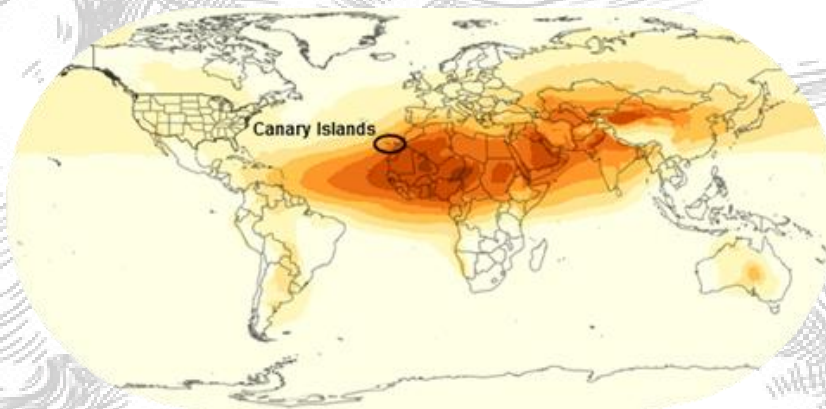


**Tesis Doctoral**

**Exposición del polvo subsahariano  
en el Norte de la Isla de Tenerife  
y su asociación con eventos cardiovasculares**



**Autor**

**Néstor Báez Ferrer**

**Directores**

**Dr. D. Alberto Domínguez Rodríguez**

**Dr. D. Pedro Abreu González**

**Universidad de La Laguna**

**- 2021 -**



# AGRADECIMIENTOS

*En primer lugar, me gustaría dar las gracias a mis directores de Tesis Doctoral, porque además de personal docente para mí, han sido guías en mi camino, personas de apoyo y confianza en la ardua tarea que es la investigación. No obstante, sobre todo, me llevo dos amigos que me han enseñado todo lo que se en el área de la investigación científica y me han impulsado a continuar esta senda en el futuro.*

*Tampoco debo olvidarme del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario de Canarias, donde completé mi periodo de especialización en Cardiología y todo el personal en su conjunto me ha enseñado las claves para desempeñar la cardiología de la mejor manera posible.*

*Dedicado a mi familia, mis padres y mi hermano. Ayuda incondicional y comprensión absoluta desde el inicio de mi periplo en la Facultad de Medicina.*

*Por último, no olvidarme de citar a mi mujer, Patricia Parra. Esa persona siempre presente que me ha escuchado, apoyado y estado a mi lado durante estos años, formando un férreo vínculo sentimental. Tanto es así, que en breve comenzaremos a formar una familia con la hija que nos viene en camino, Mara.*

# INDICE

INTRODUCCIÓN .....	3
Factores de riesgo cardiovascular. ....	4
Composición del material particulado y la contaminación ambiental.....	5
Polvo atmosférico en suspensión de origen no antropogénico y Cinturón de Polvo (Dust Belt). Producción y trayectorias de este mineral. ....	7
Fisiopatología generada por el material particulado en suspensión. ....	10
Impacto del polvo en suspensión contaminante y no antropogénico en la salud.....	14
Canarias como objeto de estudio.....	17
PUBLICACIONES ORIGINALES QUE CONFORMAN LA TESIS DOCTORAL .....	19
PRIMER ARTÍCULO. “Impacto de la exposición a la calima del polvo del Sáhara en los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda atendidos en un servicio de urgencias” ....	20
SEGUNDO ARTÍCULO. “Saharan Dust Events in the Dust Belt -Canary Islands-and the Observed Association with in-Hospital Mortality of Patients with Heart Failure” .....	27
TERCER ARTÍCULO. “Impacto del polvo sahariano en la incidencia de síndrome coronario agudo” .....	40
CUARTO ARTÍCULO. “Impact of Desert Dust Events on the Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis” .....	6549
QUINTO ARTÍCULO. “Impact of Saharan dust exposure on airway inflammation in patients with ischemic heart disease” .....	62
CONCLUSIONES .....	73
BIBLIOGRAFÍA .....	75

# INTRODUCCIÓN

## **Factores de riesgo cardiovascular.**

Las enfermedades cardiovasculares son actualmente la principal causa de mortalidad en el mundo occidental, en España y la Comunidad Autónoma de Canarias<sup>1-3</sup>. Las principales etiologías responsables de estos datos son las de índole cardiológico en las que predominan la insuficiencia cardiaca y la cardiopatía isquémica coronaria. A éstas, le siguen otras entidades como la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad vascular periférica<sup>2,3</sup>. Todo este espectro nosológico se ve influenciado por la presencia de marcadores de riesgo como la edad y sexo, así como la existencia de factores de riesgo cardiovasculares clásicos como son la hipertensión arterial, la dislipemia, la diabetes mellitus y el hábito tabáquico<sup>4,5</sup>. Existen otros factores de riesgo adicionales como la historia familiar prematura de enfermedad cardiovascular por debajo de los 55 años en hombres o de 65 años en mujeres, la presencia de marcadores genéticos hereditarios que, por ejemplo pueden ir ligados a trastornos del metabolismo lipídico, y la epigenética que muestra como una escasa metilación de genes relacionados con la enfermedad cardiovascular puede aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares<sup>4</sup>. Además, perfiles psiquiátricos como depresión, ansiedad y hostilidad, pueden estar relacionados con la enfermedad cardiovascular o al menos propiciarla al modificar estilos y conductas de vida<sup>4,6</sup>.

Desde hace casi un siglo se ha documentado en múltiples ocasiones y diversas regiones geográficas un aumento de la incidencia del síndrome coronario agudo debido a la exposición a temperaturas bajas<sup>7,8</sup>. Descensos de temperatura, de hasta 1°C, pueden tener impacto desencadenando más eventos coronarios y adicionalmente,

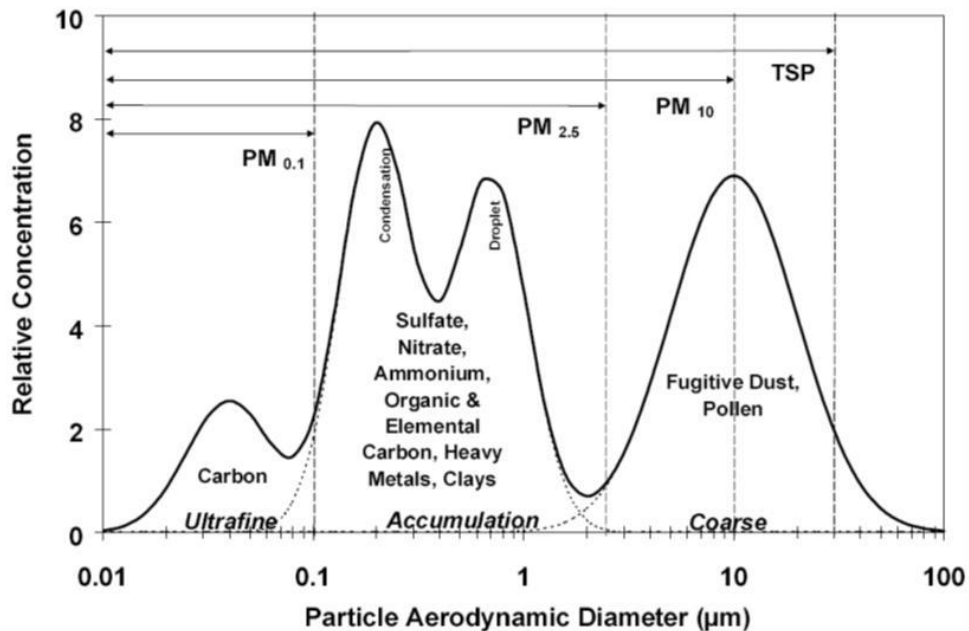
temperaturas extremas frías o cálidas se han asociado a enfermedad coronaria inestable<sup>7</sup>. Sin embargo, a pesar de estos trabajos, la temperatura no se ha establecido como factor de riesgo clásico, sino en todo caso sería un factor de riesgo adicional que en sujetos predispuestos puede contribuir a desencadenar estos eventos<sup>7</sup>.

## **Composición del material particulado y la contaminación ambiental.**

La presencia de contaminación ambiental atmosférica se ha asociado con un aumento de la mortalidad global por todas las causas, destacando las de origen respiratorio y luego las de etiología cardiovascular<sup>9</sup>. Tras un día de exposición a contaminación ambiental, se ha estimado un incremento de la mortalidad global, cardiovascular y respiratoria del 0,44%, 0,36% y 0,47%, respectivamente<sup>9</sup>. Desde hace años esta consideración se ha demostrado de forma fehaciente y en las guías de prevención cardiovascular europeas del año 2016 se recomienda reducir la cantidad de contaminación ambiental humana<sup>4</sup>. De hecho, seguir las recomendaciones sobre el impacto ambiental establecidas por la Organización Mundial de la Salud podría prevenir 51.213 muertes anuales y una reducción por debajo de estos límites determinados podría llegar a evitar 124.729 fallecimientos por año<sup>10</sup>.

La contaminación del aire ambiente está compuesta por emisiones de combustión (automóviles, quema de biomasa, industrias, etc...), por una mezcla de gases (CO, NO<sub>x</sub>, SO<sub>2</sub>, entre otros) y material particulado (mayoritariamente hidrocarburos, orgánicos, hollín, sulfato, nitrato, entre otros compuestos)<sup>11,12</sup>. Este material particulado (PM) se clasifica según sus componentes en función de su diámetro aerodinámico, existiendo cuatro grandes grupos (Figura 1): partículas menores de 10

$\mu\text{m}$  de diámetro ( $\text{PM}_{10}$ ), partículas gruesas con diámetro entre 2,5 y 10  $\mu\text{m}$  ( $\text{PM}_{2,5-10}$ ), partículas finas menores de 2,5  $\mu\text{m}$  de diámetro ( $\text{PM}_{2,5}$ ) y partículas ultrafinas (PUF) con diámetro inferior a 0,1  $\mu\text{m}$ <sup>13</sup>. Los principales componentes del  $\text{PM}_{2,5}$  son  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ , carbono y materia orgánica que pueden variar con una relación  $\text{PM}_{10}/\text{PM}_{2,5}$  desde 44/55 hasta 80/20 en Europa Occidental y Europa Central, respectivamente. Todos los componentes están presentes dentro de las partículas finas y gruesas, sin embargo, dentro del  $\text{PM}_{2,5-10}$  predomina el polvo mineral y las sales de mar<sup>13</sup>. Asimismo, dentro del  $\text{PM}_{10}$  existe más presencia de materia carbónica en Europa Central, más nitratos en Europa occidental y más polvo mineral en el Sur de Europa<sup>13</sup>. De hecho, Pataud et al. en el análisis de 34 ciudades de Europa, encuentran que Las Palmas de Gran Canaria es la única ciudad fuera del continente europeo de este estudio, que presenta una elevada contribución anual de polvo mineral dentro del rango de partículas finas ( $[\text{70-100 } \mu\text{g}/\text{m}^3]$ )<sup>13</sup>.

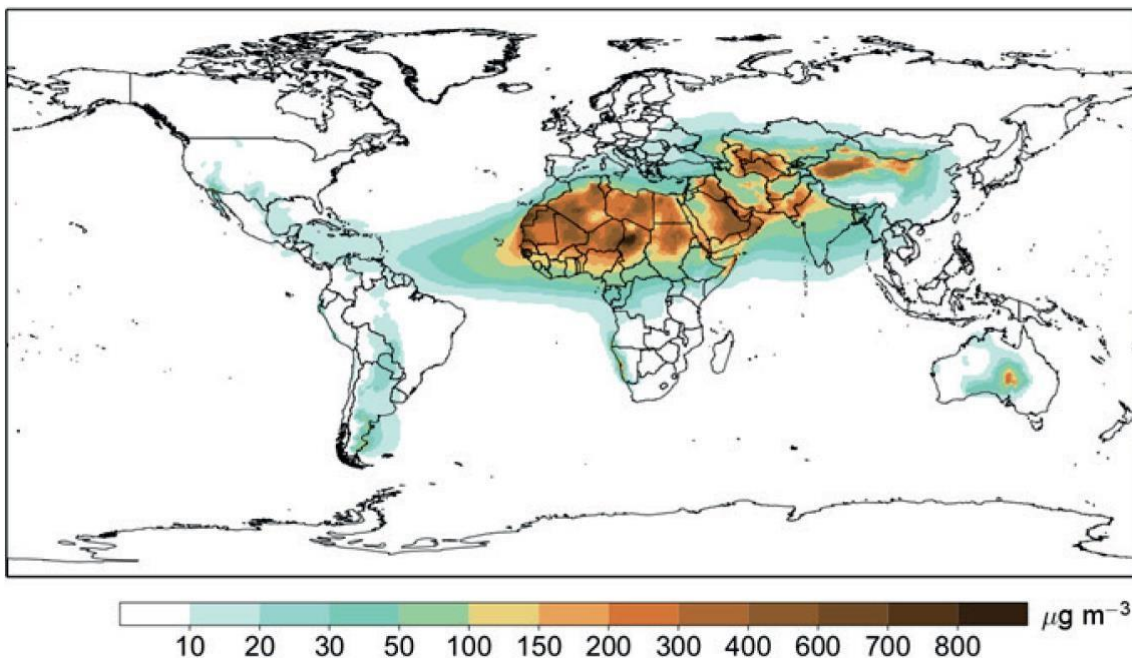


**Figura 1:** Distribución típica del tamaño de las partículas encontradas en la atmósfera. Adaptado de Watson J and Chow J, 2000<sup>14</sup>.



## Polvo atmosférico en suspensión de origen no antropogénico y Cinturón de Polvo (Dust Belt). Producción y trayectorias de este mineral.

De forma paralela a la contaminación ambiental existe el polvo atmosférico en suspensión de origen no antropogénico, lo que en el argot meteorológico se denomina “calima”. Este polvo es material particulado procedente fundamentalmente de los desiertos del planeta y que se desplaza habitualmente por cambios atmosféricos y tormentas de polvo desértico<sup>15</sup>. Dentro de todas las fuentes de producción de este polvo mineral, destaca el denominado Cinturón de Polvo, el cual es una zona geográfica mundial que abarca el Norte de África, Oriente Medio, Asia Sur y Central (Figura 2), siendo esta franja geográfica la responsable de la mayor producción de polvo no antropogénico en la atmósfera del planeta<sup>15</sup>.



**Figura 2.** Cinturón de Polvo, que engloba el Norte de África, Oriente Medio, Asia Sur y Central. Concentración promedio de polvo en la superficie durante 2018 proporcionada por el modelo MERRA-2 de NASA, adaptado de Cuevas, E et al, 2021<sup>16</sup>.

El Norte de África es la región del planeta que más contribuye a la emisión de material particulado no antropogénico a la atmósfera. La principal fuente del polvo en suspensión procede del Desierto del Sáhara, seguida de la península arábiga y Oriente Medio y, en menor escala, existen pequeños focos de polvo desértico en América del Norte y Australia<sup>15,17</sup>. Aunque hay variabilidad temporal y espacial en las emisiones del Cinturón de Polvo, la mayor producción de polvo en suspensión procedente del norte de África y Oriente Medio tiene lugar en verano y la menor en otoño<sup>15</sup>. El principal componente de este material particulado procedente del Cinturón de Polvo, son minerales con partículas de hasta 10  $\mu\text{m}$  de diámetro<sup>15</sup>, siendo los principales componentes del polvo procedente del Sáhara: minerales de arcilla, carbonato magnésico, cuarzo y calcio<sup>12</sup>.

Este polvo mineral procedente del desierto sahariano suele seguir tres rutas: hacia el continente americano, hacia el mar Mediterráneo y el sur del continente europeo y hacia Oriente Medio, incluso llegando a documentarse en el este asiático como Japón<sup>15,17</sup>. El transporte del polvo hacia Centroamérica se puede encontrar en una semana tras la emisión en África y en menor tiempo en Europa, ocurriendo principalmente en verano. Debido a la cercanía geográfica de Canarias y Cabo Verde, el transporte del polvo hacia Centroamérica y el sur de Europa lo realiza pasando por estos archipiélagos<sup>17-19</sup>. De forma opuesta, en invierno debido a la presencia de los vientos alisios, la trayectoria que sigue es más meridional llegando principalmente a Nigeria y el Golfo de Guinea, pudiendo llegar días más tarde tras discurrir por el Atlántico Sur al Amazonas y América del Sur<sup>15,17</sup>.

El oeste de África presenta prácticamente polvo en suspensión durante todo el verano, y respecto a su cercanía con el archipiélago canario, Mauritania y su costa oeste presenta este fenómeno durante prácticamente todo el año<sup>15</sup>. Prospero et al., mediante el análisis global del planeta con el satélite Nimbus 7 y la técnica *Total Ozone Mapping Spectrometer* (TOMS), determinaron una escasa variabilidad anual de estos fenómenos meteorológicos desde el año 1965 hasta finales de la década de los 90, pudiendo sugerir que estos patrones son relativamente estables en el tiempo. Además, de forma novedosa en 2002, este grupo concluyó que las principales fuentes de emisión de polvo en suspensión eran regiones topográficas bajas o cercanas a cadenas montañosas elevadas como ocurre en Oriente Medio, Afganistán o China.

En cuanto a la generación de este material particulado en suspensión, puede existir relación con territorios que contengan extensos depósitos aluviales, los cuales son movilizados por ventiladores aluviales o *wadis* en zonas próximas a regiones montañosas o con depósitos pluviales recientes<sup>15</sup>. De hecho, Prospero et al. sugiere que la producción de este PM<sub>10</sub> parece tener mayor relación con los procesos químicos ambientales y fluviales que con los eólicos; donde las primeras acciones separan el material del suelo y la roca madre que luego al depositarse en llanuras y secarse pueden ser fácilmente movilizadas por el viento. Esto es lo que sucede por ejemplo en la mayor región productora de polvo del planeta, localizada en el centro del norte de África cercano a la cadena montañosa Ahaggar. Este hecho se refrenda sabiendo que el polvo mineral en aire tiene 4 veces mayor tamaño que disuelto en agua porque tiende a formar agregados cuando se encuentra en suspensión<sup>20</sup>.

El polvo saharaiano es regularmente transportado al Atlántico Norte con cifras de  $PM_{10}$  que oscilan de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  hasta  $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$  y de forma ocasional alcanza el mediterráneo y el sur de Europa con cifras de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  <sup>17,21</sup>. De hecho, en el sur de Europa existe más concentración de  $PM_{10}$  en comparación con Europa Central y Europa occidental<sup>13</sup>. En Canarias, gracias a los vientos alisios y motivado por el anticiclón de las Azores, las concentraciones en aire ambiente de  $PM_{10}$  y  $PM_{2,5}$  se reducen hasta 15 y  $8 \mu\text{g}/\text{m}^3$  respectivamente, generando una buena calidad de aire ambiente. Sin embargo, los frecuentes impactos de las tormentas de polvo procedentes de desierto del Sáhara incrementan la concentración de este material particulado por encima de los  $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$  siendo mucho más elevado en comparación con las concentraciones en regiones del Sur de Europa<sup>22,23</sup>.

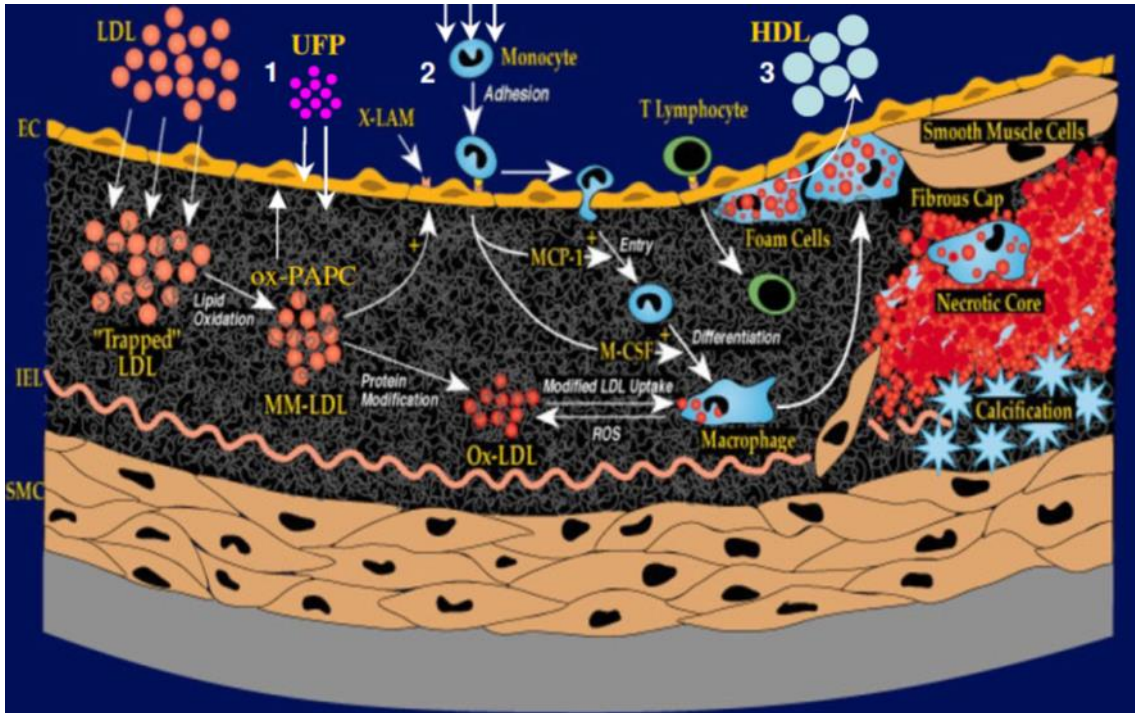
### **Fisiopatología generada por el material particulado en suspensión.**

En la actualidad no se dispone de una clara cascada fisiopatológica que relacione la exposición al polvo mineral y sus efectos sobre la salud cardiovascular. Por tanto, revisando la amplia información disponible sobre la fisiopatología que desencadenan las partículas contaminantes en aire ambiente, podríamos extrapolar los datos a lo que ocurre con el polvo en suspensión no antropogénico y continuar con dicha línea de investigación.

Desde hace más de una década, se ha estudiado el efecto de la contaminación ambiental y su efecto sobre modelos animales experimentales, existiendo asociación causal entre la exposición a partículas en aire ambiente y el desarrollo de aterosclerosis<sup>24</sup>. Este trabajo pionero demostró un aumento de la composición lipídica

extracelular en la aorta, así como severidad de lesiones del árbol arterial coronario. Un trabajo de revisión de otros estudios similares, postula que la presencia de PUF, PM<sub>2,5</sub> y PM<sub>10</sub> presentan incremento de la aterosclerosis<sup>25</sup>.

La fisiopatología por la que las partículas contaminantes en aire ambiente generan problemas de salud se sustenta en una obstrucción crónica del flujo aéreo debido a una exposición prolongada a este material particulado<sup>26</sup>. Este proceso se explica por una hipertrofia de la masa muscular de la pared bronquial además del incremento del tejido fibrótico, generando un remodelado de las paredes de la vía aérea en sujetos no fumadores<sup>26</sup>. Esta respuesta inflamatoria con el tiempo puede generar cambios intersticiales que a largo plazo se vuelven irreversibles<sup>27</sup>. De hecho, en un trabajo con ratas se ha objetivado un desarrollo de inflamación pulmonar y fibrosis posterior, no así en otros órganos a distancia<sup>28</sup>. Cao et al. concluyen que es posible que, a mayor exposición o mayor dosis, se puedan generar estos efectos adversos en base al estrés oxidativo e inflamación sistémica, aunque el mecanismo no se haya aclarado aún<sup>28</sup>. Estos cambios tisulares a nivel pulmonar están estimulados por la respuesta inflamatoria a nivel local, y posteriormente a nivel sistémico, que se desencadena tras la exposición e inhalación de contaminantes en aire ambiente. Esta respuesta se basa en la producción de “Especies Reactivas del Oxígeno” (*Reactive Oxygen Species*), desbalance en el equilibrio redox, activación del sistema inmunológico y finalmente activación de señales proapoptóticas (Figura 3)<sup>25,29,30</sup>.



**Figura 3.** Patogénesis de la aterosclerosis. Se muestra como la acción del material particulado, junto con el LDL oxidativo, pueden potenciar el proceso, perpetuando la activación de vías moleculares proaterogénicas en células endoteliales, estimulando la síntesis de mediadores inflamatorios que promueven la quimiotaxis de monocitos y disminuyendo la capacidad antiinflamatoria del HDL; adaptado de Araujo JA et al, 2009<sup>25</sup>. LDL: colesterol de baja densidad; HDL: colesterol de alta densidad.

Aunque las PUF sean el PM con mayor estrés oxidativo y estímulo proinflamatorio, ya que contienen una elevada cantidad de compuestos con capacidad prooxidante<sup>25,31</sup>, el PM<sub>2,5-10</sub> y PM<sub>10</sub> podrían generar daño tisular a nivel pulmonar y estimular una respuesta inflamatoria sistémica. Una explicación plausible del daño vascular a través del pulmón se puede hipotetizar en los siguientes pasos: a) Depósito de las partículas en el tracto respiratorio; b) Capacidad para generar radicales libres de oxígeno; c) Desarrollo de inflamación pulmonar; d) Desplazamiento de mediadores inflamatorios por el sistema circulatorio, aunque estos dos últimos precisan aún de más estudios<sup>25</sup>.

Aunque algunos trabajos no han encontrado asociación entre marcadores inflamatorios con el  $PM_{2,5}$  y el  $PM_{10}$ <sup>32,33</sup>, existen datos de trabajos que han encontrado asociación significativa entre la exposición a tormentas atmosféricas de polvo y síndrome coronario agudo en una población Beduina al sur de Japón<sup>34,35</sup>. Sin embargo, en ninguno de ellos se evaluó la posible presencia de las PUF, ni tampoco tuvieron en cuenta que la región donde se llevaron a cabo los estudios podrían tener componentes contaminantes significativos<sup>34,35</sup>.

Finalmente, podemos concluir que la asociación entre las tormentas de polvo en suspensión y el síndrome coronario agudo ofrece dudas en cuanto a una posible relación causal. El estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria de las PUF juegan un papel primordial en la aterosclerosis, menos presente en el polvo en suspensión. Nuestro grupo de trabajo ha tenido en cuenta que mediante el análisis de esputo inducido, como prueba relativamente no invasiva, se ha conseguido estimar que el Factor de Crecimiento Transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) y la hidroxiprolina son biomarcadores relacionados fuertemente con la inflamación de la vía aérea<sup>36,37</sup>. Por tanto, el estudio de estos biomarcadores podría ampliar la evidencia científica en cuanto a la fisiopatología que genera el polvo en suspensión y los eventos cardiovasculares.

## **Impacto del polvo en suspensión contaminante y no antropogénico en la salud.**

A nivel clínico en cardiología se han revisado los posibles efectos sobre la salud de la contaminación en profundidad. Muchos estudios han terminado por confirmar que la exposición a la contaminación en aire ambiente, tanto a corto plazo como a largo plazo, genera un aumento de la enfermedad cardiovascular, destacando sobre todo la insuficiencia cardiaca y la enfermedad arterial coronaria<sup>38</sup>. Incluso, la exposición a PM<sub>2,5</sub> puede llegar a desencadenar mayor descenso del segmento ST en pacientes con enfermedad arterial coronaria<sup>39</sup>. Un meta-análisis describe un incremento de la hospitalización y muerte por insuficiencia cardiaca tras la exposición a contaminación atmosférica, principalmente por monóxido de carbono, dióxido de nitrógeno y dióxido de azufre, siendo esta asociación más intensa en el rango de PM<sub>2,5</sub><sup>40</sup>.

En los últimos años, los problemas de salud relacionados con la exposición al material particulado no antropogénico han suscitado un gran interés dentro de la comunidad científica<sup>23,41</sup>. Se ha realizado un análisis en 13 ciudades del Sur de Europa (España, Italia y Grecia) donde se apreció que la concentración de PM<sub>10</sub>>0 µg/m<sup>3</sup> estuvo presente un 15% de los días durante la década de 2001 a 2010<sup>23</sup>. La presencia de PM<sub>10</sub>, más intensa en las ciudades más meridionales y occidentales, conllevó un incremento de la mortalidad total de 0,55% durante el mismo día del aumento de la concentración del polvo y de un 0,65% durante el siguiente día a la exposición<sup>23</sup>. Estos hallazgos fueron similares para mortalidad e ingresos de etiología respiratoria y cardiológica. Asimismo, en España se determinó entre 2004 y 2009 hasta un 30% de días con influencia de polvo desértico procedente del Sáhara, lo cual pudo estar asociado con incremento de la mortalidad global en dicho país<sup>41</sup>.



Es posible que las poblaciones más susceptibles sean los ancianos por su menor capacidad inmunológica, los enfermos con patología crónica cardiopulmonar y los niños por no haber desarrollado adecuadamente aún el sistema inmune<sup>42</sup>.

En el sistema respiratorio no será infrecuente encontrar exacerbaciones asmáticas durante episodios de tormentas de polvo<sup>43,44</sup>. El aumento de éstas se ha documentado en múltiples estudios de diversas regiones del planeta. Por otro lado, la afectación del polvo puede tener lugar a nivel de orofaringe y vías respiratorias superiores, generando episodios de rinitis alérgica, traqueítis o faringitis, por ejemplo. En Asia se ha registrado un aumento de los ingresos por neumonía durante periodos de tormentas de polvo desértico<sup>45</sup>. Esto puede ser debido al desplazamiento de microorganismos que viajan asociados en la nube de polvo atmosférico. Finalmente, se ha descrito aumento de cánceres pulmonares en la región del “Dust Belt” en 2013, concretamente en Mauritania y Mali, hecho que podría estar relacionado con la exposición a ese polvo desértico<sup>46</sup>.

La otra gran parte de problemas de salud se deben a afecciones en el aparato cardiovascular. Aunque su fisiopatología está aún en proceso de estudio, se postula que la lesión de estas micropartículas y la generación de una respuesta inflamatoria, así como la síntesis de citoquinas proinflamatorias, podrían jugar un papel esencial. Se ha registrado un aumento de la mortalidad cardiovascular durante los episodios de tormentas de polvo, tanto en regiones inmersas en el “Dust Belt” como en regiones fuera del mismo<sup>42</sup>. Aunque hasta la fecha existen resultados dispares en cuanto a insuficiencia cardíaca y síndrome coronario agudo, algunos trabajos postulan que puede haber aumento de la incidencia de ambos durante los periodos de exposición al polvo

desértico en alta concentración<sup>47</sup>. Además, algún estudio en Asia encontró asociación estadística sobre el aumento de la incidencia de ictus y las tormentas de polvo desértico. Por último, las tormentas de polvo también se han asociado a hipertensión arterial en varones<sup>42</sup>.

En 2008 se recogen que algunos estudios encontraron una actividad inflamatoria de las partículas gruesas similar a las partículas finas<sup>48</sup>. Sandstrom et al. recogen que algunos de éstos encontraron efectos negativos en cuanto a mortalidad global a corto plazo tras la exposición a PM<sub>2,5-10</sub>, aunque esta asociación no se vio reforzada en una revisión sistemática posterior en el año 2005<sup>48</sup>. Casi 10 años más tarde, se llevó a cabo una revisión narrativa en la que se encontraron hasta 19 trabajos de polvo desértico y enfermedad cardiovascular. Sin embargo, no realizaron ninguna inferencia estadística sobre los resultados obtenidos en los diferentes estudios<sup>49</sup>. Finalmente, Zhang et al. concluyen que existen diversos eventos cardiovasculares asociados a la exposición del polvo desértico, aunque las diversas regiones geográficas, las fuentes desérticas de polvo, las trayectorias de este material en suspensión y la influencia de las emisiones antropogénicas obligan a realizar más estudios que ayuden a centrar los impactos que tienen sobre la salud las partículas gruesas<sup>49</sup>. Por tanto, con los datos publicados hasta la fecha, precisamos de mayor evidencia científica que estudie la asociación de eventos cardiovasculares con la exposición al material particulado no antropogénico.

## **Canarias como objeto de estudio.**

La región que cuenta con más evidencia científica en cuanto a polvo desértico y sus efectos sobre la salud es Asia, a través de China, Corea del Sur y Taiwán. Estas regiones cuentan con material particulado procedente de la tercera fuente del mundo que más cantidad anual vierte a la atmósfera como es el Desierto del Gobbi<sup>12</sup>. De Longueville et al. exponen que existe un desequilibrio entre territorios geográficos con alta concentración de polvo atmosférico y evidencia científica, como ocurre en el noroeste de África y Oriente Medio, al contrario de lo que sucede en Asia y Europa.

No se dispone de estudios sobre eventos cardiovasculares ni en el Norte de África ni tampoco en una de las regiones más próximas a esta fuente mineral como son las Islas Canarias. Aunque se ha demostrado impacto sobre la salud en territorios lejos de la fuente de polvo mineral, las zonas geográficas más próximas a las fuentes de polvo mineral tienen efectos más importantes<sup>12</sup>. Por ello, nuestro grupo de trabajo se ha planteado el estudio de los eventos cardiovasculares en las Islas Canarias relacionados con la exposición al polvo procedente la principal fuente de polvo del planeta, el Norte de África.

A pesar de ser necesario el estudio del impacto sobre la salud por el mineral en suspensión en la población del noroeste de África, nuestro grupo ha propuesto el primer estudio de la posible asociación entre eventos cardiovasculares y la llegada de polvo desértico sahariano al archipiélago canario. Como hemos descrito, la mayor parte de estudios sobre el polvo sahariano se han realizado en el sur de Europa donde el impacto de este mineral es menor que en Canarias.

Por tanto, este archipiélago posee una situación geográfica privilegiada para estudiar el impacto que puede tener el polvo mineral sobre eventos cardiovasculares, al tratarse de una región muy próxima a la constante fuente del Desierto del Sáhara y de Mauritania. Para ello nuestro grupo de trabajo se planteó como objetivos analizar el impacto que tiene el mineral en suspensión procedente del Sáhara sobre ingresos y mortalidad por insuficiencia cardíaca y síndrome coronario agudo. Además de esto, decidimos ampliar nuestro trabajo buscando la fisiopatología subyacente a estos procesos analizando el esputo de pacientes con enfermedad coronaria expuestos a estos eventos meteorológicos. Asimismo, para estudiar en profundidad estos eventos clínicos en asociación con los meteorológicos, debemos tener en cuenta que para obtener una potencia estadística del 52%, precisamos una media de 22 eventos clínicos diarios durante al menos 4 años en las Islas Canarias y no disponemos de dicha incidencia <sup>50</sup>. Así que finalmente, se llevó a cabo un metaanálisis de todos los trabajos publicados hasta la fecha que evaluaran la exposición al polvo mineral en suspensión no antropogénico y su asociación con mortalidad cardiovascular, insuficiencia cardíaca y síndrome coronario agudo.

Las autoridades legislativas están regulando las emisiones de combustión para mejorar la calidad del aire ambiente, pudiendo ser una oportunidad para el polvo en suspensión procedente del desierto ser el principal material particulado en grandes zonas del planeta <sup>51</sup>. Por esto último, estamos en un buen momento para profundizar los estudios en este campo.

**PUBLICACIONES ORIGINALES QUE  
CONFORMAN LA TESIS DOCTORAL**

## **PRIMER ARTÍCULO**

**“Impacto de la exposición a la calima del polvo del Sáhara en los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda atendidos en un servicio de urgencias”**

## ORIGINAL

## Impacto de la exposición a la calima del polvo del Sáhara en los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda atendidos en un servicio de urgencias

Alberto Domínguez-Rodríguez<sup>1,2</sup>, Néstor Baez-Ferrer<sup>1</sup>, Sergio Rodríguez<sup>3,4</sup>, Pedro Abreu-González<sup>5</sup>, Magali González-Colaço Harmand<sup>6</sup>, Veena Amarnani-Amarnani<sup>1</sup>, Emilio Cuevas<sup>3</sup>, Luciano Consuegra-Sánchez<sup>7</sup>, Silvia Alonso-Pérez<sup>8</sup>, Pablo Avanzas<sup>9-11</sup>, Guillermo Burillo-Putze<sup>2,12</sup>

**Objetivo.** Evaluar si la exposición a episodios de polvo sahariano predice los ingresos hospitalarios de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda (ICA) atendidos en un servicio de urgencias hospitalario (SUH).

**Método.** Estudio unicéntrico, de cohorte retrospectiva, de pacientes con ICA atendidos en un SUH. La población de estudio se dividió en 2 grupos: pacientes ingresados por ICA y pacientes con ICA dados de alta directa a domicilio desde el SUH. Se analizaron las concentraciones medias de material particulado (PM<sub>x</sub>) (respirables, diámetro aerodinámico, da < 10 µm), PM<sub>2,5</sub> (finas, da < 2,5 µm) y PM<sub>2,5-10</sub> (gruesas, da 2,5-10 µm) desde el día de la llegada al SUH hasta 5 días previos. Se definió exposición intensa al polvo sahariano cuando las concentraciones medias diarias de PM<sub>10</sub> estaban entre 50 y 200 µg/m<sup>3</sup>. La relación para estimar el riesgo de ingresar por ICA en función de la exposición de PM<sub>x</sub> durante los 5 días previos a su llegada a urgencias se analizó mediante análisis multivariable.

**Resultados.** Se incluyeron 1.097 pacientes con ICA, ingresaron 318 pacientes (29%), 779 (71%) se dieron de alta. Los pacientes ingresados por ICA tenían mayor edad, elevada comorbilidad y mayor proporción de pacientes expuestos a episodios intensos de polvo sahariano (p < 0,0001). En el análisis multivariable la exposición a episodios de polvo sahariano intensos se relacionó con el ingreso hospitalario en los pacientes con ICA (OR = 2,36; IC 95% 1,21-4,58; p = 0,01).

**Conclusiones.** En ausencia de estudios prospectivos, los resultados obtenidos de la serie analizada sugieren que la presencia de concentraciones elevadas de polvo sahariano (PM<sub>10</sub>: 50-200 µg/m<sup>3</sup>) puede constituir un factor precipitante de ingreso por ICA.

**Palabras clave:** Servicio de Urgencias. Polvo sahariano. Insuficiencia cardiaca aguda. Factor precipitante.

### Impact of exposure of emergency patients with acute heart failure to atmospheric Saharan desert dust

**Objective.** To explore whether episodes of exposure to atmospheric Saharan dust is a risk factor for hospitalization in patients with acute heart failure (AHF) attended in a hospital emergency department (ED).

**Methods.** Single-center retrospective study of patients with AHF. The cohort was analyzed in 2 groups: ED patients hospitalized with AHF and patients discharged home from the ED. Air pollution on the 5 days leading to ED admission for AHF was recorded as the average concentration of breathable particulate matter with an aerodynamic diameter of no more than 10 µm (PM<sub>10</sub>) in the following ranges: fine PM (diameter less than 2.5 µm) or coarse PM (diameters between 2.5 and 10 µm). High Saharan dust pollution exposure was defined by mean daily PM<sub>10</sub> concentrations between 50 and 200 µg/m<sup>3</sup>. Multivariable analysis was used to estimate risk for AHF in relation to PM<sub>10</sub> exposure in the 5 days before the ED visit.

**Results.** A total of 1097 patients with AHF were treated in the ED; 318 of them (29%) were hospitalized and 779 (71%) were discharged home. Hospitalized patients were older, had more concomitant illnesses, and more episodes of exposure to Saharan dust (P < .0001). Multivariable analysis confirmed the association between Saharan dust exposure and hospital admission in these patients (odds ratio, 2.36; 95% CI, 1.21-4.58; P = .01).

**Conclusions.** In the absence of prospective studies, the results of this series suggest that exposure to high levels of Saharan dust (PM<sub>10</sub> concentrations between 50 and 200 µg/m<sup>3</sup>) may be a precipitating factor for hospitalization in AHF episodes.

**Keywords:** Emergency health services. Saharan dust. Acute heart failure. Precipitating factors.

### Introducción

La insuficiencia cardiaca aguda (ICA) es un motivo frecuente de consulta en los servicios de urgencias hos-

pitalarios (SUH) y su prevalencia aumenta conforme avanza la edad<sup>1,2</sup>. La mortalidad intrahospitalaria varía entre el 3,8 y el 17,8%<sup>3</sup>. Además, al menos uno de cada cinco pacientes que acude por ICA a un SUH vol-

#### Filiación de los autores:

<sup>1</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España.

<sup>2</sup>Facultad de Ciencias de La Salud, Universidad Europea de Canarias, Tenerife, España.

<sup>3</sup>Centro de Investigación Atmosférica de Izaña, AEMET, Tenerife, España.

<sup>4</sup>Estación Experimental de Zonas Áridas, CSIC, Almería, España.

<sup>5</sup>Departamento de Ciencias Médicas Básicas (Unidad de Fisiología), Universidad de La Laguna, Tenerife, España.

<sup>6</sup>UCICEC, Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, Tenerife, España.

<sup>7</sup>Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena, Murcia, España.

<sup>8</sup>Escuela de Arquitectura, Universidad Europea de Canarias, Tenerife, España.

<sup>9</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Servicio de Cardiología, Oviedo, España.

<sup>10</sup>Departamento de Medicina, Universidad de Oviedo, Oviedo, España.

<sup>11</sup>Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo, España.

<sup>12</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España.

#### Autor para correspondencia:

Alberto Domínguez-Rodríguez  
Servicio de Cardiología  
Hospital Universitario de Canarias  
C/ Ofra, s/n. La Cuesta E  
38320 Tenerife, España

Correo electrónico:  
adrvdg@hotmail.com

#### Información del artículo:

Recibido: 10-8-2018  
Aceptado: 20-10-2018  
Online: 8-4-2019

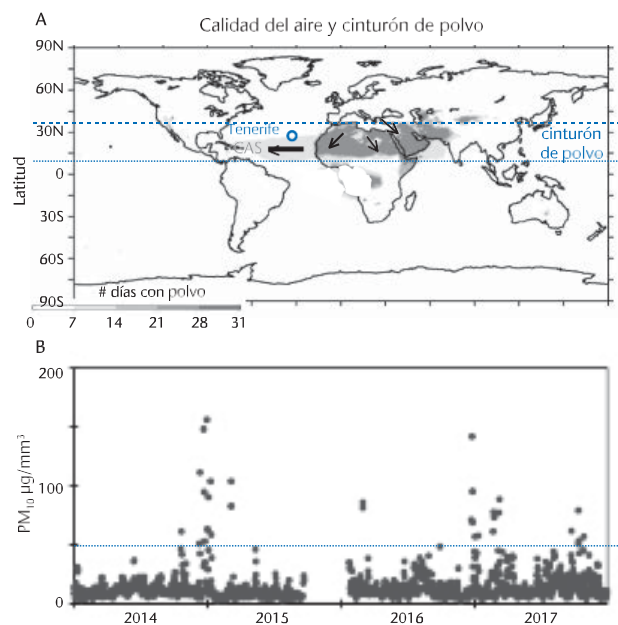
Editor responsable:  
Aitor Alquézar.

verá a consultar en urgencias en los siguientes 30 días<sup>3</sup>. En el SUH debe realizarse el diagnóstico, determinarse el tipo de insuficiencia cardiaca, e iniciarse el tratamiento del paciente. Además, la correcta identificación de los factores precipitantes del episodio permite optimizar las medidas correctoras<sup>4</sup>.

Existen factores precipitantes no estandarizados de ICA como el estrés emocional y físico, el embarazo, la prescripción inadecuada de fármacos y la contaminación ambiental<sup>4</sup>. Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado que existe una clara asociación entre la exposición a contaminantes del aire ambiente y efectos nocivos en la salud, que dan lugar a un aumento considerable en la morbimortalidad<sup>5,6</sup>. Muchos de estos estudios han sido realizados en áreas urbanas de Europa, Norteamérica y Asia, donde la población está expuesta a múltiples contaminantes gaseosos (óxidos de nitrógeno, ozono, dióxido de azufre, entre otros) y particulados (hidrocarburos, hollín, diversos tipos de sulfatos y nitratos, etc.) ligados, mayoritariamente, a emisiones de combustión (automóviles diesel y gasolina, generación eléctrica, industria, etc.). Se considera al material particulado ( $PM_x$ ) como una de las causas principales de los efectos cardiovasculares<sup>7-10</sup>.

Durante los últimos años, la comunidad científica se ha interesado en los posibles efectos sobre la salud relacionados con la exposición a  $PM_x$  de polvo desértico<sup>11</sup>, fenómeno también conocido como calima en el argot meteorológico. La calima de polvo desértico es un fenómeno habitual en el subtropical del hemisferio norte (10°N a ~35°N), en el denominado Cinturón de Polvo (Figura 1A), que se extiende sobre el Norte de África, Oriente Medio y parte de Asia<sup>12</sup>. Las calimas se originan cuando vientos intensos soplan sobre los depósitos de polvo acumulados en bajas topográficas y en los lechos de antiguos lagos y ríos, donde existen grandes cantidades de arcillas y otros minerales ligados a antiguos depósitos fluviales<sup>11</sup>. Las observaciones desde satélite muestran que el polvo desértico emitido en estas fuentes es transportado a lo largo de miles de kilómetros<sup>13</sup>. Como ejemplo cabe citar a la Capa de Aire Sahariano (Figura 1A), una corriente de aire que transporta el polvo desde el Norte de África hacia el Atlántico, pasando sobre Canarias y Cabo Verde, hasta llegar al Caribe y América<sup>11</sup>. Con el fin de reducir los numerosos impactos socioeconómicos de este polvo desértico en suspensión (especialmente en el Norte de África, Oriente Medio y parte de Asia), la Organización Meteorológica Mundial, coordina el sistema SDS-WAS (Sand and Dust Storm Warning Advisory and Assessment System; [https://www.wmo.int/pages/prog/arep/wrrp/new/Sand\\_and\\_Dust\\_Storm.html](https://www.wmo.int/pages/prog/arep/wrrp/new/Sand_and_Dust_Storm.html)).

Estudios epidemiológicos previos han observado aumentos en la morbilidad y mortalidad durante episodios de polvo desértico en el Sur de Europa<sup>11</sup> y en Asia<sup>14</sup>. En la actualidad, no existe evidencia científica del efecto de la exposición de la calima de polvo desértico en los pacientes con ICA. Por ello, el objetivo del presente estudio fue evaluar si la exposición a episodios de polvo sahariano predice los ingresos hospitalarios de los pacientes con ICA atendidos en un SUH.



**Figura 1.** A) Ilustración del Cinturón de Polvo y su impacto en la calidad del aire. B) Valores medios diarios de  $PM_{10}$  en Tenerife entre 1 de enero de 2014 a 31 de diciembre de 2017.

## Método

Este estudio se llevó a cabo en el Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC), que realiza la asistencia médica de la zona norte de Tenerife, con una población de referencia de 343.025 habitantes. Analizamos de manera retrospectiva desde el 1 de enero de 2014 a 31 de diciembre de 2017 los pacientes que acudieron al SUH por ICA. Los criterios diagnósticos de ICA fueron la presencia de síntomas (disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna), signos agudos de ICA (tercer ruido, crepitantes pulmonares, presión venosa yugular superior a 4 cm, taquicardia sinusal en reposo, edemas, hepatomegalia, reflujo hepato-yugular), datos radiológicos de congestión pulmonar y la presencia de concentraciones elevadas de NT-proBNP<sup>15</sup>.

En el presente estudio se incluyeron pacientes con ICA con un tiempo de estancia en el SUH superior a 36 horas. Se consideraron criterios de exclusión: a) presencia de un síndrome coronario agudo a su llegada a urgencias y que concomitantemente desarrolló una ICA, b) presencia de ICA que se traslada a otro centro, y c) presencia de ICA con alta directa a domicilio desde urgencias en un tiempo  $\leq$  a 36 horas. Posteriormente, para el análisis del presente estudio la población se dividió en 2 grupos. Un grupo fueron los pacientes ingresados por ICA en el CHUC (servicios de medicina interna, cardiología o unidad de cuidados intensivos); el otro grupo fueron pacientes con ICA dados de alta directa a domicilio desde urgencias.

Los datos basales de los pacientes incluyeron: datos demográficos (edad y sexo), de comorbilidad [an-



tecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, tabaquismo, insuficiencia renal crónica (filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma bronquial], episodios previos de ICA y el tratamiento previo a la consulta en el SUH (diuréticos, bloqueantes beta, inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina II). En los datos del episodio agudo a su llegada a urgencias, se analizaron: datos analíticos (hemoglobina, péptido natriurético -NTproBNP- y sodio) y factores precipitantes de la ICA.

Se utilizaron datos de la red de calidad del aire de Canarias: concentración de partículas PM<sub>10</sub>, PM<sub>2,5</sub> y PM<sub>2,5-10</sub> (conjunto al que nos referiremos como PM<sub>x</sub>: PM con diámetro aerodinámico < 10 µm, < 2,5 µm y entre 2,5 y 10 µm, expresado en µg/m<sup>3</sup>, respectivamente) y variables meteorológicas (temperatura y humedad relativa) medidas mediante los métodos de referencia que establece la legislación vigente en materia de calidad del aire.

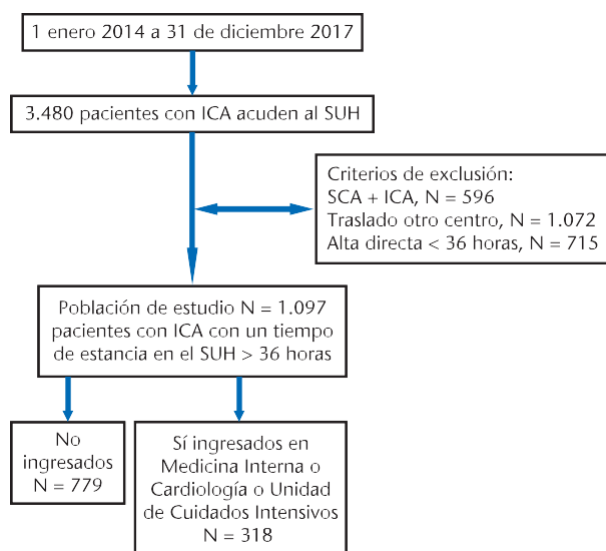
Las partículas PM<sub>10</sub> y PM<sub>2,5</sub> se midieron en las estaciones de la red gubernamental de calidad del aire, mediante los métodos de referencia que establece la legislación vigente en la Unión Europea (instrumentación automática y datos convertidos a equivalentes gravimétricos). De entre las numerosas estaciones de vigilancia de la calidad del aire existentes en Tenerife, se seleccionaron dos estaciones representativas de las zonas de las que proceden los pacientes que visitan el SUH del CHUC. Para ello se tuvo en cuenta la abrupta orografía de la isla y la variabilidad de la altura a la que entra el polvo sahariano en las distintas estaciones del año<sup>13,16</sup>. En ambas estaciones (Tristán y Balsa Zamora), las concentraciones de PM<sub>10</sub> mostraron una alta correlación (r = 0,74), por lo que se trabajó con los valores medios de ambas estaciones.

Asimismo, se hizo una estimación del PM<sub>x</sub> inhalado (PM<sub>x</sub>-in, expresado en µg) durante los 5 días previos al ingreso por una persona que respira al ritmo de 5 litros/minuto (respiración media de una persona de 70 Kg, resultante en un volumen horario V(h) = 0,3 m<sup>3</sup>):

$$PM_x\text{-in} = \sum_{(h=1)}^{120} PM_x(h) \cdot V(h)$$

donde se suman el producto de las concentraciones horarias de PM<sub>x</sub> (h) y el volumen inspirado durante 1 hora (V(h) = 0,3 m<sup>3</sup>) al ritmo de 5 l/min durante las 120 h previas (5 días) al ingreso.

Los episodios en los que las concentraciones medias diarias de PM<sub>10</sub> superaron los 50 µg/m<sup>3</sup> (umbral guía de protección sobre la salud de la Organización Mundial de la Salud -OMS-)<sup>17</sup> a causa de la presencia de calima de polvo sahariano fueron identificados mediante las observaciones satélite (MODIS, <http://giovanni.gsfc.nasa.gov/>) y los modelos del sistema SDSWAS coordinados por la Agencia Estatal de Meteorología y el Barcelona Super Computing Centre para la Organización Mundial de Meteorología (<https://sds-was.aemet.es/>).



**Figura 2.** Diagrama de flujo de la población de estudio. ICA: insuficiencia cardiaca aguda; SUH: servicio de urgencias hospitalario; SCA: síndrome coronario agudo.

El estudio se realizó siguiendo la Declaración de Helsinki sobre los principios éticos para las investigaciones médicas con seres humanos. Asimismo, fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de nuestro centro.

Se realizó un estudio de casos (pacientes ingresados por ICA) y controles (pacientes con ICA dados de alta directa a domicilio desde urgencias) (Figura 2) en el que se analizó la exposición a la concentración de PM<sub>x</sub> promedio los 5 días previos a ser atendido en el SUH. Las variables continuas se presentan como media (desviación estándar) de los datos con distribución normal o mediana y los percentiles 25 (Q1) y 75 (Q3) para los datos de distribución no normal. Las variables discretas se expresaron mediante frecuencias y porcentajes. Para comparar variables cuantitativas, se utilizó el test de la U de Mann-Whitney y de la t de Student, y para determinar la asociación entre variables cualitativas, el test de la ji cuadrado o el test exacto de Fisher.

La variable “presencia de calima sahariana con PM<sub>10</sub> > 50 µg/m<sup>3</sup>” (umbral guía recomendado por la OMS)<sup>17</sup> se categorizó como variable dicotómica. Durante el periodo de estudio, las concentraciones medias diarias de PM<sub>10</sub> variaron entre 2 y 156 µg/m<sup>3</sup>. El valor PM<sub>10</sub> = 50 µg/m<sup>3</sup> se correspondió al percentil 98,86.

Se llevó a cabo un análisis de regresión logística multivariable para determinar las variables asociadas a ingreso hospitalario por ICA. Se incluyeron en el modelo todas las variables que obtuvieron un valor de p < 0,05 en el análisis univariado. Los resultados se expresan con la *odds ratio* y el intervalo de confianza del 95%. En todos los casos se consideró significativo un valor p < 0,05. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS, versión 20 (SPSS Inc., Armonk, Nueva York, EE.UU.).

**Tabla 1.** Clasificación de los pacientes con la insuficiencia cardiaca aguda atendidos en el servicio de urgencias hospitalario en función del ingreso: datos clínicos

	Total (N = 1.097) n (%)	No ingresado (n = 779) n (%)	Sí ingresado (n = 318) n (%)	p
<b>Datos epidemiológicos</b>				
Edad, años [media (DE)]	64 (12)	62 (12)	68 (11)	< 0,001
Sexo varón	418 (38,1)	292 (37,5)	126 (39,6)	0,50
<b>Antecedentes personales</b>				
Hipertensión arterial	697 (63,5)	459 (59)	238 (74,8)	< 0,001
Diabetes mellitus	395 (36)	241 (31)	154 (48,4)	< 0,001
Dislipemia	616 (56,2)	434 (55,8)	182 (57,2)	0,66
Tabaquismo	645 (58,8)	463 (59,5)	182 (57,2)	0,48
Insuficiencia cardiaca previa	667 (60,8)	487 (62,5)	180 (56,8)	0,07
Enfermedad renal crónica*	97 (8,8)	64 (8,2)	33 (10,4)	0,25
Asma	33 (3)	23 (3)	10 (3,1)	0,86
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	243 (22,2)	181 (23,2)	62 (19,5)	0,17
<b>Tratamiento previo a urgencias</b>				
Betabloqueantes	654 (59,6)	467 (60)	187 (58,8)	0,70
IECA-ARAI	464 (42,3)	341 (43,8)	123 (38,8)	0,12
Diuréticos	1.008 (91,9)	712 (91,4)	296 (93,1)	0,35
<b>Datos de laboratorio del episodio agudo</b>				
NT-proBNP (pg/ml)**	2.338 (1.477;3.582)	2.273 (1.460;3.507)	2.390 (1.530;3.783)	0,10
Hemoglobina (gr/dl) *** [media (DE)]	14,2 (1,5)	14,2 (1,5)	14,3 (1,6)	0,41
Sodio (mEq/l) [media (DE)]	138,3 (3,1)	138,3 (3,1)	138,4 (3)	0,61
<b>Factor precipitante de la insuficiencia cardiaca aguda</b>				
Incumplimiento terapéutico	73 (6,7)	51 (6,5)	22 (7)	< 0,001
Fibrilación auricular rápida	471 (42,9)	375 (48,1)	96 (30,1)	
Infecciones	290 (26,4)	211 (27,2)	79 (24,9)	
Factor precipitante desconocido	263 (24)	142 (18,2)	121 (38)	

DE: desviación estándar; IECA-ARAI: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina-antagonista de los receptores de la angiotensina II; NT-proBNP: péptido natriurético cerebral N-terminal.

\*Enfermedad renal crónica definida con un filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

\*\*Variable continua con distribución no normal se expresa como mediana (RIC Q1;Q3).

\*\*\*Variable continua con distribución normal se expresa como media (DE).

## Resultados

Un total de 3.480 pacientes fueron atendidos por ICA, se excluyeron 2.383 pacientes por presentar algún criterio de exclusión. Por lo tanto, el total de pacientes analizados en el presente estudio incluyó 1.097 pacientes de los cuales 779 (71%) fueron dados de alta a domicilio y 318 (29%) requirieron ingreso hospitalario (Figura 2). La edad media fue de 64 años y 679 (62%) eran mujeres. Un 39,2% de los casos era un primer episodio de ICA (*de novo*). En las características clínicas de los pacientes en función del ingreso hospitalario, se observaron diferencias significativas en ambos grupos de población, con mayor edad y superior proporción de hipertensos y diabéticos en pacientes ingresados por ICA. Sin embargo, existía mayor proporción de factores precipitantes en pacientes no ingresados por ICA. El resto de características clínicas basales se detallan en la Tabla 1.

Se registraron un total de 31 días con valores medios de PM<sub>10</sub> superiores a 50 µg/m<sup>3</sup>. Los episodios de polvo sahariano suelen tener una duración de entre 2 y 5 días, durante los cuales los valores medios diarios de PM<sub>10</sub> puede variar desde su nivel de fondo en Tenerife (mediana = 11 µg/m<sup>3</sup>) hasta por encima de 100 µg/m<sup>3</sup> (Figura 1B). En la Tabla 2 se representan las concentraciones de partículas PM<sub>x</sub>, temperatura y humedad relativa en fun-

ción del ingreso de los pacientes con ICA atendidos en urgencias. Se observaron diferencias significativas en ambos grupos de población, con mayor proporción de pacientes expuestos a la calima sahariana PM<sub>10</sub> ≥ 50 µg/m<sup>3</sup> en pacientes ingresados por ICA. Asimismo los pacientes ingresados por ICA presentan concentraciones mayores de PM<sub>10</sub> inhalado, PM<sub>2,5</sub> inhalado y mayor temperatura ambiental frente a los pacientes con ICA no ingresados. El análisis multivariable muestra que la exposición a la calima sahariana con una cifra de PM<sub>10</sub> ≥ 50 µg/m<sup>3</sup> constituye un factor precipitante de ingreso por ICA (OR = 2,36; IC95% 1,21-4,58; p = 0,01) (Tabla 3).

## Discusión

Según nuestro conocimiento, este es el primer estudio realizado en España en el que se analiza el impacto de la exposición a la calima sahariana y el ingreso por ICA.

Se trata de una cohorte retrospectiva de pacientes con ICA atendida en un SUH. Las características basales de nuestra cohorte son globalmente similares a las del registro *Epidemiology of Acute Heart Failure in Emergency Department* (EAHFE)<sup>3</sup>, si bien existen algunas diferencias. La edad de los pacientes incluidos es inferior a los pacientes del registro EAHFE (64 años *versus* 79 años)<sup>3</sup>. Probablemente, esto se deba al diseño de nuestro estu-

**Tabla 2.** Clasificación de los pacientes en función del ingreso de la insuficiencia cardiaca aguda atendidos en el servicio de urgencias hospitalario: datos atmosféricos

	Total (N = 1.097) n (%)	No ingresado (n = 779) n (%)	Sí ingresado (n = 318) n (%)	p
<b>Variables atmosféricas en los 5 días previos a ser atendido en el SUH</b>				
Pacientes expuestos a la calima sahariana PM <sub>10</sub> ≥ 50 µg/m <sup>3</sup>	112 (10,2)	57 (7,3)	55 (17,3)	< 0,001
PM <sub>10</sub> (µg/m <sup>3</sup> )*	10 (6;18)	10 (6;17)	11 (6;20)	0,07
PM <sub>10</sub> -in (µg)*	264 (200;368)	257 (197;353)	278 (207;417)	0,002
PM <sub>2,5</sub> (µg/m <sup>3</sup> )*	5 (3;8)	5 (3;8)	5 (3;9)	0,12
PM <sub>2,5</sub> -in (µg)*	276 (191;442)	269 (190;417)	293 (198;530)	0,02
PM <sub>2,5-10</sub> (µg/m <sup>3</sup> )*	5 (3;10)	5 (3;9)	6 (3;11)	0,05
PM <sub>2,5-10</sub> -in (µg)*	17 (15;20)	17 (15;20)	18 (15;20)	0,05
Temperatura (°C)**	21,8 (1,9)	21,7 (1,8)	22,2 (2,2)	< 0,001
Humedad relativa (%)**	66,6 (1,03)	66,7 (1,1)	66,6 (0,7)	0,34

\*Variable continua con distribución no normal se expresa como mediana (RIC Q; Q3).

\*\*Variable continua con distribución normal se expresa como media (DE).

dio, ya que en el presente análisis solo se tomaron en cuenta los pacientes con ICA con un tiempo de estancia en urgencias superior a 36 horas. En nuestro estudio, desconocemos la edad media de los pacientes excluidos dados de alta con una estancia inferior a 36 horas. El grado de comorbilidades puede ser comparable a los resultados del registro EAHFE, excepto en la enfermedad renal crónica con una menor proporción en nuestro estudio (8% frente a 22% en el EAHFE)<sup>3</sup>. Probablemente, esto se deba a que nosotros utilizamos como criterio de insuficiencia renal crónica un filtrado glomerular inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. En relación al sexo son directamente comparables al registro EAHFE. El factor precipitante de la ICA se identificó en el 76% de los pacientes, dato muy similar al observado en el registro EAHFE<sup>3</sup>.

Un estudio previo, realizado en Canarias, demostró un aumento en la admisión en un SUH de pacientes con patología respiratoria, trastornos de ansiedad y dolores torácicos atípicos en los días con presencia de calima<sup>18</sup>. López-Villarubia *et al.* demostraron que la exposición a la calima está asociada a un incremento de la mortalidad de causa cardíaca y respiratoria<sup>19</sup>.

En la interpretación de los resultados obtenidos en los estudios sobre efectos en la salud basados en registros de niveles de PM<sub>x</sub>, se debe tener en cuenta la potencial variabilidad en la composición química del PM<sub>x</sub>. La mayoría de estudios sobre mortalidad cardiovascular y PM<sub>x</sub> se han realizado en áreas urbanas de latitudes

medias, donde la población se encuentra mayoritariamente expuesta al PM<sub>x</sub> procedente de fuentes de combustión (especialmente partículas carbonosas -hidrocarburos y hollín- finas y ultrafinas, emitidas por automóviles, quema de biomasa y fuentes industriales), y donde tan solo se reciben episodios esporádicos de polvo desértico con concentraciones que oscilan entre 10 y 60 µg/m<sup>3</sup><sup>21,22</sup>. El escenario es distinto en las urbes del Cinturón de Polvo (por ejemplo Santa Cruz de Tenerife, Dakar, Amman, Kuwait, Doha, Teherán o Pekín), donde, si bien es cierto que hay emisiones de combustión, las mayores concentraciones de partículas PM<sub>10</sub> y PM<sub>2,5</sub> se registran durante episodios de polvo desértico, cuando este componente puede presentar concentraciones > 1.000 µg/m<sup>3</sup> durante periodos cortos (horas), y > 100 µg/m<sup>3</sup> durante periodos relativamente largos (días), hecho que se observa en los registros de Tenerife (Figura 1B).

La relación directa de la presencia de calima sahariana con PM<sub>10</sub> > 50 µg/m<sup>3</sup> e ingreso por ICA, se puede deber a diversos factores, tales como los efectos de la exposición a los minerales del polvo o la presencia -habitual- de contaminantes industriales<sup>22</sup> y microorganismos -virus, bacterias y hongos- mezclados con el polvo<sup>23,24</sup>, que como consecuencia puede producir un aumento del estrés oxidativo y de la inflamación celular<sup>25</sup>.

El presente estudio está focalizado en las calimas saharianas que inducen niveles de PM<sub>10</sub> > 50 µg/m<sup>3</sup> (umbral guía recomendado por la OMS)<sup>17</sup>. La propia OMS reconoce que, muy probablemente, no exista un umbral por debajo del cual no haya efectos en la salud<sup>17</sup>, motivo por el que sería deseable realizar futuros estudios que incluyan niveles de polvo por debajo de este umbral. Las calimas de polvo sahariano son más intensas entre noviembre y marzo a nivel del mar y entre julio y agosto a altitudes superiores a los 1.000 metros; su intensidad y frecuencia es variable a lo largo del año, y muy dependiente del escenario meteorológico que las causa<sup>13,16</sup>.

El presente estudio tiene varias limitaciones que es preciso resaltar. En primer lugar, las observaciones son el resultado de un análisis retrospectivo y unicéntrico. En segundo lugar, el traslado del paciente a otro centro hospitalario secundario o subagudo fue un criterio de ex-

**Tabla 3.** Resultados del análisis de regresión logística usando como variable dependiente haber sido ingresado por insuficiencia cardiaca (variable de referencia)

	OR	IC del 95%	p
Edad (por año de edad)	1,02	1,01-1,04	< 0,001
Hipertensión arterial	1,41	1,01-1,97	0,03
Diabetes mellitus	1,45	1,07-1,96	0,01
Presencia calima sahariana con PM <sub>10</sub> ≥ 50 µg/m <sup>3</sup>	2,36	1,21-4,58	0,01
Factor precipitante	1,32	1,12-1,56	0,001
PM <sub>10</sub> inhalado	1,00	0,99-1,00	0,74
PM inhalado	1,00	0,99-1,00	0,94
Temperatura	1,08	0,91-1,28	0,37

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

clusión, por no poder realizar seguimiento de estos pacientes. Estos pacientes se trasladaban a criterio del profesional responsable del paciente. En tercer lugar, se excluyeron los pacientes con ICA dados de alta en menos de 36 horas y no puede descartarse que exista un sesgo de selección. Esta decisión se basó en que más del 90% de estos pacientes no tenían medidas de péptidos natriuréticos (NT-proBNP) a su ingreso. En nuestro estudio los criterios diagnósticos de ICA se basaron en la presencia de síntomas, signos, datos radiológicos de congestión pulmonar y presencia de concentraciones elevadas de NT-proBNP<sup>15</sup>. En cuarto lugar, la información sobre la clase funcional NYHA basal y los datos ecocardiográficos para la función del ventrículo izquierdo no estuvieron disponibles en ningún paciente. En quinto lugar, no se dispone del índice de Barthel ni de datos de fragilidad de los pacientes. Y finalmente, errores en la medida de la exposición del PM, debido principalmente a las diferencias entre lo medido por las estaciones captadoras y la exposición real de cada una de las personas de una población (variabilidad interindividual)<sup>26</sup>.

En conclusión, en ausencia de estudios prospectivos, los resultados obtenidos de la serie analizada sugieren que la presencia de concentraciones elevadas de polvo sahariano (PM<sub>10</sub>: 50-200 µg/m<sup>3</sup>) pueden constituir un factor precipitante de ingreso por ICA.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con el presente artículo.

**Contribución de los autores:** Todos los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

**Financiación:** Los autores declaran la no existencia de financiación en relación al presente artículo.

**Responsabilidades éticas:** El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC). Todos los participantes otorgaron su consentimiento para participar en el estudio. Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

**Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares**

## Bibliografía


- Bueno H. La insuficiencia cardiaca aguda en España: certezas e incertidumbres. *Emergencias* 2015;27:7-8.
- Llorens P. Risk assessment in emergency department patients with acute heart failure: We need to reach beyond our clinical judgment. *Emergencias*. 2018;30:75-6.
- Llorens P, Escoda R, Miró Ó, Herrero-Puente P, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, et al. Characteristics and clinical course of patients with acute heart failure and the therapeutic measures applied in Spanish emergency departments: based on the EAHFE registry (Epidemiology of Acute Heart Failure in Emergency Departments). *Emergencias*. 2015;27:11-22.
- Aguirre Tejedo A, Miró Ó. Precipitating factors in acute heart failure: a review. *Emergencias*. 2017;29:185-93.
- An Z, Jin Y, Li J, Li W, Wu W. Impact of Particulate Air Pollution on Cardiovascular Health. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018;18:15.
- Hadley MB, Baumgartner J, Vedanthan R. Developing a Clinical Approach to Air Pollution and Cardiovascular Health. *Circulation*. 2018;137:725-42.
- Bourdrel T, Bind MA, Béjot Y, Morel O, Argacha JF. Cardiovascular effects of air pollution. *Arch Cardiovasc Dis*. 2017;110:634-42.
- Wellenius GA, Schwartz J, Mittleman MA. Particulate air pollution and hospital admissions for congestive heart failure in seven United States cities. *Am J Cardiol*. 2006;97:404-8.
- Shah AS, Langrish JP, Nair H, McAllister DA, Hunter AL, Donaldson K, et al. Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2013;382:1039-48.
- Dominguez-Rodríguez A, Abreu-Afonso J, Rodríguez S, Juárez-Prera RA, Arroyo-Ucar E, González Y, et al. Air pollution and heart failure: Relationship with the ejection fraction. *World J Cardiol*. 2013;5:49-53.
- Karanasiou A, Moreno N, Moreno T, Viana M, de Leeuw F, Querol X. Health effects from Sahara dust episodes in Europe: literature review and research gaps. *Environ Int*. 2012;47:107-14.
- Prospero JM, Ginoux P, Torres O, Nicholson SE, Gill TE. Environmental characterization of global sources of atmospheric soil dust identified with the Nimbus 7 Total Ozone Mapping Spectrometer (TOMS) absorbing aerosol product. *Rev. Geophys*. 2002;40:1-31.
- Rodríguez S, Cuevas E, Prospero JM, Alastuey A, Querol X, López-Solano J, et al. Modulation of Saharan dust export by the North African dipole. *Atmos. Chem. Phys*. 2015;15:7471-86.
- Kashima S, Yorifuji T, Tsuda T, Eboshida A. Asian dust and daily all-cause or cause-specific mortality in western Japan. *Occup Environ Med* 2012;69:908-15.
- Harjola VP, Parissis J, Brunner-La Rocca HP, Çelutkienė J, Chioncel O, Collins SP, et al. Comprehensive in-hospital monitoring in acute heart failure: applications for clinical practice and future directions for research. A statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2018;20:1081-99.
- Alonso-Pérez S, Cuevas E, Querol X. Objective identification of synoptic meteorological patterns favouring African dust intrusions into the marine boundary layer of the subtropical eastern north Atlantic region. *Meteorology and Atmospheric Physics*. 2011;113:109.
- WHO Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. Global update 2005. Summary of risk assessment. World Health Organization, 2016. (Consultado 1 Agosto 2018). Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69477/WHO\\_SDE\\_PHE\\_OEH\\_06.02\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69477/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf)
- García-Carrasco J, Hernández-Vázquez A, Blasco de la Fuente A, Rodríguez-Hernández BC, Ranaño-Gila E, Núñez-Díaz S. Invasión de viento sahariano y su impacto en la asistencia sanitaria urgente. *Emergencias*. 2001;13:372-6.
- López-Villarrubia E, Iñiguez C, Peral N, García MD, Ballester F. Characterizing mortality effects of particulate matter size fractions in the two capital cities of the Canary Islands. *Environ Res*. 2012;112:129-38.
- Rodríguez S, Querol X, Alastuey A, Viana MM, Alarcó-Mantilla E, Ruiz CR. Comparative PM10-PM2.5 source contribution study at rural, urban and industrial sites during PM episodes in Eastern Spain. *Science of the Total Environment*. 2004;328:95-113.
- Pey J, Querol X, Alastuey A, Forastiere F, Stafoggia M. African dust outbreaks over the Mediterranean Basin during 2001-2011: PM10 concentrations, phenomenology and trends, and its relation with synoptic and mesoscale meteorology. *Atmos Chem Phys*. 2013;13:1395-410.
- Sandström T, Forsberg B. Desert dust: an unrecognized source of dangerous air pollution? *Epidemiology*. 2008;19:808-9.
- Rodríguez S, Alastuey A, Alonso-Pérez S, Querol X, Cuevas E, Abreu-Afonso J, et al. Transport of desert dust mixed with North African industrial pollutants in the subtropical Saharan Air Layer. *Atmos. Chem. Phys*. 2011;11:6663-85.
- Griffin DW. Atmospheric movement of microorganisms in clouds of desert dust and implications for human health. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:459-77.
- Dominguez-Rodríguez A, Abreu-González P, Rodríguez S, Avanzas P, Juárez-Prera RA. Short-term effects of air pollution, markers of endothelial activation, and coagulation to predict major adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome: insights from AIRACOS study. *Biomarkers*. 2017;22:389-93.
- Dominguez-Rodríguez A, Abreu-Afonso J, Rodríguez S, Juárez-Prera RA, Arroyo-Ucar E, Jiménez-Sosa A, et al. Comparative study of ambient air particles in patients hospitalized for heart failure and acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:661-6.

## **SEGUNDO ARTÍCULO**

**“Saharan Dust Events in the Dust Belt -  
Canary Islands-and the Observed  
Association with in-Hospital Mortality of  
Patients with Heart Failure”**

Article

# Saharan Dust Events in the Dust Belt -Canary Islands- and the Observed Association with in-Hospital Mortality of Patients with Heart Failure

Alberto Dominguez-Rodriguez <sup>1,2,3,†</sup>, Néstor Baez-Ferrer <sup>1</sup>, Sergio Rodríguez <sup>4,5,\*</sup>,  
Pablo Avanzas <sup>6,7,8</sup> , Pedro Abreu-Gonzalez <sup>9</sup>, Enric Terradellas <sup>10</sup>, Emilio Cuevas <sup>11</sup>,  
Sara Basart <sup>12</sup> and Ernest Werner <sup>9</sup>

- <sup>1</sup> Department of Cardiology, Hospital Universitario de Canarias, 38320 La Cuesta, Santa Cruz de Tenerife, Spain; adrvdg@hotmail.com (A.D.-R.); nestor.baez@hotmail.com (N.B.-F.)
  - <sup>2</sup> Faculty of Health Sciences, Universidad Europea de Canarias, Calle Inocencio García 1, 38300 La Orotava, Santa Cruz de Tenerife, Spain
  - <sup>3</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), 28029 Madrid, Spain
  - <sup>4</sup> Experimental Stations of Arid Zones, EEZA CSIC, Carretera del Sacramento, 04120 La Cañada de San Urbano, Almería, Spain
  - <sup>5</sup> Instituto de Productos Naturales y Agrobiología, IPNA CSIC, Avenida Astrofisico Francisco Sánchez 3, La Laguna 38206, Tenerife, Spain
  - <sup>6</sup> Department of Cardiology, Central University Hospital of Asturias, Avenida de Roma, 33011 Oviedo, Spain; avanzas@gmail.com
  - <sup>7</sup> Department of Medicine, University of Oviedo, Julián Clavería 6, Campus del Cristo, 33006 Oviedo, Spain
  - <sup>8</sup> Health Research Institute of the Principality of Asturias, Avenida de Roma, 33011 Oviedo, Spain
  - <sup>9</sup> Department of Basic Medical Sciences, University of La Laguna, Santa María Soledad, 38200 La Cuesta, Santa Cruz de Tenerife, Spain; pabreugonzalez@gmail.com (P.A.-G.); ewernerh@aemet.es (E.W.)
  - <sup>10</sup> SDS-WAS Regional Centre, AEMET, Arquitecte Sert 1, 08005 Barcelona, Spain; enric.terraddellas@gmail.com
  - <sup>11</sup> Izaña Atmospheric Research Centre, AEMET, La Marina 20, 38001 Santa Cruz de Tenerife, Spain; ecuevasa@aemet.es
  - <sup>12</sup> Barcelona Supercomputing Centre, Jordi Girona 29-31, 08034 Barcelona, Spain; sara.basart@bsc.es
- \* Correspondence: sergio.rodriguez@csic.es  
† These authors share first authorship.

Received: 21 December 2019; Accepted: 24 January 2020; Published: 30 January 2020



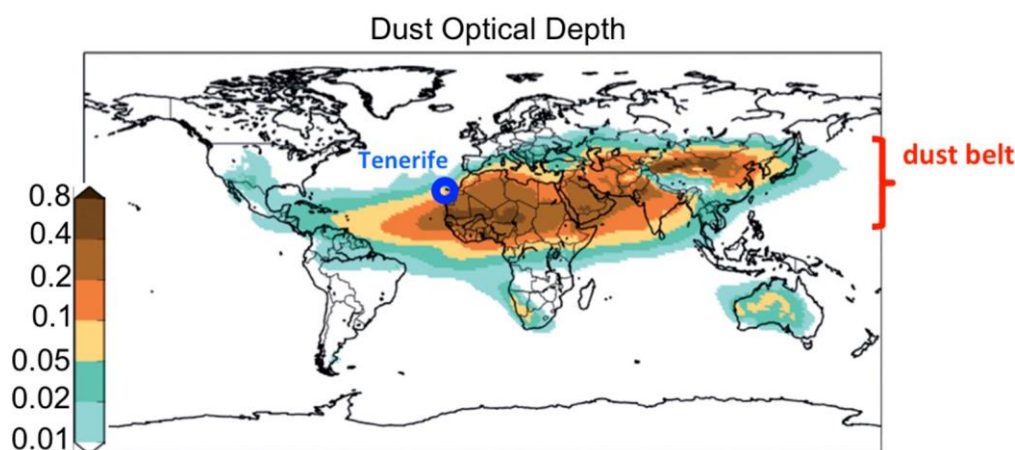
**Abstract:** Recent studies have found increases in the cardiovascular mortality rates during poor air quality events due to outbreaks of desert dust. In Tenerife, we collected (2014–2017) data in 829 patients admitted with a heart failure diagnosis in the Emergency Department of the University Hospital of the Canaries. In this region, concentrations of PM<sub>10</sub> and PM<sub>2.5</sub> are usually low (~20 and 10 µg/m<sup>3</sup>), but they increase to 360 and 115 µg/m<sup>3</sup>, respectively, during Saharan dust events. By using statistical tools (including multivariable logistic regressions), we compared in-hospital mortality of patients with heart failure and exposure to PM<sub>10</sub> and PM<sub>2.5</sub> during dust and no-dust events. We found that 86% of in-hospital heart failure mortality cases occurred during Saharan dust episodes that resulted in PM<sub>10</sub> > 50 µg/m<sup>3</sup> (interquartile range: 71–96 µg/m<sup>3</sup>). A multivariate analysis showed that, after adjusting for other covariates, exposure to Saharan dust events associated with PM<sub>10</sub> > 50 µg/m<sup>3</sup> was an independent predictor of heart failure in-hospital mortality (OR = 2.79, 95% CI (1.066–7.332), *p* = 0.03). In conclusion, this study demonstrates that exposure to high Saharan dust concentrations is independently associated with in-hospital mortality in patients with heart failure.

**Keywords:** Saharan dust; in-hospital mortality; heart failure; dust belt

## 1. Introduction

Health effects linked to the exposure of ambient air pollutants is a major environmental issue and results in ~3 million deaths a year, mostly due to ischaemic heart disease (~40%), stroke (~40%), chronic obstructive pulmonary disease (~11%), lung cancer (~6%) and acute lower respiratory infections (~3%, mostly in children), according to the World Health Organization [1]. In urban areas, the population is mostly exposed to combustion-linked reactive gases ( $\text{NO}_x$ ,  $\text{SO}_2$  and  $\text{O}_3$ ) and aerosols (i.e., particulate matter (PM)) typically containing black carbon, organics, sulphate, nitrate, ammonium, road-dust and trace metals. After this epidemiological evidence [1], the medical community started to develop so-called “environmental cardiology” studies focusing (i) on understanding the pathophysiological mechanisms by which combustion PM prompts atherosclerosis and ischemic heart disease, and (ii) on identifying the role of gene-environment interactions and the pathways involved in the oxidative stress generated in vascular inflammation [2–4]. These studies showed that inhalation of diesel exhaust soot particles promoted proatherogenic genes in vascular endothelial cells, whereas ambient ultrafine particles lead to prooxidant and proinflammatory effects prompting atherosclerosis [2,5,6]. These studies contributed to identify the profile of the persons especially susceptible to combustion PM and who should take medical preventive actions [7].

More recently, the scientific community started to pay attention to the health effects linked to the inhalation of desert dust aerosols [8,9], especially cardiovascular disease [10–12]. Most desert dust sources are located in the so-called “dust belt” (Figure 1), which expands through North Africa, the Middle East and to China [13]. Dust from North Africa is mostly exported to the Atlantic, resulting in frequent dust concentrations within the ranges (i) thousands  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  in western North Africa [14] and (ii) tens to hundreds ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) in the Canary Islands [15] and Cape Verde [16]. Episodically, dust is exported northward across the Mediterranean, typically resulting in dust concentrations of about tens of  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  in southern Europe (typically 10–60  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) [17,18]. Epidemiological studies performed in cities of southern Europe found increases in cardiovascular mortality during Saharan dust events [19]. The biological mechanism by which dust is associated with cardiovascular mortality remains unknown [11,12].



**Figure 1.** Global Dust Optical Depth highlighting the location of Tenerife and of the Dust Belt (WHO, 2017).

There are two clear gaps in the studies of health effects linked to dust exposure. First, there is a need to develop studies in the population living near major dust sources. After a literature review, De Longueville et al. [20] concluded that there was an imbalance between the location of the major dust sources (North Africa to Middle East) and most studied regions (southern Europe and East Asia). The highest dust concentration occurs in western North Africa, and no studies on the health effects of dust, in practice, have been performed in the region. Second, most studies have been epidemiological, associating cardiovascular mortality to dust; however, the specific heart

disease involved in that cardiovascular mortality statistic is still unknown (is dust prompting angina, acute myocardial infarction, acute coronary syndrome or heart failure (HF), or several of them?); this information is vital so hospital emergency departments can prepare for when a severe dust event is forecasted. This study attempts to contribute to fill these two gaps.

The results presented here are part of a set of studies designed to identify the pathophysiological mechanisms by which exposure to desert dust aerosols blowing in the ambient air influences the prognosis of cardiovascular disease. Here we focused on HF, a chronic and progressive condition by which the heart is unable to maintain the pumping needed to provide the body's needs for blood and oxygen [21]. HF is the main cause of emergencies and hospitalization in patients over the age of 65, and there is a need to identify the factors that may have led to suffer such HF events [22]. The objective is to assess if exposure to desert dust aerosols influences in-hospital mortality in patients suffering from HF.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Study Region

Tenerife (Figure 1) has an abrupt orography, with a mountain ridge which runs from the centre of the island (Las Cañadas, 2400 m.a.s.l., base of El Teide volcano, 3718 m.a.s.l.) toward the northeast (Anaga, reaching 1024 m.a.s.l.). Meteorology is dominated by the North Atlantic anticyclone, which prompts trade winds to blow. The main sources of air pollutants are road traffic and the Candelaria and Granadilla fuel-oil power plants. The oil refinery in Santa Cruz definitively ceased its refining activities in 2013. Levels of air pollutants are rather low, compared to continental regions of Europe [23,24].

### 2.2. Dust Events

We characterised the Saharan dust events using  $PM_x$  measurements and dust modelling. Concentrations of  $PM_{10}$  and  $PM_{2.5}$  (PM with an aerodynamic diameter <10 and 2.5 microns, respectively) and reactive gases are measured by the Air Quality Network of the Canary Islands by using harmonized standard methods in the European Union. We determined and analysed daily averaged values. We initially analysed data of  $PM_x$  collected at three sites of Tenerife, placed in the south (El Rio rural site), the northeast (Tena Artigas urban site in Santa Cruz de Tenerife) and the north (Balsa Zamora rural site, near Los Realejos).

The surface dust concentrations and dust optical depth provided by the multimodel median prediction (<https://sds-was.aemet.es/forecast-products/dust-forecasts>) of the WMO SDSWAS (World Meteorological Organization's Sand and Dust Storm Warning Advisory and Assessment System) was used to identify dust events [25]. This ensemble product is generated from the forecasts provided by twelve dust prediction models (by using the poor-man approach) [26]: BSC-DREAM8b, CAMS, DREAM8-NMME-MACC, NMMB/BSC-Dust, MetUM, GEOS-5, NGAC, RegCM4-EMA, DREAMABOL, NOA-WRF-CHEM, SILAM and LOTOS-EUROS. The evaluation of this dust forecast for the Canary Islands was performed by García-Castrillo and Terradellas [27].

### 2.3. Medical Data

This study was based on medical data collected in the Emergency Department of the University Hospital of the Canary Islands, Tenerife, in patients admitted with the diagnosis of HF. We studied the period from 2014 to 2017, and 829 patients were admitted with this diagnosis. The following demographics, clinical variables, HF precipitating factors, and in-hospital treatments were collected by an independent researcher (Table 1):

- demography – age and gender;
- cardiovascular risk factors – dichotomous variable reporting if the patient had hypertension, was a smoker, had diabetes mellitus or hypercholesterolemia;



- medical history – dichotomous variable on previous HF episodes, previous chronic ischemic heart disease (IHD), atrial fibrillation or chronic obstructive pulmonary disease (COPD);
- biochemistry – levels of hemoglobin (g/dL), brain natriuretic peptide (BNP: pg/mL) and sodium (mg/dL) were determined by analysis of blood samples;
- clinical data – data on the left ventricular ejection fraction (LVEF: %), hospital stay (d) and Charlson index;
- HF precipitating factors – therapeutic non-compliance, rapid atrial fibrillation, infections and unknown precipitating factors;
- in-hospital treatment – dichotomous variable reporting if patients received treatment with furosemide, spironolactone / eplerenone, beta blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) or angiotensin II receptor antagonists (ARA-II) during the period they stayed in the hospital.

#### 2.4. Statistical Analysis

The objective was to study the in-hospital mortality, more specifically, to identify how the independent variables were associated with in-hospital HF mortality (dependent variable). As independent variables we used the medical data described above and data of PM<sub>x</sub> and dust events, more specifically, the daily mean PM<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub> and PM<sub>2.5-10</sub> concentrations and the occurrence of a Saharan dust resulting in a (24 h average) PM<sub>10</sub> concentration >50 µg/m<sup>3</sup> (dichotomous variable). The data of PM<sub>x</sub> collected at El Rio station, directly exposed to the Saharan dust events arriving to Tenerife, were used for this analysis. To compare quantitative variables, we used the Mann–Whitney U test and the Student's *t* test. To determine the association between qualitative (dichotomous) variables, the chi-square test or Fischer's exact test were used. The variable "Saharan dust event with PM<sub>10</sub> 50 µg/m<sup>3</sup>" (24 h average) was categorized as a dichotomous variable (1 or 0). Multivariable logistic regression analysis was carried out to determine the variables associated with the presence of in-hospital mortality. Statistical analysis was performed with the SPSS program, version 20 (SPSS Inc., Armonk, NY, USA). This methodology is typically used in these types of studies [28].

### 3. Results

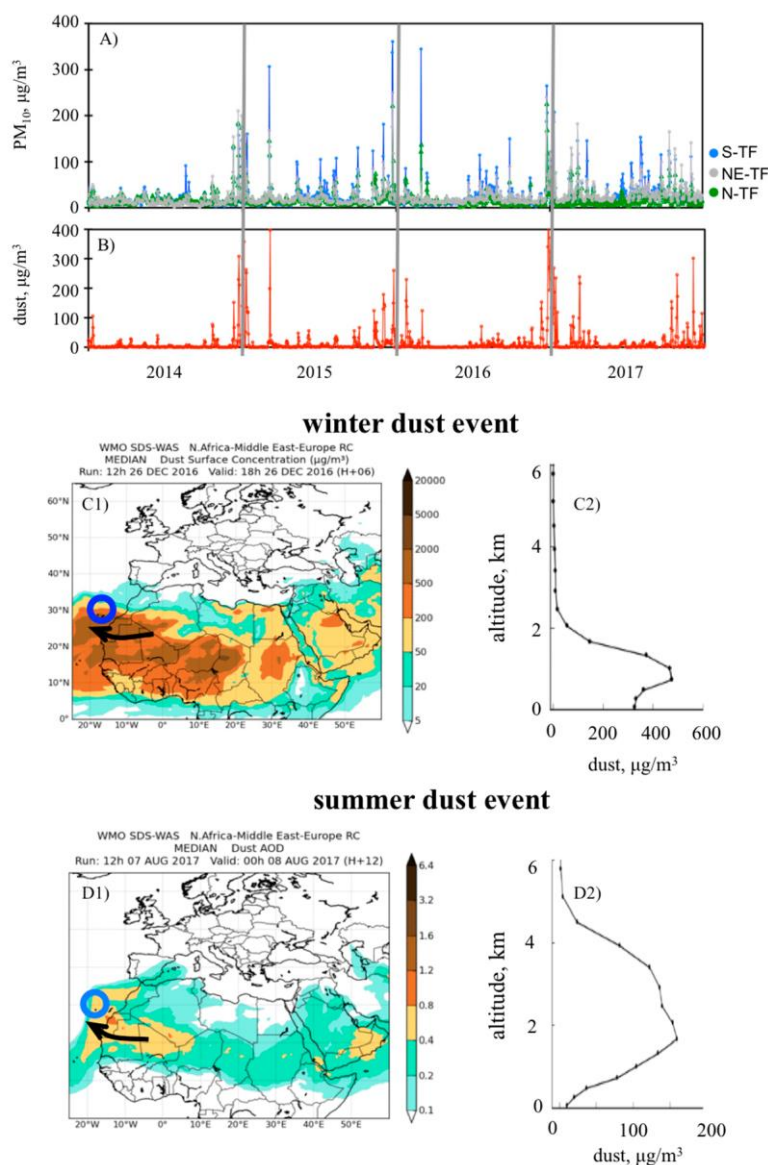
#### 3.1. Dust Events

As far as we know, this is among the first studies on dust and cardiovascular disease performed in the dust belt (Figure 1), so we first illustrated the huge impacts of Saharan desert dust on air quality. Figure 2A shows the daily average concentrations of PM<sub>10</sub> on Tenerife Island during the study period (2014–2017), whereas Figure 2B shows the dust concentrations at the surface level provided by WMO SDSWAS modelling [27].

Background levels of PM<sub>10</sub> were usually low, with an annual 50th percentile within the range 13–17 µg/m<sup>3</sup> and annual mean values with the range 18–24 µg/m<sup>3</sup> at the three sites (south, north and northeast) of Tenerife plotted in Figure 2A. Previous studies [29] found that the composition of PM<sub>10</sub> associated with these background levels was dominated by sea salt (~30%), fuel oil combustion (25%), vehicle exhaust (12%) and dust (12%). During Saharan dust events, PM<sub>10</sub> concentrations increased from the background level to values within the ranges 35–50 µg/m<sup>3</sup> (during "moderate" events), 50–100 µg/m<sup>3</sup> ("intense") and 100–400 µg/m<sup>3</sup> ("very intense"; Figure 2A). In these cases, PM<sub>10</sub> was, by far, constituted by mineral dust [29,30] (see the typical ochre colour and the chemical composition of PM<sub>10</sub> samples during these events in Figure 3).

At low altitudes (near sea level), winter dust events were very frequently associated with higher dust and, consequently, PM<sub>10</sub> concentrations than those of summer dust events; the measured PM<sub>10</sub> (Figure 2A) and dust models (Figure 2B) reached values within the range 100–400 µg/m<sup>3</sup> between November and March and within 30–100 µg/m<sup>3</sup> in summertime. These differences between the winter and the summer dust events were due to the altitude at which the dusty Saharan Air Layer (SAL) arrived to Tenerife. In winter, dust transport occurs at low altitudes (approximately <700 m.a.s.l. [31]).

In summertime, the dusty SAL tends to flow at higher altitudes (~500 to 5000 m.a.s.l. [15,32]); impacts at ground occur when the SAL shifts downward [33]. Examples of winter and summer dust events are shown in Figure 2C,D, including the dust vertical profile. Because the core path of the SAL regularly occurs south of the Canary Islands, dusty air arrives to Tenerife under southeast airflow conditions and, consequently, PM<sub>10</sub> concentrations are frequently higher in southern than in northern Tenerife (the latter also affected by the shielding effect of the orography).



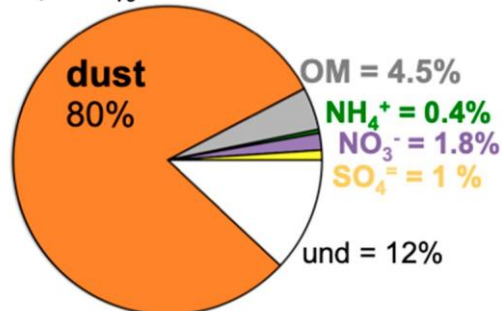
**Figure 2.** Time series of daily mean values of (A) PM<sub>10</sub> measured at three sites of Tenerife (South, S-TF; Northeast, NE-TF; and North, N-TF) and of (B) surface dust concentrations provided by the World Meteorological Organization’s Sand and Dust Storm Warning Advisory and Assessment System (WMO SDSWAS). Example of a typical dust event of winter (26-Dec-2016): surface dust concentrations (C1) and vertical dust profile in Tenerife (C2). Example of a typical dust event of summer (08-Aug-2017): dust optical depth (D1) and vertical dust profile in Tenerife (D2). Blue circle highlights the location of Tenerife.

## Saharan PM<sub>x</sub>

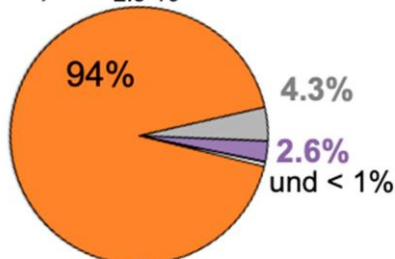
A) PM<sub>10</sub>



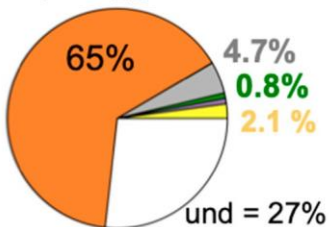
B) PM<sub>10</sub>



C) PM<sub>2.5-10</sub>



D) PM<sub>2.5</sub>



**Figure 3.** (A) Picture of a PM<sub>10</sub> sample collected from the ambient air (at the rate of 30 m<sup>3</sup>/h during 8 h) during a Saharan dust event. The samples were collected in a filter, and the ochre colour of the samples evidenced the desert dust nature; the outer white layer is the blank part of the filter (no sample). (B–D) Mean bulk composition of PM<sub>x</sub> in Tenerife during Saharan dust events according to Garcia et al. [30], highlighting the contributions of desert dust, organic matter (OM), ammonium (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), nitrate (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>), sulphate (SO<sub>4</sub><sup>=</sup>) and the undetermined fraction (und). The und fraction is mostly water attached to the aerosols.

### 3.2. Impact of Dust on In-Hospital Mortality of Patients with HF

We focused on the impact on HF in-hospital mortality of the Saharan dust events with PM<sub>10</sub> concentrations (24 h average) higher than 50 µg/m<sup>3</sup>, which is the threshold value for PM<sub>10</sub> recommended in the guidelines of the World Health Organization. These events were identified using WMO SDSWAS modelling (Figure 2C,D). During the study period, the threshold of 50 µg/m<sup>3</sup> was exceeded on 124 days, all them associated with Saharan dust episodes.

During the study period (2014–2017), 829 patients were admitted in the Emergency Department of the University Hospital of the Canary Islands with the diagnosis of HF. From this group, a total of 49 patients expired (5.9%), whereas 780 survived, which is close to the average values in Spain (9.4% for people over 45 years [22]). By applying the tests and the multivariable logistic regression analysis described in the methodology, we analysed the association of HF in-hospital mortality (dependent variable) with the demographics, cardiovascular risk, medical history, biochemistry, clinic data, HF precipitating factors, in-hospital treatments of each patient and dust events as independent variables. The results are shown in Table 1. The two groups (i.e., HF mortality and HF no mortality) showed no significant differences in terms of the demographics, clinical characteristics, HF precipitating factors, and in-hospital treatment variables ( $p > 0.05$ ). Factors such as smoking, suffering from diabetes mellitus or hypertension, or previous COPD or HF did not differentiate deceased patients from patients that survived. However, a huge difference was obtained in terms of exposure to Saharan dust ( $p < 0.0001$ ; Table 1). Eighty-six percent of deaths (42/49 cases) registered (2014–2017) in the HF mortality group occurred during Saharan dust episodes that resulted in PM<sub>10</sub> concentrations higher than 50 µg/m<sup>3</sup>; more specifically, this group was exposed to PM<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub> and PM<sub>2.5-10</sub> within the interquartile ranges 71–96, 23–36 and 37–69 µg/m<sup>3</sup>, respectively. The group of patients that suffered no HF mortality were mostly exposed to lower PM<sub>x</sub> levels, with a Q3 equal to 26 µg/m<sup>3</sup> for PM<sub>10</sub>, 12 µg/m<sup>3</sup> for PM<sub>2.5</sub> and 14 µg/m<sup>3</sup> for PM<sub>2.5-10</sub>. However, about 41% of these patients were exposed to PM<sub>10</sub> > 50 µg/m<sup>3</sup>, that is, most of these admissions occurred during a few intense dust events. The multivariate analysis we performed in the present study showed, after adjusting for other covariates, that exposure to Saharan dust events with PM<sub>10</sub> concentrations higher than 50 µg/m<sup>3</sup> was an independent predictor of in-hospital mortality in patients with HF (OR = 2.79, 95% CI (1.066–7.332),  $p = 0.03$ ).

**Table 1.** Baseline characteristics of the study population as a function of in-hospital mortality.

	HF Mortality (n = 49)	HF no Mortality (n = 780)	p-Value
Age, year	73.5 ± 2	73.8 ± 1.5	0.25
Female sex	13 (26.5)	220 (28.2)	0.80
<b>Cardiovascular risk factors</b>			
Hypertension	25 (51)	500 (64.1)	0.06
Smoking	24 (49)	413 (52.9)	0.58
Diabetes mellitus	20 (40.8)	339 (43.5)	0.71
Hypercholesterolemia	30 (61.2)	454 (58.2)	0.67
<b>Medical history</b>			
Previous HF episode	33 (67.3)	462 (59.2)	0.26
Previous chronic IHD	8 (16.3)	179 (22.9)	0.28
Atrial fibrillation	10 (20.4)	242 (31)	0.11
COPD	12 (24.5)	126 (16.2)	0.12
<b>Biochemistry</b>			
Hemoglobin (g/dL)	11.95 ± 1.65	11.73 ± 1.73	0.37
BNP (pg/mL)	1295.8 (937.8–1769)	1339.6 (925.6–1961.8)	0.29
Sodium (mg/dL)	138.31 ± 2.88	138.32 ± 3.15	0.98
<b>Clinical data</b>			
LVEF (%)	49.47 ± 12.40	50.86 ± 11.04	0.39
Hospital stay (d)	10.59 ± 3.67	10.37 ± 3.77	0.66
Charlson index	4.73 ± 0.78	4.71 ± 0.74	0.84

Table 1. Cont.

	HF Mortality (n = 49)	HF no Mortality (n = 780)	p-Value
<b>HF precipitating factors</b>			0.73
Therapeutic non-compliance	2 (4)	59 (7.9)	
Rapid atrial fibrillation	25 (52.1)	365 (48.8)	
Infections	12 (25)	208 (27.7)	
Unknown precipitating factors	14 (28.5)	144 (18.4)	
<b>In-hospital treatment</b>			
Furosemide	49 (100)	780 (100)	-
Spironolactone / Eplerenone	31 (63.3)	499 (64)	0.92
Beta blockers	32 (65.3)	462 (59.5)	0.41
ACEI	36 (73.5)	540 (69.2)	0.53
ARA-II	13 (26.5)	240 (30.8)	0.53
Number of patients exposed to			
PM <sub>10</sub> ≥ 50 µg/m <sup>3</sup> during Saharan dust events	42 (85.7)	318 (40.8)	<0.0001
PM <sub>10</sub> (µg/m <sup>3</sup> )	84.7 (71.5–95.8)	15.3 (9.7–26.4)	<0.0001
PM <sub>2.5</sub> (µg/m <sup>3</sup> )	29.9 (23.3–36.1)	6.9 (5.6–12.5)	<0.0001
PM <sub>2.5-10</sub> (µg/m <sup>3</sup> )	57.6 (37.5–68.8)	8.3 (5.6–13.9)	<0.0001

Continuous values are expressed as mean±standard deviation or median (Q1: Q3), categorical values with n (%). ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARA II, angiotensin II receptor antagonists; BNP, brain natriuretic peptide; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; HF, heart failure; IHD, ischemic heart disease; LVEF, left ventricular ejection fraction; PM, particulate matter.

#### 4. Discussion

Recent epidemiological studies found an association between cardiovascular mortality and Saharan dust episodes affecting southern Europe. The current study is part of a set of investigations designed to identify the pathophysiological mechanisms by which exposure to desert dust aerosols prompts cardiovascular disease. A previous study showed that exposure to dust events with PM<sub>10</sub> > 50 µg/m<sup>3</sup>, age and key comorbidity factors (as hypertension and diabetes mellitus) were precipitating factors for hospital admission due to HF [10]. In this new study we found an association between exposure to high concentrations of Saharan desert dust and in-hospital mortality of patients with HF; more specifically, we found that 86% of in-hospital HF mortality cases (2014–2017) were registered during Saharan dust episodes that resulted in PM<sub>10</sub> concentrations higher than 50 µg/m<sup>3</sup>.

The most intense dust events mostly occur in winter, Nov to Mar (Figure 2B), so this is the period when HF mortality due to dust may occur in our study region. In other regions, dust seasons occur in different seasons (e.g. spring in the Middle East and in Asia). Thus, because the results of this study can most probably be extrapolated to other regions, and because we try to address this topic from a comprehensive point of view, we have not emphasised seasonal evolution. In other words, HF mortality due to dust will be enhanced during dust seasons, whenever they are. In summary, exposure to dust concentrations of PM<sub>10</sub> > 50 µg/m<sup>3</sup> (guideline value of the World Health Organization) exacerbates HF and may result in deaths. These results are especially relevant for the dust belt, where the population is exposed to dust concentrations within the hundreds to thousands µg/m<sup>3</sup> range.

The results of this and previous studies performed by our group point out that exposure to desert dust aerosols and combustion aerosols probably results in different types of cardiovascular diseases. In our study, we found an association between desert dust aerosols and HF, whereas previous studies [34] found an association between combustion soot (black carbon aerosols) and ischemic heart diseases, including acute coronary syndrome. These results suggest that coarse dust particles exacerbate HF, whereas very small combustion particles tend to deposit in the coronary arteries. Consistently, epidemiological studies found that mortality was associated with fine (PM<sub>2.5</sub>) particles during non-Saharan dust days and with coarse (PM<sub>2.5-10</sub>) particles during Saharan dust days [35]. Further complementary studies to understand the pathophysiological mechanisms are needed.

## 5. Conclusions

Exposure to Saharan dust events associated with PM<sub>10</sub> concentrations >50 µg/m<sup>3</sup> is an independent predictor of HF in-hospital mortality.

**Author Contributions:** Conceptualization, A.D.-R., S.R. and P.A.-G.; Formal analysis, A.D.-R., P.A., P.A.-G., E.T., E.C., S.B. and E.W.; Investigation, A.D.-R., S.R., P.A.-G., S.B. and E.W.; Methodology, A.D.-R., S.R., P.A., E.T., E.C., S.B. and E.W.; Supervision, A.D.-R.; Validation, N.B.-F.; Visualization, N.B.-F.; Writing—original draft, A.D.-R. and S.R.; Writing—review & editing, N.B.-F., P.A., P.A.-G., E.T., E.C., S.B. and E.W. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research was funded by Research State Agency of Spain and the European Regional Development Fund, grant number PGC2018-099166-B-I00” and “The APC was funded by Research State Agency of Spain and the European Regional Development Fund”.

**Acknowledgments:** The Regional Centre for Northern Africa–Middle East–Europe of the WMO SDS-WAS (<https://sds-was.aemet.es/>) is funded by AEMET and the Barcelona Supercomputing Center (BSC). Part of this study was performed within the frame of VARDUST-SAL (PGC2018-099166-B-I00, funded by the Research State Agency of Spain and the European Regional Development Fund). S. Basart acknowledges the AXA Research Fund for funding the aerosol research at the Barcelona Supercomputing Center (BSC). inDust (COST Action CA16202) is also gratefully acknowledged.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

## References

1. World Health Organization. Burden of Disease from Ambient and Household Air Pollution. 2014. Available online: [http://www.who.int/phe/health\\_topics/outdoorair/databases/en/](http://www.who.int/phe/health_topics/outdoorair/databases/en/) (accessed on 27 January 2019).
2. Araujo, J.A.; Nel, A.E. Particulate matter and atherosclerosis: Role of particle size, composition and oxidative stress. *Part Fibre Toxicol.* **2009**, *6*, 24. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Araujo, J.A. Particulate air pollution, systemic oxidative stress, inflammation, and atherosclerosis. *Air Qual. Atmos. Health* **2010**, *4*, 79–93. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Barajas, B.; Che, N.; Yin, F.; Rowshanrad, A.; Orozco, L.D.; Gong, K.W.; Wang, X.; Castellani, L.W.; Reue, K.; Lusic, A.J.; et al. NF-E2-related factor 2 promotes atherosclerosis by effects on plasma lipoproteins and cholesterol transport that overshadow antioxidant protection. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* **2011**, *31*, 58–66. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Romanoski, C.E.; Che, N.; Yin, F.; Mai, N.; Poudar, D.; Civelek, M.; Pan, C.; Lee, S.; Vakili, L.; Yang, W.P.; et al. Network for Activation of Human Endothelial Cells by Oxidized Phospholipids: A Critical Role of HemeOxygenase 1. *Circ. Res.* **2011**, *109*, 27–41. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Miller, M.R.; McLean, S.G.; Akeem, R.D.; Lawal, O.; Araujo, J.A.; Shaw, C.A.; Mills, N.L.; Donaldson, K.; Newby, D.E.; Hadoke, P.W.F. Diesel exhaust particulate increases the size and complexity of lesions in atherosclerotic mice. *Part. Fibre Toxicol.* **2013**, *10*, 61. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Dominguez-Rodriguez, A.; Rodríguez, S.; Abreu-Gonzalez, P.; Avanzas, P. Impact of air pollution on inflammation, oxidative stress and 1-year prognosis in patients hospitalized for acute coronary syndrome: design of the AIRACOS study. *Med. Clin.* **2013**, *141*, 529–532. [[CrossRef](#)]
8. De Longueville, F.; Hountondji, Y.C.; Henry, S.; Ozer, P. What do we know about effects of desert dust on air quality and human health in West Africa compared to other regions? *Sci. Total Environ.* **2010**, *409*, 1–8. [[CrossRef](#)]
9. Kojima, S.; Michikawa, T.; Ueda, K.; Sakamoto, T.; Matsui, K.; Kojima, T.; Tsujita, K.; Ogawa, H.; Nitta, H.; Takami, A. Asian dust exposure triggers acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* **2017**, *38*, 3202–3208. [[CrossRef](#)]
10. Dominguez-Rodriguez, A.; Baez-Ferrer, N.; Rodríguez, S.; Abreu-Gonzalez, P.; González-Colaço Harmand, M.; Amarnani-Amarnani, V.; Cuevas, E.; Consuegra-Sanchez, L.; Alonso-Perez, S.; Avanzas, P.; et al. Impacto de la exposición a la calima del polvo del Sáhara en los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda atendidos en un servicio de urgencias. *Emergencias* **2019**, *31*, 161–166.

11. Dominguez-Rodriguez, A.; Rodríguez, S.; Abreu-Gonzalez, P. The impact of naturally generated particulate matter emanating from desert dust storms and cardiovascular pathophysiology: An alarming worldwide reality. *Eur. Heart J.* **2019**, *40*, 2375–2376. [CrossRef]
12. Münzel, T.; Lelieveld, J.; Rajagopalan, S.; Daiber, A. Contribution of airborne desert dust to air quality and cardiopulmonary disease. *Eur. Heart J.* **2019**, *40*, 2377–2378. [CrossRef] [PubMed]
13. Prospero, J.M.; Ginoux, P.; Torres, O.; Nicholson, S.E.; Gill, T.E. Environmental characterization of global sources of atmospheric soil dust identified with the Nimbus 7 Total Ozone Mapping Spectrometer (TOMS) absorbing aerosol product. *Rev. Geophys.* **2002**, *40*, 1–31. [CrossRef]
14. Deroubaix, A.; Martiny, N.; Chiapello, I.; Marticorena, B. Suitability of OMI aerosol index to reflect mineral dust surface conditions: Preliminary application for studying the link with meningitis epidemics in the Sahel. *Remote Sens. Environ.* **2013**, *133*, 116–127. [CrossRef]
15. Rodríguez, S.; Cuevas, E.; Prospero, J.M.; Alastuey, A.; Querol, X.; López-Solano, J.; García, M.I.; Alonso-Pérez, S. Modulation of Saharan dust export by the North African dipole. *Atmos. Chem. Phys.* **2015**, *15*, 7471–7486. [CrossRef]
16. Almeida-Silva, M.; Almeida, S.M.; Freitas, M.C.; Pio, C.A.; Nunes, T.; Cardoso, J. Impact of Sahara dust transport on Cape Verde atmospheric element particles. *J. Toxicol. Environ. Health* **2013**, *76*, 240–251. [CrossRef]
17. Rodríguez, S.; Querol, X.; Alastuey, A.; Plana, F. Sources and processes affecting levels and composition of atmospheric aerosol in the western Mediterranean. *J. Geophys. Res.* **2002**, *107*, 4777. [CrossRef]
18. Pey, J.; Querol, X.; Alastuey, A.; Forastiere, F.; Stafoggia, M. African dust outbreaks over the Mediterranean Basin during 2001–2011: PM10 concentrations, phenomenology and trends, and its relation with synoptic and mesoscale meteorology. *Atmos. Chem. Phys.* **2013**, *13*, 1395–1410. [CrossRef]
19. Stafoggia, M.; Zauli-Sajani, S.; Pey, J.; Samoli, E.; Alessandrini, E.; Basagaña, X.; Cernigliaro, A.; Chiusolo, M.; Demaria, M.; Díaz, J.; et al. Desert Dust Outbreaks in Southern Europe: Contribution to Daily PM<sub>10</sub> Concentrations and Short-Term Associations with Mortality and Hospital Admissions. *Environ. Health Perspect.* **2016**, *124*, 413–419. [CrossRef]
20. DeLongueville, F.; Ozer, P.; Doumbia, S.; Henry, S. Desert dust impacts on human health: an alarming worldwide reality and a need for studies in West Africa. *Int. J. Biometeorol.* **2013**, *57*, 1–19. [CrossRef]
21. Kurmani, S.; Squire, I. Acute heart failure: definition, classification and epidemiology. *Curr. Heart Fail. Rep.* **2017**, *14*, 385–392. [CrossRef]
22. Aguirre Tejedó, A.; Miró, Ò. Precipitating factors in acute heart failure: A review. *Emergencias* **2017**, *29*, 185–193. [PubMed]
23. Rodríguez, S.; Guerra, J.C. Monitoring of ozone in a marine environment in Tenerife (Canary Islands). *Atmos. Environ.* **2001**, *135*, 1829–1841. [CrossRef]
24. Guerra, J.C.; Rodríguez, S.; Arencibia, M.T.; García, M.D. Study on the formation and transport of ozone in relation to the air quality management and vegetation protection in Tenerife (Canary Islands). *Chemosphere* **2004**, *56*, 1157–1167. [CrossRef] [PubMed]
25. Terradellas, E.; Basart, S.; Cuevas, E. Airborne Dust: From R&D to Operational Forecast. Available online: <https://public.wmo.int/en/resources/library/airborne-dust-from-rd-operational-forecast> (accessed on 27 January 2020).
26. Atger, F. The skill of ensemble prediction systems. *Mon. Weather Rev.* **1999**, *127*, 1941–1953. [CrossRef]
27. García-Castrillo, G.; Terradellas, E. Evaluation of the Dust Forecasts in the Canary Islands. Available online: <https://sds-was.aemet.es/materials/technical-reports/SDSWASNAMEE20170002.pdf> (accessed on 25 January 2020).
28. Núñez, E.; Steyerberg, E.W.; Núñez, J. Regression modeling strategies. *Rev. Esp. Cardiol.* **2011**, *64*, 501–507. [CrossRef] [PubMed]
29. Rodríguez, S.; Alastuey, A.; Viana, M.M.; Querol, X. Studies of air pollution by particulate matter in the Canary Islands for the period 2007–2010. *Air Qual. Rep.* **2010**.
30. García, M.I.; Rodríguez, S.; Alastuey, A. Impact of North America on the aerosol composition in the North Atlantic free troposphere. *Atmos. Chem. Phys.* **2017**, *17*, 7387–7404. [CrossRef]
31. Alonso-Pérez, S.; Cuevas, E.; Querol, X.; Guerra, J.C.; Pérez, C. African dust source regions for observed dust outbreaks over the Subtropical Eastern North Atlantic region, above 25° N. *J. Arid Environ.* **2012**, *78*, 100–109. [CrossRef]

32. Tsamalis, C.; Chédin, A.; Pelon, J.; Capelle, V. The seasonal vertical distribution of the Saharan Air Layer and its modulation by the wind. *Atmos. Chem. Phys.* **2013**, *13*, 11235–11257. [[CrossRef](#)]
33. Alastuey, A.; Querol, X.; Castillo, S.; Escudero, M.; Avila, A.; Cuevas, E.; Torres, C.; Romero, P.M.; Exposito, F.; Garcia, O.; et al. Characterisation of TSP and PM2.5 at Izaña and Sta. Cruz de Tenerife (Canary Islands, Spain) during a Saharan dust episode (July 2002). *Atmos. Environ.* **2005**, *39*, 4715–4728. [[CrossRef](#)]
34. Dominguez-Rodriguez, A.; Rodríguez, S.; Abreu-Gonzalez, P.; Avanzas, P.; Juarez-Prera, R.A. Black carbon exposure, oxidative stress markers and major adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes. *Int. J. Cardiol.* **2015**, *188*, 47–49. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Linares, C.; Tobías, A.; Díaz, J. Is there new scientific evidence to justify reconsideration of the current WHO guidelines for particulate matter during dust intrusions? *Sci. Total Environ.* **2010**, *408*, 2283–2284. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



## **TERCER ARTÍCULO**

**“Impacto del polvo sahariano en la  
incidencia de síndrome coronario agudo”**

Artículo original

# Impacto del polvo sahariano en la incidencia de síndrome coronario agudo

Alberto Domínguez-Rodríguez<sup>a,b,c,^,\*</sup>, Sergio Rodríguez<sup>d,e</sup>, Néstor Baez-Ferrer<sup>a</sup>, Pablo Avanzas<sup>f,g,h</sup>, Pedro Abreu-González<sup>i</sup>, Jacobo Silva<sup>f,h</sup>, César Morís<sup>f,g,h</sup> y Daniel Hernández-Vaquero<sup>f,g,^</sup>



<sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, España

<sup>b</sup> Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Europea de Canarias, La Orotava, Santa Cruz de Tenerife, España

<sup>c</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España

<sup>d</sup> Estación Experimental de Zonas Áridas (EEZA), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Almería, España

<sup>e</sup> Instituto de Productos Naturales y Agrobiología (IPNA), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), San Cristóbal de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España

<sup>f</sup> Área del Corazón, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

<sup>g</sup> Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias, Oviedo, Asturias, España

<sup>h</sup> Departamento de Medicina, Universidad de Oviedo, Oviedo, Asturias, España

<sup>i</sup> Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de La Laguna, San Cristóbal de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España

## Historia del artículo:

Recibido el 12 de octubre de 2019

Aceptado el 24 de enero de 2020

On-line el 13 de mayo de 2020

## Palabras clave:

Polvo africano

Polvo sahariano

Síndrome coronario agudo

Infarto agudo de miocardio

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Recientemente, el polvo desértico se ha reconocido en Asia como desencadenante de infarto agudo de miocardio. En España, las entradas de polvo sahariano están relacionadas con empeoramientos de la calidad del aire debidos a aumentos en las concentraciones de material particulado en el aire ambiental. Nuestro objetivo es dilucidar si los eventos de polvo sahariano tienen relación con la incidencia de síndrome coronario agudo (SCA) en pacientes que habitan cerca del norte de África, la mayor fuente global de polvo desértico.

**Me'todos:** Se analizan prospectivamente los datos de 2.416 pacientes consecutivos hospitalizados por SCA en un hospital terciario (Islas Canarias, España), desde diciembre de 2012 hasta diciembre de 2017. La Red Europea de Calidad del Aire midió las concentraciones de material particulado de diámetro aerodinámico < 10 mm (PM<sub>10</sub>) y gases reactivos. Se aplicó un diseño mediante estratificación en el tiempo de casos cruzados, utilizando modelos de regresión condicional de Poisson, para estimar el impacto de los eventos de polvo sahariano de PM<sub>10</sub> en la incidencia de SCA.

**Resultados:** Los eventos de polvo sahariano observados los días 0 a 5 tras el inicio del SCA no mostraron asociación significativa con la incidencia de SCA. Los cocientes de tasas de incidencia de las concentraciones de PM<sub>10</sub> 1, 2, 3, 4 y 5 días antes del inicio del SCA (para cambios de 10 mg/m<sup>3</sup>) fueron 1,27 (IC95%, 0,87-1,85), 0,92 (IC95%, 0,84-1,01), 0,74 (IC95%, 0,45-1,22), 0,98 (IC95%, 0,87-1,11) y 0,95 (IC95%, 0,84-1,06).

**Conclusiones:** Es poco probable que la exposición a polvo sahariano tenga relación con la incidencia de SCA.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Impact of Saharan dust on the incidence of acute coronary syndrome

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Asian desert dust has recently been recognized as a trigger for acute myocardial infarction. The inflow of dust from the Sahara into Spain impairs air quality due to an increase in particulate matter concentrations in the ambient air. The aim of the present study was to elucidate whether Saharan dust events are associated with the incidence of acute coronary syndrome (ACS) in patients living near North Africa, the major global dust source.

**Methods:** We prospectively collected data on hospitalizations due to ACS in 2416 consecutive patients from a tertiary care hospital (Canary Islands, Spain) from December 2012 to December 2017. Concentrations of particulate matter with an aerodynamic diameter 10 microns or smaller (PM<sub>10</sub>) and reactive gases were measured in the European Air Quality Network implemented in the Canary Islands. We applied the time-stratified case crossover design using conditional Poisson regression models to estimate the impact of PM<sub>10</sub> Saharan dust events on the incidence of ACS.

**Results:** The occurrence of Saharan dust events observed 0 to 5 days before the onset of ACS was not significantly associated with the incidence of ACS. Incidence rate ratios (IRR) of PM<sub>10</sub> levels 1, 2, 3, 4 and

## Keywords:

African dust

Saharan dust

Acute coronary syndrome

Acute myocardial infarction

\* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Canarias, Ofra s/n, 38320 La Cuesta, San Cristóbal de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España.

Correo electrónico: [adrvdg@hotmail.com](mailto:adrvdg@hotmail.com) (A. Domínguez-Rodríguez).

^ A. Domínguez-Rodríguez y D. Hernández-Vaquero son primeros autores.

5 days before ACS onset (for changes in  $10 \text{ mg/m}^3$ ) were 1.27 (95%CI, 0.87-1.85), 0.92 (95%CI, 0.84-1.01), 0.74 (95%CI, 0.45-1.22), 0.98 (95%CI, 0.87-1.11), and 0.95 (95%CI, 0.84-1.06), respectively.

**Conclusions:** Exposure to Saharan desert dust is unlikely to be associated with the incidence of ACS.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

CTI: cocientes de tasas de incidencia

IAM: infarto agudo de miocardio

PM<sub>10</sub>: partículas de menos de 10 mm de diámetro aerodinámico

PM<sub>2,5</sub>: partículas de menos de 2,5 mm de diámetro aerodinámico

SCA: síndrome coronario agudo

## INTRODUCCIÓN

La inhalación de contaminantes atmosféricos relacionados con la combustión ha pasado a ser una amenaza mundial para la salud humana. Según la Organización Mundial de la Salud, las partículas de diámetro aerodinámico  $< 10 \text{ mm}$  y  $< 2,5 \text{ mm}$  (PM<sub>2,5</sub>) tienen unas repercusiones en la salud más negativas que las de los contaminantes gaseosos<sup>1</sup>. En Europa, en cuyo material particulado (PM) predominan los componentes relacionados con la combustión (p. ej., carbón negro, carbón orgánico, sulfato, nitrato)<sup>2</sup>, un 15-28% de la mortalidad cardiovascular total se atribuye a la contaminación atmosférica<sup>3</sup>.

Los efectos en la salud que produce la inhalación de partículas de polvo del desierto traídas por el viento en el aire ambiental (como consecuencia de las tormentas de arena) están pasando a ser un tema de creciente interés mundial<sup>4,5</sup>. Este tipo de polvo mineral es, con mucho, el factor contribuyente más importante por lo que respecta a las concentraciones de PM<sub>10</sub> y PM<sub>2,5</sub> en grandes regiones subtropicales, como el norte de África, Oriente Medio y partes de Asia<sup>4</sup>. En estudios de revisión se ha resaltado la existencia de un desequilibrio entre las áreas más expuestas al polvo del desierto (norte de África) y las áreas más estudiadas por lo que respecta a los efectos en la salud, principalmente Europa y Asia<sup>5</sup>. Por ejemplo, Kojima et al.<sup>6</sup> estudiaron la exposición al polvo asiático y señalaron que es probable que esos eventos de presencia de polvo sean un potencial desencadenante de infarto agudo de miocardio (IAM) en pacientes de la prefectura de Kumamoto (Japón). En el mundo faltan estudios realizados cerca de los orígenes del polvo<sup>5</sup>.

La emisión mundial de polvo del desierto oscila entre 1.500 y 2.00  $\text{Tg año}^{-1}$ <sup>7</sup>. El norte de África es el principal origen del total de polvo desértico mundial, y supone un 50-70% de las emisiones mundiales. El polvo del norte de África se transporta regularmente sobre el Atlántico Norte (lo que da lugar a concentraciones habituales de decenas a centenares de  $\text{mg/m}^3$ ), y también de forma episódica sobre el Mediterráneo y Europa (con concentraciones habituales de unas decenas de  $\text{mg/m}^3$ )<sup>7,8</sup>.

Las Islas Canarias están situadas en el Atlántico Norte (figura 1), y están bajo la influencia de los vientos alisios atlánticos, lo que contribuye a producir unos valores basales bajos de PM<sub>10</sub> y PM<sub>2,5</sub> ( $\sim 15$  y  $8 \text{ mg/m}^3$  respectivamente), es decir, unas condiciones de calidad del aire más o menos buenas. Sin embargo, las Islas Canarias están muy cerca del norte de África ( $\sim 500 \text{ km}$ ) y reciben impactos frecuentes de aire portador de polvo procedente del desierto del Sahara, y esta situación implica aumentos de las concentraciones de PM<sub>10</sub> y PM<sub>2,5</sub> que pueden alcanzar valores  $> 100 \text{ mg/m}^3$ . Estas concentraciones de PM son muy superiores a las que se dan en Europa y  $> 50 \text{ mg/m}^3$  de PM<sub>10</sub>, que es el valor límite diario recomendado en la *Air Quality Guideline* de la Organización Mundial de la Salud<sup>1</sup>. Estas características brindan una oportunidad ideal para investigar los efectos del polvo desértico en la enfermedad cardiovascular en poblaciones que viven cerca de los principales orígenes de polvo<sup>9</sup>. Para el presente trabajo, se diseñó un estudio cruzado de casos, con estratificación temporal, para esclarecer la asociación entre la exposición al polvo sahariano y la incidencia del síndrome coronario agudo (SCA) en pacientes que viven cerca del norte de África, el principal origen de polvo desértico en el mundo.

## MÉTODOS

### Área del estudio

Las Islas Canarias son un archipiélago de origen volcánico situado en la parte oriental del Atlántico Norte (figura 1). Este estudio se llevó a cabo en Tenerife, que es la isla de mayor tamaño (2.034,38  $\text{km}^2$ ). El clima se caracteriza por vientos alisios (marzo a agosto) que contribuyen a producir una rápida dispersión de los contaminantes atmosféricos locales y ayudan a mantener una

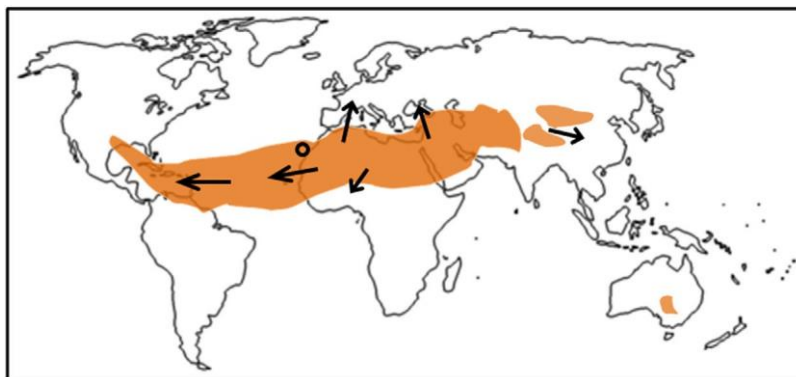


Figura 1. Distribución mundial de las áreas con deterioro de la calidad del aire a causa del polvo del desierto. Las flechas resaltan las rutas principales de transporte. El círculo negro indica la localización de Tenerife. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

calidad del aire bastante buena en la mayor parte del archipiélago. Aunque pueden producirse episodios de polvo sahariano a lo largo del año, hay 2 temporadas de polvo<sup>10</sup> separadas entre sí por las condiciones climáticas: a) noviembre a marzo, y b) julio a agosto.

#### Datos de los pacientes

El estudio se llevó a cabo en un hospital de nivel terciario (Tenerife, España) que presta asistencia médica a los residentes en la parte norte de la isla de Tenerife, una población de 343.025 habitantes. La parte norte de Tenerife incluye principalmente zonas residenciales, por lo que sus habitantes se desplazan cada mañana a trabajar a otras partes de las islas (en su mayor parte a la capital, Santa Cruz, y a la parte sur de Tenerife), y están expuestos a las condiciones de calidad del aire de toda la isla. En nuestro estudio se incluyó a todos los pacientes a los que se diagnosticó un SCA con o sin IAM entre diciembre de 2012 y diciembre de 2017 en nuestro centro. El IAM se definió según la guía vigente por la presencia de síntomas de isquemia miocárdica y un aumento de los marcadores de necrosis miocárdica<sup>11,12</sup>.

Se registraron prospectivamente diversas variables clínicas de todos los pacientes: factores de riesgo coronario, edad, sexo, enfermedad vascular previa, presencia de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica, fibrilación auricular, número de vasos coronarios afectados (registrados a partir de la coronariografía), fracción de eyección del ventrículo izquierdo, clase de Killip, concentración de troponina I, intervención coronaria (angioplastia coronaria transluminal percutánea o cirugía de revascularización coronaria), duración de la hospitalización, mortalidad hospitalaria y mortalidad a 1 año.

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de un hospital de nivel terciario (Hospital Universitario de Canarias).

#### Calidad del aire, polvo del desierto y variables meteorológicas

Se registraron cada día de manera prospectiva los datos climáticos, las concentraciones de PM<sub>10</sub>, PM<sub>2,5-10</sub>, PM<sub>2,5</sub> y contaminantes gaseosos (NO<sub>x</sub>, O<sub>3</sub> y SO<sub>2</sub>) entre diciembre de 2012 y diciembre de 2017. Estos datos se obtuvieron de la Red de Calidad del Aire de las Islas Canarias, que forma parte de la Red de Calidad del Aire Europea y realiza un seguimiento de los contaminantes particulados (PM<sub>10</sub> y PM<sub>2,5</sub>) y gaseosos mediante los métodos y procedimientos de referencia obligatorios establecidos por la legislación de la Unión Europea (Directiva 2008/50/EC). La red proporciona con una resolución horaria los datos que se transmiten a la Agencia Europea del Medio Ambiente. Se determinaron y analizaron los valores medios diarios. Con objeto de obtener una imagen completa del impacto de los episodios de polvo sahariano en la calidad del aire, se trabajó inicialmente con los datos de varias estaciones de registro de la calidad del aire situadas en el norte (Balsa Zamora, de tipo residencial), nordeste (Depósito Tristán y Tena Artigas, de tipo residencial) y sur (El Río, de tipo rural) de Tenerife. Dado el contenido basal de PM más bien bajo y puesto que los episodios de polvo sahariano causan concentraciones elevadas de PM en toda la isla, las series temporales de PM en estas diversas zonas mostraron una alta correlación entre ellas. En consecuencia, se eligieron los registros con más datos disponibles (estación de Tena Artigas) para la inclusión en el análisis estadístico en relación con los datos médicos. Durante el periodo del estudio, las series temporales de concentraciones diarias de PM<sub>10</sub> de Tena Artigas (disponibilidad, 98,4%) mostraron un coeficiente de correlación situado dentro del intervalo de 0,76 a 0,84 con las de las otras 3 estaciones durante el periodo de estudio (diciembre de 2012 a diciembre de 2017). La

aparición de episodios de polvo sahariano se detectó con las predicciones validadas del *Sand and Dust Storm – Warning Advisory and Assessment System* (WMO SDS-WAS) de la Organización Meteorológica Mundial, cuyo centro de referencia regional para el norte de África, Oriente Medio y Europa gestionan la Agencia Meteorológica Estatal de España y el Centro de Supercomputación de Barcelona. El sistema de predicción de polvo del WMO SDS-WAS está formado por un modelo de predicción meteorológica que incluye también un módulo para la simulación del polvo (ciclo de emisiones, transporte y depósito)<sup>13</sup>. Esta predicción del polvo para las Islas Canarias fue validada por Garcí-a-Castrillo y Terradellas<sup>14</sup>.

#### Análisis estadístico

Las variables cuantitativas y cualitativas se describen, respectivamente, con la mediana [intervalo intercuartílico] y el número (porcentaje). Se emplearon análisis de regresión de series temporales, que se emplean con frecuencia para el estudio de las asociaciones entre exposiciones agregadas y resultados de salud. El resultado es un recuento (generalmente el número de episodios por día) y la unidad principal de análisis es el día y no la persona individual. Dado que los factores de confusión propios del sujeto (como edad, sexo o diabetes) no cambian significativamente de un día a otro, esos factores carecen de repercusión en las estimaciones del efecto de las variables ambientales. Para introducir un control respecto a la estacionalidad y las tendencias temporales a largo plazo, se utilizó un diseño cruzado de casos con estratificación temporal, tomando como estratos el día de la semana en el mes<sup>15,16</sup>. La idea era comparar la exposición de un caso inmediatamente antes del episodio con la exposición de esa misma persona en otros momentos «de referencia» que por lo demás fueran similares. Dado que nuestros estratos eran los definidos por el día de la semana dentro de los meses, se compararon las exposiciones asociadas con un evento aparecido un día de la semana, por ejemplo un lunes, con las exposiciones de los demás lunes del mismo mes que se usaron como valores de referencia. Se preveía que estos estratos proporcionarían un control respecto a las covariables individuales y los cambios lentos o regulares del riesgo subyacente, como los de la estación, las tendencias a lo largo del tiempo o el día de la semana<sup>15,16</sup>.

Generalmente se emplea un modelo de regresión logística condicional para analizar las repercusiones de las variables ambientales en los episodios clínicos. Sin embargo, dada la influencia de las causas no medidas de eventos clínicos que varían con el paso del tiempo, los recuentos de eventos observados tienen generalmente una variación más amplia que la predicha por una distribución de Poisson<sup>15,16</sup>. Esta sobredispersión al emplear un modelo de regresión logística no se tiene en cuenta, ya que los resultados son binarios y, por consiguiente, la sobredispersión no es apreciable. Sin embargo, el supuesto de independencia entre conjuntos de casos y controles en un modelo logístico condicional parte implícitamente del supuesto de que no hay sobredispersión en los recuentos<sup>16</sup>. Además, la regresión logística condicional parte del supuesto de que las observaciones son independientes. Sin embargo, las observaciones próximas en el tiempo probablemente sean más similares que las distantes en el tiempo<sup>17</sup> y es probable que haya una autocorrelación. En una situación así, el modelo habitual de regresión logística condicional no permite un ajuste respecto a la sobredispersión y la autocorrelación, que son causas frecuentes de subestimación de la incertidumbre o error de tipo I<sup>16</sup>.

Con objeto de superar todas estas limitaciones metodológicas siguiendo el método publicado por Armstrong et al.<sup>16</sup>, se empleó un modelo de regresión de Poisson condicional para aplicar un control respecto a la sobredispersión y la autocorrelación. La variable dependiente fue el número diario de SCA diagnosticados

en el centro. Para realizar este análisis, fue preciso modificar la matriz de datos (figura 1 del material adicional). Se calcularon los cocientes de tasas de incidencia (CTI) con los intervalos de confianza del 95% (IC95%). Para determinar la influencia de las PM<sub>10</sub>, se aplicó un ajuste respecto a los siguientes contaminantes y variables ambientales: PM<sub>2.5-10</sub>, PM<sub>2.5</sub>, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, temperatura y humedad. El modelo máximo se diseñó con las PM<sub>10</sub>, los contaminantes y las variables ambientales descritos anteriormente y las interacciones bidireccionales entre las PM<sub>10</sub> y todas las demás variables. Todas estas interacciones se evaluaron y se eliminaron si no alcanzaban significación estadística. Se tuvo en cuenta también la posibilidad de que el impacto de las partículas se produjera con unos pocos días de retraso. Se estudió el efecto de un intervalo de retraso de solo 1 día, del día 0 al día 5. Se aplicó también un ajuste respecto a los efectos de esos diferentes intervalos de retraso entre ellos, elaborando un modelo de intervalos de retraso distribuido con estratificación según el intervalo<sup>16</sup>. Sin embargo, en ese último modelo, es probable que los términos de intervalos de retraso tengan una alta correlación. Con objeto de reducir la colinealidad de estos términos de intervalo de retraso, que lleva a estimaciones imprecisas, se impusieron algunas limitaciones en el modelo de intervalos de retraso distribuido, a saber, que las estimaciones del

efecto para los días 1 y 2 fueran iguales y que las estimaciones del efecto para los días 3 a 5 fueran también iguales<sup>16</sup>. Se repitieron todos los análisis, calculando la incidencia del IAM en vez del SCA. Se verificaron los diagnósticos del modelo. Los valores de p < 0,05 se consideraron estadísticamente significativos. Todos los análisis se realizaron con el programa STATA v.15 (StataCorp, Estados Unidos).

## RESULTADOS

### Población del estudio, síndrome coronario agudo, PM<sub>10</sub> y episodios de polvo

Durante el periodo de estudio, se diagnosticó un SCA en el centro antes mencionado a 2.416 pacientes. La mediana de edad fue de 64 [54-74] años y 649 de los participantes (26,86%) eran mujeres. Un total de 1.350 pacientes (55,88%) sufrieron un IAM, 185 (7,67%) ingresaron en clase de Killip III o IV y 129 (5,34%) fallecieron durante su ingreso en el hospital. Estas y otras variables se describen en la tabla 1.

En el periodo de estudio, hubo 485 días (26,75%) en los que no hubo ningún SCA, 621 días (34,25%) en los que hubo 1 SCA, 428 días (23,61%) en los que hubo 2 SCA, 200 días (11,03%) en los que hubo 3 SCA, 60 días (3,31%) en los que hubo 4 SCA, 15 días (0,83%) en los que hubo 5 SCA y 4 días (0,22%) en los que hubo 6 SCA. La mediana de PM<sub>10</sub> fue de 15 [11-24] mg/m<sup>3</sup>. En los días sin SCA, la concentración de PM<sub>10</sub> fue de 15 [11-23] mg/m<sup>3</sup>. En los días con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 SCA, las PM<sub>10</sub> fueron de 16 [11-24], 16 [11-23], 16 [11-24], 16 [11-24] y 13 [10-23] mg/m<sup>3</sup> respectivamente. En la tabla 2 se muestran las concentraciones de PM<sub>10</sub> para diferentes cantidades de SCA/día y con diferentes intervalos de días de retraso.

En la figura 2A del material adicional se muestran las concentraciones diarias de PM<sub>10</sub> en Tenerife durante el periodo del estudio. Estas series temporales de valores de PM<sub>10</sub> muestran los valores basales regularmente bajos de esta región (~15 mg/m<sup>3</sup>) y episodios de picos bruscos debidos a la llegada de aire con polvo procedente del norte de África, en los que las concentraciones de PM<sub>10</sub> alcanzaron valores entre 40 y 350 mg/m<sup>3</sup>. En la figura 2B del material adicional se muestran las series temporales de concentraciones de polvo de Tenerife proporcionadas por los modelos del WMO SDS-WAS, en los que los episodios de picos de polvo (de hasta ~320 mg/m<sup>3</sup>) motivaron episodios de aumento de PM<sub>10</sub>, como puede observarse claramente.

### Influencia del polvo sahariano en la incidencia del síndrome coronario agudo

El mismo día del SCA (sin ningún efecto de intervalo de retraso), el CTI por cada 10 mg/m<sup>3</sup> de PM<sub>10</sub> fue 1,01 (IC95%, 0,80-1,28). En la tabla 3 se muestran los resultados de la regresión de Poisson con el CTI de las PM<sub>10</sub> y otros factores de confusión. No se observó ninguna tendencia a largo plazo entre el periodo de estudio y el número de SCA predicho (figura 2).

El estudio de los posibles efectos del intervalo de días de retraso mostró que las concentraciones de PM<sub>10</sub> no se asociaban con el número de SCA en ninguno de los 5 días previos. Los CTI de las concentraciones de PM<sub>10</sub> en los días 1, 2, 3, 4 y 5 (para un cambio de 10 mg/m<sup>3</sup>) fueron 1,27 (IC95%, 0,87-1,85), 0,92 (IC95%, 0,84-1,01), 0,74 (IC95%, 0,45-1,22), 0,98 (IC95%, 0,87-1,11) y 0,95 (IC95%, 0,84-1,06) respectivamente. No se observó asociación alguna entre las PM<sub>10</sub> y el número de SCA tras introducir un ajuste de estos efectos de diferentes intervalos de retraso entre sí en un modelo con restricciones (las estimaciones del efecto para el intervalo de 0, 1 y 2 días son iguales, y también son iguales para el intervalo de retraso

Tabla 1  
Características de la población

Variable	
Factores conocidos previamente	
Edad (años)	64 [54-74]
Sexo femenino	649 (26,86)
Hipertensión	1.542 (63,85)
Dislipemia	1.400 (57,97)
Diabetes	883 (36,56)
Asma	82 (3,4)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	132 (5,47)
Enfermedad renal crónica	255 (10,57)
Enfermedad coronaria previa conocida	674 (27,92)
Fibrilación auricular	149 (6,17)
Factores relacionados con el ingreso hospitalario	
Infarto agudo de miocardio	1.350 (55,99)
Fración de eyección del ventrículo izquierdo	
≥ 50%	1.758 (75,74)
35-50%	458 (19,73)
< 35%	105 (4,52)
Clase de Killip	
I	2.069 (85,71)
II	158 (6,55)
III	48 (1,99)
IV	137 (5,68)
Enfermedad coronaria al ingreso	
Sin enfermedad coronaria	178 (7,79)
Enfermedad de 1 vaso	1.048 (45,84)
Enfermedad de 2 vasos	600 (26,25)
Enfermedad de 3 vasos	460 (20,12)
Troponina I máxima (ng/ml)	8,3 [0,5-37,7]
Tratados con angioplastia coronaria transluminal percutánea	1.642 (68,02)
Tratados con cirugía arterial coronaria	170 (7,04)
Duración de la hospitalización (días)	7 [5-12]
Mortalidad hospitalaria	129 (5,34)
Mortalidad a 1 año de los supervivientes	18 (0,75)

Los valores expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

Tabla 2

Concentraciones de PM<sub>10</sub> según el número diario de SCA. Los datos se presentan para distintos días de intervalo de retraso

	0 SCA/día (n = 485 [26,75%])	1 SCA/día (n = 621 [34,25%])	2 SCA/día (n = 428 [23,61%])	3 SCA/día (n = 200 [11,03%])	4 SCA/día (n = 60, 3,31%)	5-6 SCA/día (n = 19 [1,05%])
<i>Día de ingreso</i>						
PM <sub>10</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	15 [11-23]	16 [11-24]	16 [11-23]	16 [11-24]	16 [11-24]	13 [10-23]
<i>Intervalo de retraso de 1 día</i>						
PM <sub>10</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	15 [11-24]	16 [11-23]	15 [10-23]	16 [11-23]	17 [11-25]	14 [11-17]
<i>Intervalo de retraso de 2 días</i>						
PM <sub>10</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	16 [11-25]	15 [11-24]	16 [11-23]	15 [12-22]	15 [9-24]	14 [13-18]
<i>Intervalo de retraso de 3 días</i>						
PM <sub>10</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	15 [10-26]	15 [10-23]	16 [11-23]	16 [12-22]	16 [12-25]	15 [12-18]
<i>Intervalo de retraso de 4 días</i>						
PM <sub>10</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	15 [10-25]	15 [10-23]	15 [11-24]	15 [11-23]	16 [11-24]	16 [13-19]
<i>Intervalo de retraso de 5 días</i>						
PM <sub>10</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	15 [10-24]	16 [11-23]	15 [11-23]	15 [11-26]	15 [11-20]	15 [12-28]

n: número de días; PM<sub>10</sub>: partículas de diámetro < 10 mg/m<sup>3</sup>; SCA: síndrome coronario agudo. Los valores expresan mediana [intervalo intercuartílico].

Tabla 3

Análisis de regresión de Poisson. Ausencia de efecto del intervalo de días de retraso

Variable	CTI	IC95%
PM <sub>10</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	1,01	0,80-1,28
PM <sub>2,5</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	0,97	0,81-1,17
PM <sub>2,5-10</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	1,01	0,76-1,36
SO <sub>2</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	0,96	0,91-1,02
NO <sub>2</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	1	0,98-1,02
O <sub>3</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	1	0,99-1,01
Temperatura (°C)	0,97	0,92-1,02
Humedad (%)	1	0,99-1,02

CTI: cocientes de tasas de incidencia; IC95%: intervalo de confianza del 95%; PM<sub>10</sub>: partículas con diámetro aerodinámico < 10 mg/m<sup>3</sup>.

Se calcularon los CTI de las variables de PM para los cambios de 10 mg/m<sup>3</sup>.

de 3, 4 y 5 días). En la figura 3 se muestra el CTI derivado de la modelización de las asociaciones con un intervalo de retraso entre las PM<sub>10</sub> y el número de SCA. Las interacciones no fueron estadísticamente significativas en ninguno de los modelos y se eliminaron.

Se diagnosticó IAM a un total de 1.350 pacientes. En función de lo indicado por el modelo de regresión de Poisson ajustado

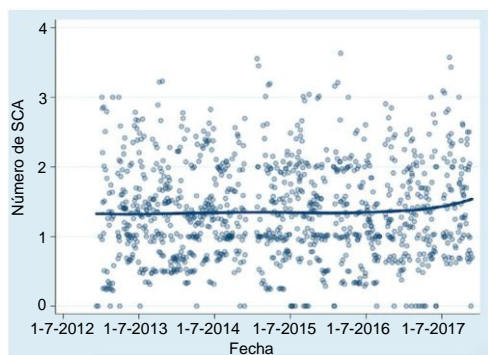


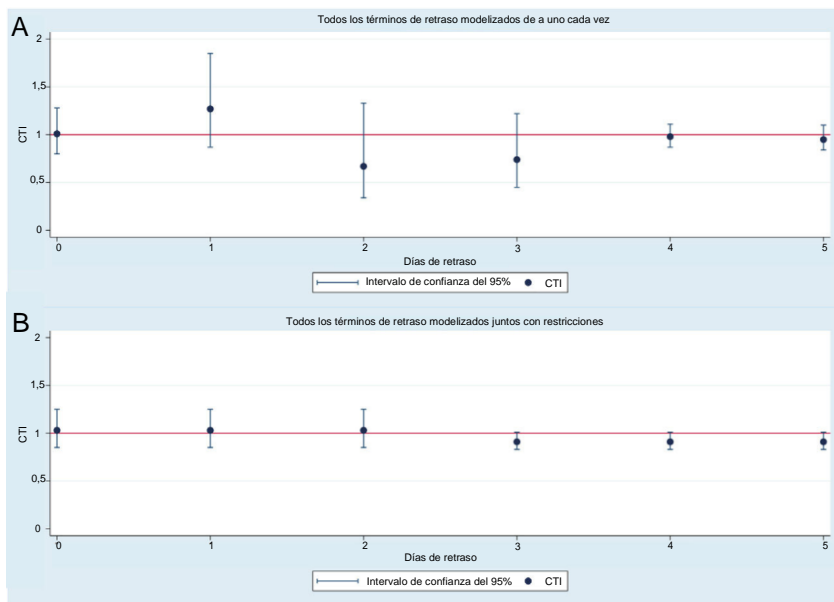
Figura 2. Número predicho de SCA/día durante el periodo de estudio según un modelo de regresión de Poisson. La línea indica la función mínima. SCA: síndrome coronario agudo.

respecto a la autocorrelación y la sobredispersión, las concentraciones de PM<sub>10</sub> no tuvieron influencia en el número de IAM. Con 10 mg/m<sup>3</sup> de PM<sub>10</sub>, el CTI fue 1,1 (IC95%, 0,71-1,55). El número de IAM no mostró asociación con las concentraciones de PM<sub>10</sub> en ninguno de los 5 días previos. No se observó asociación alguna entre las PM<sub>10</sub> y el número de SCA al aplicar un ajuste respecto a estos efectos de diferentes intervalos de retraso entre sí en un modelo con restricciones (figura 4).

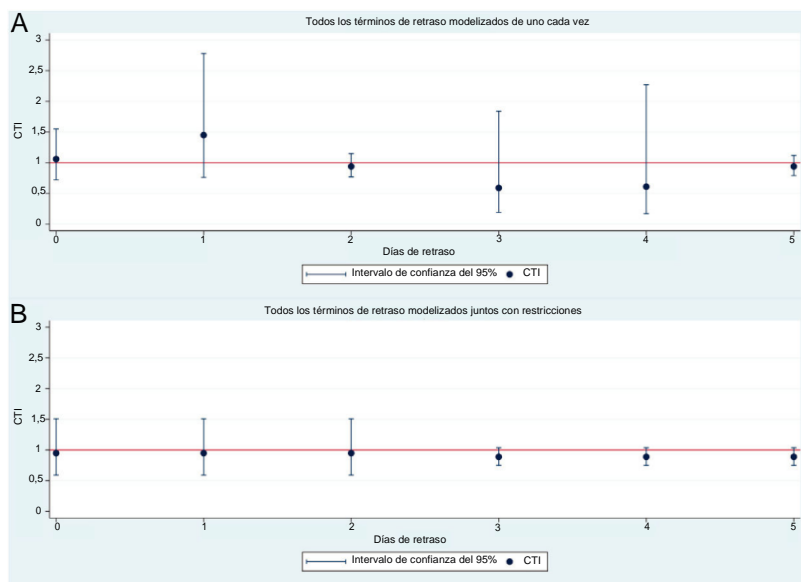
## DISCUSIÓN

En este estudio se observó que el polvo del desierto no es un desencadenante potencial de los SCA en pacientes expuestos al polvo sahariano en Tenerife (España). Recientemente se ha prestado especial atención a la contaminación atmosférica no antropogénica, originada por tormentas de arena naturales, que puede constituir un riesgo para la salud<sup>5,18</sup>. La mayor parte de la investigación medioambiental que analiza los efectos de la contaminación atmosférica en la salud cardiovascular se centra en la contaminación antropogénica (es decir, la ligada a la combustión de combustibles fósiles, como el transporte y la industria). En el presente estudio se analizó la posibilidad de que el polvo sahariano producido por fenómenos naturales sea un desencadenante de los SCA.

En general, se establece una distinción entre las partículas de menos de 10 mm de diámetro (PM<sub>10</sub>, partículas torácicas que pueden entrar en las vías respiratorias bajas), las de menos de 2,5 mm (PM<sub>2,5</sub>, denominadas partículas finas o respirables que pueden entrar en la región de intercambio de gases del pulmón) y las partículas ultrafinas de menos de 100 nm (0,1 mm) que habitualmente contribuyen escasamente a la masa particulada PM (es decir, PM<sub>10</sub> y PM<sub>2,5</sub>) pero que son las más abundantes y tienen un alto grado de penetración en los pulmones<sup>19</sup>. La mayor parte de las partículas derivadas de la combustión antropogénica corresponden a las fracciones ultrafina y PM<sub>2,5</sub>, mientras que una parte significativa del polvo mineral forma parte del material particulado grueso (2,5-10 mm) de las PM<sub>10</sub>. Por ejemplo, durante los episodios de polvo sahariano, la mayor parte de las PM<sub>10</sub> están formadas por partículas de polvo gruesas (un 70-80%, es decir, PM<sub>2,5</sub>/PM<sub>10</sub> = 0,2-0,3). En cambio, en las ciudades de Europa contaminadas por fuentes de combustión, las PM<sub>10</sub> son en su mayor parte partículas de combustión (PM<sub>2,5</sub>/PM<sub>10</sub> = 0,8-0,9)<sup>2</sup>. Las partículas gruesas tienen una mayor probabilidad de depositarse en las vías



**Figura 3.** CTI calculadas mediante modelización de las asociaciones con intervalo de retraso entre las concentraciones de PM<sub>10</sub> y el número de SCA. A: sin un control por otros efectos de intervalo de retraso. B: con un control por los efectos de intervalos de retraso diferentes con restricciones. CTI para los cambios en 10 mg/m<sup>3</sup> de PM<sub>10</sub>. CTI: cocientes de tasas de incidencia; PM<sub>10</sub>: partículas de menos de 10 mm de diámetro aerodinámico; SCA: síndrome coronario agudo.



**Figura 4.** CTI calculadas mediante modelización de las asociaciones con intervalo de retraso entre las concentraciones de PM<sub>10</sub> y el número de infartos agudos de miocardio. A: sin un control por otros efectos de intervalo de retraso. B: con un control por los efectos de intervalos de retraso diferentes con restricciones. CTI para los cambios en 10 mg/m<sup>3</sup> de PM<sub>10</sub>. CTI: cocientes de tasas de incidencia; PM<sub>10</sub>: partículas de menos de 10 mm de diámetro aerodinámico.

bronquiales e inducir, por lo tanto, trastornos respiratorios como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y neumonía<sup>19</sup>.

Los artículos publicados hasta la fecha que aportan información sobre la investigación relativa a las PM en relación con la salud se han centrado en las repercusiones de las PM antropogénicas, en su mayor parte procedentes de la combustión<sup>3,20–22</sup>. Las conclusiones de estos estudios fueron muy coincidentes y mostraron que las PM derivadas de la combustión constituyen una clara amenaza para la salud humana. Por ejemplo, un estudio reciente de Bañeras et al.<sup>23</sup> realizado en un área urbana del norte de España, sin fuentes naturales de polvo desértico, observó que las PM<sub>10</sub> y las PM<sub>2,5</sub> se asociaban con la incidencia de IAM. Las PM de áreas urbanas proceden de emisiones de combustión<sup>2</sup>. Es probable que la

influencia de las PM<sub>10</sub> derivadas de la combustión en la fisiopatología cardiovascular difiera de la que tienen las PM<sub>10</sub> procedentes de orígenes naturales<sup>5</sup>.

Los estudios sobre la influencia de las PM de orígenes no antropogénicos son escasos y sus resultados, discordantes. Un estudio de Estados Unidos indicó la existencia de una asociación entre las PM<sub>10</sub> derivadas de tormentas de arena y la mortalidad<sup>24</sup>, mientras que otro estudio en el que se analizaron 13 países del sur de Europa no observó asociación alguna entre las concentraciones de PM<sub>10</sub> derivadas del desierto y los ingresos hospitalarios o la mortalidad<sup>25</sup>.

Recientemente, 2 estudios han examinado la relación entre las tormentas de arena y los SCA<sup>6,25</sup>. Vodonos et al.<sup>26</sup> señalaron que hubo una influencia de las PM<sub>10</sub> (con un intervalo de retraso de

1 día) durante los días de tormenta de arena en la incidencia de SCA (*odds ratio* [OR] = 1,007; IC95%, 1,002-1,012), mientras que no hubo un efecto significativo durante los días sin tormenta de arena (OR = 1,011; IC95%, 0,998-1,025). Los autores plantearon la hipótesis de que las partículas relacionadas con el tránsito y con la industria tuvieran efectos más tóxicos para la salud humana<sup>26</sup> que las de origen no antropogénico. Kojima et al.<sup>6</sup> propusieron una hipótesis similar. Estos autores, que estudiaron el efecto del polvo asiático en la incidencia de IAM en la Prefectura de Kumamoto (suroeste de Japón), llegaron a la conclusión de que los episodios de polvo asiático el día anterior conducían a la aparición de IAM (OR = 1,46; IC95%, 1,09-1,95). En su estudio introdujeron un control respecto a las PM<sub>2,5</sub> pero no respecto a otros posibles efectos de confusión como las PM<sub>10</sub> o las PM<sub>2,5-10</sub>. Existe un acuerdo «medioambiental» respecto a considerar los episodios de polvo en función de las concentraciones medias de PM<sub>10</sub> a lo largo de 24 h<sup>5</sup>. Además, resulta difícil pensar que el polvo asiático pueda ser un factor de riesgo el día antes del IAM (efecto con un intervalo de retraso de 1 día), pero que sea casi un factor protector el mismo día del IAM (efecto con un intervalo de retraso de 0 días), como se deduce de los intervalos de confianza presentados en su figura 2 del material adicional<sup>6</sup>. Los resultados estadísticamente significativos pero incongruentes pueden deberse a la realización de múltiples comparaciones, en especial en caso de incertidumbre subestimada, como ocurre cuando no se tiene en cuenta la sobredispersión y la autocorrelación.

Dados el lenguaje ambiguo utilizado en relación con los denominados episodios de polvo, la confusión existente acerca del tipo de partículas que constituyen el episodio y la existencia de posibles factores de confusión no medidos o no controlados, las asociaciones epidemiológicas entre el polvo del desierto y los SCA son muy controvertidas y poco concluyentes. En este contexto, pensamos que el estudio del impacto de los episodios de polvo sahariano del África oriental, en los que los episodios de polvo son más frecuentes e intensos que en cualquier otro lugar del mundo<sup>4,5</sup>, podría aportar luz respecto a esta cuestión. Se consideraron los episodios de polvo en función de las concentraciones de PM<sub>10</sub><sup>5</sup>, se introdujo un control respecto a posibles factores de confusión (principalmente otras PM y contaminantes) y se empleó un proceso estadístico nuevo y adecuado que permitió no subestimar los errores de tipo I<sup>15-17</sup>. Además, este estudio se basa en un único hospital terciario, que atiende a toda la población de la región, con lo que se elimina el sesgo de selección. Asimismo la exposición analizada en nuestro estudio es de origen no antropogénico y la mayor parte de las tormentas de arena tienen su origen en el desierto del Sahara.

#### Limitaciones

Este estudio tiene ciertas limitaciones. En primer lugar, se emplearon las concentraciones de contaminación atmosférica en el aire exterior, medidas en puntos fijos, mientras que las personas pasan la mayor parte del tiempo en el interior. En segundo lugar, el error de medición de la exposición es un inconveniente intrínseco de los estudios de series temporales, ya que la media de las estaciones de seguimiento fijas elegidas no refleja la exposición media real de la población. En consecuencia, algunos datos indican que el error de medición de la exposición en el análisis de series temporales podría introducir un sesgo de las estimaciones a la baja<sup>27</sup>. El empleo de un análisis de regresión de Poisson permitió introducir un control respecto a la sobredispersión y la autocorrelación, que son causas frecuentes de subestimación del error de tipo I. Sin embargo, para ello fue preciso modificar la matriz de datos y no pudo realizarse un análisis estratificado por variables específicas, puesto que estas dejan de tener sentido en la nueva

matriz de datos. Por último, no se puede descartar una potencia estadística insuficiente para mostrar asociaciones. Esta falta de potencia estadística no es trivial y plantea dificultades en este tipo de estudio<sup>28</sup>. Con un periodo de estudio de 5 años y más de 2.000 episodios, se ha estudiado la influencia de los cambios de 10 mg/m<sup>3</sup> de PM<sub>10</sub> en la incidencia de SCA, con una mediana de PM<sub>10</sub> en nuestro territorio de 15 [11-24] mg/m<sup>3</sup>. Es decir, un aumento de 10 unidades de PM<sub>10</sub> sería equivalente a pasar de un día con unas PM<sub>10</sub> relativamente bajas (supongamos 11 unidades, que está dentro del primer cuartil de PM<sub>10</sub>) a un día con unas PM<sub>10</sub> relativamente altas (supongamos 21, que está dentro del tercer cuartil de las PM<sub>10</sub>). Aun así, los intervalos de confianza no son excesivamente amplios y ninguna de las asociaciones evaluadas fue estadísticamente significativa. No obstante, las asociaciones entre las PM y los eventos cardiovasculares son en general muy pequeñas, y suelen situarse en el tercer decimal del riesgo relativo, por lo que no se puede descartar una falta de potencia estadística.

#### CONCLUSIONES

Este estudio negativo, que es el primero que evalúa las repercusiones de los episodios de polvo sahariano como posible desencadenante de la aparición de los SCA, muestra que es improbable que el polvo africano se asocie con la incidencia de SCA. Se deberá centrar los esfuerzos en la reducción de las emisiones derivadas de la combustión.

#### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- El transporte de polvo sahariano puede aumentar en gran manera la concentración ambiental de material particulado que se registran en las redes de vigilancia de la calidad del aire. Esto tiene especial importancia en el sur de Europa y en algunas islas del Atlántico.
- La mayor parte de los estudios se han realizado en regiones distantes de los orígenes del polvo desértico (sur de Europa y este de Asia).
- En el mundo, las concentraciones más altas de polvo desértico son las que se producen en el norte de África, y no hay estudios sobre los efectos del polvo en la salud en esa región.
- Los estudios sobre el polvo desértico y los efectos en la salud han sido en su mayor parte epidemiológicos y han relacionado la mortalidad cardiovascular con el polvo.

#### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- En este estudio prospectivo observacional, la aparición de episodios de polvo sahariano observada de 0 a 5 días antes del inicio del síndrome coronario agudo no mostró una asociación significativa con la incidencia del síndrome coronario agudo.
- En los estudios de calidad del aire, el uso de técnicas estadísticas apropiadas es de gran importancia para el control de la estacionalidad y la autocorrelación de las observaciones.
- La reproducción y publicación de estudios rigurosos, incluso los que tienen resultados «negativos», permiten esclarecer las relaciones y evita posibles sesgos.



## AGRADECIMIENTOS

Damos las gracias al programa *Sand and Dust Storm – Warning Advisory and Assessment System* de la Organización Meteorológica Mundial, cogestionado por la Agencia Española de Meteorología y el Centro de Supercomputación de Barcelona, por la modelización del polvo y a la Consejería de Medio Ambiente del Gobierno de las Islas Canarias por los datos de calidad del aire.

## CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

## ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.01.030>

## BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization (WHO). *Evolution of WHO air quality guidelines: past present and future (2017)*. 2017. Disponible en: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/2017/evolution-of-who-air-quality-guidelines-past-present-and-future-2017>. Consultado 16 Ene 2020
- Putaud JP, Van Dingenen R, Alastuey A, et al. A European aerosol phenomenology – 3 physical and chemical characteristics of particulate matter from 60 rural, urban, and kerbside sites across Europe. *Atmos Environ*. 2010;44:1308–1320.
- Lelieveld J, Klingmüller K, Pozzer A, et al. Cardiovascular disease burden from ambient air pollution in Europe reassessed using novel hazard ratio functions. *Eur Heart J*. 2019;40:1590–1596.
- De Longueville F, Hountondji YC, Henry S, Ozer P. What do we know about effects of desert dust on air quality and human health in West Africa compared to other regions? *Sci Total Environ*. 2010;409:1–8.
- De Longueville F, Ozer P, Doumbia S, Henry S. Desert dust impacts on human health: an alarming worldwide reality and a need for studies in West Africa. *Int J Biometeorol*. 2013;57:1–19.
- Kojima S, Michikawa T, Ueda K, et al. Asian dust exposure triggers acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2017;38:3202–3208.
- Huneeus N, Schulz M, Balkanski Y, et al. Global dust model intercomparison in AeroCom phase I. *Atmos Chem Phys*. 2011;11:7781–7816.
- Engelstaedter S, Tegen I, Washington R. North African dust emissions and transport. *Earth Sci Rev*. 2006;79:73–100.
- Baldasano JM, Massagué J. Trends and patterns of air quality in Santa Cruz de Tenerife (Canary Islands) in the period 2011–2015. *Air Qual Atmos Health*. 2017;10:939–954.
- Rodríguez S, Cuevas E, Prospero JM, et al. Modulation of Saharan dust export by the North African dipole. *Atmos Chem Phys*. 2015;15:7471–7486.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33:2551–2567.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:267–315.
- Pérez C, Hausteín K, Janjic Z, et al. Atmospheric dust modeling from meso to global scales with the online NMMB/BSC-Dust model – Part 1: Model description, annual simulations and evaluation. *Atmos Chem Phys*. 2011;11:13001–13027.
- García-Castrillo G, Terradellas E. Evaluation of the dust forecasts in the Canary Islands Technical Report. No: SDS-WAS-2017-0002. 2017. Disponible en: <https://sds-was.aemet.es/materials/technical-reports/SDSWASNAMEE20170002.pdf>
- Lu Y, Zeger SL. On the equivalence of case crossover and time series methods in environmental epidemiology. *Biostatistics*. 2007;8:337–344.
- Armstrong BG, Gasparrini A, Tobias A. Conditional Poisson models: a flexible alternative to conditional logistic case cross-over analysis. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14:122.
- Bhaskaran K, Gasparrini A, Hajat S, Smeeth L, Armstrong B. Time series regression studies in environmental epidemiology. *Int J Epidemiol*. 2013;42:1187–1195.
- Perez L, Tobias A, Querol X, et al. Coarse particles from Saharan dust and daily mortality. *Epidemiology*. 2008;19:800–807.
- Pope CA, 3rd, Dockery DW. Health effects of fine particulate air pollution: lines that connect. *J Air Waste Manag Assoc*. 2006;56:709–742.
- Münzel T, Gori T, Al-Kindi S, et al. Effects of gaseous and solid constituents of air pollution on endothelial function. *Eur Heart J*. 2018;39:3543–3550.
- Dominguez-Rodríguez A, Abreu-Gonzalez P, Rodríguez S, Avanzas P, Juárez-Prera RA. Short-term effects of air pollution, markers of endothelial activation, and coagulation to predict major adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome: insights from AIRACOS study. *Biomarkers*. 2017;22:389–393.
- Domínguez-Rodríguez A, Abreu-Afonso J, Rodríguez S, et al. Comparative study of ambient air particles in patients hospitalized for heart failure and acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:661–666.
- Bañeras J, Ferreira-Gonzalez I, Marsal JR, et al. Short-term exposure to air pollutants increases the risk of ST elevation myocardial infarction and of infarct-related ventricular arrhythmias and mortality. *Int J Cardiol*. 2018;250:35–42.
- Crooks JL, Cascio WE, Percy MS, Reyes J, Neas LM, Hilborn ED. The association between dust storms and daily non-accidental mortality in the United States, 1993–2005. *Environ Health Perspect*. 2016;124:1735–1743.
- Stafoggia M, Zauli-Sajani S, Pey J, et al. Desert dust outbreaks in southern Europe: contribution to daily PM10 concentrations and short-term associations with mortality and hospital admissions. *Environ Health Perspect*. 2016;124:413–419.
- Vodonos A, Friger M, Katra I, et al. Individual effect modifiers of dust exposure effect on cardiovascular morbidity. *PLoS One*. 2015;10:e0137714.
- Zeger SL, Thomas D, Dominici F, et al. Exposure measurement error in time-series studies of air pollution: concepts and consequences. *Environ Health Perspect*. 2000;108:419–426.
- Winquist A, Klein M, Tolbert P, Sarnat SE. Power estimation using simulations for air-pollution time-series studies. *Environ Health*. 2012;11:68.

## **CUARTO ARTÍCULO**

**“Impact of Desert Dust Events on the  
Cardiovascular Disease: A Systematic Review and  
Meta-Analysis”**



Review

# Impact of Desert Dust Events on the Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis

Alberto Domínguez-Rodríguez <sup>1,2,3,\*</sup>, Néstor Báez-Ferrer <sup>1</sup>, Pedro Abreu-González <sup>4</sup>, Sergio Rodríguez <sup>5,6</sup>, Rocío Díaz <sup>7,8</sup>, Pablo Avanzas <sup>7,8,9</sup> and Daniel Hernández-Vaquero <sup>7,8,†</sup>

- <sup>1</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Canarias, 38010 Tenerife, Spain; nector.baez@hotmail.com
- <sup>2</sup> Departamento de Enfermería, Universidad de La Laguna, 38200 Tenerife, Spain
- <sup>3</sup> CIBER de Enfermedades CardioVasculares (CIBERCV), 28029 Madrid, Spain
- <sup>4</sup> Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de La Laguna, 38200 Tenerife, Spain; pabreugonzalez@gmail.com
- <sup>5</sup> Estación Experimental de Zonas Áridas, EEZA, CSIC, 04120 Almería, Spain; sergio.rodriguez@csic.es
- <sup>6</sup> Instituto de Productos Naturales y Agrobiología, IPNA, CSIC, 38206 Tenerife, Spain
- <sup>7</sup> Área del Corazón, Hospital Universitario Central de Asturias, 33011 Oviedo, Spain; diazmendezro@gmail.com (R.D.); avanzas@gmail.com (P.A.); dhvaquero@gmail.com (D.H.-V.)
- <sup>8</sup> Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias, 33011 Oviedo, Spain
- <sup>9</sup> Departamento de Medicina, Universidad de Oviedo, 33003 Asturias, Spain
- \* Correspondence: adrvdg@hotmail.com; Tel.: +34-922-679040; Fax: +34-922-678460
- † Alberto Domínguez-Rodríguez and Daniel Hernández-Vaquero share first signing author status.



**Citation:** Domínguez-Rodríguez, A.; Báez-Ferrer, N.; Abreu-González, P.; Rodríguez, S.; Díaz, R.; Avanzas, P.; Hernández-Vaquero, D. Impact of Desert Dust Events on the Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 727. <https://doi.org/10.3390/jcm10040727>

Academic Editors: Eliano Navarese and Carmine Zoccali  
Received: 18 December 2020  
Accepted: 5 February 2021  
Published: 12 February 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

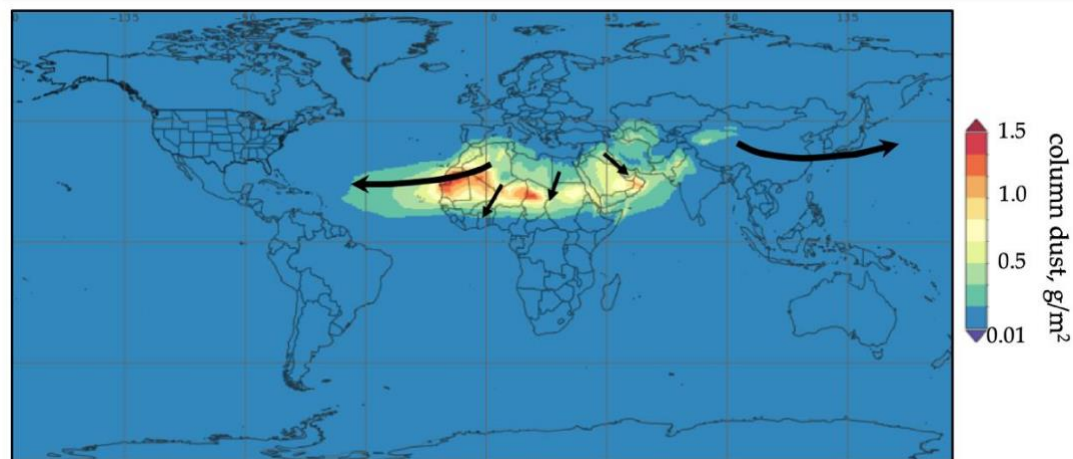
**Abstract:** Background: Whether or not inhalation of airborne desert dust has adverse health effects is unknown. The present study, based on a systematic review and meta-analysis, was carried out to assess the influence desert dust on cardiovascular mortality, acute coronary syndrome, and heart failure. Methods: A systematic search was made in PubMed and Embase databases for studies published before March 2020. Studies based on daily measurements of desert dust were identified. The meta-analysis evaluated the impact of desert dust on cardiovascular events the same day (lag 0) of the exposure and during several days after the exposure (lags 1 to 5). The combined impact of several days of exposure was also evaluated. The incidence rate ratio (IRR) with 95% confidence intervals (CI) was calculated using the inverse variance random effects method. Results: Of the 589 identified titles, a total of 15 studies were selected. The impact of desert dust on the incidence of cardiovascular mortality was statistically significant (IRR = 1.018 (95%CI 1.008–1.027);  $p < 0.001$ ) in lag 0 of the dust episode, in the following day (lag 1) (IRR = 1.005 (95%CI 1.001–1.009);  $p = 0.022$ ), and during both days combined (lag 0–1) (IRR = 1.015 (95%CI 1.003–1.028);  $p = 0.014$ ). Conclusions: The inhalation to desert dust results in a 2% increase (for every 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) in cardiovascular mortality risk.

**Keywords:** meta-analysis; cardiovascular mortality; acute coronary syndrome; heart failure; particulate matter; dust; desert dust

## 1. Introduction

According to the World Health Organization (Geneva, Switzerland), mitigation of the adverse health effects of exposure to airborne pollutants has become a worldwide health concern [1]. Special attention has focused on pollution related to combustion sources (motor vehicles, industry, biomass burning, etc.), which is composed of a mixture of reactive gases (CO, NO<sub>x</sub>, and SO<sub>2</sub>, among others) and particulate matter (PM) (fundamentally hydrocarbons, organic material, soot, sulfate, nitrate, etc.). Exposure to such PM plays a key role in cardiovascular disorders attributed to air pollution [2]. The World Health Organization (Geneva, Switzerland) recommends that the population should not be exposed to concentrations of breathable PM with an aerodynamic diameter  $<10 \mu\text{m}$ , i.e., PM<sub>10</sub>, of over 50  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ .

At present, part of the scientific community is investigating the health consequences of the inhalation of airborne desert dust as a component of PM<sub>10</sub> breathable particles, which affects over 2000 million people [3]. The main dust-emitting regions are found in the so-called Dust Belt, which extends through North Africa, the Middle East, and Inner Asia (Figure 1) [4].



**Figure 1.** Global mean summer distribution of atmospheric dust according to MERRA-2model. The black arrows indicate the main dust transport routes.

When the dusty air reaches an urban area, the population becomes exposed to the mixture of desert dust and local urban and regional pollution, i.e., PM<sub>10</sub> is the sum of PM<sub>10</sub>-dust + PM<sub>10</sub>-non-dust (particles generated by industry, motor vehicles, combustion, etc.) [5–8]. When North African dust reaches southern Europe, PM<sub>10</sub>-dust is usually present in concentrations of between 10–60 µg/m<sup>3</sup> and represents 25–50% of PM<sub>10</sub> [6]. However, in North Africa and the Middle East, the PM<sub>10</sub>-dust concentrations can exceed 1000 µg/m<sup>3</sup> and represent >99% of PM<sub>10</sub> [9].

Many studies have been conducted in different parts of the world analyzing the possible impact of desert dust on health. However, the available evidence is not fully conclusive. Whereas some studies have reported a small yet significant influence, others have found no impact [3,10–12]. The statistical power of time series studies that analyze the influence of dust on health is a very common and underestimated problem. Simulations underscore that a time series study with an inclusion period of four years and an average of 22 events a day would have a statistical power of only 52% [13]. In this scenario, the absence of a statistically significant association in such research studies does not mean that there is no association [14]. For this reason, an analysis is needed comprising a large number of events and which allows us to know the real epidemiological association between desert dust and cardiovascular events. The present study, based on a systematic review and meta-analysis, was carried out to assess the influence of exposure to desert dust on the incidence of cardiovascular mortality, acute coronary syndrome (ACS), and heart failure.

## 2. Materials and Methods

The protocol was registered on PROSPERO (CRD42020181532). We conducted and report this systematic review in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses statement [15]. Our research was carried out according to The Code of Ethics of the World Medical Association, Ferney-Voltaire, France, (Declaration of Helsinki). Patient consent was not required.

### 2.1. Search Strategy and Selection of Studies

A systematic search was made of the PubMed and Embase databases for articles published until March 2020, with the purpose of identifying observational studies including

any human population residing in urban or rural areas exposed to desert dust. The search made use of free text and keywords, considering different definitions related to desert dust, sandstorms, and cardiovascular events. The full search strategy is described in the Supplementary Materials Figure S1.

### 2.2. Definition of Exposure to Desert Dust and Study Selection Criteria

We selected studies in which desert dust (tracked in terms of increases in PM<sub>10</sub> due to desert dust blowing in ambient air [1,16]) was characterized. The inclusion criteria were:

- Comparison of exposure to desert dust versus no such exposure.
- Description of the influence of desert dust (per unit increase) on the incidence of cardiovascular mortality, ACS, or heart failure.
- Identification of the exposure of desert dust in the breathable fraction of the particulate material PM<sub>10</sub> [16].
- Human studies.
- Studies with a methodologically adequate design. In other words, studies controlling the main confounding factors (meteorological variables and pollutants in gaseous phase) and comprising time series or adopting a cross-case design [17].
- Studies in Spanish or English.

Some Asian studies used total PM as proxy of inhalable dust concentration. A significant difference of this proxy to dust in PM<sub>10</sub> is not expected due to super-coarse particles (larger than 10 microns) tend to experience quick dry deposition during the transport across Asia.

### 2.3. Objectives

The objective of this study was to evaluate the impact of desert dust on 3 types of cardiovascular events: Cardiovascular mortality, ACS, and heart failure. For this purpose, we examined whether the dust episodes were associated to the cardiovascular event on the same day as the dust episode (lag 0) or whether there was a lag of 1, 2, 3, 4, or 5 days in the cardiovascular event with respect to the dust episode (i.e., lag 1, lag 2, lag 3, lag 4, or lag 5, respectively). The combined impact of several days of exposure was also evaluated 0–1 days (lag 0–1), 2–5 days (lag 2–5), and 0–5 days (lag 0–5) after the dust episode.

### 2.4. Data Extraction and Evaluation of the Quality of the Studies

Three members of the team (A.D.-R., N.B.-F., and P.A.-G.) independently examined the title and abstract of the articles, selecting those publications that met the inclusion criteria. Two other members (S.R. and R.D.) evaluated the previously selected full-text articles and decided their final inclusion on an independent basis. Disagreements were resolved through debate among all the team members. The mentioned evaluating members were blinded to the names of the authors, the institutions, and the names of the journals. Another 3 investigators (A.D.-R., P.A., and D.H.-V.) used the Cochrane ROBINS scale to evaluate the quality of the observational studies [18].

The data extracted from the selected studies were entered in an Excel spreadsheet. If a given study presented various cardiovascular events (cardiovascular mortality, ACS, or heart failure), each result was registered individually. Likewise, if a given study reported several estimated effects (different lags) for each cardiovascular event, these were also compiled. Data extraction included details on citations (first author, title, journal, and date of publication), study design and statistical analysis, place of study (region/country), study period, outcome assessment (cardiovascular mortality, ACS, or heart failure), confounding variables, number of events and estimated effect based on the odds ratio, relative risk, or incidence rate ratio (IRR).

### 2.5. Statistical Analysis

For each objective, we conducted a meta-analysis using the inverse variance random effects method. Heterogeneity was assessed by calculating  $I^2$ . In this regard,  $I^2 < 50\%$

indicates low heterogeneity, 50–75% moderate heterogeneity, and >75% great heterogeneity [19]. As established by protocol, the detection of great heterogeneity implied that the meta-analysis or weighted mean could be biased, and consequently, that no absolute certainty could be concluded. In such cases, the causes of this great heterogeneity were analyzed. The Begg and Egger tests were used to evaluate publication bias. Due to the risk of multiple comparisons, the results of the secondary objectives were considered exclusively exploratory or generators of hypotheses. The analyses were repeated to study the influence of desert dust with each day of lag (lag 1, lag 2, lag 3, lag 4, and lag 5) after the dust episode. A weighted mean was considered to be meaningless when there were fewer than 3 articles for analysis. For this study, the results provided by the articles in the form of odds ratio, relative risk, or IRR were analyzed jointly, and the weighted mean was given as IRR with the corresponding 95% confidence interval (95% CI). The result was provided based on increments of  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  of  $\text{PM}_{10}$ -dust, and a statistically significant association was considered to be present for  $p < 0.05$ . All the statistical analyses were carried out using the STATAIC 15.1 package (StataCorp, College Station, Lakeway, TX, USA).

### 3. Results

#### 3.1. Systematic Selection of Studies

Figure 2 shows the study flowchart according to the PRISMA criteria. A total of 589 articles were identified, of which 513 were excluded and 76 were subjected to review. Of these publications, 61 were excluded, and only 15 were found to meet all the inclusion criteria for evaluating the impact of desert dust on the incidence of cardiovascular mortality, ACS, and heart failure. The selected studies are shown in Table 1.

#### 3.2. Cardiovascular Mortality

Of the selected studies, 8 evaluated the impact of  $\text{PM}_{10}$ -dust during desert dust episodes on cardiovascular mortality [20–27], comprising a total of 477,771 events. For day-lag 0 of the event, the impact was  $\text{IRR} = 1.018$  (95% CI 1.008–1.027);  $p < 0.001$ , which represents almost a 2% daily increase in cardiovascular mortality for every  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  increase in  $\text{PM}_{10}$ -dust;  $I^2 = 49.54\%$  (Figure 3). The Begg and Egger tests yielded  $p = 0.71$  and  $p = 0.14$ , respectively.

For lag 1, the impact of  $\text{PM}_{10}$ -dust was  $\text{IRR} = 1.005$  (95% CI 1.001–1.009);  $p = 0.022$ ;  $I^2 = 34.59\%$ . The Begg and Egger tests yielded  $p = 1$  and  $p = 0.44$ , respectively. Lastly, regarding the combined effects of exposure on the same day of the event and one day later (lag 0–1), the impact of  $\text{PM}_{10}$ -dust was  $\text{IRR} = 1.015$  (95% CI 1.003–1.028);  $p = 0.014$ ;  $I^2 = 0\%$ . The Begg and Egger tests yielded  $p = 0.31$  and  $p = 0.33$ , respectively (Table 2).

For lag 2 in relation to cardiovascular mortality, the impact of  $\text{PM}_{10}$ -dust was  $\text{IRR} = 1.003$  (95% CI 1–1.005);  $p = 0.04$ ;  $I^2 = 3.34\%$ . The Begg and Egger tests yielded  $p = 0.46$  and  $p = 0.52$ , respectively. For lag 0–5 in relation to cardiovascular mortality, the impact of  $\text{PM}_{10}$ -dust was  $\text{IRR} = 1.023$  (95% CI 0.999–1.047);  $p = 0.053$ ;  $I^2 = 0\%$ . The Begg and Egger tests yielded  $p = 0.73$  and  $p = 0.88$ , respectively (Table 2). Fewer than three studies contributed information on the influence of  $\text{PM}_{10}$ -dust in relation to lag 3, lag 4, lag 5, and lag 2–5. Therefore, no weighted means were calculated for these days.

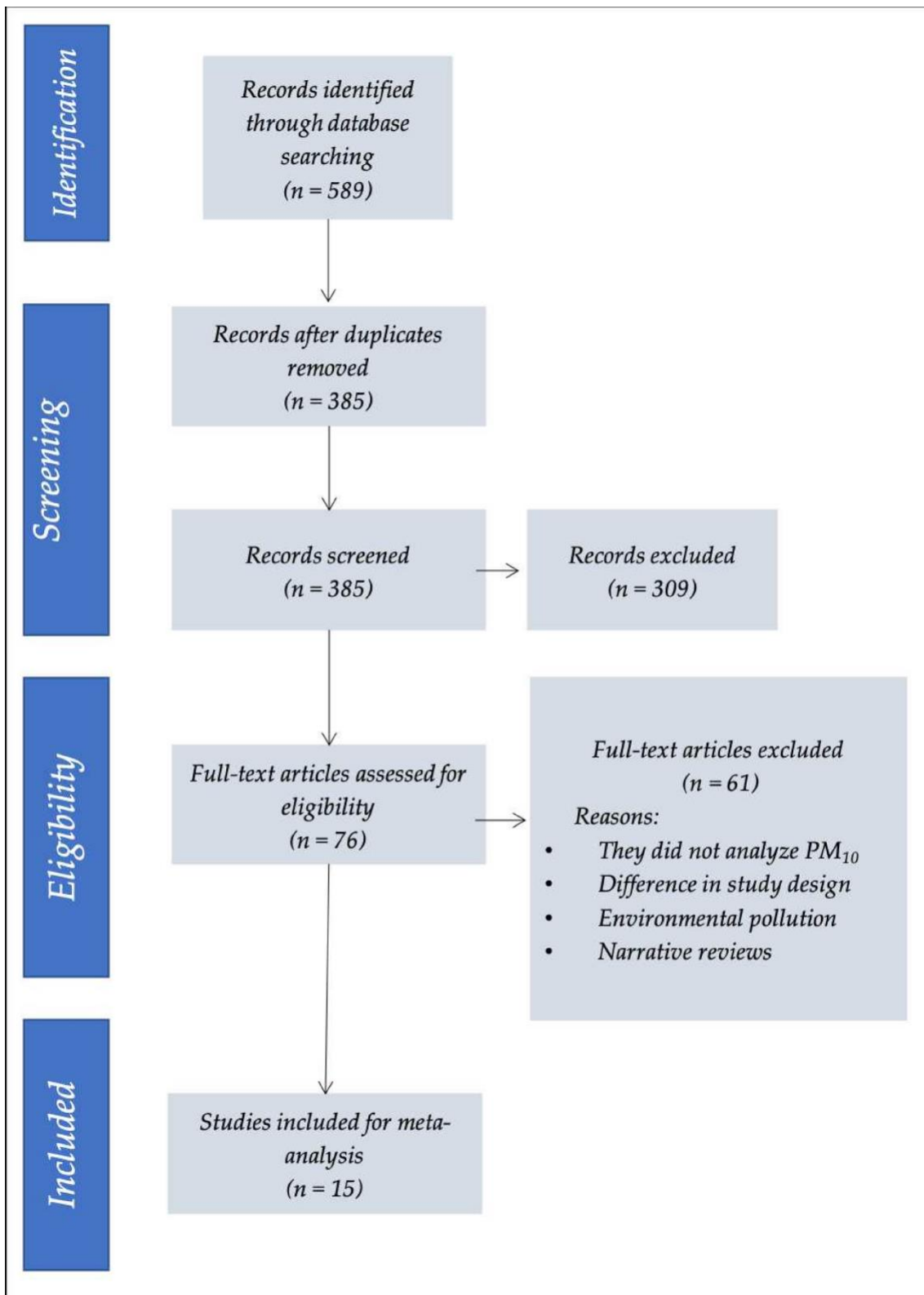


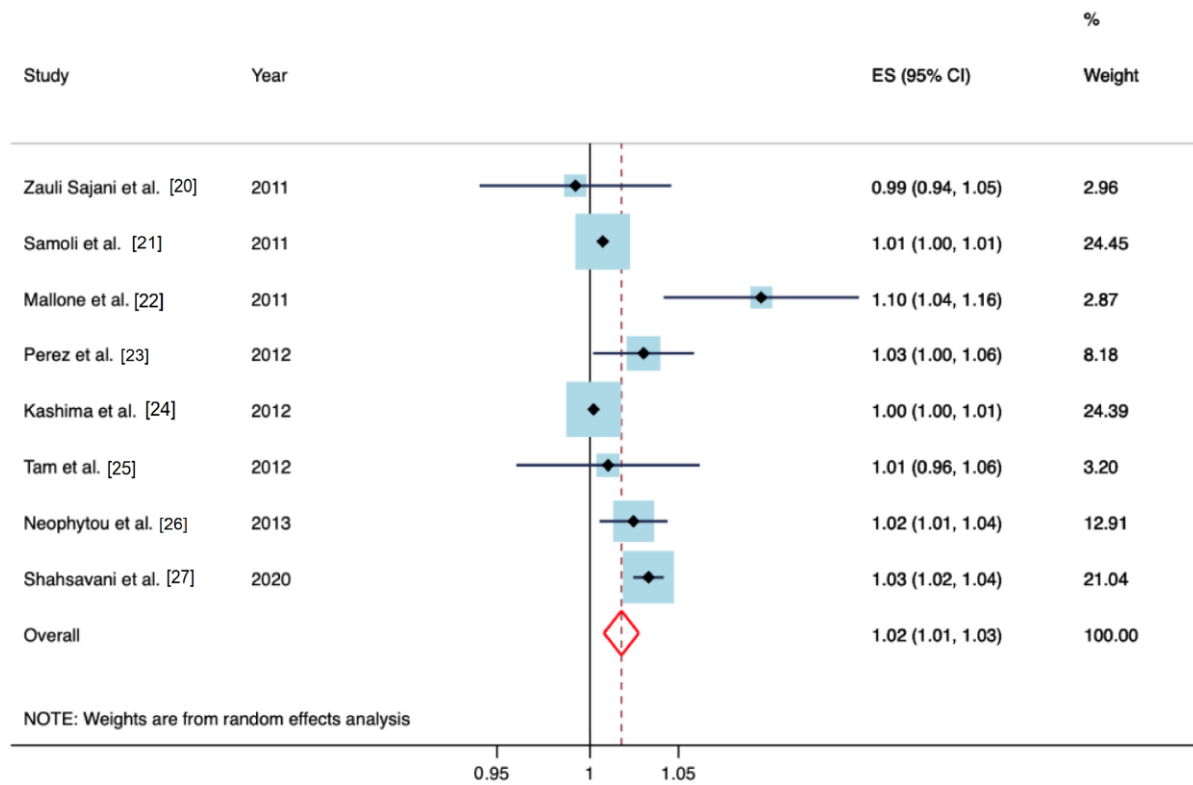
Figure 2. Selection of studies (PRISMA criteria).

**Table 1.** Studies on the impact of desert dust on cardiovascular events identified in the systematic review for meta-analysis. The fraction of PM<sub>10</sub> linked to dust (DE) and no dust (no-DE) event is shown.

Authors	Region	Country	Design	CE	PM <sub>10</sub> DE	PM <sub>10</sub> no-DE	R	Period	Risk of Bias
Zauli, 2011 [20]	Emilia Romagna	Italy	CC	CM	38	42	<b>0.9</b>	2002–2006	Low
Samoli, 2011 [21]	Athens	Greece	TS	CM	47	39	<b>1.2</b>	2001–2006	Low
Malone, 2011 [22]	Rome	Italy	CC	CM	52	37	<b>1.4</b>	2001–2004	Low
Perez, 2012 [23]	Barcelona	Spain	TS	CM	39	NS		2003–2007	Moderate
Kashima, 2012 [24]	5 cities	Japan	TS	CM/ACS	184	22	<b>8.3</b>	2005–2010	Low
Tam, 2012 [25]	Hong Kong	China	CC	CM/ACS/HF	134	50	<b>2.7</b>	1998–2002	Low
Neophytou, 2013 [26]	Nicosia	Cyprus	TS	CM	116	53	<b>2.2</b>	2004–2007	Low
Shahsavani, 2020 [27]	Ahvaz	Iran	CC	CM	266	101	<b>2.6</b>	2015–2017	Low
Shahsavani, 2020 [27]	Tehran	Iran	CC	CM	192	82	<b>2.3</b>	2015–2017	Low
Dominguez-Rodriguez, 2020 [14]	Tenerife	Spain	CC	ACS	92	16	<b>5.6</b>	2014–2017	Low
Vodanos, 2015 [28]	Béer-Sheva	Israel	CC	ACS	2650	50	<b>53</b>	2001–2010	Low
Vaduganathan, 2016 [29]	Brescia	Italy	TS	ACS/HF	NS	NS		2004–2007	Moderate
Al, 2018 [30]	Gaziantep	Turkey	TS	ACS/HF	74	72	<b>1.0</b>	2009–2014	Low
Zhang, 2016 [31]	Beijing	China	CC	ACS	NS	NS		2014–2014	Moderate
Matsukawa, 2014 [32]	Fukuoka	Japan	CC	ACS	55	29	<b>1.9</b>	2003–2010	Low
Yang, 2009 [33]	Taipei	Taiwan	CC	CI	112	55	<b>2.0</b>	1996–2001	Low

The design specifies whether the study was cross-case (CC) or time series (TS). All studies were based on Poisson regression. Under cardiovascular event (CE), it is specified whether cardiovascular mortality (CM), heart failure (HF), and/or acute coronary syndrome (ACS) was studied. For each study, PM<sub>10</sub> (in µg/m<sup>3</sup>) during the dust events (DE) and in the absence of dust events (no-DE) is shown, together with the PM<sub>10</sub> DE/no-DE ratio (R). NS: Data not supplied in the study. The column R marks in boldface the studies in which the increase in PM<sub>10</sub> levels during the dust episodes versus the non-dust episodes (no-DE) proved relevant (R ≥ 2).





**Figure 3.** Meta-analysis (forest plot) of the influence of desert dust on cardiovascular mortality (lag 0 = on the same day). IRR: Incidence rate ratio.

**Table 2.** Influence of desert dust on cardiovascular mortality, acute coronary syndrome and heart failure for the different lag days. Lag 0 = same day; lag 1 = lag of one day; lag 2 = lag of 2 days; lag 3 = lag of 3 days; lag 4 = lag of 4 days; lag 0-1 = lag of 0-1 day; lag 0-5 = lag of 0-5 days.

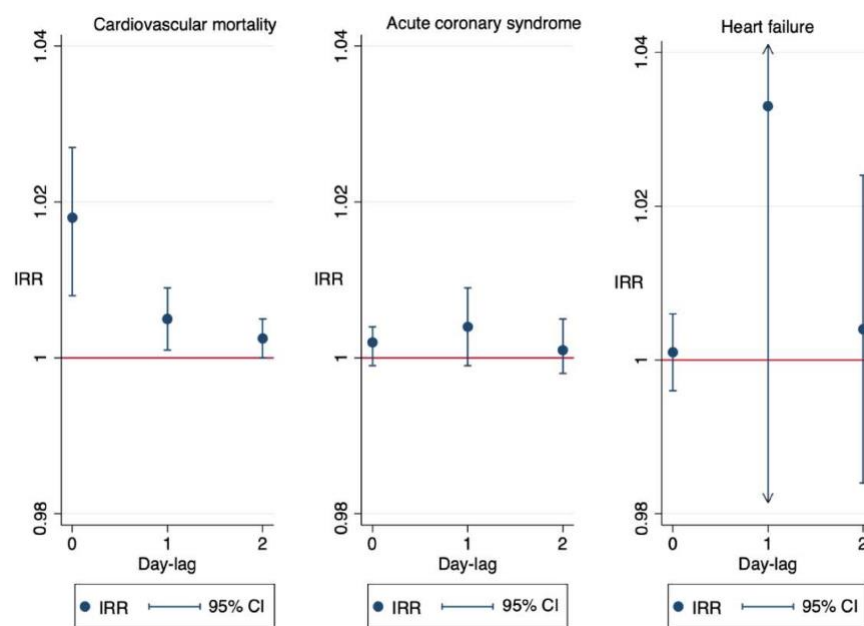
Objective	Incidence Rate Ratio	p-Value	I <sup>2</sup>	Egger (p-Value)	Begg (p-Value)
Cardiovascular mortality					
Lag 0	1.018 (95%CI 1.008-1.027)	<0.001	49.54%	0.14	0.71
Lag 1	1.005 (95%CI 1.001-1.009)	0.022	34.59%	0.44	1.00
Lag 2	1.003 (95%CI 1.000-1.005)	0.040	3.34%	0.52	0.46
Lag 0-1	1.015 (95%CI 1.003-1.028)	0.014	0.00%	0.33	0.31
Lag 0-5	1.023 (95%CI 0.999-1.047)	0.053	0.00%	0.88	0.73
Acute coronary syndrome					
Lag 0	1.002 (95%CI 0.999-1.004)	0.144	0.00%	0.11	0.67
Lag 1	1.004 (95%CI 0.999-1.009)	0.071	13.39%	0.13	0.22
Lag 2	1.001 (95%CI 0.998-1.005)	0.449	15.62%	0.59	0.22
Lag 3	0.986 (95%CI 0.949-1.028)	0.507	6.24%	0.14	0.60
Lag 4	1.025 (95%CI 0.902-1.164)	0.706	43.07%	0.34	0.29
Lag 0-1	1.003 (95%CI 1.001-1.006)	0.006	0.00%	0.46	0.73
Heart failure					
Lag 0	1.001 (95%CI 0.996-1.006)	0.670	0.00%	0.94	0.74
Lag 1	1.033 (95%CI 0.977-1.091)	0.253	0.00%	0.06	0.29
Lag 2	1.004 (95%CI 0.984-1.024)	0.698	0.00%	0.71	0.30

### 3.3. ACS

Of the selected studies, only 8 provided information on the impact of PM<sub>10</sub>-dust on the incidence of ACS [14,24,25,28-32], comprising a total of 128,633 events. For lag 0 in

relation to ACS, the impact of PM<sub>10</sub>-dust was IRR = 1.002 (95% CI 0.999–1.004);  $p = 0.144$ ;  $I^2 = 0\%$ . The Begg and Egger tests yielded  $p = 0.67$  and  $p = 0.11$ , respectively. For lag 1 in relation to ACS, the impact of PM<sub>10</sub>-dust was IRR = 1.004 (95% CI 0.999–1.009);  $p = 0.071$ ;  $I^2 = 13.39\%$ . The Begg and Egger tests yielded  $p = 0.22$  and  $p = 0.13$ , respectively. For lag 2 in relation to ACS, the impact of PM<sub>10</sub>-dust was IRR = 1.001 (95% CI 0.998–1.005);  $p = 0.449$ ;  $I^2 = 15.62\%$ . The Begg and Egger tests yielded  $p = 0.22$  and  $p = 0.59$ , respectively. For lag 0–1 in relation to ACS, the impact of PM<sub>10</sub>-dust was IRR = 1.003 (95% CI 1.001–1.006);  $p = 0.006$ ;  $I^2 = 0\%$ . The Begg and Egger tests yielded  $p = 0.73$  and  $p = 0.46$ , respectively. All the meta-analyses performed for different days can be seen in Table 2. Fewer than three studies reported information on the influence of PM<sub>10</sub>-dust in relation to lag 3, lag 4, lag 5, and lag 2–5. Therefore, no weighted means were calculated for these days.

Figure 4 graphically displays the impact of PM<sub>10</sub>-dust in relation to lag 0, lag 1, and lag 2 for the different cardiovascular events studied.



**Figure 4.** Meta-analyses performed for each objective and for each lag day from the day of exposure to desert dust until a lag of 2 days (lag 0, lag 1, and lag 2).

### 3.4. Heart Failure

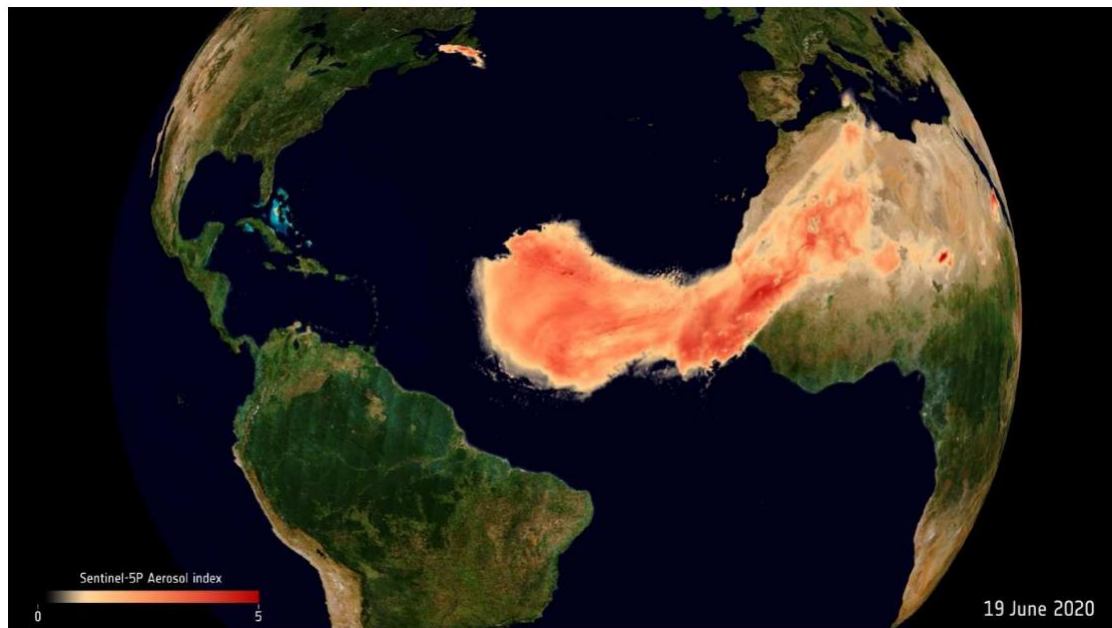
Of the selected studies, four provided information on the impact of PM<sub>10</sub>-dust on the incidence of admissions due to heart failure [25,29,30,33], comprising a total of 84,192 events. For lag 0 in relation to heart failure, the impact of PM<sub>10</sub>-dust was IRR = 1.001 (95% CI 0.996–1.006);  $p = 0.67$ ;  $I^2 = 0\%$ . The Begg and Egger tests yielded  $p = 0.73$  and  $p = 0.94$ , respectively. For lag 1 in relation to heart failure, the impact of PM<sub>10</sub>-dust was IRR = 1.033 (95% CI 0.977–1.091);  $p = 0.253$ ;  $I^2 = 0\%$ . The Begg and Egger tests yielded  $p = 0.29$  and  $p = 0.06$ , respectively. For lag 2 in relation to heart failure, the impact of PM<sub>10</sub>-dust was IRR = 1.004 (95% CI 0.984–1.024);  $p = 0.698$ ;  $I^2 = 0\%$ . The Begg and Egger tests yielded  $p = 0.30$  and  $p = 0.71$ , respectively (Table 2). Fewer than three studies contributed information on the influence of PM<sub>10</sub>-dust in relation to lag 3, lag 4, lag 5, lag 0–1, lag 0–5, and lag 2–5. Therefore, no weighted means were calculated for these days.

## 4. Discussion

Based on studies of time series and cross-case designs with strict inclusion criteria and almost 700,000 events, the present meta-analysis provides strong evidence of an association between desert dust and cardiovascular mortality. This association was seen to be stronger on the same day of exposure to dust and weaker over the following days.

To the best of our knowledge, this is the first meta-analysis on the effect of desert dust on cardiovascular events.

Our results are of utmost importance. Every year, especially in summer, Saharan dust travels across the Atlantic and reaches several parts of the world. In June 2020, a tremendous plume of dust from North Africa was detected approaching the USA and other countries (Figure 5 and Supplementary Materials Video S1). The intensity and extent of the plume was so great that it blanketed the Caribbean Sea and darkened skies in several states in the USA [34].

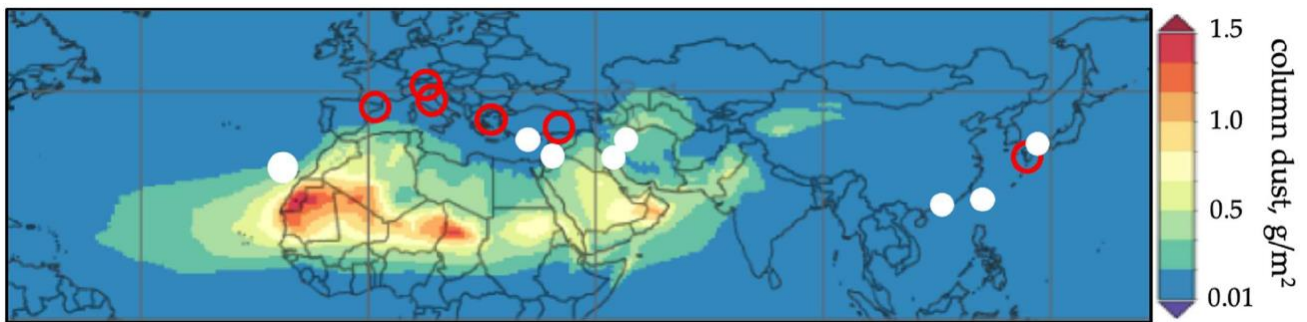


**Figure 5.** Data from the Copernicus Sentinel satellites and ESA’s Aeolus satellite show the extent of this year’s summer dust plume, dubbed “Godzilla,” on its journey across the Atlantic.

Different studies conducted individually in different regions have evaluated the relationship between desert dust and ACS [14,24,25,28–32] and heart failure [25,29,30,33]. In our opinion, the number of studies made is clearly insufficient to be able to draw conclusions. Moreover, many of the studies have been carried out in regions where local and regional pollution contributes far more than desert dust to the  $PM_{10}$  levels, i.e.,  $PM_{10}$ -pollution-combustion >  $PM_{10}$ -dust.

Table 1 shows the  $PM_{10}$  values during the dust and non-dust episodes ( $PM_{10}$  of component dominated by local and regional pollution) in each study. It also shows the  $PM_{10}$  during dust episodes and  $PM_{10}$  non-dust episodes ratio as a measure of the “increase” in  $PM_{10}$  during the desert dust events. It can be seen that the studies carried out in southern Europe (Greece, Italy, and continental Spain) and Turkey reflect a truly modest increment of between 1.0–1.4, i.e.,  $PM_{10}$  did not increase significantly during the desert dust episodes, since the mean increment was 37 to  $48\mu\text{g}/\text{m}^3$ . In Brescia (northern Italy), the  $PM_{10}$  even decreased during the desert dust events ( $42$  to  $38\mu\text{g}/\text{m}^3$ ). These study zones are shown in Figure 6 (red circle).

In the study carried out in Barcelona (Spain),  $PM_{10}$  reached  $\sim 39\mu\text{g}/\text{m}^3$  during the Saharan episodes, of which only  $16\mu\text{g}/\text{m}^3$  corresponded to desert dust—a load similar to that recorded in other zones of southern Europe [23]. In addition, the climatic conditions under which these desert dust events take place often favor the accumulation of local [35] and regional pollutants (thermal inversions secondary to hot air advection at high altitude) [36,37], which can also contribute to the adverse effects on health.



**Figure 6.** Distribution of the regions in which the studies on dust and cardiovascular disorders have been carried out based on the systematic review. Note the regions (white dot) in which the  $PM_{10}$  levels during the dust episodes are high, i.e., two or more times higher than those recorded in the absence of desert dust (from west to east): Tenerife—Spain, Nicosia—Cyprus, BéerSheva—Israel, Ahvaz—Iran, Teheran—Iran, Hong Kong—China, Taipei—Taiwan, and Fukuoka—Japan. Note the regions (red circle) in which the  $PM_{10}$  levels during the dust episodes do not increase significantly, i.e., without reaching two times those recorded in the absence of desert dust (from west to east): Barcelona—Spain, Brescia—Italy, Emilia Romagna—Italy, Athens—Greece, Gaziantep—Turkey, and western Japan. Column dust is shown according to MERRA-2 model.

In contrast, in the studies carried out in Asia (Japan, Taiwan and China), the Middle East (Iran and Israel), northern Africa (Tenerife), and Cyprus, the  $PM_{10}$  values experienced an important increase during the dust episodes, with a  $PM_{10}$  during dust episodes and  $PM_{10}$  non-dust episodes ratio of between 2–53, and  $PM_{10}$  increments from  $54 \mu\text{g}/\text{m}^3$  to  $157 \mu\text{g}/\text{m}^3$  on average ( $2650 \mu\text{g}/\text{m}^3$  in Israel). These studies were made in the so-called Dust Belt (Figure 6, white dot). In our opinion, these are the regions where further research is needed. With regard to the studies addressing heart failure and ACS, only two [25,33] (out of a total of four) and three [14,24,28] (out of a total of five) were carried out in that region, respectively.

Desert dust has a significant impact on air quality not only in areas close to the source points or regions, but also over areas up to a few thousand kilometers away [4].

#### Limitations

Some limitations of our analysis need to be acknowledged. First, we found a moderate degree of inconsistency. Due to the paucity of studies available, we could not perform subgroup analysis or meta-regression that could shed light in the presence of inconsistency. Second, we reported the estimated effect as IRR. Data extraction of the different studies included the estimated effect based on the odds ratio, relative risks, and IRR. The measurements of the odds ratio and relative risks would be almost equivalent when risks are very low [38]. Third, although this meta-analysis was conceived to increase statistical power and improve precision, we cannot rule out a lack of statistical power, especially in some endpoints with few involved studies or others with some degree of inconsistency. Fourth, the effects of desert dust on health depend on the trajectory and distance between the desert dust storms and the human populations [8]. Finally, the studies included in the present meta-analysis may have been influenced by geographical bias, since 67% of them were made outside the Dust Belt—a fact that may condition the absence of statistical significance referred to cardiovascular events in the form of ACS and heart failure. Caution should therefore be exercised when interpreting the pooled risk estimates and highlights the need for more data to increase the certainty of these risk estimates [39].

#### 5. Conclusions

This is the first meta-analysis that has demonstrated that exposure to desert dust results in a 2% increase (for every  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  of  $PM_{10}$ -dust) in cardiovascular mortality risk as assessed on the same day of exposure. Desert dust also increases the cardiovascular mortality risk as assessed 1 and 2 days after exposure, though, in this case, the effect is less

important. The results of this study may help to alert the most vulnerable populations to adopt adequate measures during desert dust episodes.

**Supplementary Materials:** The following are available online at <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/4/727/s1>, Figure S1: Search strategies, Video S1: Supplementary video.

**Author Contributions:** A.D.-R. had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. Concept and design: A.D.-R., N.B.-F. and P.A.-G.; Acquisition, analysis, or interpretation of data: A.D.-R., N.B.-F., P.A.-G., S.R., R.D., P.A., and D.H.-V.; Drafting of the manuscript: A.D.-R. and D.H.-V.; Critical revision of the manuscript for important intellectual content: S.R. and P.A.; Statistical analysis: D.H.-V.; Obtained funding: A.D.-R. and S.R.; Administrative, technical, or material support: A.D.-R., N.B.-F., P.A.-G., S.R., R.D., P.A. and D.H.-V.; Supervision: A.D.-R., P.A.-G., S.R. and D.H.-V. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This study was made within the setting of project VARDUST-SAL (PGC2018-099166-B-I00), funded by the Spanish State Research Agency (Agencia Estatal de Investigación), the Spanish Ministry of Science, Innovation and University (Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidad), and the European Regional Development Fund.

**Institutional Review Board Statement:** Not applicable.

**Informed Consent Statement:** Not applicable.

**Data Availability Statement:** Not applicable.

**Acknowledgments:** Some of the analyses and visualizations used in this study were produced with the Giovanni online data system, developed and maintained by the NASA GES DISC.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Ambient Air Pollution: A Global Assessment of Exposure and Burden of Disease. 2016. Available online: <https://www.who.int/phe/publications/air-pollution-global-assessment/en/> (accessed on 17 May 2020).
2. Landrigan, P.J.; Fuller, R.; Acosta, N.J.R.; Adeyi, O.; Arnold, R.; Basu, N.; Baldé, A.B.; Bertollini, R.; Bose-O'Reilly, S.; Boufford, J.I.; et al. The Lancet Commission on pollution and health. *Lancet* **2018**, *391*, 462–512. [[CrossRef](#)]
3. Kotsyfakis, M.; Zargiannis, S.G.; Patelarou, E. The health impact of Saharan dust exposure. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* **2019**, *32*, 749–760. [[CrossRef](#)]
4. Prospero, J.M.; Ginoux, P.; Torres, O.; Nicholson, S.E.; Gill, T.E. Environmental characterization of global sources of atmospheric soil dust identified with the Nimbus 7 Total Ozone Mapping Spectrometer (TOMS) absorbing aerosol product. *Rev. Geophys.* **2002**, *40*, 1–31. [[CrossRef](#)]
5. Escudero, M.; Querol, X.; Pey, J.; Alastuey, A.; Pérez, N.; Ferreira, F.; Alonso, S.; Rodríguez, S.; Cuevas, E. A methodology for the quantification of the net African dust load in air quality monitoring networks. *Atmos. Environ.* **2007**, *41*, 5516–5524. [[CrossRef](#)]
6. Rodríguez, S.; Querol, X.; Alastuey, A.; Viana, M.M.; Alarcon, M.; Mantilla, E.; Ruiz, C.R. Comparative PM<sub>10</sub>–PM<sub>2.5</sub> source contribution study at rural, urban and industrial sites during PM episodes in Eastern Spain. *Sci. Total Environ.* **2004**, *328*, 95–113. [[CrossRef](#)]
7. Stafoggia, M.; Zauli-Sajani, S.; Pey, J.; Samoli, E.; Alessandrini, E.; Basagaña, X.; Cernigliaro, A.; Chiusolo, M.; Demaria, M.; Díaz, J.; et al. Desert dust outbreaks in southern Europe: Contribution to daily PM<sub>10</sub> concentrations and short-term associations with mortality and hospital admissions. *Environ. Health Perspect.* **2016**, *124*, 413–419. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Querol, X.; Tobías, A.; Pérez, N.; Karanasiou, A.; Amato, F.; Stafoggia, M.; García-Pando, C.P.; Ginoux, P.; Forastiere, F.; Gumy, S.; et al. Monitoring the impact of desert dust outbreaks for air quality for health studies. *Environ. Int.* **2019**, *130*, 104867. [[CrossRef](#)]
9. Marticorena, B.; Chatenet, B.; Rajot, J.L.; Bergametti, G.; Deroubaix, A.; Vincent, J.; Kouoi, A.; Schmechtig, C.; Coulibaly, M.; Diallo, A.; et al. Mineral dust over west and central Sahel: Seasonal patterns of dry and wet deposition fluxes from a pluriannual sampling (2006–2012). *J. Geophys. Res. Atmos.* **2017**, *122*, 1338–1364. [[CrossRef](#)]
10. Karanasiou, A.; Moreno, N.; Moreno, T.; Viana, M.; de Leeuw, F.; Querol, X. Health effects from Sahara dust episodes in Europe: Literature review and research gaps. *Environ. Int.* **2012**, *47*, 107–114. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. de Longueville, F.; Ozer, P.; Doumbia, S.; Henry, S. Desert dust impacts on human health: An alarming worldwide reality and a need for studies in West Africa. *Int. J. Biometeorol.* **2013**, *57*, 1–19. [[CrossRef](#)]
12. Zhang, X.; Zhao, L.; Tong, D.; Wu, G.; Dan, W.; Teng, B. A systematic review of global desert dust and associated human health effects. *Atmosphere* **2016**, *7*, 158. [[CrossRef](#)]
13. Winquist, A.; Klein, M.; Tolbert, P.; Sarnat, S.E. Power estimation using simulations for air pollution time-series studies. *Environ. Health* **2012**, *11*, 68. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

14. Domínguez-Rodríguez, A.; Rodríguez, S.; Baez-Ferrer, N.; Avanzas, P.; Abreu-González, P.; Silva, J.; Morís, C.; Hernández-Vaquero, D. Impact of Saharan dust on the incidence of acute coronary syndrome. *Rev. Esp. Cardiol.* **2020**, in press. [[CrossRef](#)]
15. Moher, D.; Liberati, A.; Tetzlaff, J.; Altman, D.G.; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ* **2009**, *339*, b2535. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Ambient (Outdoor) Air Pollution. 2018. Available online: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health) (accessed on 17 May 2020).
17. Lu, Y.; Zeger, S.L. On the equivalence of case-crossover and time series methods in environmental epidemiology. *Biostatistics* **2007**, *8*, 337–344. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Sterne, J.A.; Hernán, M.A.; Reeves, B.C.; Savović, J.; Berkman, N.D.; Viswanathan, M.; Henry, D.; Altman, D.G.; Ansari, M.T.; Boutron, I.; et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. *BMJ* **2016**, *355*, i4919. [[CrossRef](#)]
19. Higgins, J.P.; Thompson, S.G.; Deeks, J.J.; Altman, D.G. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* **2003**, *327*, 557–560. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Sajani, S.Z.; Miglio, R.; Bonasoni, P.; Cristofanelli, P.; Marinoni, A.; Sartini, C.; Goldoni, C.A.; De Girolamo, G.; Lauriola, P. Saharan dust and daily mortality in Emilia-Romagna (Italy). *Occup. Environ. Med.* **2011**, *68*, 446–451. [[CrossRef](#)]
21. Samoli, E.; Kougea, E.; Kassomenos, P.; Analitis, A.; Katsouyanni, K. Does the presence of desert dust modify the effect of PM10 on mortality in Athens, Greece? *Sci. Total Environ.* **2011**, *409*, 2049–2054. [[CrossRef](#)]
22. Mallone, S.; Stafoggia, M.; Faustini, A.; Gobbi, G.P.; Marconi, A.; Forastiere, F. Saharan dust and associations between particulate matter and daily mortality in Rome, Italy. *Environ. Health Perspect.* **2011**, *119*, 1409–1414. [[CrossRef](#)]
23. Pérez, L.; Tobías, A.; Pey, J.; Pérez, N.; Alastuey, A.; Sunyer, J.; Querol, X. Effects of local and Saharan particles on cardiovascular disease mortality. *Epidemiology* **2012**, *23*, 768–769. [[CrossRef](#)]
24. Kashima, S.; Yorifuji, T.; Tsuda, T.; Eboshida, A. Asian dust and daily all-cause or cause-specific mortality in western Japan. *Occup. Environ. Med.* **2012**, *69*, 908–915. [[CrossRef](#)]
25. Tam, W.W.; Wong, T.W.; Wong, A.H. Effect of dust storm events on daily emergency admissions for cardiovascular diseases. *Circ. J.* **2012**, *76*, 655–660. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Neophytou, A.M.; Yiallourous, P.; Coull, B.A.; Kleanthous, S.; Pavlou, P.; Pashiardis, S.; Dockery, D.W.; Koutrakis, P.; Laden, F. Particulate matter concentrations during desert dust outbreaks and daily mortality in Nicosia, Cyprus. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* **2013**, *23*, 275–280. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Shahsavani, A.; Tobías, A.; Querol, X.; Stafoggia, M.; Abdolshahnejad, M.; Mayvaneh, F.; Guo, Y.; Hadei, M.; Hashemi, S.S.; Khosravi, A.; et al. Short-term effects of particulate matter during desert and non-desert dust days on mortality in Iran. *Environ. Int.* **2020**, *134*, 105299. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Vodonos, A.; Friger, M.; Katra, I.; Krasnov, H.; Zahger, D.; Schwartz, J.; Novack, V. Individual Effect Modifiers of Dust Exposure Effect on Cardiovascular Morbidity. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0137714. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Vaduganathan, M.; De Palma, G.; Manerba, A.; Goldoni, M.; Triggiani, M.; Apostoli, P.; Dei Cas, L.; Nodari, S. Risk of Cardiovascular Hospitalizations from Exposure to Coarse Particulate Matter (PM10) Below the European Union Safety Threshold. *Am. J. Cardiol.* **2016**, *117*, 1231–1235. [[CrossRef](#)]
30. Al, B.; Bogan, M.; Zengin, S.; Sabak, M.; Kul, S.; Oktay, M.M.; Bayram, H.; Vuruskan, E. Effects of Dust Storms and Climatological Factors on Mortality and Morbidity of Cardiovascular Diseases Admitted to ED. *Emerg. Med. Int.* **2018**, *2018*, 3758506. [[CrossRef](#)]
31. Zhang, Q.; Qi, W.; Yao, W.; Wang, M.; Chen, Y.; Zhou, Y. Ambient Particulate Matter (PM(2.5)/PM(10)) Exposure and Emergency Department Visits for Acute Myocardial Infarction in Chaoyang District, Beijing, China During 2014: A Case-Crossover Study. *J. Epidemiol.* **2016**, *26*, 538–545. [[CrossRef](#)]
32. Matsukawa, R.; Michikawa, T.; Ueda, K.; Nitta, H.; Kawasaki, T.; Tashiro, H.; Mohri, M.; Yamamoto, Y. Desert dust is a risk factor for the incidence of acute myocardial infarction in Western Japan. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* **2014**, *7*, 743–748. [[CrossRef](#)]
33. Yang, C.Y.; Cheng, M.H.; Chen, C.C. Effects of Asian dust storm events on hospital admissions for congestive heart failure in Taipei, Taiwan. *J. Toxicol. Environ. Health A* **2009**, *72*, 324–328. [[CrossRef](#)]
34. NASA Earth Observatory, USA. Available online: <https://earthobservatory.nasa.gov/images/146913/a-dust-plume-to-remember> (accessed on 27 June 2020).
35. Rius, J.B.; Ferreira-González, I.; Marsal, J.R.; Barrabés, J.A.; Ribera, A.; Lidón, R.M.; Domingo, E.; Martí, G.; García-Dorado, D. Short-term exposure to air pollutants increases the risk of ST elevation myocardial infarction and of infarct-related ventricular arrhythmias and mortality. *Int. J. Cardiol.* **2018**, *250*, 35–42.
36. Milford, C.; Cuevas, E.; Marrero, C.L.; Bustos, J.J.; Gallo, V.; Rodríguez, S.; Romero-Campos, P.M.; Torres, C. Impacts of desert dust outbreaks on air quality in urban areas. *Atmosphere* **2020**, *11*, 23. [[CrossRef](#)]
37. Pandolfi, M.; Tobías, A.; Alastuey, A.; Sunyer, J.; Schwartz, J.; Lorente, J.; Pey, J.; Querol, X. Effect of atmospheric mixing layer depth variations on urban air quality and daily mortality during Saharan dust outbreaks. *Sci. Total Environ.* **2014**, *494–495*, 283–289. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Gao, H.; Wang, K.; Au, W.W.; Zhao, W.; Xia, Z. A Systematic Review and Meta-Analysis of Short-Term Ambient Ozone Exposure and COPD Hospitalizations. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, 2130. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Navarese, E.P.; Buffon, A.; De Luca, G.; De Servi, S. Regarding “a closer look at meta-analyses of observational data”. *J. Vasc. Surg.* **2010**, *52*, 819. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

## **QUINTO ARTÍCULO**

**“Impact of Saharan dust exposure on airway inflammation in patients with ischemic heart disease”**

# Impact of Saharan dust exposure on airway inflammation in patients with ischemic heart disease



ALBERTO DOMINGUEZ-RODRIGUEZ<sup>#</sup>, SERGIO RODRÍGUEZ, NESTOR BAEZ-FERRER, PEDRO ABREU-GONZALEZ, JUAN ABREU-GONZALEZ, PABLO AVANZAS, MANUEL CARNERO, CESAR MORIS, JESSICA LOPEZ-DARIAS, and DANIEL HERNÁNDEZ-VAQUERO<sup>#</sup>

TENERIFE, MADRID, ALMERÍA, AND OVIEDO, SPAIN; AND OVIEDO, ASTURIAS

Epidemiological studies found that increases in the concentrations of airborne particulate matter (PM) smaller than 10 microns diameter (PM<sub>10</sub>) in the ambient air due to desert dust outbreaks contribute to global burden of diseases, primarily as a result of increased risk of cardiovascular morbidity and mortality. No studies have investigated the possible association between desert dust inhalation and airway inflammation in patients with ischemic heart disease (IHD). Induced sputum was collected in 38 patients and analyzed to determine markers of airway inflammation (Transforming Growth Factor-β1 [TGF-β1] and hydroxyproline) concentrations. For the purpose of the investigation, PM<sub>10</sub> and reactive gases concentrations measured in the European Air Quality Network implemented in the Canary Islands were also used. We identified Saharan desert dust using meteorology and dust models. Patients affected by smoking, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, pulmonary abnormalities, acute bronchial or pulmonary disease were excluded. The median of age of patients was 64.71 years (56.35–71.54) and 14 (38.84%) of them were women. TGF-β1 and hydroxyproline in sputum were highly associated to PM<sub>10</sub> inhalation from the Saharan desert. According to a regression model, an increase of 1 mg/m<sup>3</sup> of PM<sub>10</sub> concentrations due to desert dust, results in an increase of 3.84 pg/gwt of TGF-β1 ( $R^2$  adjusted = 89.69%) and of 0.80 mg/gwt of hydroxyproline ( $R^2$  adjusted = 85.28%) in the sputum of patients. The results of this study indicate that the exposure to high PM<sub>10</sub> concentrations due to Saharan dust events are associated with intense inflammatory reaction in the airway mucosae of IHD-patients. (Translational Research 2020; 224:16–25)

**Keywords:** Saharan dust; Particulate matter; Induced sputum; Airway inflammation; Ischemic heart disease

<sup>#</sup>Drs. Dominguez-Rodriguez and Hernandez-Vaquero share first authorship.

From the Hospital Universitario de Canarias, Department of Cardiology, Tenerife, Spain; Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Europea de Canarias, Tenerife, Spain; CIBER de enfermedades CardioVasculares (CIBERCV), Madrid, Spain; Experimental Station of Arid Zones, EEZA, CSIC, Almería, Spain; Institute of Natural Products and Agrobiology, IPNA, CSIC, Tenerife, Spain; Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of La Laguna, Tenerife, Spain; Hospital Universitario de Canarias, Department of Pneumology, Tenerife, Spain; Heart Area. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain; Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias, Oviedo, Spain; Departamento de Medicina, Universidad de Oviedo, Oviedo, Asturias; Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain; Departamento de Química, University of La Laguna, Tenerife, Spain.

Submitted for Publication April 13, 2020; received submitted May 26, 2020; accepted for publication May 27, 2020.

Reprint requests: Sergio Rodríguez, Experimental Station of Arid Zones, EEZA, CSIC, Carretera de Sacramento, La Canada de San Urbano, 04120, Almería, Spain. E-mail address: [sergio.rodriguez@csic.es](mailto:sergio.rodriguez@csic.es).

1931-5244/\$ - see front matter

© 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.

<https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.05.011>



## INTRODUCTION

The exposure to ambient air pollution has become in a global threat to public health.<sup>1</sup> It is associated with >>4 million deaths and the development of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), ischemic heart disease (IHD), stroke, acute lower respiratory infection and lung cancer, according the World Health Organization (WHO).<sup>2</sup> Particulate matter (PM, a mixing of solids and liquid particles -micrometer size- mostly linked to combustion, agriculture and soil dust) is a major prompter of such health effects, specifically its respirable fraction, i. e. PM smaller than 10 microns diameter (so-called PM<sub>10</sub>). Much of the attention has been paid to the health effects linked to combustion PM.<sup>1</sup>

Recently, attention is also being drawn to the air quality impairment due to airborne desert dust and the associated adverse health effects.<sup>3,4</sup> In Europe, health effects due to the exposure to desert dust outbreaks has been investigated. Stafoggia et al.<sup>5</sup> addressed the short-term effects of PM<sub>10</sub> on mortality and hospital admissions in 13 Southern European cities, distinguishing between PM<sub>10</sub> originating from deserts and other sources (i.e. PM emitted by vehicle exhausts, industry, road dust etc..). They found that increases of 10 mg/m<sup>3</sup> in PM<sub>10</sub>-desert dust were associated with increases in premature mortality between 0.55% and 0.65%.<sup>5</sup> Satellite observation shows that large-scale desert dust outbreaks occur frequently from North Africa to the Atlantic and to Southern Europe, in the Middle East and in Asia. These intense dust events result in high concentrations of airborne particles, visibility reduction and an orange atmosphere (Fig 1).

Long term exposure to ambient PM has been associated with chronic airflow obstruction.<sup>6</sup> Airway inflammation refers to the infiltration and accumulation of granulocytes and macrophages in the airway tissue in response to inhaled irritants or pathogens. The inflammatory process contributes to the thickening of airway walls and airway narrowing. It may lead to irreversible changes and long-term loss of lung function.<sup>7</sup> Airway inflammation can be assessed using a noninvasive procedure that involves sputum collection after the inhalation of a hypertonic salt solution.<sup>7</sup> During the last 2 decades there has been an increasing trend in the analysis of markers in sputum samples in a wide range of airway diseases studies, both for diagnosis and scientific research.<sup>7</sup> Two interesting markers involved in the airway inflammation are the Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1),<sup>8</sup> a dimeric polypeptide of 25 KDa, and the hydroxyproline.<sup>9</sup> It would be interesting to evaluating the airway inflammation in subjects with IHD living outside North Africa, frequently exposed to high concentrations of inhalable desert dust.<sup>10,11</sup> Therefore, the aim of this study is to investigate the influence of the exposure to airborne desert dust on the airway inflammation in subjects with IHD.

## METHODS

**Study population.** This study was prospectively conducted in patients with IHD in Tenerife (28.5°N, 16.35°E, Canary Islands, located off North Africa) (Fig 1), between June 29, 2017 and November 22, 2017. In this region, meteorology is dominated by the



Fig 1. View of El Charco bay in Arrecife -Lanzarote, Canary Islands, during a Saharan dust event (A) and under dust-free regular conditions (B). Satellite view of a Saharan dust outbreak (C), courtesy of NASA, sensor MODIS. Pictures were taken the February 22, 2020 (A), PM<sub>10</sub> = 360 mg/m<sup>3</sup>, and February 26, 2020 (B), PM<sub>10</sub> = 19 mg/m<sup>3</sup>. Satellite image of NASA obtained with MODIS sensor (March 2, 2003).

North Atlantic anticyclone, which prompts trade winds blowing. Episodically, easterly winds bring high loads of airborne desert dust particles from the North Africa.<sup>10,11</sup>

Participants in this pilot study were recruited through a local cardiologist in the outpatient cardiology clinic at the University Hospital of the Canaries. They were required to be males or women aged 50 or more with physician-diagnosed IHD, stable angina pectoris or prior myocardial infarction (more than 12 months ago). Based on the study objectives, smokers or patients exposed to second-hand smoke at home or school, COPD, asthma, others pulmonary abnormalities and patients with acute bronchial or pulmonary disease were excluded from participation. Thus, 232 candidates were excluded from a total of 270 participants. Hence, the data from 38 patients were analyzed. These individuals were invited to participate in collection of sputum samples. Our research was carried out according to The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki), that informed consent was obtained, and that the author’s institutional review board has approved the study.

Dust events. The arrival of Saharan dust to the Canary Islands is enhanced in 2 seasons: (1) December to March linked to the Harmattan easterly winds<sup>12</sup> and (2) July and August, under a complex meteorological scenario linked to the West African monsoon.<sup>13</sup>

We used the observations of the air quality network of the Canary Islands, where PM<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub> (PM with an aerodynamic diameter smaller than 2.5 microns), meteorology and gaseous pollutants (CO, NO<sub>x</sub>, O<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>) are

monitored following the mandatory reference methods of the European Union (Directive 2008/50/EC). This network provides hourly resolution data, which are transmitted to the European Environmental Agency (Air Quality in Europe, 2019). We determined and analyzed daily averaged values. We selected the data from the station with the highest data availability, Tena Artigas (availability = 98.4% from 2013 to 2017). Because of the large-scale nature of Saharan dust events (10<sup>3</sup> km), the PM<sub>10</sub> records from this site exhibits a high correlation with the PM<sub>10</sub> data from the other air quality monitoring stations of Tenerife (0.76–0.84, from 2013 to 2017). Concentrations of coarse (size 2.5–10 μm) particles (PM<sub>2.5–10</sub>) were determined as the difference between PM<sub>10</sub> and PM<sub>2.5</sub>.

We identified the arrival of Saharan dust to the Canary Islands using modeling products provided by the Giovanni Earth data system of NASA: column dust and surface dust concentrations obtained with MERRA-2 model. Days with the presence of Saharan dust were identified. Those Saharan events prompting PM<sub>10</sub> concentrations >50 μg/m<sup>3</sup> were flagged and labeled as “Saharan dust event.” During the study period, 23 events with PM<sub>10</sub> > 50 μg/m<sup>3</sup> occurred, all them prompted by the arrival of Saharan dust, according to MERRA-2 modeling (Fig 2). In these dust events, PM<sub>10</sub> is basically constituted by mineral desert dust, mixed with traces amounts of other particle types.<sup>10,11</sup>

Sputum processing. Sputum samples were induced using 3% (weight/volume) nebulized hypertonic saline and frozen immediately and stored at –70°C until use.

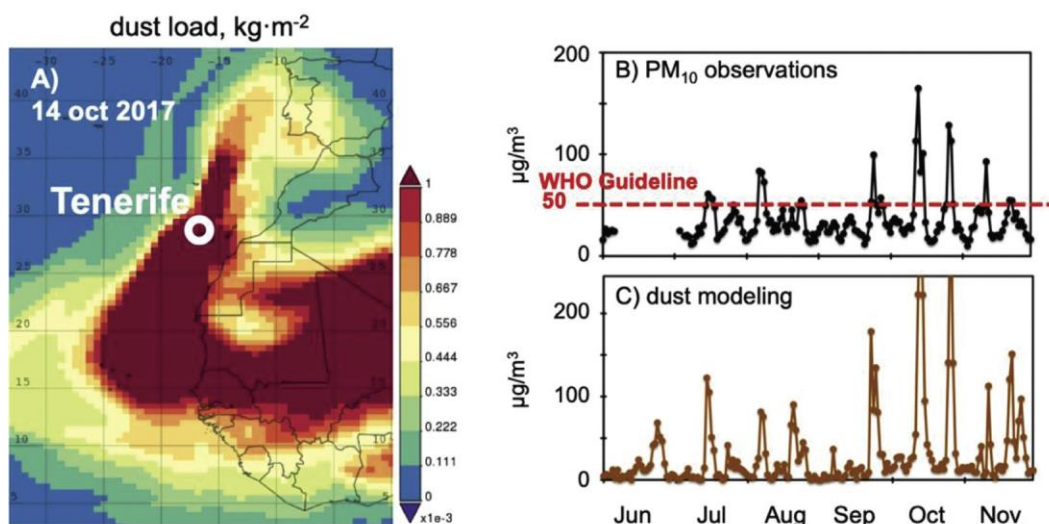


Fig 2. Map showing the location of Tenerife (white circle) and the column dust load (the vertically integrated dust concentrations) during the Saharan dust episode occurred the 14-oct-2017 (A). Time series of (A) PM<sub>10</sub> observations in the air quality network in Tenerife and of (B) surface dust concentrations according to MERRA-2 model of NASA during the study period (Jun–Nov 2017).

Samples were thawed, cleaned with saline solution (NaCl 0.9%) twice and dried over filter paper. Individual sputum was homogenized by sonication at 100 watts during 5 second in 0.5 ml of cold saline solution. The suspensions were filtered through nylon gauze to remove debris tissue and they were centrifuged at 1000 g 5 minutes at 4°C. Aliquots of supernatant were stored at -70°C until analysis.

Induced sputum concentrations of TGF- $\beta$ 1 were analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay with a use of a commercially available kit according to the manufacturer's instructions (IBL International GmbH, Hamburg, Germany). The coefficients of variation intra-assay and inter-assay, respectively, were 6.1% and 5.3%. The limit of detection was established in 3.4 pg/ml. The concentrations of TGF- $\beta$ 1 in sputum were expressed as pg/gwt, where gwt is grams of wet tissue.

In order to determine the level of collagen degradation, the amount of hydroxyproline was measured in sputum by spectrophotometric determination using the method of Reddy and Enwemeka.<sup>14</sup> The coefficients of variation intra-assay and inter-assay, respectively, were 2.7% and 3.4%. The limit of detection was established in 1.47 mg/ml. The concentrations of hydroxyproline in sputum are expressed as mg/gwt.

Statistical analysis. Categorical variables were presented as *n* (%) and quantitative variables were

presented as median (Q1–Q3). To know the influence of PM<sub>10</sub> on the levels of the sputum variables, we first created a maximum model with TGF- $\beta$ 1 as the dependent variable and PM<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>2.5–10</sub>, NO, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> and O<sub>3</sub> as independent variables. Collinearity was considered to exist when tolerance or 1 / variance inflation factor (VIF) < 0.1 or when VIF > 10.<sup>15</sup> If collinearity was detected, one or several variables were excluded based on the purposes of the work or the theoretical knowledge. We detected high levels of collinearity between PM<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub> and PM<sub>2.5–10</sub>. So, we excluded PM<sub>2.5</sub> and PM<sub>2.5–10</sub> of the maximum model.

Once this regression analysis was performed, any cofounding factor was removed if 2 of the following conditions were met: (a) that variable did not cause an important modification [ $|(b - b_{adjusted})/b_{adjusted}| > 0.10$ ] over the association PM<sub>10</sub> and the sputum variable and (b) similar or smaller standard error was achieved for that *b*.<sup>16</sup> If several models fulfilled these conditions, the most parsimonious model was selected. Statistical significance of independent variables was assessed using the Wald test. Finally, linearity, homogeneity of variances, independence and collinearity were checked again for this reduced model. We calculated *R*<sup>2</sup>, *R*<sup>2</sup><sub>adjusted</sub>, AIC (*Akaike's Information Criteria*) and BIC (*Bayesian information criteria*) of the models. All tests were 2-sided.

Table 1. Sample characteristics, air quality and sputum variables

Population	No Saharan dust events (n = 22)	Saharan dust events (n = 16)	P value
Age	63.08 (55.31–68.97)	69.91 (60.96–72.59)	0.08
Women	9 (40.91%)	5 (31.25%)	0.74
Diabetes	4 (18.18%)	4 (25%)	0.69
Hypertension	13 (59.09%)	9 (56.25%)	1
Dyslipidemia	10 (45.45%)	8 (50%)	1
Body mass index	24.3 (21.89–27.56)	26.31 (19.91–30.58)	0.44
Weight			
Normal	12 (54.55%)	8 (50%)	
Overweight	6 (27.27%)	4 (25%)	
Obesity	4 (18.18%)	4 (25%)	0.69
Metabolic syndrome	2 (9.09%)	1 (6.25%)	1
FEV1	85 (82–86.5)	85 (82–86.75)	0.49
<b>Air composition</b>			
PM <sub>10</sub> mg/m <sup>3</sup>	15.5 (14.75–23)	57.5 (55.25–107.25)	<0.01
PM <sub>2.5</sub> mg/m <sup>3</sup>	4 (3–7)	20 (13.25–28.75)	<0.01
PM <sub>2.5–10</sub> mg/m <sup>3</sup>	12 (10–14.25)	43.5 (36.75–77.75)	<0.01
SO <sub>2</sub> mg/m <sup>3</sup>	1.83 (1–4.83)	2.38 (1–5.23)	0.87
NO mg/m <sup>3</sup>	1.63 (1.38–1.73)	1.58 (1.45–2)	0.4
NO <sub>2</sub> mg/m <sup>3</sup>	7.7 (6.65–10.38)	9.54 (4.96–12.5)	0.51
O <sub>3</sub> mg/m <sup>3</sup>	71.27 (62.79–80.68)	70.87 (63.17–77.92)	0.77
<b>Sputum variables</b>			
TGF-1 pg/gwt	130.65 (103.95–183)	352.54 (254.2–451.6)	<0.01
Hydroxyproline mg/gwt	16.14 (10.8–25.65)	54.5 (39.54–69.51)	<0.01

FEV1, forced expiratory volume in 1 second; NO, nitrogen monoxide; NO<sub>2</sub>, nitrogen dioxide; O<sub>3</sub>, ozone; PM<sub>10</sub>; PM<sub>2.5</sub> and PM<sub>2.5–10</sub>, particulate matter with an aerodynamic diameter < 10, < 2.5 and between 2.5 and 10 microns, respectively; SO<sub>2</sub>, sulphur dioxide; TGF- $\beta$ 1= Transforming Growth Factor- $\beta$ 1.

Finally, we repeated the same process considering  $PM_{10}$  as a categorical variable named “dust event days” with average levels of  $PM_{10}$  over  $50 \text{ mg/m}^3$ , and we also repeated all the statistical process with hydroxyproline as the dependent variable.

All analyses were performed with STATA v.15 (Stata Corp, Texas) and the best model was selected with the user-written command `confound`.<sup>17</sup>

## RESULTS

**Characteristics of the sample.** A total 38 sputum samples were taken from 38 different individuals. Median of age was 64.38 years (56.57–71.07) and 14 (36.84%) were women. The median of  $PM_{10}$  was  $23 \text{ mg/m}^3$  (15–57) and the sputum of 16 (42.11%) patients

was taken during days of Saharan dust event over  $50 \text{ mg/m}^3$ . The median of TGF- $\beta 1$  was  $198.69 \text{ pg/gwt}$  (124.05–337.73) and the median of hydroxyproline was  $32.99 \text{ mg/gwt}$  (14.75–47.39). All characteristics of the patients were similar between dust and nondust days. We found differences in all PMs and the sputum variables between these 2 types of days. Characteristics of the population, environmental and sputum variables were shown in Table 1.

Influence of  $PM_{10}$  and dust on the levels of TGF-  $\beta 1$  in sputum. Concentrations of  $PM_{10}$  were highly correlated with those of  $PM_{2.5}$  and  $PM_{2.5-10}$ . Tolerance (1/VIF) for  $PM_{2.5} = 0.02$  and  $VIF = 49.31$ . Tolerance (1/VIF) for  $PM_{2.5-10} = 0.01$  and  $VIF = 194.42$ . So,  $PM_{2.5}$  and  $PM_{2.5-10}$  were excluded of the maximum model. The maximum model showed that  $PM_{10}$  was highly associated with the levels of TGF-  $\beta 1$  in sputum.

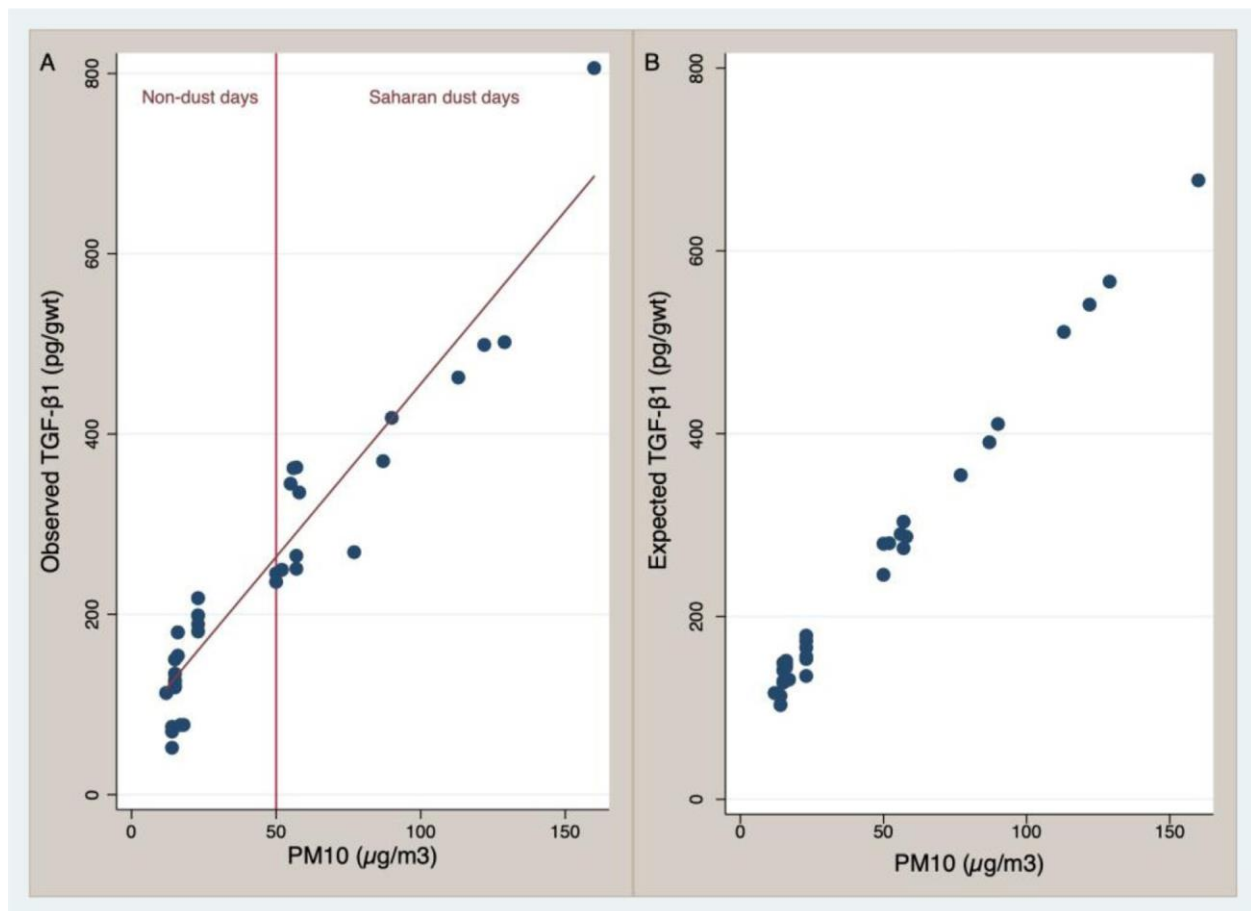


Fig 3. A: Observed values of TGF- $\beta 1$  in the sputum of patients vs  $PM_{10}$  concentrations in the ambient air. Measurements performed during Saharan dust events are differentiated from those collected during nondust days. Red line is the univariate linear regression model. B: Predicted or expected value of TGF- $\beta 1$  in the sputum of patients vs  $PM_{10}$  concentrations by controlling for all variables of the maximum model ( $SO_2$ ,  $NO_2$ ,  $NO$ , and  $O_3$ ). Data are a total of 38 sputum samples. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

Coefficient = 3.79 (CI 95% 3.34–4.24;  $P < 0.001$ ). No other environmental variable was associated with TGF- $\beta$ 1. The reduced model used PM<sub>10</sub> as the only independent variable, and a clear linear relationship between PM<sub>10</sub> and the levels of TGF- $\beta$ 1 was found. Coefficient = 3.84 (CI 95% 3.41–4.27;  $P < 0.001$ ). Fig 3 shows the observed levels of TGF- $\beta$ 1 vs PM<sub>10</sub> (A) and the predicted levels of TGF- $\beta$ 1 vs PM<sub>10</sub> (B), after controlling for all variables of the maximum model. Final results of the maximum model and the reduced model are shown in Table 2.  $R^2_{\text{adjusted}}$  of the reduced model = 89.69%, which means that PM<sub>10</sub> explained the 90% of the TGF- $\beta$ 1 variability in the sputum of the studied individuals.

Levels of TGF- $\beta$ 1 collected in the sputum of patients was 130.65 pg/gwt (103.95–183.1) during no Saharan dust event and 352.54 pg/gwt (254.21–451.6) Saharan dust event (Fig 4A).

A similar statistical modeling was performed to study the influence of dust intrusions (PM<sub>10</sub> > 50 mg/m<sup>3</sup>) on the levels of TGF- $\beta$ 1. The occurrence of Saharan dust events was highly correlated with PM<sub>2.5</sub>, and PM<sub>2.5–10</sub>. PM<sub>2.5</sub> had a tolerance (1/VIF) = 0.09; VIF = 10.69. PM<sub>2.5–10</sub> had a tolerance (1/VIF) = 11.99; VIF = 0.08. So, these 2 PM were eliminated of the maximum model. The maximum model showed that Saharan dust events were highly associated with the levels of TGF- $\beta$ 1. Coefficient = 248.45 (CI 95% 172.25–324.65;  $P < 0.001$ ). No other environmental

variable was associated with the levels of TGF- $\beta$ 1 and  $R^2_{\text{adjusted}} = 54.78\%$ . The reduced model used Saharan dust events as the only independent variable showing a coefficient = 234.14 (CI 95% 166.20–302.09;  $P < 0.001$ ).  $R^2_{\text{adjusted}} = 56.39\%$ .

Influence of PM<sub>10</sub> and dust on the levels of hydroxyproline in sputum. Concentrations of PM<sub>2.5</sub> and PM<sub>2.5–10</sub> were excluded of the maximum model due to the aforementioned reasons.

The maximum model showed that PM<sub>10</sub> was associated with the levels of hydroxyproline in the sample. Coefficient = 0.80 (CI 95% 0.67–0.92;  $P < 0.001$ ). No other environmental variable was associated with the levels of hydroxyproline.

The reduced model used PM<sub>10</sub> as the only independent variable and it showed a high relationship between PM<sub>10</sub> and the levels of hydroxyproline. Coefficient = 0.80 (CI 95% 0.69–0.91;  $P < 0.001$ ) Fig 5 shows the observed levels of hydroxyproline in sputum vs PM<sub>10</sub>(A) and the predicted levels of hydroxyproline vs PM<sub>10</sub>(B) by controlled for all variables of the maximum model. Final results of the maximum model and the reduced model were shown in Table 3.  $R^2_{\text{adjusted}}$  was = 85.68% suggesting that almost 90% of the variability in the levels of hydroxyproline in sputum is conditioned by the concentration of PM<sub>10</sub>.

Levels of hydroxyproline in sputum was 16.14 mg/gwt (10.8–25.65) during no Saharan dust events and 54.5 mg/gwt (39.54–69.51) during Saharan dust events (Fig 4 B).

The same process of statistical modeling was performed to study the influence of Saharan dust events (PM<sub>10</sub> > 50 mg/m<sup>3</sup>) on the levels of hydroxyproline. Because these dust events are highly correlated with PM<sub>2.5</sub> and PM<sub>2.5–10</sub> they were removed of the maximum model. This maximum model showed that dust events are highly associated with the levels of hydroxyproline in sputum. Coefficient = 49.19 (CI 95% 30.79–67.60;  $P < 0.001$ ). No other environmental variable was associated with the levels of hydroxyproline. The  $R^2_{\text{adjusted}}$  was = 43.78%. The reduced model was formed by Saharan dust events as the only independent variable showing a coefficient = 45.62 (CI 95% 29.40–61.84;  $P < 0.001$ ).  $R^2_{\text{adjusted}} = 46.01\%$ .

Influence of PM<sub>10</sub>, TGF- $\beta$ 1 and hydroxyproline in sputum in relation to the obesity as important risk factor for IHD. We calculated the rate of overweight and obesity (50% of patients with overweight or obesity more less). There are no differences between both groups in this variable (Table 1). Nevertheless, as a sensitivity analysis, we performed the regression model controlling for weight and for age (trend towards difference between groups). We found no differences in the

Table 2. Maximum model and reduced model for the relationship between PM<sub>10</sub> and TGF- $\beta$ 1

<i>Maximum model</i>				
<i>Variable</i>	<i>Coefficient</i>	<i>95% Confidence interval</i>	<i>P</i>	
PM <sub>10</sub> mg/m <sup>3</sup>	3.79	3.34–4.24	< 0.001	
SO <sub>2</sub> mg/m <sup>3</sup>	−0.03	−7.23–7.16	0.99	
NO <sub>2</sub> mg/m <sup>3</sup>	2.29	−4.72–9.32	0.51	
NO mg/m <sup>3</sup>	−8.05	−35.27–19.17	0.55	
O <sub>3</sub> mg/m <sup>3</sup>	−0.88	−2.46–0.69	0.26	
<i>Model performance</i>	<i>R<sup>2</sup></i>	<i>R<sup>2</sup><sub>adjusted</sub></i>	<i>AIC</i>	<i>BIC</i>
	91.13%	89.65%	389.24	398.75
<i>Reduced model</i>				
<i>Variable</i>	<i>Coefficient</i>	<i>95% Confidence interval</i>	<i>P</i>	
PM <sub>10</sub> mg/m <sup>3</sup>	3.84	3.41–4.27	<0.001	
<i>Model performance</i>	<i>R<sup>2</sup></i>	<i>R<sup>2</sup><sub>adjusted</sub></i>	<i>AIC</i>	<i>BIC</i>
	89.97%	89.69%	406.46	409.73

NO, nitrogen monoxide; NO<sub>2</sub>, nitrogen dioxide; O<sub>3</sub>, ozone; PM<sub>10</sub>, particulate matter with an aerodynamic diameter smaller than 10 microns; SO<sub>2</sub>, sulphur dioxide.

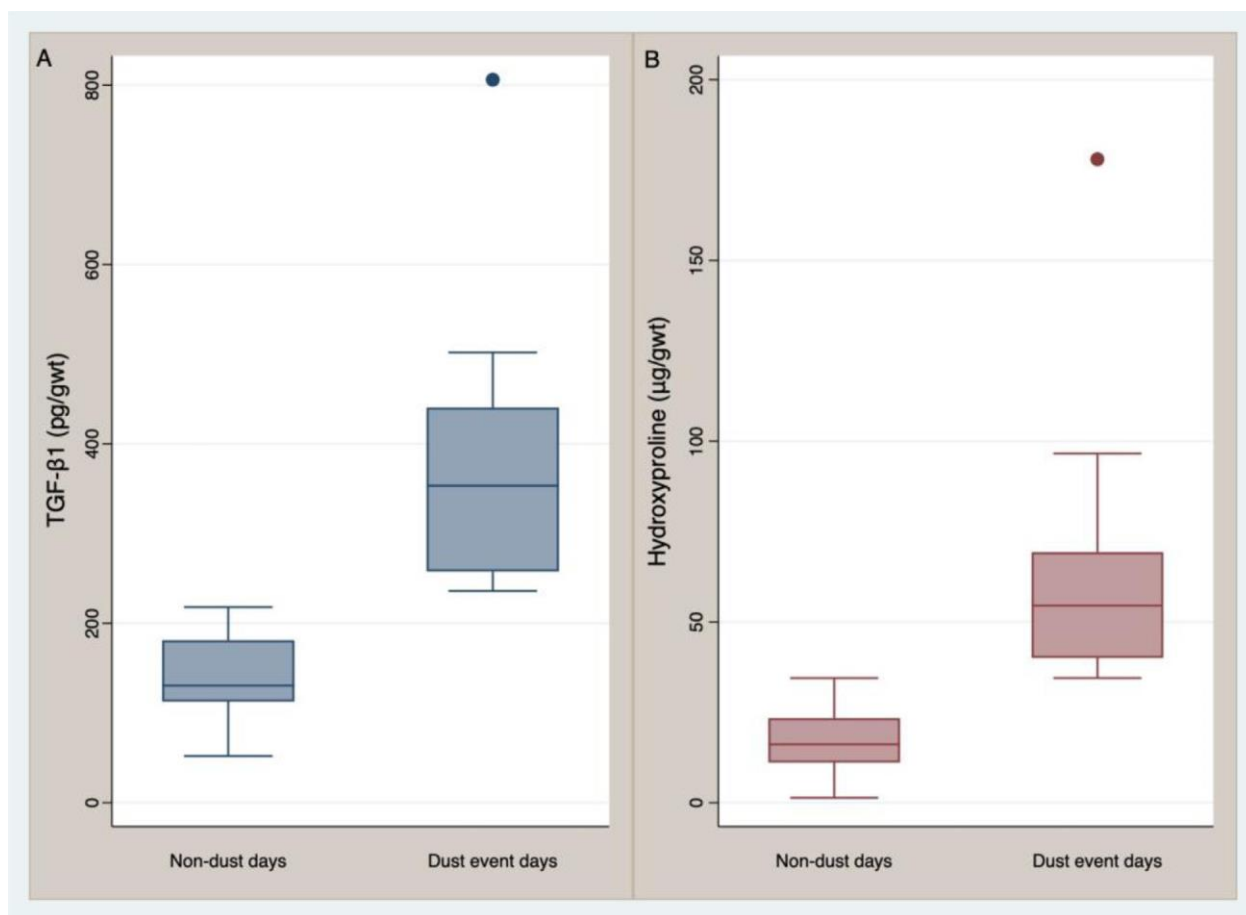


Fig 4. A: Concentrations of TGF-  $\beta$ 1 in the sputum of patients during Saharan dust events and during no dust events. B: Concentrations of hydroxyproline in the sputum of patients during Saharan dust events and during no dust events. Data are shown as median (Q1–Q3), n = 38 sputum samples.

influence of  $PM_{10}$  on TGF- $\beta$ 1: coefficient = 3.75 (CI 95% 3.25 - 4.25), similar to the coefficient without controlling for these 2 variables: Coefficient = 3.79 (CI 95% 3.34–4.24;  $P < 0.001$ ). Something similar occurs with the hydroxyproline. Controlling for these 2 variables, the influence of the  $PM_{10}$  on hydroxyproline has a coefficient: 0.77 (CI 95% 0.63–0.90). Without controlling for these 2 variables: Coefficient = 0.80 (CI 95% 0.69–0.91). Therefore, in our study these 2 variables are not acting as confounding factors.

## DISCUSSION

In the present study, we have shown for the first time that the deleterious effect of the exposure to airborne desert dust in  $PM_{10}$  is associated with airway inflammation. These findings reveal a characteristic signature of bronchial inflammation inflicted by Saharan dust events and could provide new insights into potential mechanisms by which inhalation of airborne desert dust increases cardiovascular disease risk.

Most of desert dust sources are located in the so-called dust belt, that expands through North Africa, the Middle East to inner Asia.<sup>18</sup> Dust from North Africa is mostly exported to the Atlantic, resulting in frequent dust concentrations of (1) up to 1000s  $mg/m^3$  in Western North Africa, and (2) tens to hundreds  $mg/m^3$  in the Canary Islands.<sup>13,19</sup> Off North Africa (including the Canary Islands), background levels of  $PM_{10}$  are usually low, 15–17  $mg/m^3$  (i.e.  $< 50 mg/m^3$  guidelines of the WHO for human health protection), as result of the contributions of sea salt ( $\approx 30\%$  of  $PM_{10}$ ), fuel oil combustion (25%), vehicle exhausts (12%) and local dust (12%).<sup>10</sup> During Saharan dust events,  $PM_{10}$  concentrations increase up to reach values within the ranges 50–400s  $mg/m^3$ . In these cases  $PM_{10}$  is -by far- constituted by mineral dust.<sup>10</sup> This is an ideal scenario (i.e. airborne particle population dominated by desert dust) for studying the health effects linked to desert dust.<sup>10</sup> A previous study of our group found that exposure to desert dust events with  $PM_{10} > 50 mg/m^3$  was a precipitating factor for admission due to heart failure.<sup>20</sup>

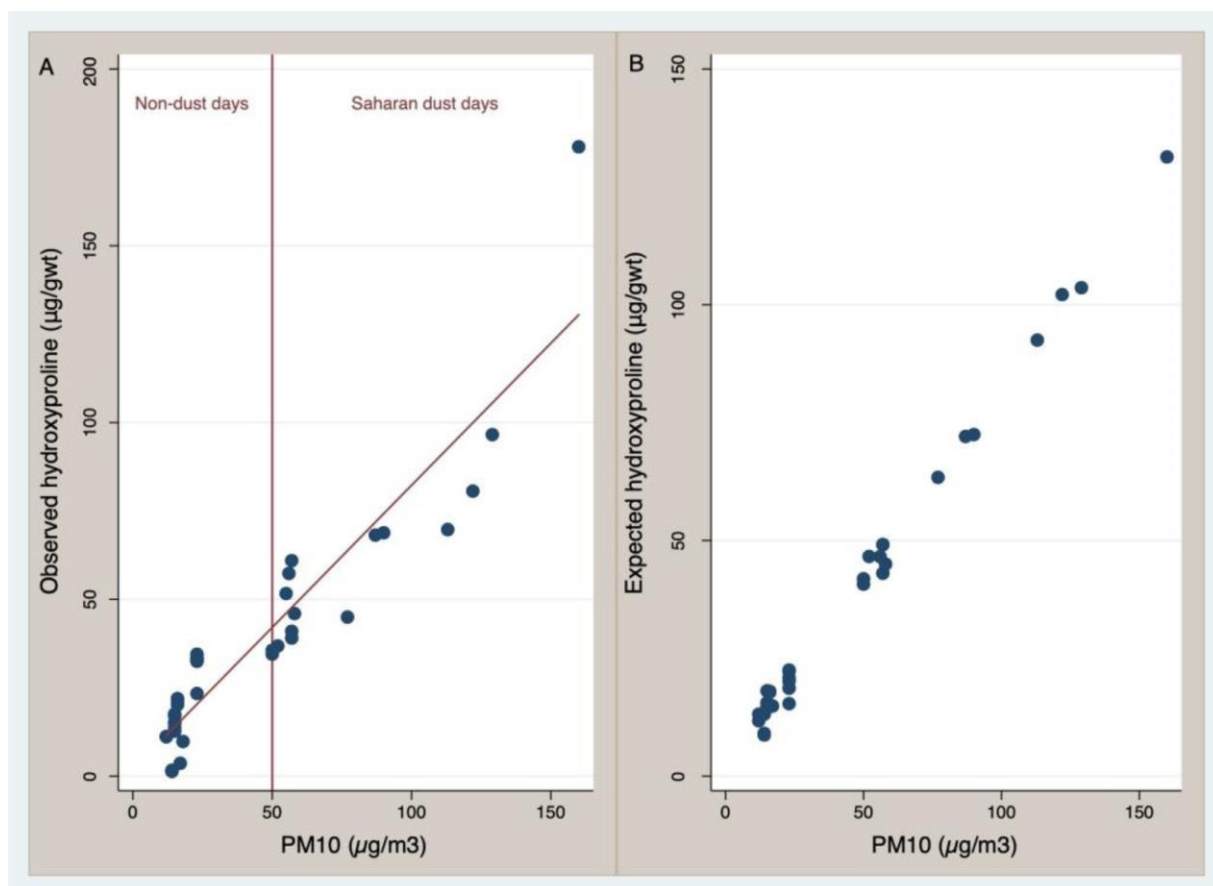


Fig 5. A: Observed values of hydroxyproline in the sputum of patients vs  $PM_{10}$  concentrations in ambient air. Samples collected during Saharan dust days are differentiated from those collected during nondust days. Red line is the univariate linear regression model. B: Predicted or expected concentrations of hydroxyproline in the sputum vs  $PM_{10}$  by controlling for all variables of the maximum model ( $SO_2$ ,  $NO_2$ , NO and  $O_3$ ). Data are a total of 38 sputum samples. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

Every year, 700–1400 Tg ( $10^{12}$  grams) of desert dust are emitted in North Africa, prompting events of high PM concentrations and poor air quality in the region, but also in the Atlantic and in Southern Europe.<sup>21</sup> Particle size plays a key role on dust impact on health. Particles larger than 10  $\mu m$  are not breathable. Thus, they can only damage external organs—mostly causing skin and eye irritations, conjunctivitis and enhanced susceptibility to ocular infection. Inhalable particles (smaller than 10  $\mu m$ , i.e.  $PM_{10}$ ) enter into the respiratory tract and are, thus, associated with airway inflammation.<sup>13,21</sup> In our study, we found that an increase of 1  $mg/m^3$  of desert dust in the  $PM_{10}$  fraction is associated with an increase of 3.84  $\mu g/gwt$  of TGF- $\beta 1$  and of 0.80  $mg/gwt$  of hydroxyproline in sputum. We found a strong relationship between these variables. Surprisingly, almost 90% of the variability of the TGF- $\beta 1$  and hydroxyproline in sputum is explained or can be predicted with the increases in  $PM_{10}$  concentrations due to desert dust.

This suggests that individual comorbidities play an irrelevant role on the levels of TGF- $\beta 1$  or hydroxyproline.

Despite extensive investigations, it is unclear how Saharan dust events leading to high  $PM_{10}$  levels, can initiate adverse cardiovascular responses. It has been claimed from animal experiments that PM evoke particularly intense inflammatory infiltrates in the airway.<sup>22–24</sup> Studies in rat tracheal explants found that exposure to PM may induce inflammation in the airway wall.<sup>22,23</sup> Pirela et al.<sup>23</sup> have shown that an injection of PM into mouse trachea induces inflammatory reactions in mouse lung tissue and increases pro-inflammatory cytokine levels in alveolar lavage fluid. Recently, Hu et al.<sup>24</sup> demonstrated that the levels of pro-fibrosis cytokine, TGF- $\beta 1$ , were increased by prolonged exposure to PM. Four week exposure to PM in an animal model of established lung fibrosis not only exacerbated lung fibrosis, but also induced an acute inflammatory reaction.

**Table 3.** Maximum model and reduced model for the relationship between PM<sub>10</sub> and hydroxyproline

<i>Maximum model</i>				
<i>Variable</i>	<i>Coefficient</i>	<i>95% Confidence interval</i>	<i>P</i>	
PM <sub>10</sub> mg/m <sup>3</sup>	0.80	0.67–0.92	< 0.001	
SO <sub>2</sub> mg/m	–0.27	–2.22–1.69	0.78	
NO <sub>2</sub> mg/m <sup>3</sup>	–0.05	–1.96–1.86	0.96	
NO mg/m <sup>3</sup>	–0.83	–8.24–6.58	0.82	
O <sub>3</sub> mg/m <sup>3</sup>	–0.20	–0.62–0.23	0.36	
<i>Model performance</i>				
<i>R</i> <sup>2</sup>	<i>R</i> <sup>2</sup> <sub>adjusted</sub>	<i>AIC</i>	<i>BIC</i>	
85.97%	83.64%	295.61	305.11	
<i>Reduced model</i>				
<i>Variable</i>	<i>Coefficient</i>	<i>95% Confidence Interval</i>	<i>P</i>	
PM <sub>10</sub>	0.80	0.69–0.91	<0.001	
<i>Model performance</i>				
<i>R</i> <sup>2</sup>	<i>R</i> <sup>2</sup> <sub>adjusted</sub>	<i>AIC</i>	<i>BIC</i>	
85.68%	85.28%	303.01	306.28	

NO, nitrogen monoxide; NO<sub>2</sub>, nitrogen dioxide; O<sub>3</sub>, ozone; PM<sub>10</sub>, particulate matter with an aerodynamic diameter smaller than 10 microns; SO<sub>2</sub>, sulphur dioxide.

Oxidative stress is the pre-eminent pathophysiological factor for the adverse vascular health effects of air pollution, being well documented in the lungs.<sup>25,26</sup> The lungs' endogenous defenses prevent the systemic penetration of PM. Depletion of low molecular weight antioxidants such as ascorbate, glutathione, and tocopherol with subsequent depletion of reduced cofactors such as nicotinamide adenine dinucleotide phosphate may result in potentiation of oxidative stress.<sup>25</sup> Likewise, the dust inhalation may damage airway protective mucosae, rendering individuals susceptible to endotoxins, leading to secondary toxicity.<sup>25,26</sup>

There are several strengths in this study. First, our study is the first one that analyzes these associations in humans. Second, all our patients live in the Canary Islands, a territory close to the Saharan Desert, the greatest source of desert dust of the world.<sup>19</sup> This allowed us to evaluate the association of PM<sub>10</sub> derived from natural sources under the worst possible conditions. Finally, the strict selection of patients excluding smokers and patients with lung diseases should make individual comorbidities irrelevant. Despite these strengths, the study has also limitations that should be acknowledged. The number of participants recruited in the study was relatively small. We do not analyze the cellularity of the sputum samples. Moreover, we do not taken samples of the Saharan dust for chemical analysis. The relationship that we found, between PM<sub>10</sub> and TGF- $\beta$ 1, does not necessarily imply a cause-effect relationship. First, because PM<sub>2,5</sub> and PM<sub>2,5–10</sub> had to be

excluded of the model due to extremely high levels of collinearity. Second, because we cannot rule out the existence of other unknown or unmeasured variables that can be related with these PM and may be the true cause of the relationship. Anyway, due the exclusion of patients with lung comorbidities and the finding that the 90% of the variability of the TGF- $\beta$ 1 and hydroxyproline in sputum is explained by PM<sub>10</sub> concentrations, Saharan dust events seem responsible for the different levels of TGF- $\beta$ 1 and hydroxyproline in sputum.

In summary, results of our pilot study suggest that high PM<sub>10</sub> episodes due to Saharan events are associated with intense inflammatory reaction in the airway mucosae. The effects are statistically significant, and the pattern of results is coherent and consistent. Undoubtedly, the data deriving from of this study require further investigations with a larger sample size and repeated measures. Understanding how desert dust exposure interacts with specific tissues and cell populations at the molecular level could shed light on other health-damaging effects of dust exposure.

#### ACKNOWLEDGMENTS

All authors have read the journal's authorship agreement and the manuscript has been reviewed by and approved by all named authors.

We thank to (i) the Giovanni Earth data system of NASA for providing MERRA-2 dust modeling and (ii) the Department of Environment of the Government of the Canary Islands for providing air quality data. Analyses and visualizations used in this article were produced with the Giovanni online data system, developed and maintained by the NASA GES DISC. This study was performed within the frame of the project VAR-DUST-SAL (PGC 2018-099166-B-I00), funded by the Ministry of Science, Research and Innovation of Spain, the Research State Agency of Spain and the European Regional Development Fund (ERDF). JLD is awarded with a posdoc contract "Agustín de Bethencourt," funded by the Programa Fomento de Transferencia del Conocimiento of the Cabildo de Tenerife.

Conflicts of Interest: All authors have read the journal's policy on conflicts of interest and declare no conflict of interest.

#### REFERENCES

1. Liu C, Chen R, Sera F, et al. Ambient particulate air pollution and daily mortality in 652 cities. *N Engl J Med* 2019;381: 705–15.
2. Air Quality in Europe – 2019 report. EEA Report No 10/2019. European Environmental Agency; 2019 ISSN 1977-8449.
3. Dominguez-Rodriguez A, Rodríguez S, Abreu-Gonzalez P. The impact of naturally generated particulate matter emanating from



- desert dust storms and cardiovascular pathophysiology: an alarming worldwide reality. *Eur Heart J* 2019;40:2375–6.
4. D'íaz J, Linares C, Carmona R, et al. Saharan dust intrusions in Spain: health impacts and associated synoptic conditions. *Environ Res* 2017;156:455–67.
  5. Stafoggia M, Zauli-Sajani S, Pey J, et al. Desert dust outbreaks in Southern Europe: contribution to daily PM<sub>10</sub> concentrations and short-term associations with mortality and hospital admissions. *Environ Health Perspect* 2016;124:413–9.
  6. Churg A, Brauer M, del Carmen Avila-Casado M, Fortoul TI, Wright JL. Chronic exposure to high levels of particulate air pollution and small airway remodeling. *Environ Health Perspect* 2003;111:714–8.
  7. Dragonieri S, Tongoussouva O, Zanini A, Imperatori A, Spanevello A. Markers of airway inflammation in pulmonary diseases assessed by induced sputum. *Monaldi Arch Chest Dis* 2009;71:119–26.
  8. Blobel GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human disease. *N Engl J Med* 2000;342:1350–8.
  9. Dai J, Gilks B, Price K, Churg A. Mineral dusts directly induce epithelial and interstitial fibrogenic mediators and matrix components in the airway wall. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1907–13.
  10. Rodríguez S, Calzolari G, Chiari M, et al. Rapid changes of dust geochemistry in the Saharan Air Layer linked to sources and meteorology. *Atmospheric Environment* 2020;223:117186.
  11. Rodríguez S, Alastuey A, Viana M.M., Querol X. Studies of air pollution by particulate matter in the Canary Islands for the period 2007–2010. *Air Quality Report*, (2010).
  12. Alonso-Perez S, Cuevas E, Perez C, et al. Trend changes of African air mass intrusions in the marine boundary layer over the subtropical Eastern North Atlantic region in Winter. *Tellus* 2011;63B:255–65.
  13. Rodríguez S, Cuevas E, Prospero JM, et al. Modulation of Saharan dust export by the North African dipole. *Atmos Chem Phys* 2015;15:7471–86.
  14. Reddy GK, Enwemeka CS. A simplified method for the analysis of hydroxyproline in biological tissues. *Clin Biochem* 1996;29:225–9.
  15. Chatterjee S, Hadi AS. Analysis of collinear data. In: Chatterjee S, Hadi AS, eds. *Regression analysis by example*, 4th ed, New York: John Wiley and Sons, 2006:231–58.
  16. Maldonado G, Greenland S. Simulation study of confounder-selection strategies. *Am J Epidemiol* 1993;138:923–36.
  17. Doménech J.M., Navarro J.B. Find the best subset for linear, logistic and cox regression: user-written command `confound` for Stata [computer program]. V1.1.4. Barcelona: Graunt21; (2019). Available executing from Stata: `net from` <http://www.graunt.cat/stata>.
  18. Prospero JM, Ginoux P, Torres O, Nicholson SE, Gill TE. Environmental characterization of global sources of atmospheric soil dust identified with the Nimbus 7 Total Ozone Mapping Spectrometer (TOMS) absorbing aerosol product. *Rev Geophys* 2002;40:1–31.
  19. De Longueville F, Hountondji YC, Henry S, Ozer P. What do we know about effects of desert dust on air quality and human health in West Africa compared to other regions? *Sci Total Environ* 2010;409:1–8.
  20. Domínguez-Rodríguez A, Baez-Ferrer N, Rodríguez S, et al. Impact of exposure of emergency patients with acute heart failure to atmospheric Saharan desert dust. *Emergencias* 2019;31:161–6.
  21. Kotsyfakis M, Zarogiannis SG, Patelarou E. The health impact of Saharan dust exposure. *Int J Occup Med Environ Health* 2019;32:749–60.
  22. Dai J, Xie C, Vincent R, Churg A. Air pollution particles produce airway wall remodeling in rat tracheal explants. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;29:352–8.
  23. Pirela S, Molina R, Watson C, et al. Effects of copy center particles on the lungs: a toxicological characterization using a Balb/c mouse model. *Inhal Toxicol* 2013;25:498–508.
  24. Hu Y, Wang LS, Li Y, et al. Effects of particulate matter from straw burning on lung fibrosis in mice. *Environ Toxicol Pharmacol* 2017;56:249–58.
  25. Rao X, Zhong J, Brook RD, Rajagopalan S. Effect of particulate matter air pollution on cardiovascular oxidative stress pathways. *Antioxid Redox Signal* 2018;28:797–818.
  26. Chan YL, Wang B, Chen H, et al. Pulmonary inflammation induced by low-dose particulate matter exposure in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2019;317:L424–30.

# **CONCLUSIONES**

## Conclusiones

- 1) La exposición al polvo mineral desértico está relacionado con un aumento de los ingresos por insuficiencia cardiaca en los servicios de emergencias de la isla de Tenerife.
- 2) Los pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca que requieren ingreso hospitalario y que han tenido exposición al material particulado en aire ambiente de origen no antropogénico, presentan una mayor tasa de mortalidad intrahospitalaria.
- 3) El polvo mineral procedente de zonas desérticas es un factor precipitante de descompensación en pacientes con insuficiencia cardiaca.
- 4) No hemos encontrado asociación estadística significativa entre ingresos por síndrome coronario agudo y exposición al polvo desértico sahariano en la isla de Tenerife.
- 5) Se detectó un incremento de la mortalidad cardiovascular de casi el 2% en sujetos expuestos, el mismo día, al polvo desértico. Este aumento también se vio presente en los 2 días posteriores a la exposición, aunque con una menor intensidad.
- 6) Los pacientes con cardiopatía isquémica coronaria expuestos a material particulado no antropogénico presentan mayor inflamación de las vías aéreas pulmonares.
- 7) En resumen, estos hallazgos aportan algo de luz a la búsqueda para encontrar respuestas fisiopatológicas sobre cómo la exposición al material particulado en aire ambiente puede ser perjudicial desde el punto de vista cardiovascular.

# **BIBLIOGRAFÍA**

1. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Consultado por última vez el 05 de abril de 2021.
2. [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175). Consultado por última vez el 05 de abril de 2021
3. <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=7947#!tabs-grafico>.
4. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106
5. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486
6. Báez-Ferrer N, Domínguez-Rodríguez A, Morera-Fumero AL, Abreu-González P. Psychiatric symptoms and personality dimensions in patients younger than 65 years admitted for acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68(6):539-540. doi:10.1016/j.rec.2015.02.008
7. Goerre S, Egli C, Gerber S, et al. Impact of weather and climate on the incidence of acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2007;118:36-40. doi:10.1016/j.ijcard.2006.06.015
8. Ravljen M, Bilban M, Kajfež-bogataj L, Hovelja T, Vavpotic D. Influence of Daily Individual Meteorological Parameters on the Incidence of Acute Coronary

- Syndrome. *Int J Environ Res Public Heal.*:11616-11626.  
doi:10.3390/ijerph111111616
9. Liu C, Chen R, Sera F, et al. Ambient Particulate Air Pollution and Daily Mortality in 652 Cities. *N Engl J Med.* 2019;381(8):705-715. doi:10.1056/nejmoa1817364
  10. Khomenko S, Cirach M, Pereira-Barboza E, et al. Premature mortality due to air pollution in European cities: a health impact assessment. *Lancet Planet Heal.* 2021;5196(20):1-14. doi:10.1016/s2542-5196(20)30272-2
  11. Ambient air pollution: A global assessment of exposure and burden of disease. 2016. Disponible en: <https://www.who.int/phe/publications/air-pollution-globalassessment/en/>.
  12. De Longueville F, Hountondji YC, Henry S, Ozer P. What do we know about effects of desert dust on air quality and human health in West Africa compared to other regions? *Sci Total Environ.* 2010;409(1):1-8. doi:10.1016/j.scitotenv.2010.09.025
  13. Putaud JP, Van Dingenen R, Alastuey A, et al. A European aerosol phenomenology - 3: Physical and chemical characteristics of particulate matter from 60 rural, urban, and kerbside sites across Europe. *Atmos Environ.* 2010;44(10):1308-1320. doi:10.1016/j.atmosenv.2009.12.011
  14. Watson JG, Chow JC. Reconciling Urban Fugitive Dust Emissions Inventory and Ambient Source Contribution Estimates: Summary of Current Knowledge and Needed Research. *Desert Res Inst.*
  15. Prospero JM, Ginoux P, Torres O, Nicholson SE, Gill TE. Environmental

- characterization of global sources of atmospheric soil dust identified with the Nimbus 7 Total Ozone Mapping Spectrometer (TOMS) ABSORBING AEROSOL PRODUCT. *Rev Geophys.* 2002;40(February):1-31. doi:10.1029/2000RG000095
16. Cuevas E, Milford C, Barreto A, et al. Desert Dust Outbreak in the Canary Islands (February 2020): Assessment and Impacts. *World Meteorolical Organ.* 2021;(259).
  17. Engelstaedter S, Tegen I, Washington R. North African dust emissions and transport. *Earth-Science Rev.* 2006;79:73-100. doi:10.1016/j.earscirev.2006.06.004
  18. Rodríguez S, Cuevas E, Prospero JM, et al. Modulation of Saharan dust export by the North African dipole. *Atmos Chem Phys.* 2015;(15):7471–7486.
  19. Almeida-Silva M, Almeida S., Freitas M., Pio C., Nunes T, Cardoso J. Impact of Sahara dust transport on Cape Verde atmospheric element particles. *J Toxicol Environ Heal.* 2013;(76):240–251.
  20. Penconek A, Michalczyk U, Sienkiewicz A, Moskal A. The effect of desert dust particles on rheological properties of saliva and mucus. *Environ Sci Pollut Res.* 2019;26(12):12150-12157. doi:10.1007/s11356-019-04628-x
  21. Huneus N, Schulz M, Balkanski Y, et al. Global dust model intercomparison in AeroCom phase I. *Atmos Chem Phys.* 2011;(11):7781–7816.
  22. Baldasano JM, Massagué J. Trends and patterns of air quality in Santa Cruz de Tenerife ( Canary Islands ) in the period 2011 – 2015. *Air Qual Atmos Heal.* 2017;10:939-954. doi:10.1007/s11869-017-0484-x

23. Stafoggia M, Zauli-sajani S, Pey J, et al. Desert Dust Outbreaks in Southern Europe: Contribution to Daily PM 10 Concentrations and Short-Term Associations with Mortality and Hospital Admissions. *Env Heal Perspect.* 2016;124(4):413-419.
24. Suwa T, Hogg JC, B QK, Ohgami A, Vincent R, F van ES. Particulate Air Pollution Induces Progression of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(6):935-942.
25. Araujo JA, Nel AE. Particulate matter and atherosclerosis : role of particle size , composition and oxidative stress. *Part Fibre Toxicol.* 2009;18:6-24. doi:10.1186/1743-8977-6-24
26. Churg A, Brauer M, del Carmen Avila-Casado M, Fortoul TI, Wright JL. Chronic exposure to high levels of particulate air pollution and small airway remodeling. *Environ Health Perspect.* 2003;111(5):714-718. doi:10.1289/ehp.6042
27. Dragonieri S, Tongoussouva O, Zanini A, Imperatori A, Spanevello A. Markers of airway inflammation in pulmonary diseases assessed by induced sputum. *Monaldi Arch Chest Dis - Pulm Ser.* 2009;71(3):119-126. doi:10.4081/monaldi.2009.357
28. Cao XJ, Lei FF, Liu H, et al. Effects of Dust Storm Fine Particle-Inhalation on the Respiratory, Cardiovascular, Endocrine, Hematological, and Digestive Systems of Rats. *Chin Med J (Engl).* 2018;131(20):2482-2485. doi:10.4103/0366-6999.243571
29. Li N, Alam J, Venkatesan MI, et al. Nrf2 Is a Key Transcription Factor That Regulates Antioxidant Defense in Macrophages and Epithelial Cells: Protecting



- against the Proinflammatory and Oxidizing of Effects of Diesel Exhaust Chemicals. *J Immunol.* 2004;73(5):3467-3481. doi:10.4049/jimmunol.173.5.3467
30. Gong KW, Zhao W, Li N, et al. Air-pollutant chemicals and oxidized lipids exhibit genome-wide synergistic effects on endothelial cells. *Genome Biol.* 2007;8(7). doi:10.1186/gb-2007-8-7-r149
31. Li N, Sioutas C, Cho A, et al. Ultrafine Particulate Pollutants Induce Oxidative Stress and Mitochondrial Damage. *Env Heal Perspect.* 2003;111(4):455-460. doi:10.1289/ehp.6000
32. Forbes LJL, Patel MD, Rudnicka AR, et al. Chronic Exposure to Outdoor Air Pollution and Markers of Systemic Inflammation. *Epidemiology.* 2016;20(2):245-253. doi:10.1097/EDE.ObO13e3
33. Lanki T, Hampel R, Tiittanen P, et al. Air Pollution from Road Traffic and Systemic Inflammation in Adults : A Cross-Sectional Analysis in the European ESCAPE Project. *Env Heal Perspect.* 2015;123(8):785-791.
34. Kojima S, Michikawa T, Ueda K, et al. Asian dust exposure triggers acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2018;(July):3202-3208. doi:10.1093/eurheartj/ehx509
35. Vodonos A, Friger M, Katra I, Krasnov H, Zahger D. Individual Effect Modifiers of Dust Exposure Effect on Cardiovascular Morbidity. *PLoS One.* Published online 2015:1-12. doi:10.1371/journal.pone.0137714
36. Globe GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of the transforming growth factor beta in human disease. *N Engl J Med.* 2002;342:1350-1358.

37. Dai J, Gilks B, Price K, Churg A. Mineral dusts directly induce epithelial and interstitial fibrogenic mediators and matrix components in the airway wall. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(6):1907-1913. doi:10.1164/ajrccm.158.6.9805010
38. Brook RD, Rajagopalan S, Pope III CA, et al. Particulate Matter Air Pollution and Cardiovascular Disease An Update to the Scientific Statement From the American. *Circulation.* 2010;121:2331-2378. doi:10.1161/CIR.0b013e3181dbece1
39. Chuang KJ, Coull BA, Zanobetti A, et al. Particulate Air Pollution as a Risk Factor for ST-segment. Depression in Patients with Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2009;118(13):1314-1320. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.765669.Particulate
40. Shah ASV, Langrish JP, Nair H, et al. Global association of air pollution and heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2013;382(9897):1039-1048. doi:10.1016/S0140-6736(13)60898-3
41. Díaz J, Linares C, Carmona R, et al. Saharan dust intrusions in Spain: Health impacts and associated synoptic conditions. *Environ Res.* 2017;156(January):455-467. doi:10.1016/j.envres.2017.03.047
42. Goudie AS. Desert dust and human health disorders. *Environ Int.* 2014;63:101-113. doi:10.1016/j.envint.2013.10.011
43. Karanasiou A, Moreno N, Moreno T, Viana M, de Leeuw F, Querol X. Health effects from Sahara dust episodes in Europe: Literature review and research

- gaps. *Environ Int.* 2012;(47):107-114. doi:10.1016/j.envint.2012.06.012
44. Kotsyfakis M, Zarogiannis SG, Patelarou E. The health impact of Saharan dust exposure. *Int J Occup Med Environ Health.* 2019;32(6):749-760. doi:10.13075/ijomeh.1896.01466
  45. Cheng M-F, Ho S-C, Chiu H-F, Wu T-N, Chen P-S, Yang C-Y. Consequences of exposure to Asian dust storm events on daily pneumonia hospital admissions in Taipei, Taiwan. *J Toxicol Env Heal A.* 2008;71(19):1295-1299.
  46. Giannadaki D, Pozzer A, Lelieveld J. Modeled global effects of airborne desert dust on air quality and premature mortality. *Atmos Chem Phys.* 2014;(14):957-968. doi:10.5194/acp-14-957-2014
  47. Domínguez-rodríguez A, Baez-ferrer N, Rodríguez S, et al. Impacto de la exposición a la calima del polvo del Sáhara en los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda atendidos en un servicio de urgencias. *Emergencias.* 2019;31(3):161-166.
  48. Sandstrom T, Forsberg B. Desert Dust. An Unrecognized Source of Dangerous Air Pollution? *Epidemiology.* 2008;19(6):808-809.
  49. Zhang X, Zhao L, Tong DQ, Wu G, Dan M, Teng B. A systematic review of global desert dust and associated human health effects. *Atmosphere (Basel).* 2016;7(12). doi:10.3390/atmos7120158
  50. Winquist A, Klein M, Tolbert P, Sarnat SE. Power estimation using simulations for air pollution time-series studies. *Env Heal.* 2012;(11:68):1-12.
  51. Dominguez-Rodriguez A, Rodríguez S, Abreu-Gonzalez P. The impact of naturally

generated particulate matter emanating from desert dust storms and cardiovascular pathophysiology: An alarming worldwide reality. *Eur Heart J.* 2019;40(28):2375-2376. doi:10.1093/eurheartj/ehz215



Escuela de Doctorado  
y Estudios de Posgrado  
Universidad de La Laguna

PROGRAMA  
**DOCTORADO**  
**CIENCIAS DE LA SALUD**

Verificado ANECA, Resol. 19-3-2014

