



# ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



## EPOC en individuos no fumadores

Myriam Calle Rubio\*, Juan Luis Rodríguez Hermosa y José Luis Álvarez-Sala Walther

Servicio de Neumología, Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense, Madrid, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica  
No fumadores  
Exposición laboral  
Contaminación ambiental

La asociación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con el tabaco está ampliamente demostrada. Sin embargo, cada vez hay más estudios que ponen de manifiesto la no desdeñable prevalencia de la EPOC entre los individuos no fumadores. Por tanto, existen otros factores, endógenos y exógenos, que pueden influir en que un sujeto llegue o no a presentar la enfermedad. En el presente artículo se revisa la posible contribución genética, la influencia del sexo o de otras enfermedades respiratorias (como el asma crónica o la tuberculosis), así como la contaminación ambiental o la exposición laboral, al desarrollo final de la EPOC.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### COPD in nonsmokers

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Chronic obstructive pulmonary disease  
Nonsmokers  
Occupational exposure  
Environmental pollution

The association of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and smoking is well established. However, an increasing number of studies have reported a not inconsiderable prevalence of COPD among nonsmokers. Therefore, other factors, both endogenous and exogenous, may influence the development of this disease. The present article reviews the influence of possible genetic factors, gender and other respiratory diseases (such as chronic asthma and tuberculosis), as well as environmental pollution and occupational exposure in the development of COPD.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

En la gran mayoría de los consensos y guías de práctica clínica sobre la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se incluye, en la definición de dicha enfermedad, el tabaco como el principal agente causante de ésta, aunque con diferentes matices: "...respuesta inflamatoria pulmonar anormal a partículas o gases nocivos", en la guía GOLD<sup>1</sup>, "...reacción inflamatoria anómala principalmente frente al humo del tabaco", en la guía SEPAR-ALAT<sup>2</sup>, o "...el tabaco es la causa primordial de la EPOC", en el consenso SEPAR-SEMFYC de 2001<sup>3</sup>.

Por tanto, en la actualidad nadie pone en duda que, en los países desarrollados, el tabaco es el principal causante de la EPOC. Además, identificar el tabaquismo como el factor de riesgo de la EPOC más comúnmente observado ha permitido poner en marcha una serie de acciones encaminadas a dejar de fumar como elemento clave en la prevención de la enfermedad.

Sin embargo, aunque el tabaco es el factor de riesgo más importante y mejor estudiado, no es el único. Así, existen estudios epidemiológicos que aportan un importante grado de evidencia, de que una proporción de sujetos que nunca ha fumado desarrolla una EPOC<sup>4-12</sup>. Esto significa que, además del tabaco, hay otros elementos ambientales o de susceptibilidad individual que pueden determinar una alteración del desarrollo normal del pulmón y favorecen la aparición en la edad adulta de un EPOC.

### Prevalencia de la EPOC en individuos no fumadores

En España, en el estudio IBERPOC<sup>13</sup>, diseñado para medir la prevalencia de la EPOC entre octubre de 1996 y abril de 1997, se estimó que dicha prevalencia en la población no fumadora era de un 4,1%. No obstante, se encontraron diferencias muy importantes según el área geográfica, posiblemente relacionadas con factores ambientales o la-

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: med010161@saludalia.com (M. Calle Rubio).

borales no estudiados. En este sentido, el exceso de casos detectado en algunas áreas geográficas solía corresponder a mujeres mayores de 55 años, no fumadoras, con antecedentes de enfermedades respiratorias en la infancia y sin síntomas de expectoración o sibilancias. También, en el estudio EPISCAN<sup>14</sup>, realizado en España en 2007, se obtuvo que sólo el 7,6% de los varones no fumadores y el 5,5% de las mujeres no fumadoras tenían una EPOC. De forma similar, el estudio NHANES III encontró que la prevalencia de la EPOC en Estados Unidos en no fumadores, entre 18 y 80 años, era del 6,6% (4,7% leve y 1,9% moderada-grave)<sup>15</sup>. Igualmente, en el estudio BOLD<sup>16</sup>, que analizó la prevalencia de la EPOC en 12 países (Australia, Austria, Canadá, China, Alemania, Islandia, Noruega, Filipinas, Polonia, Sudáfrica, Turquía y Estados Unidos), se constató una prevalencia alta en no fumadores. Los casos de EPOC en no fumadores suponían aproximadamente una cuarta parte del total de casos, tanto en los estudios efectuados en España (23,4%), como en los realizados en Estados Unidos (24,9%) o en Inglaterra (22,9%).

¿En qué medida contribuye el tabaco al desarrollo de la EPOC y qué porcentaje de dicha enfermedad se debe a otros factores? Clásicamente, se estimaba que los agentes causales de la EPOC que no son el tabaquismo eran causantes en los países desarrollados de una pequeña proporción de casos, alrededor del 10-15%. Sin embargo, en algunos estudios recientes se sugiere que su contribución podría ser mayor. Los resultados del estudio OLIN en Suecia y NHANES III en Estados Unidos han establecido que el riesgo de EPOC atribuible al tabaquismo en la población es del 45 y el 44%, respectivamente, lo que supondría que más de la mitad de los casos de EPOC se debería a causas ajenas al tabaquismo<sup>17</sup>.

Se sabe que los casos de EPOC están aumentando, especialmente en los países en vías de desarrollo, tanto por los daños del tabaquismo como por la exposición a factores de riesgo no tabáquicos. Sin embargo, son necesarios más estudios para conocer la carga real de la EPOC en individuos no fumadores en los diferentes países.

En la tabla 1 se muestran los datos sobre la prevalencia de la EPOC y la proporción de pacientes con una EPOC que nunca ha fumado, recogidos en estudios realizados en diferentes países. En todos los estudios el diagnóstico de la EPOC se estableció por un cociente volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada (FEV<sub>1</sub>/FVC) posbroncodilatador < 0,70. Los datos que se muestran ponen de manifiesto que la importancia de la EPOC en los no fumadores es mucho mayor que la que se preveía, tanto en los países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo.

### Patogenia de la EPOC

Aunque la relación de la EPOC con el tabaco ha sido sobradamente demostrada, se desconoce por qué no todos los fumadores desarrollan una EPOC. Clásicamente se estimaba que sólo el 15% de los fumadores llegaba a padecer la enfermedad, pero trabajos más recientes hablan incluso de un 50% en cuanto al porcentaje de fumadores que llega a presentar una EPOC<sup>18</sup>.

Además, a medida que aumenta la esperanza de vida se observa una mayor incidencia de EPOC. Este hecho indica que pueden existir diversos factores, genéticos, ambientales, laborales, socioeconómicos, nutricionales o raciales, entre otros, que, incluso, interactúan para dar lugar a una mayor susceptibilidad del sujeto a tener la enfermedad y que, a su vez, modulan el grado de pérdida del FEV<sub>1</sub>. No obstante, una premisa importante que se debe tener en cuenta es que la EPOC es una enfermedad compleja, heterogénea y multifactorial, con mecanismos patogénicos variados y no siempre bien definidos, y en la que pueden intervenir, con diferente peso, tanto factores ambientales como de susceptibilidad individual. Así, aunque existan determinadas alteraciones genéticas que pueden condicionar la enfermedad, la asociación entre los polimorfismos génicos y el fenotipo probablemente no es lineal, de forma que el fenotipo final pudiera depender de la genética, el ambiente y el entorno en el que ese genotipo se desarrolla.

**Tabla 1**

Estudios de prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en individuos no fumadores

	País	Prevalencia de la EPOC	Proporción de pacientes con una EPOC en no fumadores
Shirtcliffe et al, 2007 <sup>4</sup>	Nueva Zelanda		38,8%
Liu et al, 2007 <sup>5</sup>	China	9,4%	36,7%
Zhou et al, 2009 <sup>6</sup>	China	5,2%	38,6%
Viegi et al, 2000 <sup>12</sup>	Italia	18,3%	33%
Menezes et al, 2005 <sup>8</sup>	Brasil	15,8%	25%
	Chile	16,9%	31,8%
	México	7,8%	23,2%
	Uruguay	19,7%	25%
	Venezuela	12,1%	17%
Caballero et al, 2008 <sup>7</sup>	Colombia	8,9%	30,1%
Gunen et al, 2008 <sup>9</sup>	Turquía		27,5%
Kim et al, 2005 <sup>10</sup>	Corea	7,8%	33%
Lindberg et al, 2005 <sup>11</sup>	Suecia	12,2%	33%

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Es evidente que el humo del tabaco desempeña un papel determinante en la patogenia de la EPOC. Por un lado, activa los macrófagos y los neutrófilos que liberan proteasas como oxidantes que dañan el parénquima pulmonar y, por otro, el tabaco estimula las células epiteliales, promoviendo la actividad fibroblástica y produciendo fibrosis. Cualquier alteración estructural en los genes de estas proteínas puede alterar el equilibrio entre proteasas y antiproteasas, hecho que explica que el déficit de alfa-1 antitripsina (AAT) se relacione con una mayor frecuencia de EPOC de inicio en edades tempranas; otro mecanismo patogénico puede ser la alteración del equilibrio entre oxidantes lesivos y antioxidantes, lo que conllevaría a un estrés oxidativo con la activación de proteasas y la liberación de mediadores de la inflamación.

Una consideración que se debe tener en cuenta es si la EPOC en los no fumadores presenta un fenotipo diferente. Este aspecto ha sido analizado en el estudio de Ramírez-Venegas et al<sup>19</sup>, en el que la mujer mexicana con una EPOC y exposición al humo de biomasa tenía unas características similares, tanto en calidad de vida y mortalidad, en comparación con la EPOC debida al humo del tabaco. En otro trabajo realizado en Estados Unidos<sup>20</sup>, por el contrario, se encontró que los pacientes con una EPOC que nunca habían fumado tenían una menor reducción en la esperanza de vida en comparación con la EPOC debida al tabaquismo. Así, en el estudio de Morán-Mendoza et al<sup>21</sup> se constató que la mujer con una EPOC debida a la inhalación de biomasa tenía más fibrosis pulmonar, mayor depósito de pigmento y engrosamiento de la íntima de las arterias pulmonares que los pacientes con una EPOC por tabaquismo, en los que predominaba el enfisema y el daño epitelial. En resumen, aunque algún estudio afirma que la historia natural de la EPOC en los no fumadores es similar a la de la EPOC tabáquica, el número de pacientes y el tiempo de seguimiento son menores, por lo que es necesario la realización de más trabajos para poder contestar a preguntas como: ¿la EPOC en los no fumadores tiene el mismo pronóstico, los mismos hallazgos radiológicos y fisiológicos, y las mismas comorbilidades que la EPOC en los fumadores?, ¿debe utilizarse el mismo tratamiento farmacológico sabiendo que en la mayoría de los ensayos clínicos de fármacos para la EPOC se ha excluido a los pacientes sin historia tabáquica? En conclusión, faltan estudios para poder determinar si existen diferencias en el fenotipo de la EPOC en los no fumadores.

### Factores de riesgo de la EPOC en individuos no fumadores

Los factores de riesgo más importantes para la EPOC en los no fumadores son la inhalación de humo de biomasa, la exposición ocupacional a polvos y humos, la historia de tuberculosis pulmonar y de asma crónica, la contaminación ambiental y el bajo nivel socioeconómico. La importancia de cada uno de estos factores varía en los dife-

**Tabla 2**

Factores de riesgo asociados a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en individuos no fumadores

Factores ambientales o exógenos	
Polución de ambientes interiores	Inhalación de humo de biomasa: residuos vegetales (madera, carbón vegetal, hierba seca, ramas) y residuos animales (como el estiércol)
Contaminación atmosférica	Partículas sólidas (diámetro $\leq 10 \mu\text{m}$ ) Dióxido de nitrógeno y monóxido de carbono
Exposición ocupacional	Granjas de cultivo: granos de cereal, polvo orgánico e inorgánico Granjas de animales: polvo orgánico, amoníaco Exposición a polvo: minas de carbón y oro, fundición de hierro y acero, construcción, tunelación Exposición química: plástico, tejidos, caucho, goma, manipulación de pieles y productos alimenticios Exposición a contaminantes: reparación de automóviles y transporte
Nivel socioeconómico bajo Nivel educacional bajo Pobre estado nutricional	
Factores endógenos o del hospedador	
Factores genéticos	
Hiperreactividad bronquial	
Asma crónica	
Tuberculosis pulmonar tratada	
Infecciones de las vías respiratorias bajas de repetición en la infancia	

rentes países. En el momento actual se necesita la realización de estudios para analizar el riesgo relativo asociado a cada uno de los factores en los países en desarrollo.

Pueden clasificarse los factores de riesgo implicados en la EPOC en factores endógenos o del hospedador y factores ambientales o exógenos (tabla 2).

#### Factores endógenos

##### Factores genéticos

Se sabe que existe una agregación familiar de la enfermedad no explicable exclusivamente por factores ambientales. Numerosos trabajos apoyan la existencia de factores genéticos implicados en la patogenia de la EPOC y que justificarían la agregación familiar que con frecuencia se observa en la EPOC. No obstante, el estudio de Framingham sugiere que, en la población general, los factores genéticos contribuyen sólo modestamente a la pérdida de función pulmonar<sup>22</sup>. Se ha establecido que el FEV<sub>1</sub> está principalmente influido por un locus en el cromosoma 6<sup>23</sup>. Sin embargo, el hecho de que únicamente un porcentaje moderado de los fumadores importantes desarrolle una EPOC podría deberse, en gran parte, a la existencia de factores genéticos aún por conocer. Otros datos que apoyan la implicación en la génesis de esta enfermedad de factores del hospedador es la diferente susceptibilidad a los efectos del tabaco según la etnia, ya que sólo un 5% de los fumadores orientales desarrollan una EPOC. Además, los hermanos de los pacientes con una EPOC grave tienen un riesgo superior de obstrucción de las vías aéreas, lo que sugiere un modelo de herencia recesivo<sup>24</sup>.

No existen asociaciones genéticas convincentes distintas de las que median el déficit de AAT. El factor de riesgo genético mejor documentado es una grave insuficiencia hederitaria de AAT, uno de los más importantes inhibidores circulatorios de las proteasas de serina<sup>25</sup>. La presencia de concentraciones de AAT bajas se asocia fundamentalmente a fenotipos PiZ homocigóticos y a un enfisema panacinar. Sin embargo, el enfisema secundario a este déficit sólo supone un 1% del total y no todos los pacientes fumadores PiZ padecen una

EPOC. No obstante, dada su baja prevalencia y la dificultad en evaluar su impacto real cuando coexisten en estos sujetos otros factores de riesgo, sólo puede atribuírsele un papel etiopatogénico pequeño<sup>26</sup>.

Otra asociación genética que se ha involucrado en la patogenia de la EPOC es el polimorfismo del gen de una enzima, la epóxido hidrolasa microsomal, que interviene en el metabolismo de los intermediarios reactivos del epóxido, que puede generarse en el humo del tabaco, y que se ha asociado, en el estudio Lung Health Study, a un riesgo cuatro y cinco veces superior de desarrollar una EPOC y un enfisema<sup>27</sup>. Por otro lado, se han descrito asociaciones entre los polimorfismos de la glutatión-S-transferasa antioxidante y de la mataloproteinasa de la matriz con una función pulmonar basal baja y con un rápido declive de la función pulmonar<sup>28</sup>.

Aunque existen varios trabajos de asociaciones genéticas que han involucrado a una diversidad de genes en la patogenia de la EPOC, los resultados de esos estudios han sido bastante poco coherentes entre sí. Por ello, no se han podido identificar las variantes genéticas funcionales que influyen en la aparición de la EPOC, a excepción del déficit ya mencionado de AAT.

En resumen, se cree que la EPOC es una enfermedad de tipo poligénico, es decir, un trastorno en el que la combinación simultánea de alteraciones de diversos genes explicaría el aumento del riesgo que presentan algunos fumadores.

#### Sexo

La susceptibilidad al tabaco según el sexo es todavía controvertida. La mujer podría ser más susceptible a sufrir un daño pulmonar por el tabaco. En algunos estudios publicados se ha constatado que la mujer adolescente expuesta al tabaco tendría un mayor riesgo de alcanzar un menor FEV<sub>1</sub> máximo y, a su vez, tendría una pérdida más acelerada del FEV<sub>1</sub>, con el consiguiente desarrollo de una EPOC a una edad más temprana. También se ha evidenciado en la mujer una mayor hiperreactividad bronquial<sup>29</sup>.

#### Hiperreactividad bronquial

Se sabe que los pacientes con una EPOC pueden tener hiperreactividad bronquial y que ésta se correlaciona con la historia natural de la EPOC y se modifica con el hábito tabáquico.

En varios estudios se ha evaluado el papel de la hiperreactividad bronquial en la patogenia de la EPOC. Ya en la década de los sesenta se postuló la teoría holandesa, que establecía que la hiperreactividad bronquial condicionaba el estrechamiento de la vía aérea y predisponía a la pérdida de función pulmonar y al desarrollo de una EPOC con una menor exposición al humo de tabaco. Sin embargo, otra teoría mantiene que la hiperreactividad bronquial puede ser el resultado de la inflamación de la vía aérea mediada por el humo del tabaco.

El papel de la hiperreactividad bronquial, con o sin atopia, como un factor de susceptibilidad a la EPOC es un motivo de controversia no resuelto. Son necesarios más estudios para determinar su papel en la etiopatogenia de la EPOC.

#### Asma crónica

Una nueva consideración sería contemplar el asma crónica como un factor de riesgo de la EPOC. En este sentido, debe recordarse que la inflamación crónica de la vía aérea en los individuos con asma e hiperreactividad bronquial puede ser causante del remodelado pulmonar, con engrosamiento y fibrosis de la vía aérea, con la consiguiente obstrucción crónica al flujo aéreo. Además, el asma crónica persistente insuficientemente tratada puede ocasionar un daño pulmonar similar al producido por el tabaquismo. Estos hallazgos podrían sugerir la existencia de un mecanismo común para un asma y una EPOC en relación con factores intrínsecos determinantes de gravedad. No obstante, la coexistencia de asma y EPOC en un mismo paciente es un hecho clínico frecuente y su diagnóstico diferencial un reto difícil.

### Tuberculosis pulmonar

La tuberculosis pulmonar puede asociarse a una obstrucción crónica al flujo aéreo como resultado de un proceso inflamatorio y una fibrosis de las vías aéreas. El grado de obstrucción al flujo aéreo depende de diversos factores, como la gravedad, la extensión de la enfermedad o la respuesta al tratamiento, entre otros. La prevalencia de la obstrucción crónica al flujo aéreo en los pacientes con el antecedente de una tuberculosis pulmonar varía entre el 28 y el 68%. En un estudio realizado en 5 ciudades hispanoamericanas, en el que se evaluó a 5.571 sujetos, la prevalencia de la EPOC (definida por un FEV<sub>1</sub>/FVC posbroncodilatador < 0,70) fue de 30,7% en los pacientes con historia de tuberculosis pulmonar y sólo de 13,9% en los que no tenían antecedentes de tuberculosis pulmonar. En este estudio, el antecedente de tuberculosis pulmonar aumentaba el riesgo de EPOC en 4,1 veces en los varones y en 1,7 veces en las mujeres, después de ajustar por factores como la edad, la educación, el tabaquismo, la exposición a humos y polvo, y la morbilidad respiratoria en la infancia.

Es esperable que la carga acumulada de EPOC asociada a tuberculosis pulmonar pueda ser importante, especialmente en los países en vías de desarrollo, ya que más de 2.000 millones de personas en el mundo están infectados por el *Mycobacterium tuberculosis* y, aproximadamente, se detectan 9,2 millones de nuevos casos de tuberculosis cada año. No obstante, queda por estudiar si el fenotipo y el comportamiento de la obstrucción crónica al flujo aéreo asociada a la tuberculosis pulmonar son similares a los de la EPOC por tabaquismo.

### Infecciones respiratorias

Numerosos trabajos han demostrado la asociación existente entre las infecciones del tracto respiratorio inferior en los primeros años de la vida y la presencia de una EPOC en la edad adulta. Sin embargo, la hipótesis británica, en la que se postulaba que la inflamación resultante de las infecciones respiratorias recurrentes en la edad adulta favorecía el desarrollo de una EPOC, no se ha confirmado. En estudios recientes se ha demostrado que la hipersecreción mucosa crónica, acompañada frecuentemente de infecciones de la vía aérea, se asocia a descensos más rápidos del FEV<sub>1</sub>, si bien son necesarios más trabajos para determinar si actúa como un agente causal y no sólo como agravante de una EPOC establecida.

### Factores ambientales o exógenos

El tabaquismo se ha considerado un factor de riesgo para la EPOC ya desde los años cincuenta. En el estudio de Fletcher y Peto<sup>30</sup> se puso de manifiesto que fumar tabaco es un factor causal y, más tarde, estos resultados se confirmaron en la cohorte de Framingham<sup>22</sup>. Numerosos trabajos han demostrado la relación existente entre el tabaco y la EPOC. Los sujetos fumadores tienen mayor riesgo de descenso del FEV<sub>1</sub> que los no fumadores. La pérdida de función pulmonar se relaciona de forma directamente proporcional con la cantidad de tabaco consumida<sup>31</sup>. El tabaquismo materno durante la gestación afecta al desarrollo pulmonar, como se ha puesto de manifiesto en estudios realizados en neonatos de madres fumadores que tenían una función pulmonar disminuida<sup>32</sup>.

Sin embargo, en la última década y, sobre todo, en los últimos 5 años, los resultados de un gran número de publicaciones han sugerido que existen otros factores ambientales de riesgo, además del tabaquismo, que se asocian con la EPOC. Estos factores son la contaminación ambiental en el exterior e interior del hogar, la exposición laboral a polvos y humos, y un bajo nivel socioeconómico, entre los más importantes.

### Contaminación ambiental exterior

El papel de la contaminación del aire urbano se estudió en 1958 en Inglaterra, en trabajadores de correo. Se constató que la prevalencia de la EPOC era mayor en los que trabajaban en áreas con más polución; esta asociación era independientemente del consumo de tabaco<sup>33</sup>. Otros trabajos realizados en la población general en Inglaterra y EE.

UU. analizaron los efectos de la contaminación ambiental sobre el desarrollo de EPOC en personas que vivían cerca de carreteras con alto tráfico de vehículos de motor. Confirmaron su papel como factor de riesgo. En las últimas dos décadas, la contaminación ambiental ha disminuido en la mayoría de las ciudades, pero, por el contrario, ha aumentado de forma importante en los países en vías de desarrollo (Asia, África y Sudamérica) por el incremento de industrias y el aumento del tráfico. Existen varios estudios que demuestran que la contaminación atmosférica, especialmente la exposición crónica a partículas en suspensión con un diámetro  $\leq 10 \mu\text{m}$ , se asocia a la presencia de síntomas respiratorios y/o a la pérdida de función pulmonar<sup>34</sup>. También se ha encontrado en varios estudios una relación entre la exposición ambiental y un incremento de la morbilidad respiratoria y mortalidad cardiovascular<sup>35</sup>. Existen evidencias científicas que avalan la asociación entre unos valores altos de contaminación ambiental y el agravamiento de la EPOC y el desarrollo de exacerbaciones. Sin embargo, no existe evidencia suficiente para establecer su participación en la génesis de la EPOC, por lo que es necesario realizar nuevos trabajos epidemiológicos prospectivos con este fin.

### Contaminación de espacios cerrados

Los lugares con ambiente altamente contaminado pueden ser un factor de riesgo tan importante como el tabaquismo. En el mundo, un 50% de los hogares y un 90% de los hogares en áreas rurales usan combustible de biomasa (madera, carbón vegetal, estiércol de animales, etc.) y carbón como principal fuente de energía doméstica.

La combustión de estos fueles es muy lenta y da lugar a altas concentraciones de contaminantes: partículas en suspensión con un diámetro  $\leq 10 \mu\text{m}$ , monóxido de carbono, dióxido de nitrógeno, dióxido sulfúrico, formaldehído y partículas orgánicas policíclicas, incluidos carcinógenos.

Más del 80% de los hogares en China, India y África subsahariana usa biomasa como combustible para cocinar y, en áreas rurales de Hispanoamérica, entre un 30-75%. También, en algunos países desarrollados, como Canadá y Australia, está aumentando la utilización de la madera y otros productos de biomasa como fuente de calefacción por su menor coste. Aproximadamente 3.000 millones de personas en el mundo están expuestos al humo de biomasa, frente a 1.000 millones que fuman tabaco, lo que sugiere que la inhalación de biomasa podría ser el factor de riesgo global más importante para el desarrollo de la EPOC<sup>36</sup>.

Existen evidencias científicas de que la inhalación de biomasa en la cocina y como fuente de calefacción en los hogares poco ventilados puede ocasionar una obstrucción crónica al flujo aéreo, con alteraciones patológicas similares a las de la EPOC del fumador. Resultados de estudios realizados en la India, Arabia Saudí, Turquía, México, Nepal y Pakistán han demostrado que las mujeres que usan fuel de biomasa para cocinar tienen una mayor prevalencia de síntomas respiratorios atribuibles a la EPOC y una mayor pérdida de función pulmonar, respecto a las mujeres que no emplean esta fuente de energía. Del mismo modo, Sood et al<sup>37</sup> demostraron en adultos que vivían en México que la exposición al humo de la madera se asociaba con un aumento del 70% del riesgo de tener una EPOC, tanto en las mujeres como en los varones, y esta asociación se mantenía después de ajustar por la edad, el tabaquismo y la situación social. En un metaanálisis de 36 estudios se puso de manifiesto que la inhalación de biomasa se asociaba de forma significativa a la EPOC (*odds ratio* [OR] = 2,3; intervalo de confianza [IC], 1,5-3,5)<sup>38</sup>.

Este factor de riesgo tiene una enorme importancia en las áreas rurales de países en vías de desarrollo y, especialmente, en las mujeres, que tradicionalmente se encargan de la cocina, exponiendo a su vez a sus hijos menores, durante varios años, al menos de 3 a 7 h al día. Trabajos realizados en bebés nacidos de madres expuestas a la inhalación de biomasa han evidenciado un menor peso al nacer, entre 60-70 g menos, respecto a la media de la población; éste es un factor de riesgo independiente para la EPOC por incidir sobre la formación

pulmonar, con una menor función pulmonar en la infancia. Además, la inhalación de biomasa es un factor de riesgo de infecciones de las vías respiratorias bajas, que a su vez son una de las principales causas de muerte en los niños menores de 5 años en los países en vías de desarrollo<sup>39</sup>. Los niños que sobreviven a estas infecciones muy probablemente tienen unos pulmones menos sanos y una mayor predisposición a padecer en el futuro una EPOC. Un nivel socioeconómico bajo y un estado nutricional malo también son factores favorecedores de un mayor riesgo de EPOC.

Según los datos de la Organización Mundial de la Salud, el humo producido por la combustión de biomasa causa 1,6 millones de muertes anuales en el mundo y, en las áreas rurales de los países en desarrollo, es causante de una EPOC, incluso en mayor medida que el tabaquismo.

#### Ocupación laboral

La exposición laboral como factor de riesgo de la EPOC se ha puesto de manifiesto en numerosos estudios poblacionales. Sin embargo, el término EPOC ocupacional no se utiliza, a diferencia de lo que ocurre con el asma ocupacional, quizás en relación con la dificultad para establecer una relación temporal con la exposición. Así, los trabajos que han evaluado el papel de los agentes ocupacionales en la génesis de la EPOC se han basado en constatar una prevalencia elevada entre los trabajadores expuestos a determinadas sustancias. Estudios publicados han demostrado la existencia de una asociación entre el desarrollo de la EPOC y la exposición a humos, polvos orgánicos e inorgánicos, como carbón, sílice y cuarzo, vapores de isocianato y disolventes. Estos agentes nocivos podrían interactuar con el consumo de tabaco y favorecer el desarrollo de la EPOC.

En el 2003, una revisión sistemática epidemiológica sobre la exposición laboral como factor de riesgo de la EPOC realizada por la American Thoracic Society, estableció que el riesgo poblacional atribuible a la exposición laboral era de alrededor del 15%<sup>40</sup>. También la exposición ocupacional se ha demostrado que aumenta la mortalidad de la EPOC<sup>41</sup>.

La exposición a polvos orgánicos e inorgánicos en la agricultura es un factor de riesgo de la EPOC conocido desde hace tiempo. En un trabajo realizado en 1.258 adultos mayores de 40 años se observó que el riesgo global de la EPOC atribuible a faenar en una granja era del 7,7%. Casi el 30% de los granjeros tenía una EPOC leve<sup>42</sup>. Existen estudios que han demostrado un mayor riesgo de EPOC en los granjeros de ganado frente a los trabajadores de granjas de cultivo. Se llega a alcanzar una prevalencia del 40% en relación con altas concentraciones de amoníaco, hidrógeno de sulfuro y polvos orgánicos e inorgánicos<sup>43</sup>. Los granjeros con más de un tipo de ganado (ovejas, cabras, cerdos, etc.) son los que tienen más riesgo de desarrollar una EPOC, respecto a aquellos que sólo tienen un tipo de animal. La asociación entre la EPOC y trabajar en granjas se ha observado fundamentalmente en estos granjeros (*prick test* cutáneos a aeroalergenos habituales positivos), lo que sugiere que los granjeros atópicos podrían tener una mayor susceptibilidad para la EPOC.

Por otro lado, estudios longitudinales han evidenciado una asociación entre la EPOC y la exposición laboral en las minas de carbón, los trabajadores de la construcción en túneles y en determinadas industrias de fabricación. En exposiciones laborales muy intensas este factor de riesgo para desarrollar una EPOC tiene un mayor peso que el tabaquismo. La exposición persistente al sílice en la construcción, la fabricación de ladrillo, la minería de oro y la fundición de hierro y de acero se asocian fuertemente con la EPOC, con una concentración media de polvo respirable de 10.000  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . En el momento actual, es probable que se esté subestimando la importancia de la exposición al polvo tóxico de los trabajadores de la minería del carbón y del oro. La exposición al cadmio y a los vapores de soldaduras podría también asociarse al enfisema.

En el estudio NHANES III<sup>15</sup>, se han identificado varias ocupaciones que se asocian claramente con una elevada prevalencia de la EPOC:

las industrias textiles, plásticas, de gomas, madera, piel y papel; la reparación de automóviles; las fábricas de productos alimentarios, y algunos servicios de belleza. La proporción de pacientes con una EPOC atribuible a la exposición laboral es de, aproximadamente, un 19% sobre el total y de un 31% en individuos no fumadores. La prevalencia de la EPOC ha aumentado en profesiones con una exposición crónica al diesel (granjas y minas) y otros gases y vapores irritantes<sup>44</sup>. Sin embargo, el verdadero riesgo atribuible a una exposición laboral permanece sin conocerse, especialmente en los países en desarrollo, sobre todo por una falta de estandarización. Por ello, es necesario realizar estudios epidemiológicos longitudinales con un adecuado diseño.

#### Nivel socioeconómico

Un bajo nivel socioeconómico es un factor de riesgo independiente que se asocia a la EPOC y que, a su vez, está relacionado con otros factores, como el retraso en el desarrollo intraútero, los déficits nutricionales (bajo consumo de antioxidantes), las infecciones respiratorias durante la infancia, la exposición al humo del tabaco y la inhalación de biomasa y de otros agentes contaminantes ambientales. Asimismo, con factores ocupacionales. El nivel socioeconómico se correlaciona de forma significativa con la función pulmonar, incluso después de ajustar según el hábito tabáquico, la exposición laboral y el origen étnico<sup>45</sup>. La magnitud de su efecto es variable, aproximadamente 300 ml en el FEV<sub>1</sub> en los varones y unos 200 ml en las mujeres.

Resulta difícil conocer la contribución de cada indicador del nivel socioeconómico (renta anual, educación, características de la vivienda, etc.) al desarrollo de la EPOC. Así, en un estudio realizado en Dinamarca, tanto la educación como la renta anual se relacionaron con una función pulmonar disminuida, con independencia de la edad, lo que podría sugerir que los procesos implicados se relacionan con sucesos acaecidos durante la etapa de desarrollo pulmonar. De forma global, debe considerarse que las condiciones en las que crece un individuo van a influir en su salud en el futuro.

#### Dieta

En los últimos años se ha prestado mayor atención a los posibles beneficios de algunos nutrientes en la prevención de la EPOC. Entre otros, se ha postulado que las vitaminas E y C, por su acción antioxidante, podrían contrarrestar el efecto nocivo del humo del tabaco y de otros contaminantes ambientales. En algunos estudios epidemiológicos se ha constatado la existencia de una asociación entre la dieta antioxidante y la función pulmonar. El aporte de suplementos dietéticos de vitamina C podría tener un efecto protector ante el desarrollo de una EPOC.

También, el consumo de ácidos grasos omega-3, inhibidores del metabolismo del ácido araquidónico, podría prevenir una EPOC en los fumadores. Además, en otro estudio realizado en fumadores se vio que tenían valores de FEV<sub>1</sub> mayores las personas que consumían más pescado.

#### Bibliografía

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Executive summary: Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. [Accedido May de 2010]. Updated diciembre 2009. Disponible en: [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)
2. Peces-Barba G, Barberá JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica SEPAR-ALAT, 2009. [Accedido Feb de 2010]. Disponible en: [www.separ.es](http://www.separ.es)
3. Alvarez-Sala JL, Cimas E, Masa JF, Miravittles M, Molina J, Naberan K, et al. Recomendaciones para la atención al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol 2001;37:269-78.
4. Shirtcliffe P, Weatherall M, Marsh S, Travers J, Hansell A, McNaughton A, et al. COPD prevalence in a random population survey: a matter of definition. Eur Respir J. 2007;30:232-9.
5. Liu S, Zhou Y, Wang X, Wang D, Lu J, Zheng J, et al. Biomass fuels are the probable risk factor for chronic obstructive pulmonary disease in rural South China. Thorax. 2007;62:889-97.

6. Zhou Y, Wang C, Yao W, Chen P, Kang J, Huang S, et al. COPD in Chinese nonsmokers. *Eur Respir J*. 2009;33:509-18.
7. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest*. 2008;133:343-9.
8. Menezes AM, Pérez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005;366:1875-81.
9. Gunen H, Hacıevliyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC, Pehlivan E. Prevalence of COPD: first epidemiological study of a large region in Turkey. *Eur J Intern Med*. 2008;19:499-504.
10. Kim DS, Kim YS, Jung KS, Chang JH, Lim CM, Lee JH, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: a population-based spirometry survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:842-7.
11. Lindberg A, Jonsson AC, Rönmark E, Lundgren R, Larsson LG, Lundbäck B. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease according to BTS, ERS, GOLD and ATS criteria in relation to doctor's diagnosis, symptoms, age, gender, and smoking habits. *Respiration*. 2005;72:471-9.
12. Viegi G, Pedreschi M, Pistelli F, Di Pede F, Baldacci S, Carrozzi L, et al. Prevalence of airways obstruction in a general population: European Respiratory Society vs American Thoracic Society definition. *Chest*. 2000;117 Suppl 2:339S-45S.
13. Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBER-POC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000;118:981-9.
14. Ancochea J, Badiola C, Duran-Tauleria E, Garcia Rio F, Miravittles M, Muñoz L, et al. Estudio EPI-SCAN: resumen del protocolo de un estudio para estimar la prevalencia de EPOC en personas de 40 a 80 años en España. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:41-7.
15. Behrendt CE. Mild and moderate-to-severe COPD in nonsmokers: distinct demographic profiles. *Chest*. 2005;128:1239-44.
16. Buist AS, Vollmer WM, McBurnie MA. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part I. The burden of obstructive lung disease (BOLD) initiative. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12:703-8.
17. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet*. 2009;374:733-43.
18. Lundbäck B, Lindberg A, Lindström M, Rönmark E, Jonsson AC, Jönsson E, et al. Not 15 but 50% of smokers develop COPD? —Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med*. 2003;97:115-22.
19. Ramírez-Venegas A, Sansores RH, Pérez-Padilla R, Regalado J, Velázquez A, Sánchez C, et al. Survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease due to biomass smoke and tobacco. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:393-7.
20. Shavelle RM, Paculdo DR, Kush SJ, Mannino DM, Strauss DJ. Life expectancy and years of life lost in chronic obstructive pulmonary disease: findings from the NHANES III follow-up study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:137-48.
21. Moran-Mendoza O, Pérez-Padilla JR, Salazar-Flores M, Vázquez-Alfaro F. Wood smoke-associated lung disease: a clinical, functional, radiological and pathological description. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12:1092-8.
22. Joost O, Wilk JB, Cupples LA, Harmon M, Shearman AM, Baldwin CT, et al. Genetic loci influencing lung function: a genome-wide scan in the Framingham Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:795-9.
23. Joos L, Paré PD, Sandford AJ. Genetic risk factors of chronic obstructive pulmonary disease. *Swiss Med Wkly*. 2002;132:27-37.
24. McCloskey SC, Patel BD, Hinchliffe SJ, Reid ED, Wareham NJ, Lomas DA. Siblings of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease have a significant risk of airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1419-24.
25. Silverman EK, Palmer LJ, Mosley JD, Barth M, Senter JM, Brown A, et al. Genomewide linkage analysis of quantitative spirometric phenotypes in severe early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Hum Genet*. 2002;70:1229-39.
26. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M. Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:645-59.
27. Sandford AJ, Chagani T, Weir TD, Connett JE, Anthonisen NR, Paré PD. Susceptibility genes for rapid decline of lung function in the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:469-73.
28. Hirano K, Sakamoto T, Uchida Y, Morishima Y, Masuyama K, Ishii Y, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases-2 gene polymorphisms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2001;18:748-52.
29. Soriano JB, Maier WC, Egger P, Visick G, Thakrar B, Sykes J, et al. Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. *Thorax*. 2000;55:789-94.
30. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J*. 1977;1:1645-8.
31. Antó JM, Vermeire P, Vestbo J, Sunyer J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2001;17:982-94.
32. Viegi G, Scognamiglio A, Baldacci S, Pistelli F, Carrozzi L. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respiration*. 2001;68:4-19.
33. Fairbairn AS, Reid DD. Air pollution and other local factors in respiratory disease. *Br J Prev Soc Med*. 1958;12:94-103.
34. Ackermann-Lieblich U, Leuenberger P, Schwartz J, Schindler C, Monn C, Bolognini G, et al. Lung function and long term exposure to air pollutants in Switzerland. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:122-9.
35. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004;328:1519.
36. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006;367:1747-57.
37. Sood A, Petersen H, Blanchette C, Meek P, Belinsky S, Picchi M, et al. Wood smoke-associated chronic obstructive pulmonary disease (COPD)—Underappreciated in the United States? *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:A4742.
38. Po JY, Shahidi N, FitzGerald JM, Carlsten C. Respiratory disease associated with solid biomass fuel exposure in rural women and children: systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:A4740.
39. Hancox RJ, Poulton R, Greene JM, McLachlan CR, Pearce MS, Sears MR. Associations between birth weight, early childhood weight gain and adult lung function. *Thorax*. 2009;64:228-32.
40. 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;167:787-97.
41. Vineis P, Airoldi L, Veglia F, Olgiati L, Pastorelli R, Autrup H, et al. Environmental tobacco smoke and risk of respiratory cancer and chronic obstructive pulmonary disease in former smokers and never smokers in the EPIC prospective study. *BMJ*. 2005;330:277.
42. Lamprecht B, Schirnhöfer L, Kaiser B, Studnicka M, Buist AS. Farming and the prevalence of non-reversible airways obstruction: results from a population-based study. *Am J Ind Med*. 2007;50:421-6.
43. Eduard W, Pearce N, Douwes J. Chronic bronchitis, COPD, and lung function in farmers: the role of biological agents. *Chest*. 2009;136:716-25.
44. 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.
45. Hegewald MJ, Crapo RO. Socioeconomic status and lung function. *Chest*. 2007;132:1608-14.