

DOCUMENTOS DE
TRABAJO AREANDINA
ISSN: 2665-4644

Facultad de Ciencias de la Salud y
del Deporte
Seccional Bogotá



SÍNTOMAS RESPIRATORIOS POR INHALACIÓN DE HUMO DE LEÑA Y MATERIAL PARTICULADO: REVISIÓN SISTEMÁTICA

EDY YESENIA DÍAZ GARRIDO
ELSA YAMILE PATIÑO MORA
ANGIE VALERIA MURILLO VALENCIA
YESICA MARTÍNEZ CHICA

SÍNTOMAS RESPIRATORIOS POR INHALACIÓN DE HUMO DE LEÑA Y MATERIAL PARTICULADO: REVISIÓN SISTEMÁTICA

Edy Yesenia Díaz Garrido

Fisioterapeuta y especialista en Rehabilitación Cardiopulmonar.
Docente del Programa Terapia Respiratoria, Facultad Ciencias de
la Salud y del Deporte, Fundación Universitaria del Área Andina,
seccional Bogotá.

Correo electrónico: ftysenia@hotmail.com

Elsa Yamile Patiño Mora

Terapeuta Respiratoria, especialista en Pedagogía para la Docencia
Universitaria y maestrante en Educación y Entornos Virtuales.
Docente del Programa Terapia Respiratoria, Facultad Ciencias de
la Salud y del Deporte, Fundación Universitaria del Área Andina,
seccional Bogotá.

Angie Valeria Murillo Valencia

Estudiante de Terapia Respiratoria, Facultad Ciencias de la Salud,
Fundación Universitaria del Área Andina, seccional Bogotá.

Correo electrónico:
amurillo15@estudiantes.areandina.edu.co

Yesica Martínez Chica

Estudiante de Terapia Respiratoria, Facultad Ciencias de la Salud y
del Deporte, Fundación Universitaria del Área Andina,
seccional Bogotá.

Correo electrónico: yesicamartineztr@gmail.com

Cómo citar este documento:

Díaz Garrido, E. Y., Patiño Mora, E. Y., Murillo Valencia, A. V. y Martínez Chica, Y. (2019). Síntomas respiratorios por inhalación de humo de leña y material particulado: revisión sistemática. *Documentos de Trabajo Areandina* (1). Fundación Universitaria del Área Andina.
<https://doi.org/10.33132/26654644.1502>

Resumen

La inhalación del humo de biomasa está asociado al incremento de infecciones agudas en el tracto respiratorio como también al desarrollo de enfermedades respiratorias crónicas y sintomatología inespecífica. La combustión de este material genera gases y material particulado que constituye un factor de riesgo importante que pone en peligro la salud de las personas. El objetivo que busca el siguiente artículo es identificar la sintomatología respiratoria por la inhalación de los gases y material particulado emitidos por la quema de biomasa que desencadenan enfermedad respiratoria. Para la elaboración de la presente revisión se buscaron artículos publicados que tuvieran relación entre el uso de biomasa como combustible, con el desarrollo de enfermedades respiratorias, desde el 2013 hasta el mes de noviembre de 2018. La búsqueda se realizó en las bases de datos: PubMed, SciELO, Science Direct, Proquest, Google Académico y la revista Archivos de Bronconeumonía. La estrategia de búsqueda implementó los términos: "combustion and biomasa or EPOC", "combustión+biomasa+enfermedad", "síntomas respiratorios and humo", "smoke wood". Se obtuvieron un total de 30 artículos, 5 en inglés y 25 en español; que incluyeron estudios observacionales, descriptivos, transversales, revisiones bibliográficas, casos y controles. En esta revisión, se encontró que el humo emitido de la combustión de biomasa está enteramente relacionado con el desarrollo de sintomatología respiratoria y la aparición de enfermedades del tracto respiratorio por el tipo de gases que se emite.

Palabras clave: biomasa, enfermedad respiratoria, exposición a gases, inhalación de humo, síntoma.

Introducción

Más de la mitad de la población mundial utiliza la biomasa como combustible principal para las actividades cotidianas. El uso de la biomasa es bastante alto a nivel mundial. En las regiones de India, África y China, la biomasa es empleada para su uso doméstico en un 80 %, y en áreas rurales de Latinoamérica disponen de ella entre 30 y 75 % [1].

La combustión de biomasa genera alta contaminación en el aire debido a la producción de gases tóxicos y material particulado...

La biomasa es un combustible sólido, líquido o gaseoso originado de un proceso biológico, ya sea espontáneo o provocado, considerado una fracción biodegradable restante de las actividades agrarias, en los que encontramos leña, estiércol, carbón mineral, etc., que se emplean para cocinar alimentos y calefaccionar las viviendas. Entre los residuos agrícolas encontramos que la madera es uno de los más usados, ya sea como carbón mineral de forma procesada. De igual manera, este combustible es usado como sustituto de la energía, ya que suministra el 30 % de ella, en los países en desarrollo, principalmente por su bajo costo que genera una fácil adquisición [1, 2].

La combustión de biomasa genera alta contaminación en el aire debido a la producción de gases tóxicos y material particulado, esto produce cerca de 4 millones de muertes anuales a nivel mundial, con evidencias mayores en prematuros, mujeres y niños. En las últimas décadas ha habido un aumento en la morbilidad de aquellos que se ven expuestos a este tipo de gases emitidos por la quema de biomasa [2, 3].

En Colombia, el 39 % de la población mayor de los 40 años, que vivían en áreas rurales, usaron combustible de biomasa para todas las actividades diarias en el hogar por más de 10 años antes de trasladarse a la ciudad, conllevando a altas tasas de contaminación intradomiciliaria, por el uso de combustibles sólidos [3].

Numerosas publicaciones exponen que el uso de biomasa supone un factor de riesgo para el desarrollo de las enfermedades respiratorias, tanto agudas como crónicas, en donde se evidencia que las más comunes son la: neumonía, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tuberculosis y cáncer de pulmón. También está ligado con la aparición de cardiopatías isquémicas, enfermedades como apoplejía, cataratas y un factor de riesgo para tener bajo peso al nacer, nacimientos prematu-

ros, muerte perinatal, más otras diversas alteraciones en el embarazo.

El desarrollo de las enfermedades, anteriormente mencionadas, están enteramente relacionadas con la exposición al humo de la biomasa durante cortos y largos periodos de tiempo [1, 3]. El objetivo que busca el siguiente artículo es identificar los gases que, emitidos por la quema de biomasa, generan sintomatología respiratoria por inhalación de material particulado.

Material y método

Para la elaboración de la presente revisión, se realizó la búsqueda de artículos publicados, que tuvieran relación entre el uso de la biomasa como combustible, con el desarrollo de las enfermedades respiratorias (tracto respiratorio superior o inferior), desde el 2013 hasta el mes de noviembre del 2018. La búsqueda se realizó en la base de datos: PubMed, SciELO, Science Direct, Google Scholar, Medigraphic y en la revista de Archivos de Bronconeumonía (figura 1).

El método de búsqueda implemento los siguientes términos incluidos en los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y en Medical Subject Headings (MeSH): "combustibles and biomasa or EPOC", "síntomas+biomasa+enfermedades", "smoke wood". Se incluyeron artículos en inglés y en español para un total de 30 artículos, que varían entre estudios descriptivos, observacionales, transversales, casos y controles.

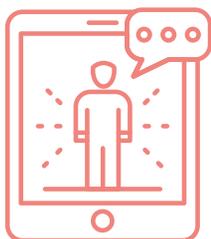


FIGURA 1. TOTAL DE ARTÍCULOS SELECCIONADOS.

Fuente: elaboración propia.

Los criterios de inclusión de los artículos se basaron en:



1. El artículo seleccionado tenía que estar publicado entre el 2013 y el 2018.
2. Tener relación con el humo de biomasa y las enfermedades respiratorias.
3. Presentar relación con el objetivo de investigación.

No se tuvieron en cuenta los artículos que estuvieran duplicados en las bases de datos y las enfermedades respiratorias crónicas ocasionadas por tabaco.

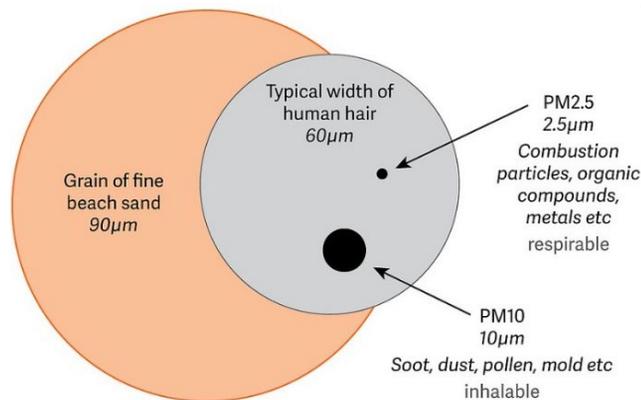
Impacto de la combustión de biomasa en el sistema respiratorio

Durante el proceso de la combustión de la biomasa, se liberan más de 250 gases tóxicos al ambiente que al ser inhalados son muy nocivos para la salud. Esta contaminación se produce por la combustión incompleta de



los hidrocarburos, con un alto contenido de monóxido de carbono (CO), óxido de nitrógeno (NOX), óxido de azufre (SOX), benzopireno y otros contaminantes orgánicos volátiles [4-7]. Se destaca entre ellos el CO, un gas incoloro e inodoro que tiene un efecto asfixiante al unirse a la hemoglobina, aumentando hasta 250 veces su afinidad y disminuye el aporte de oxígeno a los tejidos por la generación de carboxihemoglobina [5]. Además, provoca una sintomatología inespecífica que puede traer efectos adversos como una intoxicación crónica, que en ocasiones conlleva a la muerte [1, 5]. Otro de los contaminantes nocivos para la salud es la emanación de material particulado (MP), que en su mayoría no son visibles al ojo humano. De acuerdo con el tamaño se determina que tan profundo pueden llegar al sistema respiratorio, es decir, no todas las partículas alcanzan la parte más distal de los pulmones [6-14]. El PM (del inglés *Particulate Matter*) se clasifica según su diámetro aerodinámico en PM_{10} , $PM_{2.5}$, $PM_{0.1}$. Las PM_{10} corresponden a partículas gruesas y grandes de origen heterogéneo (hollín, partículas metálicas, polen, cenizas, etc.) cuyo diámetro aerodinámico es 10 μm o menor (figura 2).

FIGURA 2. DIÁMETROS AERODINÁMICOS DEL MATERIAL PARTICULADO (PM).



Fuente: GRID-Arendal.

En contraste, las $PM_{2.5}$ son partículas más pequeñas, y son las que quedan suspendidas en el aire, por lo tanto, se denominan partículas finas con un diámetro aerodinámico de hasta $2.5 \mu m$, ricas en metales de transición, que al ser inhalados producen estrés oxidativo. En último lugar, se tiene las $PM_{0.1}$, que al igual que las $PM_{2.5}$, tienen una gran capacidad de inducir estrés oxidativo, ya que alcanzan las vías respiratorias más distales, es por ello que se les atribuye el nombre de partículas ultrafinas, con un diámetro aerodinámico de $0.1 \mu m$ [7, 8].

Con la búsqueda de los artículos, se evidencia que todos los autores están de acuerdo con que, estar expuesto a el material particulado de la quema de biomasa genera daños irreversibles en las células humanas que conllevan a cambios en el ADN, en especial, las funciones del sistema respiratorio. Las partículas PM_{10} y $PM_{2.5}$, por su diámetro, penetran directamente en los alveolos, como resultado se tiene la aparición de infiltración neurotrófica más la desactivación del surfactante pulmonar. Hay disminución en la producción fagocitaria de macrófagos, con anomalías en la movilidad mucociliar, llevando así, la difícil eliminación de bacterias [1, 8].

Síntomas respiratorios por inhalación de humo de biomasa y material particulado

La inhalación constante de humo de biomasa y el material particulado genera un deterioro progresivo en la salud de las personas, por la alta toxicidad de los gases derivados de la combustión [8, 11], induciendo a síntomas respiratorios, como, por ejemplo: la tos, expectoraciones, asfixia, sibilancias, disnea, acompañados de irritación ocular, complicaciones gastroesofágicas y

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la patología respiratoria más común por la exposición al humo de leña...

cardiovasculares. Generalmente, los síntomas se presentan de forma leve hasta desarrollar una patología que varía según el tiempo de exposición a la quema de biomasa [8, 9, 10, 12].

La presencia de uno o varios de los síntomas anteriormente mencionados de manera constante o repetitiva se ha relacionado con la aparición de enfermedades respiratorias crónicas. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la patología respiratoria más común por la exposición al humo de leña y causa un daño permanente e irreversible en el pulmón con limitación del flujo aéreo.

Según algunos estudios, se ha demostrado que el asma se desencadena o empeora su gravedad después de estar expuestos a causas como las anteriormente descritas, incrementando la tos y las sibilancias tanto en la mañana como en la noche.

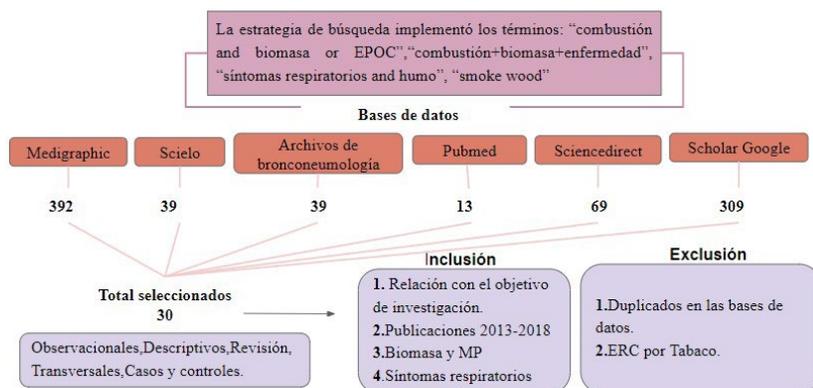
Para las demás enfermedades no hay evidencia sustentable, pero se ha considerado el aumento de la hiperreactividad y el remodelamiento del tejido bronquial con el cáncer de pulmón [13].

Resultados

Se evaluaron 30 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión, provenientes de las bases de datos y una revista electrónica, con un rango de vigencia entre el 2013 y el 2018.

La base de datos que brindó más artículos fue Medigraphic, seguido de Google Scholar, Sciencedirect, SciELO, la revista de Archivos de Bronconeumonía y Pubmed. La figura 3 resume la revisión sistemática realizada y en la tabla 1 se presentan las características de los artículos seleccionados y depositados en la matriz de investigación diseñada por los autores de la revisión.

FIGURA 3. PROCESO DE SELECCIÓN DE ARTÍCULOS PARA ESTA REVISIÓN.



Fuente: propia de los autores.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS ARTÍCULOS SELECCIONADOS, DEPOSITADOS EN LA MATRIZ DE INVESTIGACIÓN.

Año	Nombre del artículo	Tipo de investigación	Resumen anotado	Palabras clave
2016	Efectos del humo de biomasa sobre las funciones pulmonares: un estudio de casos y controles.	Casos y controles.	El objetivo de este estudio fue determinar los efectos adversos del humo de biomasa sobre las funciones pulmonares y definir la relación entre la duración en años y un índice (índice de exposición acumulada) con resultados alterados de la prueba de función pulmonar.	Biomasa, exposición, función pulmonar, duración, intensidad.
2018	Humo de biomasa, inmunidad innata y <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .	Estudio observacional descriptivo.	Existe evidencia epidemiológica consistente que asocia, de manera independiente, la inhalación crónica de humo de biocombustibles con el desarrollo de tuberculosis pulmonar. Los mecanismos fisiopatológicos que subyacen dicha asociación son parcialmente conocidos.	Biocombustible, enfermedad pulmonar, tuberculosis, biomasa.

Fuente: elaboración propia.

Conclusiones

Se identificó que el humo emitido de la combustión de biomasa está enteramente relacionado con sintomatología respiratoria, inespecífica como la tos, expectoración, asfixia, sibilancias y disnea, pudiendo desarrollar enfermedades respiratorias crónicas en las personas expuestas. Además, estos síntomas pueden estar acompañados de irritación ocular, complicaciones gastroesofágicas y cardiovasculares. Los síntomas pueden variar en las personas, es decir, pueden presentar uno o varios de los síntomas ya mencionados.

De los gases emanados durante la combustión de la biomasa, el monóxido de carbono, se identificó como el compuesto que genera más cambios y alteraciones en el sistema respiratorio por la alta afinidad que tiene hacia la hemoglobina, estos cambios varían de acuerdo con el tiempo de exposición al que están sometidas las personas.

La mayoría de los estudios realizados relacionan el uso continuo de leña como la fuente primaria para la cocción de los alimentos, sobre todo, en las zonas rurales; pero no hay estudios específicos del uso de leña, en la zona urbana. La literatura es casi silenciosa sobre el tema.



Referencias

- [1] López M, Mongilardi N, Checkley W. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica por exposición al humo de biomasa. Rev. Perú. Med. Exp. Salud Pública [Internet]. 2014;31(1): 94-99. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v31n1/a14v31n1.pdf>
- [2] Cortés A, Ridley I. Efectos de la combustión a leña en la calidad del aire intradomiciliario: La ciudad de Temuco como caso de estudio. Rev. INVI [Internet]. 2013;28(78):257-271. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/invi/v28n78/art08.pdf>
- [3] Torres-Duque CA, García-Rodríguez MC, González-García M. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica por humo de leña: ¿un fenotipo diferente o una entidad distinta? Arch. Bronconeumol [Internet]. 2016;52(8):425-431. Disponible en: <https://bit.ly/3MLXCiz>
- [4] Sada-Ovalle I, Ocaña-Guzmán R, Torre-Bouscoulet L. Humo de biomasa, inmunidad innata y Mycobacterium tuberculosis. Neumol. Cir. Tórax [Internet]. 2015;74(2):118-126. Disponible en: <https://bit.ly/3mKLLQI>
- [5] Buchelli Ramirez H, Fernández Álvarez R, Rubinos Cuadrado G, Martínez González C, Rodríguez Jerez F, Casan Clara P. Niveles elevados de carboxihemoglobina: fuentes de exposición a monóxido de carbono. Arch Bronconeumol [Internet]. 2014;50(11):465-468. Disponible en : <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2014.03.005>
- [6] San Martin V, Casco M, Celauro N. Partículas finas en el aire de locales gastronómicos con parrilla. An. Fac. Cienc. Méd. [Internet]. 2016;49(2):43-48. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-884947>
- [7] Silva R, Oyarzún M, Olloquequi J. Mecanismos patogénicos en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica causada por exposición al humo de biomasa. Arch Bronconeumol. [Internet]. 2015;51(6):285-292. Disponible en: <https://bit.ly/3NRwkSp>
- [8] Gómez A, Mariella C. Sintomatología en usuarios de cocinas de biomasa o de gas en el Distrito de Ayavirí - Yauyos (3200 msnm) – Lima [trabajo de grado]. Lima: Instituto de Investigaciones de la Altura, Universidad Peruana Cayetano Heredia, 2016. Disponible en: <http://repositorio.upch.edu.pe/handle/upch/466>

- [9] Juntarawijit C, Juntarawijit Y. Cooking smoke and respiratory symptoms of restaurant workers in Thailand. *BMC Pulm. Med.* [Internet]. 2017;17(1):41. Disponible en: <https://doi.org/10.1186%2Fs12890-017-0385-7>
- [10] Ramos Julio AK, Soto Rios, ML. Enfermedades respiratorias relacionadas con el uso de fogones de leña. *Tlamati Sabiduría* [Internet]. 2017;8(2):1-6. Disponible en: <https://bit.ly/3mLI8ek>
- [11] Murphy N, Carazo Fernández L, Diviney M, Fernández Álvarez R, Donnelly J, González Barcala F, Cooley S, Rodríguez Portal JA, Kirkham C, Foran A, Breathnach F, Malone F, Geary M. Contaminación del aire interior y su impacto en la patología respiratoria. *Arch. Bronconeumol.* [Internet]. 2013;49(1):22-27.
- [12] Figueroa Montaña A, Davydova-Belitskaya V, Garibay Chávez G, Parada Gallardo T, Orozco-Medina M. PM10 y O3 como factores de riesgo de mortalidad por enfermedades cardiovasculares y neumonía en la Zona Metropolitana de Guadalajara, Jalisco, México. *Ingeniería* [Internet]. 2016;2081):14-23. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/467/46750927002.pdf>
- [13] Miravittles M, Izquierdo JL, Esquinas C, Pérez M, Calle M, López-Campos JL, et al. The variability of respiratory symptoms and associated factors in COPD. *Respir. Med.* [Internet]. 2017;129:165-172. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28732827>
- [14] Montoya-Rendón ML, Zapata-Saldarriaga PM, Correa-Ochoa MA. Contaminación ambiental por PM10 dentro y fuera del domicilio y capacidad respiratoria en Puerto Nare, Colombia. *Rev. Salud Pública* [Internet]. 2013;15(1):103-115. Disponible en: <https://bit.ly/3OgHBf4>

Bibliografía recomendada

- Lee A, Kinney P, Chillrud S, Jack D. A systematic review of innate immunomodulatory effects of household air pollution secondary to the burning of biomass fuels. *Ann. Glob. Heal.* [Internet]. 2015;81(3):368-374. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214999615012229>
- Concha Valenzuela AG. Inhalación del humo de biomasa y su incidencia en las enfermedades respiratorias comunidad de la parroquia San Juan cantón Pueblo Viejo Los Ríos durante

el primer semestre 2017 [trabajo de grado]. Babahoyo Los Ríos, Ecuador, Universidad Técnica de Babahoyo, 2017. Disponible en:
<http://dspace.utb.edu.ec/handle/49000/2381>

Kunal S, Pilaniya V, Shah A. Antracofibrosis bronquial y enfermedad pulmonar intersticial simultáneas. Arch. Bronconeumol [Internet]. 2017;53(4):218-219. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300289616302095>

Alvis Guzmán N, De la Hoz Restrepo F. Contaminación del aire domiciliario y enfermedades respiratorias (infección respiratoria aguda baja, EPOC, cáncer de pulmón y asma): evidencias de asociación. Rev. Fac. Med. [Internet]. 2008;56(1):54-64. Disponible en:
<http://www.scielo.org.co/pdf/rfmun/v56n1/v56n1a07.pdf>

Balcan B, Akan S, Ugurlu AO, Handemir BO, Ceyhan BB, Ozkaya S. Effects of biomass smoke on pulmonary functions: a case control study. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. [Internet]. 2016;11:1615-1622. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4958354/>

García-Sancho C, Fernández-Plata R, Rivera-de la Garza M, Mora-Pizano MA, Martínez-Briseño D, Franco-Marina F, Pérez-Padilla JR. Humo de leña como factor de riesgo de cáncer pulmonar en población hospitalizada no fumadora. Neumo. Cir. Toraz [internet]. 2012;71(4):325-332. Disponible en:
<http://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2012/nt124c.pdf>

Troncoso K, Smith KR, Tagle M, Galeano A, Torres R, Soares da Silva A. Afecciones respiratorias por el uso de leña y carbón en comunidades de Paraguay. Pediatr (Asunción). [Internet]. 2018;45(1):45-52. Disponible en:
<https://doi.org/10.31698/ped.45012018006>

Fernández R, Rossana L, Arbulú C, Fernando E. Síntomas respiratorios, extrapulmonares y función pulmonar en horneros de pollo a la brasa en Lima Metropolitana. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia, Instituto de Investigaciones de la Altura, 2017. Disponible en:
<http://repositorio.upch.edu.pe/handle/upch/626>

Téllez I, Lozano N, Restrepo-Osorio H, Carvajal R. Alteraciones espirométricas por exposición a material particulado. Rev. Colomb. Salud Ocup. [internet]. 2015;5(2):27-30. Disponible en:
<https://doi.org/10.18041/2322-634X/rcso.2.2015.4900>

- Cabrera AT, Carrasco AH, Cipriano J. Impacto en la salud del uso de biocombustibles en el interior de las viviendas de la comunidad nativa de Lamas, San Martín, Perú: 2013. *Rev. Cient. Fac. Cienc. Biológicas* [internet]. 2015;35(1):6-13. Disponible en: <http://revistas.unitru.edu.pe/index.php/facccbiol/article/view/870/799>
- Alvis-Guzmán N, De la Hoz-Restrepo F, Montes-Farah J, Paternina-Caicedo A. Effect of biomass smoke on chronic obstructive pulmonary disease in rural localities of Colombia. *Rev. Salud Pública* [Internet]. 2013;15(4):638-650. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642013000400009&lng=es
- Golpe R, Sanjuan P, Caño E, Castro O, Pérez, L. Distribución de fenotipos clínicos en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica causada por biomasa y humo de tabaco. *Arch. Bronconeumol* [internet]. 2014;50(8):318-324. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-125958?lang=es>
- Soto-Moreno JA, Ballester-Diez F. Contaminación del aire de interiores en hogares en situación de pobreza extrema en Colombia. *Rev. Salud Pública* [internet]. 2013;15(1):80-89. Disponible en: <https://bit.ly/3xjwaHc>
- Siafakas N, Bizymi N, Mathioudakis A, Corlateanu A. EARLY versus MILD Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Respiratory Med.* [Internet]. 2018;140:127-131. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.06.007>

