous TK. Pulmonary function of U.S. coal miners related to dust exposure estimates. *Am Rev Respir Dis*. 1992 Mar;145(3):605-9. doi: 10.1164/ajrccm/145.3.605
33. Soutar CA, Hurley JF. Relation between dust exposure and lung function in miners and ex-miners. *Br J Ind Med*. 1986 May;43(5):307-20. doi: 10.1136/oem.43.5.307.
34. Dalphin JC, Maheu MF, Dussaucy A, Pernet D, Polio JC, Dubiez A, et al. Six year longitudinal study of respiratory function in dairy farmers in the Doubs province. *Eur Respir J*. 1998 Jun;11(6):1287-93. doi: 10.1183/09031936.98.11061287
35. Blanc PD, Iribarren C, Trupin L, Earnest G, Katz PP, 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.
36. Kraïm-Leleu M, Lesage FX, Drame M, Lebargy F, Deschamps F. Occupational Risk Factors for COPD: A Case-Control Study. *PLoS One*. 2016 Aug 3;11(8):e0158719. doi: 10.1371/journal.pone.0158719
37. Weinmann S, Vollmer WM, Breen V, Heumann M, Hnizdo E, Villnave J, et al. COPD and occupational exposures: a case-control study. *J Occup Environ Med*. 2008 May;50(5):561-9. doi:10.1097/JOM.0b013e3181651556.
38. Toren K, Vikgren J, Olin AC, Rosengren A, Bergstrom G, Brandberg J. Occupational exposure to vapor, gas, dust, or fumes and chronic airflow limitation, COPD, and emphysema: the Swedish CARDioPulmonary BioImage Study (SCAPIS pilot). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:3407–3413.
39. Mehta AJ, Miedinger D, Keidel D, Bettschart R, Bircher A, Bridevaux PO, et al. SAPALDIA Team. 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 Jun 15;185(12):1292-300. doi: 10.1164/rccm.201110-1917OC.
40. Lytras T, Kogevinas M, Kromhout H, Carsin AE, Antó JM, Bentouhami H, et al. Occupational exposures and 20-year incidence of COPD: the European Community Respiratory Health Survey. *Thorax*. 2018 Nov;73(11):1008-1015. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-211158.38.
41. Backman H, Vanfleteren L, Lindberg A, Ekerljung L, Stridsman C, Axelsson M, et al. Decreased COPD prevalence in Sweden after decades of decrease in smoking. *Respir Res*. 2020;21(1):283. doi.org/10.1186/s12931-020-01536-4

42. Darby AC, Waterhouse JC, Stevens V, Billings CG, Billings CG, Burton CM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease among residents of an historically industrialised area. *Thorax* 2012; 67(10):901-907
43. Sadhra SS, Mohammed N, Kurmi OP, Fishwick D, De Matteis S, Hutchings S, et al. Occupational exposure to inhaled pollutants and risk of airflow obstruction: a large UK population-based UK Biobank cohort. *Thorax*. 2020;75(6):46875. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-213407>.
44. Murgia N, Akgun M, Blanc PD, Costa JT, Moitra S, Muñoz X, et al. Issue 3-The occupational burden of respiratory diseases, an update. *Pulmonology*. 2024 May 3:S2531-0437(24)00045-X. doi: 10.1016/j.pulmoe.2024.03.004.
45. Faruque MO, Boezen HM, Kromhout H, Vermeulen R, Bültmann U, Vonk JM. Airborne occupational exposures and the risk of developing respiratory symptoms and airway obstruction in the Lifelines Cohort Study. *Thorax*. 2021 Mar 2;76(8):790-7. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216721..
46. Matheson MC, Benke G, Raven J, Sim MR, Kromhout H, Vermeulen R, et al. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005 Aug;60(8):645-51. doi: 10.1136/thx.2004.035170.
47. Lam KB, Yin P, Jiang CQ, Zhang WS, Adab P, Miller MR, et al. Past dust and GAS/FUME exposure and COPD in Chinese: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Respir Med*. 2012 Oct;106(10):1421-8. doi: 10.1016/j.rmed.2012.05.009
48. Blanc PD, Toren K. Occupation in chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis: an update. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11(3):251-257.
49. Blanc PD, Annesi-Maesano I, Balmes JR, Cummings KJ, Fishwick D, Miedinger D, et al. The Occupational Burden of Nonmalignant Respiratory Diseases. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Jun 1;199(11):1312-1334. doi: 10.1164/rccm.201904-0717ST.
50. 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*. 2006 Feb 14;5:2. doi: 10.1186/1476-069X-5-2.
51. Sunyer J, Kogevinas M, Kromhout H, Antó JM, Roca J, Tobias A, 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 Feb;157(2):512-7. doi: 10.1164/ajrccm.157.2.970502
52. Zheng XY, Zheng YJ, Liao TT, Xu YJ, Liu L, Wang Y, et al. Effects of occupational exposure to dust, gas, vapor and fumes on chronic bronchitis and lung function. *J Thorac Dis*. 2024 Jan 30;16(1):356-367. doi: 10.21037/jtd-23-646.
53. Wang XR, Christiani DC. Respiratory symptoms and functional status in workers exposed to silica, asbestos, and coal mine dusts. *J Occup Environ Med*. 2000 Nov;42(11):1076-84. doi: 10.1097/00043764-200011000-00009.
54. 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* 172:139-1445.

55. Zock JP, Sunyer J, Kogevinas M, Kromhout H, Burney P, Anto JM. Occupation, chronic bronchitis, and lung function in young adults. An international study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1572-7.
56. Mejza F, Nasta»ek P, Doniec Z, Skucha W. Symptoms of chronic bronchitis in individuals without chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, burden, and risk factors in southern Poland. *Pol Arch Intern Med*. 2018;128(11):67784. [https:// doi.org/10.20452/pamw.4347](https://doi.org/10.20452/pamw.4347).
57. Gonzalez-Garcia M, Caballero A, Jaramillo C, Torres-Duque CA. Chronic bronchitis: High prevalence in never smokers and underdiagnosis- A population-based study in Colombia. *Chron Respir Dis*. 2019 Jan-Dec;16:1479972318769771. doi: 10.1177/1479972318769771.
58. Skaaby S, Flachs EM, Lange P, Schlunssen V, Marott JL, Brauer C, et al. Chronic productive cough and inhalant occupational exposure-a study of the general population. *Int Arch Occup Environ Health*. 2021;94(5):103340. [https://doi.org/ 10.1007/s00420-020-01634-2](https://doi.org/10.1007/s00420-020-01634-2).
59. Rodríguez E, Ferrer J, Martí S, Zock JP, Plana E, Morell F. Impact of occupational exposure on severity of COPD. *Chest*. 2008 Dec;134(6):1237-1243. doi: 10.1378/chest.08-0622.
60. Rodríguez E, Ferrer J, Zock JP, Serra I, Antó JM, de Batlle J, et al. Lifetime occupational exposure to dusts, gases and fumes is associated with bronchitis symptoms and higher diffusion capacity in COPD patients. *PLoS One*. 2014 Feb 6;9(2):e88426. doi: 10.1371/journal.pone.0088426.
61. Ratanachina J, Amaral AFS, De Matteis S, Lawin H, Mortimer K, Obaseki DO, et al. BOLD Collaborative Research Group. Association of respiratory symptoms and lung function with occupation in the multinational Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) study. *Eur Respir J*. 2023 Jan 12;61(1):2200469. doi: 10.1183/13993003.00469-2022
62. Mohamed Hoesein FA, de Jong PA, Lammers JW, Mali WP, Mets OM, Schmidt M, et al. Contribution of CT quantified emphysema, air trapping and airway wall thickness on pulmonary function in male smokers with and without COPD. *COPD*. 2014 Sep;11(5):503-9. doi: 10.3109/15412555.2014.933952.
63. Fernandes L, Fernandes Y, Mesquita AM. Quantitative computed tomography imaging in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung India*. 2016 Nov-Dec;33(6):646-652. doi: 10.4103/0970-2113.192880.
64. Franquet, T. Técnicas de imagen en la exploración de la vía aérea pequeña: asma y EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2011;47 Supl 2:20-6 doi: 10.1016/S0300-2896(11)70017-5
65. Herth FJF, Sieren J, Schirm J, Wood S, Schuhmann M. The modern art of reading computed tomography images of the lungs: quantitative CT. *Respiration*. 2018;95:8-17.
66. Lynch DA, Al-Qaisi MA. Quantitative computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Imaging*. 2013 Sep;28(5):284-90. doi: 10.1097/RTI.0b013e318298733c
67. Balbinot F, da Costa Batista Guedes A, Nascimento DZ, Zampieri JF, Alves GR, Marchiori E, et al. Advances in imaging and automated quantification of pulmonary diseases in non-neoplastic diseases. *Lung*. 2016;194:871-9
68. Dirksen A. Monitoring the progress of emphysema by repeat computed tomography scans with focus on noise reduction. *Proc Am Thorac Soc*. 2008 Dec 15;5(9):925-8. doi: 10.1513/pats.200804-033QC.

69. Parr, D.G.; Sevenoaks, M.; Deng, C.; Stoel, B.C.; Stockley, R.A. Detection of emphysema progression in Alpha 1-antitrypsin deficiency using CT densitometry; methodological advances. *Respir. Res.* 2008, 9, 21.
70. Madani A, Zanen J, de Maertelaer V, Gevenois PA. Pulmonary emphysema: objective quantification at multi-detector row CT--comparison with macroscopic and microscopic morphometry. *Radiology.* 2006 Mar;238(3):1036-43. doi: 10.1148/radiol.2382042196.
71. Song L, Leppig JA, Hubner RH, Lassen-Schmidt BC, Neumann K, Theilig DC, et al. Quantitative CT Analysis in Patients with Pulmonary Emphysema: Do Calculated Differences Between Full Inspiration and Expiration Correlate with Lung Function? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020 Aug 3;15:1877-1886. doi: 10.2147/COPD.S253602
72. Gurney JW, Jones KK, Robbins RA, Gossman GL, Nelson KJ, Daughton D, et al. Regional distribution of emphysema: correlation of high-resolution CT with pulmonary function tests in unselected smokers. *Radiology.* 1992 May;183(2):457-63. doi: 10.1148/radiology.183.2.1561350.
73. Gevenois PA, de Maertelaer V, De Vuyst P, Zanen J, Yernault JC. Comparison of computed density and macroscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Aug;152(2):653-7. doi: 10.1164/ajrccm.152.2.7633722. PMID: 7633722.
74. Wang Y, Chai L, Chen Y, Liu J, Wang Q, Zhang Q, et al. Quantitative CT parameters correlate with lung function in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Surg.* 2023 Jan 4;9:1066031. doi: 10.3389/fsurg.2022.1066031.
75. Mascalchi M, Camiciottoli G, Diciotti S. Lung densitometry: why, how and when. *J Thorac Dis.* 2017 Sep;9(9):3319-3345. doi: 10.21037/jtd.2017.08.17.
76. Bodduluri S, Reinhardt JM, Hoffman EA, Newell JD Jr, Bhatt SP. Recent advances in computed tomography imaging in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15:281-9
77. Nakano Y, Wong JC, de Jong PA, Buzatu L, Nagao T, Coxson HO, et al. The prediction of small airway dimensions using computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Jan 15;171(2):142-6. doi: 10.1164/rccm.200407-874OC.
78. Nakano Y, Muro S, Sakai H, Hirai T, Chin K, Tsukino M, et al. Computed tomographic measurements of airway dimensions and emphysema in smokers. Correlation with lung function. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Sep;162(3 Pt 1):1102-8. doi: 10.1164/ajrccm.162.3.9907120. PMID: 10988137
79. Marchetti N, Garshick E, Kinney GL, McKenzie A, Stinson D, Lutz SM, et al.; COPDGene Investigators. Association between occupational exposure and lung function, respiratory symptoms, and high-resolution computed tomography imaging in COPDGene. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:756-762.
80. Paulin LM, Smith BM, Koch A, Han M, Hoffman EA, Martinez C, et al. Occupational Exposures and Computed Tomographic Imaging Characteristics in the SPIROMICS Cohort. *Ann Am Thorac Soc.* 2018 Dec;15(12):1411-1419. doi: 10.1513/AnnalsATS.201802-150OC.
81. Lai PS, Hang JQ, Zhang FY, Sun J, Zheng BY, Su L, et al. Imaging phenotype of occupational endotoxin-related lung function decline. *Environ Health Perspect* 2016;124:1436-1442.

82. Kim J, Kim B, Bak SH, Oh YM, Kim WJ. A comparative study of chest CT findings regarding the effects of regional dust exposure on patients with COPD living in urban areas and rural areas near cement plants. *Respir Res*. 2021 Feb 6;22(1):43. doi: 10.1186/s12931-021-01649-4
83. Kauppinen T, Toikkanen J, Pukkala E. From cross-tabulations to multipurpose exposure information systems: a new job-exposure matrix. *Am J Ind Med*. 1998 Apr;33(4):409-17. doi: 10.1002/(sici)1097-0274(199804)33:4<409::aid-ajim12>3.0.co;2-2.
84. Peters S. Although a valuable method in occupational epidemiology, job-exposure -matrices are no magic fix. *Scand J Work Environ Health*. 2020 May 1;46(3):231-234. doi: 10.5271/sjweh.3894.
85. García A, González-Galarzo M, *Arch Prev Riesgos Labor* 2012; 15 (3): 121-123
86. García A, González-Galarzo M, Alba M, Gordo J, van der Haar R, Briceño F et al. Proyecto MatEmESp: matrices empleo-exposición para trabajadores españoles. *Seguridad y Medio Ambiente*. 2011;(123): 22-34
87. ILO. International Standard Classification of Occupations ISCO-88 Geneva 2004. Date last updated: 1 March 2020. www.ilo.org/public/english/bureau/stat/isco/isco88/index.htm
88. Ryu JY, Sunwoo YE, Lee SY, Lee CK, Kim JH, Lee JT, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Vapors, Gases, Dusts, or Fumes (VGDF): A Meta-analysis. *COPD*. 2015 Aug;12(4):374-80. doi: 10.3109/15412555.2014.949000.
89. Trupin L, Earnest G, San Pedro M, Balmes JR, Eisner MD, Yelin E, Katz PP, Blanc PD. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003 Sep;22(3):462-9. doi: 10.1183/09031936.03.00094203.
90. Larrea M, García A, La siderurgia en España y su futuro. Orkestra, Instituto Vasco de Competitividad. Universidad de Deusto. Bilbao. 2014. [Internet] [consulta 7 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.mintur.gob.es/Publicaciones/Publicacionesperiodicas/EconomiaIndustrial/RevistaEconomiaIndustrial/406/LARREA%20Y%20GARCIA.pdf>
91. Montoya R, Trillo-Figueroa JM, Ruiz M. Informe para la aplicación de los Coeficientes reductores en el Sector Petroquímico. 26 abril 2024 [Internet] [consulta el 7 diciembre de 2024] Disponible en: <https://usoindustria.org/wp-content/uploads/2024/04/informe-coeficientes-reductores-petroquimica-uso-industria-final.pdf>
92. Melville AM, Pless-Mulloli T, Afolabi OA, Stenton SC. COPD prevalence and its association with occupational exposures in a general population. *Eur Respir J*. 2010 Sep;36(3):488-93. doi: 10.1183/09031936.00038309..
93. Doney B, Kurth L, Halldin C, Hale J, Frenk SM. Occupational exposure and airflow obstruction and self-reported COPD among ever-employed US adults using a COPD-job exposure matrix. *Am J Ind Med*. 2019 May;62(5):393-403. doi: 10.1002/ajim.22958.
94. Harber P, Tashkin DP, Simmons M, Crawford L, Hnizdo E, Connett J; Lung Health Study Group. Effect of occupational exposures on decline of lung function in early chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Nov 15;176(10):994-1000. doi: 10.1164/rccm.200605-730OC.
95. Stayner L, Steenland K, Dosemeci M, Hertz-Picciotto I. Attenuation of exposure-response curves in occupational cohort studies at high exposure levels. *Scand J Work Environ Health*. 2003 Aug;29(4):317-24. doi: 10.5271/sjweh.737.

96. Schenker MB, Jacobs JA. Respiratory effects of organic solvent exposure. *Tuber Lung Dis.* 1996 Feb;77(1):4-18. doi: 10.1016/s0962-8479(96)90069-6.
97. Post WK, Heederik D, Kromhout H, Kromhout D. 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 Jun;7(6):1048-55
98. Lebowitz MD. Occupational exposures in relation to symptomatology and lung function in a community population. *Environ Res.* 1977 Aug;14(1):59-67. doi: 10.1016/0013-9351(77)90066-4.
99. de Jong K, Boezen HM, Kromhout H, Vermeulen R, Postma DS, Vonk JM; LifeLines Cohort study. Pesticides and other occupational exposures are associated with airway obstruction: the LifeLines cohort study. *Occup Environ Med.* 2014 Feb;71(2):88-96. doi: 10.1136/oemed-2013-101639.
100. Le Moual N, Orlowski E, Schenker MB, Avignon M, Brochard P, Kauffmann F. Occupational exposures estimated by means of job exposure matrices in relation to lung function in the PAARC survey. *Occup Environ Med.* 1995 Oct;52(10):634-43. doi: 10.1136/oem.52.10.634.
101. Alif SM, Dharmage SC, Benke G, Dennekamp M, Burgess JA, Perret JL, et al. Occupational exposures to solvents and metals are associated with fixed airflow obstruction. *Scand J Work Environ Health.* 2017 Nov 1;43(6):595-603. doi: 10.5271/sjweh.3662.

Anexos

10.1. ANEXO 1: CUESTIONARIO DE EXPOSICIÓN LABORAL

1. Durante los últimos 12 meses ¿en cuál de las siguientes situaciones laborales ha estado más tiempo? (escoja una)

- ☐ Trabajando a tiempo completo
 ☐ Trabajando a tiempo parcial
☐ En el paro con subsidio
 ☐ En el paro sin subsidio
☐ Haciendo las labores del hogar (no busca trabajo)
 ☐ Estudiando (no busca trabajo)
☐ Jubilado o retirado con pensión
 ☐ Jubilado o retirado sin pensión
☐ Otras: _____

2. ¿Ha trabajado alguna vez expuesto a vapores, polvos, gases o humos?

- ☐ Sí
 ☐ NO (Si responde NO, pasar a pregunta 4)

3. ¿Cuál fue este trabajo? Sea tan preciso como sea posible

4. ¿Ha trabajado alguna vez en contacto con alguna de estas sustancias? (Marque con una X SI o NO)

Substancia	SÍ	NO	Tiempo (meses)
Disolventes			
Humos, vapores de diésel o gasolina			
Amianto			
Cuarzo			
Carbón			
Sílice			
Polvo de madera			
Polvo de algodón/lino/yute			
Vapores o humos de aluminio			
Vapores de cromo/níquel/platino/vanadio/osmio			
Vapores, gases de cadmio			
Humo de soldadura			
Irritantes químicos (amonio, cloro, ácido nítrico, ozono, dióxido de sulfuro, anhídridos, disocianatos, lacas o barnices)			
Detergentes			
Harina/pienso			
Gomas vegetales			
Plásticos y poliuretano			
Cemento Portland			

5. ¿Alguna vez estando en el trabajo ha notado ahogos, silbidos o pitos u opresión o tirantez en el pecho?

☐ SÍ ☐ NO

Si responde "Sí", indique ¿Cuál fue ese trabajo? (sea tan preciso como sea posible)

6. ¿Alguna vez ha tenido que cambiar o dejar su trabajo porque afectaba su respiración?

☐ SÍ ☐ NO

Si responde "Sí", indique ¿Cuál fue ese trabajo? (sea tan preciso como sea posible)

7. ¿Ha trabajado alguna vez con alguna de las siguientes ocupaciones?
(Marque con una X SÍ o NO)

Ocupación	SÍ	NO	Tiempo (meses)
Astilleros			
Soldadores			
Mineros			
Trabajadores del asfalto			
Trabajadores de túneles			
Trabajadores metalúrgicos/fundidores			
Trabajadores del vidrio			
Blanqueador			
Trabajadores textiles			
Agricultores y ganaderos			
Carpintero			
Fuerzas Armadas			
Fabricación de productos alimenticios			
Servicios de mantenimiento / reparación			
Construcción			
Transporte			
Trabajadores de la salud			
Industria siderúrgica/petroquímica			
Pintores			
Servicios de limpieza			
Panaderos			
Trabajadores del cuero			

- 8.** Haga un listado de todos sus trabajos desempeñados (de al menos 3 meses consecutivos de duración y de 8h/día), incluyendo en otros países, en periodo de aprendizaje y en el servicio militar. Indique de qué edad a qué edad los desempeño aproximadamente, hasta su actual o último trabajo:

Trabajo	Tipo de trabajo	Desde los ... a los ... años

9. EXPOSICIÓN A HUMO DE BIOMASA

¿Ha tenido o tiene contacto regular con humos causados por madera o leña?

(por ejemplo: chimeneas/estufas de leña, actividad laboral relacionada con la quema de madera, etc....)

☐ SÍ ☐ NO

En caso afirmativo, ¿Durante cuántos años:

10.2. ANEXO 2: CUESTIONARIO DE SÍNTOMAS LABORALES

En las preguntas sobre **síntomas**, utilice la formulación exacta de cada pregunta: en caso de duda ponga **No**.

Se indicará la respuesta poniendo en la casilla pertinente una: **"X"**.

Síntomas

Preámbulo: le voy a hacer unas cuantas preguntas, sobre todo en relación con los bronquios. Por supuesto, toda la información que Ud. me dé será estrictamente confidencial. Le pediría que, en la medida de lo posible, respondiese claramente "sí" o "no". Si no entiende una pregunta, dígamelo.

	SÍ	NO	
¿Se ha educado Ud. en la lengua de este cuestionario?	☐	☐	26

I. TOS

1. ¿Tose Vd. habitualmente al levantarse?
(Sí se tendrá en cuenta la tos ocasionada por el primer cigarrillo del día o al salir de casa) ☐ ☐ 27
(NO se tendrá en cuenta un ataque de tos ocasional)
2. ¿Tose Vd. habitualmente durante el día o durante la noche?
(No se tendrá en cuenta una tos ocasional) ☐ ☐ 28
Si la respuesta a las preguntas 1 y 2 es "no", pase directamente a la pregunta 5
3. ¿Tose Vd. así casi todos los días durante tres meses al año? ☐ ☐ 29
4. ¿A qué edad empezó a toser así? (expresada en años): _____ 30 31

II. EXPECTORACIÓN

5. ¿Echa Vd. esputos habitualmente al levantarse?
(Se tendrá en cuenta la expectoración ocasionada por el primer cigarrillo del día o al salir de casa) (No se tendrá en cuenta el moco de origen rino-faríngeo) ☐ ☐ 32
6. ¿Suele Vd. echar esputos durante el día o durante la noche?
(No se tendrá en cuenta el moco de origen rino-faríngeo) ☐ ☐ 33
Si la respuesta a las preguntas 5 y 6 es "no", pase directamente a la pregunta 9
7. ¿Echa Vd. esputos así casi todos los días o casi todas las noches durante tres meses por año? ☐ ☐ 34
8. ¿A qué edad empezó Vd. a echar esputos de esta forma? (expresada en años): _____ 35 36
9. ¿Alguna vez ha tenido que interrumpir Vd. sus actividades habituales en el transcurso de los tres últimos años a consecuencia de una tos o de una expectoración (aumentada) durante al menos tres semanas? ☐ ☐ 37

III. DISNEA (las preguntas se refieren al estado habitual del individuo)

10. ¿Camina usted con dificultad por alguna otra razón que no sea afección cardíaca o pulmonar? ☐ ☐ 38
11. ¿Se queda Vd. Sin aliento al subir un piso a paso normal?
Si la respuesta es "no", pase directamente a la pregunta 17 ☐ ☐ 39
12. ¿Le falta el aliento cuando camina con otras personas de su misma edad a paso normal en terreno llano?
Si la respuesta es "no", pase directamente a la pregunta 17 ☐ ☐ 40

13. ¿Necesita parar para tomar aliento cuando camina a su paso normal en terreno llano? ☐ ☐ 41
Si la respuesta es "no", pase directamente a la pregunta 17
14. ¿Le falta el aliento al vestirse o desvestirse? ☐ ☐ 42
15. ¿A qué edad notó Vd. que su respiración no era normal? (expresada en años): ____ 43 44
16. ¿Desde qué edad se queda Vd. sin aliento en la misma medida que ahora? (expresada en años): ____ 45 46

IV. SILBIDOS Y OPRESIÓN INTRA-TORÁCICOS

17. ¿Ha notado Vd. alguna vez silbidos en el pecho? ☐ ☐ 47
18. ¿Se ha levantado Vd. alguna vez por la mañana con sensación de opresión en el pecho? ☐ ☐ 48

V. CRISIS DE ASMA (consultar las instrucciones)

19. ¿Ha tenido Vd. alguna vez una repentina sensación de ahogo sobrevenida durante el día sin haber realizado ningún esfuerzo? ☐ ☐ 49
20. ¿Ha tenido Vd. alguna vez sensación de ahogo después de haber realizado ejercicio? ☐ ☐ 50
21. ¿Se ha despertado Vd. por la noche alguna vez por una repentina sensación de ahogo? ☐ ☐ 51
22. ¿Le ha dicho ya algún médico que padece Vd. asma? ☐ ☐ 52
Si la respuesta es "no", pase directamente a la pregunta 25
23. ¿A qué edad tuvo Vd. el primer ataque? (expresada en años): ____ 53 54
24. ¿A qué edad tuvo Vd. el último ataque? (expresada en años): ____ 55 56
25. ¿Hay asmáticos en su familia? ☐ ☐ 57
26. ¿Ha padecido alguna vez:
- Fiebre del heno ☐ ☐ 58
 - Sinusitis ☐ ☐ 59
 - Enfermedad(es) cardíaca(s) ☐ ☐ 60
 - Enfermedad(es) pulmonar(es) ☐ ☐ 61
 - Alguna infección pulmonar en los dos últimos años ☐ ☐ 62
 - Otras enfermedades, lesiones u operaciones torácicas ☐ ☐ 63

VI. INHALADORES, SUPOSITORIOS, MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL O INYECCIÓN

27. ¿Está Vd. tomando algún medicamento para ayudarlo a respirar? ☐ ☐ 64
 En caso afirmativo, indique su nombre:
