
Otras enfermedades obstructivas: bisinosis, bronquitis crónica y EPOC de origen laboral y bronquitis eosinofílica

Other obstructive diseases: byssinosis, chronic bronchitis and occupational COPD and eosinophilic bronchitis

F. J. Michel De la Rosa, B. Fernández Infante

RESUMEN

Además del asma ocupacional y las enfermedades derivadas de la inhalación aguda, otras enfermedades obstructivas también reconocen un origen laboral. Aunque en la actualidad la bisinosis es una enfermedad rara en España, describimos las características de la misma por su interés histórico dentro de las enfermedades respiratorias de origen laboral y porque todavía sigue vigente en los países en vías de desarrollo. La bronquitis crónica también puede estar relacionada con la exposición laboral a polvos y humos, con frecuencia denominada "bronquitis industrial". La relación ocupacional de la EPOC ha sido más controvertida a lo largo de la historia, pero en la actualidad esta relación está aceptada; describimos la evidencia actual que sustenta esta relación. En último lugar, describimos la bronquitis eosinofílica sin asma, entidad descrita por primera vez en 1989 y que en ocasiones también puede tener un origen laboral, compartiendo agentes etiológicos con el asma ocupacional.

Palabras clave. Bisinosis. Bronquitis crónica. EPOC. Bronquitis eosinofílica. Enfermedades ocupacionales.

ABSTRACT

Besides occupational asthma and diseases derived from acute inhalation, other obstructive diseases also have an occupational origin. Although at present byssinosis is a rare disease in Spain, we describe its characteristics because of its historical interest amongst occupational respiratory diseases and because it is still relevant in developing countries. Chronic bronchitis can also be related to exposure at work to dust and smoke, and is often referred to as "industrial bronchitis". Historically, the relation of COPD to occupation has been subject to controversy, but nowadays this relationship is accepted; we describe the present evidence supporting this relationship. Finally, we describe eosinophilic bronchitis without asthma, an entity that was described for the first time in 1989 and that can sometimes have an occupational origin, sharing aetiological agents with occupational asthma.

Key words. Byssinosis. Chronic bronchitis. COPD. Eosinophilic bronchitis. Occupational diseases.

An. Sist. Sanit. Navar. 2005; 28 (Supl. 1): 73-81.

Sección de Neumología. Hospital de Navarra.
Pamplona.

Correspondencia:
Francisco Javier Michel De la Rosa
Sección de Neumología
Hospital de Navarra
Irunlarrea, 3
31008 Pamplona
Tfno. 848 422287
e-mail: jmicheld@cfnavarra.es

INTRODUCCIÓN

Dentro de las enfermedades respiratorias de origen laboral, una primera clasificación didáctica nos permite distinguir entre aquellas que afectan primordialmente a la pleura, al parénquima pulmonar y a la vía aérea o árbol traqueobronquial. Dentro de estas últimas el asma ocupacional constituye un principal apartado, ya tratado en capítulos precedentes. Otras enfermedades como la traqueobronquitis aguda y la bronquiolitis obliterante, consecuencia de la inhalación aguda, generalmente con carácter accidental, de gases, humos, vapores o polvo, ya han sido tratadas en el capítulo precedente. Así pues, a continuación trataremos de otra serie de enfermedades de la vía aérea que también reconocen una causa laboral.

En primer lugar nos ocuparemos de una enfermedad ya descrita hace más de un siglo, pero que mereció escasa atención hasta la década de 1950¹, la bisinosis. En un segundo apartado, describiremos la relación ocupacional de la bronquitis crónica y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y, finalmente, una reciente enfermedad descrita o individualizada en 1989 por Gibson y col², la bronquitis eosinofílica (BE), que también posee un origen laboral.

BISINOSIS

En 1705, Ramazzini describió un cuadro respiratorio en trabajadores expuestos al cáñamo. Proust fue el primero en utilizar el término bisinosis en 1877 para designar un cuadro de disnea que aparecía el primer día de trabajo de la semana en trabajadores de la industria textil. El término bisinosis deriva de la palabra griega "byssos", que significa lino.

La bisinosis se presenta en trabajadores de la industria textil expuestos al polvo de algodón, lino, cáñamo, yute y pita. Aparece en su forma clásica, generalmente tras más de diez años de exposición.

En Europa y EEUU, la prevalencia ha disminuido progresivamente desde un 50% en los trabajadores de las áreas de producción más polvorientas, hasta prevalencias actuales en torno al 3%, aunque en los

países en vías de desarrollo la prevalencia permanece alta, en torno al 30-50%^{3,6}. En un artículo reciente, en un estudio longitudinal de 15 años de seguimiento en trabajadores del algodón en China, se ha encontrado una incidencia acumulada del 24%⁷.

La bisinosis en su forma clásica se caracteriza por la aparición, generalmente tras más de diez años de exposición, de un cuadro de opresión torácica, disnea y tos el primer día de la semana de trabajo (tras una ausencia de las instalaciones textiles de 48 horas). Los síntomas disminuyen durante los siguientes días de trabajo a pesar de la exposición continua. A medida que la enfermedad progresa, los síntomas se presentan también en los siguientes días de la semana, aunque menos intensos, y finalmente, aparecen todos los días, incluido el fin de semana. El comienzo de los síntomas durante el turno de trabajo puede ocurrir al inicio del mismo (60%) o bien en la segunda mitad del turno (40%)³. Esta clínica se acompaña de alteraciones en la función pulmonar:

- Disminución de FEV₁ al final de la jornada laboral (en comparación con el valor antes de entrar a trabajar), siendo esta disminución más intensa el primer día de trabajo³.
- Existencia de hiperrespuesta bronquial inespecífica (78% en bisinosis, 38% en trabajadores con síntomas respiratorios no bisinóticos y 17% en trabajadores asintomáticos)^{3,5}.
- Disminución de los valores espirométricos a largo plazo^{8,9}.

La incidencia y severidad de la bisinosis se correlaciona positivamente con la concentración de polvo orgánico presente en el ambiente, los años de exposición y el hábito tabáquico^{9,10}.

Así mismo, la exposición prolongada en estas fábricas textiles se asocia con bronquitis crónica y pérdida acelerada de función pulmonar^{9,11}.

Además de esta respuesta a la exposición prolongada al polvo del algodón y otros vegetales, la exposición al polvo de algodón durante el primer año de trabajo también produce síntomas respiratorios inespecíficos, descenso de la función pul-

monar y aumento de la hiperrespuesta bronquial como demuestra un reciente estudio en mujeres jóvenes, no fumadoras, sin sintomatología respiratoria previa que habían sido recientemente contratadas como trabajadoras en esta industria textil¹².

Aunque no está completamente aclarado, el principal agente responsable de la bisinosis son los niveles elevados de endotoxina de los bacilos gram-negativos presentes en el aire ambiente^{3,7,13}.

Expertos de la OMS propusieron en 1983¹⁰ la clasificación de la bisinosis (Tabla 1). Lo más determinante en el diagnóstico es la anamnesis que demuestre la típica aparición o mayor gravedad de los síntomas el primer día laboral de la semana. El

diagnóstico de bisinosis no se puede excluir en pacientes que no muestren los cambios agudos o crónicos en la función pulmonar y así mismo la presencia de éstos no es suficiente para establecer el diagnóstico¹⁰.

En la prevención de la bisinosis, la medida más efectiva ha resultado ser la disminución en la concentración de polvo de estos vegetales en el lugar de trabajo y la vigilancia periódica del trabajador^{1,3}; así mismo, los síntomas respiratorios crónicos pueden mejorar tras cesar la exposición⁷. Diferentes países han legislado sobre los niveles de concentración de polvo textil permitidos; así, en EEUU la *Occupational Safety and Health Administra-*

Tabla 1. Clasificación de la bisinosis (OMS, 1983) (adaptada de ref. 10).

CLASIFICACIÓN	SÍNTOMAS
Grado 0	Asintomático
Bisinosis	
Grado B1	Opresión torácica y/o disnea en la mayoría de los primeros días de la semana laboral.
Grado B2	Opresión torácica y/o disnea en el primero y otros días de la semana laboral.
Irritación del tracto respiratorio (ITR)	
Grado ITR1	Tos asociada a la exposición al polvo.
Grado ITR2	Expectoración persistente (la mayoría de los días durante tres meses al año) iniciada o exacerbada por la exposición al polvo.
Grado ITR3	Expectoración persistente iniciada o empeorada por la exposición al polvo, bien con exacerbaciones respiratorias o que persista durante dos años o más.
Función pulmonar	
1. Cambios agudos	
Sin efectos	Una disminución constante ^a del FEV ₁ de menos del 5% o un aumento del FEV ₁ durante el turno de trabajo.
Efectos leves	Una disminución constante ^a de entre un 5-10% del FEV ₁ durante el turno de trabajo.
Efectos moderados	Una disminución constante ^a de entre un 10-20% del FEV ₁ durante el turno de trabajo.
Efectos severos	Una disminución del 20% o más del FEV ₁ durante el turno de trabajo.
2. Cambios crónicos ^c	
Sin efectos	FEV ₁ ≥ 80% del valor teórico ^b .
Efectos leves a moderados	FEV ₁ 60 –79% del valor teórico ^b .
Efectos graves	FEV ₁ < 60% del valor teórico ^b .

a Una disminución que se dé al menos en tres pruebas consecutivas realizadas después de una ausencia de exposición al polvo de dos días o más.

b Los valores teóricos deberían estar basados en datos obtenidos de los residentes locales o de grupos de etnia y estrato social similares.

c Establecidos por una prueba realizada antes del turno de trabajo y no habiendo estado expuesto al polvo durante dos días o más.

tion (OSHA) determina el límite de exposición personal (PEL) en 0,2 mg/m³ (*US Department of Labour, Occupational Safety and Health Administration. Permissible exposure limits and action levels 1984. Obtenido 23/01/05 en <http://www.osha.gov/pls/oshaweb/>*), en el Reino Unido, el PEL se establece en 2,5 mg/m³ y en España los valores de exposición diaria (VLA-ED) se fijan en 1,5 mg/m³ (Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Límites de Exposición Profesional para Agentes Químicos en España 2005. Obtenido 23/01/05 en <http://www.mtas.es/insht/practice/vla1.htm>). Sin embargo, límites de exposición de sólo 0,2 mg/m³ pueden no ser suficientes para prevenir el exceso de declive en la función pulmonar debido a la exposición⁸.

BRONQUITIS CRÓNICA Y ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) reconoce dos etiologías incuestionables: el hábito tabáquico y el déficit de α_1 -antitripsina; sin embargo, otros factores etiológicos también son admitidos: exposición laboral a polvos, humos, gases y vapores, como lo hacen las normativas internacionales publicadas¹⁴⁻¹⁵. No obstante, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), en su normativa de la EPOC¹⁶, no recoge esta etiología.

La prevalencia de EPOC en España entre 40-70 años de edad, según el estudio poblacional IBERPOC¹⁷ es 9,1%. En este estudio el 23% de los que presentaban limitación crónica al flujo aéreo eran no fumadores y los autores sugieren que factores ambientales o profesionales habrían podido influir en estos resultados. Por otra parte, en este trabajo señalan que la ocupación industrial suponía un mayor riesgo para bronquitis crónica, con una OR de 1,64 (IC 95% 1,16-2,32), sin discernir de otro modo entre otras ocupaciones o niveles de exposición a polvo o humos.

En 2003, un informe oficial de la *American Thoracic Society* (ATS)¹⁸ estima que aproximadamente un 15% de la EPOC está

probablemente relacionada con el trabajo (riesgo atribuible en la población –PAR– o fracción de casos en una población que surgen de una cierta exposición) en base a una revisión de los estudios poblacionales publicados. Asumiendo una misma cifra de PAR del 15%, Leigh y col en una publicación de 2002¹⁹ calculan para EEUU en 1996 un coste de 5.000 millones de dólares (56% de costos directos y 44% de costos indirectos) para la EPOC de origen ocupacional. Estas cifras nos dan una idea de la importancia que tiene, en términos de salud y gasto, la EPOC atribuible a la exposición en el lugar de trabajo a polvos y humos.

Pero establecer la relación causal de la EPOC con la exposición laboral al polvo o a los humos es difícil y motivo de controversia. A este respecto, y siguiendo a Stenton²⁰ haremos las siguientes consideraciones. En la mayoría de las enfermedades respiratorias de origen laboral la relación de la misma con el trabajo se puede establecer por:

- Una relación temporal clara de los síntomas con el ambiente laboral, como ocurre en el asma, sobre todo cuando está mediada por antígenos de alto peso molecular, y en la alveolitis alérgica extrínseca, sobre todo en sus formas aguda y subaguda.
- La enfermedad no ocurre fuera del ámbito laboral, como sucede con la neumoconiosis.
- La patología es tan rara que se puede asumir una relación ocupacional, como es el caso del mesotelioma.

Ninguna de estas razones puede ser esgrimida en el caso de la EPOC, sobre todo cuando el tabaquismo está tan extendido entre los trabajadores manuales y éste es un factor etiológico fundamental. Por ello, para establecer una relación entre ambiente laboral y EPOC hay que basarse en estudios que demuestren una mayor prevalencia de EPOC en los trabajadores expuestos una vez controlados factores de confusión como el tabaquismo, la edad o factores socioeconómicos entre otros. Entre otros muchos factores de confusión, podemos señalar también:

El efecto del trabajador sano: los trabajadores son más sanos y tienen mejor función pulmonar que la población general.

El efecto sobreviviente: si un trabajador observa que la exposición laboral daña su salud tenderá a abandonar este trabajo y por lo tanto, no será detectado el efecto nocivo sobre su salud en estudios transversales y al contrario, en este estudio transversal detectaremos sobre todo trabajadores que toleran mejor el ambiente nocivo laboral. Este *survivor effect* es más evidente cuando el trabajador establece una clara relación entre el trabajo y sus síntomas como en el asma, la alveolitis alérgica extrínseca o el síndrome tóxico del polvo orgánico.

- El incremento de peso tiene una elevada correlación con un declive más acentuado en la función pulmonar^{21,22} y esto habría que tenerlo en cuenta en los estudios longitudinales.
- En los cuestionarios cierto número de trabajadores se definen como no fumadores cuando realmente son fumadores o ex-fumadores.

A pesar de estas dificultades, la relación causal se sustenta en múltiples estudios. En 1987, Korn y col²³, en un estudio de base poblacional en EEUU con 8.515 adultos blancos, encuentran que la exposición ocupacional al polvo suponía un mayor riesgo de EPOC ($FEV_1/FVC < 0,6$) [(OR 1,53 (IC 95% 1,17-2,00)]; sin embargo, la exposición a gases y humos sólo mostraba una tendencia sin significación estadística [OR 1,15 (IC 95% 0,87-1,51)]. En 1991, Bakke y col²⁴ en otro estudio poblacional en Noruega, dividen las ocupaciones en tres categorías de exposición a polvos, humos vapores y gases: no exposición/moderada exposición/gran exposición, y encuentran un mayor riesgo cuando la exposición es alta, para enfermedad pulmonar obstructiva (asma y EPOC) ($FEV_1/FVC < 0,7$ y $FEV_1 < 80\%$) en comparación con la población no expuesta [OR 3,6 (IC 95% 1,3-9,9)]. Ejemplos de profesiones con alta exposición eran trabajadores de fundición, pintores y fabricación de aislantes. En 1997, Fishwick y col²⁵ en personas de 20-44 años de la población general de cuatro áreas geográ-

ficas de Nueva Zelanda, hallan un riesgo incrementado de bronquitis crónica con obstrucción bronquial ($FEV_1/FVC \leq 0,75$) en aquellos que referían exposición ocupacional a polvo, humos, gases o vapores [OR 3,13 (IC 95% 1,07-9,12)]. En 1998, Sunyer y col²⁶ publican un estudio poblacional de cinco áreas de España con 1.735 adultos de 20-44 años de edad y encuentran que la exposición laboral a niveles altos de polvo orgánico se asociaba de forma significativa con tos crónica, disminución de FEF_{25-75} y de FEV_1 . Esta asociación era menos clara para la exposición al polvo mineral o gases y humos; en cualquier caso hay que hacer observar que la población del estudio era relativamente joven, ya que la EPOC atribuida al tabaquismo generalmente se presenta en mayores de 40 años.

La exposición laboral, con mayor o menor grado de certidumbre, se ha reconocido como factor etiológico de EPOC o bronquitis crónica en diversas profesiones que se recogen en la tabla 2.

BRONQUITIS EOSINOFÍLICA

En 1989 Gibson y col², describen siete pacientes no fumadores con tos productiva crónica y con eosinofilia en el esputo cuya sintomatología respondía al tratamiento con corticoides inhalados, pero que no presentaban otra clínica sugestiva de asma, su espirometría era normal y la respuesta broncodilatadora del FEV_1 tras la inhalación de 200 µg de salbutamol era menor del 10% y no presentaban hiperrespuesta bronquial inespecífica (test de metacolina negativo); es decir, no cumplían criterios de asma bronquial.

Este cuadro de bronquitis eosinofílica sin asma es muy similar al cuadro de tos atópica descrito por Fujimura y col^{44,45}.

Ésta es una entidad a considerar en el diagnóstico diferencial de la tos crónica, productiva o no, remitida para estudio al nivel terciario, donde puede representar un 10-33% de los pacientes⁴⁶⁻⁴⁸. El diagnóstico se establece ante un paciente con tos crónica y eosinofilia en el esputo (>3%) (Fig. 1) espontáneo o inducido, con espirometría normal, con variabilidad normal del pico espiratorio de flujo (PEF) y sin hiperrespuesta bronquial (test de metacolina

Tabla 2. Agentes y profesiones implicados en la EPOC ocupacional (Adaptada de Stenton²⁰).

Agentes	Referencias
Polvos orgánicos	Sunyer y col ²⁶
Agricultura y ganadería	Mastrangelo y col ²⁷
Granos de cereales	Fishwick y col ²⁵ ;
	Chan-Yeung y col ²⁸
Algodón	Glindmeyer y col ⁸
	Christiani y col ⁹
	Niven y col ¹¹
	Mastrangelo y col ²⁷
Madera	Enarson y Chan-Yeung ²⁹
Criadores de cerdos	Senthilselva y col ³⁰
Granjas de leche	Dalphin y col ³⁴
Polvos minerales	
Sílice y minería del oro	Hnizdo y Vallyathan ³¹
	Hnizdo ³⁶
Carbón	Coggon y Newman ³²
	Beeckman y col ³³
Hierro, acero y fundición	Mastrangelo y col ²⁷
	Wang y col ³⁵
Asbesto	Bakke y col ²⁴
	Bégin y col ³⁷
Fibras de cerámica	Trethowan y col ³⁸
Ladrillos refractarios	Mastrangelo y col ²⁷
Trabajadores de la construcción	Mastrangelo y col ²⁷ Bergdahl y col ³⁹
Gases, humos y productos químicos	
Cadmio	Davison y col ⁴⁰
Isocianatos	Diem y col ⁴¹
Soldadores	Chinn y col ²¹
	Bakke y col ²⁴
	Mastrangelo y col ²⁷
	Bradshaw y col ⁴²
Pintores a pistola	Fishwick y col ²⁵
	Mastrangelo y col ²⁷
	Glindmeyer y col ⁴³

Esta lista no es exhaustiva. El grado de evidencia con respecto a algunos agentes deriva de sólo un estudio y no es aceptada de forma universal.

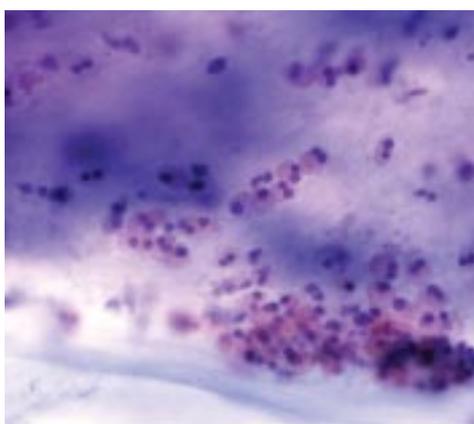


Figura 1. Eosinófilos en esputo.

con $PC_{20} > 8$ mg/ml⁴⁷. Característicamente la tos no responde al tratamiento con broncodilatadores inhalados y sí lo hace a los corticoides inhalados, siendo la dosis recomendada 400 µg de budesonida dos veces al día⁴⁷. Con este tratamiento en ocasiones se obtiene una respuesta incompleta que precisa del tratamiento con corticoides orales o antagonistas de los leucotrienos (montelukast, observación personal). Las características de esta enfermedad se recogen en la tabla 3.

En ciertos pacientes se puede atribuir una etiología alérgica a esta enfermedad y en 1997 se publica un caso de bronquitis eosinofílica⁴⁹ (BE) en una mujer que trabajaba en la fabricación de burletes para

Tabla 3. Características de la bronquitis eosinofílica sin asma.

Tos crónica, productiva o no.
Eosinofilia en el esputo espontáneo o inducido (>3%).
Espirometría normal con prueba broncodilatadora negativa.
Ausencia de variabilidad del PEF (<20%).
Ausencia de hiperrespuesta bronquial (PC ₂₀ >8mg/ml).
No mejoría con broncodilatadores.
Mejoría con corticoides inhalados (budesonida 0,8mg/día).

BE: bronquitis eosinofílica.

PEF: pico espiratorio de flujo.

PC₂₀: concentración de metacolina o histamina que produce una disminución del FEV₁ del 20%.

vehículos, demostrándose la exposición laboral a acrilatos como etiología del cuadro. Del mismo modo, Quirce ha observado el caso de una enfermera con BE en relación con la exposición a guantes de látex y otro caso de un panadero con BE debida a lisozima⁵⁰. Tanaka y col⁵¹ describen tres casos de BE entre 42 trabajadores (de un total de 63 de una granja de producción de hongos *Hypsizygus marmoreus*), que referían tos crónica tras haber comenzado a trabajar en esta granja, en relación con la inhalación de esporas de este hongo y sugerían que la causa era el nivel elevado de endotoxinas en el aire ambiente. También hay un caso descrito de BE en relación con un endurecedor de resinas epoxy⁵².

CONCLUSIÓN

La bisinosis es una enfermedad de muy baja incidencia en España, fruto del menor peso actual de la industria textil y de las condiciones de salubridad del aire ambiente en estas fábricas: ningún caso publicado en una búsqueda bibliográfica en PubMed desde 1990 a enero 2005 y tampoco cruzando "byssinosis" con "Spain" o con límite de lengua "spanish", sin existir ningún caso comunicado en el registro EROL de Asturias, Navarra y Cataluña.

La EPOC y la bronquitis crónica de origen laboral no son tan raras. Deberemos considerar esta posibilidad cuando ante un paciente con EPOC no exista hábito tabáquico, o no lo suficientemente intenso como para justificar la enfermedad, una vez descartado el diagnóstico de asma. En

el registro EROL de Cataluña de los años 2002-2004, de 1.065 casos registrados, 27 son bronquitis crónica-EPOC. En el registro EROL de Navarra, para los mismos tres años, sólo se recoge un caso de EPOC entre los 125 declarados. Asturias el año 2002 no comunicó ningún caso de bronquitis crónica -EPOC. Esta baja notificación probablemente se debe a que no consideramos el origen ocupacional de esta patología.

La bronquitis eosinofílica debe ser incorporada al diagnóstico diferencial de la tos crónica. El estudio del esputo inducido o espontáneo para la búsqueda de eosinófilos, junto con la ausencia de obstrucción bronquial variable o hiperrespuesta bronquial inespecífica nos permite establecer el diagnóstico. Los mismos agentes etiológicos del asma ocupacional deben ser sospechados en esta entidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. WEILL H, JONES RN. Enfermedades pulmonares laborales. En: Fishman AP. Tratado de Neumología. Ediciones Doyma, 1991 (ed. española) 761-801.
2. GIBSON PG, DOLOVICH J, DENBURG J, RAMSDALE EH, HARGREAVE FE. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet* 1989; 1: 1346-1348.
3. PICKERING AC. BYSSINOSIS. En: Hendrick DJ, Sherwood Burge P, Beckett WS, Churg A. Occupational disorders of the lung: recognition, management and prevention. Saunders 2002: 46-47.
4. NIVEN RMCL, PICKERING CAC. Byssinosis: a review. *Thorax* 1996; 51: 632-637.

5. FISHWICK D, FLETCHER AM, PICKERING CAC, NIVEN RMCL, FARAGHER EB. Lung function, bronchial reactivity, atopic status, and dust exposure in Lancashire cotton mill operatives. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1103-1108.
6. CHATTOPADHYAY BP, SAIYED HN, MUKHERJEE AK. Byssinosis among jute mill workers. *Ind Health* 2003; 41: 265-272.
7. WANG X-R, EISEN EA, ZHANG H-X, SUN B-X, DAI HL, PAN L-D et al. Respiratory symptoms and cotton dust exposure; results of a 15 year follow up observation. *Occup Environ Med* 2003; 60: 935-941.
8. GLINDMEYER HW, LEFANTE JJ, JONES RN, RANDO RJ, WELL H. Cotton dust and across-shift change in FEV1, as predictors of annual change in FEV1. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:584-590.
9. CHRISTIANI DC, WANG X-R, PAN L-D, ZHANG H-X, SUN B-X, DAI H et al. Longitudinal changes in pulmonary function and respiratory symptoms in cotton textile workers. A 15-yr follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:847-853.
10. World Health Organisation. Recommended health-based occupational exposure limits for selected vegetables dusts. Report of a WHO study group. Technical Report Series 684, Geneva (1983).
11. NIVEN RMCL, FLETCHER AM, PICKERING CAC, FISHWICK D, WARBURTON CJ, SIMPSON JCG et al. Chronic bronchitis in textile workers. *Thorax* 1997; 52: 22-27.
12. WANG X-R, PAN L-D, ZHANG H-X, SUN B-X, DAI H-L, CHRISTIANI DC. A longitudinal observation of early pulmonary responses to cotton dust. *Occup Environ Med* 2003; 60: 115-121.
13. FRASER RS, MÜLLER NL, COLMAN N, PARÉ PD. Asma. En: *Diagnóstico de las enfermedades del tórax* (4ª ed.) Editorial Médica Panamericana, 2002: 2056-2151.
14. CELLI BR, MACNEE W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-946.
15. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Guía de bolsillo para el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la EPOC. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. National Institute of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. NIH Publication N° 2701B.
16. BARBERÀ JA, PECES-BARBA G, AGUSTÍ AGN, IZQUIERDO JL, MONSÓ E, MONTEMAYOR T et al. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 297-316.
17. SOBRADILLO V, MIRAVITLLES M, JIMÉNEZ CA, GABRIEL R, VIEJO JL, MASA JF et al. Estudio IBERPOC en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación crónica al flujo aéreo. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 159-166.
18. American Thoracic Society. ATS statement: occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 787-797.
19. LEIGH JP, ROMANO PS, SCHENKER MB, KREISS K. Costs of occupational COPD and asthma. *Chest* 2002; 121: 264-272.
20. STENTON C. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). En: *Occupational disorders of the lung*. Hendrick DJ, Sherwood Burge P, Beckett WS, Churg A. Saunders 2002: 77-91.
21. CHINN DJ, COTES JE, REED JW. Longitudinal effects of change in body mass on measurements of ventilatory capacity. *Thorax* 1996; 51: 699-704.
22. WANG M-L, MCCABE L, PETSOKN EL, HANKINSON JL, BANKS DE. Weight gain and longitudinal changes in lung function in steel workers. *Chest* 1997; 111: 1526-1532.
23. KORN RJ, DOCKERY DW, SPEIZER FE, WARE JH, FERRIS BG. Occupational exposures and chronic respiratory symptoms. A population-based study. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 298-304.
24. BAKKE PS, BASTE V, HANOA R, GULSVIK A. Prevalence of obstructive lung disease in a general population: relation to occupational title and exposure to some airborne agents. *Thorax* 1991; 46: 863-870.
25. FISHWICK D, BRADSHAW LM, D'SOUZA W, TOWN I, ARMSTRONG R, PEARCE N et al. Chronic bronchitis, shortness of breath, and airway obstruction by occupation in New Zealand. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1440-1446.
26. SUNYER J, KOGEVINAS M, KROMHOUT H, ANTÓ JM, ROCA J, TOBIÁS A et al. Pulmonary ventilatory defects and occupational exposures in a population-based study in Spain. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 512-517.
27. MASTRANGELO G, TARTARI M, FEDELI U, FADDA E, SAIA B. Ascertaining the risk of chronic obstructive pulmonary disease in relation to occupation using a case-control design. *Occup Med (London)* 2003; 53: 165-172.
28. CHAN-YEUNG M, ENARSON DA, KENNEDY SM. The impact of grain dust on respiratory health. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 476-487.

29. ENARSON D, CHAN-YEUNG M. Characterisation of health effects of wood dust exposure. *Am J Ind Med* 1990; 17: 33-38.
30. SENTHILSELVAN A, DOSMAN JA, KIRYCHUK SP, BARBER EM, RHODES CS, ZHANG Y et al. Accelerated lung function decline in swine confinement workers. *Chest* 1997; 111: 1733-1741.
31. HNIZDO E, VALLYATHAN V. Chronic obstructive pulmonary disease due to occupational exposure to silica dust: a review of epidemiological and pathological evidence. *Occup Environ Med* 2003; 60: 237-243.
32. COGGON D, NEWMAN TAYLOR A. Coal mining and chronic obstructive pulmonary disease: a review of the evidence. *Thorax* 1998; 53: 398-407.
33. BEECKMAN L-AF, WANG ML, PETSONK EL, WAGNER GR. Rapid declines in FEV1 and subsequent respiratory symptoms, illnesses, and mortality in coal miners in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 633-639.
34. DALPHIN JC, BILDSTEIN F, PERNET D, DUBIEZ A, DEPIERRE A. Prevalence of chronic bronchitis and respiratory function in a group of dairy farmers in the French Doubs province. *Chest* 1989; 95: 1244-1247.
35. WANG M-L, MCCABE L, HANKINSON JL, SHAMSSAIN MH, GUNEL E, LAPP NL et al. Longitudinal and cross-sectional analyses of lung function in steelworkers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1907-1913.
36. HNIZDO E. Loss of lung function associated with exposure to silica dust and with smoking and its relation to disability and mortality in South African gold miners. *Br J Ind Med* 1992; 49: 472-479.
37. BÉGIN R, MASSÉ S, SÉBASTIEN P, BOSSÉ J, ROLAPLESZCZYNSKI M, BOCTOR M et al. Asbestos exposure and retention as determinants of airway disease and asbestos alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 1176-1181.
38. TRETOWAN WN, BURGE PS, ROSSITER CE, HARRINGTON JM, CALVERT IA. Study of the respiratory health of employees in seven European plants that manufacture ceramic fibres. *Occup Environ Med* 1995; 52: 97-104.
39. BERGDAHL IA, TOREN K, ERIKSSON K, HEDLUND U, NILSSON T, FLODIN R et al. Increased mortality in COPD among construction workers exposed to inorganic dust. *Eur Respir J* 2004; 23: 402-406.
40. DAVISON AG, FAYERS PM, NEWMAN TAYLOR AJ, VENABLES KM, DARBYSHIRE J, PICKERING CAC et al. Cadmium fume inhalation and emphysema. *Lancet* 1988; 1: 663-667.
41. DIEM JE, JONES RN, HENDRICK DJ, GLINDMEYER HW, DHARMARAJAN V, BUTCHER BT et al. Five-year longitudinal study of workers employed in a new toluene diisocyanate manufacturing plant. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 420-428.
42. BRADSHAW LM, FISHWICK D, SLATER T, PEARCE N. Chronic bronchitis, work related respiratory symptoms, and pulmonary function in welders in New Zealand. *Occup Environ Med* 1998; 55: 150-154.
43. GLINDMEYER HW, LEFANTE JJ JR, RANDO RJ, FREYDER L, HNIZDO E, JONES RN. Spray-painting and chronic airways obstruction. *Am J Ind Med* 2004; 46: 104-111.
44. FUJIMURA M, SAKAMOTO S, MATSUDA T. Bronchodilator-resistant cough in atopic patients: bronchial reversibility and hyperresponsiveness. *Intern Med* 1992; 31: 447-452.
45. GIBSON PG, FUJIMURA M, NIIMI A. Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment. *Thorax* 2002; 57: 178-182.
46. CARNEY IK, GIBSON PG, MURREE-ALLEN K, SALTOS N, OLSON LG, HENSLEY MJ. A systematic evaluation of mechanisms in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 211-216.
47. BRIGHTLING CE, WARD R, WARDLAW AJ, PAVORD ID. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 406-410.
48. AYIK SO, BASOGLU OK, ERDINC M, BOR S, VERAL A, BILGEN C. Eosinophilic bronchitis as a cause of chronic cough. *Respir Med* 2003; 97: 695-701.
49. LEMIERRE C, EFTHIMIADIS A, HARGREAVE FE. Occupational eosinophilic bronchitis without asthma: an unknown occupational airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 852-853.
50. QUIRCE S. Eosinophilic bronchitis in the workplace. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 87-91.
51. TANAKA H, SAIKAI T, SUGAWARA H, TAKEYA I, TSUNEMATSU K, MATSUURA A et al. Workplace-related chronic cough on a mushroom farm. *Chest* 2002; 122: 1080-1085.
52. KOBAYASHI O. A case of eosinophilic bronchitis due to epoxy resin system hardener, methylenedimethylene tetrahydrophthalic anhydride. *Arerugi* 1994; 43: 660-662.