

EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN A FACTORES DE RIESGO ALTERNATIVOS AL TABACO EN LA EPOC EN NEUMOSUR. RESULTADOS DEL ESTUDIO ON-SINT

C. Calero Acuña ^{1,2}, C. López Ramírez ¹, C. Represas Represas ³, A. Priegue Carrera ³, R. Casamor ⁴, A. Fernández-Villar ³, J. L. López-Campos ^{1,2}.

¹Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS). H. U. Virgen del Rocío/U. de Sevilla. ²CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ³Servicio de Neumología. Instituto de Investigación Biomédica de Vigo (IBIV). Complejo Hospitalario de Vigo. ⁴Departamento Médico de Novartis Farmacéutica, Barcelona.

Resumen

Objetivo: El estudio On-Sint es una cohorte retrospectiva que tiene por objetivo la evaluación de la presentación clínica y funcional de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) al diagnóstico, así como su evolución en el tiempo, tanto en atención primaria como en atención especializada.

Método: estudio observacional, de no intervención, para la generación de una cohorte retrospectiva, en el que 329 médicos de Atención Primaria o Neumología de todo el ámbito nacional (69 en el ámbito de Neumosur) incluyeron 1.214 sujetos fumadores o exfumadores con el diagnóstico de EPOC (269 en Neumosur). Se recogió información en el momento del diagnóstico y en el actual.

Resultados: la cohorte On-Sint estaba compuesta por 1.214 pacientes con EPOC, de los que 257 (21,16%) eran del ámbito de Neumosur. Todos los enfermos eran fumadores o exfumadores. El porcentaje de pacientes fumadores descendió durante el seguimiento del 56,4% al diagnóstico al 34,2% ($p < 0,001$) en el momento actual. Adicionalmente, 45 casos (17,8%) referían exposición a otras sustancias distintas al tabaco. La exposición a estos factores de riesgo resultó más frecuente ($p = 0,001$) en Atención Primaria (22,7%) que en Especializada (6,5%). No encontramos relación en la distribución de grados funcionales GOLD y la exposición a estos compuestos, ni en el momento del diagnóstico ni en el actual.

Conclusiones: además del tabaco, un número considerable de pacientes con EPOC también están expuestos a otras sustancias inhaladas potencialmente tóxicas. De ellas, las químicas profesionales son más frecuentes que la biomasa. No parece que esta exposición tenga un impacto relevante en la evolución de la enfermedad.

Palabras clave: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, biomasa, tabaco, sustancias químicas.

ASSESSMENT OF EXPOSITION TO ALTERNATIVE RISK FACTORS, OTHER THAN SMOKING, IN COPD AT NEUMOSUR: ON-SINT STUDY RESULTS

Abstract

Objective: the On-Sint study is a retrospective cohort that assesses the clinical and functional diagnostic presentation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and its development over time from the perspective of primary and specialized care.

Method: this was an observational, non-interventional study to generate a retrospective cohort, in which 329 primary care doctors or pneumologists were included from all over Spain (69 from within the scope of Neumosur); the cohort included 1214 smokers or former smokers, who were diagnosed with COPD (269 at Neumosur). Information was collected both at the initial diagnosis and at the time of closing the study.

Results: the On-Sint cohort included 1214 patients with COPD, of which 257 (21.16%) were from within the scope of Neumosur. All patients were smokers or ex-smokers. The percentage of smokers decreased throughout follow-up, from 56.4% at the time of the diagnosis to 34.2% ($p < 0.001$) at the current moment. Likewise, 45 cases (17.8%) referred to the exposition of substances, other than smoking. Exposition to these risk factors was more frequent ($p = 0.001$) in Primary Care (22.7%) than in specialized care (6.5%). We found no relationship in the GOLD classification distribution and the exposition to these compounds, neither when diagnosed nor currently.

Conclusions: in addition to smoking, a considerable number of COPD patients are exposed to inhaling other potentially toxic substances. Among these, professionals from the chemical sector are more frequent than those from the biomass sector. This exposition does not seem to have a relevant impact on the development of the disease.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, biomass, smoking, chemical substances

INTRODUCCIÓN

Es bien conocido que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un trastorno crónico

del aparato respiratorio en el que se produce una limitación al flujo aéreo, mediada por la aparición de

Recibido: 9 de noviembre de 2014. Aceptado: 14 de mayo de 2015.

Carmen Calero Acuña
ccalero-ibis@us.es

una obstrucción bronquial no reversible, como consecuencia de la exposición crónica a un tóxico inhalado¹. En este concepto de la enfermedad, son necesarios dos factores para obtener un diagnóstico; por un lado, la presencia de obstrucción y, por otro, la exposición a un tóxico inhalado de manera mantenida como causa de esta obstrucción. Este tóxico inhalado se ha identificado principalmente con el humo del tabaco², aunque la exposición a otros tóxicos también se ha descrito como causa de obstrucción bronquial crónica y, por tanto, de EPOC.

Entre las sustancias distintas del tabaco descritas como factores de riesgo para EPOC, figuran principalmente dos: la biomasa y las sustancias químicas profesionales. Con el término de biomasa se define a la energía que se obtiene de la combustión de productos orgánicos. Esta combustión produce humo que puede ser inhalado, produciendo, en sujetos susceptibles, un cuadro de inflamación bronquial con obstrucción bronquial secundaria, indistinguible de la EPOC por tabaco en muchos aspectos³. Por otro lado, la exposición ocupacional a productos químicos volátiles también puede originar un cuadro de EPOC⁴. Sin embargo, es frecuente encontrar pacientes que, además de estar expuestos a estas sustancias, también fuman o han fumado, por lo que, en ocasiones, es difícil determinar en qué grado ha contribuido cada sustancia a la aparición de la EPOC, además de tener efectos aditivos como factor de riesgo para la EPOC⁵.

En la literatura está descrito que, de todas las sustancias, probablemente la más frecuente sea la biomasa⁶. Sin embargo, esto depende del área geográfica donde se estudie, puesto que la utilización de biomasa es diferente según la región del mundo. En el ámbito de Neumosur, no existe ningún estudio que haya aportado alguna información sobre la exposición a sustancias distintas del tabaco en una población de pacientes con EPOC.

El estudio On-Sint, es una cohorte retrospectiva que tiene por objetivo la evaluación de la presentación clínica y funcional de la EPOC al diagnóstico, así como su evolución en el tiempo, tanto en Atención Primaria como en Especializada, durante 2011 - 2012. El objetivo del presente trabajo es presentar los datos de la exposición a otras sustancias distintas del tabaco en esta cohorte de pacientes con EPOC por tabaco, en el ámbito de Neumosur, y evaluar su impacto en la presentación clínica de la enfermedad.

MÉTODOS

El estudio On-Sint es un estudio observacional

de creación de una cohorte retrospectiva, realizado entre 2011 y 2012 en Atención Primaria y Especializada. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia y todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito, previamente a su participación. Brevemente, consistía en una sola visita, en la que se recogían de manera retrospectiva datos del paciente al diagnóstico y en el momento actual, completando la información actual con la realización del cuestionario CAT⁷. Tras el cálculo del tamaño muestral, se estimó que la participación de 1.388 pacientes a nivel nacional en el estudio permitiría evaluar una muestra representativa del 0,2% de la población en estudio, asumiendo un 15% de pacientes no válidos. Para conseguir este tamaño muestral, se puso como objetivo contar con la participación de 270 médicos de Atención Primaria y 90 neumólogos en toda España.

Se seleccionaron pacientes consecutivos que tuvieran ≥ 40 años de edad, fumadores o exfumadores de ≥ 10 paquetes/año, con diagnóstico de EPOC, que dispusieran de datos de sintomatología en su historia clínica previa al diagnóstico de EPOC, capaces de cumplimentar el cuestionario CAT y que dieran su consentimiento informado por escrito. Se excluyeron los casos que ya estaban participando en otros ensayos clínicos o con cualquier situación o estado que, a juicio del investigador, desaconsejase su participación.

La información recogida de cada caso incluía datos sociodemográficos y antropométricos, síntomas y función pulmonar al diagnóstico y en el momento actual, comorbilidades actuales, exacerbaciones previas al diagnóstico y en el último año, y tratamientos al diagnóstico y en el momento actual. En relación a las variables de exposición, se recogió la historia tabáquica, definiendo el estado de fumador o exfumador al diagnóstico y en el momento actual y el consumo acumulado en paquetes/año. Se preguntó si existía alguna otra exposición a otras sustancias que fueran factores de riesgo para la EPOC. En caso afirmativo, se solicitó que indicaran qué tipo de sustancia era, categorizando la respuesta en tres grupos: polvo y sustancias químicas profesionales, combustibles de biomasa o bien otros antecedentes de exposición a factores de riesgo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con los datos obtenidos de los investigadores, se realizó un análisis descriptivo general y estratificado por ámbito asistencial. El análisis estadístico se realizó con el software *Statistical Package for Social Sciences*

(SPSS, IBM Corporation Somers, NY, EE.UU.), versión 20.0. La mayoría de las variables eran categóricas, por lo que se emplearon las frecuencias absolutas y relativas de cada categoría, ajustando por valores perdidos si los hubiera. Las variables cuantitativas se caracterizaron mediante la media y la desviación estándar. Los estudios inferenciales se realizaron para comparar la EPOC por tabaco frente a la EPOC por tabaco y otra sustancia o bien entre niveles asistenciales. Para estas comparaciones, se utilizó el test de la chi-cuadrado, con el test exacto de Fisher para las variables cualitativas, y la T de Student para datos independientes en el caso de las cuantitativas, previa realización del test de Levene para estudiar la igualdad de las varianzas. El error alfa se fijó en 0,05.

RESULTADOS

La cohorte On-Sint estaba compuesta por 1.214 pacientes con EPOC. De estos, 257 (21,16%) correspondían al ámbito de Neumosur (Andalucía, Extremadura, Ceuta y Melilla), constituyendo nuestra población de estudio. Las características de los pacientes incluidos están resumidas en la tabla 1. Los pacientes de la cohorte On-Sint del ámbito de Neumosur son en su mayoría varones, en la séptima década de la vida, con un índice de masa corporal conservado y una afectación funcional moderada. Ambos grupos tenían una afectación en el CAT mayor de 10 puntos de media, con una mayor afectación en los pacientes de Atención Primaria.

La distribución de factores de riesgo para la EPOC está resumida en la tabla 2. Todos los pacientes eran fumadores o exfumadores. El porcentaje de pacientes fumadores descendió durante el seguimiento del 56,4% al diagnóstico al 34,2% ($p < 0,001$) en el momento actual. Adicionalmente, 45 casos (17,8%) referían exposición previa a otras sustancias distintas del tabaco. De ellos, 32 (12,5%) estuvieron expuestos a polvo y sustancias químicas profesionales, mientras que sólo 5 (2,0%) lo estuvieron a combustibles de biomasa y 12 (4,7%) a otros agentes, entre los que figuraban compuestos orgánicos e inorgánicos. La exposición a estos factores de riesgo resultó más frecuente ($p = 0,001$) en Atención Primaria (22,7%) que en Especializada (6,5%), con diferencias en la frecuencia de polvo y sustancias químicas profesionales ($p = 0,004$), pero no en biomasa.

Las características clínicas de los pacientes, según su estado de exposición a otras sustancias distintas del tabaco, están resumidas en la tabla 3. Sólo se encontraron diferencias en el número de comorbilidades, en la edad y en la puntuación CAT, estando ambas aumentadas en los pacientes que estaban expuestos a otras sustancias, además del tabaco.

El tiempo transcurrido entre la fecha de diagnóstico y la fecha de la visita fue de $91 \pm 77,9$ meses, con diferencias significativas ($p < 0,001$) entre Atención Primaria ($103,1 \pm 82,2$ meses) y Especializada ($63,9 \pm 59,3$ meses). No encontramos relación en la distribución de grados funcionales GOLD y la exposición estos compuestos, ni al diagnóstico ni en la visita actual.

Tabla 1. Características de los pacientes de la cohorte On-Sint en el ámbito de Neumosur.

	Atención Primaria (n=178)	Neumología (n= 79)	Valor p*
Hombres (n)	138 \pm 77,5	69 \pm 87,3	0,087
Edad (años)	65,6 \pm 9,5	65,4 \pm 9,4	NS
IMC (kg/m ²)	28,04 \pm 3,3	27,9 \pm 5,1	NS
Comorbilidades (Charlson)	1,75 \pm 1,7	1,0 \pm 1,16	< 0,001
FVC (%)	74,6 \pm 18,3	73,3 \pm 20,1	NS
FEV1 (%)	64,1 \pm 16,1	58,2 \pm 16,5	0,030
CAT (puntos)	20,1 \pm 7,3	15,2 \pm 8,1	< 0,001

Datos expresados en media (desviación estándar) o frecuencias absolutas (relativas) según proceda. NS: no significativo. IMC: índice de masa corporal.
* Valor p calculado por el test de la T de Student o el test de la Chi-cuadrado según proceda.

Tabla 2. Distribución de los factores de riesgo para EPOC en el ámbito de Neumosur entre niveles asistenciales.

	Atención Primaria (n=178)	Neumología (n= 79)	Valor p*
Fumadores al diagnóstico (n)	116 ± 65,2	29 ± 36,7	< 0,001
Fumadores actuales (n)	68 ± 38,2	20 ± 25,3	NS
Consumo acumulado (paq-año)	30,03 ± 20,3	40,1 ± 19,9	0,064
Otros factores de riesgo presentes (n)	40 ± 22,7	5 ± 6,5	0,001
Polvo o sustancias químicas profesionales	29 ± 16,3	3 ± 3,8	0,004
Combustibles de biomasa	4 ± 2,2	1 ± 1,3	NS
Otras sustancias	10 ± 5,6	2 ± 2,6	NS

Datos expresados en media ± desviación estándar. NS: no significativo.

* Valor p calculado por el test de la T de Student o el test de la Chi-cuadrado según proceda.

Tabla 3. Características de los pacientes de la cohorte On-Sint en el ámbito de Neumosur según la exposición a sustancias tóxicas

	Sólo tabaco (n=212)	Tabaco y otras sustancias (n= 45)	Valor p*
Hombres (n)	169 ± 79,7	38 ± 84,4	NS
Edad (años)	64,8 ± 9,3	69,1 ± 9,5	0,007
IMC (kg/m ²)	28,1 ± 3,8	27,7 ± 4,5	NS
Comorbilidades (Charlson)	1,39 ± 1,5	2,16 ± 2,0	0,022
FVC (%)	74,2 ± 18,8	74,5 ± 19,6	NS
FEV1 (%)	62,1 ± 15,9	62,0 ± 19,8	NS
CAT (puntos)	17,8 ± 7,7	22,1 ± 7,8	0,001

Datos expresados en media ± desviación estándar. NS: no significativo. IMC: índice de masa corporal.

* Valor p calculado por el test de la T de Student o el test de la Chi-cuadrado según proceda.

DISCUSIÓN

El presente estudio aporta información sobre la exposición a otras sustancias distintas del tabaco en una población de pacientes con EPOC con antecedentes de tabaquismo en el ámbito de Neumosur. Sus principales resultados indican que la exposición a otros tóxicos inhalados, distintos del tabaco, es frecuente en el ámbito de Neumosur, que la biomasa no es el tóxico más frecuente después del tabaco y que esta exposición no tiene impacto en la función pulmonar, pero sí en el impacto de la enfermedad en los pacientes, según el cuestionario CAT.

Para interpretar adecuadamente estos resultados, es preciso que tengamos en cuenta algunas consideraciones metodológicas del proyecto On-Sint. En primer lugar, se trata de un estudio observacional de cohortes retrospectivas, por lo que la calidad de la información depende en gran medida de la veracidad con la que los investigadores recogieron la información. Para esto, es necesario que se haga una buena revisión de cada historia, con objeto de garantizar que la información refleje fielmente la historia de la enfermedad. En este sentido, trabajos previos han mostrado que recoger información clínica de calidad de las historias es posible⁸.

En segundo lugar, la recogida de la exposición a sustancias distintas del tabaco se recogió por el investigador del centro, según constara en su historia clínica. Es posible que algunos casos no tengan fielmente esta exposición anotada en la historia, por lo que se han podido escapar algunas exposiciones. Por otro lado, no se recogió la intensidad de la exposición a sustancias distintas del tabaco. En el caso del tabaquismo activo, disponemos de una medida consensuada para evaluar el impacto de este tabaco en el sujeto concreto, como es el consumo acumulado en paquetes/año. Sin embargo, esta medida, aun siendo útil, tiene algunas limitaciones, como es la cuantificación del consumo de otros tipos de tabaco o del tabaquismo pasivo, donde no podemos emplear esta unidad de medida^{9, 10}. De manera similar, no disponemos de sistemas de medida fáciles de aplicar en la práctica clínica diaria que nos permitan cuantificar el grado de exposición a diversas sustancias, más allá de los años de exposición. A pesar de esto, recientemente han comenzado a surgir iniciativas que establecen puntos de corte en la exposición a estas sustancias en países de alta prevalencia de estos materiales¹¹.

Finalmente, los criterios de inclusión precisaban

que los pacientes incluidos fueran fumadores o exfumadores, por lo que en la cohorte On-Sint no se incluyeron pacientes con EPOC sin exposición previa al tabaco. Por tanto, el presente estudio analiza los pacientes con EPOC en los que, o bien sólo se refirió la exposición a tabaco, o bien a tabaco y otras sustancias tóxicas.

La exposición al tabaco y otras sustancias recogidas fue distinta entre Atención Primaria y la Especializada en algunos aspectos. En ambos ámbitos asistenciales, observamos una reducción considerable del porcentaje de fumadores activos, aunque esta disminución fue más importante en Atención Primaria. Es necesario tener en cuenta que el porcentaje de fumadores en Atención Primaria era superior al de Especializada, por lo que es posible que tuvieses mayor margen de mejora. No obstante, esta disminución es importante. A pesar de que el presente trabajo no nos permite profundizar en las causas de esta diferencia, es posible plantear algunos factores que pueden tener relevancia. Entre ellos, la mayor concienciación de la población, especialmente a raíz de las iniciativas legislativas antitabaco en España en los últimos años o bien la implantación de unidades antitabaco en el primer nivel asistencial. Son dos factores que podrían tener un papel importante. En concreto, la legislación anti-tabaco es eficaz y diversos países están comenzando a darse cuenta de que es necesario que las autoridades sanitarias se impliquen en esta iniciativa¹².

Por otro lado, la implantación de unidades antitabaco en Atención Primaria puede hacer que se mejoren las cifras de prevalencia de tabaquismo e igualarlas a las de Atención Especializada, donde existe mayor implementación y durante más tiempo de estas unidades. Finalmente, la labor educativa es especialmente importante en los adolescentes, en los que juegan un papel especial la familia, el colegio y los medios de comunicación^{13,14}.

Resulta interesante señalar que se detectaron más casos de exposición a otras sustancias distintas del tabaco en el primer escalón asistencial respecto a la Atención Especializada. Es posible que en el primer caso, al tener que tener en cuenta el resto de enfermedades sistémicas, no sólo la EPOC, tengan una recogida de datos más amplia¹⁵. Otra posible explicación sería considerar que los médicos de familia tienen un seguimiento estrecho de todos los pacientes con EPOC, mientras que, en Atención Especializada sólo se revisan lo más graves y con visitas más espaciadas, por lo que los médicos de familia puede tener una visión más real de la prevalencia de estas exposiciones en los pacientes con EPOC.

Habitualmente, en la literatura médica se afirma con frecuencia que, después del tabaco, la exposición a biomasa es la segunda causa más frecuente, con una importante variabilidad según el país analizado. Sin embargo, en el ámbito de Neumosur, esta afirmación no es cierta. A la luz de nuestros resultados, se observa que las sustancias químicas profesionales tienen una mayor prevalencia que la biomasa. Este hallazgo es esperable, ya que en nuestra área geográfica no se emplea la combustión de la biomasa para la preparación de alimentos o calefacción, por lo que la exposición es muy baja.

Otro dato interesante es que la gravedad de la EPOC, según estén o no expuestos a otras sustancias distintas del tabaco, es similar. Este hallazgo es concordante con otras publicaciones realizadas en otros países y que analizan el impacto de la biomasa en la gravedad de la EPOC¹⁶. No obstante, se precisan más trabajos que estudien adecuadamente la EPOC producida por los diferentes factores de riesgo, con objeto de determinar bien las características clínicas de estos pacientes. Por ejemplo, se ha detectado que las mujeres con EPOC por humo de madera no parecen desarrollar enfisema, a pesar de tener una afectación funcional similar¹⁷.

En nuestra cohorte, hemos identificado un impacto en la calidad de vida medida con el cuestionario CAT que hasta ahora no había sido descrita. Esto resulta interesante puesto que, a igual grado de afectación funcional, parece que la enfermedad tiene un mayor impacto en los pacientes que han sido expuestos a otras sustancias distintas del tabaco. Es posible que el mayor número de comorbilidades o la mayor edad puedan estar influyendo en este efecto observado. Este fenómeno no ha sido descrito en la literatura y merece una especial reflexión y análisis, así como replicar los resultados en cohortes prospectivas más amplias.

En definitiva, el presente trabajo aporta, por primera vez, información sobre la exposición a otras sustancias distintas del tabaco en el ámbito de Neumosur. En nuestra área geográfica, la exposición a estas sustancias es importante, teniendo especial relevancia la exposición a sustancias químicas del ambiente laboral. A pesar de que la afectación funcional es igual, existe un potencial impacto en la calidad de vida de los pacientes, que debe ser convenientemente estudiado. Por tanto, se hace necesario que incorporemos a nuestra anamnesis habitual preguntas específicamente dirigidas a valorar la exposición a estas sustancias, así como su intensidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Arch Bronconeumol. 2012; 48:247-257.
2. Jimenez-Ruiz CA, Sobradillo V, Gabriel R et al. Respiratory symptoms and diagnosis of COPD in smokers of various types of tobacco. Results from the IBERPOC study. Arch Bronconeumol. 2002; 38: 530-535.
3. Hu G, Zhou Y, Tian J et al. Risk of COPD from exposure to biomass smoke: a metaanalysis. Chest 2010; 138: 20-31.
4. Blanc PD, Iribarren C, Trupin L et al. Occupational exposures and the risk of COPD: dusty trades revisited. Thorax 2009; 64: 6-12.
5. Sztram J, Schofield SJ, Cosgrove MP et al. Welding, longitudinal lung function decline and chronic respiratory symptoms: a systematic review of cohort studies. Eur Respir J. 2013; 42: 1186-1193.
6. Würtz ET, Schlünssen V, Malling TH et al. Occupational COPD among Danish never-smokers: a population-based study. Occup Environ Med. 2015; doi: 10.1136/oemed-2014-102589.
7. Jones PW, Harding G, Berry P et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. Eur Respir J. 2009; 34: 648-654.
8. Lopez-Campos JL, Hartl S, Pozo-Rodriguez F et al. European COPD Audit: design, organisation of work and methodology. Eur Respir J. 2013; 41: 270-276.
9. Wood DM, Mould MG, Ong SB et al. "Pack year" smoking histories: what about patients who use loose tobacco? Tob Control 2005; 14: 141-142.
10. Sikorska-Jaroszynska MH, Mielnik-Blaszczak M, Krawczyk D et al. Passive smoking as an environmental health risk factor. Ann Agric Environ Med. 2012; 19: 547-550.
11. Mahesh PA, Jayaraj BS, Prabhakar AK et al. Identification of a threshold for biomass exposure index for chronic bronchitis in rural women of Mysore district, Karnataka, India. Indian J Med Res. 2013; 137: 87-94.
12. Vardavas CI, Kafatos AG. Smoking policy and prevalence in Greece: an overview. Eur J Public Health 2007; 17: 211-213.
13. Stein J, Glass K, Coburn K et al. A medical school's plan for anti-tobacco-use education in community schools and hospitals. J Cancer Educ. 1997; 12: 157-160.
14. Vardavas CI, Symvoulakis EK, Connolly GN et al. What defines an effective anti-tobacco TV advertisement? A pilot study among Greek adolescents. Int J Environ Res Public Health. 2010; 7: 78-88.
15. Funderburk JS, Maisto SA, Labbe AK. Health-related outcomes associated with patterns of risk factors in primary care patients. J Clin Psychol Med Settings 2014; 21: 10-18.
16. Ramirez-Venegas A, Sansores RH, Perez-Padilla R et al. Survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease due to biomass smoke and tobacco. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 173: 393-397.
17. Gonzalez-Garcia M, Maldonado Gomez D, Torres-Duque CA et al. Tomographic and functional findings in severe COPD: comparison between the wood smoke-related and smoking-related disease. J Bras Pneumol. 2013; 39: 147-154.