

Toxicidad asociada a residuos de carbón en personas expuestas a minería.

Autores: ¹Cristiano Trindade, ¹Andrés Felipe Cerón Vasallo, ¹Daniel Esteban Arrieta Ospino, ¹Daniela Carolina Mora, ¹Gloria Barros Serna, ¹Leonardo Pancraccio Jiménez López, ¹María Isabel Silva Silva.

Resumen

La minería es un sector estratégico para el desarrollo de los países, a lo largo de los años se han explotado la extracción de carbón en muchos lugares, en Colombia el carbón es el segundo producto más importante en exportación; sin embargo, son muchas las consecuencias que esto trae consigo, múltiples enfermedades, daños al medio ambiente como la pérdida de suelos, ecosistemas deteriorados e incluso la sociedad también se ve afectada por el mal manejo de esta actividad. En el minero de carbón, o personas que tenga contacto directo o indirecto con el carbón, la inhalación del polvo de estas minas puede tener consecuencias como el bloqueo de la entrada y salida de aire de los pulmones generando enfermedades respiratorias como el enfisema, la bronquitis crónica entre otras; así mismo se ha logrado evidenciar a lo largo de los años que existe una relación de las alteraciones genéticas asociadas a componentes del carbón producidos por la minería, que lleven al desarrollo de distintas patologías, dependiendo de la mutación como por ejemplo el gen ATG5 con el polimorfismo rs51043 asociado a la neumoconiosis, y un sinnúmero de patologías que afectan otros sistemas, no solo el respiratorio, sino también, cardiovascular, cutáneo, entre otros. La Organización Mundial de la Salud he descrito la relación que tiene la contaminación de los aires con la aparición de ciertas enfermedades que han puesto en riesgo la salud humana, y que de forma prolongada la exposición a el aire contaminado por carbón puede ocasionar incluso la muerte

Abstract

Mining is a strategic sector for the development of countries, over the years coal mining has been exploited in many places, in Colombia coal is the second most important export product; however, there are many consequences that this brings with it, multiple diseases, environmental damage such as loss of soil, degraded ecosystems and even society is also affected by the mismanagement of this activity. Autores: Cristiano Trindade¹, Andrés Felipe Cerón Vasallo¹, Daniel Esteban Arrieta Ospino¹, Gloria Barros Serna¹, Leonardo David Jiménez Romero¹, Daniela Carolina Mora Barrios¹, María Isabel Silva Silva¹. 1. Facultad de Ciencias Básicas y Biomédicas, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia. La correspondencia debe ser enviada a Cristiano Trindade; cristiano.trindade17@gmail.com. 2 In coal miners, or people who have direct or

indirect contact with coal, the inhalation of dust from these mines can have consequences such as blocking the entry and exit of air from the lungs, generating respiratory diseases such as emphysema, chronic bronchitis, among others; It has also been shown over the years that there is a relationship of genetic alterations associated with coal components produced by mining, leading to the development of different pathologies, depending on the mutation such as the ATG5 gene with the rs51043 polymorphism associated with pneumoconiosis, and a host of pathologies that affect other systems, not only the respiratory, but also cardiovascular, skin, among others. The World Health Organization has described the relationship that air pollution has with the appearance of certain diseases that have put human health at risk, and that prolonged exposure to air polluted by coal can even cause death.

Palabras claves: Genotoxicidad, mutación, carbón, minería, genes.

Keywords: Genotoxicity, mutation, coal, mining, genes

Introducción

Los inicios de la minería del carbón fueron en Pensilvania a mediados de los años 1700, esta fue impulsada por la industria del hierro colonial. Aproximadamente en el año 1760 se realizó la extracción por primera vez de carbón blanco en lo que en ese momento era conocido como “Coal Hill” pero que hoy en día se conoce como “Monte Washington”, más específicamente al otro lado del río Monongahela de la ciudad de Pittsburgh. Por esta misma razón a mediados de los años 1830 la ciudad de Pittsburgh era conocida como la “Ciudad Humeante” por su uso intensivo de carbón, se consumían más de 400 toneladas de carbón blando por día. La veta de carbón de Pittsburgh, especialmente la del carbón de alta calidad del distrito de Connellsville, tenía el mejor carbón de la nación para hacer coque, que este es el principal combustible para los altos hornos de hierro que en esa época era bastante usado¹.

Hablando en específico de Colombia la minería es un sector estratégico para el desarrollo de la economía de este país. Este cuenta con distintas zonas carboníferas como lo son el departamento de la Guajira, Cesar, Norte de Santander, Santander, Córdoba, Antioquía, Boyacá, Cundinamarca, Valle del Cauca y Cauca. El carbón es el segundo producto más importante hablando del mercado de exportación colombiano. Desde los inicios del siglo XX el gobierno ha creado condiciones que favorezcan a la ampliación de los proyectos mineros en el país, por lo tanto, el volumen de extracción ha ido en aumento desde entonces, aun así a

pesar que esta es una fuente de ingreso y de desarrollo para el país sólo una pequeña parte de la población colombiana se beneficia de ella². Sin embargo, a pesar de las distintas leyes, decretos y políticas que han ido siendo establecidas a lo largo de los años por los distintos gobiernos, estas actividades no tienen control ni reglas establecidas en cuanto al territorio en el que se trabaja, ni la forma en qué se trabajan los suelos, lo cual está causando problemas en la sociedad, en el ambiente, en el bienestar y la salud de las personas³. La expansión de la industria minera se ha llevado a cabo en sus entornos rurales, ya que son altamente propicios para la ejecución de esta labor. Todo esto debido a que es la zona más distanciada de la sociedad civil y riqueza natural. Esto ha traído consigo mismo por parte de los grupos armados el desplazamiento forzado de habitantes de las zonas en las que se realizan estas actividades, pérdida de tierras, expropiación de derechos y patrimonio de las comunidades rurales que habitan en una zona que puede ser de interés extractivo⁴. Debemos resaltar que Colombia es el país con mayores reservas de Carbón en América Latina y que con su tasa de explotación actual, las reservas medidas de carbón en Colombia aseguran más de 120 años de producción, siendo esta misma, fuente generadora de divisas y de empleo⁵.

A pesar de que la minería de carbón es una actividad que genera ingresos y tiene muchos beneficios, sobre todo desde el punto de vista económico, esta también trae consigo, muchos efectos secundarios, como pueden llegar a ser distintas enfermedades pulmonares, dermatológicas y alteraciones en el ADN por lo que muchas veces se entra en un dilema de qué prevalece más, si la economía o el bienestar común, de los trabajadores, de los habitantes de la zona, entre otros⁶.

Para la realización de procesos de extracción y procesamiento del carbón, según sean los requerimientos también va a traer consecuencias en el deterioro de los ecosistemas, ya que hay pérdida de suelos, contaminación de corrientes de agua, contaminación atmosférica, disposición de residuos y materiales estériles y un grave deterioro de las carreteras por donde se realiza el transporte de lo que se produce. No sólo hablamos de consecuencias en forma general, del ambiente, también se debe hacer énfasis en las consecuencias que traen a la salud humana. En Estados Unidos, se ha hecho la relación de cuatro enfermedades que pueden ser causadas por contaminación de carbón también a una mortalidad muy elevada como lo son: enfermedades de tipo cardíacas, cáncer, accidentes cerebro-vasculares y enfermedades crónicas del aparato respiratorio inferior. Se han asociado ciertas alteraciones en la salud humano para cada uno de los ciclos por el que se va a dar los procesos de carbón desde su exploración, hasta su combustión⁶.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) brinda ciertos datos con respecto a la contaminación de los aires y su relación con el desarrollo de ciertas enfermedades y/o alteraciones en la salud humana. Esta exposición a aire contaminado por carbón de manera prolongada está asociada con alrededor de 3.8 millones de defunciones prematuras debidas a enfermedades no transmisibles, en particular accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica, neumopatía obstructiva crónica y cáncer de

pulmón. Inclusive, más de la mitad de las muertes por neumonía en niños menores de 5 años se asocian a partículas inhaladas en interiores con aire contaminado⁷.

La inhalación del polvo de las minas de carbón puede tener consecuencias como el bloqueo de la entrada y salida de aire de los pulmones y causar enfermedades relacionadas con las vías respiratorias, entre las que más afectan la población es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica y enfisema. Esto sucede porque cuando la persona inhala el polvo del carbón y este queda dentro del pulmón durante un tiempo, puede causar daños o destrucción completa del tejido pulmonar, lo cual causa cicatrices y puede favorecer al desarrollo de enfermedades como la neumoconiosis de los mineros de carbón y la silicosis. Los médicos vienen usando hace tiempo los antecedentes personales del minero y una radiografía de tórax para el diagnóstico de la enfermedad pulmonar y usan unos estándares específicos que han sido brindados por la Oficina Internacional del Trabajo que es para determinar la gravedad de la enfermedad⁸. El carbón está compuesto principalmente por 3 elementos los cuales son: carbono, hidrógeno y oxígeno, pero también contiene azufre, nitrógeno y otros elementos, y gracias a esta composición se sabe que el carbón es un combustible. Es importante conocer y entender que hay distintos tipos de carbón, con texturas y poder calorífico diferente. Hay distintos tipos de carbón, encontramos naturales y artificiales (como el carbón vegetal, que se obtiene por el calentamiento de la madera)⁹. Por otro lado, hablando de daños a nivel genético y la propensión a desarrollar enfermedades como neumoconiosis por la exposición prolongada al carbón, se puede utilizar el estudio de posibles polimorfismos en el ADN de los trabajadores y se ha evidenciado que la exposición al polvo de carbón aumenta la formación de especies reactivas de oxígeno y 8-hidroxiguanisina, que van a desencadenar en conjunto mutaciones en el ADN y activación de oncogenes. Hay ciertas enzimas antioxidantes como el glutatión S-transferasas (GST)¹⁰⁻¹² que sus polimorfismos están relacionados con la enfermedad pulmonar intersticial¹² y los de las enzimas de reparación por escisión de bases como (OGG1, XRCC1 y APE1) se han asociado con el cáncer pulmonar¹⁴.

Enfermedades

- 1. Asma** En estas personas mineras hay un tipo de asma que se llama asma relacionada con el trabajo del que surge un tipo como el asma ocupacional, que es el que es causado por irritantes, entre estos encontramos el carbón y sus componentes.¹

Su principal característica es que esta patología tiene limitación del flujo de aire (parte inhalatoria) que conduce a toda la clínica.¹

En la patogénesis tenemos que este agente irritante nombrado arriba va a causar disfunción reactiva de las vías respiratorias.¹

Los síntomas de estos pacientes generalmente se presentan con tos, disnea, sibilancias y opresión en el pecho. Hay imágenes más serias donde la disnea es mucho mayor Y también, exacerbaciones de éstas en las que disminuyen espontáneamente o por inhalación.³

El diagnóstico de esta enfermedad se realiza mediante datos clínicos (clínicos), la historia clínica de la persona y pruebas tales como espirometría forzada con una prueba de broncodilatación.⁴

Su tratamiento se basa en broncodilatadores de acción rápida como los fármacos beta-2 adrenérgicos y anticolinérgicos.⁵

- 2. Silicosis** Es una enfermedad pulmonar intersticial (neumoconiosis) que se produce debido a la inhalación repetida de sílice, caracterizada por fibrosis pulmonar y alteraciones bronquiales, su patogénesis depende de muchas cosas, incluyendo el tamaño de las partículas, los grandes se filtran mientras que los medianos y pequeños pasan ese filtro. Dentro del tracto respiratorio (inferior), son muy difíciles de eliminar y dan formación de ácidos salicílicos que afectan a los macrófagos alveolares, estimulando la activación de la inflamación (PMN, linfocitos) y así a su vez la activación de factores fibroblásticos.⁶ Algo a destacar es que no tiene tratamiento y esto lo hace muy fatal.⁶

La clínica de esto se da por la formación de masas en parénquima y fibrosis, esto depende de su ubicación y el área dará lugar a manifestaciones clínicas.⁷ El diagnóstico se basa en tres criterios:

- Exposición a sílice cristalina.
- Obtención de imágenes con resultados positivos. (Clasificación de la OIT) En la radiografía de tórax simple se observan profusiones, evaluando si son redondas con "r" y si son irregulares con "i".
- Exclusión de otras entidades.⁸

Esta clasificación por imágenes se complementa con espirometría y oximetría e incluso una tomografía computarizada.⁸

El tratamiento se vuelve sintomático y consiste en broncodilatadores, también se utilizan corticosteroides orales y muy raramente se alcanza el trasplante pulmonar, pero no se descarta.⁹

- 3. Asbestosis** Es una enfermedad pulmonar difusa, que está relacionada con su exposición a su agente causante (cuanto más exposición, mayor es el riesgo de padecer la enfermedad).¹⁰

Si el agente causal es el asbesto que se compone de otras cosas como calcio, ácido salicílico, magnesio y otros.¹¹

En su patogénesis hay tres puntos a destacar. Ver imagen 1

- Propiedades físicas y químicas de la partícula.
- ¿Cómo son las concentraciones de fibra en los campos pulmonares (a nivel intersticial)?
- Factores como el anfitrión.¹²

En la clínica tenemos disnea por esfuerzo que progresa insidiosamente (generalmente el primer síntoma), opresión en el centro del tórax y toda sequedad se asocian con frecuencia.¹³

Generalmente se asocia con el cáncer de pulmón, y esta enfermedad se considera un factor de riesgo para desarrollar cáncer de pulmón.¹⁴

El diagnóstico de esta enfermedad se basa en el uso de imágenes como radiografías simples de tórax donde podemos ver patrones interlobulares lineales y engrosamiento de los septos interlobulares, entre otros.¹⁵

Además de esto, se utilizan pruebas de función pulmonar como la espirometría para medir el FEV1, lavados bronco alveolares para ver si hay presencia de cuerpos de asbesto.¹⁵

El tratamiento de la silicosis no es específico, es decir, no tiene uno propio, todavía no.¹⁵

4. Neumoconiosis

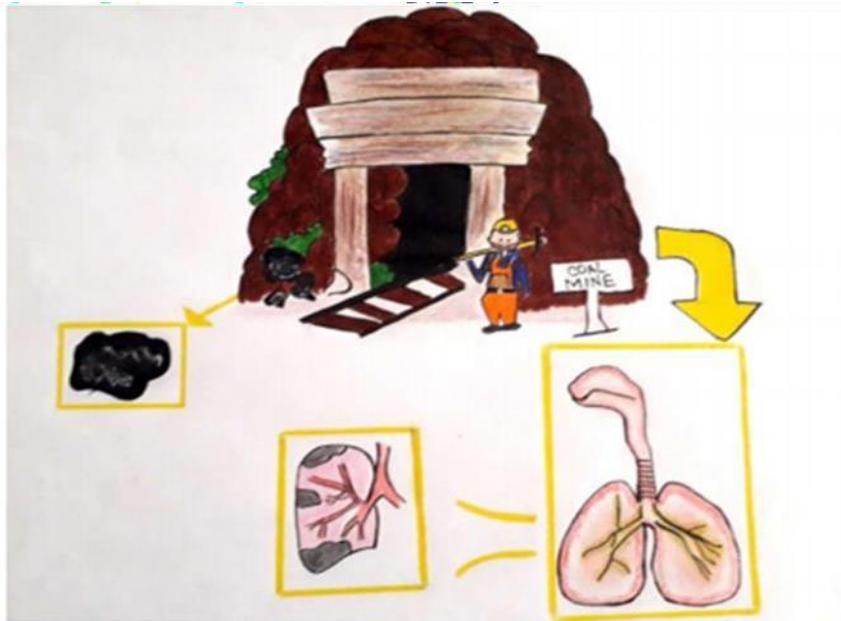
Es un conjunto de enfermedades que afectan a las personas que están expuestas mucho al carbón, cómo pueden ser: mineros, transportistas en la ignorancia está relacionado con los conductores de trenes.¹⁶

Su patogénesis está relacionada con la acumulación de este agente en las vías respiratorias que llega gracias a los mecanismos de inhalación.¹⁶

También en su fisiopatología, hay una relación de agentes, su parte física y química; y del huésped como su susceptibilidad y aspecto inmunológico.¹⁷ Se tiene en cuenta incluso la forma de trabajar de la persona, si utiliza su EPI (elementos de protección individual), extracción de carbón.¹⁷ Ver imagen 1.

La clínica de esta enfermedad se relaciona con se reflejan durante un tiempo, primero se produce la acumulación y luego se alcanza la crisis. Es una enfermedad restrictiva que genera síntomas obstructivos.¹⁷

El diagnóstico se realiza radiográficamente con la presencia de módulos en ciertas áreas, e incluso en la clínica obstructiva, aunque es muy escasa.¹⁸ El tratamiento suele ser sintomático o expectante.^{16, 19}



Img 1. En la siguiente imagen observamos la presencia de una persona trabajadora de una mina, esta la cual debido a la exposición a ciertos agentes presenta daños pulmonares. Los agentes relacionados con el daño son el carbón (representado dentro del círculo amarillo) y la polución de este y polvo en el aire.

5. Neumonitis por hipersensibilidad

Esta enfermedad también conocida como pulmón de granjero, es tanto pulmonar como sistémica. Se presenta de forma aguda, subaguda y crónica.²⁰ Su etiología se divide en tres tipos: por microorganismos, proteínas animales y compuestos químicos (en los que participan las moléculas que componen el carbono.²¹ Debe quedar claro que esta enfermedad se asocia mucho más con los agricultores (en caso de proximidad a las plantas). Por lo tanto, incluso se llama una enfermedad del agricultor.²⁰

En su patogénesis, la acumulación del agente causará una reacción inmune a través de los linfocitos tanto en las vías respiratorias como en el intersticio.²² El diagnóstico de esta enfermedad se realiza sobre la base de la clínica y otros métodos como los rayos X; Medidas complementarias como la función pulmonar, se tienen en cuenta el lavado bronco alveolar e incluso la biopsia pulmonar.²³ El tratamiento debe ser preventivo que busca una buena reducción de la humedad y una buena ventilación.²⁰

Los corticosteroides orales en dosis de 0,5 g / kg se utilizan para el mantenimiento y la curación.²⁰

6. Enfisema

El enfisema es la cuarta causa de muerte en el mundo, causando una enorme carga social y sanitaria en los países desarrollados. A pesar del tratamiento

médico óptimo, muchos de estos pacientes sufren de progresión de la enfermedad con morbilidad y mortalidad asociadas. El enfisema forma parte, junto con la bronquitis crónica, del espectro clínico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y se define por la destrucción progresiva de las paredes alveolares con la consiguiente captura de aire y alteración en la mecánica ventilatoria y el intercambio de gases.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud, alrededor de 200 millones de personas en el mundo sufren de enfisema, y es la causa de cerca de 3 millones de muertes al año, lo que representa el 5% del total, situándose en la cuarta causa de muerte más importante del mundo.

La consecuencia de las alteraciones que se producen en el enfisema es una pérdida de elasticidad pulmonar que produce una desviación de la curva de flujo de volumen hacia la izquierda. Esta pérdida resulta en una disminución en el flujo espiratorio pico y una disminución en la tracción radial en la vía aérea que conduce a una disminución en su calibre. El enfisema siempre está asociado con alteraciones intrínsecas de las vías respiratorias. 24 pruebas de diagnóstico por imágenes: Una radiografía de tórax puede ayudar a apoyar un diagnóstico de enfisema avanzado y descartar otras causas de falta de aliento. Pruebas de laboratorio: La sangre extraída de una arteria de la muñeca se puede examinar para ver si los pulmones transfieren oxígeno bien al torrente sanguíneo y si eliminan bien el dióxido de carbono.²⁵

El enfisema y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica no se pueden curar, pero hay tratamientos que pueden ayudar a aliviar los síntomas y retrasar la progresión de la enfermedad. Broncodilatadores Corticosteroides inhalados.²⁵

7. Neumoconiosis de mineros del caolín

Neumoconiosis causada por inhalación de caolín (silicato hidratado de aluminio). Es una neumoconiosis mixta de polvo con características similares a la silicosis. La exposición a este mineral puede ocurrir durante la extracción en la mina y durante su uso en la fabricación de porcelana, materiales refractarios, papel, pasta de dientes, etc.²⁶

El caolín o caolinita es una arcilla blanca cuya composición química es un silicato de aluminio hidratado que se utiliza principalmente para la fabricación de porcelana. Sus fuentes de exposición son la minería, las industrias de papel y porcelana, material de apoyo, pinturas, insecticidas, plásticos, refractarios, vidrio, cosméticos, etc. Su neumoconiosis se llama caolinis.^{27 - 26}

En general, las condiciones de prevención en las minas de caolín son peores que en otras actividades mineras. Además, en Asturias tiene características especiales, ya que se explota en minas subterráneas y no en canteras, donde el caolín se encuentra entre dos capas de cuarzo con un alto contenido de sílice, causando formas especialmente graves de neumoconiosis, con fibrosis masiva progresiva de rápida evolución y extensa. El diagnóstico se determina a través

de la historia laboral que permite establecer la posible relación causa - efecto, el tiempo de exposición y la intensidad de la misma.³¹

El diagnóstico de certeza es el resultado de la concurrencia de un historial de trabajo suficiente, la exposición y la presencia de lesiones radiológicas típicas, por lo tanto, una biopsia pulmonar no es necesaria para demostrar la presencia de la enfermedad.³¹

8. Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón es un tipo de cáncer que comienza en los pulmones. El cáncer comienza cuando las células del cuerpo comienzan a crecer sin control. Tipos de cáncer de pulmón Hay dos tipos principales de cáncer de pulmón que se tratan de maneras muy diferentes.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP): Alrededor de 80 a 85% de los cánceres de pulmón son CPCNP. Los subtipos principales de cáncer de pulmón de células no pequeñas son adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas y carcinoma de células grandes. Estos subtipos, que pueden originarse de diferentes tipos de células pulmonares, se agrupan como "cáncer de pulmón de células no pequeñas" porque el método de tratamiento y el pronóstico son a menudo similares.

Cáncer de pulmón microcítico (CPCP): Alrededor de 10 a 15% de todos los cánceres de pulmón son cáncer de pulmón microcítico (células pequeñas) y a veces se llaman cáncer de células de avena. Este tipo de cáncer de pulmón generalmente crece y se disemina más rápido que el cáncer de pulmón de células no pequeñas.²⁷

- Cáncer de pulmón en mineros del carbón: Se ha demostrado que la exposición al polvo de carbón, asbesto o sílice, aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno y 8-hidroxiguanisina, que resulta en mutaciones en el ADN y en la activación de oncogenes. En este contexto, enzimas antioxidantes como la glutatión S-transferasa (GST) y la escisión de base (BER) enzimas de reparación (OGG1, XRCC1, y APE1) son importantes contra el estrés oxidativo. También se ha encontrado que los polimorfismos GST están relacionados con la enfermedad pulmonar intersticial, y los de las enzimas OGG1, XRCC1 y APE1 se han asociado con el cáncer de pulmón.²⁸

9. Bronquitis crónica

La bronquitis es una inflamación de la capa mucosa de las vías respiratorias - los bronquios. Los bronquios conectan la tráquea a los pulmones. Cuando los bronquios están inflamados o infectados, entra y sale menos aire de los pulmones y la tos se produce con una especiación. Para clasificar la bronquitis como crónica:

- La tos y la expectoración deben ocurrir la mayoría de los días durante al menos tres meses al año y durante dos años consecutivos.
- Es necesario excluir otras causas de síntomas, como la tuberculosis y otras enfermedades pulmonares.

Los síntomas pueden incluir los siguientes:

- Tos.
- Expectoración (salivación) del moco. La bronquitis crónica puede causar:
- Infecciones respiratorias frecuentes y graves.
- Estrechamiento y formación de tapones en las vías respiratorias (bronquios).
- Falta de aire.

Los síntomas de la bronquitis crónica pueden parecerse a otros trastornos o problemas médicos. Consulte a su médico para el diagnóstico.²⁹

10. Bronquiectasia

La bronquiectasia es una dilatación anormal e irreversible del árbol bronquial, responsable de conducir el aire desde la tráquea hasta el final de la unidad funcional respiratoria, desde el pulmón, que llamamos alvéolo. Pueden ser localizados o generalizados. Sus síntomas más comunes son: Repetición de infecciones bronquiales, tos, pitido, dificultad para respirar o sangrado del tracto respiratorio (hemoptisis).

Las bronquiectasias pueden ser causadas por una enfermedad previa en el pulmón (neumonía, tuberculosis, radioterapia), asociada con enfermedades respiratorias crónicas (EPOC, asma, estenosis bronquial) o incluso enfermedades generales como la fibrosis quística, inmunodeficiencias o enfermedad inflamatoria intestinal.

La sintomatología en el paciente se presenta progresivamente. Puede ocurrir de unas pocas semanas a años después del evento que causa bronquiectasias. Los síntomas son variados y pueden incluir: Piel azul. Halitosis o mal aliento en la boca. Tos crónica con esputo fétido (flema originada en el pulmón con mal olor): se acompaña de expectoración (expulsión por la boca de sustancias procedentes de los pulmones) y es más fuerte por la mañana debido a las secreciones acumuladas por el paciente por la noche. Infecciones bronquiales repetidas. Dedos hinchados en la parte más distal (en el muslo). Tos transmitida por la sangre de los bronquios o pulmones. Fiebre. Tos cuando el paciente se acuesta, especialmente de costado. La tos suele producir expectoración con pus. Fatiga. Dolor torácico. Palidez. Disnea o problemas respiratorios y disminución progresiva de la función pulmonar, especialmente cuando se practica deporte. Pérdida de peso. Sibilancias o sonido que produce el aire que se genera en las vías respiratorias cuando están obstruidas o congestionadas.

Las bronquiectasias se pueden clasificar de varias maneras:

- Congénitas: en el caso de pacientes nacidos con bronquiectasias.
- Adquirida: puede deberse a infecciones, obstrucciones bronquiales localizadas (tanto extrínsecas como originadas en el pulmón, como intraluminales causadas por un objeto externo) o por daños bronquiales debidos a factores químicos.

Dependiendo de su ubicación:

- Localizadas: ubicadas en un área específica del pulmón, parecen tener una infección localizada.
- Difuso: en pacientes con fibrosis quística o inmunodeficiencias.³⁰

11. Errores congénitos del metabolismo (MCI)

Se trata de un grupo de enfermedades entre las que encontramos hiperfenilalanina, inhibición de la síntesis de suturas y enfermedades lisosomales.³²

La hiperfenilalanina no es la formación de enfermedades por las cosas externas, sino por el exceso del mismo nombre. Contrariamente a lo que ocurre en la mayoría de las ECM, la fenilalanina es probablemente por sí sola, la principal tiene que estar atenta al sistema nervioso y al corazón durante la vida fetal, y al sistema nervioso en la vida neonatal.³²

Esta enfermedad tiene una patogénesis relacionada con alteraciones genéticas causadas por el aumento de oxidantes que alteran las estructuras del material genético.³² Para el diagnóstico, se debe enviar un grupo grande de exámenes para descartar incluso otras complicaciones o daños causados por la patogénesis.³² En la clínica es la hipopigmentación y la tendencia al eczema, olor corporal alterado.³³

Se deben realizar varios laboratorios para hacer un diagnóstico y descartar ciertas complicaciones.³²

- Aminoácidos en la sangre
- DHPR en los eritrocitos
- Neopterinas y bioterinas en la orina
- 7 – biopterina

El tratamiento consiste en una parte con la mejora de la dieta, y también farmacológica. Tratamiento mantener la fenilalanina entre 40 y 260 nmol / ml.³³

12. Malformaciones congénitas

Para hablar de esto, debemos saber que las sustancias o moléculas que son teratógenos, estos son llamados así ya que tienen la capacidad de aumentar las veces en que ocurren las malformaciones fetales.^{34, 35} Y una malformación de esta clase debe tener alteraciones fisiológicas y anatómicas, ya sean de origen genético, ambiental o infeccioso.³⁶ Cabe señalar que no sólo las moléculas son las causantes de estas malformaciones, sino también microorganismos como la rubéola, el citomegalovirus, el VIH, el SIKKA, la sífilis, entre otros.³⁷

Los mecanismos a través de los cuales se pueden presentar son los siguientes:

- Alterar la mitosis celular
- Inhibe la migración celular
- Alterar las enzimas fisiológicas

Cabe señalar que toda embriotoxicidad se puede prevenir si el caso se trata en una etapa temprana.³⁹

Materiales y métodos

Se llevó a cabo una revisión de material bibliográfico en distintas revistas y estudios científicos.

Se usaron bases de datos como PubMed y otras revistas y entidades de búsqueda (SciELO), realizando la búsqueda de las palabras en inglés y español. Ya dentro de las nombradas se usaban distintas ecuaciones de búsqueda como el “AND” “OR” “;” para así tener una mejor elección del material a revisar.

La palabras usadas para la búsqueda fueron: carbón, genotoxicidad, polución, daño genético, genes, mutaciones.

Resultados

AGENTS	MAIN DISEASE	OCCUPATION	CITES
<i>Carbón, polen, mohos y humo de tabaco.</i>	<i>Asma</i>	<i>Manipuladores de adhesivos Panaderos, productores de leche, fabricantes de alfombras, pintores.</i>	<i>1, 3, 4, 5</i>
<i>Sílice</i>	<i>Silicosis</i>	<i>Minería, fabricación de abrasivos, fabricación de vidrio, trabajos en canteras</i>	<i>6, 7, 8, 9</i>
<i>Asbestos</i>	<i>Asbestosis</i>	<i>Minería, pintores, fabricación de vidrio</i>	<i>10, 11, 12, 13, 14, 15</i>

Carbon, asbesto, Sílice	<i>Neumoconiosis</i>	<i>Minería, pintores, fabricación de vidrio, fabricación de abrasivos.</i>	16, 17, 18, 19
Isocianatos y anhídridos de ácido, carbón.	<i>Neumonitis por hipersensibilidad</i>	<i>Grajeros, mineros y pintores.</i>	20, 21, 22
Humo de tabaco, humo de marihuana, contaminación del aire, vapores químicos y polvo	<i>Enfisema</i>	<i>Minero, escultor, pintor, grabador, restaurador de arte. - Jardinero.</i>	23, 24, 25
Caolín	<i>Caolinosis</i>	<i>Industrias de minería, papel y porcelana</i>	26, 31
Asbesto, éter, humo, aromático, político, hidrocarburos, arsénico, sílice.	<i>Cancer de pulmón</i>	<i>Trabajadores expuestos al amianto en extracción y mezcla, mineros de carbono.</i>	27, 28, 29
Exposición a contaminantes del aire como humo de cigarrillo, exceso de polvo en el aire o productos químicos.	<i>Bronquitis crónica</i>	<i>Minería, exposición ocupacional al polvo, humos, gases y vapores</i>	29
Fumadores activos y pasivos, exposición a aire contaminado, polvo y humo en el lugar de trabajo.	<i>Bronquiectasia</i>	<i>Escultor, pintor, escultores, restaurador de arte, jardinero.</i>	30
Agentes oxidantes de grafito	<i>Errores innatos del metabolismo</i>	<i>Mineros, escultores, conductores de maquinaria pesada.</i>	32, 33
CO, óxido de grafito a madres embarazadas y recién nacidos, exposición de fumadores.	<i>Malformaciones congénitas</i>	<i>madres embarazadas y neonatos</i>	34, 35, 36, 37, 38, 39

Tabla 2

Tabla 2			
GEN	POLIMORFISMO	ASOCIACIÓN	REFERENCIAS
AUTOFAGÍA			
ATG5	rs510432	Neumoconiosis	1
ATG10	rs1864182	Neumoconiosis	1
ATG12	rs26538 - rs1058600	Neumoconiosis	1

ATG16L1	rs1045095 - rs2289477	Neumoconiosis	1
CRECIMIENTO CELULAR			
TGF- β 1	rs1800469-rs1800470- rs1800471	Fibrosis y neumoconiosis	2
HSPB1	rs2868371	Daño cromosómico	3
REPARACION DNA			
ERCC6	rs3793784	Daño DNA	4
HSP 70-hon	rs 2437	Neumoconiosis	5
ERCC1	rs 11615	Daño cromosómico	6
ERCC2	rs1799793	Daño cromosómico	6
ERCC5	rs751402	Daño cromosómico	6
ERCC6	rs2228526	Daño cromosómico	6
NQO1	rs1800556	Daño DNA	7
hOGG1	rs1052133	Estrés Genotóxico	8
XRCC1	rs25487	Estrés Genotóxico	8
ADPRT	rs1136410	Estrés Genotóxico	8
XRGC4	rs6869366	Estrés Genotóxico	8
LIG4	rs1805388	Estrés Genotóxico	8
LRBA	rs2290846- rs3749574- rs1782360	Neumoconiosis	9
CSA	rs158920-rs3117	Daño DNA	10
CSB	rs4838519-rs3793784- rs2228527-rs4253082	Daño DNA	10
XPA	rs1800975-rs3176689- rs3176757	Daño DNA	10
XPB	rs2276583-rs4150434	Daño DNA	10
XPC	rs2228000-rs3731055- rs2228001	Daño DNA	10
XPB	rs13181-rs238417- rs50871-rs50872- rs3810366	Daño DNA	10
XPF	rs1799797-rs31870	Daño DNA	10
XPG	rs3759500-rs1047768- rs17655-rs2296147-	Daño DNA	10

	rs2016073-rs4150348-rs2094258		
DDB2	rs1685404-rs3781619-rs901746-rs2029298-rs10742797	Daño DNA	10
CYP1A1	Rs1695	Daño DNA	11
BPDE-Alb	Rs689466	Daño DNA	12
8-OHdG	Rs7216064g	Cáncer de pulmón	12
ERCC4	rs744154, rs3136079 y rs31870	Daño DNA	13
INFLAMATORIOS			
TNF-alfa	rs1800629	Neumoconiosis	14
TNF-alfa	rs1799964	Neumoconiosis	15
TNFA - 308	rs1800629	Neumoconiosis	16
TNFA - 238	rs361525	Neumoconiosis	16
IL1B + 3953	rs1143634	Neumoconiosis	16
IL-1b -511	rs16944	Fibrosis masiva progresiva	17
IL-1a +4845	rs17561	Fibrosis masiva progresiva	17
IL-6 -174	rs1800795	Fibrosis masiva progresiva	17
TGF-b1 -509	rs1800469	Fibrosis masiva progresiva	17
VEGF +405	rs2010963	Fibrosis masiva progresiva	17
EGF +61	rs4444903	Fibrosis masiva progresiva	17
ICAM-1 +241	rs1799969	Fibrosis masiva progresiva	17
MMP-2 -1306	rs243865	Fibrosis masiva progresiva	17
IL-17A	rs2275913- rs3748067-rs4711998- rs8193036	Neumoconiosis	18
IL-4	rs2227284	Neumoconiosis	19
IL-4R	rs 4787951	Neumoconiosis	19
IL-13	rs 20541	Neumoconiosis	19
IL-6	rs1800795	Neumoconiosis	20

IL-1	rs1143634	Neumoconiosis	21
COX2	Rs689466 – rs20417	Neumoconiosis	22
miR-146a	Rs2910164		23
miR-196a2	Rs11614913		23
T1880C	Rs5355	Neumoconiosis	24
T1559C	Rs5368	Neumoconiosis	24
A16089G	Rs4786	Neumoconiosis	24
CODIFICACIÓN DE PROTEINAS			
GSTT1	rs 17856199	Bronquitis Crónica	25
GSTM1	rs 366631	Bronquitis Crónica	25
CYP1B1	Rs2567206	Cáncer de Pulmón	(26)
EPHX1	Rs13181	Cáncer de Pulmón	26
GSTP1	RS1695	Cáncer de Pulmón	26
HMGB1	rs1360485	Neumoconiosis	27
CYP2B6	rs3760657		28
AHR	Rs2066853	Neurotoxicidad	29
CASP3	Rs6948	Neumoconiosis	30
CHRNA3	rs667282		31
CHRNA5	rs12910984		31
CHRNA4	rs667282		31
NAF1	rs4691896	Neumoconiosis	32
CYBA	rs7195830 - rs13306296- rs4673 - rs9932581- rs16966671	Neumoconiosis	33
MTHFR	rs1801133	Daño cromosómico	34
EPHX1	rs2234922	Neumoconiosis	35
MMP1	rs1799750	Neumoconiosis	35
MMP2	rs2285053	Neumoconiosis	36
MMP3	rs522616	Neumoconiosis	36
MMP-7	rs10502001	Neumoconiosis	37
OPN	rs1126772- rs11728697- rs9138	Neumoconiosis	37
GITR	rs3753348- rs2298213- rs11466668	Neumoconiosis	38

SPARC	rs1059279- rs1059829- rs1053411- rs2304052- rs4958281	Neumoconiosis	39
-------	---	---------------	----

MUC5B	rs2672794- rs868903- rs12804004	Neumoconiosis	40
SMAD4	rs10502913	Neumoconiosis	41
GENES RNA			
miR – 146a	rs2910164	Neumoconiosis	42
mirR-149	rs2292832	Neumoconiosis	42
miR-196a2	rs11614913	Neumoconiosis	42
miR-499	rs3746444	Neumoconiosis	42
miR-423	rs6505162	Neumoconiosis	42
miARN	rs11614913 rs2292832 rs2910164 rs3746444	Daño oxidativo	43

Discusión

Nuestro estudio se basó en la determinación de las consecuencias que tienen los mineros del carbón con el trabajo diario en las minas; en Colombia la minería es uno de los aspectos más importantes en el desarrollo económico del país, sin embargo las consecuencias que trae toda esta explotación minera son bastantes amplias el ambiente es uno de los principales afectados, las personas que habitan alrededor de estas minas y fundamentalmente los trabajadores de estas, quienes son los principales afectados trayendo como consecuencia enfermedades como el asma, enfisema, silicosis, neumoconiosis, cáncer entre otras más que están descritas en el desarrollo del artículo.

La inhalación del polvo de las minas de carbón provoca bloqueos de aire a nivel pulmonar, la entrada y salida de este se ve afectado lo que puede llevar a enfermedades en vías respiratorias como lo son las antes mencionadas, y además enfermedades a nivel de piel entre otros aspectos.

La industria minera se ha expandido hacia zonas o entornos rurales ya que estos son de mejor utilidad para el desarrollo de esta labor, dentro de la minería a pesar que es una actividad grande y una fuente de ingreso importante es solo una pequeña población quien se beneficia de esto. Se han establecido diversas leyes y políticas a lo largo del tiempo para mejorar el desarrollo de esta actividad y disminuir las consecuencias que trae para quienes trabaja directamente con el carbón o esta expuestos a él, pese a ello, actividades no tienen control ni reglas establecidas en cuanto al territorio en el que se trabaja, ni la forma en qué se trabajan los suelos afectando aún más sociedad.

La organización mundial de la salud (OMS) demostró que, por la contaminación del aire, el ambiente en general y la relación con el desarrollo de ciertas enfermedades y alteraciones en la salud, desencadena alrededor de 3.8 millones de muertes, cifra la cual es bastante alarmante.

Aunque fueron muchas las bases de datos consultadas la información es bastante escasa, todo esto debido a la poca investigación que se ha tenido sobre este tema, es posible que exista información que no fue identificada si todo lo recolectado permitió identificar consecuencias que la minería de carbón trae a la sociedad.

Conclusión

Posterior a la revisión sistemática y teniendo en cuenta los resultados, queda claro que la exposición a la minería de carbón y sus componentes en la polución, tiene una afectación muy marcada en el daño fisiológico de las personas, y llevamos a cabo la presencia de ciertas patologías y muy relacionado con las respiratorias; no solo este tipo si no también con alteración en piel, gastrointestinales entre otras, hay que tener en cuenta que deberían mejorar las medidas tanto para las personas que son trabajadores de las minas como tener en cuenta las personas que se encuentran alrededor de estas, ya que el impacto en el medio ambiente por la minería afecta a la vida d restas otras personas.

Bibliografía

1. Historia de la minería del carbón, desastres y recorridos en Pensilvania [Internet]. Red-Viajes. 2020 [citado 12 noviembre 2020]. Disponible en: red-viajes.com/historia-de-la-mineria-del-carbon-desastres-y-recorridos-en-pensilvania/#:~:text=La%20minería%20del%20carbón%20comenzó,de%20la%20ciudad%20de%20Pittsburgh.
2. Gerstenberg, Feline, Villegas González, Paula Andrea (2019). La minería de carbón en Colombia y la situación económica de las mujeres rurales: la comunidad El Hatillo (Cesar, Colombia). *Ambiente y Desarrollo*, 23(45)
3. Olivero Verbel, J., 2017. EFECTOS DE LA MINERÍA EN COLOMBIA SOBRE LA SALUD HUMANA. [ebook] Colombia, p.3. Available at: <http://concienciaciudadana.org/wp-content/uploads/2017/06/Efectos-de-la-Miner%C3%ADa-en-Colombia-sobre-la-Salud-Humana-Jes%C3%BA-Olivero-Verbel.pdf> [Accessed 27 February 2021]
4. Perez Osomo MM, Betancur Vargas A. MINERÍA RURAL EN COLOMBIA: EL PARAÍSO DE LA LEGALIDAD Y LA ILEGALIDAD. Face: Facultad de Ciencias Economicas y Empresariales [Internet]. 2016 [citado 12 noviembre 2020];16. Disponible en: <https://core.ac.uk/reader/230765140>
5. Mejía Tobón SA. El carbón colombiano: Fuente de energía para el mundo [Internet]. 2005 [citado 12 noviembre 2020]. Disponible en: http://www.upme.gov.co/docs/cadena_carbon.pd
6. Acosta Bueno DM. IMPACTOS AMBIENTALES DE LA MINERIA DE CARBÓN Y SU RELACIÓN CON LOS PROBLEMAS DE SALUD DE LA POBLACIÓN DEL MUNICIPIO DE SAMACÁ (BOYACÁ), SEGÚN REPORTES ASIS 2005-2011. [Internet]. 2016 [citado 12 noviembre 2020]. Disponible en <http://repository.udistrital.edu.co/bitstream/11349/4130/1/Final%20tesis%202016.%20biblioteca.pdf>
7. Contaminación del aire de interiores y salud [Internet]. 2020 [citado 12 noviembre 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/household-air-pollution-and-health>.
8. Consecuencias para la salud de la sobreexposición al polvo respirable de carbón y sílice [Internet]. Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional (NIOSH). 2020 [citado 12 noviembre 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/spanish/niosh/mining/topics/respirable.html#:~:text=L%20inhalaci%C3%B3n%20del%20polvo%20de,respiratorias%20relacionadas%20con%20el%20polvo>
9. Villanueva Rodriguez, T., 2012. La Minería Del Carbón En Castilla Y León Desde

El Punto De Vista De Su Sostenibilidad Y De Su Carácter Como Reserva Estratégica. Valladolid: Consejo Económico y Social, Comunidad de Castilla y León, p.3.

10. Yucesoy B, Luster MI. Genetic susceptibility in pneumoconiosis. *Toxicol Lett.* 2007;168:249-54. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2006.10.021>.
11. Costa C, Pasquale RD, Silvari V, Barbaro M, Catania S. In vitro evaluation of oxidative damage from organic solvent vapours on human skin. *Toxicol In vitro.* 2006;20:324-31. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2005.08.007>
12. Heuser V. Evaluation of genetic damage in Brazilian footwear workers. Biomarkers of exposure, effect and susceptibility. *Toxicology.* 2007;10:1-13. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2007.01.011>
13. Borm PJ, Schins RP. Genotype and phenotype in susceptibility to coal workers' pneumoconiosis. The use of cytokines in perspective. *Eur Respir J Suppl.* 2001; 32:127- 33s.
14. Li Z, Guan W, Li MX, Zhong ZY, Qian CY, Yang XQ, et al. Genetic polymorphism of DNA base-excision repair genes (APE1, OGG1 and XRCC1) and their correlation with risk of lung cancer in a Chinese population. *Arch Med Res.*2011;42:226-34. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2011.04.005>
15. Dr. Francisco Javier González-Barcala. Actualización Global en Respiratorio.
16. José Antonio Castillo Vizquete, Joaquín Sastre, Alfonso del Cuvillo Bernal, César Picado, Eva Martínez Moragón, José María Ignacio García. Rinitis, poliposis nasal y su relación con el asma. DOI: 10.1016/j.arbres.2018.09.001.
17. RIO-NAVARRO, Blanca Estela del; HIDALGO-CASTRO, Emilia María y SIENRA-MONGE, Juan José Luis. *Asma. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* [online]. 2009, vol.66, n.1, pp.3-33. ISSN 1665-1146.
18. GARCIA MERINO, Á. y MORA GANDARILLAS, I. Diagnóstico del asma. *Rev Pediatr Aten Primaria* [online]. 2013, vol.15, suppl.23 [citado 2020-11-09], pp.89- 95. Disponible en:
<http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322013000300010&lng=es&nrm=iso>. ISSN 1139-7632.
<http://dx.doi.org/10.4321/S1139-76322013000300010>.
19. CORTES RICO, O. Tratamiento del asma. *Rev Pediatr Aten Primaria* [online]. 2013, vol.15, suppl.23 [citado 2020-11-09], pp.97-103. Disponible en:
<http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322013000300011&lng=es&nrm=iso>. ISSN 1139-7632.
<http://dx.doi.org/10.4321/S1139-76322013000300011>.
20. RAMIREZ, Augusto V. Silicosis. *An. Fac. med.* [online]. 2013, vol.74, n.1 [citado 2020-11-09], pp.49-56. Disponible en:
<http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832013000100010&lng=es&nrm=iso>. ISSN 1025-5583.
21. PARADA C, MARÍA TERESA et al. Silicosis y trasplante pulmonar. *Rev. chil. enferm. respir.* [online]. 2007, vol.23, n.2 [citado 2020-11-09], pp.99-105. Disponible en:

- <https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482007000200004&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0717-7348.
<http://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482007000200004>.
22. Ramón Fernández Álvarez, Cristina Martínez González, Aida Quero Martínez, José Jesús Blanco Pérez, Luis Carazo Fernández, Amador Prieto Fernández. Normativa para el diagnóstico y seguimiento de la silicosis. Normativa SEPAR. Vol 51. Num. 2. Pág 86-92. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/es-normativa-el-diagnostico-seguimiento-silicosis-articulo-S0300289614003275>.
 23. Abigail R. Lara, MD, University of Colorado. SILICOSIS Última modificación del contenido mar. 2018. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-co/professional/trastornos-pulmonares/enfermedades-pulmonares-medioambientales/silicosis>.
 24. Becklake MR. Enfermedades relacionadas con el Amianto. En: Stellman JM (dir). Enciclopedia de Salud y Seguridad en el trabajo. Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales 2001.
 25. Valeyre D, Letourneaux M. Asbestose. Rev Mal Respir 1999; 16: 1294-1307
 26. Mossman BT, Churg A. Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1660-1680.
 27. American thoracic Society. The diagnosis of non-malignant diseases related to asbestos. Am Rev Respir Dis 1986; 134: 363-368.
 28. Badorrey MI. Identificación de la exposición al asbesto. ABN 2003; 39: 9-10.
 29. MARIN MARTINEZ, B. y CLAVERA, I.. Asbestosis. Anales Sis San Navarra [online]. 2005, vol.28, suppl.1 [citado 2020-11-09], pp.37-44. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272005000200006&lng=es&nrm=iso>. ISSN 1137-6627.
 30. SANCHEZ SALMERON, Isabel Cristina; DIAZ ALFONSO, Norma Ileana y JIMENEZ ALVAREZ, Adianez de los Milagros. Neumoconiosis. Medicentro Electrónica [online]. 2020, vol.24, n.2 [citado 2020-11-09], pp.452-460. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432020000200452&lng=es&nrm=iso>. Epub 01-Abr-2020. ISSN 1029-3043.
 31. Ospina J, Manrique F, Fernández L, Roa M, Valero A. Pulsioximetría en la prueba marcha de seis minutos como predictor de alteración funcional respiratoria en trabajadores de minería artesanal del carbón. Rev Univ Salud. 2014;16(2):167-76.
 32. Sibón Olano A, Sánchez Rodríguez E, Barrera Pérez E, Martínez Sánchez C, Olano Acosta MC. Neumoconiosis por aglomerados de cuarzo: hallazgo de autopsia en un suicidio. Cuad Méd Forense [internet]. ene.-jun. 2016 [citado 17 abr. 2018];22(1-2): [aprox. 6 p.]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-76062016000100002&lng=es&nrm=iso&tlng=es.

33. . Fernández R, Martínez C, Quero A, Blanco JJ, Carazo L, Prieto A. Normativa para el diagnóstico y seguimiento de la silicosis. Arch Bronconeumol. 2015; 51:86-93.
34. CEBOLLERO, P. et al. Neumonitis por hipersensibilidad (alveolitis alérgica extrínseca). Anales Sis San Navarra [online]. 2005, vol.28, suppl.1 [citado 2020-11-10], pp.91-99. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272005000200012&lng=es&nrm=iso>. ISSN 1137-6627.
35. Patel AM, Ryu JH, Reed CE. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts and future questions. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 661-670.
36. Bourke SJ, Dalphin JC, Boyd G, McSharry C, Baldwin CI, Calvert JE. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. Eur Respir J 2001; 18 (Suppl. 32): 81s-92s.
37. Adler BD, Padley SP, Muller NH, Remy Jardín M. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high-resolution CT and radiographic features in 16 patients. Radiology 1992; 185: 91-95.
38. [Internet]. Neumomadrid.org. 2020 [cited 13 November 2020]. Available from: https://www.neumomadrid.org/wp-content/uploads/monogxvi_7._enfisema.pdf.
39. Neumomadrid.org. 2020 [cited 13 November 2020]. Available from: https://www.neumomadrid.org/wp-content/uploads/monogxvi_7._enfisema.pdf
40. .Cristina Martínez González,Rosirys Guzman Taveras . Occupational respiratory diseases. Malignant pneumoconiosis.Instituto Nacional de Seguridad y Higiene en el Trabajo Torrelaguna, 73 - 28027 MADRID. available at: <https://www.insst.es/documents/94886/361694/DDC-RES-05.+Neumoconiosis+malignas+A%C3%B1o+2015.pdf/35d4f9bc-a466-492b-b95a-a787d54de81a>.
41. ¿What is lung cancer? [Internet]. Cancer.org. 2020 [cited 10 November 2020]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon/acerca/que-es-cancer-de-pulmon.html>.
42. Marcela Varona¹, Milcíades Ibáñez-Pinilla¹ , Leonardo Briceño¹ , Helena Groot² , Diana Narváez² , Marién Palma³ , Diego Herrera¹ , Gloria Morgan⁴ , Carlos Torres¹.Evaluation of exposure to carbon and silica dust at underground mining sites in three departments of Colombia.Biomedical 2018;38:467-478. available at: <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v38n4/0120-4157-bio-38-04-00467.pdf>.
43. Chronic Bronchitis [Internet]. Healthlibrary.brighamandwomens.org. 2020 [cited 9 November 2020]. Available from: <http://healthlibrary.brighamandwomens.org/Spanish/DiseasesConditions/Adult/Res>.
44. Bronquiectasis [Internet]. Fesemi.org. 2020 [cited 11 November 2020]. Available from: <https://www.fesemi.org/informacion-pacientes/conozca-mejor-su-enfermedad/ronquiectasias>

45. <http://seram2010.seram.es/modules.php?name=posters&file=viewcontent&idpaper=1763&content=2&full=true#:~:text=Debido%20a%20ese%20alto%200%20contenido,del%20caol%C3%ADn%2C%20no%20de%20caolinosis>.
46. P. Sanjurjo¹, A. Baldellou², K. Aldámiz-Echevarría¹, M. Montejo¹, M.C. García Jiménez². Inborn errors of metabolism as rare diseases with a specific global situation.
47. Campistol J, Lambruschini N, Vilaseca A, Pérez-Dueñas B, Fusté E, Gómez L. Hiperfenilalaninemia. En: Sanjurjo P, Baldellou A, ed. Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Ergon SA, Madrid 2005; 305-318.
48. . Viroga S, Ramos C, Speranza N, Tarigo J, Tamosiunas G. Perfil de consumo de medicamentos en mujeres embarazadas asistidas en el Centro Hospitalario Pereira Rossell y el Hospital de Clínicas. Anfamed. 2015. [citado 13 jun 2018];2(1):53-61.Disponible en: <http://www.anfamed.edu.uy/index.php/rev/article/view/125>.
49. Santos Solís M, Vázquez Martínez V, Torres González C, Torres Vázquez G, Aguiar Santos D, Hernández Monzón H. Factores de riesgo relevantes asociados a las malformaciones congénitas en la provincia de Cienfuegos, 2008- 2013. Medisur.2016 [citado 13 jun 2018]; 14(6): 737-747. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727897X2016000600009&lng=es.
50. 8. Machado Ramírez D. Efectos del tratamiento con glucocorticoides durante el embarazo. A propósito de un caso. Rev Finlay. 2015 [citado 13 jun 2018]; 5(2):139-144. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342015000200010&lng=es
51. Martelli DR, Coletta RD, Oliveira EA, Swerts MS, Rodrigues LA, Oliveira MC, et al. Association between maternal smoking, gender, and cleft lip and palate. Braz J Otorhinolaryngol. 2015 [citado 3 nov 2017];81(5):514-519. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1808869415001020>
52. Pawluk MS, Campaña H, Gili JA, Comas B, Giménez LG, Villalba MI, et al. Determinantes sociales adversos y riesgo para anomalías congénitas seleccionadas. Arch argentinos Pediatr. 2014 [citado 13 jun 2018]; 112(3):215-223.Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752014000300004&lng=es. <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2014.215>
53. Silva González GK, Rodríguez Peña Y, Muñoz Callol JL, Carcases Carcases E, Romero Portelles LC. Incidencia de los defectos congénitos asociados al uso de medicamentos en Las Tunas. Rev Electrón Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2015 [citado 13 jun 2018]; 40(5). Disponible en: <http://www.revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/61>.
54. Yuan J, Han R, Esther A, et al. Polymorphisms in autophagy related genes and the coal workers' pneumoconiosis in a Chinese population. Gene. 2017; 632:36- 42. doi:10.1016/j.gene.2017.08.017

55. Deng, Chang Wen et al. 2017. "Association between Genetic Variants of Transforming Growth Factor-B1 and Susceptibility of Pneumoconiosis: A Meta-Analysis." *Chinese Medical Journal* 130(3): 357–64.
56. Li, X. L., Deng, Q. F., Zhang, X., Wang, T., Chen, Z. W., Bai, Y. S., Wang, S. H., Wu, T. C., & Guo, H. (2016). *Zhonghua yu fang yi xue za zhi* [Chinese journal of preventive medicine], 50(10), 900–906. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.10.012>.
57. Wang M, Wang S, Song Z, et al. Associations of IL-4, IL-4R, and IL-13 gene polymorphisms in coal workers' pneumoconiosis in China: a case-control study. *PLoS One*. 2011;6(8):e22624. doi: 10.1371/journal.pone.0022624
58. Yang X, Yuan J, Sun J, et al. Association between heat-shock protein 70 gene polymorphisms and DNA damage in peripheral blood lymphocytes among coke-oven workers. *Mutat Res*. 2008;649(1-2):221-229. doi:10.1016/j.mrgentox.2007.09.004
59. Cheng J, Leng SG, Dai YF, et al. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2006;40(6):400-404.
60. Cheng J, Leng SG, Dai YF, et al. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2005;39(3):164-167.
61. Sinitsky MY, Minina VI, Asanov MA, Yuzhalin AE, Ponasenkov AV, Druzhinin VG. Association of DNA repair gene polymorphisms with genotoxic stress in underground coal miners. *Mutagenesis*. 2017;32(5):501-509. doi:10.1093/mutage/gex018
62. Liu Y, Yang J, Wu Q, et al. LRBA Gene Polymorphisms and Risk of Coal Workers' Pneumoconiosis: A Case-Control Study from China. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(10):1138. Published 2017 Sep 27. doi:10.3390/ijerph14101138
63. Wang F, He Y, Guo H, Li J, Yang Y, Wu Z et al. Genetic Variants of Nucleotide Excision Repair Genes Are Associated with DNA Damage in Coke Oven Workers. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2010;19(1):211-218.
64. Cheng J, Leng SG, Dai YF, et al. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2005;39(3):164-167.
65. Dai X, Deng S, Wang T, et al. Associations between 25 lung cancer risk-related SNPs and polycyclic aromatic hydrocarbon-induced genetic damage in coke oven workers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(6):986-996. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1251
66. Yang XB, Zhen JP, Bai Y, et al. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2007;25(8):449-452.
67. Gulumian M, Borm PJ, Vallyathan V, et al. Mechanistically identified suitable biomarkers of exposure, effect, and susceptibility for silicosis and coal-worker's pneumoconiosis: a comprehensive review. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2006;9(5):357-395. doi:10.1080/15287390500196537
68. Wang XT, Ohtsuka Y, Kimura K, et al. Antithetical effect of tumor necrosis factor- α polymorphism on coal workers' pneumoconiosis (CWP). *Am J Ind Med*. 2005;48(1):24-29. doi:10.1002/ajim.20180

69. Ates I, Yucesoy B, Yucel A, Suzen S, Karakas Y, Karakaya A. Possible effect of gene polymorphisms on the release of TNF α and IL1 cytokines in coal workers' pneumoconiosis. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 2011;63(1-2):175- 179.
70. Yucesoy B, Johnson V, Kissling G, Fluharty K, Kashon M, Slaven J et al. Genetic susceptibility to progressive massive fibrosis in coal miners. *European Respiratory Journal*. 2008;31(6):1177-1182.
71. Han, R., Ji, X., Wu, B., Wang, T., Han, L., Yang, J., Zhu, B., & Ni, C. (2015). Polymorphisms in interleukin 17A gene and coal workers' pneumoconiosis risk in a Chinese population. *BMC pulmonary medicine*, 15, 79. <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0076-1>
72. Zhang H, Jin T, Zhang G, Chen L, Zou W, Li QQ. Polymorphisms in heat-shock protein 70 genes are associated with coal workers' pneumoconiosis in southwestern China. *In Vivo*. 2011;25(2):251-257
73. Liu YH, Fan XY, Zhu ZC, et al. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2006;24(9):534-536
74. Fan XY, Yan ZF, Yan JD, Zhang SJ, Bai YP, Yao SQ. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2006;24(9):526-530
75. Bian LQ, Mao L, Shi J, Bi Y. Polymorphisms in cyclooxygenase-2 gene and risk of developing coal workers' pneumoconiosis: a case-control study. *Am J Ind Med*. 2014;57(8):866-871. doi:10.1002/ajim.22335
76. Wang T, Deng QF, Zhang X, et al. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2013;47(8):741-746.
77. Wang T, Ji X, Luo C, et al. Polymorphisms in SELE gene and risk of coal workers' pneumoconiosis in Chinese: a case-control study. *PLoS One*. 2013;8(9):e73254. Published 2013 Sep 16. doi: 10.1371/journal.pone.0073254
78. Gafarov NI, Zakharenkov VV, Panev NI, Kucher AN, Freidin MB, Rudko AA. *Gig Sanit*. 2013;(4):44-47.
79. Ada AO, Demiroglu C, Yilmazer M, et al. Cytogenetic damage in Turkish coke oven workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons: Association with CYP1A1, CYP1B1, EPHX1, GSTM1, GSTT1, and GSTP1 gene polymorphisms. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2013;64(3):359-369. doi:10.2478/10004-1254-64-2013- 2328
80. Tang Y, Duan J, Wang Y, Yuan L. Associations of HMGB1 gene polymorphisms with risk of coal workers' pneumoconiosis susceptibility in Chinese Han population. *Inhal Toxicol*. 2020;32(4):170-176. doi:10.1080/08958378.2020.1764153
81. Huang G, Guo H, Wu T. Genetic variations of CYP2B6 gene were associated with plasma BPDE-Alb adducts and DNA damage levels in coke oven workers. *Toxicol Lett*. 2012;211(3):232-238. doi:10.1016/j.toxlet.2012.04.004
82. Zhang H, Nie J, Li X, Niu Q. Association of aryl hydrocarbon receptor gene polymorphism with the neurobehavioral function and autonomic nervous system function changes induced by benzo[a]pyrene exposure in coke oven

- workers. *J Occup Environ Med.* 2013;55(3):265-271. doi:10.1097/JOM.0b013e318278272f
- 83.** Wang SS, Ye Y, Qian HY, Song ZF, Jia XM, Ni CH. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 2011;29(10):756-760.
- 84.** Tu YX, Guo H, Wu TC. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 2011;29(10):726-730.
- 85.** Yuan B, Wen X, Li L, et al. NAF1 rs4691896 Is Significantly Associated with Coal Workers' Pneumoconiosis in a Chinese Han Population: A Case-Control Study. *Med Sci Monit.* 2020;26:e918709. Published 2020 Apr 25. doi:10.12659/MSM.918709
- 86.** Yuan B, Yuan W, Wen X, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in the CYBA gene with coal workers' pneumoconiosis in the Han Chinese population. *Inhal Toxicol.* 2018;30(13-14):492-497. doi:10.1080/08958378.2018.1558315
- 87.** Sun YF, Dai YF, Cheng J, Leng SG. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2006;35(4):387-390.
- 88.** Chen, C., Wang, L., Yang, J., Wang, T., Ji, X., Wu, B., Han, R., & Ni, C. (2015). [Gene variance in microsomal epoxide hydrolase and the susceptibility of coal workers' pneumoconiosis] = *Chinese journal of industrial hygiene and occupational diseases*, 33(7), 492–495
- 89.** Ji, X., Wang, L., Wu, B., Han, R., Han, L., Wang, T., Yang, J., & Ni, C. (2015). Associations of MMP1, MMP2 and MMP3 genes polymorphism with coal workers' pneumoconiosis in Chinese han population. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12(11), 13901–13912. <https://doi.org/10.3390/ijerph12111390>
- 90.** Yang, J., Wang, L., Wang, T., Chen, C., Han, L., Ji, X., Wu, B., Han, R., & Ni, C. (2015). Associations of MMP-7 and OPN gene polymorphisms with risk of coal workers pneumoconiosis in a Chinese population: A case-control study. *Inhalation Toxicology*, 27(12), 641–648. <https://doi.org/10.3109/08958378.2015.1080774>
- 91.** Wu, B., Ji, X., Han, R., Han, L., Wang, T., Yang, J., Zhu, B., & Ni, C. (2014). GTR promoter polymorphism contributes to risk of coal workers' pneumoconiosis: a case-control study from China. *Immunology letters*, 162(2 Pt B), 210–216. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.10.023>
- 92.** Wang, T., Yang, J., Han, R., Ji, X., Wu, B., Han, L., Luo, C., Fan, J., Zhu, B., & Ni, C. (2014). Polymorphisms in SPARC and coal workers' pneumoconiosis risk in a Chinese population. *PloS one*, 9(8), e105226. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105226>
- 93.** Ji, X., Wu, B., Jin, K., Luo, C., Han, R., Chen, M., Hou, Z., Fan, J., & Ni, C. (2014). MUC5B promoter polymorphisms and risk of coal workers' pneumoconiosis in a Chinese population. *Molecular biology reports*, 41(7), 4171–4176. <https://doi.org/10.1007/s11033-014-3100-2>

94. Xu J, Zhu M, Quan H, Zhang K. [SMAD4 gene polymorphisms and genetic susceptibility of coal work's pneumoconiosis]. *chinese journal of industrial hygiene and occupational diseases*. 2010;766(71).
95. Wang M, Ye Y, Qian H, Song Z, Jia X, Zhang Z et al. Common genetic variants in pre-microRNAs are associated with risk of coal workers' pneumoconiosis. *Journal of Human Genetics*. 2009;55(1):13-17.
96. Xie Y, Lin T, Yang M, et al. Co-exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and metals, four common polymorphisms in microRNA genes, and their gene-environment interactions: Influences on oxidative damage levels in Chinese coke oven workers. *Environ Int*. 2019; 132:105055. doi: 10.1016/j.envint.2019.105055
97. Flaviis MI de. Asma ocupacional por exposición a isocianatos, mezclados con otras sustancias y factores asociados. [Tesis doctoral]. Universidad Centro Occidental Lisandro Alvarado. Venezuela, Barquisimeto. 2008.
98. Orriols, R, Drobnic, ME, Muñoz, X. et al. Asma ocupacional por isocianatos: estudio de 21 pacientes. *Med Clin (Barc)*.1999; (113):659-662.
99. Karimi A, Shokouhi Shoormasti R, Miri S, et al. Asthma Symptoms and Specific IgE Levels among Toluene Diisocyanate (TDI) Exposed Workers in Tehran, Iran. *Iran J Public Health*. 2013 1; 42 (4):397-401.
100. Shibutani, S.T., Saitoh, T., Nowag, H., Münz, C., Yoshimori, T., 2015. Autophagy and autophagy-related proteins in the immune system. *Nat. Immunol*. 16 (10), 1014–1024.
101. Chao, J., Wang, X., Zhang, Y., Zhu, T., Zhang, W., Zhou, Z., Yang, J., Han, B., Cheng, Y., Tu, X., Yao, H., 2016. Role of MCPIP1 in the endothelial-mesenchymal transition induced by silica. *Cell. Physiol. Biochem*. 40 (1–2), 309– 325.
102. Yuan J, Han R, Esther A, et al. Polymorphisms in autophagy related genes and the coal workers' pneumoconiosis in a Chinese population. *Gene*. 2017; 632:36-42. doi: 10.1016/j.gene.2017.08.017
103. Piguet P, Collart MA, Grau GE, Sappino AP, Vassali P. Requirement of tumor necrosis factor in the development of silica-induced pulmonary fibrosis. *Nature* 1990;344:245–7.
104. Witte JS, Palmer U, O'Connor RD, Hopkins PJ, Hall LM. Relation between tumor necrosis factor polymorphism TNFA –308 and risk of asthma. *Eur J Hum Genet* 2002; 10:82–5.
105. Whyte M, Hubbard R, Meliconi R, Whidborne M, Eaton V, Bingle C, Timms J, Duff G, Facchini A, Pacilli A, Fabbri M, Hall I, Britton J, Johnson J, Di Giovine F. Increased risk of fibrosing alveolitis associated with interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:755–8.
106. Huang S, Su CH, Chang SC. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1436– 9.

107. Borm PJA, Schins RPF. Genotype and phenotype in susceptibility to coal workers' pneumoconiosis. The use of cytokines in perspective. *Eur Respir J* 2001; 18:127–33.
108. Lassalle P, Gosset P, Arets C, Fournier E, Lafitte JJ, Degreef JM, Wallaert B, Tonnel AB, Voisin C. Abnormal secretion of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha by alveolar macrophages in coal workers' pneumoconiosis: comparison between simple pneumoconiosis and progressive massive fibrosis. *Exp Lung Res* 1990;16:73–80.
109. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumoconiosis and advanced occupational lung disease among surface coal miners— 16 States, 2010–2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61(23):431–4.
110. Deng, Chang Wen et al. 2017. "Association between Genetic Variants of Transforming Growth Factor-B1 and Susceptibility of Pneumoconiosis: A Meta-Analysis." *Chinese Medical Journal* 130(3): 357–64.
111. Berezikov, E., Guryev, V., van de Belt, J., Wienholds, E., Plasterk, R. H. & Cuppen, E. Phylogenetic shadowing and computational identification of human microRNA genes. *Cell* 120, 21–24 (2005).
112. Wang, M., Ye, Y., Qian, H. et al. Las variantes genéticas comunes en los pre-microARN están asociadas con el riesgo de neumoconiosis de los trabajadores del carbón. *J Hum Genet* 55, 13-17 (2010). <https://doi.org/10.1038/jhg.2009.112>