



Universidad de Valladolid

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN
EN CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL:

**INFLUENCIA DE LA CONTAMINACIÓN
AMBIENTAL SOBRE LAS AGUDIZACIONES DEL
ASMA BRONQUIAL EN UN ÁREA DE BAJA
CONTAMINACIÓN**

Presentada por Tomás Ruiz Albi para optar al Grado
de Doctor por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:
Félix del Campo Matía y Daniel Álvarez González



Universidad de Valladolid

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN

EN CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL:

**INFLUENCIA DE LA CONTAMINACIÓN
AMBIENTAL SOBRE LAS AGUDIZACIONES DEL
ASMA BRONQUIAL EN UN ÁREA DE BAJA
CONTAMINACIÓN**

AUTOR: Tomás Ruiz Albi

DIRECTOR: Félix del Campo Matía y Daniel Álvarez González

TRIBUNAL

PRESIDENTE: DR. D.

SECRETARIO: DR. D.

VOCAL: DR. D.

SUPLENTE: DR. D.

DR. D.

FECHA DE LECTURA:

CALIFICACIÓN:

A mis padres, por enseñarme a aprender

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Félix del Campo Matía

Al Dr. Ingeniero Daniel Álvarez González

Al Ingeniero Fernando Moreno Torrero

A la Dra. Paloma Burgos Díez

RESUMEN

Antecedentes: La evidencia actual del efecto nocivo de la contaminación ambiental en la salud humana es incuestionable. Entre las múltiples consecuencias negativas destaca su influencia sobre las enfermedades respiratorias en general y, en particular, el aumento de las exacerbaciones por asma. Sin embargo, este efecto no ha sido claramente establecido en entornos con niveles bajos de contaminación.

Hipótesis: La hipótesis principal de esta Tesis Doctoral se fundamentó en que el incremento de la concentración de los contaminantes podría asociarse con un aumento de las exacerbaciones por asma en un entorno con niveles bajos de contaminación ambiental en la población adulta. Adicionalmente, se planteó la hipótesis de que podrían existir diferencias por sexo y edad en la susceptibilidad a los efectos de la contaminación en los pacientes con asma.

Objetivos: El objetivo principal de la Tesis Doctoral fue analizar la relación entre el número diario de urgencias por asma y la concentración media diaria de los siguientes contaminantes: material particulado con diámetro igual o inferior a 5 micras ($PM_{2,5}$) y 10 micras (PM_{10}), dióxido de nitrógeno (NO_2) y ozono (O_3). Como objetivo secundario, se propuso evaluar la potencial influencia de la edad y el sexo en esta relación.

Pacientes y métodos: Estudio ecológico retrospectivo de series temporales. Se consideraron las visitas por asma de pacientes mayores de 14 años que acudieron a urgencias entre 2010 y 2018. La asociación entre la concentración de $PM_{2,5}$, PM_{10} , NO_2 y O_3 y el número de visitas a urgencias por asma (VUA) se estudió mediante un modelo lineal generalizado con regresión de Poisson y un análisis de casos cruzados. El modelo se ajustó por variables meteorológicas (temperatura, presión barométrica, precipitación y horas de

sol) y estacionalidad (mes del año) para evitar su potencial efecto confusor. Se evaluaron cinco *lags* temporales (0, 1, 3, 5 y 7 días) para estudiar la influencia del retardo entre la exposición y la visita a urgencias. Se realizó un análisis estratificado por sexo y por grupos de edad.

Resultados: Se analizaron 2.527 urgencias por asma correspondientes a 1.588 pacientes (edad media 51 años, 70% mujeres). Se observó una asociación positiva significativa entre la concentración de NO₂ y las VUA, con un riesgo relativo (RR) de 1,048 (IC95% 1,01-1,088) en la regresión de Poisson y un *odds ratio* (OR) de 1,054 (IC95% 1,006-1,104) en el diseño de casos cruzados. La concentración de PM_{2,5} mostró una tendencia a la asociación positiva, aunque no alcanzó diferencias estadísticamente significativas. No se encontró asociación entre la concentración de PM₁₀ y O₃ con las VUA. Con respecto al sexo, aunque las diferencias no fueron significativas, el impacto en el número de visitas a urgencias fue mayor en los varones para PM_{2,5}, PM₁₀ y el O₃, mientras que en mujeres lo fue para el NO₂. En las diferencias por grupos de edad, la población mayor de 50 años se mostró más susceptible (en términos de mayor RR y OR) para el *lag* de -7 días, mientras que la población más joven lo fue para los *lags* a más corto plazo (-1 a -4).

Conclusiones: El incremento de la concentración de NO₂ se asoció con un aumento de las urgencias hospitalarias por exacerbación de asma en la población adulta en un entorno con niveles bajos de contaminación. El incremento de PM_{2,5} mostró una tendencia a la asociación con un mayor número de urgencias por asma, aunque esta relación no fue estadísticamente significativa. La concentración media diaria de PM₁₀ y O₃ no se relacionó con un aumento de las urgencias por asma. Se determinó una tendencia a un mayor impacto de la concentración ambiental de PM_{2,5}, PM₁₀ y O₃ sobre las visitas a urgencias

por asma en los hombres y de NO₂ en las mujeres. La población mayor de 50 años mostró tendencia a presentar una respuesta más tardía al efecto de la contaminación por PM_{2,5}, PM₁₀ y NO₂, mientras que en la población más joven el efecto fue mayor a corto plazo.

Palabras clave: *Asma, exacerbación, contaminantes ambientales, material particulado, dióxido de nitrógeno, ozono, análisis de series temporales, casos cruzados.*

ABSTRACT

Background: The current evidence of the harmful effect of environmental pollution on human health is unquestionable. Among others, the negative impact on respiratory diseases stands out, in particular the increase in the number of asthma exacerbations. However, this effect has not been clearly established in environments with low levels of pollution.

Hypothesis: The main hypothesis of this Doctoral Thesis is that increased pollutant concentrations could be associated with increased asthma exacerbations in a low air pollution environment in the adult population. Additionally, it has also been hypothesised that there could be sex and age related differences in susceptibility to the effects of pollution in asthma patients.

Objectives: The main objective of the Doctoral Thesis was to analyse the relationship between the number of asthma emergency visits and the average daily concentration of the following pollutants: particulate matter with diameter less than or equal to 2,5 micrometres (PM_{2.5}) and 10 micrometres (PM₁₀), nitrogen dioxide (NO₂) and ozone (O₃). As a secondary objective, to evaluate the potential differences in terms of age and sex in this relationship.

Patients and methods: Retrospective time-series ecological study. Asthma visits of patients aged 14 years and older attending the emergency department between 2010 and 2018 were considered. The association between the concentration of PM_{2.5}, PM₁₀, NO₂ and O₃ and the number of asthma emergency department visits was studied using a generalised linear model with Poisson regression and case-crossover analysis. Adjustment of the model was made for meteorological variables (temperature, barometric pressure,

rainfall, sunshine hours) and seasonality (month). Five-time lags (0, 1, 3, 5, and 7 days) were evaluated to assess the influence of the time interval between the exposure and the emergency visit. Stratified analysis was performed by sex and age groups.

Results: A total of 2527 asthma emergency visits were analysed for 1588 patients (mean age 51 years, 70% female). A significant positive association was observed between NO₂ concentration and asthma emergency department visits with a relative risk (RR) of 1.048 (95%CI 1.01-1.088) in the Poisson regression and an odds ratio (OR) of 1.054 (95%CI 1.006-1.104) in the case-crossover design. PM_{2.5} concentration showed a trend towards a positive association, although it was not statistically significant. No association was found between PM₁₀ and O₃ concentration and asthma emergency department visits. Concerning the influence of sex, although the differences were not significant, the impact was greater in men for PM_{2.5}, PM₁₀ and O₃, while NO₂ showed larger impact in women. Regarding differences by age, the population over 50 years of age was more susceptible (in terms of higher RR and OR) for the -7 day lag. The younger population was more susceptible for the short-term lags (-1 to -4).

Conclusion: The increase in NO₂ concentration was associated with an increase in hospital emergency visits for asthma exacerbation in the adult population in an environment with low pollution levels. Increased PM_{2.5} showed a trend to be associated with a higher number of asthma emergencies, although this relationship was not statistically significant. The daily mean concentration of PM₁₀ and O₃ was not related to increased asthma emergency visits. A trend towards a greater impact of ambient concentrations of PM_{2.5}, PM₁₀ and O₃ on asthma emergency visits in men and NO₂ in women was found. The population over 50

years of age showed a trend towards a delayed response to the effect of PM_{2.5}, PM₁₀ and NO₂ pollution, whereas in the younger population the effect was greater in the short term.

Keywords: *Asthma, exacerbation, environmental pollutants, particulate matter, nitrogen dioxide, ozone, time series analysis, case-crossover.*

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 CONTAMINACIÓN AMBIENTAL.....	1
1.1.1 <i>Concepto</i>	1
1.1.2 <i>Atmósfera: definición, capas y composición</i>	2
1.1.3 <i>Contaminantes y sus fuentes</i>	3
1.1.4 <i>Normativa, valores guía y límites establecidos</i>	7
1.2 PRINCIPALES EFECTOS DE LA CONTAMINACIÓN EN LA SALUD.....	10
1.2.1 <i>Importancia global de los efectos sobre la salud</i>	10
1.2.2 <i>Contaminación y enfermedades respiratorias</i>	12
1.2.3 <i>Contaminación y enfermedades cardiovasculares</i>	21
1.2.4 <i>Contaminación y cáncer</i>	24
1.2.5 <i>Enfermedades neurológicas</i>	27
1.2.6 <i>Enfermedades neuropsiquiátricas</i>	29
1.2.7 <i>Otras enfermedades</i>	30
1.3 CONTAMINACIÓN Y ASMA.....	32
1.3.1 <i>Aspectos generales del asma bronquial</i>	32
1.3.2 <i>Influencia de la contaminación en el asma bronquial</i>	44
2. HIPÓTESIS.....	71
3. OBJETIVOS	73
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	73
3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS	73

4.	PACIENTES Y MÉTODOS	75
4.1	DISEÑO DEL ESTUDIO	75
4.2	PACIENTES.....	75
4.3	GEOGRAFÍA, CLIMA Y POBLACIÓN DEL ÁREA DE ESTUDIO	76
4.4	INFORMACIÓN DE LOS CONTAMINANTES	77
4.5	INFORMACIÓN DE LAS VARIABLES CLIMATOLÓGICAS	79
4.6	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	80
	4.6.1 <i>Análisis descriptivo y correlaciones</i>	80
	4.6.2 <i>Descomposición estacional</i>	81
	4.6.3 <i>Desfase entre la exposición y la VUA (“Lag”)</i>	81
	4.6.4 <i>Modelos de un solo contaminante</i>	82
	4.6.5 <i>Modelo lineal generalizado. Regresión de Poisson</i>	83
	4.6.6 <i>Diseño de casos cruzados</i>	84
5.	RESULTADOS	87
5.1	CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO	87
5.2	VISITAS DIARIAS A URGENCIAS POR ASMA.....	88
	5.2.1 <i>Análisis descriptivo</i>	88
	5.2.2 <i>Descomposición estacional de la serie temporal de VUA</i>	91
	5.2.3 <i>Influencia de la variable “mes” en las visitas a urgencias por asma.</i> 93	
5.3	VARIABLES METEOROLÓGICAS	95
	5.3.1 <i>Temperatura</i>	95
	5.3.2 <i>Presión barométrica</i>	98
	5.3.3 <i>Precipitación diaria</i>	100
	5.3.4 <i>Horas diarias de sol</i>	101
5.4	CONTAMINANTES AMBIENTALES	103
	5.4.1 <i>PM_{2,5}</i>	103

5.4.2	<i>PM₁₀</i>	112
5.4.3	<i>NO₂</i>	119
5.4.4	<i>Ozono</i>	126
6.	DISCUSIÓN	133
6.1	VISITAS A URGENCIAS POR ASMA	133
6.2	EDAD Y SEXO DE LOS PACIENTES	134
6.3	VARIABLES DE CONFUSIÓN	135
6.3.1	<i>Influencia de la estacionalidad. Mes del año</i>	135
6.3.2	<i>Variables climatológicas</i>	138
6.4	ENTORNO CON UN NIVEL BAJO DE CONTAMINACIÓN.....	140
6.5	INFLUENCIA DE LOS CONTAMINANTES EN LAS VISITAS A URGENCIAS POR ASMA.....	142
6.5.1	<i>NO₂</i>	142
6.5.2	<i>PM_{2,5}</i>	144
6.5.3	<i>PM₁₀</i>	146
6.5.4	<i>O₃</i>	147
6.6	DIFERENCIAS POR SEXO EN EL EFECTO DE LA CONTAMINACIÓN EN LAS VUA	148
6.7	DIFERENCIAS POR EDAD EN EL EFECTO DE LA CONTAMINACIÓN EN LAS VUA.....	151
6.8	LIMITACIONES	154
6.9	LÍNEAS FUTURAS	155
7.	CONCLUSIONES	157
	ANEXO I – APORTACIÓN CIENTÍFICA	159
	ANEXO II – PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DURANTE LA TESIS	161
	ANEXO III – FORMACIÓN ESPECIALIZADA CONTAMINACIÓN	173
	BIBLIOGRAFÍA	175

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Población de la ciudad de Valladolid entre los años 2010 y 2018.....	77
Figura 2: Mapa con la localización de las estaciones RCCAVA	78
Figura 3. Número de VUA por paciente en el periodo de seguimiento	88
Figura 4. Distribución de frecuencias de las VUA por día en el periodo de seguimiento	90
Figura 5. Distribución de frecuencias de las VUA por día por sexo	90
Figura 6. Distribución de frecuencias del número de VUA por día por grupos de edad.....	91
Figura 7. Serie temporal de las visitas diarias a urgencias por asma.....	91
Figura 8. Factor estacional por mes de las visitas diarias a urgencias por asma	92
Figura 9. Tendencia anual de la media de las visitas diarias a urgencias por asma	93
Figura 10. Regresión Poisson. Influencia del mes en las VUA diarias.....	94
Figura 11. Factor estacional por mes de la temperatura media diaria.....	96
Figura 12. Tendencia anual de la temperatura media.....	97
Figura 13. Regresión de Poisson. Influencia de las variables meteorológicas	98
Figura 14. Factor estacional por mes de la presión barométrica media diaria.....	99
Figura 15. Tendencia anual de la presión barométrica diaria media	99
Figura 16. Factor estacional por mes de la precipitación media diaria	100
Figura 17. Tendencia anual de la precipitación diaria	101
Figura 18. Factor estacional por mes de las horas de sol diarias.....	102
Figura 19. Tendencia anual de las horas de sol diarias.....	103
Figura 20. Serie temporal de la concentración de PM _{2,5} en el periodo de estudio	105

Figura 21. Factor estacional por mes de PM _{2,5} y de las VUA	106
Figura 22. Tendencia anual de la concentración de PM _{2,5} y las visitas a urgencias	107
Figura 23. Influencia de la concentración de PM _{2,5} (10 µg/m ³) en las VUA.....	109
Figura 24. Influencia de PM _{2,5} (10 µg/m ³) en las VUA estratificado por sexo	110
Figura 25. Influencia de PM _{2,5} (10 µg/m ³) en las VUA estratificado por grupos de edad.....	112
Figura 26. Serie temporal de la concentración de PM ₁₀ en el periodo de estudio	113
Figura 27. Factor estacional por mes de PM ₁₀ y de las VUA.....	114
Figura 28. Tendencia anual de PM ₁₀ y las VUA	114
Figura 29. Influencia de las concentraciones de PM ₁₀ (10 µg/m ³) en las VUA.....	116
Figura 30. Influencia de PM ₁₀ (10 µg/m ³) en las VUA estratificado por sexo.....	117
Figura 31. Influencia de PM ₁₀ (10 µg/m ³) en las VUA estratificado por edad	119
Figura 32. Serie temporal de la concentración de NO ₂ en el periodo de estudio.....	120
Figura 33. Factor estacional por mes de NO ₂ y de las VUA.	120
Figura 34. Tendencia anual de NO ₂ y las VUA.....	122
Figura 35. Influencia de la concentración de NO ₂ (10 µg/m ³) en las VUA.....	122
Figura 36. Influencia de NO ₂ (10 µg/m ³) en las VUA estratificado por sexo	124
Figura 37. Influencia de NO ₂ (10 µg/m ³) en las VUA estratificado por edad.....	126
Figura 38. Serie temporal de la concentración de O ₃ en el periodo de estudio.....	127
Figura 39. Factor estacional por mes de O ₃ y de las VUA	128
Figura 40. Tendencia anual de O ₃ y las VUA	128
Figura 41. Influencia de la concentración de O ₃ (10 µg/m ³) en las VUA.....	129
Figura 42. Influencia de O ₃ (10 µg/m ³) en las VUA estratificado por sexo	131

Figura 43. Influencia de O₃ (10 µg/m³) en las VUA estratificado por edad 132

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Valores guía y legislados para los principales contaminantes	9
Tabla 2. Principales efectos sobre la salud relacionados con la contaminación.....	11
Tabla 3. Mecanismos patogénicos implicados en la relación contaminación-asma	45
Tabla 4. Publicaciones recientes sobre la relación del nivel de PM _{2,5} con las VUA	53
Tabla 5. Metaanálisis sobre la relación de la concentración de PM _{2,5} con las VUA	54
Tabla 6. Publicaciones sobre la relación entre PM _{2,5} y las VUA en adultos.....	56
Tabla 7. Publicaciones recientes sobre la relación del nivel de PM ₁₀ con las VUA.....	56
Tabla 8. Metaanálisis sobre la relación de la concentración de PM ₁₀ con las VUA.....	58
Tabla 9. Publicaciones sobre la relación entre PM ₁₀ y las VUA en adultos	58
Tabla 10. Publicaciones recientes sobre la relación del nivel de NO ₂ con las VUA	59
Tabla 11. Metaanálisis sobre la relación de la concentración de NO ₂ con las VUA.....	60
Tabla 12. Publicaciones sobre la relación entre NO ₂ y las VUA en adultos.....	61
Tabla 13. Metaanálisis sobre la relación de la concentración de O ₃ con las VUA	63
Tabla 14. Publicaciones recientes sobre la relación del nivel de O ₃ con las VUA.....	63
Tabla 15. Publicaciones sobre la relación entre O ₃ y las VUA en adultos	64
Tabla 16. Códigos CIE-10 relacionados con asma utilizados por el servicio de urgencias	76
Tabla 17. Estaciones de la RCCAVA	77
Tabla 18. Contaminantes atmosféricos registrados en cada estación	79
Tabla 19. Técnica oficial aplicada en la medida de cada contaminante.....	80
Tabla 20. Análisis descriptivo de las visitas a urgencias por asma.....	89

Tabla 21. Factor estacional y tendencia anual de las visitas a urgencias por asma.....	92
Tabla 22. Regresión Poisson. Influencia del mes en las VUA diarias.....	94
Tabla 23. Análisis descriptivo de las variables meteorológicas.....	95
Tabla 24. Coeficiente de correlación de Spearman entre las variables meteorológicas.....	95
Tabla 25. Factor estacional por mes de las variables meteorológicas (%).....	96
Tabla 26. Tendencia anual de las variables meteorológicas.....	97
Tabla 27. Influencia de las variables meteorológicas en las VUA diarias.....	98
Tabla 28. Análisis descriptivo de los contaminantes.....	103
Tabla 29. Periodo de tiempo en el que se han sobrepasado los límites establecidos.....	104
Tabla 30. Coeficiente de correlación de Spearman de contaminantes y V. meteorológicas.....	105
Tabla 31. Factor estacional por mes de los contaminantes (%).....	106
Tabla 32. Tendencia anual de las concentraciones ambientales de los contaminantes.....	107
Tabla 33. Influencia de los niveles de PM _{2,5} (10 µg/m ³) en las VUA. Análisis univariante.....	108
Tabla 34. Influencia de los niveles de PM _{2,5} (10 µg/m ³) en las VUA. Análisis multivariante.....	109
Tabla 35. Influencia de PM _{2,5} (10 µg/m ³) en las VUA estratificado por sexo.....	110
Tabla 36. Influencia de PM _{2,5} (10 µg/m ³) en las VUA estratificado por grupos de edad.....	111
Tabla 37. Influencia de los niveles de PM ₁₀ (10 µg/m ³) en las VUA. Análisis univariante.....	115
Tabla 38. Influencia de los niveles de PM ₁₀ (10 µg/m ³) en las VUA. Análisis multivariante.....	116
Tabla 39. Influencia de PM ₁₀ (10 µg/m ³) en las VUA estratificado por sexo.....	117
Tabla 40. Influencia de PM ₁₀ (10 µg/m ³) en las VUA estratificado por grupos de edad.....	118
Tabla 41. Influencia de los niveles de NO ₂ (10 µg/m ³) en las VUA. Análisis univariante.....	122
Tabla 42. Influencia de los niveles de NO ₂ (10 µg/m ³) en las VUA. Análisis multivariante.....	123

Tabla 43. Influencia de NO ₂ (10 µg/m ³) en las VUA estratificado por sexo	124
Tabla 44. Influencia de NO ₂ (10 µg/m ³) en las VUA estratificado por grupos de edad	125
Tabla 45. Influencia de los niveles de O ₃ (10 µg/m ³) en las VUA. Análisis univariante	129
Tabla 46. Influencia de los niveles de O ₃ (10 µg/m ³) en las VUA. Análisis multivariante.....	130
Tabla 47. Influencia de los niveles de O ₃ (10 µg/m ³) en las VUA estratificado por sexo.....	131
Tabla 48. Influencia de O ₃ (10 µg/m ³) en las VUA estratificado por grupos de edad.....	132

ABREVIATURAS

- ACS: *American Cancer Society*
- ADN: ácido desoxirribonucleico
- AINES: antiinflamatorios no esteroideos
- ARN: ácido ribonucleico
- BAL: lavado broncoalveolar
- CI: corticoide inhalado
- CIE-10: clasificación internacional de enfermedades décima edición
- CO: monóxido de carbono
- COV: compuestos orgánicos volátiles
- CPS-II: *Cancer Prevention Study-II*
- DALY: años de vida ajustados por discapacidad
- DS: desviación estándar
- EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa
- EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- ER: exceso de riesgo
- ESCAPE: *European Study of Cohorts for Air Pollution Effects*
- FeNO: fracción espirada de óxido nítrico
- FEV₁: volumen espirado máximo en el primer segundo
- FPI: fibrosis pulmonar idiopática
- FVC: capacidad vital forzada
- GBD: *Global Burden Disease*
- GEMA: Guía Española para el Manejo del Asma

- GINA: *Global Initiative for Asthma*
- °C: grado centígrado
- HAP: hidrocarburos aromáticos policíclicos
- HR: *Hazard ratio*
- IARC: Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer
- IC95%: intervalo de confianza del 95%
- Km: kilómetro
- Km²: kilómetro cuadrado
- L: litro
- LABA: broncodilatadores beta-agonistas de acción larga
- m³: metro cúbico
- µg: microgramos
- ml: mililitro
- mmHg: milímetros de mercurio
- NH₃: amoníaco
- NO: monóxido de nitrógeno
- NO₂: dióxido de nitrógeno
- NO_x: óxidos de nitrógeno
- O₂: oxígeno
- O₃: ozono
- OCDE: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- OR: *odds ratio*
- *p*: significación estadística

- PANs: nitratos de peroxiacil
- PEF: pico flujo espiratorio
- PM: material particulado
- PM₁₀: material particulado con diámetro igual o inferior a 10 micras
- PM_{2,5}: material particulado con diámetro igual o inferior a 2,5 micras
- ppb: partes por billón
- RCCAVA: Red de Control de la Contaminación Atmosférica del Ayuntamiento de Valladolid
- RONO₂: nitratos orgánicos
- RR: riesgo relativo
- SABA: broncodilatadores beta-agonistas de acción corta
- SAMA: broncodilatadores antimuscarínicos de acción corta
- SO₂: dióxido de azufre
- TADH: trastorno de hiperactividad y déficit de atención
- TC: tomografía computarizada
- UCI: unidad de cuidados intensivos
- VUA: visitas a urgencias por asma

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Contaminación ambiental

1.1.1 Concepto

La Real Academia de la Lengua Española define la contaminación atmosférica como “la presencia en la atmosfera de materias, sustancias o formas de energía que impliquen molestia grave, riesgo o daño para la seguridad o la salud de las personas, el medioambiente y demás bienes de cualquier naturaleza”. Esta definición es similar a la planteada, con una finalidad operativa, por el parlamento europeo en su directiva 2010/75/EU que la define como “la introducción directa o indirecta, como consecuencia de la actividad humana, de sustancias, vibraciones, calor o ruido en el aire, el agua o la tierra que puedan ser perjudiciales para la salud humana o la calidad del medio ambiente, causar daños a los bienes materiales, deteriorar o interferir con los servicios y otros usos legítimos del medio ambiente”¹.

1.1.2 Atmósfera: definición, capas y composición

La atmósfera es la capa gaseosa que rodea la tierra. Esta capa presenta una disminución progresiva de su densidad al alejarse, en altura, de la superficie terrestre, hasta que termina siendo indistinguible del gas interplanetario.

En función de la variación con la altura de su temperatura media, la atmósfera suele dividirse en cinco capas diferenciadas²:

1. La Troposfera es la capa más próxima a la superficie de la Tierra y tiene una extensión del orden de 10 km. En esta capa la temperatura media desciende uniformemente con la altura y es en ella donde se producen los fenómenos físicos más ligados con lo que se denomina el "tiempo atmosférico".
2. La Estratosfera es la siguiente región, comenzando a los 10 km hasta llegar a cerca de los 50 km. En ella, el perfil térmico medio aumenta con la altura debido a las reacciones fotoquímicas de producción del ozono a partir del oxígeno y la radiación ultravioleta proveniente del sol.
3. La Mesosfera es la capa de la atmósfera que se extiende desde los 50 km hasta aproximadamente los 80 km. El comportamiento de la temperatura en la mesosfera es semejante a la troposfera, ya que desciende en altitud.
4. la Termosfera o ionosfera, es la capa de la atmósfera más amplia. Se extiende desde los 80-90 km hasta los 640 km. A estas alturas ya apenas queda aire y las partículas que existen en esta capa se ionizan por la radiación ultravioleta.
5. La Exosfera es la última de las capas de la atmósfera, es la más indefinida y por eso no se la considera, como tal, una capa de la atmósfera. Se extiende

aproximadamente entre los 600-800 km de altura hasta los 9.000-10.000 km. Está compuesta en su mayoría por hidrógeno.

Desde el punto de vista de su composición, la atmósfera, en su mayoría, está formada por nitrógeno (78%) y oxígeno (21%). El 1% restante tiene una concentración muy baja de otros gases como el vapor de agua, el argón y el dióxido de carbono.²

1.1.3 Contaminantes y sus fuentes

La contaminación ambiental es una mezcla compleja que incluye partículas sólidas y/o líquidas y gases. Esta mezcla de contaminantes varía con la localización geográfica y la proximidad a las fuentes de emisión.

En el entorno urbano, la principal fuente de emisión es la combustión de combustibles fósiles por el tráfico rodado, a la que hay que añadir, en menor proporción, la causada por las calefacciones y la ocasionada por el tráfico marítimo y aéreo en aquellas ciudades que disponen de puerto y/o aeropuerto. En determinadas regiones pueden también resultar relevantes las emisiones producidas por diversas industrias, centrales energéticas, refinerías, granjas, cementeras e incineradoras; sin olvidar el aporte causado por algunas fuentes naturales como el polvo o los pólenes³.

La organización Mundial de la Salud (OMS) considera entre los principales contaminantes por sus implicaciones para la salud el material particulado (PM), el dióxido de nitrógeno (NO₂), y el ozono troposférico (O₃)^{4,5}.

1.1.3.1 Material particulado

Las partículas que constituyen el material particulado están formadas por una mezcla de compuestos orgánicos e inorgánicos de tamaño y composición química variable.

Estas partículas pueden ser sólidas y/o líquidas, y sus fuentes pueden ser antropogénicas o naturales.

El origen de las partículas puede ser de dos tipos: por un lado, partículas con un origen primario, cuando se emiten directamente a la atmósfera, ya sea de manera natural (polvo y partículas del suelo, partículas salinas marinas, esporas y pólenes) o como consecuencia de la actividad humana, que en ambientes urbanos se asocia sobre todo con la circulación de vehículos, incluyendo las emisiones de los motores y del desgaste de frenos y neumáticos. Por otro lado, un origen secundario, cuando se producen en la atmósfera como resultado de reacciones químicas a partir de gases precursores (SO_2 , NO_x , NH_3) y compuestos orgánicos volátiles, principalmente. El origen secundario representa entre el 40 y el 70 % del material particulado⁶.

En general, la fracción antropogénica domina sobre la natural, tanto en zonas rurales como en puntos de tráfico rodado o industriales.

El PM se clasifica en función de su diámetro aerodinámico, con implicaciones para su lugar de depósito al ser inhalados y su potencial efecto sobre la salud. Aquellas partículas con un diámetro aerodinámico igual o inferior a 10 micras (PM_{10}) pueden ser inhaladas y penetrar así en el sistema respiratorio; las de 2,5 micras de diámetro o menos ($\text{PM}_{2,5}$) pueden incluso alcanzar los alveolos pulmonares; y las partículas ultrafinas (inferiores a 0,1 micras) tienen la capacidad de atravesar la membrana alveolocapilar y entrar en la circulación sistémica, afectando al sistema cardiovascular, al sistema nervioso central o al sistema reproductor, entre otros⁷.

1.1.3.2 Dióxido de nitrógeno

Los óxidos de nitrógeno (NO_x) engloban tanto al monóxido (NO) como al dióxido de nitrógeno (NO_2). El NO se oxida con facilidad, dando lugar a NO_2 que sería la forma química que provoca más efectos adversos sobre la salud.

Su formación se debe a la oxidación que sufre el nitrógeno atmosférico a altas temperaturas. Los focos emisores generan de forma primaria NO y NO_2 , con el tiempo, el NO se oxida y aumenta la concentración de NO_2 de forma secundaria. Así pues, cerca de las fuentes, la ratio NO/NO_2 es mucho más alta que en las zonas más distantes de la emisión.

Las principales fuentes de emisión de estos gases son la combustión de combustibles fósiles por el tráfico rodado, especialmente por los motores diésel, y las instalaciones industriales de alta temperatura y de generación eléctrica. Aunque en tonelaje total las emisiones del tráfico pudieran ser inferiores a otras fuentes, su contribución a la exposición humana en ciudades es muy superior, debido a que los ciudadanos viven muy próximos al tráfico rodado. En los entornos urbanos, más del 75% del NO_2 del aire ambiente es aportado por el tráfico rodado⁷.

Por otra parte, el NO_2 puede actuar como un contaminante intermedio contribuyendo a la formación de material particulado y de ozono. El NO_2 es un oxidante y puede reaccionar para formar ozono y otros oxidantes fotoquímicos, incluyendo nitratos orgánicos (RONO_2) como los nitratos de peroxiacil (PANs); también puede reaccionar con compuestos tóxicos como los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) para formar nitro-HAP, algunos de los cuales son más tóxicos que cualquiera de los reactivos solos. El NO_2 se pueden oxidar para formar un ácido mineral fuerte como el ácido nítrico

contribuyendo a la formación de partículas en suspensión, así como a la acidez de las nubes, la niebla y el agua de lluvia⁸.

1.1.3.3 Ozono troposférico

Es un gas inodoro e incoloro compuesto de tres átomos de oxígeno. En la estratosfera tiene un efecto beneficioso al proteger a la tierra de la radiación solar ultravioleta; sin embargo, en la troposfera es uno de los mayores problemas de salud, ya que es el oxidante fotoquímico reactivo más abundante.

El ozono es un contaminante secundario formado por reacciones atmosféricas que involucran dos clases de compuestos precursores: los compuestos orgánicos volátiles (COV) y los óxidos de nitrógeno (NO_x). El monóxido de carbono también contribuye a la formación de O₃.

Dado que la proporción de emisiones de NO_x y COV ambiental está directamente relacionada con la producción de ozono, estos gases emitidos por coches, plantas de energía, calderas industriales, refinerías y plantas químicas constituyen la principal fuente precursora de ozono.

La velocidad y el grado de formación del O₃ se ven muy incrementados con el aumento de la radiación solar, las emisiones antropogénicas de precursores y el ciclo biológico de emisiones biogénicas de COVs. Por ello, sus niveles son más elevados en el sur de Europa, así como en primavera y verano. Una vez formado y en entornos urbanos con altos niveles de NO, el O₃ se descompone rápidamente mediante la oxidación de NO a NO₂. Es por ello por lo que en zonas urbanas los niveles de O₃ suelen ser bajos en comparación con entornos menos contaminados, en donde se recibe el O₃ generado durante el transporte de masas de aire desde zonas contaminadas urbanas e industriales,

y no existe NO local que lo pueda consumir. Por el mismo motivo los niveles de O₃ son más los días festivos, debido a la disminución de los gases precursores que se registran ese tipo de días⁷.

Otra fuente de ozono troposférico puede provenir de intrusiones del ozono estratosférico. Este mecanismo se produce incluso en ausencia de reacciones fotoquímicas en la troposfera. Aunque las intrusiones de O₃ estratosférico que llegan a la superficie son raras, el O₃ transportado a la troposfera media y superior podría aumentar las concentraciones superficiales a través de varios mecanismos que mezclan el aire entre la capa límite planetaria y la troposfera libre anterior⁹.

1.1.4 Normativa, valores guía y límites establecidos

Las guías de calidad del aire de la OMS tienen por objeto ofrecer orientación sobre la manera de reducir los efectos de la contaminación del aire en la salud. Sus recomendaciones se basan en la evaluación por expertos de las mejores evidencias disponibles sobre el impacto en la salud de la contaminación. Estas guías fueron publicadas por primera vez en 1987 y han sido actualizadas en 1997, en 2005 y, recientemente, en 2021.

Las nuevas Directrices mundiales de la OMS sobre la calidad del aire publicadas en 2021 aportan pruebas claras del daño que la contaminación del aire inflige a la salud humana en concentraciones aún más bajas de lo que se suponía hasta ahora. Las directrices recomiendan nuevos niveles de calidad del aire para proteger la salud de la población mediante la reducción de los niveles de los principales contaminantes del aire, algunos de los cuales también contribuyen al cambio climático⁵.

Desde la actualización mundial realizada por la OMS en 2005⁴, se ha producido un aumento notable de las pruebas que demuestran cómo la contaminación del aire afecta a distintos aspectos de la salud. Por ese motivo, y tras una revisión sistemática de la evidencia acumulada, la OMS ha ajustado significativamente a la baja casi todos los niveles de referencia de la calidad del aire, advirtiendo de que la superación de los nuevos niveles se asocia a riesgos significativos para la salud. Su cumplimiento podría salvar millones de vidas⁵.

La normativa europea sobre calidad del aire que hace referencia a los contaminantes en estudio y su efecto sobre la salud está representada por la Directiva 2008/50/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 21 de mayo de 2008, relativa a la calidad del aire ambiente y a una atmósfera más limpia en Europa.

Para su desarrollo se han tenido en cuenta las normas, las directrices y los programas de la OMS, así como la Directiva 2015/1480/CE, de la Comisión, de 28 de agosto de 2015, en la que se establecen las normas relativas a los métodos de referencia, la validación de datos y la ubicación de los puntos de muestreo para la evaluación de la calidad del aire ambiente¹⁰.

La legislación española sobre calidad del aire en vigor viene representada por la Ley 34/2007, de 15 de noviembre, de calidad del aire y protección de la atmósfera, en la que se actualiza la base legal para los desarrollos relacionados con la evaluación y la gestión de la calidad del aire en España. Su fin último es alcanzar unos niveles óptimos de calidad del aire para evitar, prevenir o reducir riesgos o efectos negativos sobre la salud humana, el medio ambiente y demás bienes de cualquier naturaleza. Mediante la misma, se habilita al gobierno a definir y establecer los objetivos de calidad del aire y los requisitos mínimos

de los sistemas de evaluación de la calidad de éste, sirviendo de marco regulador para la elaboración de los planes nacionales, autonómicos y locales orientados a la mejora de la calidad del aire. El Real Decreto 102/2011, de 28 de enero, relativo a la mejora de la calidad del aire, transpone al ordenamiento jurídico español el contenido de la Directiva 2008/50/CE, de 21 de mayo de 2008 previamente citada¹⁰.

En la Tabla 1 se presentan de forma tabulada los valores guía recomendados por la OMS en 2005 y en 2021, y los valores límite y los umbrales establecidos por la legislación vigente en España^{4,5,10}. Como se puede apreciar, tras la actualización en 2021 de la guía de la OMS, existe una significativa diferencia entre los niveles recomendados por la OMS y los establecidos por la legislación europea y española.

Tabla 1. Valores guía (VLA, VLD y VLH) legislados para los principales contaminantes.

Contaminante	Periodo	OMS		Valor legislado	
		2021	2005	2011	Observaciones
PM ₁₀ (µg/m ³)	Anual	15	20	40	No debe superarse en más de 35 ocasiones por año civil
	Diario	45	50	50	
PM _{2,5} (µg/m ³)	Anual	5	10	20	
	Diario	15	25		
NO (µg/m ³)	Anual	10	40	40	No debe superarse en más de 18 ocasiones por año civil
	Diario	25			
	Horario	25	200	200	
O ₃ (µg/m ³)	8 horas	100	100	120	Valor límite. Máxima diaria de las medias móviles octohorarias
	Horario	60		180	Umbral de información
	Horario			240	Umbral de alerta

VLA: Valor límite anual. VLD: valor límite diario. VLH: valor límite horario.

1.2 Principales efectos de la contaminación en la salud

1.2.1 Importancia global de los efectos sobre la salud

Actualmente, la contaminación es una de las principales causas de origen ambiental de las enfermedades y de muerte prematura en todo el mundo. En la Tabla 2 se muestran los principales efectos sobre la salud de la contaminación.

Según el informe del *Global Burden Disease*, en 2017 la contaminación se relacionó con un total de 2,94 millones de muertes en todo el mundo, de las cuales un 25% fueron atribuibles a la contaminación ambiental por partículas. Es de destacar que su importancia como causa de muerte y enfermedad ha aumentado significativamente en los últimos 20 años, con un incremento del 68%, lo que la ha hecho pasar del puesto decimoquinto al octavo como riesgo principal de muerte¹¹. En este sentido, se ha estimado que más de 300 muertes podrían ser atribuibles a la contaminación en la ciudad de Valladolid (España) por la exposición a PM_{2,5} entre 1999 y 2008¹².

Entre las principales causas de muerte con mayor carga de enfermedad atribuible a la contaminación ambiental están la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular (23%, respectivamente), el cáncer de pulmón (14%), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (9%) y las infecciones del tracto respiratorio inferior (7.9%)¹³.

Estas estimaciones pueden estar infraestimado el impacto real de la contaminación sobre la salud, al no incluir, por un lado, otros efectos emergentes de los contaminantes conocidos en los que la asociación entre exposición y enfermedad aún no está caracterizada; y por otro, los contaminantes nuevos, cuyas repercusiones sobre la salud humana apenas están empezando a reconocerse y que aún no se han cuantificado¹⁴.

Tabla 2. Principales efectos sobre la salud relacionados con la contaminación.

Mortalidad global
Enfermedades respiratorias
Mortalidad por enfermedades respiratorias
Asma bronquial
Etiología del asma
Aumento de la sintomatología asmática
Deterioro de la función pulmonar
Exacerbaciones de asma
EPOC
Etiología de la EPOC
Progresión acelerada de la enfermedad
Exacerbaciones de la EPOC
Mortalidad por EPOC
Enfermedades pulmonares intersticiales
Incidencia y progresión de la fibrosis pulmonar idiopática
Otras enfermedades pulmonares intersticiales
Infecciones respiratorias
Incidencia de infecciones respiratorias bajas y neumonías
Incidencia y gravedad de la Covid-19
Enfermedades cardiovasculares
Mortalidad por enfermedades cardiovasculares
Cardiopatía isquémica
Insuficiencia cardíaca
Otras: hipertensión arterial, arritmias
Cáncer
Cáncer de pulmón
Cáncer de vejiga
Otros tumores sólidos
Tumores hematopoyéticos
Enfermedades neurológicas
Enfermedad cerebrovascular
Demencia
Otras enfermedades neurológicas: enfermedad de Parkinson, epilepsia, esclerosis múltiple
Enfermedades neuropsiquiátricas
Trastorno por déficit de atención e hiperactividad en niños
Depresión
Esquizofrenia
Otras enfermedades
Enfermedades metabólicas: diabetes mellitus, osteoporosis
Enfermedades autoinmunes

Los efectos de la contaminación sobre la salud dependen de condicionantes sociodemográficos. Más del 90% de las muertes relacionadas con la contaminación

ocurren en países en vías de desarrollo. En los países desarrollados los daños causados por la contaminación son más frecuentes entre los estratos sociales más desfavorecidos y las personas vulnerables, incluyendo los niños, los ancianos y las personas con enfermedades asociadas. Cabe destacar que los niños presentan un alto riesgo de desarrollar enfermedades relacionadas con la contaminación e, incluso, la exposición a dosis bajas de contaminantes durante el desarrollo intrauterino y la primera infancia pueden provocar enfermedades y discapacidades que les afectarán durante toda la vida¹⁸.

Estos efectos adversos para la salud tienen importantes consecuencias económicas relacionadas fundamentalmente con los gastos sanitarios, las bajas laborales, la incapacidad y los años de vida perdidos. En el año 2014, la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) atribuía unos costes sociales del impacto de la contaminación en la salud en los países de la OCDE, China e India, de 1,7 billones de dólares. Sin embargo, en el mismo análisis se destaca que estos costes están probablemente infraestimados¹⁵.

1.2.2 Contaminación y enfermedades respiratorias

En este apartado se tratará la relación de la contaminación con las enfermedades respiratorias a excepción del cáncer de pulmón, que se mencionará dentro del apartado dedicado al cáncer, y el asma, al que se dedicará un capítulo independiente de forma más amplia por ser el eje central de la Tesis Doctoral.

1.2.2.1 Mortalidad por enfermedades respiratorias

En estos momentos se dispone de suficiente evidencia para establecer una relación entre el aumento de la contaminación y el incremento de la mortalidad por enfermedades respiratorias en su conjunto. De hecho, en un amplio estudio que analizaba la relación de

distintas causas de mortalidad con los niveles de PM_{2,5} en entornos con diferentes niveles de contaminación, se encontró que el mayor exceso de riesgo se producía en la mortalidad por enfermedades respiratorias, con un 6,38%, frente al 0,67% para todas las causas. Este efecto mostró una relación dosis-respuesta y fue mayor en varones y en personas de mayor edad¹⁶.

1.2.2.2 Influencia de la contaminación en la EPOC

Los efectos de la contaminación sobre la EPOC se han relacionado con exposiciones a largo y corto plazo, expresándose como exacerbaciones, progresión de la enfermedad o un aumento de la mortalidad. También se dispone de evidencia que plantea la posibilidad de un efecto causal de la contaminación en la EPOC¹⁷.

1.2.2.2.1 La contaminación como causa de EPOC

A pesar de que hay hipótesis plausibles de mecanismos de asociación entre la contaminación y el desarrollo de la EPOC¹⁷, los estudios epidemiológicos siguen mostrando resultados contradictorios, con publicaciones en contra y a favor de esta asociación.

Entre los trabajos que no han encontrado una asociación significativa destaca el publicado por Schikwoski *et al.* En el marco del proyecto ESCAPE, estudiaron cuatro cohortes europeas estandarizadas, no encontrando en ninguna cohorte individual relación entre los contaminantes y la prevalencia de EPOC. Sin embargo, en el análisis de forma conjunta, evidenciaron asociaciones positivas con NO₂ y PM₁₀, aunque no fueron significativas. Tan solo el NO₂ en el subgrupo de mujeres presentó una relación positiva significativa¹⁸.

Tampoco obtuvieron resultados concluyentes a favor de esta relación Atkinson *et al.*, en el análisis de una amplia cohorte inglesa de 812.063 sujetos consecutivos durante 5 años, de los que finalmente 16.034 pacientes fueron casos incidentes de EPOC. Los autores no encontraron relación significativa entre la incidencia de la enfermedad y los niveles de NO₂ y PM_{2,5}, pero sí con los de SO₂. De forma inesperada, los niveles de O₃ se asociaron negativamente con la incidencia de EPOC¹⁹.

Entre los estudios con resultados positivos destaca, por su tamaño muestral, el realizado por Doiron *et al.* en Reino Unido. Estos autores analizaron una cohorte de 303.887 pacientes de 40 a 69 años, realizando estudios de función pulmonar y objetivando un mayor riesgo de presentar EPOC con el aumento de los niveles de PM_{2,5} (OR 1,52 por 5 µg/m³), PM₁₀ (OR 1,08 por 5 µg/m³) y NO₂ (OR 1,12 para 10 µg/m³). En este mismo estudio, la contaminación se relacionó de forma significativa con una peor función pulmonar²⁰.

Un hecho destacable que apoya el papel de la contaminación como agente causal de la EPOC, es el resultado de un reciente trabajo realizado en Canadá, en el que los autores encuentran que la exposición a niveles más altos de PM_{2,5} y O₃ se relaciona con el desarrollo de un síndrome de solapamiento de EPOC-asma en el seguimiento de 6.000 pacientes con asma durante 9 años²¹.

1.2.2.2 Contaminación y mortalidad por EPOC

La evidencia científica actual defiende, de forma sólida, que la contaminación ambiental es uno de los factores relacionados con el aumento en la tasa de mortalidad de la EPOC. De hecho, la OMS atribuye a la contaminación el 8% de las muertes por EPOC²².

En un meta-análisis que incluía 14 estudios que analizaban la contribución de la contaminación en la mortalidad por EPOC, los autores concluyeron que un aumento de 10

$\mu\text{g}/\text{m}^3$ de PM_{10} se asociaba con un aumento del 3% de la mortalidad, que ascendía hasta el 11% si se consideraban exclusivamente los estudios de cohortes. El efecto era mayor para la exposición a largo plazo²³.

En otro meta-análisis, que incluyó en el análisis conjunto 130.000 muertes por EPOC, se encontró una asociación positiva significativa de la mortalidad con $\text{PM}_{2,5}$, NO_2 y SO_2 ²⁴.

Un resultado destacable que relaciona la contaminación con la mortalidad por EPOC, son los hallazgos descritos por Hunt *et al.* en su análisis de las autopsias de fallecidos durante la niebla tóxica de Londres en el año 1952. En él, estos autores encuentran que la principal causa de muerte fue por EPOC, excediendo en más del doble a la mortalidad esperada por esa causa²⁵.

1.2.2.2.3 Contaminación y exacerbaciones de EPOC

Existe una amplia evidencia epidemiológica que relaciona la contaminación ambiental con un aumento de las exacerbaciones de EPOC^{23,24,26}. El evento más estudiado en este sentido han sido las hospitalizaciones y las visitas a urgencias.

En un meta-análisis que analizó la relación de los niveles de $\text{PM}_{2,5}$, NO_2 y SO_2 con las hospitalizaciones y visitas a urgencias por EPOC, y que incluyó 37 publicaciones con 950.000 hospitalizaciones y 80.000 visitas a urgencias, se concluyó que un aumento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de $\text{PM}_{2,5}$ se asociaba con un aumento del 2,5% de hospitalizaciones o urgencias, un aumento de NO_2 con un 4,2% y de SO_2 con un 2,1%²⁴.

De forma similar, en otro meta-análisis que analizó 27 estudios realizados en China, Estados Unidos y la Unión Europea, y que también estudiaba la relación entre los niveles

de PM₁₀ y las hospitalizaciones por EPOC, reportaron una relación positiva significativa, con un incremento de riesgo similar en las tres regiones geográficas estudiadas (por 10 µg/m³ 1% en China, 2% en Estados Unidos y 1% en la Unión Europea)²³.

En España, De Miguel-Díez *et al.* analizaron recientemente 162.338 ingresos hospitalarios por EPOC, encontrando una asociación positiva significativa entre el aumento de los niveles de PM₁₀, NO₂, O₃ y dichas hospitalizaciones²⁶.

1.2.2.2.4 Contaminación y progresión de la enfermedad

Es posible encontrar en la literatura evidencia científica del efecto nocivo de la exposición a contaminantes sobre una mayor progresión radiológica y funcional de la EPOC²⁷⁻³⁰.

En el estudio desarrollado por Wang *et al.*, en el que se realizaba una cuantificación seriada del grado de enfisema por tomografía computarizada (TC), se comprobó que el incremento de O₃, PM_{2,5} y NO₂ se relacionaba significativamente con una mayor progresión del enfisema durante el seguimiento (0.13% por 3 ppb de O₃; 0.11% por 2 µg/mg de PM_{2,5}; y 0.06% por 10 ppb de NO_x). En este mismo trabajo también se realizaba el seguimiento de la función pulmonar, observándose que el incremento de los niveles de O₃ se relacionaba con una mayor caída del volumen espirado máximo en el primer segundo (FEV₁) (18,15 ml por 3 ppb), sin encontrar este efecto con el resto de los contaminantes estudiados²⁷.

Con respecto al deterioro de la función pulmonar, en un estudio longitudinal en el que se hacían espirometrías a pacientes con EPOC a lo largo del tiempo y que se relacionaban con el grado de exposición a los contaminantes, se objetivó una mayor caída

del FEV₁ en los pacientes con mayor exposición, especialmente para PM_{2,5} y NO₂ (1,06% y 1,38% por 10 µg/m³ de PM_{2,5} y NO₂, respectivamente)²⁸.

En otro estudio de diseño similar al anterior, en el que se hicieron dos medidas espaciadas en el tiempo a 251 pacientes con EPOC leve o moderada, se demostró que un incremento de 10 µg/m³ de PM₁₀ se relacionaba con una caída media del 0,2% del FEV₁²⁹.

Un enfoque diferente con el que se ha puesto de manifiesto la repercusión de la contaminación en la función pulmonar y los síntomas de los pacientes con EPOC es el propuesto por Sinharay *et al.*³⁰. Estos autores, mediante un diseño experimental realizado en Londres, aleatorizaron a los pacientes a realizar ejercicio en un entorno poco contaminado (Hide Park) o en uno altamente contaminado (Oxford Street). Los participantes con EPOC presentaron más tos (OR 1,95), expectoración (OR 3,5), disnea (OR 1,86) y sibilancias (OR 4,00) después de caminar por Oxford Street en comparación con Hyde Park, asociándose también a una mayor disminución del FEV₁ y de la capacidad vital forzada (FVC). Los contaminantes con los que más se relacionaron estos efectos fueron el NO₂ y PM_{2,5}³⁰.

1.2.2.3 Contaminación y enfermedades pulmonares intersticiales

En los últimos años, existe un interés creciente en el estudio de la influencia de la contaminación en la incidencia y progresión de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID), especialmente con la fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

En un estudio de cohortes realizado en Francia que incluía 192 pacientes diagnosticados de FPI, los autores reportan una asociación significativa entre los niveles de O₃ y la progresión de la enfermedad (HR 1,47 por 10 µg/m³). El aumento de los niveles

de PM₁₀ y PM_{2,5} se relacionó con un incremento de la mortalidad por esta causa (HR 2,01 y 7,93 por 10 µg/m³, respectivamente)³¹.

En otro estudio de cohortes que analizaba la relación entre la exposición a largo plazo a contaminantes y las agudizaciones de FPI, se encontró que el incremento del nivel medio de O₃ y NO₂ las 6 semanas previas al evento se asociaba con un aumento de dichas exacerbaciones (HR 1,57 y 1,41, respectivamente)³².

También se han descrito recientemente asociaciones de las agudizaciones de FPI con los niveles de NO y PM_{2,5}³³. De forma similar, en un estudio realizado en España, Aguilar *et al.* encuentran una asociación entre la mortalidad por FPI y el incremento de los niveles de CO (OR 2,45 por 0,1 mg/m³)³⁴.

La asociación de la contaminación ambiental con EPID distintas a la FPI ha sido menos estudiada. En un trabajo llevado a cabo en la India, se ha relacionado la exposición a mayores niveles de PM_{2,5} con un incremento de riesgo para el desarrollo de neumonitis por hipersensibilidad (7% por 10 µg/m³)³⁵.

1.2.2.4 Contaminación y exacerbaciones de fibrosis quística

Se dispone de una información limitada sobre el impacto de la contaminación en las exacerbaciones o deterioro de pacientes con fibrosis quística.

En una cohorte de pacientes con fibrosis quística de Estados Unidos, Goss *et al.* encontraron una relación significativa entre el incremento de los niveles de PM₁₀, PM_{2,5} y O₃ con sufrir más exacerbaciones (ER 8%, 21% y 10% por 10 µg/m³, respectivamente). Estos autores también observaron una relación entre los niveles de PM_{2,5} y la pérdida de

función pulmonar (24 ml por cada 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). Por el contrario, no encontraron relación significativa con la mortalidad³⁶.

En un estudio longitudinal que analizaba la relación entre la contaminación y las exacerbaciones por fibrosis quística, se siguió durante un año a una cohorte de 103 pacientes, que presentaron 142 exacerbaciones en total, encontrando una relación positiva de los niveles de O_3 con dicho evento (OR 1,86 por 45,62 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)³⁷.

1.2.2.5 Contaminación e infecciones respiratorias

Existen datos publicados que relacionan la contaminación con un aumento de la incidencia de las infecciones respiratorias y de las neumonías, tanto en niños como en adultos³⁸⁻⁴⁰.

En un amplio estudio de cohortes con más de 140.000 pacientes (más del 70% niños) se describe una relación entre los niveles de $\text{PM}_{2,5}$ y las infecciones respiratorias bajas³⁸. Este efecto fue mayor en niños (OR 1,15 por 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), siendo también significativo en adultos. La contaminación por $\text{PM}_{2,5}$ se relacionó significativamente con infecciones víricas por virus respiratorio sincitial e influenza³⁸.

En un meta-análisis que estudió la relación de la contaminación con la incidencia de neumonías en niños, con 17 estudios incluidos en su análisis, se reportó una relación significativa con todos los contaminantes estudiados, con un exceso de riesgo por 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de PM_{10} y de $\text{PM}_{2,5}$ de 1,5% y 1,8%, respectivamente; y por 10 ppb de SO_2 , O_3 y NO_2 igual a 2,9%, 1,7% y 1,4%, respectivamente³⁹.

En adultos, Pirozzi *et al.* analizaron una cohorte de más de 4.000 neumonías en pacientes mayores de 65 años que requirieron hospitalización, encontrando una relación

positiva entre la incidencia, gravedad y mortalidad por neumonía y los niveles de PM_{2,5} y NO₂⁴⁰. Los autores concluyen que una reducción de 12,0 µg/m³ de PM_{2,5} podría prevenir 76.112 casos de neumonía por año en la población estudiada⁴⁰.

1.2.2.6 Contaminación ambiental y covid-19

A pesar de tratarse de una enfermedad de reciente aparición, la asociación entre la covid-19 y la contaminación ha suscitado un amplio interés y se han publicado diferentes artículos y revisiones sistemáticas que apuntan a una relación de la contaminación con una mayor incidencia y gravedad de la covid-19 en distintos ámbitos geográficos.

En un estudio realizado en China que analizaba la relación de la contaminación con el número de casos diarios de covid-19 en 120 ciudades, los autores concluyen que existe una asociación significativa entre los niveles de PM_{2,5}, PM₁₀, NO₂ y O₃ de las dos semanas previas con los casos incidentes de covid-19 (2,24%, 1,76%, 6,94% y 4,76% de incremento de incidencia por 10 µg/m³, respectivamente)⁴¹.

En Inglaterra, Travaglio *et al.* analizaron la relación de los contaminantes con la incidencia y mortalidad por covid-19, encontrando una relación positiva significativa de los niveles de NO₂ y PM_{2,5} con ambos eventos. Después de ajustar por variables confusoras, los autores determinaron que con un aumento de tan solo 1 µg/m³ de PM_{2,5} se incrementaban un 12% los casos de covid-19, concluyendo que un pequeño aumento en la contaminación ambiental conducía a un gran aumento en la infectividad y la tasa de mortalidad por covid-19 en Inglaterra⁴².

En una revisión sistemática realizada por Copat *et al.* se concluye que, a pesar de que los resultados no pueden considerarse definitivos, sí que son consistentes, destacando la importancia de los niveles de PM_{2,5} y NO₂ en la incidencia y la mortalidad de la covid-

19⁴³. Entre las limitaciones de los artículos analizados destacan que algunos no incluyen factores de confusión o infraestiman los datos de incidencia o de mortalidad⁴³.

1.2.3 Contaminación y enfermedades cardiovasculares

Hoy en día, se dispone de amplia evidencia científica, tanto a través de estudios observacionales como epidemiológicos, que demuestra los efectos nocivos de la contaminación sobre el sistema cardiovascular⁴⁴⁻⁵².

1.2.3.1 Contaminación y mortalidad cardiovascular

En la literatura podemos encontrar múltiples estudios que relacionan un aumento de la mortalidad cardiovascular con los distintos componentes de la contaminación ambiental, acumulando una sólida evidencia a favor de esta asociación⁴⁴⁻⁴⁶.

En un meta-análisis realizado por Newell *et al.* en el que analizan 91 artículos sobre la relación del material particulado con la mortalidad cardiovascular, los autores reportan una asociación significativa independiente tanto para PM_{2,5} como para PM₁₀ (ER 0,47% y 0,27% por 10 µg/m³, respectivamente)⁴⁴.

Con respecto al NO₂, en otro meta-análisis que incluye 84 publicaciones que estudian esta asociación, sus autores encuentran una relación positiva significativa para la mortalidad global, la insuficiencia cardíaca y la cardiopatía isquémica. El incremento de riesgo para la mortalidad global fue de 0,88% por 10 µg/m³ (IC95% 0,63%-1,13%)⁴⁵.

En una amplia serie temporal que incluye datos de 96 ciudades de Estados Unidos durante 18 años, Jerret *et al.* estudiaron casi 120.000 fallecimientos, de los cuales 58.775 fueron de causa cardiovascular, concluyendo que un incremento de 10 ppb de O₃ se

asociaba de forma independiente con un aumento de la mortalidad cardiovascular global y por cardiopatía isquémica (RR 1,014 y 1,011 respectivamente)⁴⁶.

1.2.3.2 Contaminación e hipertensión arterial

Las publicaciones sobre la relación entre la hipertensión arterial y la contaminación ambiental han presentado resultados contradictorios. Sin embargo, las últimas evidencias apuntan a una relación positiva entre la contaminación y un mayor riesgo de desarrollar hipertensión.

En un meta-análisis realizado en China sobre una gran muestra poblacional, Yang *et al.* encontraron asociaciones positivas independientes para PM_{2,5} con la hipertensión arterial y de PM_{2,5}, PM₁₀ y NO₂ con la presión arterial diastólica. Estos hechos fueron más evidentes en hombres y en zonas con mayor contaminación⁴⁷.

1.2.3.3 Contaminación e insuficiencia cardíaca

La relación de la mortalidad e ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca con la contaminación es otro aspecto ampliamente estudiado, existiendo datos que apuntan a una asociación positiva entre el aumento de los contaminantes y estos eventos.

Shah *et al.* publicaron un meta-análisis que incluía 35 estudios, describiendo una asociación significativa entre el aumento de riesgo de hospitalización o muerte por insuficiencia cardíaca y los niveles de SO₂ (2,36%), NO₂ (1,7% por 10 ppb), PM_{2,5} (2,12 por 10 µg/m³) y PM₁₀ (1,63% por 10 µg/m³)⁴⁸. Los autores concluyen que, en los Estados Unidos, una reducción media de las PM_{2,5} de 3,9 µg/m³ evitaría 7.978 hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y ahorraría 300 millones de dólares estadounidenses al año⁴⁸.

1.2.3.4 Contaminación y cardiopatía isquémica

Otra de las enfermedades en las que ha acumulado una amplia evidencia del impacto de la contaminación ambiental ha sido la cardiopatía isquémica, tanto en su incidencia tras exposición prolongada a contaminantes como de eventos agudos tras exposiciones a corto plazo⁴⁹⁻⁵¹.

En un estudio prospectivo de cohortes dentro del proyecto europeo ESCAPE, se analizaron 5.157 pacientes con enfermedad incidente⁴⁹. Los autores comprobaron que un aumento de 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en la media anual de $\text{PM}_{2,5}$ incrementaba un 13% el riesgo de enfermedad coronaria, mientras que un incremento de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de PM_{10} suponía un aumento del 12%. Se encontraron asociaciones con el resto de los contaminantes, pero no significativas. Otro resultado destacable de este trabajo es que esta asociación se mantuvo presente incluso en entornos con niveles de polución por debajo de las recomendaciones de la OMS⁴⁹.

Con respecto a los eventos agudos, Akberzadeh *et al.* han publicado recientemente un estudio de casos cruzados en el que reportan una asociación positiva entre la exposición a corto plazo a material particulado con los eventos coronarios agudos con elevación del segmento ST⁵⁰. Concretamente, por cada incremento de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de $\text{PM}_{2,5}$ y de PM_{10} se incrementaba el riesgo de evento cardiovascular un 10% en ambos casos⁵⁰.

Otro aspecto destacable que ha sido motivo de estudio es la presencia y progresión de placas de ateroma en las arterias coronarias. En este sentido, Kaufman *et al.* realizaron un análisis longitudinal de cohortes midiendo el calcio y el grosor de la íntima, comprobando que la exposición a material particulado y óxidos de nitrógeno se

relacionaba de forma significativa con la progresión de la calcificación coronaria, siendo consistente, según los autores, con la progresión de la arteriosclerosis⁵¹.

1.2.3.5 Contaminación y arritmias

La relación de la exposición a contaminación ambiental con la presencia de arritmias cardíacas ha sido poco estudiada y los resultados son menos consistentes. Aun así, hay resultados que apuntan a una asociación positiva de estos eventos con la contaminación.

En este sentido, Milojevic *et al.* encuentran un incremento significativo del riesgo de mortalidad por arritmias y fibrilación auricular con los niveles de PM_{2,5}, así como de la hospitalización por arritmias con el NO₂⁵².

1.2.4 Contaminación y cáncer

En la actualidad, existe suficiente evidencia científica, a través de estudios experimentales en animales y epidemiológicos en humanos, que permite establecer un vínculo causal entre la exposición a contaminantes ambientales y el desarrollo y progresión de enfermedades neoplásicas, especialmente del cáncer de pulmón⁵³⁻⁵⁶. Sin embargo, los resultados sobre la relación con otros tipos de tumores han sido menos consistentes⁵⁷⁻⁶¹.

1.2.4.1 Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón es el tipo de cáncer del que se dispone de una mayor evidencia a favor de un nexo causal con la contaminación ambiental. En 2013, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) clasificó la contaminación ambiental como carcinógeno del Grupo 1 para el cáncer de pulmón⁵³. En su evaluación, dicha agencia

señaló como de especial importancia a dos estudios de cohortes a gran escala: el *American Cancer Society (ACS) Cancer Prevention Study-II (CPS-II)*⁵⁴ y el *European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE)*⁵⁵.

En el estudio europeo se siguió a una cohorte de más de 300.000 personas durante un periodo de 8 a 12 años y se diagnosticaron 2.095 cánceres de pulmón incidentes. Un aumento de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de PM_{10} se asoció con un HR de 1,22, mientras que un incremento de 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de $\text{PM}_{2,5}$ con un HR de 1,18. El HR fue mayor para los adenocarcinomas⁵⁵.

Este incremento de riesgo para el adenocarcinoma de pulmón ha sido evaluado por otros autores y se ha sugerido como uno de los motivos del aumento de este subtipo histológico en las últimas décadas. En un meta-análisis publicado por Hamra *et al.*, concluyen que la asociación de los niveles del material particulado con la incidencia del cáncer de pulmón fue más sólida para el adenocarcinoma, tanto para $\text{PM}_{2,5}$ como para PM_{10} , con un RR por 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de 1,40 y 1,29, respectivamente⁵⁶.

1.2.4.2 Cáncer de vejiga

El informe de la IARC de 2013 previamente citado identificó algunas asociaciones significativas entre la contaminación ambiental y el cáncer de vejiga, aunque sin la consistencia del cáncer de pulmón⁵³.

En un amplio estudio de cohortes de la Sociedad Americana del Cáncer (ACS), en el que participaron 623.048 personas, se encontró una relación positiva significativa entre los 1.324 cánceres de vejiga diagnosticados y los niveles de $\text{PM}_{2,5}$, aunque no así con la concentración de NO_2 ni con el O_3 . Por un aumento de 4,4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de $\text{PM}_{2,5}$, el HR fue de 1,13 (IC95% 1,03-1,23)⁵⁷.

Por el contrario, en el estudio ESCAPE no se encontró asociación significativa independiente entre los niveles de PM₁₀, PM_{2,5} y NO₂ con la incidencia del cáncer de vejiga⁵⁸.

1.2.4.3 Cáncer de mama

La relación de la contaminación ambiental con el cáncer de mama ha sido menos estudiada, existiendo evidencia a favor de un efecto nocivo en algunos estudios epidemiológicos, aunque los resultados no han sido concluyentes

En un amplio estudio de cohortes llevado a cabo en Estados Unidos, se incluyó a 47.433 mujeres, de las que 2.848 desarrollaron cáncer de mama, encontrándose una asociación significativa de los niveles de NO₂ y de PM_{2,5} con la incidencia de este cáncer (HR 1,06 y 1,05, respectivamente)⁵⁹.

1.2.4.4 Otros tumores sólidos

Para otros tipos de cáncer se dispone de pocos trabajos publicados y los resultados han sido poco consistentes en la mayoría de los casos. Turner *et al.* han publicado recientemente una revisión sobre este tema, describiendo alguna evidencia a favor con tumores cerebrales, renales, digestivos y de cabeza y cuello⁶⁰. En sus conclusiones consideran que, aunque estas asociaciones son posibles, es necesaria una mayor evidencia.

1.2.4.5 Tumores hematopoyéticos

El estudio de la relación de los tumores hematopoyéticos, como las leucemias y los linfomas, con la contaminación ha sido motivo creciente de estudio en los últimos

años^{57,61}, dada la susceptibilidad de este tipo de tumores a otros agentes externos como los virus o la radiación. A pesar de ello, los resultados no han sido concluyentes.

En el estudio de cohortes de la *American Cancer Society CPS-II* no se encontró asociación significativa entre la contaminación ambiental y la mortalidad por linfomas, mieloma o leucemias⁵⁷.

Por el contrario, en una investigación que analizaba la exposición a largo plazo a material particulado en Dinamarca, sus autores reportaron un aumento del riesgo de desarrollar una leucemia tras 10 años de exposición a niveles más altos de PM_{2,5} en la población adulta (OR 1,17 por 10 µg/m³)⁶¹.

1.2.5 Enfermedades neurológicas

1.2.5.1 Enfermedad cerebrovascular

La evidencia a favor de una asociación positiva entre la contaminación ambiental y el aumento de la incidencia de enfermedad cerebrovascular es amplia y consistente, al igual que para la enfermedad coronaria.

En un meta-análisis publicado por Shin *et al.*, en el que se incluye 20 artículos, los autores concluyen que existen pruebas suficientes para establecer una relación dosis-respuesta para las exposiciones a corto y largo plazo a PM_{2,5} y la incidencia de accidentes cerebrovasculares. Además, también concluyen que las evidencias entre el incremento de PM_{2,5} y los accidentes isquémicos cerebrales son especialmente sólidas⁶².

1.2.5.2 Demencia

Existen evidencias que apuntan a una relación entre la contaminación ambiental y el desarrollo de demencia, especialmente con la enfermedad de Alzheimer, aunque no son concluyentes^{63,64}.

En un amplio estudio de cohortes realizado en Taiwán, que incluía más de 90.000 personas mayores de 65 años que fueron seguidas durante 10 años, se encontró un aumento significativo del riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer tras la exposición a niveles más altos de O₃ y PM_{2,5} (211% por 10,91 ppb de O₃ y 138% por 4,34 µg/m³ de PM_{2,5})⁶³.

Por otro lado, en un meta-análisis publicado por Fu *et al.*, no se encontró relación significativa entre los contaminantes de forma individual y la presencia de enfermedad de Alzheimer⁶⁴. Sin embargo, cuando analizaron los contaminantes en conjunto, se observó una OR significativa de 1,32, sugiriendo una asociación positiva entre la contaminación y esta enfermedad⁶⁴.

1.2.5.3 Otras enfermedades neurológicas

Aunque el número de publicaciones sobre el impacto de la contaminación ambiental en otras enfermedades neurológicas es más reducido y los resultados no son consistentes, se ha apuntado una posible asociación con la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple y la epilepsia, principalmente.

Con respecto a la enfermedad de Parkinson, en un meta-análisis que estudiaba la relación de los niveles de PM_{2,5} con distintos eventos neurológicos, se reporta una relación

positiva independiente, con una OR significativa para esta enfermedad de 1,34 por 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ⁶⁵.

De forma similar, en una serie temporal que analizaba la relación entre los ingresos por epilepsia y los niveles de contaminación en China, se observó que el aumento de los niveles de NO_2 se relacionaba con un incremento del 2% en los ingresos por epilepsia⁶⁶.

Con respecto a la esclerosis múltiple, se han publicado resultados contradictorios, aunque se han descrito mecanismos plausibles de asociación⁶⁷.

1.2.6 Enfermedades neuropsiquiátricas

1.2.6.1 Trastorno de hiperactividad y déficit de atención (TDAH)

Un amplio estudio de cohortes realizado en Dinamarca ha puesto de manifiesto la potencial relación de la contaminación con el desarrollo de TDAH en niños⁶⁸. En este estudio prospectivo, se siguió a más de 800.000 niños nacidos en Dinamarca entre 1992 y 2007 hasta el año 2013, encontrando un incremento de riesgo para el desarrollo de TDAH de 1,38 por 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de NO_2 y de 1,51 por 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de $\text{PM}_{2,5}$. Los autores concluyen que la exposición a la contaminación durante la primera infancia se asocia con el desarrollo de TDAH⁶⁸.

1.2.6.2 Depresión

A pesar de que hay evidencias que sugieren una relación entre la contaminación y un aumento de la incidencia de depresión, los resultados no son concluyentes. En los últimos años se han publicado 2 meta-análisis que han estudiado esta relación⁶⁹⁻⁷⁰.

En el estudio publicado por Zeng *et al.*, que incluyó 15 artículos para su análisis, los autores encontraron una relación significativa con la exposición a largo y corto plazo para

niveles más altos de PM_{2,5} (OR 1,06 y 1,04 por 5 µg/m³, respectivamente)⁶⁹. Por otro lado, en el análisis publicado por Fan *et al.*, que incluyó 22 trabajos realizados en 10 países distintos, no se encontraron asociaciones significativas salvo para la exposición a NO₂ a corto plazo, con una OR de 1,02 por 10 µg/m³⁷⁰.

1.2.6.3 Esquizofrenia

El número de estudios que analizan la relación entre la contaminación y la esquizofrenia es limitado y los resultados no han sido concluyentes, aunque hay evidencias epidemiológicas que apuntan cierta relación.

En una serie temporal que analizaba la exposición a corto plazo a contaminantes y su potencial relación con más de 30.000 consultas ambulatorias por brotes esquizofrénicos, se observó que un aumento de 10 µg/m³ de PM₁₀, SO₂, y NO₂ se correspondía con un aumento significativo de las consultas (0,289%, 1,374%, y 1,881%, respectivamente)⁷¹.

1.2.7 Otras enfermedades

1.2.7.1 Enfermedades autoinmunes

Se han descrito mecanismos patogénicos que podrían explicar el efecto nocivo de los contaminantes en la incidencia o evolución de las enfermedades autoinmunes. Estos mecanismos se apoyan en la capacidad de los contaminantes de activar el sistema inmune y aumentar la capacidad antigénica de algunas proteínas endógenas⁷².

Se dispone de estudios experimentales y epidemiológicos que han explorado esta asociación y, aunque algunos han demostrado que la exposición a la contaminación

ambiental puede elevar tanto la incidencia como la gravedad de la enfermedad autoinmune, los resultados no han sido concluyentes⁷².

1.2.7.2 Enfermedades metabólicas

Entre las enfermedades metabólicas, la que más interés ha suscitado ha sido la *diabetes mellitus*. Se dispone de evidencia reciente sobre la influencia de la contaminación ambiental en el metabolismo de los hidratos de carbono, relacionándose con un peor control de la diabetes, especialmente la de tipo 2. Hwang *et al.* realizaron un estudio trasversal en Corea incluyendo a 10.000 adultos, de los cuales 1.110 eran diabéticos⁷³. Estos autores reportaron una relación significativa entre el incremento de la contaminación (NO₂, PM₁₀ y PM_{2,5}) y el aumento de la glucemia basal y de la hemoglobina glicosilada. Esta relación fue mayor en pacientes diabéticos y en mayores de 65 años. Los autores concluyeron que sería interesante considerar parámetros de contaminación en el manejo de pacientes con patología crónica⁷³.

La contaminación ambiental también se ha relacionado con la presencia de osteoporosis y un mayor riesgo de fracturas. Un meta-análisis publicado en 2021 que incluye a más de 9 millones de pacientes describe un mayor riesgo de osteoporosis asociado a la exposición a PM_{2,5} y NO₂⁷⁴. Sin embargo, Pang *et al.*, tras una revisión sistemática publicada ese mismo año, concluyen que los resultados, en el momento actual, no son concluyentes a favor de una relación entre la exposición a la contaminación ambiental y el desarrollo de osteoporosis⁷⁵.

1.3 Contaminación y asma

1.3.1 Aspectos generales del asma bronquial

1.3.1.1 Definición

El concepto de asma bronquial ha ido evolucionando hasta su definición actual por la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) como un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero de etiologías probablemente diferentes. Clásicamente, se define como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, donde participan distintas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos, que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente⁷⁶.

1.3.1.2 Epidemiología

Es difícil conocer la prevalencia del asma con precisión, ya que depende, en gran medida, de cómo sea definida y evaluada. En un amplio estudio realizado a nivel mundial en niños de 13-14 años, la prevalencia oscilaba entre el 36% del Reino Unido y el 1,6% de Indonesia. España presentaba unas prevalencias intermedias, entre el 5 y el 15% según el centro⁷⁷.

En adultos también existe un amplio rango en las prevalencias a nivel mundial, oscilando entre el 21% de Australia y el 0,2% de China, con un valor medio global del 4,3%. En España, la prevalencia en adultos se ha estimado en 6,79%⁷⁸.

Según el informe del *Global Burden Disease* (GBD) de 2017, la prevalencia de asma se estima a nivel global en un 3,6%, habiendo descendido ligeramente desde 1990, cuando

se estimó una prevalencia del 3,9%. Según estas cifras, sería la segunda enfermedad respiratoria crónica más prevalente después de la EPOC⁷⁹. De manera global, la prevalencia es mayor en mujeres, aunque hasta los 9 años lo es en varones⁷⁹.

En el año 2017, la tasa de mortalidad por asma se estimaba en 6,48 muertes por 100.000 habitantes, lo que supuso el 0,88% de la mortalidad global, siendo mayor en mujeres que en hombres (tasa por 100.000 habitantes del 6,66% y del 6,30%, respectivamente)⁸⁰. Las muertes por asma han disminuido significativamente en los últimos años, estimándose una caída entre 1990 y 2015 del 26%, que alcanza el 58% para la tasa de mortalidad estandarizada por edad⁸⁰.

En cuanto a la morbilidad producida por el asma, considerando como medida los años de vida ajustados por discapacidad (DALY), en 2017 se estimaron en 297 DALYs por 100.000 habitantes, lo que supuso el 0,91% del global, siendo también mayor en mujeres que en hombres (308 y 287 DALYs, respectivamente)⁷⁹.

Desde el año 1990 se ha producido un continuo descenso de este índice tanto en hombres como en mujeres, especialmente en los países desarrollados. Como principales factores de riesgo implicados en la discapacidad por asma se encuentra el consumo de tabaco y los alérgenos ocupacionales⁸⁰.

El Impacto económico del asma es muy elevado, llegando a estimarse en torno al 1% del gasto sanitario de un país desarrollado como Estados Unidos. Más de la mitad de los costes son atribuibles a costes directos, como las hospitalizaciones y el gasto farmacéutico. El asma supone el 8-10% del gasto producido por las enfermedades respiratorias⁸¹.

1.3.1.3 Etiopatogenia y fisiopatología

El asma es una enfermedad heterogénea que incluye diferentes fenotipos clínicos que probablemente sean la expresión de mecanismos etiopatogénicos distintos. El conocimiento actual de la enfermedad considera que está producida y modulada por la interacción entre factores genéticos y el entorno del paciente, endógeno y ambiental, desde la época prenatal hasta la vida adulta.

Se han identificado una serie de polimorfismos en distintos cromosomas involucrados en el desarrollo de asma bronquial. La expresión de estos genes puede implicar anomalías de la barrera epitelial y de la inmunidad innata o adaptativa que estaría relacionada con el origen, la evolución y la respuesta a algunos tratamientos del asma bronquial⁸².

Entre los factores perinatales que se han relacionado con el desarrollo de asma se incluyen: prematuridad, dieta materna, consumo de tabaco durante la gestación o falta de lactancia materna. A nivel endógeno, el factor más importante es la existencia de atopia, mientras que, dentro de los factores exógenos, los más destacados serían la exposición a alérgenos, infecciones víricas, tabaquismo, la toma de algunos fármacos y la contaminación ambiental⁷⁶. Los principales mecanismos patogénicos y fisiopatológicos que han sido implicados en el desarrollo de asma bronquial son los siguientes⁷⁶: inflamación eosinofílica y no eosinofílica, hiperrespuesta bronquial y remodelado de la vía aérea.

La inflamación eosinofílica está presente en al menos el 50% de los adultos con asma. Con la sensibilización alérgica o de otro tipo de estímulo se produce la activación de las células dendríticas, que estimula al linfocito Th2 produciendo interleucinas 5, 4 y 13,

principalmente. De forma resumida, la interleucina 5 estaría relacionada con la producción, maduración y reclutamiento de los eosinófilos; la interleucina 4 con la producción de IgE; y la interleucina 13 con la respuesta eosinofílica no alérgica⁸².

La inflamación no eosinofílica es menos prevalente en pacientes con asma y las bases de su desarrollo son menos conocidas, aunque se sabe que algunos pacientes presentan activación de los linfocitos Th1, Th17 y respuesta de la inmunidad celular innata con activación de los macrófagos y liberación de citoquinas neutrofílicas⁸².

La hiperrespuesta bronquial es un hecho característico del asma, está presente en niños y adultos y se manifiesta tanto en presencia de inflamación eosinofílica como no eosinofílica. Se caracteriza por una hipercontractibilidad del músculo liso de la vía aérea por el estímulo inflamatorio mediado por el mastocito o por estímulo de mecanorreceptores independientes de la inflamación⁸³.

El remodelado de la vía aérea es una alteración histológica que causa engrosamiento de la pared y obliteración de la vía aérea pequeña, provocando una limitación crónica al flujo aéreo. Entre las alteraciones anatomopatológicas destacan el daño epitelial con disfunción ciliar, la hiperplasia glandular, el engrosamiento de la membrana basal, la hipervascularización y la hiperplasia subepitelial de miofibroblastos y músculo liso. Estos hallazgos pueden estar presentes desde la infancia, por lo que se sugiere que habría otros mecanismos implicados además de la inflamación crónica⁸².

1.3.1.4 Diagnóstico

No se dispone de ninguna prueba patognomónica que permita establecer el diagnóstico de asma con seguridad. El diagnóstico se basa en una sintomatología clínica

característica, pruebas funcionales compatibles, la exclusión de diagnósticos alternativos y, en la mayoría de los casos, una adecuada respuesta al tratamiento.

1.3.1.4.1 Presentación clínica

Los síntomas característicos de asma son tos, disnea, sibilancias y tirantez torácica. Desde un punto de vista clínico, el asma bronquial puede presentarse con carácter intermitente, de forma persistente o con manifestaciones atípicas.

El asma intermitente va a cursar con sintomatología característica, pero con periodos libres de síntomas. En el asma persistente, los síntomas son continuos, aunque haya variabilidad en la intensidad de estos. En ocasiones, el asma se manifiesta con síntomas poco habituales, como tos crónica o disnea de esfuerzo.

Los síntomas son habitualmente variables, de predominio nocturno o de madrugada, y pueden estar desencadenados por diferentes factores (infecciones víricas, alérgenos, humo del tabaco, ejercicio, emociones, etc.). Igualmente hay que considerar las variaciones estacionales y los antecedentes familiares y personales de atopia.

Dada la falta de especificidad de los síntomas y signos de asma, se hace necesario incorporar alguna prueba diagnóstica objetiva, fundamentalmente pruebas funcionales respiratorias.

1.3.1.4.2 Pruebas de función respiratoria

El patrón funcional característico del asma es la limitación variable al flujo aéreo. Sin embargo, en pacientes con asma bronquial la espirometría puede ser normal y, en las formas más graves, presentarse con una alteración obstructiva grave.

Básicamente existen tres formas de objetivar la limitación variable al flujo aéreo: la prueba broncodilatadora, las pruebas de provocación bronquial y la variabilidad del pico de flujo espiratorio (PEF).

La prueba de reversibilidad de la limitación al flujo aéreo o prueba broncodilatadora consiste en la realización de una espirometría antes y después de la inhalación de un broncodilatador de acción rápida. Para su realización se recomienda utilizar 100 µg de salbutamol y repetir la espirometría a los 15 minutos. Se considera un resultado positivo si aumenta el FEV₁ o la FVC más de un 12% y 200 ml respecto al valor basal⁸⁴. La reversibilidad de la obstrucción bronquial, aunque característica del asma no es específica y otras enfermedades de la vía aérea, como la EPOC o las bronquiectasias, la pueden presentar. En ocasiones, esta prueba puede ser negativa en pacientes con asma, planteándose la posibilidad de evaluar la reversibilidad tras un tratamiento con corticoides sistémicos o inhalados⁷⁶.

La hiperrespuesta bronquial es el término con el que se define el estrechamiento excesivo de la luz bronquial ante estímulos físicos o químicos que, en personas sanas, sólo provocan una reducción escasa o nula del calibre de la vía respiratoria. Es un hecho también característico del asma que se puede presentar en otras enfermedades de la vía aérea, tras infecciones respiratorias o incluso en población general. Técnicamente, se trata de realizar espirometrías de forma sucesiva tras la inhalación o exposición a dosis crecientes de un agente desencadenante. Los estímulos pueden ser específicos o inespecíficos, siendo los más frecuentes los siguientes: la metacolina, la adenosina, el manitol y el ejercicio físico. Se considera un resultado positivo cuando se objetiva una caída

del 20% del FEV₁ basal con metacolina; 15% con el manitol; y 10% tras la realización de ejercicio⁸⁵.

La monitorización del valor del PEF de forma diaria durante un periodo de tiempo o tras la exposición o retirada de un ambiente potencialmente relacionado con el asma, como por ejemplo el entorno laboral, es otro método importante para el diagnóstico y el seguimiento de esta enfermedad. Se considera significativa una variabilidad mayor del 20% de la media diaria⁷⁶.

1.3.1.4.3 Otras pruebas diagnósticas

Otras pruebas como la medición de la fracción espirada de óxido nítrico (FeNO), pruebas de imagen, de laboratorio o pruebas alérgicas, pueden ser de utilidad para establecer el diagnóstico, el fenotipo o valorar la posibilidad de otros diagnósticos alternativos.

1.3.1.4.4 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del asma debe ser planteado con entidades que cursen con una clínica o alteraciones funcionales similares. En este planteamiento hay que tener en cuenta la edad.

En niños, es necesario considerar las siguientes condiciones y/o situaciones: enfermedades de la vía aérea superior, aspiración de cuerpo extraño, alteraciones del desarrollo como la displasia broncopulmonar, así como bronquiectasias por fibrosis quística o por discinesia ciliar⁷⁶.

En adultos, además de las entidades de la edad infantil, habría que tener en cuenta: la EPOC, el tromboembolismo pulmonar y la insuficiencia cardíaca como causas frecuentes de disnea⁷⁶.

1.3.1.5 Fenotipos de asma

En su actualización de 2021, la guía de la *Global Initiative for Asthma* (GINA) considera que hay grupos de pacientes con determinadas características demográficas, clínicas o fisiopatológicas, que son llamados “fenotipos de asma”, como pueden ser el asma alérgico y no alérgico, el asma de inicio tardío, el asma con obesidad o el asma con obstrucción crónica al flujo aéreo⁸⁶.

Aunque en ocasiones estos fenotipos pueden ser útiles para decidir algún tratamiento, sobre todo en las formas más graves, no hay una fuerte relación entre alteraciones patológicas, características clínicas y respuesta al tratamiento, considerando que, en el momento actual, es necesario seguir investigando la utilidad clínica de la clasificación fenotípica del asma⁸⁶.

1.3.1.6 Tratamiento

El asma bronquial se considera una enfermedad crónica y, por tanto, el objetivo de su tratamiento va a estar orientado a controlar la enfermedad y no a su curación.

1.3.1.6.1 Control y gravedad de la enfermedad

El concepto de control hace referencia a dos dominios: los síntomas actuales y el riesgo futuro. Dentro del riesgo futuro se incluyen: las exacerbaciones, el deterioro de la función respiratoria, los efectos secundarios de la medicación y, en último caso, la mortalidad.

Estos dominios estarán determinados por la interacción del perfil genético del paciente, la enfermedad de base, factores relacionados con el tratamiento, el medio ambiente y factores psicosociales⁸⁶.

Desde el punto de vista práctico, se considera que el asma puede estar bien controlada, parcialmente controlada y mal controlada. Se considera buen control del asma en el caso de que: apenas haya síntomas diurnos (2 días o menos al mes); no haya limitación de las actividades diarias por el asma; no haya síntomas nocturnos; apenas se use medicación de rescate (2 días o menos al mes); la función pulmonar sea normal (FEV₁ mayor del 80%); y no haya habido exacerbaciones en el último año⁷⁶.

Actualmente, la severidad del asma se evalúa retrospectivamente y está definida por el nivel de tratamiento necesario para el control de la enfermedad. La severidad, por tanto, no es un factor estático y puede ir cambiando a lo largo de los meses o los años. Según la guía GINA, se considera asma leve al que se controla con medicación de rescate o dosis bajas de corticoides inhalados, cromonas o inhibidores de los receptores de los leucotrienos; se consideraría moderado si precisa dosis bajas o medias de una asociación de corticoides inhalados (CI) y broncodilatadores beta-agonistas de acción larga (LABA); y se consideraría asma grave si precisa de dosis altas de CI asociados a LABA. Esta clasificación está actualmente en revisión⁸⁶.

1.3.1.6.2 Tratamiento farmacológico

Actualmente, los fármacos disponibles para tratar el asma se clasifican en dos tipos: controladores y de rescate. Los primeros se usarían de forma continua, mientras que los segundos, se utilizarían ante la presencia de síntomas o antes de una exposición de riesgo como la realización de ejercicio.

Entre los medicamentos controladores destacan los corticoides inhalados, que tienen un potente efecto antiinflamatorio a nivel local con muy buen balance entre eficacia y seguridad. Otros fármacos controladores incluirían: los antagonistas de los receptores de los leucotrienos; los LABA; los broncodilatadores antimuscarínicos de acción prolongada; las teofilinas; los anticuerpos monoclonales específicos frente a distintos mediadores; y, finalmente, los corticoides sistémicos que se emplearían, como medicación controladora, en las formas más graves por sus mayores efectos secundarios.

Como fármacos de rescate o alivio se utilizan los broncodilatadores beta-agonistas de acción corta (SABA) o antimuscarínicos (SAMA). También se pueden usar de esta forma, asociaciones de SABA o LABA de acción rápida, como el formoterol, con corticoides inhalados.

En la actualidad, el tratamiento farmacológico del asma se hace de forma escalonada, dentro de un ciclo continuo de evaluación-ajuste-revisión, procediéndose a subir o bajar de escalón según el grado de control del asma en un tiempo establecido. Según la versión 5.0 de la GEMA, se proponen 6 escalones: en el primero, se utilizaría medicación a demanda; en el segundo, tercer y cuarto escalón, se incrementarían las dosis de corticoides inhalados y se asociarían con LABA; y en los escalones quinto y sexto, los más graves, se asociarían otros fármacos, como anticuerpos monoclonales o corticoides sistémicos⁷⁶.

Existen otros tratamientos con indicaciones más específicas, como son la inmunoterapia para pacientes con sensibilizaciones alérgicas o la termoplastia endobronquial, que actualmente es un tratamiento experimental para las formas más graves y refractarias.

1.3.1.6.3 Medidas no farmacológicas

Para el adecuado control del asma son imprescindibles una serie de medidas no farmacológicas que deben formar parte del estilo de vida del paciente. Entre ellas, cabría destacar las siguientes: evitar la exposición al tabaquismo activo y pasivo; realizar actividad física de forma regular; evitar exposiciones a alérgenos a nivel ocupacional, doméstico o ambiental; realizar una dieta saludable, perder peso en caso de sobrepeso u obesidad; evitar la contaminación ambiental excesiva o malas condiciones climatológicas; y disminuir el estrés emocional⁸⁶.

Un aspecto fundamental en el tratamiento del asma es la educación sobre la enfermedad y la promoción del autocuidado, procurando que los pacientes dispongan de un plan de tratamiento por escrito que les permita ajustar la medicación de forma precoz en caso de necesidad.

1.3.1.7 Exacerbaciones

1.3.1.7.1 Concepto y epidemiología

Una exacerbación, agudización o crisis de asma es un cambio en la situación basal del paciente, desde un punto de vista clínico o funcional, que excede a la variabilidad habitual y obliga a una modificación del tratamiento. Su instauración puede ser rápida o progresiva⁷⁶.

Las exacerbaciones tienen un impacto importante en la morbimortalidad del asma, afectando a la calidad de vida y suponiendo un riesgo vital incluso en formas previamente leves⁸². Además, desde el punto de vista de la gestión sanitaria, suponen una parte fundamental del gasto económico atribuible a la enfermedad⁸².

Aproximadamente el 10% de los pacientes con asma padece una exacerbación al año⁸⁷ y un 10% de las exacerbaciones requerirá atención en urgencias⁸⁸. El riesgo de hospitalización de las exacerbaciones que precisan atención en los servicios de urgencias se estima en un 20%⁸⁹.

Desde otro punto de vista, el asma representa el 10% de las visitas a urgencias por disnea, representando la cuarta causa, por detrás de las infecciones de vías respiratorias bajas (24,9%), la insuficiencia cardiaca (17,3%) y la EPOC (15,8%)⁹⁰. A este respecto, cabe destacar que la disnea es uno de los motivos más frecuentes de atención en los servicios de urgencias. En el año 2006, la disnea provocó en Estados Unidos más de 3 millones de visitas a urgencias, lo que supuso la sexta causa, con un 2,5% de las visitas totales⁹¹.

1.3.1.7.2 Factores desencadenantes y de riesgo vital

Se han descrito múltiples factores que se relacionan con el desarrollo de exacerbaciones de asma bronquial. La versión 5.0 de la GEMA los clasifica en factores ambientales, sistémicos y laborales⁷⁶. Entre los factores ambientales destacan: las infecciones, especialmente las víricas; los alérgenos ambientales como el polen o domésticos como los ácaros; los animales domésticos; y la contaminación ambiental por gases o partículas. Entre los factores sistémicos hay que destacar: los fármacos, como AINES o betabloqueantes; los alimentos; o el veneno de himenópteros. Con respecto a los factores laborales, han sido descritas múltiples sustancias implicadas⁷⁶.

Además de estos factores desencadenantes, otros factores se relacionan con mayor riesgo de muerte por asma. Es por ello que, en caso de exacerbación, deben ser rápidamente evaluados para adecuar la actitud diagnóstica y terapéutica. Entre ellos cabe destacar: historia previa de intubación y ventilación mecánica por asma; hospitalización o

atención en un servicio de urgencias en el año previo; tomar corticoides sistémicos por asma o haberlos suspendido recientemente; mala adherencia al tratamiento; no tomar corticoides inhalados; utilización excesiva de SABA; problemas psicosociales; y comorbilidades graves⁸⁶.

1.3.1.7.3 Manejo de la exacerbación

El lugar y la intensidad de tratamiento o monitorización dependerá de los siguientes factores: gravedad de la exacerbación, definida por síntomas, signos físicos o alteraciones funcionales; presencia de factores de riesgo vital; respuesta al tratamiento.

Las formas más leves se podrán manejar en el domicilio, si hay plan de autocuidados, o por atención primaria. La pauta de tratamiento consiste, en la mayoría de los casos, en incrementar la dosis de los broncodilatadores, subir los corticoides inhalados y, ocasionalmente, un ciclo corto de corticoides sistémicos. En exacerbaciones más graves o con mala respuesta al tratamiento, el manejo se realizará en un servicio de urgencias, donde se intensificará el tratamiento con broncodilatadores, corticoides inhalados y sistémicos, y se monitorizará la respuesta, decidiendo la necesidad de hospitalización o ingreso en cuidados intensivos (UCI) para vigilancia intensiva o ventilación mecánica⁷⁶.

1.3.2 Influencia de la contaminación en el asma bronquial.

1.3.2.1 Mecanismos patogénicos y fisiopatológicos

Aunque los mecanismos patogénicos y fisiopatológicos a través de los cuales la contaminación ambiental puede influir en el desarrollo y evolución del asma bronquial no han sido definitivamente establecidos, se han planteado distintas hipótesis (Tabla 3).

Tabla 3. Mecanismos patogénicos implicados en la relación contaminación-asma.

Toxicidad directa por efecto irritante
Inducción de estrés oxidativo
Fenómenos inflamatorios a nivel del epitelio bronquial
Inducción de modificaciones genéticas y epigenéticas
Cambios en el microbioma
Interacciones con alérgenos

1.3.2.1.1 Toxicidad directa por efecto irritante

Este tipo de efecto se produciría en entornos con altos niveles de contaminación, como los que se observan en grandes ciudades de Asia. A estas concentraciones, los contaminantes atmosféricos pueden tener efectos irritantes e inflamatorios directos sobre los neurorreceptores y el epitelio de las vías respiratorias⁹².

1.3.2.1.2 Inducción de estrés oxidativo

Una de las características de los contaminantes es su capacidad oxidativa. Los radicales de O₂ se generan durante la reducción del oxígeno y se caracterizan por una alta reactividad, siendo necesarios en diferentes procesos fisiológicos. Si estos radicales se producen en concentraciones superiores a la capacidad antioxidante de los tejidos, conducen al desarrollo de un proceso conocido como “estrés oxidativo”. En estas condiciones se produce daño por oxidación de los lípidos, las proteínas, los carbohidratos o los ácidos nucleicos⁹³.

Es conocido el papel de los radicales libres en la patogenia del asma. Estos fenómenos de oxidación de proteínas y lípidos conducen, entre otros, a cambios patológicos en las células epiteliales respiratorias, un aumento de la permeabilidad

vascular, sobreproducción de moco, contracción del músculo liso e hiperreactividad de las vías respiratorias⁹⁴.

1.3.2.1.3 Fenómenos inflamatorios a nivel del epitelio bronquial

La capacidad de producir inflamación en la vía respiratoria es un elemento clave en el efecto patogénico de la contaminación ambiental sobre el asma bronquial.

Se han descrito diferentes mecanismos por los cuales los contaminantes alteran la función epitelial a través de fenómenos inflamatorios, entre los que destacan: la interrupción de la integridad epitelial; la inducción de estrés oxidativo; la producción de partículas de absorción; y la activación de receptores de la inmunidad innata o de factores de crecimiento⁹⁵.

La activación de estos receptores, especialmente los tipos Toll y Nod, da lugar a la producción de diferentes citoquinas proinflamatorias. Estas citoquinas incluyen, por un lado, las interleucinas-1b, 6 y 8, que están vinculadas con respuestas innatas de macrófagos y neutrófilos; y por otro, las interleucinas 33 y 17a que activan células dendríticas y linfoides para inducir respuesta del sistema adaptativo Th2, un elemento clave en la patogenia del asma bronquial. Estos hechos han sido comprobados en experimentación animal y en estudios observacionales en humanos⁹⁵.

1.3.2.1.4 Inducción de modificaciones genéticas y epigenéticas.

Hay evidencias que confirman que los contaminantes son capaces de inducir alteraciones en el genoma, produciendo daños en los cromosomas, el ácido desoxirribonucleico (ADN) y modificaciones epigenéticas⁹⁶. De estos tres mecanismos, es el último, el que más se ha relacionado con la patogenia del asma bronquial⁹².

Una modificación epigenética supone cambios en un cromosoma sin alteraciones en la secuencia de ADN. Los mecanismos epigenéticos incluyen la metilación del ADN, la modificación de histonas, el posicionamiento de los nucleosomas, el ácido ribonucleico (ARN) no codificante y otros fenómenos recientemente descubiertos, como la metilación del ARN. Estos mecanismos epigenéticos regulan la expresión génica de una célula en respuesta a los cambios en su entorno, como puede ser la contaminación ambiental⁹⁷.

En este sentido, se han puesto de manifiesto, tanto en estudios *in vitro* como en experimentación animal, la capacidad de los contaminantes de inducir variaciones epigenéticas en genes determinantes para el desarrollo y control del asma bronquial. Entre estos genes destacan los genes implicados en la función de las células T, en la síntesis de óxido nítrico y en los receptores farmacológicos⁹⁷.

1.3.2.1.5 Cambios en el microbioma

En los últimos años, se ha demostrado que los pulmones no son estériles. El origen de la comunidad microbiana que habita en los pulmones incluye el aire inspirado, que contiene alrededor de 100 bacterias/m³, y microaspiraciones orofaríngeas. Las especies bacterianas más habituales en pulmones sanos incluyen *Streptococcus*, *Prevotella* y *Veillonella*⁹⁸.

Existe una creciente comprensión de que el microbioma juega un papel clave en las interacciones de muchos procesos humanos, asumiendo un papel protector frente a agentes externos, como puede ser la contaminación ambiental. Por su capacidad antioxidante, las bacterias tendrían un papel importante en la modulación de la respuesta inflamatoria, así como por su capacidad de biotransformar sustancias tóxicas de la contaminación, como algunos metales o los hidrocarburos aromáticos policíclicos⁹⁹.

De hecho, se ha descrito el impacto negativo que pueden tener los antibióticos en la hiperrespuesta bronquial tras la exposición a ozono ambiental¹⁰⁰.

1.3.2.1.6 Interacciones con alérgenos

La contaminación ambiental, a través del cambio climático, puede modificar los períodos de polinización de las plantas y los eventos climáticos extremos pueden provocar una liberación repentina de cantidades masivas de alérgenos. Por otro lado, la contaminación puede producir una modificación química de las partículas de polen y otros aeroalérgenos aumentando su capacidad patogénica sobre la salud respiratoria¹⁰¹.

Se ha demostrado que la coexposición a material particulado de la contaminación y a ácaros del polvo doméstico incrementa la acumulación de células Th2 y Th17 en el pulmón, potenciando la respuesta inmune secundaria y promoviendo el desarrollo y el mal control del asma. Este hecho ha sido relacionado con el aumento de la incidencia de asma alérgica en niños con exposición temprana a contaminantes del tráfico rodado¹⁰².

1.3.2.2 La contaminación como agente etiológico de asma bronquial

Como se ha expuesto previamente, existen mecanismos patogénicos y fisiopatológicos que apoyan la hipótesis de que la contaminación puede actuar como un agente causal de asma bronquial. Este efecto se podría producir a todas las edades, desde las etapas prenatales, por exposición de las madres gestantes, hasta la edad adulta. A pesar de esta plausibilidad biológica, los estudios epidemiológicos, realizados fundamentalmente en niños, no se han mostrado totalmente concluyentes.

En un interesante estudio de cohortes que analizaba la incidencia de asma en una serie de 736 niños, de los que se conocía la exposición a contaminantes de sus madres

durante el embarazo, se objetivo que la exposición a niveles más altos de PM_{2,5} se asociaba a un mayor riesgo de desarrollar asma a los 6 años, este efecto era mayor para el sexo masculino¹⁰³.

En un trabajo que incluía una amplia cohorte de más de 14.000 niños de Alemania, Suecia y Holanda, a los que se hizo un seguimiento de 14 años para evaluar el desarrollo de asma, se objetivó que la exposición a NO₂ se asociaba a un mayor riesgo de asma incidente a los 14 años (OR 1,13 por 10 µg/m³). Los autores concluyeron que la reducción de los niveles de contaminación ambiental podría ayudar a prevenir el desarrollo de asma en los niños¹⁰⁴.

Por el contrario, Fuertes *et al.* analizaron una amplia muestra de casi 10.000 niños de 5 cohortes europeas y no encontraron una relación significativa entre el incremento de los niveles de NO₂, PM₁₀ y PM_{2,5} con la prevalencia de asma¹⁰⁵.

En un meta-análisis de 41 publicaciones que estudiaban la relación de la contaminación ambiental con el riesgo de desarrollar asma durante la infancia, se reportó una relación significativa de los niveles de NO₂ (RR 1,05 por 4 µg/m³), de PM_{2,5} (RR 1,03 por 1 µg/m³) y de PM₁₀ (RR 1,05 por 2 µg/m³) con el desarrollo de asma bronquial¹⁰⁶.

La evidencia disponible de la relación de la contaminación con la incidencia de asma en adultos es escasa. En un trabajo realizado en una cohorte de más de 50.000 mujeres con cáncer de mama, se estudió la incidencia de asma y su relación con la contaminación ambiental¹⁰⁷. En el seguimiento, desarrollaron asma 254 pacientes, presentaron sibilancias 1.023 y tos crónica 1.159. Los autores observaron que un incremento de 3,6 µg/m³ de PM_{2,5} se asociaba, de forma significativa, con la presencia de asma y sibilancias (OR 1,20 y 1,14, respectivamente). También encontraron relación entre los niveles de NO₂ y la

presencia de sibilancias (OR 1,08 por 5,8 ppb de NO₂). Los autores concluyeron que la exposición a PM_{2,5} incrementa el riesgo de desarrollar asma en las mujeres adultas¹⁰⁷.

1.3.2.3 Influencia de la contaminación en los síntomas de asma

Existen múltiples publicaciones que han reportado un aumento de la sintomatología asmática tras la exposición a la contaminación ambiental^{108,109}.

En un estudio longitudinal en el que se hace un seguimiento de una cohorte de 315 niños con asma, se objetivó que los niveles de NO₂ y de PM₁₀ se relacionaban con mayor riesgo de presentar sibilancias. (OR 1,10 por 8,7 ppb de NO₂ y 1,11 por 14,7 µg/m³ de PM₁₀)¹⁰⁸.

En otro estudio de diseño similar, incluyendo población adulta, se hizo un seguimiento de 1.500 pacientes asmáticos en un entorno con altos niveles de contaminación en California (Estados Unidos). En este caso, se observó una relación positiva de los niveles de PM₁₀ (OR 1,29 por 10 µg/m³), de PM_{2,5} (OR 1,82 por 10 µg/m³) y de O₃ (OR 1,23 por 10 ppb) con la presencia de síntomas asmáticos y un peor control de la enfermedad¹⁰⁹.

1.3.2.4 Contaminación y función pulmonar en pacientes con asma

Se dispone de estudios experimentales, realizados en voluntarios con asma, que han descrito la repercusión de la exposición a dosis controladas de contaminantes sobre distintas pruebas de función pulmonar.

Seltzer *et al.* estudiaron los cambios en la hiperrespuesta bronquial, medida mediante la prueba de metacolina, tras la exposición a dosis crecientes de O₃ en 10 voluntarios con asma y también realizaron lavado broncoalveolar (BAL) para el estudio de

la celularidad¹¹⁰. Estos autores encontraron que el O₃ aumentaba la hiperrespuesta bronquial y que se asociaba con un patrón celular de inflamación neutrofílica en el BAL¹¹⁰.

En un experimento similar, Johns *et al.* estudiaron el efecto broncoconstrictor de la exposición a dosis crecientes de SO₂, encontrando que este efecto es dosis-dependiente y mayor en la población de pacientes con asma que en población general¹¹¹.

Con un enfoque diferente, pero también con un diseño experimental, se aleatorizó a un grupo de pacientes asmáticos adultos de Londres (Reino Unido) a caminar durante dos horas por un entorno contaminado (*Oxford Street*) y otro poco polucionado (*Hide Park*)¹¹². Se comprobó que caminar por *Oxford Street* suponía una mayor exposición a NO₂ y PM_{2,5} y que se relacionaba de forma significativa con una mayor caída del FEV₁ y de la FVC (6,1 y 5,4%, respectivamente). Esta caída era mayor en los pacientes con asma más grave¹¹².

La relación de la contaminación con peor función pulmonar también se ha evidenciado en estudios observacionales, tanto en niños¹¹³ como en adultos¹¹⁴.

1.3.2.5 Contaminación y exacerbaciones de asma

La relación de la contaminación ambiental con las exacerbaciones de asma bronquial ha sido un tema ampliamente estudiado. La evidencia disponible de dicha asociación no es consistente para todos los contaminantes y, en general, es más sólida en la población pediátrica y para niveles altos de contaminación.

Una de las formas más generalizadas de evaluar las exacerbaciones ha sido a través de las visitas a urgencias por asma (VUA) y las hospitalizaciones.

El efecto de la contaminación en las VUA en la población adulta ha sido menos estudiado y los resultados han sido contradictorios. Como muestra de ello, en un riguroso meta-análisis que incluía 87 estudios centrados en la relación de la contaminación con las urgencias y hospitalizaciones por asma, 50 publicaciones fueron realizadas en población exclusivamente pediátrica, mientras que solo 22 se centraron en adultos¹¹⁵. Además, únicamente en 13 publicaciones se incluía población mayor de 65 años.

A continuación, se analiza la evidencia existente respecto a la asociación entre la contaminación ambiental y las VUA, con especial interés en las publicaciones que incluyan población adulta. Finalmente, se describe el potencial papel modificador sobre esta relación que puedan tener variables individuales, como la edad y el sexo, y ambientales, como la climatología.

1.3.2.5.1 Contaminantes y exacerbaciones por asma

1.3.2.5.1.1 PM_{2,5}

En los últimos años se han publicado análisis de amplias series temporales que han aportado una sólida evidencia a favor de la relación entre la exposición a PM_{2,5} y las VUA. La Tabla 4 muestra las principales características de los estudios más recientes centrados en la caracterización de esta relación. Como se puede observar, las series temporales analizadas corresponden a distintos ámbitos geográficos y representan zonas con diferentes concentraciones medias de PM_{2,5}, que oscilan desde los 16,5 µg/m³ de California (Estados Unidos) hasta los 99 µg/m³ de Beijing (China).

En cuanto a los días de desfase entre la exposición y la VUA (*lag*), la mayor asociación se ha reportado entre el mismo día y los tres días previos.

Tabla 4. Publicaciones recientes sobre la relación del nivel de PM_{2,5} con las VUA*.

Autor/Año	País	Diseño	Muestra	µg/m ³	Lag	Tamaño de efecto	IC95%
Tian <i>et al.</i> ¹¹⁶ 2017	China	MLG	40.063	99,5	0	RR 10 µg/m ³	1,004 1,003-1,006
AlBalawi <i>et al.</i> ¹¹⁷ 2020	Arabia Saudí	MLG	8.434	64,6	0	RR 10 µg/m ³	1,012 1,007-1,018
Zuo <i>et al.</i> ¹¹⁸ 2019	China	MLG	3.520	42,8	-1	RR 10 µg/m ³	1,025 1,01-1,04
Hwang <i>et al.</i> ¹¹⁹ 2017	Taiwán	MLG	21.970	39,4	-3	RR 10 µg/m ³	1,016 0,999-1,035
Yu <i>et al.</i> ¹²⁰ 2020	Taiwán	CC	25.167	29,8	-2	OR 1 µg/m ³	1,004 1,001-1,007
Kovacevic <i>et al.</i> ¹²¹ 2020	Serbia	CC	420	27,1	-3	OR 31 µg/m ³	1,76 0,74-4,18
Ostro <i>et al.</i> ¹²² 2016	USA	CC	43.904	16,5	0	OR 11 µg/m ³	1,014 1,003-1,026

VUA: visitas a urgencias por asma; *Lag*: desfase entre la exposición y la visita a urgencias; IC95%: intervalo de confianza al 95%; MLG: modelo lineal generalizado; CC: casos cruzados; RR: riesgo relativo; OR: *Odds ratio*.

*Ordenadas por nivel decreciente de concentración

En una serie temporal de Beijing (China) que incluía aproximadamente 10.000 VUA en un entorno con un alto nivel de contaminación por PM_{2,5} (media anual 99 µg/m³), Tian *et al.* reportaron un aumento significativo del 0,49% de las visitas por cada incremento de 10 µg/m³¹¹⁶. También en China, Zuo *et al.* observaron una asociación significativa, con un RR de 1,025 por cada incremento de 10 µg/m³, con una concentración media de PM_{2,5} de 42,8 µg/m³¹¹⁸.

AlBalawi *et al.* encontraron una relación significativa entre los niveles de PM_{2,5} y las VUA en Arabia Saudí, con un RR de 1,07 por cada 36 µg/m³ en una serie de 8.434 VUA y un nivel medio anual elevado, de 64,61 µg/m³¹¹⁷.

De igual forma, en una serie temporal de 9 años que analizaba más de 25.000 VUA en Taiwán, Yu *et al.* objetivaron una asociación positiva significativa con los niveles de PM_{2,5}, con una OR de 1,004 por 1 µg/m³. El nivel medio anual de PM_{2,5} fue de 29,8 µg/m³

120.

Con respecto a las series estudiadas en regiones con niveles bajos de contaminación, destaca, por su tamaño muestral, la de Ostro *et al.*¹²². En su estudio, con una serie de 43.904 VUA y un nivel medio de PM_{2,5} de 16,5 µg/m³, estos autores reportaron un exceso de riesgo del 1,4% por cada 11,4 µg/m³ (amplitud intercuartil)¹²².

En los últimos años también se han publicado estudios que no han encontrado una relación significativa entre el incremento de la concentración de PM_{2,5} y el número de VUA. Entre ellas, destaca la de Hwang *et al.*, en Taiwán, que para un valor medio anual de PM_{2,5} de 39,4 µg/m³ reportaron un RR del 1,03 por 10 µg/m³, con un IC95% de 0,999-1,035¹¹⁹. Tampoco Kovacevic *et al.*, en un estudio desarrollado en Serbia, encontraron una asociación significativa. Estos autores reportaron un valor de OR elevado (1,76), pero al incluir una muestra pequeña de 424 VUA, los intervalos de confianza eran muy amplios¹²¹.

Se han publicado recientemente tres meta-análisis que han incluido el estudio de la asociación de los niveles de PM_{2,5} con las VUA (Tabla 5). En los tres casos se reporta una relación estadísticamente significativa entre los niveles de PM_{2,5} y las VUA.

En el meta-análisis de Zheng *et al.* se incluyeron 37 artículos, reportando una asociación positiva, con un RR de 1,03 por 10 µg/m³. En los 6 estudios analizados en el subgrupo de población adulta, la asociación fue ligeramente menor (RR 1.027)¹¹⁵.

Tabla 5. Meta-análisis sobre la relación de la concentración de PM_{2,5} con las VUA.

Autor	Año	Nº de estudios	RR/OR (10 µg/m ³)	IC95%
Zheng et al. ¹¹⁵	2015	37	1,023	1,015-1,031
Adultos		6	1,027	1,007-1,047
Fan et al. ¹²³	2016	17	1,015	1,012-1,017
Adultos		4	1,017	1,007-1,028
Orellano et al. ¹²⁴	2017	13	1,028	1,009-1,047

VUA: visitas a urgencias por asma; Nº: número; RR: riesgo relativo; OR: Odds ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%;

Fan *et al.* incluyeron en su estudio un número de publicaciones menor, aunque también encontraron una asociación positiva significativa tanto de forma global como en el subgrupo de población adulta¹²³.

Por último, en el meta-análisis publicado por Orellano *et al.* se incluyeron exclusivamente estudios con un diseño de casos cruzados¹²⁴. Estos autores también encontraron una asociación positiva significativa entre los niveles de PM_{2,5} y las VUA, con una OR de 1,028 por 10 µg/m³ ¹²⁴.

Un enfoque diferente y muy interesante es el planteado por Hopke *et al.* que analizaron 715.000 VUA de una serie temporal de Nueva York (Estados Unidos)¹²⁵. La serie, que abarcaba un seguimiento de 12 años, se dividió en tres periodos atendiendo a medidas regulatorias sobre contaminación ambiental que se desarrollaron en ese periodo de tiempo. Los autores partían de la hipótesis de que estas medidas disminuirían los niveles de contaminación y, por tanto, su impacto en las VUA. El rango medio en la concentración de PM_{2,5} estuvo entre 6,7 y 12,2 µg/m³ y, finalmente, confirmaron que el número de VUA disminuía con el descenso de las concentraciones de PM_{2,5}. Sin embargo, reportaron que para el mismo aumento de PM_{2,5} se producía un mayor incremento de las VUA tras las medidas regulatorias. En concreto, un aumento de 6,8 µg/m³ de PM_{2,5} se asoció con un incremento del 0,4%, del 0,3% y del 2,7% en la tasa de VUA en los periodos “antes”, “durante” y “después” de las medidas regulatorias. Los autores sugieren, de forma preocupante, que la misma concentración de PM podría ser más tóxica después de las regulaciones¹²⁵.

En la Tabla 6 se muestran las publicaciones que han reportado el impacto en la población exclusivamente adulta.

Tabla 6. Publicaciones sobre la relación entre PM_{2,5} y las VUA en adultos*.

Autor	Año	PM _{2,5} (µg/m ³)	RR/OR (10 µg/m ³)	IC95%
Ko <i>et al.</i> ¹²⁶	2007	36,4	1,018	1,008-1,029
Santus <i>et al.</i> ¹²⁷	2012	32,8	1,018	1,002-1,033
Yu <i>et al.</i> ¹²⁰	2020	29,8	1,004	0,997-1,01
Silverman <i>et al.</i> ¹²⁸	2010	13	1,067	1,033-1,092
Halonen <i>et al.</i> ¹²⁹	2008	9,5	1	0,947-1,019
Lavigne <i>et al.</i> ¹³⁰	2012	7,3	1,013	0,926-1,116

VUA: visitas a urgencias por asma; RR: riesgo relativo; OR: Odds ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%

*Ordenadas por nivel decreciente de concentración

Como puede observarse, los resultados no son tan consistentes como en el caso de las poblaciones pediátricas y en tres de las seis publicaciones no se ha encontrado una relación significativa, especialmente si la concentración de PM_{2,5} era baja.

1.3.2.5.1.2 PM₁₀

La relación entre la concentración de partículas PM₁₀ y las VUA ha sido menos estudiada y las conclusiones han sido menos sólidas, presentando resultados contradictorios. Hasta donde conocemos, en los últimos años no se han publicado estudios que analicen esta relación en entornos con bajos niveles de PM₁₀ (menos de 10-20 µg/m³). En la Tabla 7 se muestran las principales características de los escasos estudios encontrados en la literatura.

Tabla 7. Publicaciones recientes sobre la relación del nivel de PM₁₀ con las VUA*.

Autor/Año	País	Diseño	Nº casos	PM ₁₀ µg/m ³	Lag	Medida de efecto	IC95%
Albalawi <i>et al.</i> ¹¹⁷ 2021	Arabia Saudí	MLG	8434	220,1	0	RR 10 µg/m ³	1,002 1,001-1,003
Yu <i>et al.</i> ¹²⁰ 2020	Taiwán	CC	25167	53,1	-2	OR 1 µg/m ³	0,999 0,998-1,001
Kwon <i>et al.</i> ¹³¹ 2016	Corea	CC	660	51,64	-3	OR 10 µg/m ³	1,001 0,998-1,003
Kovacevic <i>et al.</i> ¹²¹ 2020	Serbia	CC	420	34,3	0	OR 42 µg/m ³	1,01 0,53-1,93

VUA: visitas a urgencias por asma; Lag: desfase entre la exposición y la visita a urgencias; IC95%: intervalo de confianza al 95%; MLG: modelo lineal generalizado; CC: casos cruzados; RR: riesgo relativo; OR: Odds ratio

*Ordenadas por nivel decreciente de concentración

Entre las publicaciones que reportan asociaciones positivas se encuentra el trabajo de AlBalawi *et al.*, el cual analiza una serie temporal de 8.000 VUA en Arabia Saudí en un entorno con un nivel medio anual de PM₁₀ de 220,16 µg/m³, encontrando una relación significativa entre el aumento del nivel de PM₁₀ y el aumento de las VUA (RR 1,023 por 140 µg/m³ de PM₁₀)¹¹⁷.

Por el contrario, Yu *et al.* analizó una serie de 25.117 VUA en Taiwán, con unos niveles de PM₁₀ de 53 µg/m³, no encontrando una asociación positiva significativa entre el número de VUA y PM₁₀ (asociación negativa: RR <1)¹²⁰; mientras que Kwon *et al.* analizando 660 VUA en Corea, con un valor medio de PM₁₀ de 48,7 µg/m³, tampoco encontraron una relación significativa¹³¹.

Kovacevic *et al.* analizó una serie de 424 VUA en Serbia, con un nivel medio de PM₁₀ de 34,2 µg/m³, reportando una relación significativa entre el aumento de este contaminante y las VUA solamente en el subgrupo de pacientes con rinitis alérgica, pero no en la población total¹²¹.

Con respecto a los meta-análisis, Zheng *et al.* incluyeron 51 publicaciones que analizaban esta relación, encontrando una asociación positiva significativa con un RR de 1,010 por 10 µg/m³, mientras que observaron un tamaño de efecto ligeramente menor para el subgrupo de población adulta en los 7 estudios analizados (RR 1,009)¹¹⁵. Sin embargo, Orellano *et al.* no encontraron una asociación significativa como resultado del análisis conjunto de las 10 publicaciones con diseños de casos cruzados estudiadas, aunque el tamaño del efecto en términos de la OR fue mayor¹²⁴. En la Tabla 8 se resumen las principales características de estos meta-análisis centrados en el nivel de PM₁₀.

Tabla 8. Meta-análisis sobre la relación de la concentración de PM₁₀ con las VUA.

Autor	Año	Nº de estudios	RR/OR (10 µg/m ³)	IC95%
Zheng <i>et al.</i> ¹¹⁵	2015	51	1,01	1,008-1,013
Adultos		7	1,009	1,003-1,014
Orellano <i>et al.</i> ¹²⁴	2017	10	1,024	0,995-1,053

VUA: visitas a urgencias por asma; RR: riesgo relativo; OR: Odds ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%.

Con respecto al efecto de la contaminación por PM₁₀ en la población adulta, los resultados no son consistentes. Como se puede apreciar en la Tabla 9, en cuatro de los siete trabajos presentados no se objetivó una asociación significativa, independientemente del nivel de contaminación.

1.3.2.5.1.3 Dióxido de nitrógeno

La relación del NO₂ con las VUA ha sido ampliamente estudiada en los últimos años y los resultados han sido mayoritariamente a favor de una asociación positiva entre su aumento y el incremento en el número de VUA. Aunque también se han publicado resultados en contra de esta asociación, han sido en su mayoría en estudios con niveles de contaminación por debajo de los umbrales de exposición recomendados por la OMS (40 µg/m³ de media anual). En la Tabla 10 se muestran los principales estudios analizados.

Tabla 9. Publicaciones sobre la relación entre PM₁₀ y las VUA en adultos.

Autor	año	PM ₁₀ (µg/m ³)	RR/OR (10 µg/m ³)	IC95%
Morgan <i>et al.</i> ¹³²	2010	62	1,018	1,006-1,052
Yu <i>et al.</i> ¹²⁰	2020	53,1	0,999	0,995–1,00
Ko <i>et al.</i> ¹²⁶	2007	52,5	1,014	1,006-1,022
Son <i>et al.</i> ¹³³	2013	52,4	1,003	0,996-1,01
Atkinson <i>et al.</i> ¹³⁴	2001	29,3	1,011	1,003-1,018
Laurent <i>et al.</i> ¹³⁵	2008	22,6	1,02	0,964-1
Morgan <i>et al.</i> ¹³⁶	1998	19,2	1,005	0,992-1

VUA: visitas a urgencias por asma; RR: riesgo relativo; OR: Odds ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%

Tabla 10. Publicaciones recientes sobre la relación del nivel de NO₂ con las VUA*.

Autor/Año	País	Diseño	Muestra	NO ₂ µg/m ³	Lag	Tamaño del efecto	IC95%
Martínez ¹³⁷ 2019	España	MLG	1961	39,8	-3	RR 1 µg/m ³	1,01 1,01-1,0101
Albalawi ¹¹⁷ 2021	Arabia Saudí	MLG	8434	29,1	-3	RR 10 µg/m ³	1,024 1,005-1,042
Yu ¹²⁰ 2020	Taiwán	CC	25167	27,1	-2	OR 1 ppb	0,999 0,992-1,007
Cisneros ¹³⁸ 2021	USA	CC	19735	27,1	-1	OR 5 ppb	1,09 1,069-1,107
Kwon ¹³¹ 2016	Corea	CC	660	26,76	0	OR 10 ppb	0,994 0,975-1,016
Kovacevic ¹²¹ 2020	Serbia	CC	420	6,93	-1	OR 8,5 ppb	1,300 0,68-2,47

VUA: visitas a urgencias por asma; Lag: desfase entre la exposición y la visita a urgencias; IC95%: intervalo de confianza al 95%; MLG: modelo lineal generalizado; CC: casos cruzados; RR: riesgo relativo; OR: Odds ratio

*Ordenadas por nivel decreciente de concentración

Entre los trabajos que reportan una relación positiva significativa se encuentra el realizado por Martínez Rivera *et al.* en Badalona (España), que analiza una serie temporal que incluye 2.431 VUA y un nivel medio de NO₂ de 39 µg/m³, obteniendo un RR de 1,010 por 1 µg/m³ y una fracción atribuible del 13,48%¹³⁷. De forma similar, en el estudio publicado por Cisneros *et al.*, que analiza la relación de 19.735 VUA con los niveles de NO₂ ambiental en California (Estados Unidos) durante los meses fríos (de noviembre a febrero), se encontró que un incremento de 5 ppb de NO₂ se asociaba a un aumento del 56% en el número de VUA (OR 1.560)¹³⁸. En el estudio de AlBalawi *et al.* desarrollado en Arabia Saudí, con 8.434 VUA y un nivel medio de NO₂ de 15,48 ppb, se observó una relación positiva significativa, con un RR de 1,036 por 7,6 ppb de aumento del NO₂¹¹⁷.

Por otro lado, entre las publicaciones en las que no se encontró asociación entre el incremento del nivel de NO₂ ambiental y las VUA cabe destacar las siguientes, algunas previamente citadas: Yu *et al.* en Taiwán, con 25.117 VUA y una media de NO₂ de 14,4 ppb¹²⁰; Kwon *et al.* en Chuncheon (Corea), con una muestra pequeña de 660 VUA y un

valor medio de NO₂ de 13,48 ppb¹³¹; y Kovacevic *et al.* en Serbia, con una muestra también pequeña de 424 VUA y un nivel medio de NO₂ de 6,93 µg/m³ ¹²¹.

La Tabla 11 recoge los tres meta-análisis que investigan la relación NO₂ vs. VUA publicados en los últimos años. En el reciente análisis de Zheng *et al.* se amplía el previamente citado del mismo autor en 2015¹¹⁵. En el meta-análisis final, estos autores incluyeron 21 artículos que estudian la relación de los niveles medios de NO₂ en 24 horas con las VUA. Considerando los datos agrupados, el RR por un aumento de 10 µg/m³ fue de 1,014, encontrando una asociación significativa en 9 de los trabajos y no significativa en el resto. En ningún caso se encontró una relación negativa. Sin embargo, la asociación entre el nivel de NO₂ de una hora y las VUA no fue significativa. Tampoco se encontró una asociación estadísticamente significativa en el subgrupo de población adulta para la concentración de NO₂ de 24 horas¹³⁹.

En el meta-análisis previo de 2015, los resultados fueron similares, con un RR de 1,018 por 10 µg/m³ para toda la muestra. En el subgrupo de población adulta se analizaron 14 publicaciones y el riesgo fue menor que para la muestra total (RR 1,008)¹¹⁵.

Tabla 11. Meta-análisis sobre la relación de la concentración de NO₂ con las VUA.

Autor	Año	Nº de estudios	RR/OR (10 µg/m ³)	IC95%
Zheng <i>et al.</i> ¹¹⁵	2015	66	1,018	1,014-1,022
Adultos		14	1,008	1,003-1,014
Orellano <i>et al.</i> ¹²⁴	2017	13	1,024	1,005-1,043
Zheng <i>et al.</i> ¹³⁹	2021	21	1,014	1,008-1,012
Adultos		10	1,009	0,992-1,026

VUA: visitas a urgencias por asma; RR: riesgo relativo; OR: Odds ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%;

En el meta-análisis de Orellano *et al.*, que incluía exclusivamente series temporales analizadas con el diseño de casa cruzados, la relación también fue positiva para este contaminante, con una OR por 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de 1,024¹²⁴. Este efecto fue mayor en menores de 18 años, no pudiendo ser estudiado en población adulta por el escaso número de publicaciones que aportaron datos para este subgrupo¹²⁴.

En la Tabla 12 se resumen las publicaciones que han evaluado el impacto de la concentración de NO_2 en las VUA en población adulta. En la mayoría de los casos, la asociación no ha sido significativa (nueve publicaciones de catorce), siendo este hecho más evidente para bajas concentraciones de contaminación. Del mismo modo, tampoco se encontró asociación significativa en alguna de las series con concentraciones elevadas de NO_2 , como por ejemplo la de Cassino *et al.*, con un nivel medio de 92,4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ¹⁴⁰.

Tabla 12. Publicaciones sobre la relación entre NO_2 y las VUA en adultos*.

Autor	Año	NO_2 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	RR/OR (10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	IC95%
Cassino <i>et al.</i> ¹⁴⁰	1999	92,4	1,019	0,981-1,062
Hajat <i>et al.</i> ¹⁴¹	1999	69	1,006	0,999-1,014
Medina <i>et al.</i> ¹⁴²	1997	56	1,031	1,015-1,048
Ko <i>et al.</i> ¹²⁶	2007	53,2	1,018	1,007-1,029
Sunyer <i>et al.</i> ¹⁴³	1997	49,8	1,006	1,001-1,011
Son <i>et al.</i> ¹³³	2013	48	0,971	0,918-1,029
Jazbec <i>et al.</i> ¹⁴⁴	1999	45,1	1,098	1,002-1,203
Laurent <i>et al.</i> ¹³⁵	2008	36	1,015	0,964-1,07
Anderson <i>et al.</i> ¹⁴⁵	1998	33,2	1,005	0,999-1,011
Morgan <i>et al.</i> ¹³⁶	1998	30,8	1,007	0,991-1,022
Petroeschovsky <i>al.</i> ¹⁴⁶	2001	28,5	0,999	0,998-1,001
Halonen <i>et al.</i> ¹²⁹	2008	28,2	1,02	0,989-1,051
Cisneros <i>et al.</i> ¹³⁸	2021	27,1	1,026	0,975-1,123
Lavigne <i>et al.</i> ¹³⁰	2010	17,4	0,952	0,822-1,11

VUA: visitas a urgencias por asma; RR: riesgo relativo; OR: Odds ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%

*Ordenadas por nivel decreciente de concentración

1.3.2.5.1.4 Ozono troposférico

Al igual que con el NO₂, la relación de los niveles de O₃ con las VUA ha sido ampliamente estudiada y, aunque la mayoría de los hallazgos apuntan a una asociación positiva, se han reportado resultados contradictorios.

En este sentido, en los últimos años se han publicado cuatro meta-análisis que han investigado esta asociación. La Tabla 13 recoge sus principales resultados. Por un lado, el estudio publicado por Zheng *et al.*, que incluyó 27 artículos que analizaban la relación de los niveles de O₃ de 8 o 24 horas con las VUA. De forma global, los autores reportaron un RR significativo de 1,008 por 10 µg/m³, encontrando una asociación significativa en 11 de los trabajos y no significativa en el resto. Para los valores de O₃ de una hora, los autores no encontraron una asociación significativa. En el subgrupo de población adulta el tamaño del efecto fue menor y no significativo¹³⁹.

En el sentido opuesto, Li *et al.* publicaron un meta-análisis que incluía 47 artículos que analizaban la asociación con las VUA del nivel de O₃ troposférico máximo por hora, máximo de 8 horas y medio de 24 horas, encontrando asociaciones significativas similares para el de una hora (RR, 1,012) y 8 horas (RR, 1,011)¹⁴⁷. Por el contrario, no se obtuvo un tamaño de efecto significativo para el nivel promedio de 24 horas. Sin embargo, en el análisis de subgrupos, la población adulta presentó un riesgo mayor y significativo para dicho valor medio de 24 horas¹⁴⁷.

Los resultados descritos para los niveles medios de 24 horas por Zheng *et al.*¹³⁹ fueron similares a los publicados por el mismo autor en 2015 (RR 1.009)¹¹⁵. En el análisis de subgrupos de este primer meta-análisis, el O₃ ha sido el único de los contaminantes estudiados en el que el riesgo ha sido mayor para la población adulta (RR 1.013)¹¹⁵.

Tabla 13. Metaanálisis sobre la relación de la concentración de O₃ con las VUA.

Autor	Año	Nº de estudios*	RR/OR (10 µg/m ³)	IC95%
Zheng et al. ¹¹⁵	2015	71	1,009	1,006-1,011
Adultos		23	1,004	0,963-1,045
Orellano et al. ¹²⁴	2017	11	1,032	1,005-1,060
Li et al. ¹⁴⁷	2019	8	1,005	0,996-1,014
Adultos		5	1,014	1,007-1,021
Zheng et al. ¹³⁹	2021	27	1,008	1,005-1,011
Adultos		16	1,005	1,001-1,010

* Se muestran los resultados de la media de O₃ de 24 horas o de 8 si no se dispone de 24 horas. VUA: visitas a urgencias por asma; Nº: número; RR: riesgo relativo; OR: Odds ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%;

También Orellano *et al.* reportaron una asociación positiva significativa para el nivel de O₃ y el número de VUA en su meta-análisis de casos cruzados (OR 1.032)¹²⁴.

En el resto de trabajos revisados (Tabla 14), todos los autores observaron una asociación positiva. Gharibi *et al.* analizaron 1.101 VUA en California (Estados Unidos), encontrando un aumento del 6,6% en el número de VUA para un incremento de 18 ppb de O₃¹⁴⁹. De forma similar, Zu *et al.* analizó una amplia serie de más de 150.000 VUA también en Estados Unidos, encontrando un RR de 1,018 para la concentración media de O₃ más elevada de todos los trabajos revisados (63,04 µg/m³)¹⁴⁸.

Tabla 14. Publicaciones recientes sobre la relación del nivel de O₃ con las VUA*.

Autor/Año	País	Diseño	Muestra	O ₃ µg/m ³	Lag	Tamaño del efecto	IC95%
Zu <i>et al.</i> ¹⁴⁸ 2017	USA	MLG	155.243	63,04	-1	RR 10 ppb	1,018 1,012-1,025
Yu <i>et al.</i> ¹²⁰ 2020	Taiwán	CC	25.167	56,9	-2	RR 1 ppb	1.002 0,999-1.004
Gharibi <i>et al.</i> ¹⁴⁹ 2019	USA	CC	1.101	50,7	-3	OR 18 ppb	1,066 1,032-1,082
Kwon <i>et al.</i> ¹³¹ 2016	Corea	CC	660	46,57	-2	OR 10 ppb	1,027 0,966-1,168
Dai <i>et al.</i> ¹⁵⁰ 2018	China	MLG	62.367	36,7	0-6	RR 31 µg/m ³	1,01 0,993-1,015

VUA: visitas a urgencias por asma; Lag: desfase entre la exposición y la visita a urgencias; IC95%: intervalo de confianza al 95%; MLG: modelo lineal generalizado; CC: casos cruzados; RR: riesgo relativo; OR: Odds ratio

*Ordenadas por nivel decreciente de concentración

Por otro lado, ni Kwon *et al.* en Corea¹³¹, ni Yu *et al.* en Taiwán¹²⁰, encontraron una relación significativa para unos valores medios de O₃ de 46,5 µg/m³ y 56,9 µg/m³, respectivamente. Entre las publicaciones que no han encontrado una relación significativa entre la concentración O₃ y las VUA destaca, por su tamaño muestral, el de Dai *et al.*, con más de 60.000 VUA, pero con un nivel más bajo de contaminación por O₃ (36,7 µg/m³)¹⁵⁰.

En la Tabla 15 se muestran los artículos que han analizado la relación entre la concentración de O₃ y las VUA en población adulta.

Tabla 15. Publicaciones sobre la relación entre O₃ y las VUA en adultos*.

Autor	Año	O ₃ (µg/m ³)	RR/OR (10 µg/m ³)	IC95%
Neidell <i>et al.</i> ¹⁵¹	2010	175,7	1,01	1,005-1,015
Sacks <i>et al.</i> ¹⁵²	2014	93,4	1	0,994-1,006
Silverman <i>et al.</i> ¹²⁸	2010	87,9	1,017	1,008-1,026
Mar <i>et al.</i> ¹⁵³	2009	84	1,028	1,005-1,056
Paulu <i>et al.</i> ¹⁵⁴	2008	83,6	1,037	1-1,079
Son <i>et al.</i> ¹³³	2013	71,7	1,006	0,995-1,017
Zu <i>et al.</i> ¹⁴⁸	2017	63,04	1,012	1,003-1,021
Yamazaki <i>et al.</i> ¹⁵⁵	2009	60,2	1	0,9-1,12
Laurent <i>et al.</i> ¹³⁵	2008	57,7	0,997	0,947-1,047
Yu <i>et al.</i> ¹²⁰	2020	56,9	1	0,996-1,006
Morgan <i>et al.</i> ¹³⁶	1998	53,6	1,003	0,997-1,01
Gharibi <i>et al.</i> ¹⁴⁹	2018	50,7	1,102	1,053-1,154
Ko <i>et al.</i> ¹²⁶	2007	43,4	1,041	1,032-1,05
Lavigne <i>et al.</i> ¹³⁰	2010	41,5	1,046	0,988-1,115
Wilson <i>et al.</i> ¹⁵⁶	2005	41	1	0,98-1,02
Petroeschevsky <i>al.</i> ¹⁴⁶	2001	40,7	1,004	1,002-1,006
Cassino <i>et al.</i> ¹⁴⁰	1999	37,5	1,087	1,033-1,146
Hajat <i>et al.</i> ¹⁴¹	1999	37	1,009	1-1,018
Dai <i>et al.</i> ¹⁵⁰	2018	36,7	1,01	1,006-1,015
Medina <i>et al.</i> ¹⁴²	1997	34	1,021	0,999-1,048
Anderson <i>et al.</i> ¹⁴⁵	1998	33,2	1,018	1,008-1,028

VUA: visitas a urgencias por asma; RR: riesgo relativo; OR: Odds ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%.

* Ordenadas por nivel decreciente de contaminación

Como se puede observar, los resultados no son concluyentes, con nueve publicaciones de veintiuna en las que no se reporta una relación significativa. Tampoco parece que exista relación entre la magnitud del efecto y la significación de este con la concentración media de O₃, aunque en el caso de este contaminante puede ser la de 8 horas o la de 24 horas.

1.3.2.5.2 Factores modificadores

1.3.2.5.2.1 Edad

Se dispone de una amplia evidencia que sugiere que los niños pueden ser más susceptibles a los efectos nocivos de la contaminación que la población adulta. De hecho, en estudios epidemiológicos, es frecuente que el riesgo de presentar exacerbaciones por asma sea mayor en la población pediátrica dentro de la misma serie temporal y, por tanto, para el mismo nivel de contaminación¹¹⁵.

Sin embargo, la influencia de la edad como factor modificador de la relación entre la contaminación y las VUA ha sido poco estudiada dentro de la población adulta. Aunque algunos de los resultados reportados en la literatura son contradictorios^{118,119,139,149}, se sugiere un mayor riesgo para las personas de más edad.

En este sentido, en el meta-análisis de Zheng *et al.* de 2015, el riesgo de exacerbación fue mayor para los mayores de 65 años para todos los contaminantes¹¹⁵. Además, en el análisis de subgrupos de una amplia serie temporal de California (Estados Unidos), los autores reportaron que la relación entre el NO₂ y las VUA solo fue significativa para la población mayor de 40 años¹³⁸.

Con resultados en esta misma línea, en otro meta-análisis publicado recientemente, la única diferencia entre los subgrupos de edad se observó para el NO₂, encontrando una fuerza de asociación consistentemente mayor en los ancianos en comparación con el resto de los adultos¹³⁹.

Sin embargo, Gharibi *et al.* publicaron que la asociación entre los niveles de Ozono y las VUA era mayor en adultos de entre 18 y 40 años que con respecto a los más mayores¹⁴⁹.

Hwang *et al.*, que analizaron el efecto de PM_{2,5} y sus componentes en las VUA en Taiwán, no encontraron diferencias en la relación para los subgrupos de la edad adulta¹¹⁹.

1.3.2.5.2.2 Género

Son bien conocidas las diferencias por género o sexo en diferentes aspectos del asma bronquial, como son su incidencia, prevalencia y gravedad¹⁵⁷.

Por otro lado, es creciente la evidencia sobre diferencias de género en la asociación de la polución ambiental con distintas facetas de la salud respiratoria, incluidas las exacerbaciones de asma bronquial¹⁵⁸.

Entre las causas implicadas en estas diferencias se han descrito distintos mecanismos. Unos estarían relacionados con el género, entendido como un constructo social, que se explicarían a través de factores que modifican la exposición a los contaminantes en base a diferencias en el estilo de vida. También se han descrito diferencias asociadas al sexo biológico, en relación con la susceptibilidad por diferencias anatómicas, fisiológicas u hormonales, entre otras¹⁵⁸.

Sin embargo, el papel del género como factor modificador de la relación entre la contaminación y las exacerbaciones por asma ha sido poco estudiada y en la mayoría de las publicaciones revisadas no se han objetivado diferencias por sexo en los efectos de los contaminantes. Estos hallazgos sugieren que existen pocas diferencias por género en la susceptibilidad a la contaminación en los pacientes con asma en la población adulta.

En el análisis por subgrupos del meta-análisis de Zheng *et al.* no se encontraron diferencias por sexo, aunque solo pudo ser realizado para el O₃ debido a la falta de estudios para el NO₂ y el SO₂¹³⁹. Este resultado difiere del publicado previamente por los mismos autores en 2015, donde reportaron un mayor efecto para los hombres sin encontrar asociaciones significativas en el caso de las mujeres, excepto para el O₃¹¹⁵.

Yu *et al.* analizaron la influencia del sexo en la relación de los contaminantes ambientales (material particulado, NO₂, SO₂ y O₃) con las VUA. Con una proporción de sexos entre hombres y mujeres relativamente balanceada (57% vs. 43%, respectivamente), no encontraron diferencias para ninguno de los contaminantes en la población adulta, aunque sí en población pediátrica solo para el ozono¹²⁰.

En trabajos que han analizado esta relación para un solo contaminante, Hwang *et al.* no encontraron diferencias por género para el PM_{2,5}¹¹⁹, mientras que Cisneros *et al.* lo hizo para el NO₂¹³⁸ y Gharibi *et al.* para el ozono¹⁴⁹.

1.3.2.5.2.3 Clima

Disponemos de una amplia evidencia que demuestra la influencia de la climatología en la contaminación y en las VUA, especialmente de la temperatura, aunque también se han evidenciado efectos del viento, la presencia de niebla o la humedad relativa. De la revisión de estas publicaciones y de los comentarios de sus autores, es posible extraer que

el efecto de la climatología puede ser mayor que el de la contaminación y asumir un papel más confusor que modificador en la relación.

En este sentido, Yu *et al.* encontraron una asociación negativa significativa de las VUA con la temperatura (OR 0.986 por 1 °C), pero no con la humedad relativa ni la precipitación diaria. Los autores concluyeron que si no se consideraba la temperatura, la humedad y la precipitación, los contaminantes mostraban mayor impacto en las VUA y que, por tanto, deberían tenerse en cuenta en los trabajos que estudiaran esta asociación¹²⁰.

Kwon *et al.* analizaron el efecto de las variables meteorológicas y la contaminación ambiental sobre las VUA en Corea. Estos autores concluyeron que la velocidad del viento y la humedad baja se asociaron a un mayor riesgo de VUA, y que la presencia de niebla se asociaba a un menor riesgo. Los autores concluyen que las variables meteorológicas ejercieron un mayor efecto sobre las exacerbaciones del asma que los contaminantes del aire¹³¹.

En España, Martínez Rivera *et al.* también han estudiado la asociación entre las variables meteorológicas y las VAU, encontrando una relación significativa negativa entre la temperatura media y las VUA (RR 0,9638 por 1°C), aunque no para la presión barométrica ni la humedad relativa¹³⁷. Por otro lado, Kordit *et al.* encontraron una asociación significativa positiva entre la humedad y las VUA en la ciudad de Nueva York (Estados Unidos), así como negativa para la temperatura¹⁵⁹.

1.3.2.5.2.4 Estacionalidad

Las VUA y los niveles de los contaminantes presentan un claro patrón estacional, con niveles más altos en los meses fríos y más bajos en los cálidos, excepto para el O₃, que

tiene un comportamiento inverso. Detrás de este patrón estacional hay múltiples factores, como el clima, el uso de la calefacción, la movilidad de la población en los periodos vacacionales, y otros menos conocidos. El ajuste de la estacionalidad es un aspecto clave en el análisis de la relación de la contaminación con las VUA por su potencial efecto confusor o modificador. De la revisión bibliográfica realizada, se extrae que la asociación de la contaminación con las VUA es mayor en los meses cálidos.

En este sentido, Castner *et al.* analizaron una serie temporal que incluía más de 76.000 VUA en Nueva York (Estados Unidos)¹⁶⁰. Estos autores investigaron la relación de las VUA con los distintos contaminantes teniendo en cuenta el mes, encontrando importantes diferencias de dicha relación dependiendo del mes y del contaminante. Se observaron valores máximos para el NO₂ en junio, mientras que en otros meses como diciembre la relación no fue significativa para ningún contaminante. En sus conclusiones, Castner *et al.* afirman que la asociación de la contaminación atmosférica con las VUA se puede enmascarar por otros factores con patrones mensuales o estacionales¹⁶⁰.

Hwang *et al.* encontraron una asociación entre los niveles de PM_{2,5} y las VUA solo en la estación cálida, no existiendo diferencias en la estación fría¹¹⁹.

En el meta-análisis de Zheng *et al.* de 2015, se reportaron asociaciones más fuertes durante la estación cálida, excepto para el O₃, que lo fue en la estación fría¹¹⁵.

Por el contrario, en el análisis de subgrupos del meta-análisis publicado por Li *et al.* en el que analizan la relación del ozono con las VUA, los autores encontraron que, durante la estación cálida, el O₃ se asociaba significativamente con las VUA para el máximo horario y de 8 horas¹⁴⁷. Sin embargo, durante la estación fría no encontraron asociaciones significativas para ninguno de los niveles de O₃ estudiados¹⁴⁷.

2. HIPÓTESIS

La evidencia actual del efecto nocivo de la contaminación ambiental en la salud humana es incuestionable. Por ello, la OMS ha publicado unas recomendaciones donde establece unos límites máximos en las concentraciones ambientales de los principales contaminantes. Estos límites han sido utilizados como referencia por instituciones y gobiernos para elaborar una normativa reguladora de las emisiones en distintos ámbitos.

Entre los efectos nocivos para la salud producidos por la contaminación destacan, entre otros, los causados sobre el asma bronquial, en concreto sobre el aumento de sus exacerbaciones.

Sin embargo, a pesar del gran número de publicaciones que han estudiado esta asociación, los efectos de la contaminación sobre las exacerbaciones de asma bronquial en entornos con niveles bajos de contaminación no han sido definitivamente establecidos.

La hipótesis principal de la presente Tesis Doctoral es que el incremento de la concentración ambiental de $PM_{2,5}$, PM_{10} , NO_2 y O_3 se asocia con un aumento del número diario de visitas a urgencias por asma en un entorno con niveles bajos de contaminación ambiental en la población adulta.

Como hipótesis secundaria, se ha planteado que existen factores estacionales y ambientales, como la climatología, que pueden presentar un papel modificador o confusor sobre esta relación.

Por último, también se ha planteado la hipótesis de que la susceptibilidad a los efectos de la contaminación en los pacientes con asma puede estar condicionada por factores individuales, como la edad y el sexo.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

El objetivo principal de la Tesis Doctoral es analizar la relación entre la concentración media diaria de los contaminantes $PM_{2,5}$, PM_{10} , NO_2 y O_3 con el número diario de visitas a urgencias por asma en un entorno con baja contaminación.

3.2 Objetivos secundarios

Para alcanzar este objetivo principal, se proponen los siguientes objetivos específicos:

- i. Conocer el número diario de visitas a urgencias por asma y describir su comportamiento estacional y su tendencia anual.
- ii. Describir la edad y el sexo de los pacientes que acuden a urgencias por exacerbación de asma bronquial.

- iii. Describir la concentración media diaria de los distintos contaminantes ($PM_{2,5}$, PM_{10} , NO_2 y O_3), su comportamiento estacional y su tendencia anual.
- iv. Determinar el valor diario de las siguientes variables climatológicas, que podrían influir en la relación VUA vs. contaminantes: temperatura media, presión barométrica media, precipitación acumulada y horas de sol. Describir su comportamiento estacional y su tendencia anual.
- v. Analizar el efecto de la estacionalidad en el número diario de visitas a urgencias por asma y evaluar su influencia en la relación entre la concentración ambiental de los contaminantes y las visitas a urgencias por asma.
- vi. Analizar la influencia de las variables climatológicas (temperatura, presión, precipitación y horas de sol) en las visitas a urgencias por asma y su correlación con las concentraciones medias diarias de los contaminantes. Evaluar el impacto de estas variables climatológicas en la relación entre la concentración de los contaminantes bajo estudio y el número de visitas a urgencias por asma.
- vii. Evaluar las diferencias en términos de la edad y el sexo en la relación entre la concentración media diaria de los contaminantes ambientales analizados y el número de visitas a urgencias por asma.

4. PACIENTES Y MÉTODOS

4.1 Diseño del estudio

Se ha realizado un estudio ecológico retrospectivo de series temporales sobre las visitas por agudización de asma bronquial de pacientes mayores de 14 años que acudieron de forma consecutiva al Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2018.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación con Medicamentos del Área de Salud Oeste de Valladolid (CEIm PI208-19) y se desarrolló de acuerdo con los principios expresados en la declaración de Helsinki.

4.2 Pacientes

El Hospital Universitario Río Hortega cubre el área de salud “Valladolid Oeste”, que cuenta aproximadamente con una población de 250.000 habitantes.

Se consideró diagnóstico de asma si el informe de urgencias incluía los siguientes códigos de la clasificación internacional de enfermedades (CIE-10)¹⁶¹, detallados en la Tabla 16: J45.909 y J45.901.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes procedentes de áreas rurales, puesto que los datos de contaminación y climatológicos analizados procedían exclusivamente de estaciones de medición distribuidas por el núcleo urbano de la ciudad de Valladolid.

4.3 Geografía, clima y población del área de estudio

La ciudad de Valladolid es una localidad española perteneciente a la Comunidad Autónoma de Castilla y León. Geográficamente, se encuentra localizada en el noroeste de la Península Ibérica, en el centro de una extensa meseta por lo que su relieve es fundamentalmente llano y con poca vegetación¹⁶².

La ciudad tiene una superficie municipal de 197,9 km² y su centro se encuentra en la latitud 41°39' norte y longitud 4°43' oeste. Su altitud es de 690 metros sobre el nivel del mar y presenta un clima predominantemente mediterráneo continentalizado¹⁶².

La población del municipio de Valladolid ha disminuido durante el periodo de estudio, pasando de 315.522 habitantes en el año 2010 a 298.866 en el año 2018¹⁶³. En la Figura 1 se representa la población total en cada año incluido en el análisis.

Tabla 16. Códigos CIE-10 relacionados con asma utilizados por el servicio de urgencias.

Código	Definición
J45.901	Asma no especificada, con exacerbación (aguda)
J45.909	Asma no especificada, sin complicaciones

CIE-10: clasificación internacional de enfermedades 10ª edición.

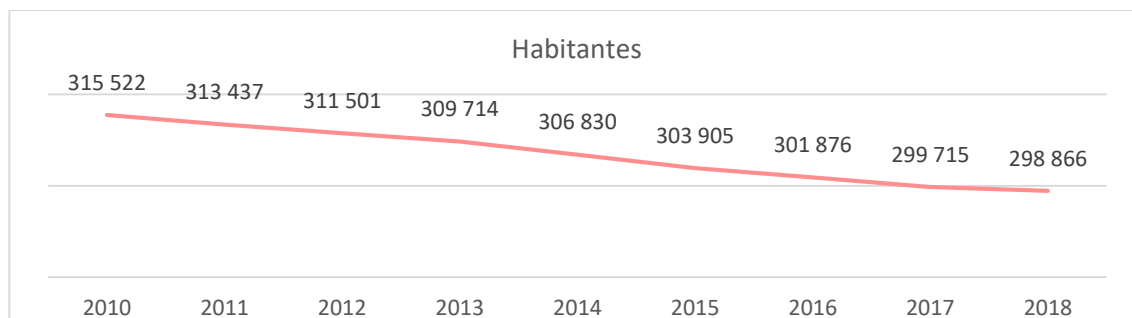


Figura 1. Población de la ciudad de Valladolid entre los años 2010 y 2018.

4.4 Información de los contaminantes

Las concentraciones diarias de los diferentes contaminantes ambientales analizados se han obtenido de la Red de Control de la Contaminación Atmosférica del Ayuntamiento de Valladolid (RCCAVAL), disponibles a través de su página web¹⁶⁴.

La Red RCCAVA cuenta en la capital con 5 estaciones: Arco de Ladrillo II, La Rubia II, Vega Sicilia, Valladolid Sur y Puente del Poniente-M.^a Luisa Sánchez. Todas las estaciones son de tipo tráfico, y de áreas consideradas urbanas. En la Tabla 17 y en la Figura 2 se detalla la localización geográfica de estas estaciones de medida.

Tabla 17. Estaciones de la RCCAVA.

Estación	Dirección	Lat.°	Long.°	Alt.(m)	Tipo	Área	Zona
Arco Ladrillo II	Arco Ladrillo, 3	41,645	-4,730	700	Tráf.	Urb.	Res.
Rubia II	Daniel del Olmo s/n	41,630	-4,740	683	Tráf.	Urb.	Res/Com
Vega Sicilia	Paseo de Zorrilla, 191	41,620	-4,746	690	Tráf.	Urb.	Res/Com
Puente de Poniente	Juana de Castilla, 6	41,656	-4,733	691	Tráf.	Urb.	Res.
Valladolid Sur	Olimpiadas, 40	41,614	-4,772	675	Tráf.	Urb.	Res.

RCCAVAL: Red de Control de Contaminación Atmosférica del Ayuntamiento de Valladolid; Lat.: latitud; Long.: longitud; Alt.: altitud; Tráf.: tráfico; Urb: Urbano; Res: residencial; Com: comercial.



Fuente: Ayuntamiento de Valladolid

Figura 2. Mapa con la localización de las estaciones RCCAVA.

Las estaciones disponen de analizadores automáticos que realizan medidas de los contaminantes de forma continua. Los equipos están conectados a un sistema de adquisición de datos, el cual registra y almacena los valores de cada contaminante en una base de datos. El sistema calcula automáticamente el promedio de las medidas continuas previas con una frecuencia de 15 minutos, almacenándolo y transmitiéndolo al centro de procesado de datos del Ayuntamiento para su validación. En cada estación se dispone de una serie de sensores que permiten monitorizar los contaminantes atmosféricos, si bien no todas las estaciones registran los mismos contaminantes. En la Tabla 18 se especifica qué contaminantes monitoriza cada una de las estaciones de la red RCCAVA.

Tabla 18. Contaminantes atmosféricos registrados en cada estación.

Estación	SO ₂	PM ₁₀	PM _{2,5}	NO	NO ₂	CO	O ₃	BTX
Arco Ladrillo II		X	X	X	X	X		X
Rubia II	X	X	X	X	X			
Vega Sicilia		X	X	X	X		X	
Puente del Poniente-ML Sánchez.		X	X	X	X		X	
Valladolid Sur				X	X		X	

BTX: Mezcla benceno, tolueno y xileno

En esta Tesis Doctoral, el valor diario de cada contaminante corresponde al promedio de todas las estaciones con capacidad para medir cada contaminante particular.

La comunicación entre las distintas estaciones y el centro de procesamiento de datos se verifica a través de una red propietaria de fibra óptica. Esta red garantiza la máxima disponibilidad de datos e inmunidad frente a posibles ataques externos, un conocimiento en tiempo real de la evolución de un episodio y una protección frente a fallos muy superior a la proporcionada por una red pública de telecomunicaciones.

Cada instrumento de los instalados en cada una de las estaciones verifica el análisis de la muestra de aire ambiente siguiendo una técnica estandarizada establecida por las diferentes normas reguladoras. En la Tabla 19 se detalla la normativa aplicada para la medición de cada uno de los contaminantes.

4.5 Información de las variables climatológicas

Como potenciales variables confusoras meteorológicas se consideraron la temperatura media diaria, la presión barométrica media diaria, la precipitación acumulada diaria y las horas de sol.

Tabla 19. Técnica oficial aplicada en la medida de cada contaminante.

Instrumento	Técnica analítica y método UNE EN
SO ₂	Fluorescencia pulsante en el Ultravioleta UNE EN 14212:2013
PM ₁₀ /PM _{2,5}	Atenuación de la absorción β
PM ₁₀ /PM _{2,5}	Método gravimétrico normalizado para la determinación de la concentración másica PM ₁₀ /PM _{2,5} en suspensión. UNE EN 12341:2015
NO/NO ₂	Quimioluminiscencia UNE EN 14211:2013
CO	Espectrometría infrarroja no dispersiva UNE EN 14626:2013
O ₃	Fotometría UV UNE EN 14625:2013
BTX	Cromatografía de gases - PID UNE EN 14662-3:2016

BTX: Mezcla benceno, tolueno y xileno

Los valores de dichas variables han sido proporcionados por la Delegación Territorial de la Agencia Española de Meteorología en Castilla y León.

4.6 Análisis estadístico

Los datos recopilados fueron integrados de forma anónima en una base de datos y analizados mediante el software SPSS Statistics 24.0 (IBM, Armonk, NY, Estados Unidos).

4.6.1 Análisis descriptivo y correlaciones

Se realizó un análisis descriptivo de cada variable en términos de la media, mediana, desviación estándar, rango intercuartil, mínimo y máximo para las variables cuantitativas, y mediante frecuencias para las variables categóricas. Las diferencias en el número diario de VUA entre sexos (hombres vs. mujeres) y grupos de edad (menores de 50 vs. mayores de 50 años) se analizaron mediante la prueba Chi², considerando como umbral de significación estadística $p < 0.05$.

Se realizó una prueba de bondad de ajuste a la normalidad de las variables cuantitativas mediante la prueba no paramétrica de Kolmogorov-Smirnov.

Se analizó la relación entre las variables independientes cuantitativas mediante el coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman.

4.6.2 Descomposición estacional

Las variables principales del estudio fueron consideradas como series temporales, entendidas como un conjunto de observaciones ordenadas en el tiempo. Las observaciones pueden ser valores promedio, como los contaminantes y el clima, o agregados, como las VUA.

La descomposición estacional de una serie temporal permite conocer la tendencia a largo plazo y las posibles variaciones estacionales cíclicas en periodos más cortos de tiempo. La identificación de estos patrones es fundamental, ya que pueden ser un factor de confusión en el análisis de la relación entre las distintas series temporales estudiadas.

Con este fin, se realizó un análisis de la estacionalidad mediante gráficos de secuencias, la tendencia anual y el factor estacional por mes una vez desestacionalizada la variable. El análisis se ha realizado utilizando la funcionalidad "*Descomposición Estacional*" de SPSS Statistics 24.0.

4.6.3 Desfase entre la exposición y la VUA ("*Lag*")

Es comúnmente aceptada la existencia de un desfase o intervalo entre la exposición a niveles más altos de contaminación ambiental y la visita a urgencias por agudización del asma bronquial. Este desfase se denomina habitualmente en la literatura científica como

“lag”. No existe ninguna recomendación estandarizada para la utilización de estos *lags* en el estudio de la influencia de la contaminación ambiental en las VUA¹¹⁵.

Como norma general, se considera como exposición aguda o a corto plazo a desfases de menos de 7 días, pudiendo utilizarse en el análisis posterior el valor diario (nivel medio del contaminante el día después del *lag*) o la media en todo el periodo^{115,124}.

En la presente Tesis Doctoral, para evaluar el efecto de un potencial retardo entre la exposición a la contaminación atmosférica y el agravamiento del asma, se analizaron cinco *lags* temporales respecto a la fecha de la visita a urgencias: el mismo día, el día previo, tres, cinco y siete días antes (*lags* 0, -1, -3, -5 y -7, respectivamente). Se consideró el valor de la variable en el día especificado.

4.6.4 Modelos de un solo contaminante

En esta Tesis Doctoral, se estudió la relación de los contaminantes con las VUA de forma individualizada para cada contaminante (análisis univariante en términos de medidas de contaminación), sin ajustar la potencial influencia conjunta mediante modelos de múltiples contaminantes.

Esta decisión es acorde al enfoque de Castner *et al.*, quienes plantean que, aunque los modelos multicontaminantes pueden ser atractivos, los efectos individuales son más razonables y explicativos¹⁶⁰.

En esta misma línea, en un trabajo realizado por Di *et al.*, los autores concluyen que los modelos de un solo contaminante son más coherentes para su traducción a la política regulatoria y para poder establecer estándares aceptables de niveles de contaminación¹⁶⁵.

4.6.5 Modelo lineal generalizado. Regresión de Poisson

La regresión de Poisson es un tipo de modelo lineal generalizado en el que la variable respuesta se ajusta a la distribución de Poisson.

Este tipo de diseños constituyen uno de los métodos más utilizados para analizar la asociación a corto plazo entre las variaciones temporales en la contaminación atmosférica y los datos agregados de las variables de salud, como las visitas a los servicios de urgencias hospitalarios. En ellos, hay que prestar especial atención a la estructura de autocorrelación en la variable respuesta, a la estacionalidad y a la tendencia de ésta, así como a la influencia de las variables meteorológicas¹⁶⁶.

En la presente Tesis Doctoral se evaluó la influencia de la concentración de los contaminantes ambientales sobre el número de visitas diarias a urgencias por asma mediante un modelo lineal generalizado, estimando el riesgo relativo mediante regresión de Poisson ajustada por las variables confusoras meteorológicas y por la variable categórica “mes del año”. La utilización de la variable “mes” es una forma determinista de ajustar la confusión “tiempo dependiente” generada por circunstancias estacionales, como las vacaciones o fiestas de calendario, que pueden tener un marcado impacto tanto en la contaminación, como en las VUA¹⁶⁶. Para determinar las variables confusoras, se realizó un análisis de la asociación entre cada variable y el número de visitas a urgencias.

Se calculó la fracción atribuible en términos del riesgo relativo (RR), empleando la siguiente expresión:

$$\text{Fracción atribuible} = \frac{RR - 1}{RR \times 100}.$$

La fracción atribuible suele definirse como el porcentaje de casos de una enfermedad dada que puede ser evitado en la población si se suprime la exposición al factor de riesgo bajo estudio¹⁶⁷.

Para evaluar posibles diferencias en la susceptibilidad a los efectos de la contaminación por sexo y edad, se realizó el análisis descrito de forma estratificada para las VUA de hombres y mujeres, mientras que con respecto a los estratos de edad se tuvo en cuenta el valor de la mediana.

4.6.6 Diseño de casos cruzados

El diseño de casos cruzados es un diseño epidemiológico observacional propuesto por Maclure en 1991 para valorar si alguna exposición ha desencadenado un evento agudo a corto plazo¹⁶⁸.

En este tipo de diseños, para estimar el efecto producido por una exposición, se compara la exposición durante el periodo de tiempo previo al evento (periodo caso) con la exposición del mismo sujeto y evento en uno o varios periodos control. Cuando la exposición tiene una tendencia temporal o variaciones estacionales, como es el caso de los contaminantes, se utilizan diseños de casos cruzados bidireccionales, que seleccionan periodos de tiempo control anteriores y posteriores al del evento¹⁶⁹.

Una ventaja del diseño de casos cruzados sobre la regresión de Poisson es su capacidad para evaluar la posible modificación del efecto a nivel individual en lugar de a nivel de grupo¹⁷⁰.

Al hacer comparaciones dentro del sujeto, este tipo de estudio controla la influencia de variables de confusión que permanecen constantes en el sujeto en ambas fechas, la del evento y la del tiempo de referencia, como pueden ser el sexo, los

antecedentes de tabaquismo, los antecedentes ocupacionales y la genética¹⁷⁰. De igual forma, si los periodos control incluyen factores de confusión dependientes del tiempo, como, por ejemplo, el día de la semana o la estación del año, gran parte de la confusión generada por la estacionalidad también se ajustaría gracias a este diseño. Esto supone una importante mejora con respecto al análisis de la misma serie temporal con regresión de Poisson, donde el ajuste se produce por el modelo¹⁷¹.

En el diseño de casos cruzados realizado en la presente Tesis Doctoral se ha considerado como periodo “caso” cada uno de los cinco *lags* propuestos previamente y como periodo “control” el mismo día de la semana de las cuatro semanas previas y posteriores. Siguiendo las recomendaciones de Levy *et al.*, con este diseño se evita la autocorrelación de la variable respuesta que se produce en periodos inferiores a siete días, y se ajustan los factores de confusión temporales, como el día de la semana o la proximidad estacional¹⁷².

La estimación del *odds ratio* (OR) se realizó mediante regresión logística condicional, utilizando la funcionalidad “*coxreg*” de SPSS¹⁷². Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Al igual que en el diseño de regresión de Poisson, se realizó un análisis estratificado por sexo y los mismos grupos de edad.

5. RESULTADOS

5.1 Características de los pacientes del estudio

Se incluyeron en el estudio un total de 1558 pacientes diagnosticados previamente de asma bronquial, los cuales acudieron al servicio de urgencias durante el periodo de estudio a consecuencia de una agudización asmática. El número total de visitas ocasionadas por estos pacientes por dicho motivo fue de 2527.

El 70% de los pacientes fueron mujeres. En relación a la primera visita, la edad media de la muestra ha sido de 51 ± 21 años, la mediana de 49 años, con una edad mínima de 14 años y máxima de 98 años. Las mujeres fueron significativamente mayores, con una diferencia en la edad media de 7 años (52 años para las mujeres frente a 45 años en el caso de los hombres; $p < 0,001$).

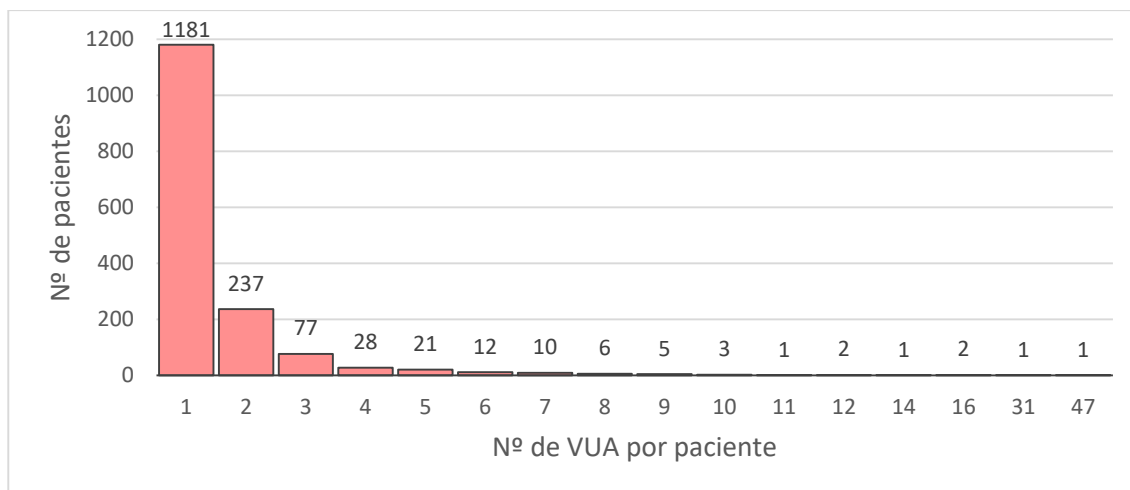


Figura 3. Número de VUA por paciente en el periodo de seguimiento.

En la Figura 3, se muestra el número de VUA realizado por cada paciente. El valor promedio fue de $1,59 \pm 1,95$ visitas por paciente, con un máximo de 47 y un mínimo de 1. Un 75,8% de los pacientes acudieron una sola vez a urgencias por agudización asmática en el periodo de seguimiento; el 15,2% dos veces; el 2,1% tres; y el 6,9% restante fue atendido en urgencias por asma en cuatro o más ocasiones. Es destacable la existencia de dos pacientes muy frecuentadores, con 47 y 31 visitas cada uno. Los hombres fueron ligeramente menos frecuentadores, con un porcentaje mayor de pacientes con una única visita (79% vs. 72%), pero sin existir diferencias significativas en la distribución ($p = 0,40$).

5.2 Visitas diarias a urgencias por asma

5.2.1 Análisis descriptivo

En la Tabla 20 se presentan los resultados del análisis descriptivo de las VUA diarias de forma global y por estratos de sexo y edad. En los 9 años de seguimiento (3287 días), la media diaria fue de $0,769 \pm 0,92$ visitas, oscilando entre días sin pacientes con agudización hasta un máximo de siete pacientes en un mismo día.

Tabla 20. Análisis descriptivo de las visitas a urgencias por asma.

	VUA	Media	DS	Varianza	Mínimo	Máximo
Total	2527	0,77	0,93	0,86	0	7
Por sexo						
Hombres	692 (27%)	0,21	0,48	0,23	0	4
Mujeres	1835 (73%)	0,56	0,77	0,59	0	5
Por grupos de edad						
≤50 años	1293 (51%)	0,39	0,65	0,43	0	7
>50 años	1234 (49%)	0,38	0,65	0,42	0	4

VUA: visitas a urgencias por asma; DS: desviación estándar

El 73% de las visitas totales fueron realizadas por mujeres, con una media diaria de 0,56 VUA, mientras que el 27% restante correspondieron a hombres, con 0,21 VUA al día de media.

Por grupos de edad, los pacientes con 50 o menos años realizaron el 51% de las visitas, con una media diaria de 0,39 VUA, mientras que el 49% de los mayores de 50 años contribuyeron con 0,38 VUA de media diaria.

En la Figura 4 se representa la distribución de frecuencias según el número diario de VUA. El 48,5% de los días no figuraban visitas a urgencias por asma; un 32,9% hubo una única visita; un 13,5% de los días se registraron 2 VUA y en el 5,1% restante de los días, dos o más visitas por este motivo. Los días con más de cinco VUA se produjeron de forma excepcional. Es posible observar que la distribución de VUA en el periodo de estudio se ajustó a la distribución de probabilidad teórica de Poisson (significación en la prueba de Kolmogorov-Smirnov: $p = 0,108$).

En las Figuras 5 y 6 se muestran las distribuciones de frecuencias del número diario de VUA disgregadas por sexo y edad. Si bien no se observaron diferencias estadísticamente

significativas en relación con los grupos de edad (menores de 50 años vs. mayores de 50 años; $p = 0.0515$), las mujeres presentaron un número de visitas/día significativamente mayor que los hombres ($p < 0.001$).

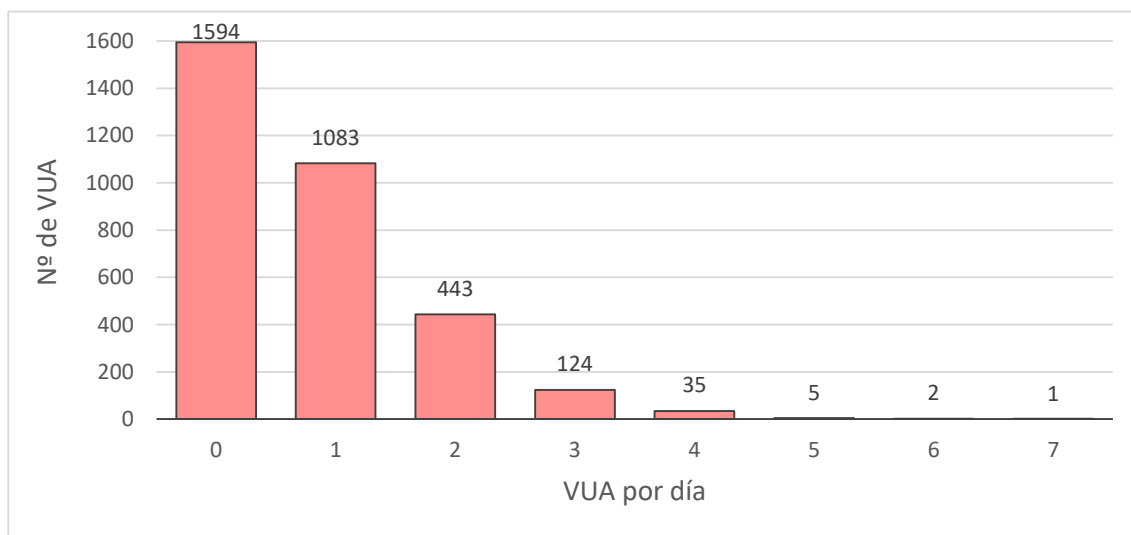


Figura 4. Distribución de frecuencias de las VUA por día en el periodo de seguimiento.

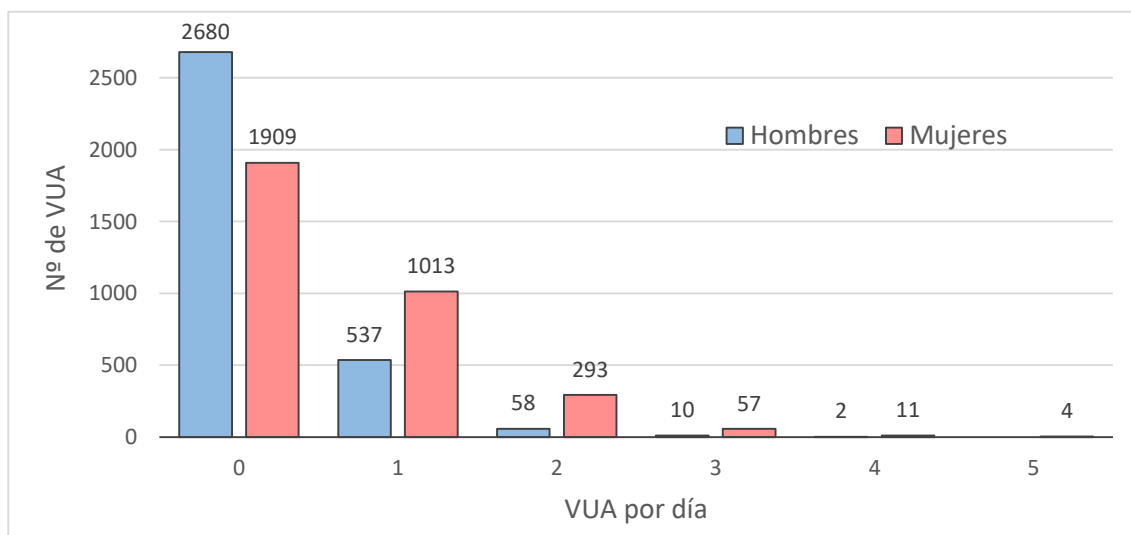


Figura 5. Distribución de frecuencias de las VUA por día por sexo.

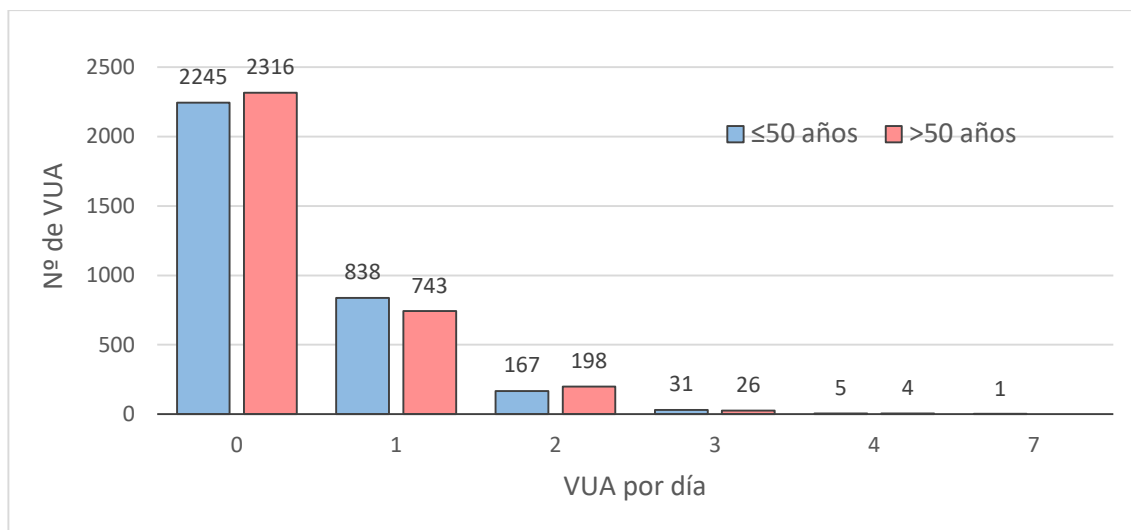


Figura 6. Distribución de frecuencias del número de VUA por día por grupos de edad.

5.2.2 Descomposición estacional de la serie temporal de VUA

En la Figura 7 se representa la serie temporal completa de las visitas diarias a urgencias por asma, en la que se evidencia un claro patrón estacional, con valores más elevados durante los meses de invierno y más bajos en verano. No se aprecia una clara tendencia anual.

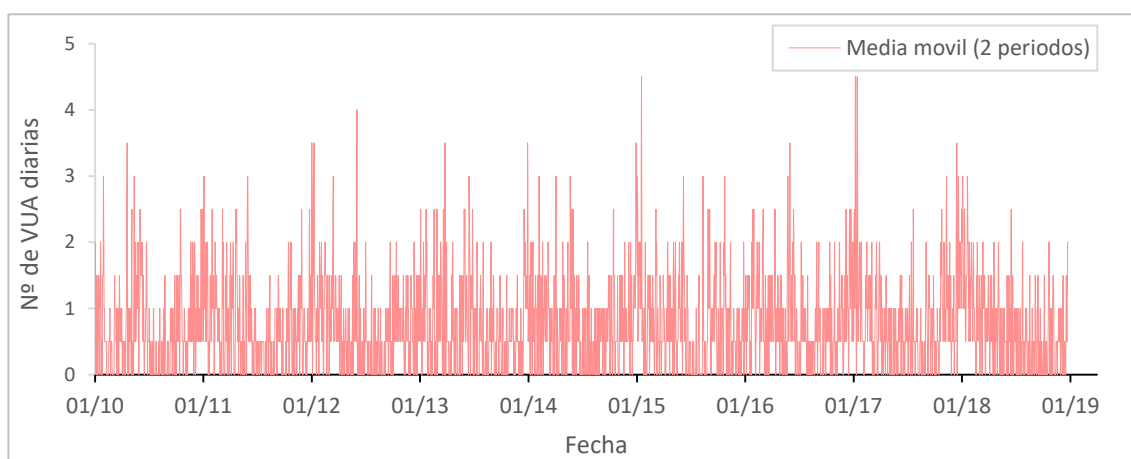


Figura 7. Serie temporal de las visitas diarias a urgencias por asma.

En la Tabla 21 y en la Figura 8 se muestran los resultados de la descomposición estacional por mes de la serie de datos, así como la tendencia de las medias anuales una vez desestacionalizadas. Es posible observar la existencia de un patrón estacional, que se pone de manifiesto al presentar de forma recurrente valores elevados en el mes de enero, en el que se produce un incremento del 68% de las VUA respecto a una distribución sin estacionalidad, mientras que en los meses de julio y de agosto se obtienen valores sistemáticamente más bajos, con una disminución del 41% y del 48% en el número de visitas diarias, respectivamente.

Tabla 21. Factor estacional y tendencia anual de las visitas diarias a urgencias por asma.

Factor estacional* por mes (%)												
Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	
66%	21%	8%	2%	-2%	2%	-41%	-48%	-19%	-6%	-3%	20%	
Tendencia de las medias anuales desestacionalizadas												
2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018				
0,71	0,73	0,75	0,78	0,80	0,79	0,83	0,81	0,72				

* Diferencia con respecto a una distribución esperada sin estacionalidad

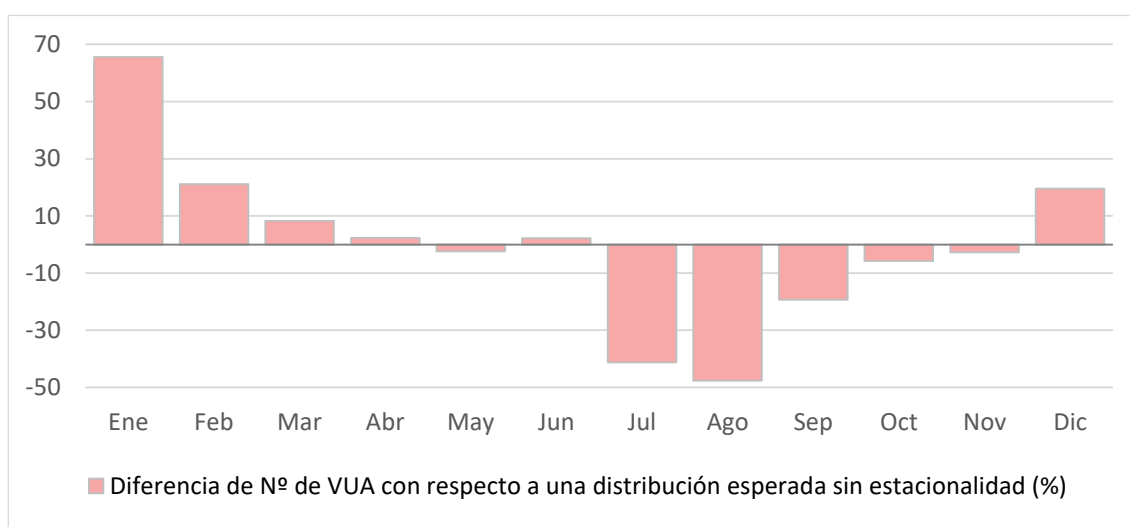


Figura 8. Factor estacional por mes de las visitas diarias a urgencias por asma.

La Figura 9 muestra la tendencia anual del número medio de visitas diarias a urgencias por asma. La tendencia anual se caracterizó por un carácter ascendente entre los años 2010 y 2016, con un valor mínimo en 2010 de 0,71 VUA/día y máximo en 2016 de 0,83 VUA diarias de media anual (Tabla 21). Sin embargo, en los últimos dos años del periodo bajo estudio (2017 y 2018), la tendencia fue descendente, con valores medios diarios de 0,81 y 0,72 VUA (Tabla 21), respectivamente.

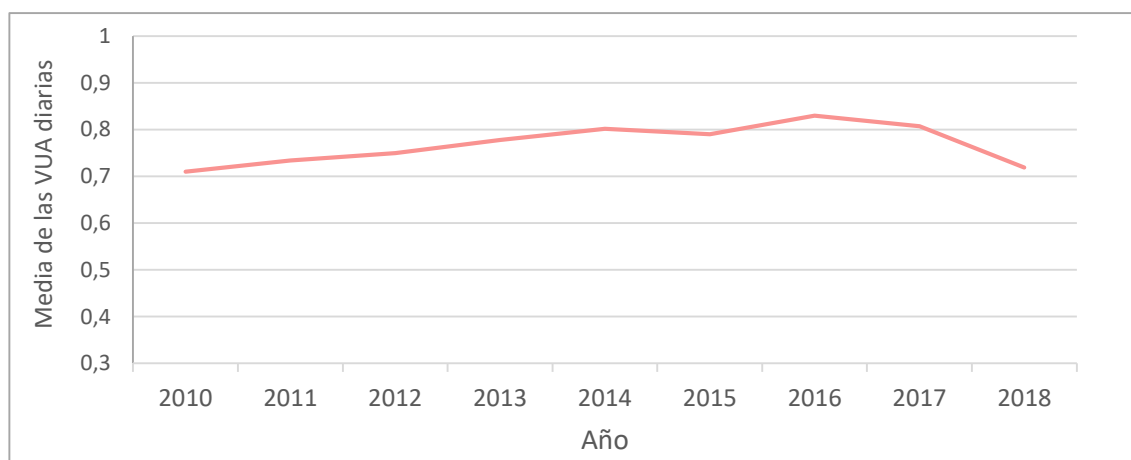


Figura 9. Tendencia anual de la media de las visitas diarias a urgencias por asma.

5.2.3 Influencia de la variable “mes” en las visitas a urgencias por asma

El mes del año ha sido un factor determinante en las VUA. Considerando al mes de agosto como referencia y tras la aplicación de un modelo lineal generalizado, se evidenció que, a excepción del mes de julio, el resto de los meses presentaban un riesgo significativamente mayor. En enero, el mes con un mayor impacto, se observó tres veces más riesgo de un mayor número de VUA diarias que en agosto (RR 3,2; IC95% 2,59-3,98). En la Tabla 22 se detalla el análisis de la influencia mes a mes. La Figura 10 muestra de forma gráfica este comportamiento.

Tabla 22. Regresión Poisson. Influencia del mes en las VUA diarias. Mes referencia agosto.

Mes	p	RR	IC95%
Enero	<0,01	3,21	2,59-3,98
Febrero	<0,01	2,19	1,74-2,76
Marzo	<0,01	2,13	1,70-2,68
Abril	<0,01	2,03	1,61-2,56
Mayo	<0,01	1,96	1,55-2,47
Junio	<0,01	2,19	1,75-2,76
Julio	0,156	1,20	0,93-1,55
Agosto		1	
Septiembre	<0,01	1,69	1,33-2,15
Octubre	<0,01	1,78	1,41-2,25
Noviembre	<0,01	1,92	1,52-2,42
Diciembre	<0,01	2,28	1,82-2,86

RR: riesgo relativo; IC95%: intervalo de confianza del 95%

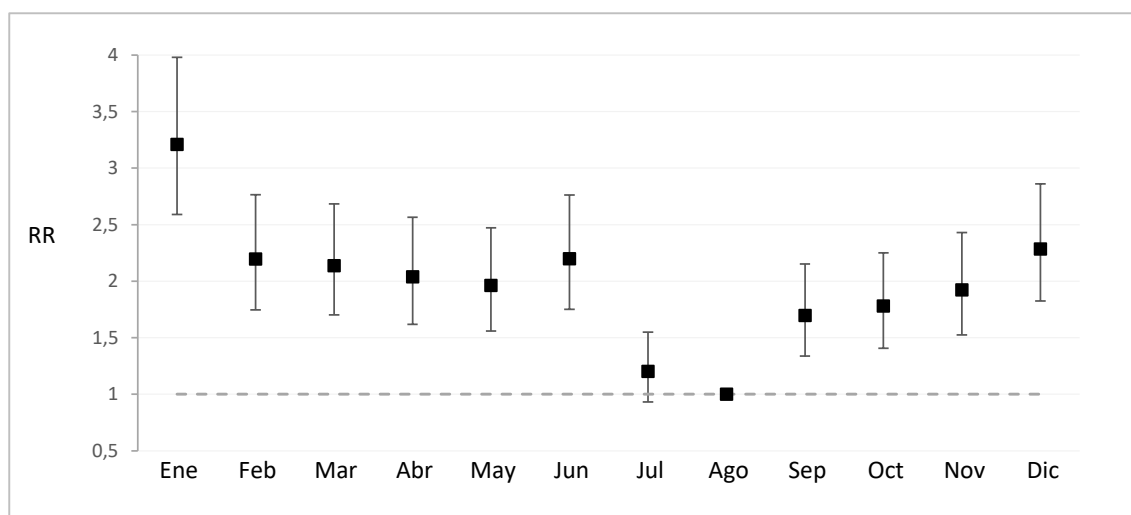


Figura 10. Regresión de Poisson. Influencia del mes del año en las VUA diarias durante el periodo de estudio, tomando como referencia el mes de agosto.

5.3 Variables meteorológicas

5.3.1 Temperatura

La temperatura media diaria de los 9 años de seguimiento ha sido de 13,2 °C, con una mínima de -3,2°C y máxima de 29,9 °C. En la Tabla 23 se muestra el comportamiento del resto de variables meteorológicas consideradas en la investigación, como la presión barométrica y la precipitación expresada en litros/día, así como las horas de sol.

La temperatura media presentó una correlación negativa significativa, aunque muy débil, con la presión barométrica media ($\rho = -0,035$; $p = 0,043$) y con la precipitación en 24 horas ($\rho = -0,112$; $p < 0,001$). Por el contrario, como cabría esperar, presentó una correlación positiva fuerte con las horas de sol ($\rho = 0,626$; $p < 0,001$). En la Tabla 24 se resume el estudio de la correlación entre las variables meteorológicas.

Tabla 23. Análisis descriptivo de las variables meteorológicas.

	Media	DS	Mínimo	Máximo	Mediana	P ₂₅	P ₇₅
Temperatura (°C)	13,2	7,4	-3,2	29,9	12,8	6,9	19,4
Presión bar. (mmHg)	933	17,6	903	957	933	929	937
Precipitación (L/día)	1,14	3,29	0	37	0	0	0.20
Horas de sol (h/día)	7,5	4,4	0	14,4	8,2	3,7	11,4

DS: desviación estándar; P₂₅: percentil 25; P₇₅: Percentil 75; Presión bar.: presión barométrica

Tabla 24. Coeficiente de correlación de Spearman entre las variables meteorológicas.

		Temperatura	Presión bar.	Precipitación
Presión bar.	Coef.	-0,070		
	Sig.	<0,001		
Precipitación	Coef.	-0,217	-0,478	
	Sig.	<0,001	<0,001	
Horas de Sol	Coef.	0,648	0,186	-0,549
	Sig.	<0,001	<0,001	<0,001

Presión bar: presión barométrica; Coef.: Coeficiente de correlación de Spearman; Sig.: significación estadística

También en el marco de lo esperado, la temperatura mostró un marcado patrón estacional, con temperaturas máximas en verano y mínimas en invierno. La Tabla 25 y la Figura 11 caracterizan numérica y gráficamente este comportamiento.

Tabla 25. Factor estacional* por mes de las variables meteorológicas (%).

	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic
Temper.	-64,4	-59,8	-35,1	-10,2	17,8	50,7	75,2	71,2	46,4	10,0	-38,2	-63,7
P. bar.	0,3	0	-0,2	-0,3	-0,2	-0,1	0	0	0	-0,1	-0,1	0,6
Precipit.	32,8	5,3	17,0	53,0	-3,0	-25,1	-69,6	-84,5	-39,8	64,0	72,9	-22,9
Horas sol	-57,3	-27,5	-10,9	2,3	25,1	42,8	62,8	46,6	23,1	-7,5	-45,7	-53,8

* Diferencia con respecto a una distribución esperada sin estacionalidad; Temper.: temperatura media; P. bar. Presión barométrica; Precipit.: precipitación diaria

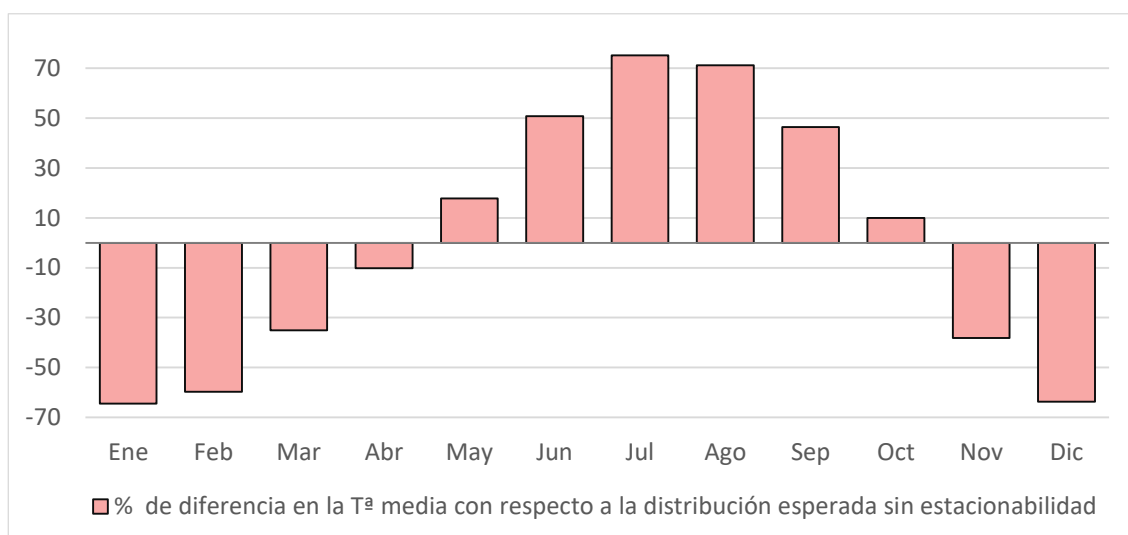


Figura 11. Factor estacional por mes de la temperatura media diaria

Con respecto a la tendencia anual de la temperatura durante los 9 años de seguimiento, se evidencia un ligero patrón ascendente, aunque no se dispone de datos suficientes para poder establecer una tendencia de forma objetiva. Los valores mínimos alcanzados acontecieron en 2013 y 2012, con 11,85°C y 12,35°C, respectivamente, mientras que el máximo se produjo en el año 2017, con 14,48 °C. En la Tabla 26 se muestra

el resumen anual de las variables meteorológicas incluidas en la Tesis Doctoral, mientras que en la Figura 12 se muestra gráficamente la evolución anual de la temperatura media.

Tabla 26. Tendencia anual de las variables meteorológicas.

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Temperatura (°C)	12,4	13,8	12,3	11,8	13,6	13,4	13,2	14,5	13,4
Presión bar. (mmHg)	930,0	933,3	933,7	930,2	932,3	935,2	934,0	934,9	932,2
Precipitación (L/día)	1,37	1,01	0,91	1,46	1,20	1,24	0,97	0,74	1,61
Horas de sol (h/día)	7,09	7,54	7,42	7,23	7,58	7,39	7,38	8,51	7,10

Presión Bar.: presión barométrica; mmHg: milímetros de mercurio; °C: grados centígrados.

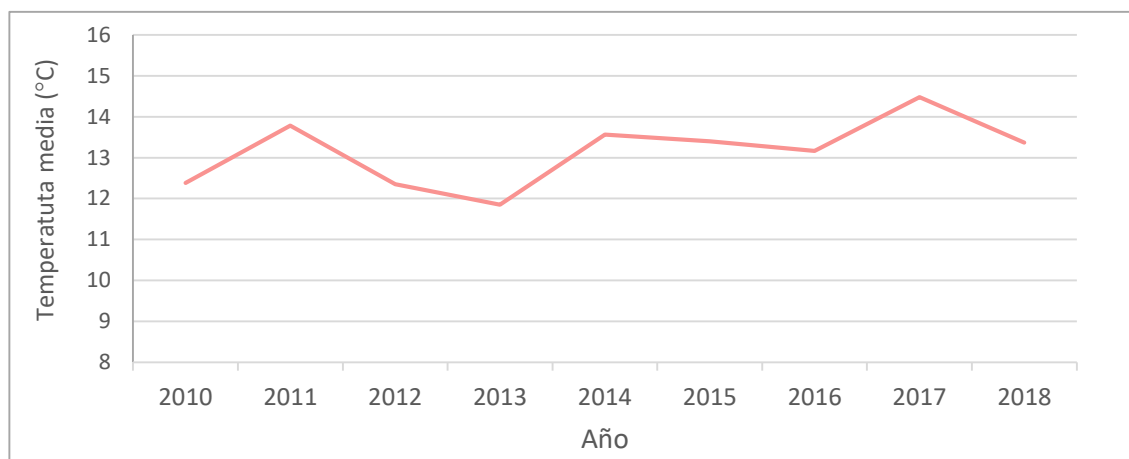


Figura 12. Tendencia anual de la temperatura media.

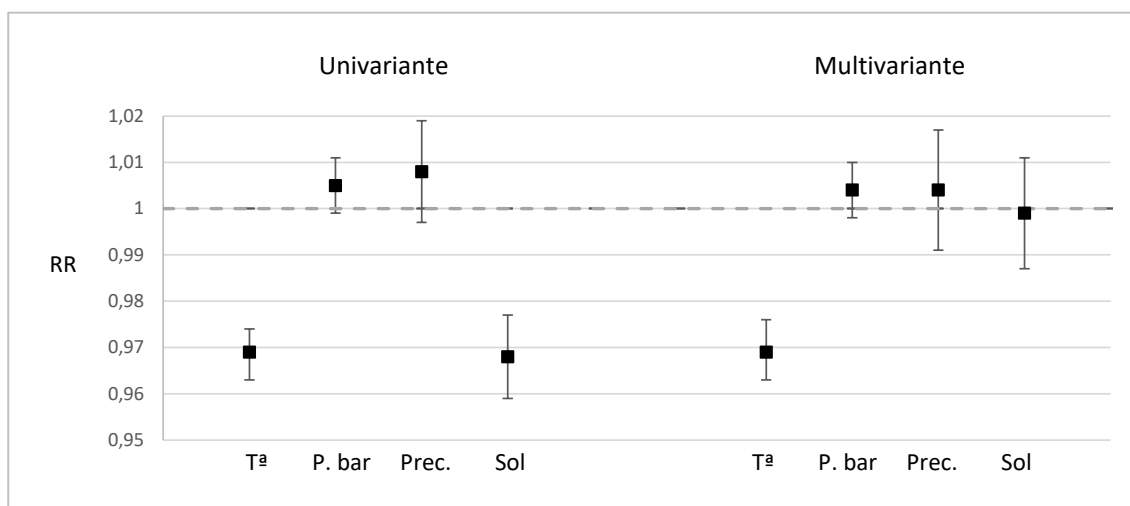
La Tabla 27 resume el análisis de la influencia de cada variable meteorológica sobre las VUA empleando modelos lineales generalizados, con el objetivo de valorar su potencial confusor. La temperatura media mostró una relación negativa significativa con las VUA diarias, con un RR por cada grado centígrado de 0,969 (IC95% 0,962-0,976). Esta relación apenas se vio alterada al ajustar por el resto de variable climatológicas, siendo independiente del mes del año. La temperatura fue la única variable meteorológica que

mostró una relación independiente con las VUA. La Figura 13 muestra los RR alcanzados por cada variable.

Tabla 27. Influencia de las variables meteorológicas en las VUA diarias.

	MLG univariante			MLG multivariante*		
	<i>p</i>	RR	IC95%	<i>p</i>	RR	IC95%
Temperatura (°C)	<0,01	0,969	0,963-0,974	<0,01	0,969	0,963-0,976
Presión bar. (mmHg)	0,099	1,005	0,999-1,011	0,222	1,004	0,998-1,01
Precipitación (L/día)	0,173	1,008	0,997-1,019	0,547	1,004	0,991-1,017
Horas de sol (h/día)	<0,01	0,968	0,959-0,977	0,87	0,999	0,987-1,011

VUA: visitas a urgencias por asma; MLG: modelo lineal generalizado; *Ajustado por el resto de las variables meteorológicas; Presión bar: presión barométrica



RR: riesgo relativo; T^a: temperatura media; P. bar: presión barométrica; Prec.: precipitación diaria; Sol: horas de sol.

Figura 13. Regresión de Poisson. Influencia de las variables meteorológicas en las VUA diarias.

5.3.2 Presión barométrica

El valor medio de la presión barométrica diaria en el periodo de estudio fue de 933,18 ± 6,57 mmHg, con un valor mínimo de 903,7 y máximo de 957,05 mmHg (Tabla 23).

La presión barométrica se correlacionó significativamente con la precipitación diaria de forma negativa y con las horas de sol de forma positiva ($\rho = -0,379$ y $0,201$, respectivamente; $p < 0,001$ en ambos casos). Como se mencionó previamente, la presión barométrica presentó una débil correlación negativa con la temperatura (Tabla 24).

Es importante mencionar que la presión barométrica mostró unos valores muy estables en la secuencia temporal, sin presentar desviaciones estacionales por mes ni tampoco cambios destacables en la tendencia anual (Tablas 25 y 26). Las Figuras 14 y 15 ilustran este comportamiento.

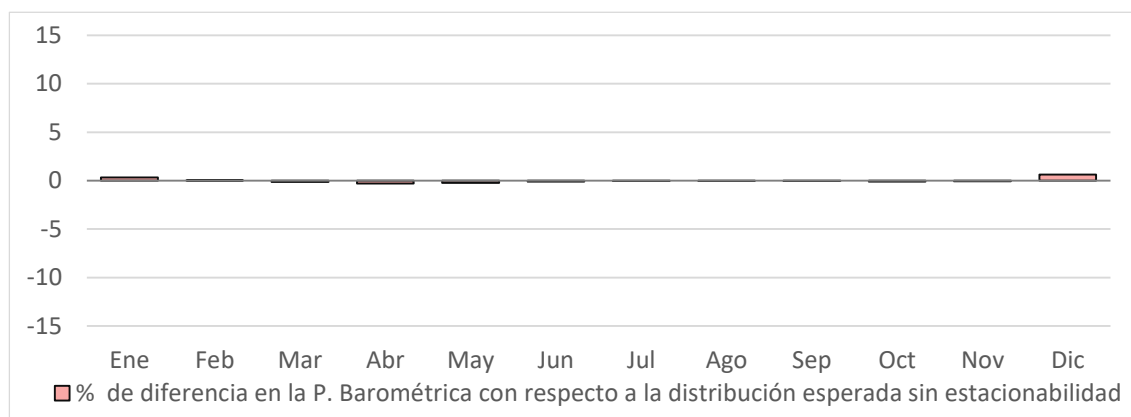


Figura 14. Factor estacional por mes de la presión barométrica media diaria.

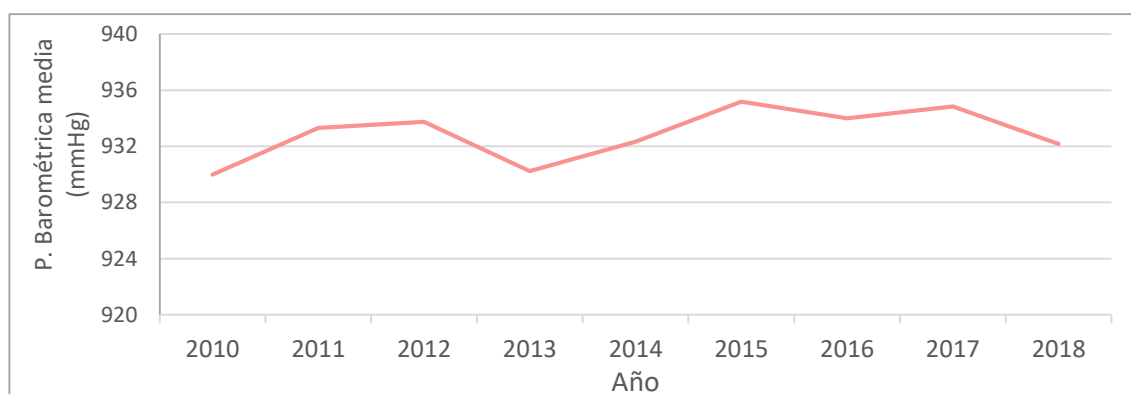


Figura 15. Tendencia anual de la presión barométrica diaria media.

Como es posible observar en la Tabla 27 y en la Figura 13, los cambios en la presión barométrica no presentaron una relación significativa con el aumento de las VUA, ni en el modelo univariante ni tras ajustar por el resto de las variables meteorológicas (RR 1,005; IC95% 0,999-1,011).

5.3.3 Precipitación diaria

La media de la precipitación diaria fue de $1,14 \pm 3,29$ l/día, con un mínimo de 0 y un máximo de 37 l/día (Tabla 23). En el 71,7% de los días no llovió en el área geográfica del estudio.

La precipitación tuvo una correlación negativa significativa con el número diario de horas de sol ($\rho = -0,55$; $p < 0,001$) y, como se ha mencionado con anterioridad, se correlacionó negativamente con la temperatura y con la precipitación diaria (Tabla 24).

En cuanto al comportamiento estacional, la precipitación diaria mostró un claro patrón estacional, como es posible observar en la Tabla 25 y en la Figura 16, con valores más altos en otoño y primavera y más bajos en verano.

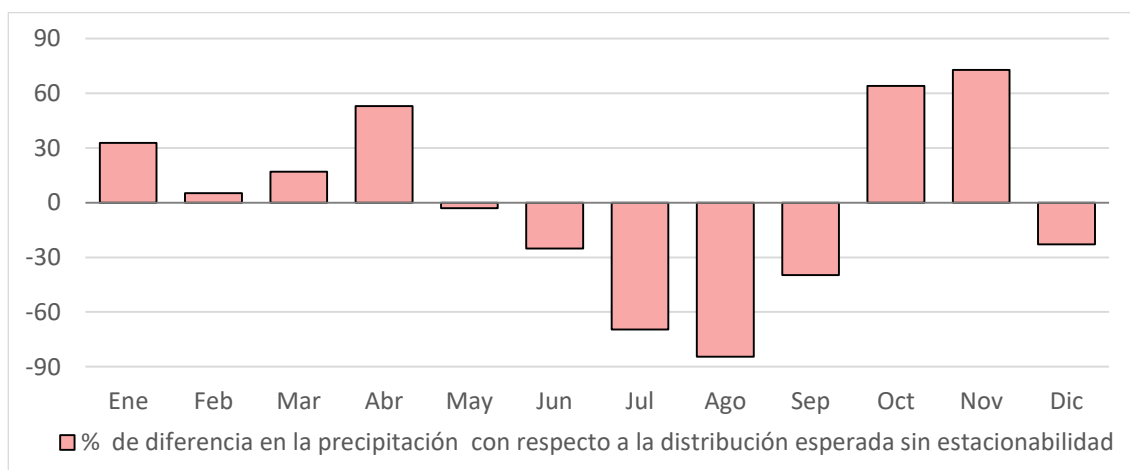


Figura 16. Factor estacional por mes de la precipitación media diaria.

La tendencia anual de la precipitación fue muy variable, con años más lluviosos (2018, con una media de 1,61 litros por día) y años secos (2017, con 0,74 litros por día de media). La Tabla 26 y la Figura 17 muestran este comportamiento.

Los cambios en la precipitación diaria no mostraron asociación significativa con las VUA diarias en la regresión de Poisson (Tabla 27 y Figura 13), tanto en el modelo univariante, como cuando se ajustó por el resto de las variables meteorológicas (RR 1,008; IC95% 0,997-1,019).

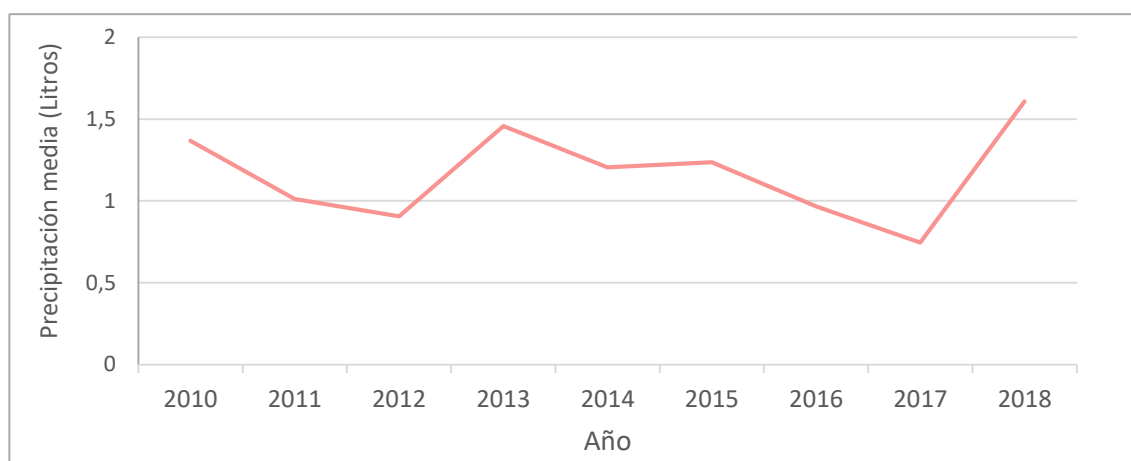


Figura 17. Tendencia anual de la precipitación diaria.

5.3.4 Horas diarias de sol

La media de horas de sol diarias en el periodo de estudio fue de $7,5 \pm 4,4$ horas, con un mínimo de 0 horas y máximo de 14,4 horas (Tabla 23).

Las horas de sol diarias se correlacionaron significativamente de forma positiva con la temperatura ($\rho = 0,648$; $p < 0,01$) y negativa con la precipitación diaria ($\rho = -0,549$; $p < 0,01$). También mostró una correlación positiva más débil con la presión barométrica ($\rho = 0,186$; $p < 0,01$) (Tabla 24).

Como cabría esperar, al igual que la precipitación y la temperatura, las horas de sol presentaron un marcado patrón estacional, con valores máximos en verano y mínimos en invierno (Tabla 25 y Figura 18).

En cuanto a la tendencia anual, esta mostró un patrón estable, a excepción del año 2017, en el que se registró el valor más alto de la serie. Como se ha mencionado previamente, este año también fue el año más seco dentro del periodo de estudio, por lo que este dato atípico puede deberse a una menor nubosidad. La Tabla 26 y la Figura 19 ilustran este comportamiento.

En el modelo lineal generalizado (Tabla 27 y Figura 13), las horas diarias de sol mostraron una relación negativa significativa con las VUA en el modelo univariante de regresión de Poisson. Sin embargo, al ajustar por el resto de las variables meteorológicas este potencial efecto desaparece, con un RR de 0,999 (IC95% 0,987-0,911).

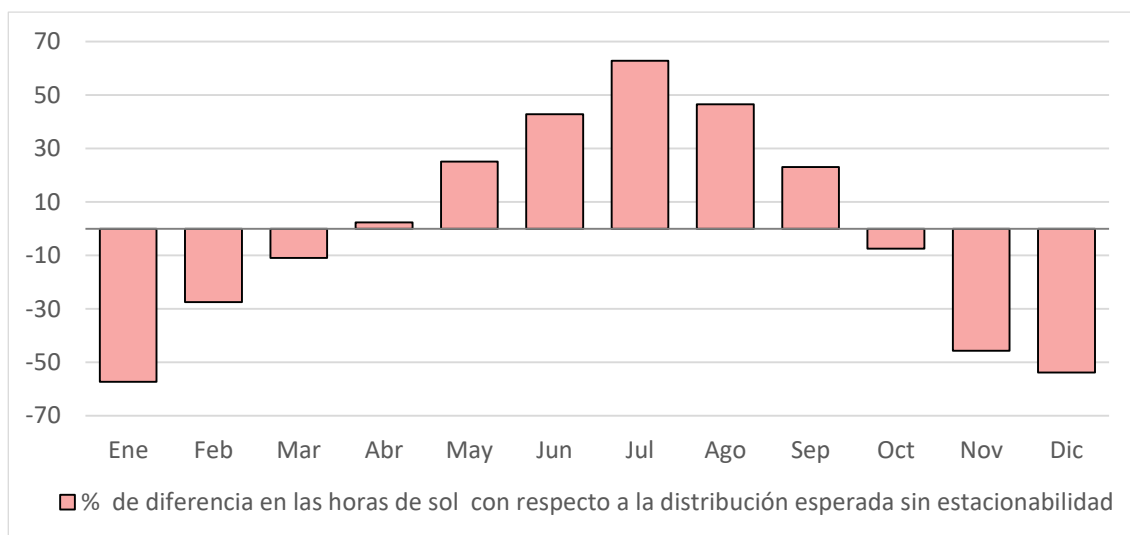


Figura 18. Factor estacional por mes de las horas de sol diarias.

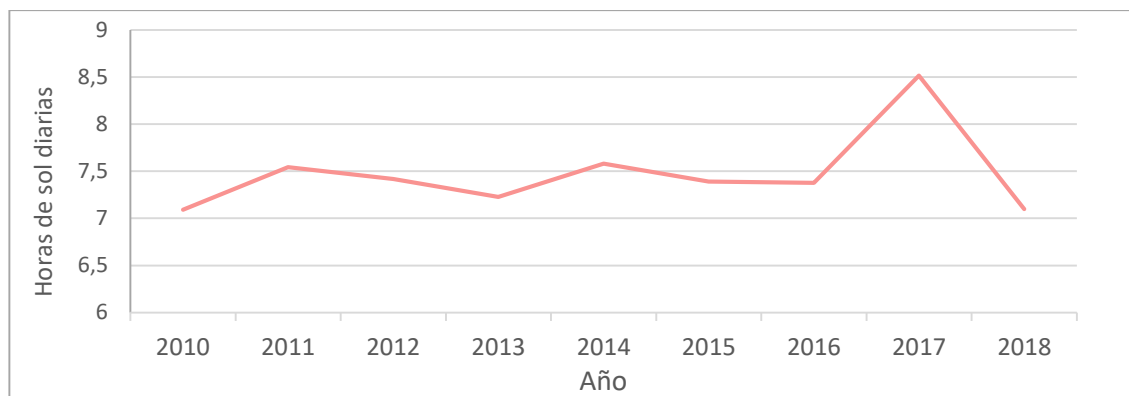


Figura 19. Tendencia anual de las horas de sol diarias.

5.4 Contaminantes ambientales

La Tabla 28 resume el análisis descriptivo correspondiente a los contaminantes ambientales evaluados en la presente Tesis Doctoral: PM_{2,5}, PM₁₀, NO₂ y O₃. Además, en la Tabla 29 se analiza el porcentaje de días y años en los que se han sobrepasado los límites de riesgo establecidos por la OMS y la legislación vigente. La Tabla 30 muestra la correlación entre los valores de cada par de contaminantes bajo estudio.

5.4.1 PM_{2,5}

5.4.1.1 Análisis descriptivo y correlaciones de la concentración de PM_{2,5}

El valor medio diario de PM_{2,5} en el periodo de estudio fue de 11,5 ± 6,7 µg/m³, con un mínimo de 1,3 µg/m³ y un máximo de 47,5 µg/m³ (Tabla 28).

Tabla 28. Análisis descriptivo de los contaminantes.

	Media	DS	Mínimo	Máximo	Mediana	P ₂₅	P ₇₅
PM _{2,5} (µg/m ³)	11,5	6,7	1,3	47,5	9,8	6,7	14,7
PM ₁₀ (µg/m ³)	17,4	9,8	2,5	120,5	15,5	10,2	21,8
NO ₂ (µg/m ³)	23,6	11,3	2,0	76,3	21,8	15,0	30,0
O ₃ (µg/m ³)	50,5	21,4	1,0	114,3	54,0	36,0	66,0

DS: desviación estándar; P₂₅: percentil 25; P₇₅: Percentil 75

Tabla 29. Periodo de tiempo en el que se han sobrepasado los límites establecidos.

Contaminante	Periodo	OMS		Valor legislado
		2005	2021	2011
PM ₁₀	Anual*	2/9	5/9	0/9
	Diario**	0,9%	1,7%	0,9%
PM _{2,5}	Anual*	8/9	9/9	0/9
	Diario**	4,6%	23,3%	
NO ₂	Anual*	0/9	9/9	0/9
	Diario**		38,7%	
O ₃	8 horas**	0,3%	0,3%	0%

*Número de años respecto el total; ** Porcentaje de días.

En un 4,6% de los días se sobrepasó el límite recomendado por la OMS en su guía de 2005, correspondiente a 25 µg/m³. Este porcentaje ascendería a un 23,3% de los días si se tuviese en cuenta el nuevo punto de corte establecido en 2021, con 15 µg/m³ como máximo diario (Tabla 29).

PM_{2,5} mostró una fuerte correlación positiva con PM₁₀ ($\rho = 0,827$; $p < 0,001$) y con NO₂ ($\rho = 0,626$; $p < 0,001$) (Tabla 30). Es importante tener en cuenta que PM₁₀ incluye el valor de PM_{2,5} en su total y que el NO₂ es un precursor de estas partículas. Además, PM_{2,5} presentó una correlación negativa con los niveles de O₃ ($\rho = -0,495$; $p < 0,001$).

La concentración de PM_{2,5} alcanzó una correlación negativa débil con la temperatura media ($\rho = -0,106$; $p < 0,001$) y la precipitación diaria ($\rho = -0,158$; $p < 0,001$), así como una correlación positiva con la presión barométrica ($\rho = 0,161$; $p < 0,001$). PM_{2,5} no se correlacionó de forma significativa con las horas de sol (Tabla 30).

5.4.1.2 Descomposición estacional de la serie temporal de PM_{2,5}

En la Figura 20 se representa gráficamente la serie temporal de las concentraciones de PM_{2,5}.

Tabla 30. Coeficiente de correlación de Spearman entre contaminantes y variables meteorológicas.

		PM _{2,5}	PM ₁₀	NO ₂	O ₃
PM ₁₀	Coef.	0,897			
	Sig.	<0,001			
NO ₂	Coef.	0,693	0,627		
	Sig.	<0,001	<0,001		
O ₃	Coef.	-0,394	-0,207	-0,581	
	Sig.	<0,001	<0,001	<0,001	
Temp.	Coef.	-0,011	0,245	-0,183	0,515
	Sig.	0,518	<0,001	<0,001	<0,001
P. Bar.	Coef.	0,387	0,351	0,288	-0,318
	Sig.	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Precip.	Coef.	-0,280	-0,344	-0,134	-0,023
	Sig.	<0,001	<0,001	<0,001	0,186
H. sol	Coef.	0,019	0,235	-0,129	0,504
	Sig.	0,281	<0,001	<0,001	<0,001

Temp.: temperatura media diaria; P. bar. Presión barométrica media diaria; Precip.: precipitación diaria; H. sol: horas de sol al día; Coef.: coeficiente de correlación de Spearman; Sig.: significación estadística

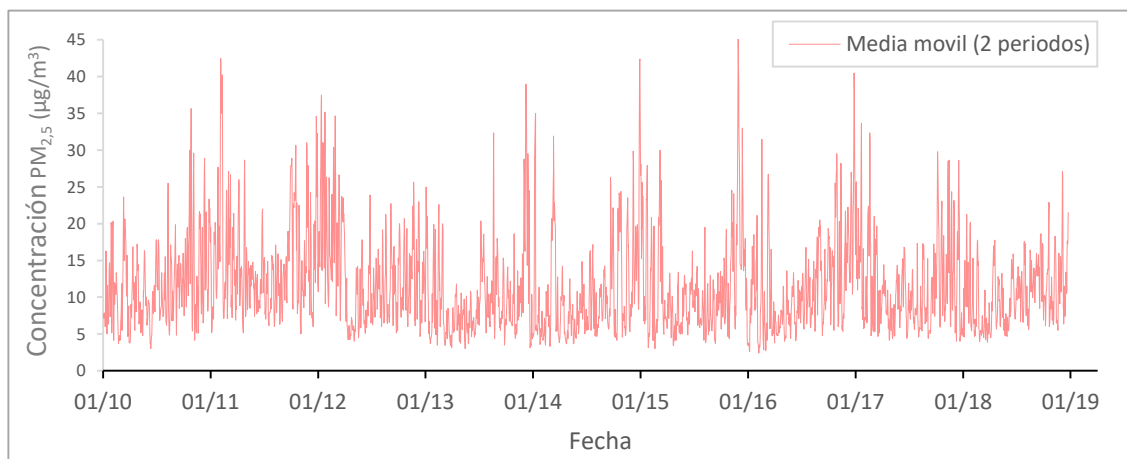


Figura 20. Serie temporal de la concentración de PM_{2,5} en el periodo de estudio.

Como se puede apreciar en la Tabla 31 y en la Figura 21, los valores de PM_{2,5} presentaron un patrón estacional, con valores más altos en los meses fríos (de octubre a enero) y más bajos en primavera (de abril a junio).

Tabla 31. Factor estacional* por mes de los contaminantes (%).

Mes	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic
PM _{2,5}	18%	2%	4%	-26%	-29%	-16%	-12%	-14%	-1%	25%	12%	37%
PM ₁₀	-6%	-10%	-13%	-12%	-18%	-3%	9%	11%	22%	21%	-5%	4%
NO ₂	20%	10%	3%	-20%	-27%	-23%	-19%	-20%	8%	31%	13%	24%
O ₃	-36%	-11%	9%	26%	33%	34%	39%	28%	2%	-30%	-40%	-53%

* Diferencia con respecto a una distribución esperada sin estacionalidad.

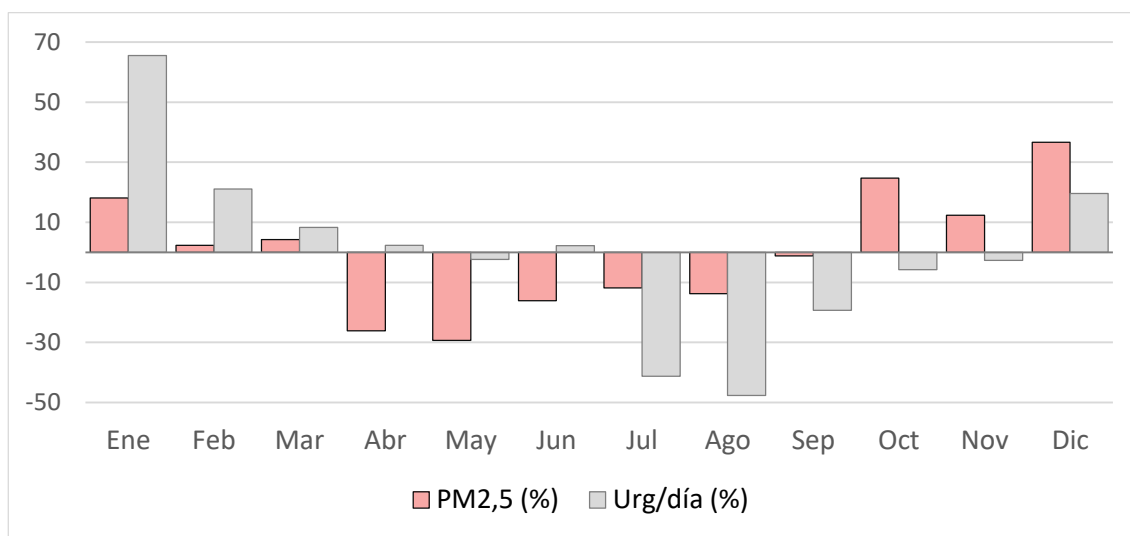


Figura 21. Factor estacional por mes de PM_{2,5} y de las VUA. Las barras representan la diferencia con una distribución esperada sin estacionalidad.

Esta estacionalidad es, en parte, coincidente con el patrón de las VUA, lo que puede suponer un factor de confusión en el análisis del efecto de la concentración de PM_{2,5} en las visitas a urgencias por asma (Figura 21).

Con respecto a la tendencia anual, como se observa en la Tabla 32 y en la Figura 22, PM_{2,5} presentó una tendencia inicial descendente hasta 2013, con valores medios de 9,67 µg/m³ en ese año, para mantenerse más estable desde entonces. El valor medio anual máximo se observó en 2011, con un valor de 14,93 µg/m³.

Tabla 32. Tendencia anual de las concentraciones ambientales de los contaminantes.

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
PM _{2,5} (µg/m ³)	11,8	14,9	12,7	9,7	10,4	10,9	11,2	11,6	10,5
PM ₁₀ (µg/m ³)	20,2	21,1	19,2	13,8	15,7	17,4	16,4	17,4	10,4
NO ₂ (µg/m ³)	24,9	26,2	25,4	21,1	22,3	24,3	23,1	23,9	20,8
O ₃ (µg/m ³)	52,7	47,8	47,8	52,6	52,0	48,1	47,3	48,7	57,6

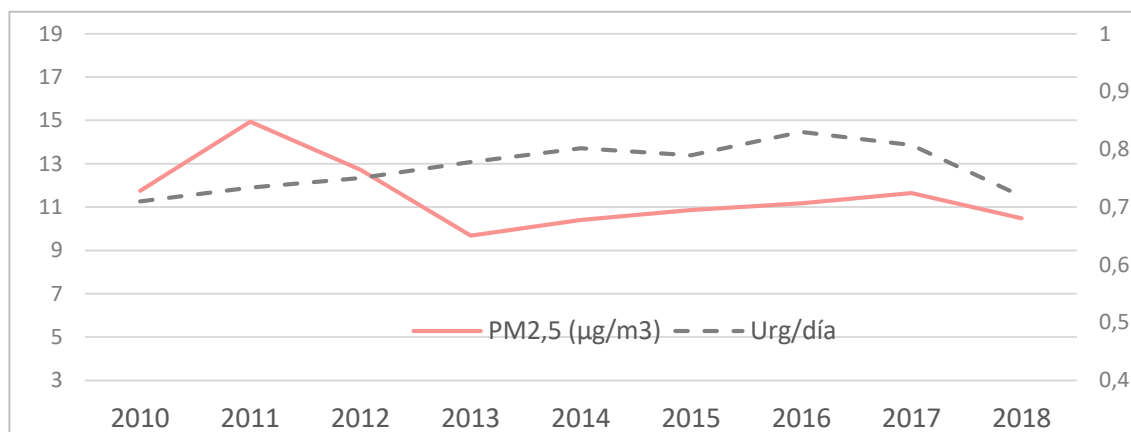


Figura 22. Tendencia anual de la concentración de PM_{2,5} y las visitas a urgencias por asma.

En ocho de los nueve años del estudio se ha sobrepasado el límite anual de 10 µg/m³ establecido por la OMS en su guía del año 2005, que ascendería al total de los nueve años tras la revisión a la baja de 2021, que estableció un umbral más restrictivo de 5 µg/m³ (Tabla 29). Sin embargo, en ningún año se ha sobrepasado el valor especificado en la legislación española vigente, situado en 20 µg/m³ (Tabla 29).

5.4.1.3 Relación de la concentración diaria de PM_{2,5} con las VUA

Las Tablas 33 y 34 recogen los resultados del análisis de la relación entre PM_{2,5} y las VUA en los enfoques univariante y multivariante, respectivamente. En el modelo lineal generalizado univariante mediante Regresión de Poisson (Tabla 33), el aumento de la concentración de PM_{2,5} mostró una relación positiva estadísticamente significativa con el

aumento de las VUA, hecho que no se confirmó posteriormente en el diseño de casos cruzados, ni tras ajustar el modelo lineal generalizado por temperatura y mes (Tabla 34). Este comportamiento muestra el efecto confusor de estas variables, especialmente el mes, en esta relación.

En la Figura 23 se muestra gráficamente la evolución del tamaño del efecto (RR para el MLG y OR para el enfoque de casos cruzados) con respecto a los diferentes *lags* temporales (tiempo entre la exposición/media al contaminante y la visita a urgencias) evaluados en esta Tesis Doctoral. Como se ha mencionado, cuando se ajustó por variables confusoras, los niveles de PM_{2,5} no presentaron resultados estadísticamente significativos, aunque mantuvieron una tendencia a la asociación positiva con el aumento de las VUA, tanto en el modelo lineal generalizado como en el diseño de casos cruzados. En el primer caso, el RR por cada 10 µg/m³ para el lag -1 fue de 1,035, (IC95% 0,976-1,098), mientras que para el lag -7 fue de 1,037 (IC95% 0,979-1,099). En la regresión condicional del diseño de casos cruzados la OR por cada 10 µg/m³ fue de 1,043 (IC95% 0,969-1,122) y de 1,032 (IC95% 0,960-1,110) para los lag -1 y -7, respectivamente.

Tabla 33. Influencia de los niveles de PM_{2,5} (10 µg/m³) en las VUA. Análisis univariante.

<i>Lag</i>	MLG univariante			CC univariante		
	<i>p</i>	RR	IC95%	<i>p</i>	OR	IC95%
0	0,158	1,042	0,984-1,104	0,858	0,993	0,924-1,068
-1	0,027	1,066	1,007-1,129	0,412	1,031	0,958-1,109
-3	0,007	1,081	1,021-1,144	0,591	1,02	0,949-1,095
-5	0,164	1,042	0,983-1,103	0,564	0,979	0,911-1,052
-7	0,003	1,09	1,03-1,153	0,291	1,04	0,967-1,118

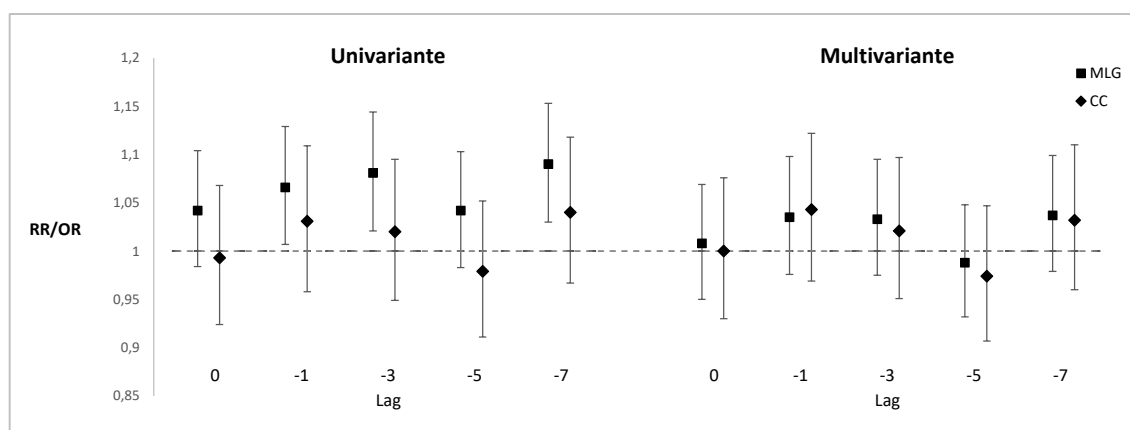
VUA: visitas a urgencias por asma; MLG: modelo lineal generalizado; CC: casos cruzados; RR: riesgo relativo; OR: *odds ratio*; IC95%: intervalo de confianza al 95%

Tabla 34. Influencia de los niveles de PM_{2,5} (10 µg/m³) en las VUA. Análisis multivariante.

Lag	MLG multivariante*					CC multivariante**		
	p	RR	IC95%	FA	IC95%	p	OR	IC95%
0	0,794	1,008	0,95-1,069	0,79%	-5,26-6,45	0,993	1	0,93-1,076
-1	0,251	1,035	0,976-1,098	3,38%	-2,46-8,93	0,263	1,043	0,969-1,122
-3	0,269	1,033	0,975-1,095	3,19%	-2,56-8,68	0,567	1,021	0,951-1,097
-5	0,692	0,988	0,932-1,048	-1,21%	-7,30-4,58	0,478	0,974	0,907-1,047
-7	0,217	1,037	0,979-1,099	3,57%	-2,15-9,01	0,392	1,032	0,96-1,11

VUA: visitas a urgencias por asma; MLG: modelo lineal generalizado; CC: casos cruzados; RR: riesgo relativo; IC95%: intervalo de confianza al 95%; FA: fracción atribuible; OR: *odds ratio*.

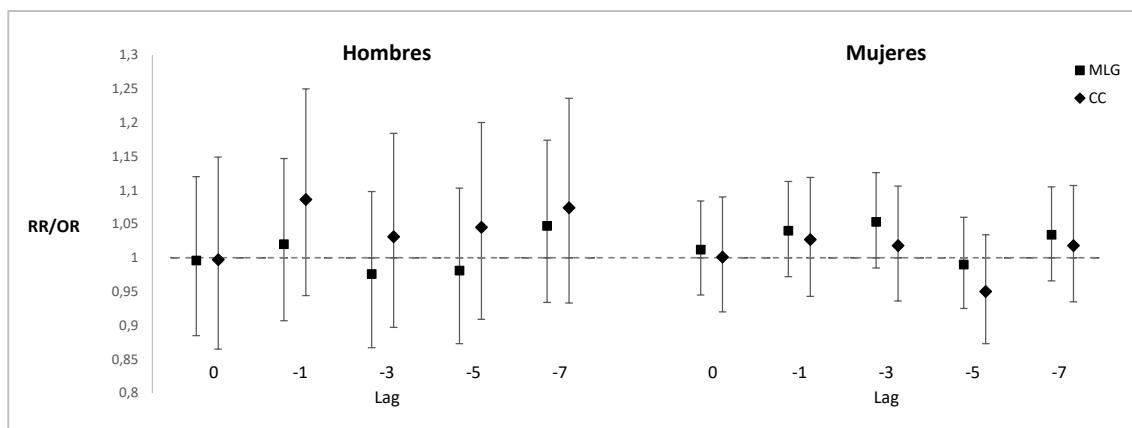
* Ajustado por temperatura y mes; ** Ajustado por temperatura.



MLG: modelo lineal generalizado; CC: casos cruzados.

Figura 23. Influencia de la concentración de PM_{2,5} (10 µg/m³) en las VUA.

En el análisis estratificado por sexo de los modelos ajustados por temperatura y mes, no se encontraron relaciones significativas para ninguno de los lags estudiados. A pesar de que las diferencias no son significativas, los valores obtenidos sugieren un mayor efecto en los varones, sobre todo en el análisis de casos cruzados, donde los varones llegan a presentar un RR de 1,086 (IC95% 0,944-1,250) para el lag -1, por 1,027 (IC95% 0,943-1,119) en el frugo de las mujeres. La Tabla 35 resume el análisis estratificado por sexos de la influencia de PM_{2,5}, mientras que la Figura 24 muestra gráficamente la evolución del efecto con el lag temporal para ambos grupos.



MLG: modelo lineal generalizado; CC: casos cruzados.

Figura 24. Influencia de PM_{2,5} (10 µg/m³) en las VUA estratificado por sexo.

Tabla 35. Influencia de PM_{2,5} (10 µg/m³) en las VUA estratificado por sexo.

Hombres									
Lag	MLG multivariante*					CC multivariante**			
	p	RR	IC95%	FA	IC95%	p	OR	IC95%	
0	0,943	0,996	0,885-1,12	-0,40%	-12,99-10,71	0,967	0,997	0,865-1,149	
-1	0,742	1,02	0,907-1,147	1,96%	-10,25-12,82	0,248	1,086	0,944-1,25	
-3	0,682	0,976	0,867-1,098	-2,46%	-15,34-8,93	0,669	1,031	0,897-1,184	
-5	0,749	0,981	0,873-1,103	-1,94%	-14,55-9,34	0,537	1,045	0,909-1,2	
-7	0,428	1,047	0,934-1,174	4,49%	-7,07-14,82	0,32	1,074	0,933-1,236	
Mujeres									
0	0,738	1,012	0,945-1,084	1,19%	-5,82-7,75	0,973	1,001	0,92-1,09	
-1	0,258	1,04	0,972-1,113	3,85%	-2,88-10,15	0,542	1,027	0,943-1,119	
-3	0,129	1,053	0,985-1,126	5,03%	-1,52-11,19	0,68	1,018	0,936-1,106	
-5	0,783	0,99	0,925-1,06	-1,01%	-8,11-5,66	0,235	0,95	0,873-1,034	
-7	0,335	1,034	0,966-1,105	3,29%	-3,52-9,50	0,686	1,018	0,935-1,107	

VUA: visitas a urgencias por asma; MLG: modelo lineal generalizado; CC: casos cruzados; RR: riesgo relativo; IC95%: intervalo de confianza al 95%; FA: fracción atribuible; OR: odds ratio.

* Ajustado por temperatura y mes; ** Ajustado por temperatura.

Con respecto a las diferencias por grupos de edad, tampoco se encontró ninguna relación significativa en los modelos ajustados analizados. En este caso, cabe destacar que se observó una marcada diferencia del impacto de la contaminación según los lags

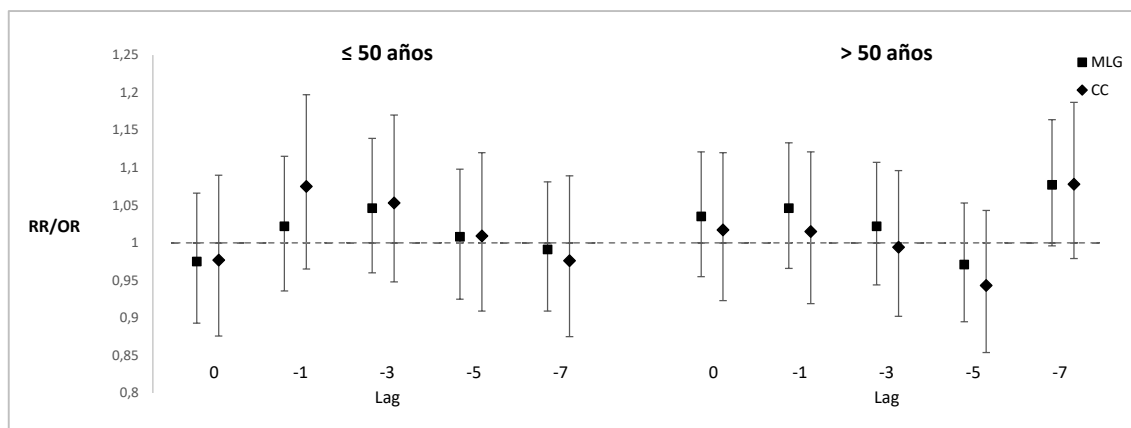
estudiados, presentando valores más altos para exposiciones a corto plazo (lag -1) en los pacientes jóvenes, y para *lags* a más largo plazo (lag -7) en los pacientes mayores de 50 años. En este sentido, en el análisis de casos cruzados, donde estas diferencias fueron más evidentes, en el lag -1 los menores de 50 años presentaron una OR por 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de 1,075 (IC95% 0,965-1,197), frente a una OR de 1,015 (IC95% 0,919-1,121) para los pacientes mayores. En el sentido contrario, en el lag -7, los mayores de 50 años presentaron una OR por 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de 1,078 (IC95% 0,979-1,187), frente a 0,976 (IC95% 0,875-1,089) en los menores. La Tabla 36 resume el análisis estratificado por grupos de edad de la influencia de $\text{PM}_{2,5}$, mientras que la Figura 25 muestra gráficamente la evolución del tamaño del efecto con respecto al *lag* temporal para ambos grupos de edad.

Tabla 36. Influencia de $\text{PM}_{2,5}$ (10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) en las VUA estratificado por grupos de edad.

≤ 50 años									
<i>Lag</i>	MLG multivariante*					CC multivariante**			
	<i>p</i>	RR	IC95%	FA	IC95%	<i>p</i>	OR	IC95%	
0	0,582	0,975	0,89-1,07	-2,56%	-11,98-6,19	0,677	0,977	0,876-1,09	
-1	0,629	1,022	0,94-1,12	2,15%	-6,84-10,31	0,191	1,075	0,965-1,197	
-3	0,303	1,046	0,96-1,14	4,40%	-4,17-12,20	0,337	1,053	0,948-1,17	
-5	0,855	1,008	0,93-1,1	0,79%	-8,11-8,93	0,866	1,009	0,909-1,12	
-7	0,845	0,991	0,91-1,08	-0,91%	-10,01-7,49	0,668	0,976	0,875-1,089	
> 50 años									
0	0,401	1,035	0,955-1,121	3,38%	-4,71-10,79	0,738	1,017	0,923-1,12	
-1	0,269	1,046	0,966-1,133	4,40%	-3,52-11,74	0,768	1,015	0,919-1,121	
-3	0,586	1,022	0,944-1,107	2,15%	-5,93-9,67	0,905	0,994	0,902-1,096	
-5	0,475	0,971	0,895-1,053	-2,99%	-11,73-5,03	0,253	0,943	0,854-1,043	
-7	0,063	1,077	0,996-1,164	7,15%	-0,40-14,09	0,126	1,078	0,979-1,187	

VUA: visitas a urgencias por asma; MLG: modelo lineal generalizado; CC: casos cruzados; RR: riesgo relativo; IC95%: intervalo de confianza al 95%; FA: fracción atribuible; OR: *odds ratio*.

* Ajustado por temperatura y mes; ** Ajustado por temperatura.



MLG: modelo lineal generalizado; CC: casos cruzados.

Figura 25. Influencia de PM_{2,5} (10 µg/m³) en las VUA estratificado por grupos de edad.

También es destacable que el efecto del aumento de la concentración de PM_{2,5} para el lag -7 en el subgrupo de mayores de 50 años se aproximó a la significación estadística con un valor de *p* igual a 0,063 en la regresión de Poisson del modelo lineal generalizado (Tabla 36). Si consideramos la fracción atribuible, en este subgrupo, un aumento de 10 µg/m³ puede suponer el 7,15% (IC95% -0,4%-14,09%) de las VUA 7 días después.

5.4.2 PM₁₀

5.4.2.1 Análisis descriptivo y correlaciones de la concentración de PM₁₀

El valor medio diario de PM₁₀ fue de 17,4 µg/m³, con un valor mínimo de 2,5 y un máximo de 120,5 µg/m³ (Tabla 28). En 31 días (0,9% de los casos) se superó el límite establecido por la OMS, correspondiente a 50 µg/m³. Es importante recordar que el valor legislado vigente en España considera aceptable superar este valor hasta en 35 ocasiones. Tras la reciente revisión de los valores límite de la OMS, se ha establecido el máximo diario en 45 µg/m³. Este límite ha sido superado en el 1,7% de los días (58 días) (Tabla 29).

La concentración de PM_{10} se correlacionó positivamente con la de $PM_{2,5}$ y la de NO_2 ($\rho = 0,626$; $p < 0,001$), y negativamente con la de O_3 ($\rho = -0,255$; $p < 0,001$) (Tabla 30).

En cuanto a su relación con las variables meteorológicas, PM_{10} mostró una correlación positiva significativa con la temperatura, la presión barométrica y las horas de sol ($\rho = 0,216$, $0,129$ y $0,173$ respectivamente; $p < 0,001$ en los tres casos); así como una correlación negativa con la precipitación diaria ($\rho = -0,185$; $p < 0,001$) (Tabla 30).

5.4.2.2 Descomposición estacional de la serie temporal de PM_{10}

En la Figura 26 se representa la serie temporal completa de la concentración de PM_{10} en el periodo de seguimiento. La Figura 27 muestra el análisis de la estacionalidad de este contaminante (complementado por la Tabla 31). Como se puede comprobar, PM_{10} mostró un patrón estacional menos marcado que $PM_{2,5}$, con valores más altos en septiembre y octubre, siendo más bajos en mayo, marzo y abril. Esta distribución tiene un comportamiento discordante con respecto a las VUA, con valores negativos en invierno y primavera, y positivos en verano y otoño (excepto noviembre). Este hecho puede suponer un factor de confusión negativo en la relación de estas variables (Figura 27).

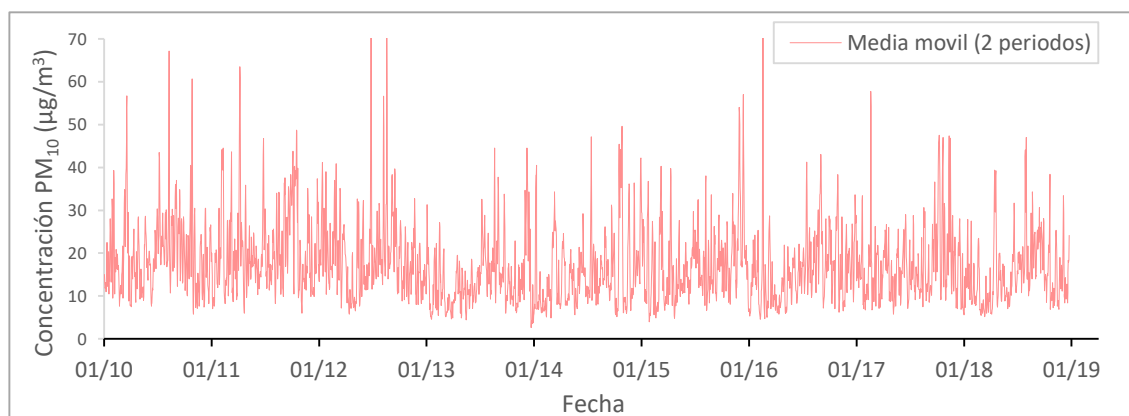
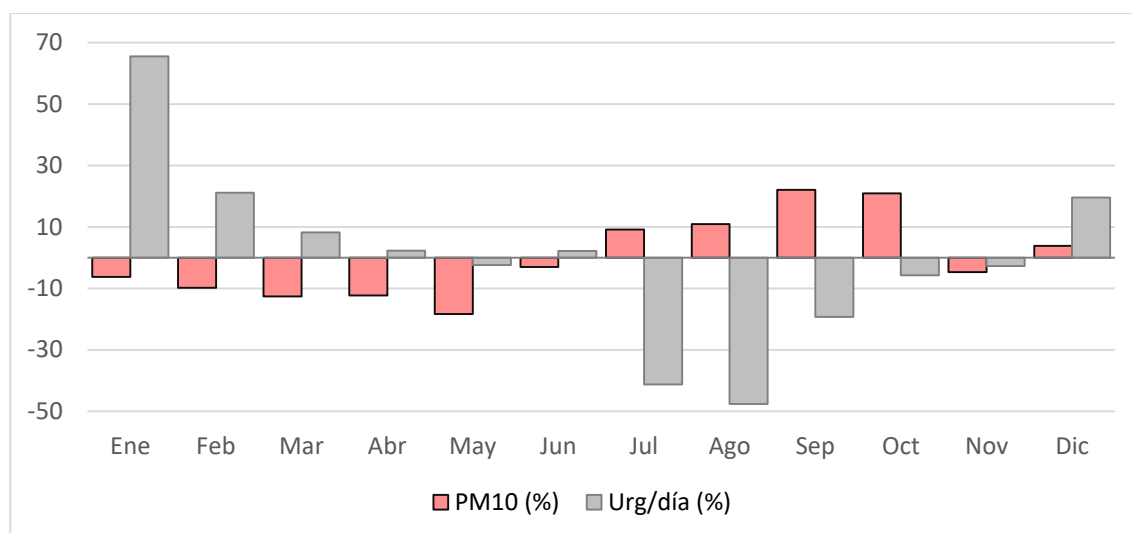


Figura 26. Serie temporal de la concentración de PM_{10} en el periodo de estudio.



Las barras representan la diferencia con una distribución esperada sin estacionalidad.

Figura 27. Factor estacional por mes de PM₁₀ y de las VUA.

La Figura 28 muestra gráficamente la tendencia anual de los valores medios de este contaminante (complementariamente con la Tabla 32). Al igual que en el caso de PM_{2,5}, la concentración media anual de PM₁₀ mostró una tendencia descendente hasta 2013, presentando unos valores más estables desde entonces. Los valores máximos se produjeron en 2011 y 2012, con 21,14 µg/m³ y 20,19 µg/m³, respectivamente.

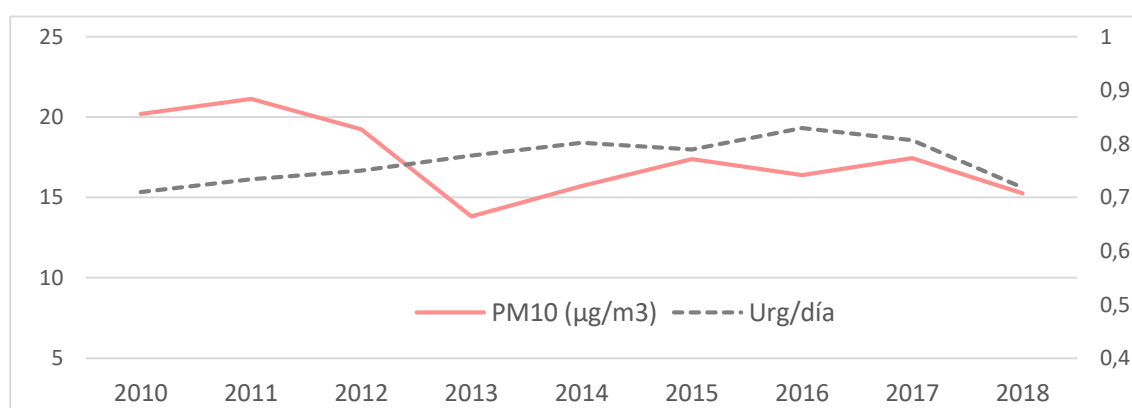


Figura 28. Tendencia anual de PM₁₀ y las VUA.

Estos valores sobrepasaron el límite establecido en las recomendaciones de la OMS de 2005 ($20 \mu\text{g}/\text{m}^3$), pero están ampliamente por debajo de los valores legislados vigentes en la UE y España, que establece el valor anual en $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Teniendo en cuenta los nuevos valores recomendados por la OMS en su revisión de 2021, que han sido establecidos en $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$, el límite se sobrepasaría en 5 de los nueve años de seguimiento (Tabla 29).

5.4.2.3 Relación de la concentración diaria de PM_{10} con las VUA

Las Tablas 37 y 38 recogen los resultados del análisis de la relación entre PM_{10} y las VUA en los enfoques univariante y multivariante, respectivamente. La Figura 29 muestra gráficamente la evolución del tamaño del efecto. En el análisis univariante, el aumento de la concentración de PM_{10} mostró un efecto negativo significativo con las VUA en la regresión de Poisson del modelo lineal generalizado. Este efecto fue máximo para el *lag* -1, con un RR de 0,948 (IC95% 0,909-0,988). Al igual que con $\text{PM}_{2,5}$, este efecto fue menor y no significativo al ajustar por mes y temperatura, y tampoco se mantuvo en la regresión logística condicional correspondiente al diseño de casos cruzados, lo que hace pensar que puede estar en relación con factores estacionales de confusión, como la distribución discordante del factor estacional por mes previamente mencionada.

Tabla 37. Influencia de los niveles de PM_{10} ($10 \mu\text{g}/\text{m}^3$) en las VUA. Análisis univariante.

<i>Lag</i>	MLG univariante			CC univariante		
	<i>p</i>	RR	IC95%	<i>p</i>	RR	IC95%
0	0,015	0,95	0,911-0,99	0,88	0,996	0,947-1,048
-1	0,012	0,948	0,909-0,988	0,935	0,998	0,948-1,05
-3	0,063	0,962	0,923-1,002	0,856	0,995	0,947-1,046
-5	0,078	0,964	0,925-1,004	0,63	1,012	0,964-1,062
-7	0,044	0,958	0,92-0,999	0,995	1	0,951-1,052

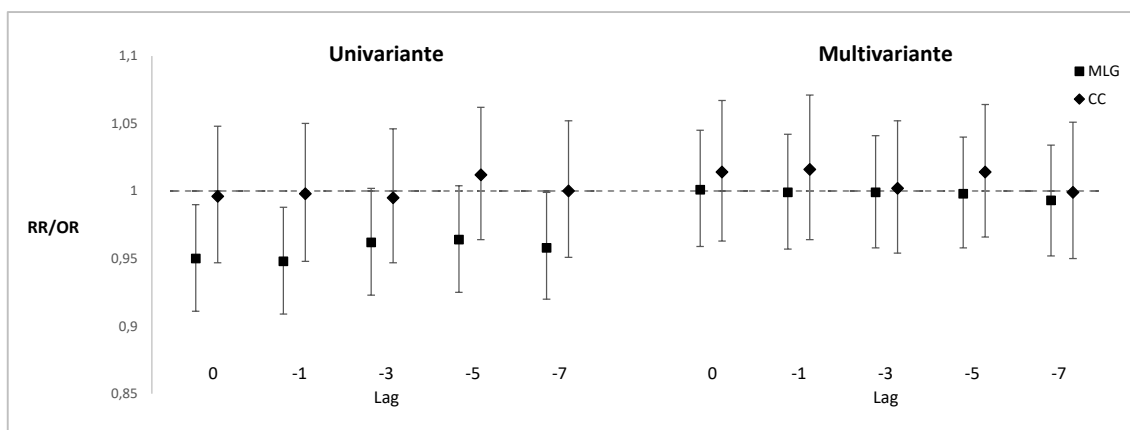
VUA: visitas a urgencias por asma; MLG: modelo lineal generalizado; CC: casos cruzados; RR: riesgo relativo; OR: *odds ratio*; IC95%: intervalo de confianza al 95%.

Tabla 38. Influencia de los niveles de PM₁₀ (10 µg/m³) en las VUA. Análisis multivariante.

Lag	MLG multivariante*					CC multivariante**		
	p	RR	IC95%	FA	IC95%	p	RR	IC95%
0	0,963	1,001	0,959-1,045	0,10%	-4,28-4,31	0,608	1,014	0,963-1,067
-1	0,947	0,999	0,957-1,042	-0,10%	-4,49-4,03	0,545	1,016	0,964-1,071
-3	0,947	0,999	0,958-1,041	-0,10%	-4,38-3,94	0,942	1,002	0,954-1,052
-5	0,923	0,998	0,958-1,04	-0,20%	-4,38-3,85	0,585	1,014	0,966-1,064
-7	0,723	0,993	0,952-1,034	-0,70%	-5,04-3,29	0,964	0,999	0,95-1,051

VUA: visitas a urgencias por asma; MLG: modelo lineal generalizado; CC: casos cruzados; RR: riesgo relativo; IC95%: intervalo de confianza al 95%; FA: fracción atribuible; OR: *odds ratio*.

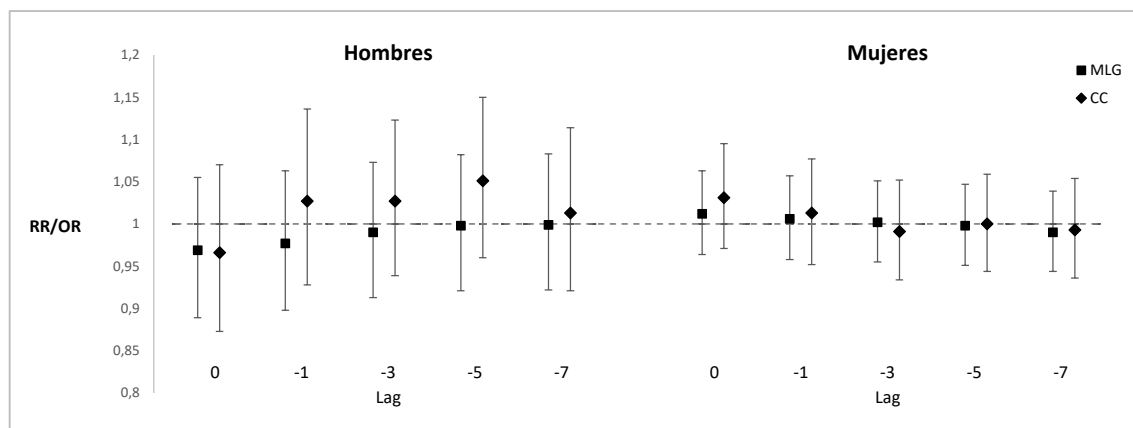
* Ajustado por temperatura y mes; ** Ajustado por temperatura.



MLG: modelo lineal generalizado; CC: casos cruzados.

Figura 29. Influencia de las concentraciones de PM₁₀ (10 µg/m³) en las VUA.

En el análisis estratificado por sexo, tampoco se ha encontrado ninguna asociación significativa para los distintos *lags* estudiados en cada subgrupo. La Tabla 39 resume el análisis estratificado por sexos de la influencia de PM₁₀, mientras que la Figura 30 muestra gráficamente la evolución del efecto con el *lag* temporal para ambos grupos. Sin embargo, al igual que sucedía con PM_{2,5}, el efecto podría ser mayor en los hombres, especialmente para el lag -5 en el diseño de casos cruzados, con una OR por 10 µg/m³ en hombres de 1,51 (IC95% 0,96-1,15) por 1 en mujeres (IC95% 0,944-1,059).



MLG: modelo lineal generalizado; CC: casos cruzados.

Figura 30. Influencia de PM10 (10 µg/m³) en las VUA estratificado por sexo.

Tabla 39. Influencia de PM10 (10 µg/m³) en las VUA estratificado por sexo.

Hombres									
Lag	MLG multivariante*					CC multivariante**			
	p	RR	IC95%	FA	IC95%	p	RR	IC95%	
0	0,463	0,969	0,889-1,055	-3,20%	-12,49-5,21	0,51	0,966	0,873-1,07	
-1	0,59	0,977	0,898-1,063	-2,35%	-11,36-5,93	0,607	1,027	0,928-1,136	
-3	0,807	0,99	0,913-1,073	-1,01%	-9,53-6,80	0,555	1,027	0,939-1,123	
-5	0,963	0,998	0,921-1,082	-0,20%	-8,58-7,58	0,286	1,051	0,96-1,15	
-7	0,977	0,999	0,922-1,083	-0,10%	-8,46-7,66	0,787	1,013	0,921-1,114	

Mujeres									
Lag	MLG multivariante*					CC multivariante**			
	p	RR	IC95%	FA	IC95%	p	RR	IC95%	
0	0,631	1,012	0,964-1,063	1,19%	-3,73-5,93	0,315	1,031	0,971-1,095	
-1	0,812	1,006	0,958-1,057	0,60%	-4,38-5,39	0,693	1,013	0,952-1,077	
-3	0,947	1,002	0,955-1,051	0,20%	-4,71-4,85	0,772	0,991	0,934-1,052	
-5	0,931	0,998	0,951-1,047	-0,20%	-5,15-4,49	0,995	1	0,944-1,059	
-7	0,691	0,99	0,944-1,039	-1,01%	-5,93-3,75	0,827	0,993	0,936-1,054	

VUA: visitas a urgencias por asma; MLG: modelo lineal generalizado; CC: casos cruzados; RR: riesgo relativo; IC95%: intervalo de confianza al 95%; FA: fracción atribuible; OR: odds ratio.

* Ajustado por temperatura y mes; ** Ajustado por temperatura.

En el análisis por grupos de edad tampoco se han encontrado asociaciones significativas en los modelos ajustados. La Tabla 40 resume el análisis estratificado por grupos de edad de la influencia de PM10, mientras que la Figura 31 muestra gráficamente

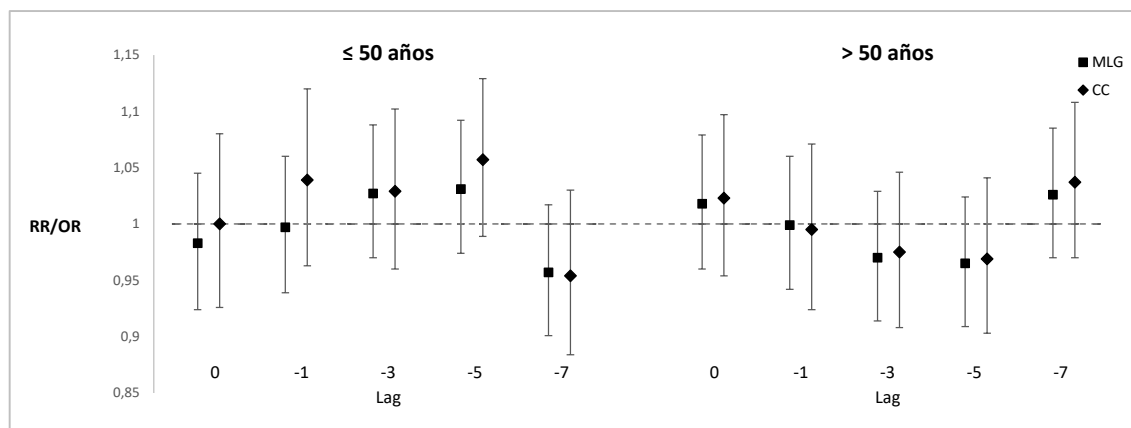
la evolución del tamaño del efecto con respecto al *lag* temporal para ambos grupos de edad. De nuevo, al igual que para PM_{2,5}, se observaron marcadas diferencias en el tamaño de efecto de las concentraciones de PM₁₀ sobre las UVA en función del *lag* temporal analizado en los dos diseños realizados (MLG y casos cruzados). Concretamente, los pacientes menores de 50 años presentaron efectos mayores para los *lags* desde -1 a -5 días, y mas bajos para el *lag* -7. Por el contrario, los pacientes mayores de 50 años presentaron un riesgo mayor para el retardo temporal de -7 días, siendo el efecto menor para los *lags* de -3 y -5 días.

Tabla 40. Influencia de PM₁₀ (10 µg/m³) en las VUA estratificado por grupos de edad.

≤ 50 años									
<i>Lag</i>	MLG multivariante*					CC multivariante**			
	<i>p</i>	RR	IC95%	FA	IC95%	<i>p</i>	RR	IC95%	
0	0,578	0,983	0,924-1,045	-1,73%	-8,23-4,31	0,995	1	0,926-1,08	
-1	0,935	0,997	0,939-1,06	-0,30%	-6,50-5,66	0,32	1,039	0,963-1,12	
-3	0,354	1,027	0,97-1,088	2,63%	-3,09-8,09	0,421	1,029	0,96-1,102	
-5	0,288	1,031	0,974-1,092	3,01%	-2,67-8,42	0,102	1,057	0,989-1,129	
-7	0,16	0,957	0,901-1,017	-4,49%	-10,99%-1,67	0,229	0,954	0,884-1,03	
> 50 años									
0	0,56	1,018	0,96-1,079	1,77%	-4,17%-7,32	0,521	1,023	0,954-1,097	
-1	0,977	0,999	0,942-1,06	-0,10%	-6,16%-5,66	0,889	0,995	0,924-1,071	
-3	0,31	0,97	0,914-1,029	-3,09%	-9,41%-2,82	0,479	0,975	0,908-1,046	
-5	0,237	0,965	0,909-1,024	-3,63%	-10,01%-2,34	0,388	0,969	0,903-1,041	
-7	0,375	1,026	0,97-1,085	2,53%	-3,09%-7,83	0,291	1,037	0,97-1,108	

VUA: visitas a urgencias por asma; MLG: modelo lineal generalizado; CC: casos cruzados; RR: riesgo relativo; IC95%: intervalo de confianza al 95%; FA: fracción atribuible; OR: *odds ratio*.

* Ajustado por temperatura y mes; ** Ajustado por temperatura.



MLG: modelo lineal generalizado; CC: casos cruzados.

Figura 31. Influencia de PM₁₀ (10 µg/m³) en las VUA estratificado por edad.

5.4.3 NO₂

5.4.3.1 Análisis descriptivo y correlaciones de la concentración de NO₂

El valor medio diario de NO₂ en el periodo de estudio fue de 23,3 ± 11,3 µg/m³, con un valor mínimo de 2 µg/m³ y un valor máximo de 76 µg/m³ (Tabla 28). La OMS en su guía de 2005, así como la legislación española, establecen un límite horario de 200 µg/m³, que no fue superado en ningún momento durante el estudio. La revisión de la OMS de 2021 ha establecido un valor diario recomendado en 25 µg/m³, cifra que ha sido superada en el 38,7% de los días. No hay valor legislado para la media diaria de NO₂ en el momento actual (Tabla 29).

El NO₂ se correlacionó positivamente con los niveles de PM_{2,5} y PM₁₀, como se ha descrito previamente, y negativamente de forma significativa con la concentración de O₃ ($\rho = -0,596$; $p < 0,001$) (Tabla 30). Las correlaciones con las variables meteorológicas fueron débiles, negativas con la temperatura ($\rho = -0,165$; $p < 0,001$), la precipitación diaria ($\rho = -0,072$; $p < 0,001$) y las horas de sol ($\rho = -0,090$; $p < 0,001$); siendo la relación positiva con la presión barométrica ($\rho = 0,125$; $p < 0,001$) (Tabla 30).

5.4.3.2 Descomposición estacional de la serie temporal de NO₂

En la Figura 32 se representa la serie temporal completa de la concentración media diaria de NO₂ en el periodo de seguimiento. La Figura 33 muestra el análisis de la estacionalidad de este contaminante (complementado por la Tabla 31). Los valores de NO₂ presentaron un claro patrón estacional, con valores más elevados en otoño e invierno y más bajos en primavera y verano, en parte coincidiendo con el patrón de las VUA.

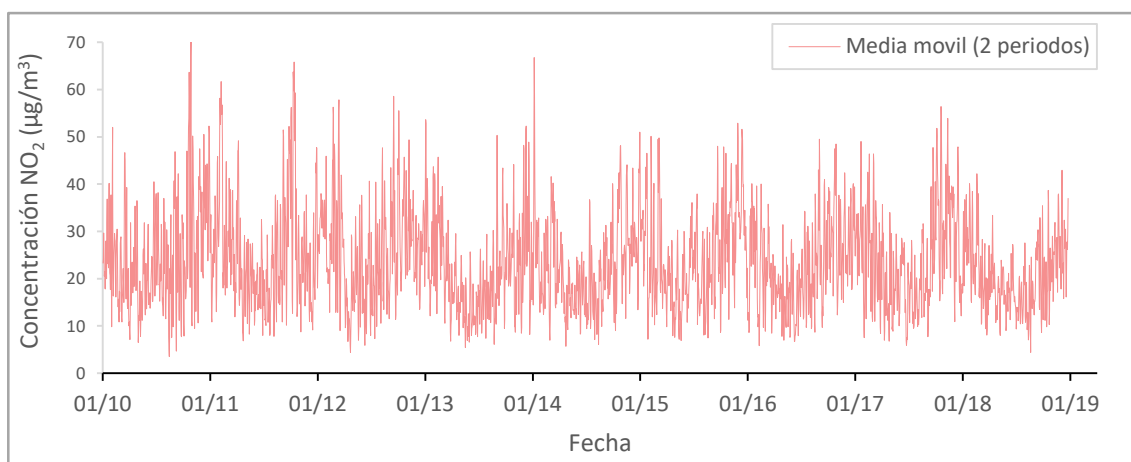
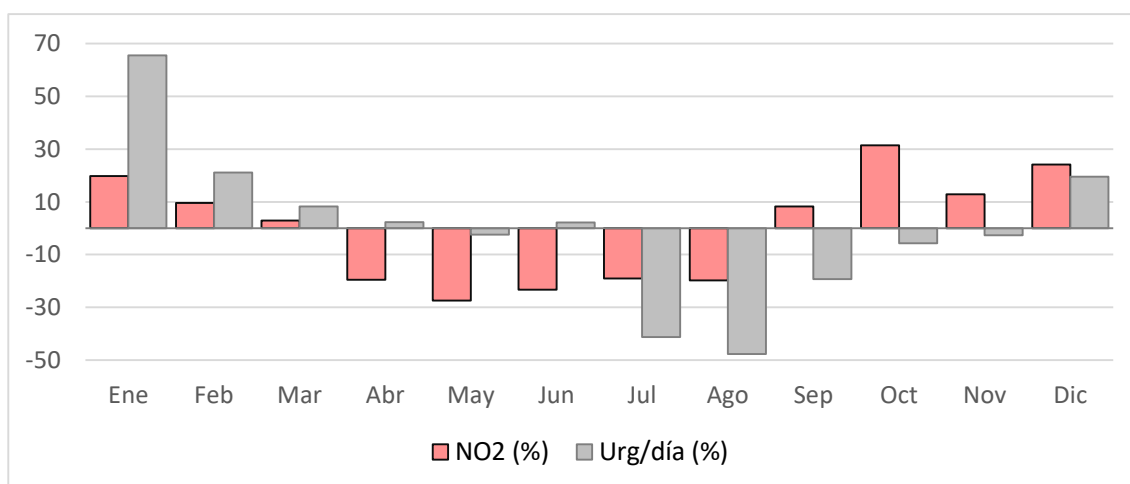


Figura 32. Serie temporal de la concentración de NO₂ en el periodo de estudio.



Las barras representan la diferencia con una distribución esperada sin estacionalidad.

Figura 33. Factor estacional por mes de NO₂ y de las VUA.

La Figura 34 muestra gráficamente la tendencia anual de los valores medios de este compuesto (complementariamente con la Tabla 32). Al igual que el resto de los contaminantes ambientales previamente analizados, NO₂ presentó un descenso hasta 2013, permaneciendo posteriormente más estable. Los valores máximos se alcanzaron en los años 2011 y 2012 con 26,23 µg/m³ y 24,86 µg/m³, respectivamente.

Estos valores están muy por debajo de los umbrales establecidos en la legislación vigente y por la OMS en 2005, situados en 40 µg/m³. La guía de la OMS de 2021 ha disminuido significativamente el límite anual recomendado para el NO₂, fijándolo en tan solo 10 µg/m³, cifra ampliamente superada en los nueve años de seguimiento (Tabla 29).

5.4.3.3 Relación de la concentración diaria de NO₂ con las VUA

Las Tablas 41 y 42 recogen los resultados del análisis de la relación entre NO₂ y las VUA en los enfoques univariante y multivariante, respectivamente. La Figura 35 muestra gráficamente la evolución del tamaño del efecto.

En el análisis univariante, la concentración de NO₂ mostró una relación positiva significativa con el aumento de las VUA, tanto en el modelo lineal generalizado como en el diseño de casos cruzados. Este efecto fue mayor y significativo para todos los *lags* analizados en la regresión de Poisson del modelo lineal generalizado, con un efecto máximo en el *lag* -3 (RR por 10 µg/m³ 1,081; IC95% 1,046-1,118).

En el diseño de casos cruzados, la OR estimada mediante regresión logística condicional mostró únicamente una relación estadísticamente significativa en el *lag* -3, con una OR por 10 µg/m³ de 1,05 (IC95% 1,003-1,1).

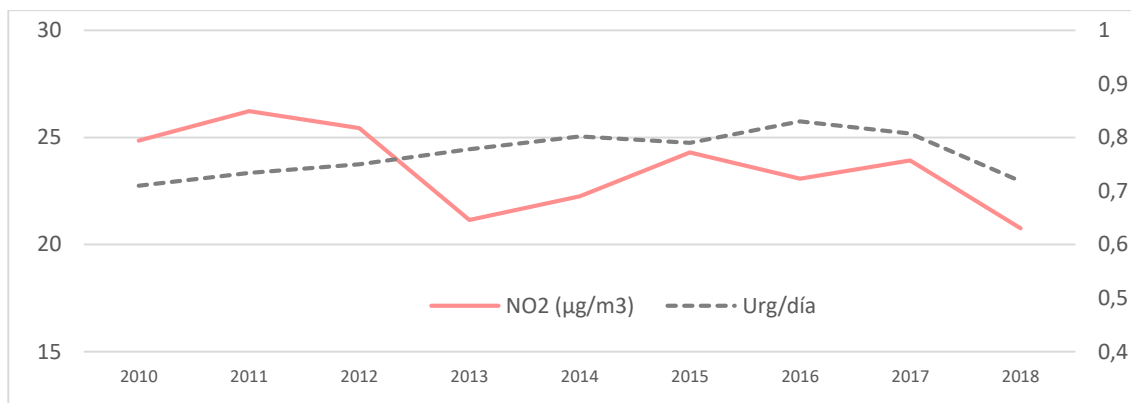
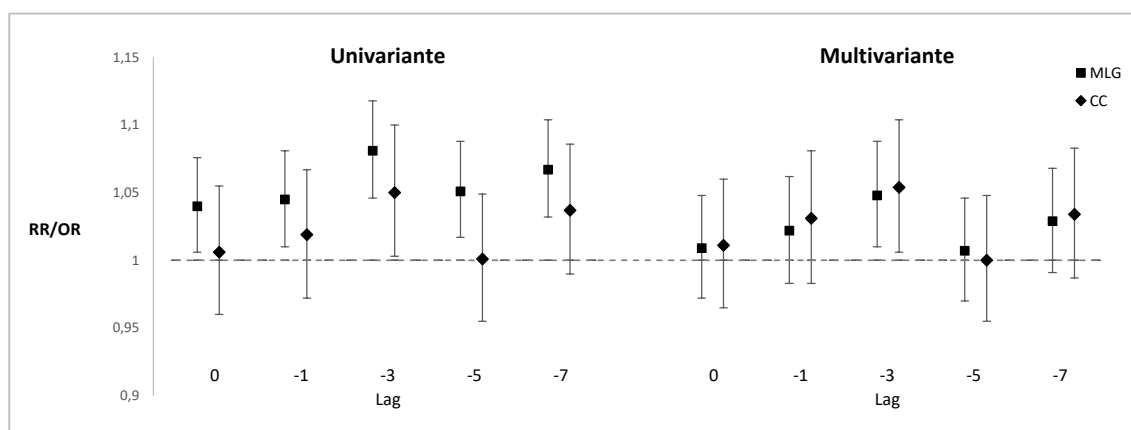


Figura 34. Tendencia anual de NO₂ y las VUA.

Tabla 41. Influencia de los niveles de NO₂ (10 µg/m³) en las VUA. Análisis univariante.

Lag	MLG univariante			CC univariante		
	p	RR	IC95%	p	OR	IC95%
0	0,022	1,04	1,006-1,076	0,797	1,006	0,96-1,055
-1	0,011	1,045	1,01-1,081	0,439	1,019	0,972-1,067
-3	<0,001	1,081	1,046-1,118	0,039	1,05	1,003-1,1
-5	0,003	1,051	1,017-1,088	0,964	1,001	0,955-1,049
-7	<0,001	1,067	1,032-1,104	0,126	1,037	0,99-1,086

VUA: visitas a urgencias por asma; MLG: modelo lineal generalizado; CC: casos cruzados; RR: riesgo relativo; OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%.



MLG: modelo lineal generalizado; CC: casos cruzados.

Figura 35. Influencia de la concentración de NO₂ (10 µg/m³) en las VUA.

Tabla 42. Influencia de los niveles de NO₂ (10 µg/m³) en las VUA. Análisis multivariante.

Lag	MLG multivariante*					CC multivariante**		
	p	RR	IC95%	FA	IC95%	p	OR	IC95%
0	0,635	1,009	0,972-1,048	0,89%	-2,88-4,58	0,644	1,011	0,965-1,06
-1	0,277	1,022	0,983-1,062	2,15%	-1,73-5,84	0,204	1,031	0,983-1,081
-3	0,013	1,048	1,01-1,088	4,58%	0,99-8,09	0,027	1,054	1,006-1,104
-5	0,707	1,007	0,97-1,046	0,70%	-3,09-4,40	0,99	1	0,955-1,048
-7	0,137	1,029	0,991-1,068	2,82%	-0,91-6,37	0,159	1,034	0,987-1,083

VUA: visitas a urgencias por asma; MLG: modelo lineal generalizado; CC: casos cruzados; RR: riesgo relativo; IC95%: intervalo de confianza al 95%.; FA: fracción atribuible; OR: *odds ratio*.

* Ajustado por temperatura y mes; ** Ajustado por temperatura.

Al ajustar el modelo lineal generalizado por mes y temperatura, el efecto de la concentración de NO₂ sobre el incremento de las VUA fue menor, pero mantuvo su significación estadística en el *lag* -3, con un RR por 10 µg/m³ de 1,048 (IC95% 1,01-1,088). El ajuste por temperatura de la regresión condicional del diseño de casos cruzados apenas modificó el tamaño del efecto en comparación con el análisis univariante, incluso se observó un ligero aumento, con una OR por 10 µg/m³ para el *lag* -3 de 1,054 (IC95% 1,006-1,104). Al igual que en el modelo lineal generalizado, el efecto fue menor y no significativo en el resto de los retardos estudiados. Considerando la fracción atribuible (Tabla 42), una disminución de 10 µg/m³ de la concentración de NO₂ ambiental podría disminuir el 4,58% de las VUA tres días después, de forma independiente a la temperatura y al mes del año (IC95% 0,99%-8,09%).

En el análisis estratificado por sexo, el efecto fue ligeramente mayor en las mujeres, siendo estadísticamente significativo en este subgrupo para los *lags* -3 y -7, si bien en el diseño de casos cruzados solamente permaneció significativo el retraso a los -3 días. La Tabla 43 resume el análisis estratificado por sexos de la influencia de NO₂, mientras que la Figura 36 muestra gráficamente la evolución del efecto con el *lag* temporal para ambos

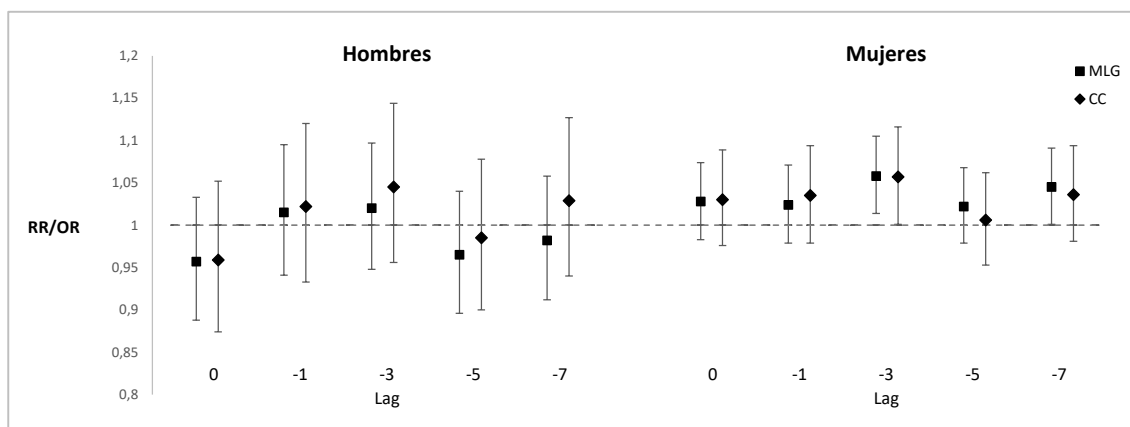
grupos. En el caso de las mujeres, una disminución de 10 µg/m³ de la concentración de NO₂ podría evitar el 5,48% de las VUA tres días después (IC95% 1,38%-9,5%).

Tabla 43. Influencia de NO₂ (10 µg/m³) en las VUA estratificado por sexo.

Hombres									
<i>Lag</i>	MLG multivariante*					CC multivariante**			
	<i>p</i>	RR	IC95%	FA	IC95%	<i>p</i>	OR	IC95%	
0	0,258	0,957	0,888-1,033	-4,49%	-12,61-3,19	0,374	0,959	0,874-1,052	
-1	0,7	1,015	0,941-1,095	1,48%	-6,27-8,68	0,636	1,022	0,933-1,12	
-3	0,601	1,02	0,948-1,097	1,96%	-5,49-8,84	0,331	1,045	0,956-1,144	
-5	0,35	0,965	0,896-1,04	-3,63%	-11,61-3,85	0,741	0,985	0,9-1,078	
-7	0,635	0,982	0,912-1,058	-1,83%	-9,65-5,48	0,53	1,029	0,94-1,127	
Mujeres									
0	0,224	1,028	0,983-1,074	2,72%	-1,73-6,89	0,283	1,03	0,976-1,089	
-1	0,304	1,024	0,979-1,071	2,34%	-2,15-6,63	0,231	1,035	0,979-1,094	
-3	0,01	1,058	1,014-1,105	5,48%	1,38-9,50	0,045	1,057	1,001-1,116	
-5	0,321	1,022	0,979-1,068	2,15%	-2,15-6,37	0,829	1,006	0,953-1,062	
-7	0,044	1,045	1,001-1,091	4,31%	0,10-8,34	0,206	1,036	0,981-1,094	

VUA: visitas a urgencias por asma; MLG: modelo lineal generalizado; CC: casos cruzados; RR: riesgo relativo; IC95%: intervalo de confianza al 95%; FA: fracción atribuible; OR: *odds ratio*.

* Ajustado por temperatura y mes; ** Ajustado por temperatura.



MLG: modelo lineal generalizado; CC: casos cruzados.

Figura 36. Influencia de NO₂ (10 µg/m³) en las VUA estratificado por sexo.

La Tabla 44 resume el análisis estratificado por grupos de edad de la influencia de NO₂, mientras que la Figura 37 muestra gráficamente la evolución del tamaño del efecto con respecto al *lag* temporal para ambos grupos de edad. Destaca el efecto encontrado en los pacientes menores de 50 años para el retardo de -3 días, con una OR por 10 µg/m³ en el diseño de casos cruzados de 1,085 (IC95% 1,015-1,16). Para este subgrupo, una disminución de 10 µg/m³ de la concentración ambiental de NO₂ podría suponer un 5,84% menos de VUA tres días después (IC95% 0,79%-10,63%).

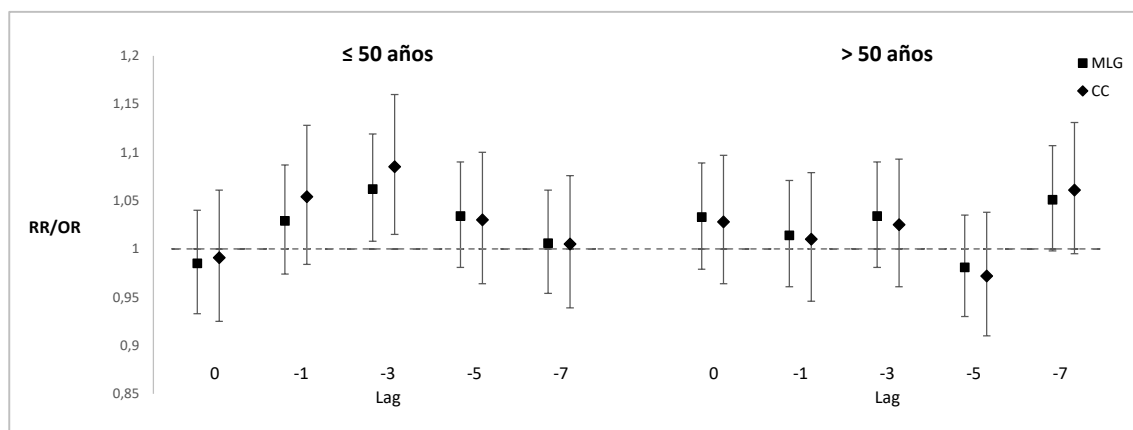
En los pacientes mayores de 50 años, de nuevo se repite el patrón descrito previamente para las partículas PM_{2,5} y PM₁₀, con un efecto mayor en el lag de -7 días y un efecto menor en las exposiciones a más corto plazo en comparación con los pacientes más jóvenes.

Tabla 44. Influencia de NO₂ (10 µg/m³) en las VUA estratificado por grupos de edad.

≤ 50 años									
Lag	MLG multivariante*					CC multivariante**			
	p	RR	IC95%	FA	IC95%	p	OR	IC95%	
0	0,584	0,985	0,933-1,04	-1,52%	-7,18-3,85	0,786	0,991	0,925-1,061	
-1	0,309	1,029	0,974-1,087	2,82%	-2,67-8,00	0,133	1,054	0,984-1,128	
-3	0,025	1,062	1,008-1,119	5,84%	0,79-10,63	0,016	1,085	1,015-1,16	
-5	0,217	1,034	0,981-1,09	3,29%	-1,94-8,26	0,383	1,03	0,964-1,1	
-7	0,816	1,006	0,954-1,061	0,60%	-4,82-5,75	0,88	1,005	0,939-1,076	
> 50 años									
0	0,234	1,033	0,979-1,089	3,19%	-2,15-8,17	0,399	1,028	0,964-1,097	
-1	0,611	1,014	0,961-1,071	1,38%	-4,06-6,63	0,765	1,01	0,946-1,079	
-3	0,209	1,034	0,981-1,09	3,29%	-1,94-8,26	0,452	1,025	0,961-1,093	
-5	0,486	0,981	0,93-1,035	-1,94%	-7,53-3,38	0,395	0,972	0,91-1,038	
-7	0,062	1,051	0,998-1,107	4,85%	-0,20-9,67	0,072	1,061	0,995-1,131	

VUA: visitas a urgencias por asma; MLG: modelo lineal generalizado; CC: casos cruzados; RR: riesgo relativo; IC95%: intervalo de confianza al 95%; FA: fracción atribuible; OR: *odds ratio*.

* Ajustado por temperatura y mes; ** Ajustado por temperatura.



MLG: modelo lineal generalizado; CC: casos cruzados.

Figura 37. Influencia de NO2 (10 µg/m³) en las VUA estratificado por edad.

El efecto encontrado en el retardo de -7 días para los pacientes mayores de 50 años rozó la significación estadística, con una *p* de 0,062 en la regresión de Poisson del modelo lineal generalizado (RR 1,051 por 10 µg/m³; IC95% 0,998-1,107) y de 0,072 en la regresión logística condicional del diseño de casos cruzados (OR 1,061 por 10 µg/m³; IC95% 0,995-1,131).

5.4.4 Ozono

5.4.4.1 Análisis descriptivo y correlaciones de la concentración de O₃

El valor medio de la concentración diaria de O₃ fue de 50 ± 21,4 µg/m³, con un valor mínimo de 1 µg/m³ y un valor máximo de 114 µg/m³ (Tabla 28). El límite establecido por la OMS (2005 y 2021) para la media de 8 horas es de 100 µg/m³, mientras que la legislación española y europea lo eleva hasta los 120 µg/m³. En la serie temporal analizada en esta Tesis Doctoral, únicamente en 9 días (0,3% del total) se superó el valor de 100 µg/m³, mientras que el límite de 120 µg/m³ no fue sobrepasado ningún día (Tabla 29).

La concentración de O_3 presentó una correlación negativa estadísticamente significativa con el resto de los contaminantes, destacando la presentada con la concentración diaria de NO_2 ($\rho = -0,596$; $p < 0,001$) (Tabla 30). Además, los niveles de O_3 se correlacionaron de forma positiva con la temperatura media y las horas diarias de sol ($\rho = 0,529$ y $0,483$, respectivamente; $p < 0,001$ en ambos casos); y de forma más débil y negativa con la presión barométrica ($\rho = -0,138$; $p < 0,001$). Los valores diarios de O_3 mostraron una correlación significativa con la precipitación diaria (Tabla 30).

5.4.4.2 Descomposición estacional de la serie temporal de O_3

En la Figura 38 se representa la serie temporal de concentración de O_3 en el periodo de estudio. La Figura 39 muestra el análisis de la estacionalidad de este contaminante (complementado por la Tabla 31). La concentración ambiental de O_3 mostró un marcado patrón estacional, con valores altos en primavera y verano, y mínimos en otoño e invierno. Este hecho está relacionado, en gran parte, con su origen fotoquímico. Este patrón es, mayoritariamente, inverso al de las VUA y otros contaminantes, especialmente el NO_2 .

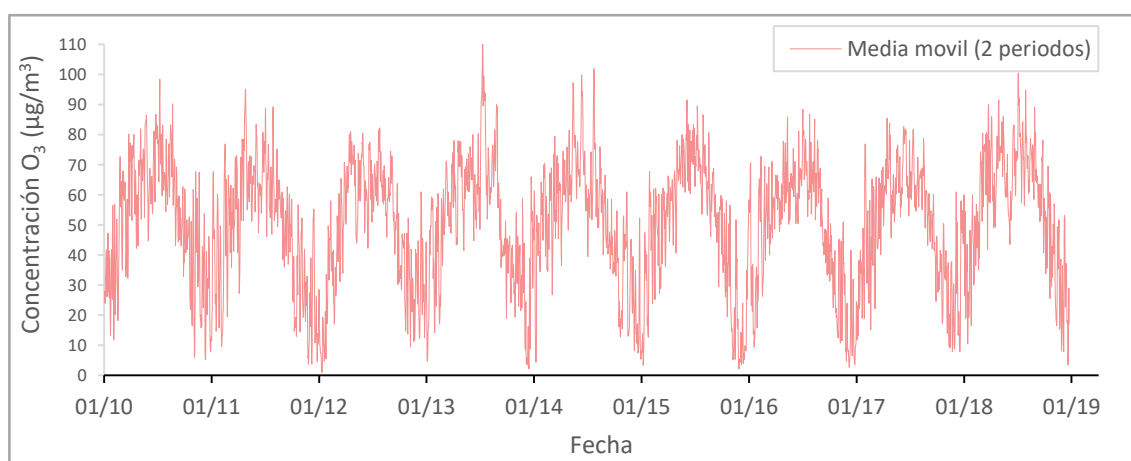
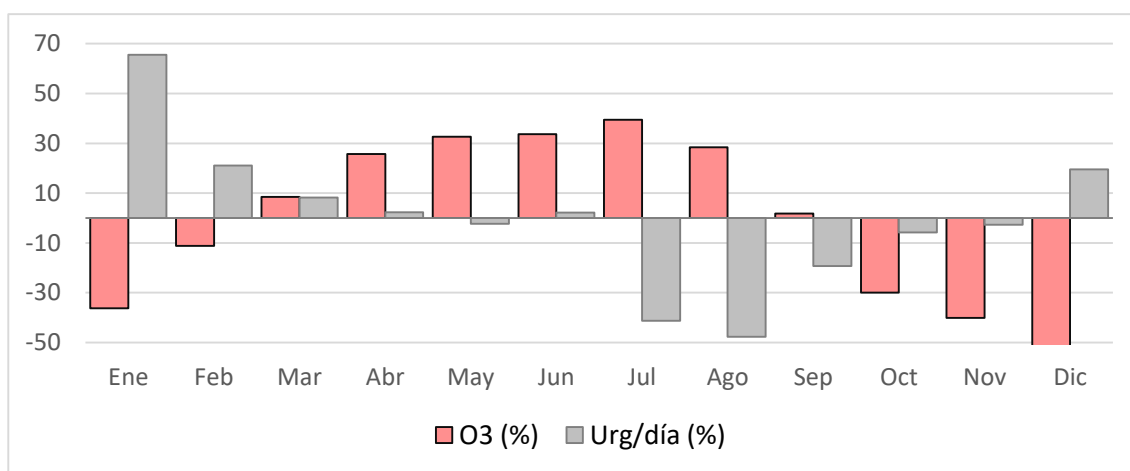


Figura 38. Serie temporal de la concentración de O_3 en el periodo de estudio.

La Figura 40 muestra gráficamente la tendencia anual de los valores medios de este compuesto (complementariamente con la Tabla 32). Los niveles ambientales de O₃ no mostraron ninguna tendencia anual destacable, presentando los niveles mínimos en los años 2016 y 2011, con valores de 47,32 µg/m³ y 47,79 µg/m³, respectivamente; y niveles máximos en 2018 y 2010, con 57,58 µg/m³ y 52,74 µg/m³, respectivamente. No hay definido un valor máximo anual por la OMS o la legislación española para el O₃.



Las barras representan la diferencia con una distribución esperada sin estacionalidad.

Figura 39. Factor estacional por mes de O₃ y de las VUA.

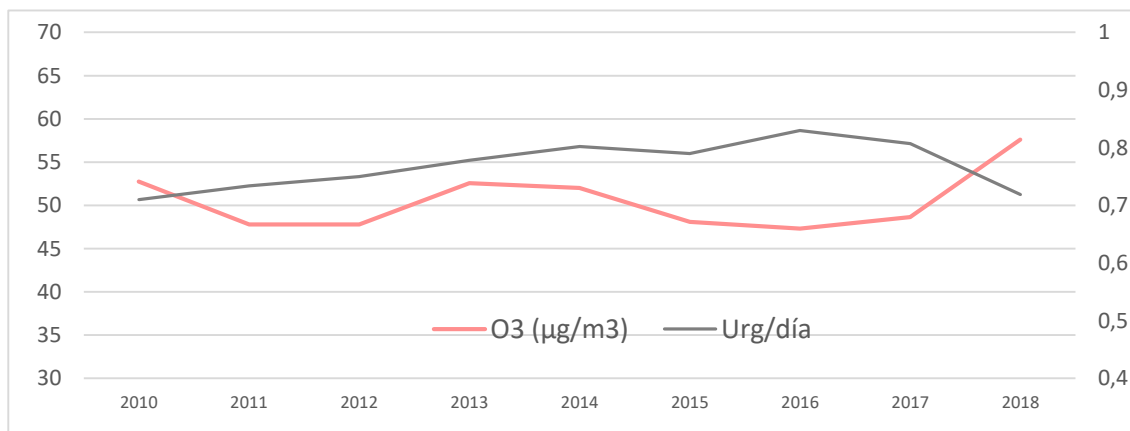


Figura 40. Tendencia anual de O₃ y las VUA.

5.4.4.3 Relación de la concentración diaria de O₃ con las VUA

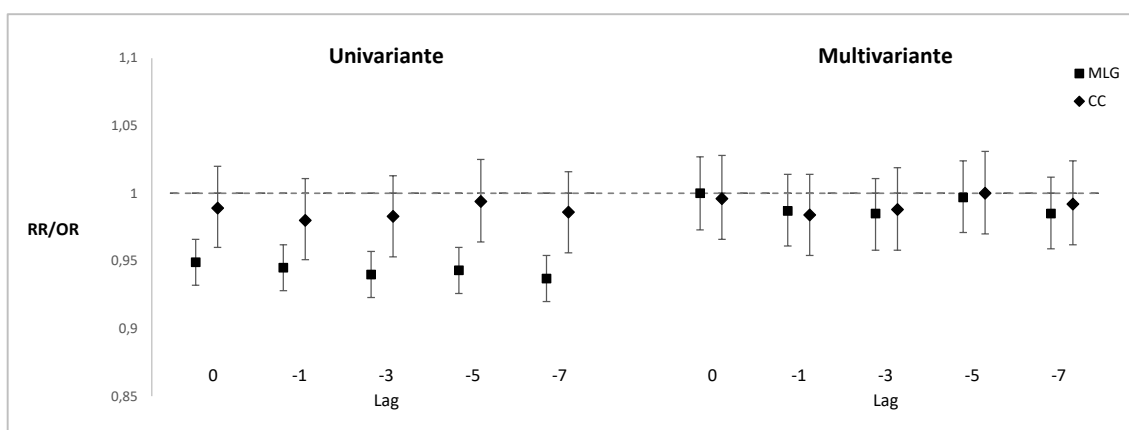
Las Tablas 45 y 46 recogen los resultados del análisis de la relación entre los niveles de O₃ y las VUA en los enfoques univariante y multivariante, respectivamente. La Figura 41 muestra gráficamente la evolución del tamaño del efecto.

En el análisis univariante de la relación entre la concentración de O₃ y las VUA diarias, se encontró una marcada relación negativa significativa, con un RR de 0,937 por 10 µg/m³ (IC95% 0,92-0,954) para el lag -7 en la regresión de Poisson. En el diseño de casos cruzados este efecto negativo fue menor y no significativo.

Tabla 45. Influencia de los niveles de O₃ (10 µg/m³) en las VUA. Análisis univariante.

Lag	MLG univariante			CC univariante		
	p	RR	IC95%	p	OR	IC95%
0	<0,001	0,949	0,932-0,966	0,496	0,989	0,96-1,02
-1	<0,001	0,945	0,928-0,962	0,199	0,98	0,951-1,011
-3	<0,001	0,94	0,923-0,957	0,262	0,983	0,953-1,013
-5	<0,001	0,943	0,926-0,96	0,699	0,994	0,964-1,025
-7	<0,001	0,937	0,92-0,954	0,354	0,986	0,956-1,016

VUA: visitas a urgencias por asma; MLG: modelo lineal generalizado; CC: casos cruzados; RR: riesgo relativo; OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%.



MLG: modelo lineal generalizado; CC: casos cruzados.

Figura 41. Influencia de la concentración de O₃ (10 µg/m³) en las VUA.

Tabla 46. Influencia de los niveles de O₃ (10 µg/m³) en las VUA. Análisis multivariante.

Lag	MLG multivariante*					CC multivariante**		
	p	RR	IC95%	FA	IC95%	p	OR	IC95%
0	0,975	1	0,973-1,027	0%	-2,77-2,63	0,815	0,996	0,966-1,028
-1	0,347	0,987	0,961-1,014	-1,32%	-4,06-1,38	0,296	0,984	0,954-1,014
-3	0,258	0,985	0,958-1,011	-1,52%	-4,38-1,09	0,451	0,988	0,958-1,019
-5	0,834	0,997	0,971-1,024	-0,30%	-2,99-2,34	0,988	1	0,97-1,031
-7	0,272	0,985	0,959-1,012	-1,52%	-4,28-1,19	0,635	0,992	0,962-1,024

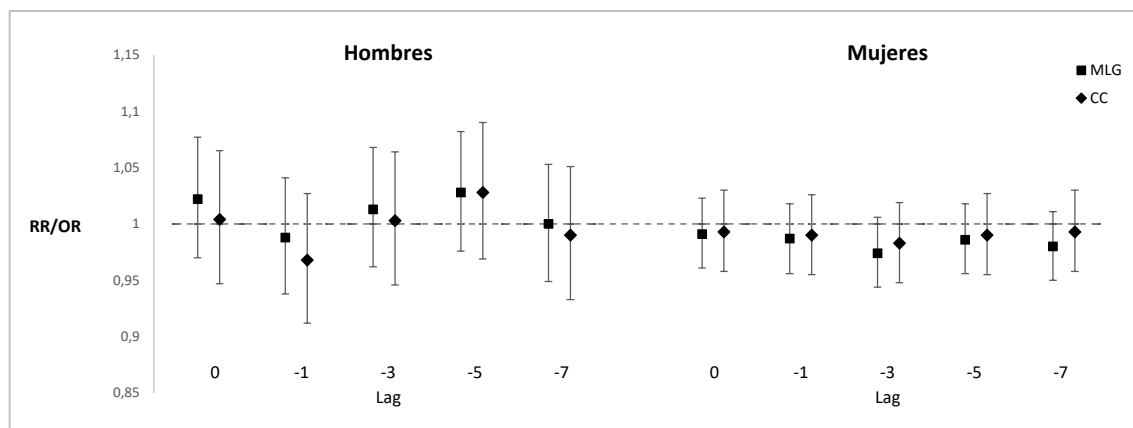
VUA: visitas a urgencias por asma; MLG: modelo lineal generalizado; CC: casos cruzados; RR: riesgo relativo; IC95%: intervalo de confianza al 95%; FA: fracción atribuible; OR: *odds ratio*.

* Ajustado por temperatura y mes; ** Ajustado por temperatura.

Cuando se ajustó el modelo lineal generalizado por mes y temperatura, el efecto negativo fue mucho menor y no significativo estadísticamente, lo que pone de manifiesto el importante efecto confusor de la temperatura y los condicionantes estacionales en este tipo de diseños. El ajuste por temperatura de la regresión logística condicional en el diseño de casos cruzados también disminuyó el tamaño del efecto negativo del O₃ sobre las VUA.

La Tabla 47 resume el análisis estratificado por sexos de la influencia de O₃, mientras que la Figura 42 muestra gráficamente la evolución del efecto con el *lag* temporal para ambos grupos. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas en ninguno de los subgrupos para los retardos estudiados.

Sin ser estadísticamente significativo, el efecto positivo del O₃ sobre el aumento de las VUA parece ser ligeramente mayor en hombres. En el modelo lineal generalizado ajustado por mes y temperatura, la OR por 10 µg/m³ en hombres fue de 1,028 en el *lag* -5 (IC95% 0,976-1,082), mientras que en el grupo de mujeres la OR fue de 0,986 (IC95% 0,956-1,018).



MLG: modelo lineal generalizado; CC: casos cruzados.

Figura 42. Influencia de O₃ (10 µg/m³) en las VUA estratificado por sexo.

Tabla 47. Influencia de los niveles de O₃ (10 µg/m³) en las VUA estratificado por sexo

Hombres									
<i>Lag</i>	MLG multivariante					CC multivariante			
	<i>p</i>	RR	IC95%	FA	IC95%	<i>p</i>	RR	IC95%	
0	0,411	1,022	0,97-1,077	2,15%	-3,09-7,15	0,891	1,004	0,947-1,065	
-1	0,657	0,988	0,938-1,041	-1,21%	-6,61-3,94	0,276	0,968	0,912-1,027	
-3	0,619	1,013	0,962-1,068	1,28%	-3,95-6,37	0,917	1,003	0,946-1,064	
-5	0,303	1,028	0,976-1,082	2,72%	-2,46-7,58	0,362	1,028	0,969-1,09	
-7	0,998	1	0,949-1,053	0%	-5,37-5,03	0,746	0,99	0,933-1,051	
Mujeres									
0	0,591	0,991	0,961-1,023	-0,91%	-4,06-2,25	0,718	0,993	0,958-1,03	
-1	0,402	0,987	0,956-1,018	-1,32%	-4,60-1,77	0,575	0,99	0,955-1,026	
-3	0,106	0,974	0,944-1,006	-2,67%	-5,93-0,60	0,343	0,983	0,948-1,019	
-5	0,389	0,986	0,956-1,018	-1,42%	-4,60-1,77	0,59	0,99	0,955-1,027	
-7	0,202	0,98	0,95-1,011	-2,04%	-5,26-1,09	0,722	0,993	0,958-1,03	

VUA: visitas a urgencias por asma; MLG: modelo lineal generalizado; CC: casos cruzados; RR: riesgo relativo; IC95%: intervalo de confianza al 95%; FA: fracción atribuible; OR: *odds ratio*.

* Ajustado por temperatura y mes; ** Ajustado por temperatura.

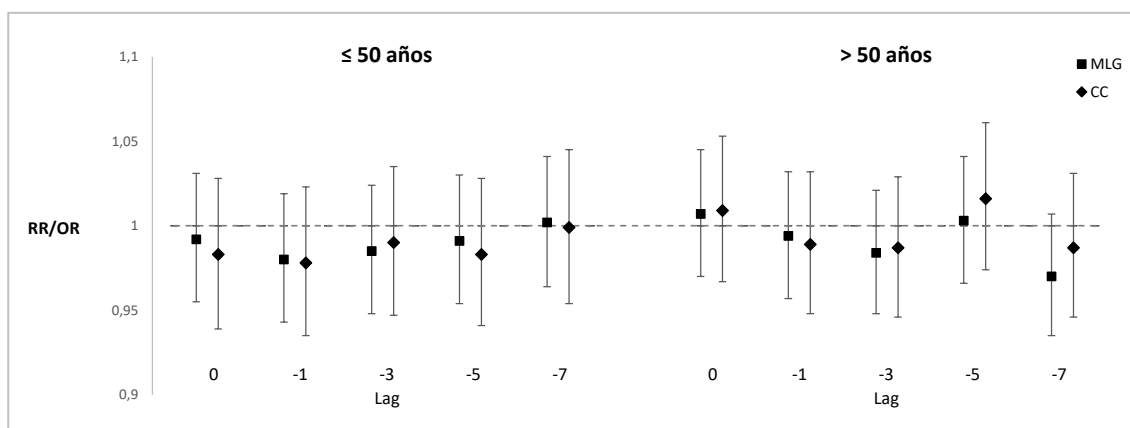
La Tabla 48 resume el análisis estratificado por grupos de edad de la influencia del ozono, mientras que la Figura 43 muestra gráficamente la evolución del tamaño del efecto con respecto al *lag* temporal para ambos grupos de edad. No se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa. En este caso, al contrario que en el resto de

contaminantes estudiados, el efecto de la concentración de O₃ en los pacientes mayores de 50 años para el lag -7 fue menor que en el grupo de pacientes jóvenes y para el resto de retardos.

Tabla 48. Influencia de O₃ (10 µg/m³) en las VUA estratificado por grupos de edad.

≤ 50 años									
Lag	MLG multivariante					CC multivariante			
	p	RR	IC95%	FA	IC95%	p	RR	IC95%	
0	0,69	0,992	0,955-1,031	-0,81%	-4,71-3,01	0,447	0,983	0,939-1,028	
-1	0,307	0,98	0,943-1,019	-2,04%	-6,04-1,86	0,327	0,978	0,935-1,023	
-3	0,455	0,985	0,948-1,024	-1,52%	-5,49-2,34	0,656	0,99	0,947-1,035	
-5	0,649	0,991	0,954-1,03	-0,91%	-4,82-2,91	0,46	0,983	0,941-1,028	
-7	0,937	1,002	0,964-1,041	0,20%	-3,73-3,94	0,954	0,999	0,954-1,045	
> 50 años									
0	0,732	1,007	0,97-1,045	0,70%	-3,09-4,31	0,68	1,009	0,967-1,053	
-1	0,746	0,994	0,957-1,032	-0,60%	-4,49-3,10	0,604	0,989	0,948-1,032	
-3	0,395	0,984	0,948-1,021	-1,63%	-5,49-2,06	0,535	0,987	0,946-1,029	
-5	0,881	1,003	0,966-1,041	0,30%	-3,52-3,94	0,452	1,016	0,974-1,061	
-7	0,11	0,97	0,935-1,007	-3,09%	-6,95-0,70	0,562	0,987	0,946-1,031	

VUA: visitas a urgencias por asma; MLG: modelo lineal generalizado; CC: casos cruzados; RR: riesgo relativo; IC95%: intervalo de confianza al 95%; FA: fracción atribuible; OR: odds ratio.
 * Ajustado por temperatura y mes; ** Ajustado por temperatura.



MLG: modelo lineal generalizado; CC: casos cruzados.

Figura 43. Influencia de O₃ (10 µg/m³) en las VUA estratificado por edad.

6. DISCUSIÓN

6.1 Visitas a urgencias por asma

Durante los 9 años de seguimiento se registraron 2.527 VUA, lo que supuso una media diaria de 0,77 eventos/día. Teniendo en cuenta que el área de cobertura del Hospital Universitario Río Hortega es de 250.000 habitantes y que se incluyó en el estudio únicamente la población residente en el área urbana, se puede estimar que la población de referencia fue de aproximadamente 150.000 habitantes. En base a estas cifras, se obtuvo una incidencia aproximada por 100.000 habitantes de 0,51 visitas diarias a urgencias por asma.

Estos datos fueron muy similares a los descritos en otras series temporales de nuestro entorno geográfico. En Badalona (España), Martínez Rivera *et al.* registraron 2.431 VUA en un periodo de 8 años, lo que supone una media diaria aproximada de 0,83¹³⁷. En este estudio se atendía un área con 215.000 habitantes, por lo que la incidencia por

100.000 aproximada fue de 0,39 VUA/día. En Valencia (España), Tenías *et al.* incluyeron 734 casos en tres años de seguimiento en un área de atención de 200.000 habitantes, lo que supuso una media diaria de 0,67 y una incidencia por 100.000 habitantes aproximada de 0,33 VUA/día¹⁸⁷. Al igual que en la presente Tesis Doctoral, esta cifra podría estar infraestimada, ya que solo se incluyeron pacientes provenientes del área urbana. Por último, Galán *et al.* registraron 4.827 VUA durante 4 años de seguimiento en una población de 550.000 habitantes en Madrid (España), lo que resulta en una media diaria de 3,3 casos y una incidencia aproximada por 100.000 habitantes de 0,60 VUA/día¹⁸⁶.

Con respecto al comportamiento estacional de las visitas a urgencia por asma, en esta Tesis Doctoral se observó un patrón cíclico durante los 9 años de seguimiento, con valores más altos en invierno y más bajos durante el verano. De hecho, en la presente serie se determinó un riesgo tres veces mayor de un mayor número de visitas a urgencias en enero en comparación con agosto (RR 3,21; IC95% 2,59-3,98). En este sentido, hemos encontrado un escaso número de publicaciones que hayan reportado el análisis por mes de las VUA. Castellsague *et al.* describieron un comportamiento similar, con unos valores mínimos en agosto y julio y máximos en octubre, noviembre y diciembre¹⁹¹. Martínez Rivera *et al.*, en Badalona, también publicaron resultados en la misma línea¹³⁷. En ambos casos se presentaron resultados gráficos sin especificar valores numéricos de la distribución por mes.

6.2 Edad y sexo de los pacientes

Las 2.527 VUA fueron realizadas por 1.558 pacientes, de los cuales el 70% fueron mujeres. La edad media de los pacientes en la primera visita fue de 51 años. Hay que tener en cuenta que estos datos no corresponden exactamente con la distribución por edad y

sexo de las VAU, ya que las mujeres fueron ligeramente más frecuentadoras, siendo responsables del 73% de las VUA. Del mismo modo, la edad de las VUA fue ligeramente mayor a al ir aumentando la edad de los pacientes durante el periodo de seguimiento.

En muchos de los estudios ecológicos publicados sobre este tema no se aporta información de las características individuales de las VUA, como ocurre en los estudios de Tenias *et al.*¹⁸⁷ o Castellsague *et al.*¹⁹¹, desarrollados en nuestro entorno. Por otro lado, los resultados, con respecto a la edad y sexo de las series publicadas han sido heterogéneos, dependiendo de si incluye población pediátrica o no.

En este sentido, Martinez Rivera *et al.* reportaron una proporción de mujeres del 54% con una edad media de 27,9 años, con una muestra de población general en Badalona (España)¹³⁷. En Madrid (España), Galán *et al.* encontraron un porcentaje similar de mujeres (52%), con un 50% de su población menor de 14 años¹⁸⁶.

Si consideramos series temporales que hayan incluido exclusivamente población adulta, Liu *et al.*¹⁹² describen una población con una edad media de 55 años en China, similar a la del presente estudio, pero con una proporción de mujeres inferior, del 55% frente al 70% de la población descrita en esta Tesis Doctoral. Hay que destacar que la prevalencia del asma en la población adulta es mayor en mujeres, pudiendo representar aproximadamente dos tercios de los casos de asma^{79,76}.

6.3 Variables de confusión

6.3.1 Influencia de la estacionalidad. Mes del año

En el análisis de los efectos de la contaminación mediante estudios ecológicos observacionales se asume, por un lado, que la población está expuesta de forma uniforme

a un nivel de contaminación ambiental medio, sin conocer la exposición individual, y por otro, que la población tiene el mismo riesgo de tener el evento durante todo el periodo de seguimiento, es decir, no se conoce la población en riesgo en cada momento. Sin embargo, estas premisas pueden verse afectadas por condicionantes estacionales. Esto ocurre, por ejemplo, en los periodos vacacionales, donde un porcentaje de la población podría no estar en el área geográfica de estudio y, por tanto, no estar expuestos a esos niveles de contaminación, no acudiendo al servicio de urgencias asignado en caso de exacerbación. De igual forma, al haber menos población, la contaminación por el tráfico rodado también disminuiría. En estas circunstancias, se podría extraer la falsa conclusión de que la disminución de las visitas a urgencias y los niveles bajos de contaminación tienen una relación causal, cuando en realidad se debe a una menor población expuesta y a un descenso transitorio de las fuentes contaminantes. El efecto puede ser el contrario en zonas donde la población aumenta, en las que además se incrementarían los niveles de contaminación y las visitas a urgencias durante ese periodo.

Ante este sesgo potencial es fundamental conocer y ajustar por tendencias a largo plazo, estacionalidad y vacaciones^{160,115}. Por ello, en la presente Tesis Doctoral, se realizó un ajuste de este efecto confusor mediante la incorporación de la variable “mes”¹⁶⁶ en el modelo de regresión de Poisson. De la misma forma, se realizó un análisis adicional de la serie temporal mediante un diseño de casos cruzados bidireccional incluyendo el mismo día de la semana¹⁷².

En la serie estudiada, el impacto de la estacionalidad como variable de confusión en el efecto de la contaminación en las VUA fue alto, como se puede extraer de la diferencia entre los modelos univariante y multivariante de la regresión de Poisson.

Teniendo en cuenta la descomposición estacional por mes de las VUA y de los contaminantes, es posible diferenciar dos patrones: en el primero, que afecta a $PM_{2,5}$ y NO_2 , predominan los meses en los que coinciden el descenso en julio y agosto y el aumento en diciembre y enero; en el segundo patrón, que afecta a PM_{10} y, especialmente, al O_3 , los valores por mes son inversamente proporcionales, es decir, en los meses en los que las VUA aumentan, la concentración de PM_{10} y O_3 disminuye y viceversa.

Como consecuencia, en los modelos univariantes de $PM_{2,5}$ y NO_2 se apreciaron asociaciones positivas significativas con una magnitud importante, con un efecto medido en términos de RR por $10 \mu g/m^3$ de 1,081 (IC95% 1,021-1,144) para $PM_{2,5}$ y de 1,08 (IC95% 1,046-1,118) para NO_2 . Estas asociaciones fueron de menor magnitud y, en la mayoría de los casos, no significativas, al ajustar por la variable mes.

En sentido contrario, en los modelos univariantes que analizaron la relación del número diario de VUA con las concentraciones de PM_{10} y O_3 , se encontraron asociaciones negativas significativas, dando la impresión de que el aumento de la concentración de estos contaminantes se relacionaba con una disminución de las VUA. Estas asociaciones negativas dejaron de ser significativas y disminuyeron su magnitud o desaparecieron tras corregir por mes y temperatura.

Se dispone de escasa información en la literatura sobre efecto del mes en la relación entre la contaminación y las VUA. Para el ajuste de la estacionalidad en los modelos lineales generalizados se suelen utilizar funciones cuadráticas o cúbicas^{181,117} de las que no se extraen conclusiones deterministas, así como otras variables “ficticias” como el día de la semana, o periodos vacacionales^{129,119}. Recientemente, en línea con los

resultados previamente descritos, Castner *et al.* destacaron la importancia del mes en el análisis de esta relación¹⁶⁰.

La medida del tamaño de efecto en términos de la OR estimada en el diseño de casos cruzados fue similar al RR obtenido mediante regresión de Poisson ajustando por la variable “mes”. Este hecho confirma que este tipo de diseños constituyen un buen método para el ajuste de la estacionalidad. Levy *et al.* describieron previamente esta similitud, comprobando que un análisis de regresión logística condicional de una serie temporal estratificada por año, mes y día de la semana, arroja el mismo resultado que un análisis de regresión de Poisson con variables “ficticias” para ajustar por día de la semana dentro de cada mes y por mes dentro de cada año¹⁷².

6.3.2 Variables climatológicas

Dentro de las variables climatológicas estudiadas, la única que presentó una relación independiente con las VUA fue la temperatura. Esta relación fue negativa, con un RR por incremento de 1°C de 0,969 (IC95% 0,963-0,974). Este efecto apenas se modificó al ajustar por el resto de las variables meteorológicas. En términos de fracción atribuible, supone que por cada incremento de 1 °C en la temperatura media disminuyen un 3,12% el número diario de VUA. En el análisis univariante, el aumento de las horas de sol también se asoció significativamente con la disminución de las VUA diarias, pero al ajustar por el resto de las variables meteorológicas este efecto desaparecía.

Estos hallazgos concuerdan con otros resultados publicados previamente. Con respecto a la temperatura, Martínez Rivera *et al.* reportaron un RR por grado de temperatura de 0,967 (IC95% 0,9674-0,9679) en Badalona (España)¹³⁷ y Yu *et al.* de 0,986 (IC95% 0.980–0.991) en Taiwán¹²⁰.

La presión barométrica y la precipitación diarias mostraron una ligera relación positiva no significativa, con un RR de 1,005 ($p = 0,099$) y de 1,008 ($p = 0,173$), respectivamente. Al ajustar por el resto de las variables meteorológicas, el efecto fue menor y menos significativo, con un RR ajustado de 1,004 ($p = 0,222$) para la presión barométrica y de 1,004 ($p = 0,547$) para la precipitación diaria.

En sus respectivos estudios, ni Martínez Rivera *et al.*¹³⁷ ni Yu *et al.*¹²⁰ encontraron asociaciones significativas con la presión barométrica o la precipitación diaria.

Por otro lado, la correlación de las variables meteorológicas con la concentración de los contaminantes en el entorno estudiado no fue muy alta, a excepción del O₃ con la temperatura y las horas de sol ($\rho = 0,515$ y $0,504$, respectivamente). De hecho, la temperatura no se correlacionó significativamente con los niveles de PM_{2,5} ($\rho = -0,011$; $p = 0,518$).

Por tanto, las variables meteorológicas, especialmente la temperatura, presentaron una clara asociación negativa con las VUA. Sin embargo, su relación con la concentración ambiental de los contaminantes fue menos intensa, lo cual, disminuye su potencial efecto confusor sobre la relación entre la contaminación y las VUA. De hecho, en el ajuste por temperatura del análisis mediante diseño de casos cruzados, modificó poco el valor de la OR y en algunos casos lo aumentó.

Este efecto puede depender, en gran medida, de la localización geográfica y del tipo de clima. En este sentido, Galán *et al.*, con un clima similar en la ciudad de Madrid (España), describen correlaciones entre la temperatura y los contaminantes similares a las encontradas en esta Tesis Doctoral, con una ρ de $-0,12$ para PM₁₀, $-0,15$ para NO₂ y $0,76$ para el O₃¹⁸⁶. Por otro lado, Yu *et al.*, con el clima tropical más cálido y lluvioso de Taiwán,

reportaron unas correlaciones en sentido contrario, con valores negativos más altos para el material particulado y el NO₂ y una correlación muy baja con el ozono ($\rho = -0,4$ con PM_{2,5} y PM₁₀; $\rho = -0,7$ con NO₂ y $\rho = -0,1$ para el O₃)¹²⁰.

6.4 Entorno con un nivel bajo de contaminación

Si se tienen en cuenta los valores establecidos en la guía de la OMS de 2005⁴ y en la legislación europea y española vigente, los niveles de contaminación en la ciudad de Valladolid durante el periodo de estudio pueden considerarse bajos. Según estos criterios, el límite diario se habría sobrepasado en menos del 5% de los días para PM_{2,5} y en menos del 1% para PM₁₀ y O₃. En estas recomendaciones no se había establecido un límite diario para NO₂, pero el límite horario no se sobrepasó en ningún día del estudio.

Durante el periodo de evaluación, la concentración media de PM_{2,5} fue de 11,5 µg/m³. Si consideramos las publicaciones incluidas en el meta-análisis de Zheng *et al.* de 2015¹¹⁵, este valor ocuparía el puesto 12 de los 37 valores más bajos, y estaría mucho más próximo a las concentraciones más bajas de 6,1 µg/m³ y 7,3 µg/m³ registradas en entornos poco contaminados como Alaska¹⁷⁴ y Canadá¹³⁰ que a los 45,3 µg/m³, que fue el valor máximo registrado en Hong-Kong¹⁷⁵. Recientemente se ha publicado una serie en China con una concentración media de 99 µg/m³¹¹⁶.

El nivel medio diario de PM₁₀ fue de 17,4 µg/m³, un nivel realmente bajo si se compara con las series publicadas. De los 51 artículos incluidos en el meta-análisis de Zheng *et al.* de 2015¹¹⁵, únicamente en tres se describen concentraciones más bajas de PM₁₀. Entre ellos, cabe destacar el estudio de Chakraborty *et al.*¹⁷⁶ en India, con 3,8 µg/m³, y el de Stieb *et al.*¹⁷⁷ en Canadá, con 8,3 µg/m³. El valor medio más alto recogido en este meta-análisis es el de la serie de Lee *et al.*, con 135,2 µg/m³ en Corea¹⁷⁸. Recientemente

se ha publicado una serie de Arabia Saudí con una concentración media diaria de PM₁₀ de 220 µg/m³ ¹¹⁷.

Con respecto a la concentración ambiental de NO₂, en el entorno estudiado se registró una media diaria de 23,6 µg/m³. De los 61 artículos incluidos por Zheng *et al.* en su meta-análisis de 2015, solo 8 presentaron una concentración menor¹¹⁵, destacando el de Pereira *et al.*¹⁷⁹ en Australia, con 12,9 µg/m³, y el de Jaffe *et al.*¹⁸⁰ en Estados Unidos, con 10,1 µg/m³. Los valores más altos fueron los publicados por Santus *et al.*¹²⁷ en Milán (Italia) con 102 µg/m³, Fletcher *et al.*¹⁸¹ en Sao Paulo (Brasil) con 174 µg/m³ y Lee *et al.*¹⁷⁸ en Seúl (Corea) con 156 µg/m³.

La concentración media diaria de O₃ en la investigación desarrollada en la Tesis Doctoral fue de 50,5 µg/m³. De los 71 trabajos recogidos en el amplio meta-análisis de Zheng *et al.*¹⁸² previamente citado, 20 de ellos presentaron un nivel medio de O₃ inferior. Los valores más bajos se registraron en Hong-Kong (China), con 24,2 µg/m³ ¹⁸², y en Roma (Italia), con 27 µg/m³ ¹⁸³; las concentraciones más altas se reportaron en México, con 110 µg/m³ ¹⁸⁴, y en California (USA), con 175 µg/m³ ¹⁵¹.

Sin embargo, la reciente publicación en septiembre de 2021 de las nuevas directrices mundiales de la OMS⁵ sobre la calidad del aire, podría suponer un cambio importante a la hora de interpretar los niveles de contaminación del entorno estudiado. En esta Guía de la OMS se actualizan a la baja (umbrales más restrictivos) las concentraciones máximas recomendadas para los distintos contaminantes, suponiendo un descenso especialmente significativo para PM_{2,5} y NO₂. Esta disminución en la recomendación se basa en la evidencia disponible y tienen como finalidad reducir la mortalidad en relación con la contaminación ambiental. En el caso del NO₂, uno de los

aspectos que más en cuenta se ha tenido para establecer las recomendaciones de los niveles medios diarios ha sido el impacto de la exposición a corto plazo con respecto al aumento de las exacerbaciones de asma⁵, hecho que está en consonancia con la hipótesis y el planteamiento de esta Tesis Doctoral, como se reflejada en las publicaciones relacionadas¹⁸⁵.

Considerando los nuevos niveles recomendados, el límite diario para PM_{2,5} se habría sobrepasado en el 23,3% de los días, mientras que el nuevo umbral establecido para NO₂ se superaría en el 38,7% de los días. Si se tiene en cuenta el límite anual, el valor máximo recomendado se habría sobrepasado de forma recurrente en los 9 años del estudio para PM_{2,5} y NO₂, y en 5 de los nueve años para PM₁₀.

Sin duda, la adecuación de los niveles de contaminación de nuestro entorno a las actuales recomendaciones propuestas por la OMS supone un desafío tanto para los ciudadanos como para los gobernantes, que habrá que afrontar con decisión en pos de la salud comunitaria, especialmente de las personas más vulnerables a la contaminación, como son los pacientes con asma bronquial.

6.5 Influencia de los contaminantes en las visitas a urgencias por asma

6.5.1 NO₂

Después de ajustar por las variables confusoras, el único contaminante que mostró una asociación positiva con el aumento de las visitas a urgencias diarias por asma bronquial fue el NO₂. Este hecho se constató de forma consistente utilizando dos métodos diferentes, en parte complementarios, como fueron un modelo lineal generalizado y un diseño de casos cruzados.

En cuanto a la magnitud del efecto, en la serie temporal estudiada, con un nivel medio de NO₂ de 23.6 µg/m³, se observó un tamaño de efecto en términos del RR (regresión de Poisson) 1,048 veces mayor del número de visitas a urgencias por cada incremento de 10 µg/m³ de NO₂ y, en términos de la OR (regresión logística condicional del diseño de casos cruzados), 1,054 veces mayor del número de visitas a urgencias por cada incremento de 10 µg/m³.

En los tres meta-análisis que han estudiado esta relación en los últimos años, se ha reportado un RR o una OR menor para el mismo incremento de NO₂. En 2015, Zheng *et al.* observaron un RR de 1,018 en conjunto y de 1,028 para *lags* temporales de más de 2 días¹¹⁵. En población adulta, el efecto fue aún menor, con un RR de 1,008¹¹⁵. En 2017, Orellano *et al.* publicaron una OR de 1,024 para toda la población¹²⁴. Por último, Zheng *et al.* reportaron en 2021 un RR de 1,014 para toda la población y de 1,009 para la población adulta¹³⁹.

Sin embargo, los trabajos realizados en nuestro entorno geográfico han mostrado resultados similares a los alcanzados en el presente estudio. Tenías *et al.* encontraron un RR de 1,076 por cada incremento de 10 µg/m³ en la ciudad de Valencia (España)¹⁸⁷, caracterizada por un nivel medio de NO₂ de 57 µg/m³. De forma similar, Galán *et al.* reportaron un RR de 1,033 por 10 µg/m³, con 67 µg/m³ de NO₂ de media en la ciudad de Madrid¹⁸⁶, mientras que Martínez-Rivera *et al.* encontraron un RR de 1,010 por 1 µg/m³, con 39 µg/m³ de NO₂ en promedio en Badalona (España)¹³⁷. Por último, en un estudio de casos cruzados desarrollado en Barcelona (España), Sunyer *et al.* publicaron una OR muy similar a la obtenida en nuestro estudio (1,056 vs. 1,054, respectivamente) con un nivel medio de NO₂ de 52 µg/m³, pero no mostrando una asociación significativa¹⁸⁸.

Con respecto a la evidencia disponible sobre la asociación de los niveles de NO₂ con las visitas a urgencias por asma en entornos con valores por debajo de los de la presente serie, el desarrollado por Jaffe *et al.* en Ohio (USA), con una concentración media de NO₂ de 10,1 ppb, no encontró una asociación significativa¹⁸⁰. De forma similar, en el estudio realizado por Lavigne *et al.* en Windsor (Canadá), con un nivel medio de NO₂ de 17,4 µgr/m³, los autores no observaron asociación con las visitas a urgencias por asma (RR 0,99; IC95% 0,93-1,05) considerando toda la población bajo estudio, pero sí al analizar exclusivamente a niños con edades comprendidas entre 2 y 14 años durante el periodo de primavera/verano (RR 1,25; IC95% 1,04-1,50)¹³⁰. Por el contrario, Raun *et al.*, con unos niveles de NO₂ de 10,5 ppb (\cong 19 µgr/m³) en la ciudad de Houston (Estados Unidos), evidenciaron una asociación estadísticamente significativa, con un RR de 1,12 por incremento de 8 ppb (IC95% 1,07-1,17)¹⁸⁹. Por último, en Serbia, Kovacevic *et al.* no encontraron una asociación significativa de las VUA con este contaminante en un entorno con concentración media de 6,93 µgr/m³, aunque en este caso la serie era pequeña (420 VUA), dando lugar a un intervalo de confianza muy amplio (OR 1,3; IC95% 0,68-2,47)¹²¹.

6.5.2 PM_{2,5}

En los modelos ajustados, la concentración de PM_{2,5} no mostró una relación estadísticamente significativa con el número diario de VUA. A pesar de ello, sí se observó una clara tendencia a la asociación positiva, especialmente para los *lags* -1 y -7, con un RR por incremento de 10 µg/m³ en la regresión de Poisson de 1,035 (IC95% 0,976-1,098) y de 1,037 (IC95% 0,979-1,099), respectivamente. La magnitud del efecto en términos de la OR en el diseño de casos cruzados para el *lag* -1 fue de 1,043 (IC95% 0,969-1,122) y para el *lag* -7 de 1,032 (IC95% 0,96-1,11).

Un aspecto importante que considerar al interpretar los resultados de este tipo de estudios es el tamaño de la serie estudiada, ya que, al tratarse de diseños ecológicos retrospectivos no se realiza una estimación previa del tamaño muestral en muchos de los trabajos. En este sentido, entre las publicaciones más recientes que han analizado la relación entre los niveles de $PM_{2,5}$ y las VUA, nos encontramos con series como la de Ostro *et al.* en Estados Unidos¹²², que, con un nivel medio diario de $PM_{2,5}$ de $16,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$, proporcionan un RR de 1,014, significativamente menor que el obtenido en esta Tesis Doctoral, pero con una asociación muy significativa ($p < 0,001$). Este hecho podría estar relacionado con el gran tamaño muestral de su serie, con 43.904 VUA por las 2.527 del presente estudio. En el otro extremo, Kovacevic *et al.* reportaron una OR de 1,76 (por $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$), pero, aun siendo muy superior, no fue estadísticamente significativa (IC95% 0,74-4,18). Este hecho podría deberse al reducido número de VUA de su muestra (420 casos)¹²¹.

La magnitud del efecto observada en esta Tesis Doctoral para $PM_{2,5}$, en términos de RR y OR, fue superior a la publicada en los meta-análisis que han estudiado esta asociación. Sin embargo, estas diferencias se minimizaron al considerar el subgrupo de población adulta. En este sentido, Zheng *et al.* reportaron un RR de 1,027 por $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ para este subgrupo¹¹⁵, y Orellano *et al.* una OR de 1,028¹²⁴.

Entre las publicaciones que han analizado la relación de la concentración de $PM_{2,5}$ con las VUA en población adulta y en entornos con niveles de este contaminante inferiores o similares a los obtenidos en la presente Tesis Doctoral, Lavigne *et al.*¹³⁰ no encontraron en Canadá una asociación significativa, con un RR por $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de 1,013 (IC95% 0,926-1,116), para una concentración media de $7,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Tampoco encontraron relación significativa Halonen *et al.* en Helsinki (Finlandia), con $9,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de media (RR 1,00 por 10

$\mu\text{g}/\text{m}^3$; IC95% 0,947-1,019)¹²⁹. Sin embargo, con un nivel medio de $\text{PM}_{2,5}$ de $13 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en Nueva York (Estados Unidos), Silverman *et al.* reportaron una asociación estadísticamente significativa, con un RR elevado, de 1,067 por $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (IC95% 1,033-1,092)¹²⁸.

6.5.3 PM_{10}

Los niveles ambientales de PM_{10} no mostraron una asociación significativa con el número diario de VUA en los modelos ajustados por mes y temperatura. Tampoco se pudo objetivar una tendencia en la relación con los valores del RR y OR de los distintos *lags* analizados próximos a 1.

La influencia de la concentración de PM_{10} en el número de VUA ha sido menos consistente en las publicaciones revisadas en comparación con el NO_2 y el $\text{PM}_{2,5}$. De hecho, los dos meta-análisis publicados en los últimos años han presentado resultados contradictorios. Por un lado, Zheng *et al.* reportaron un RR estadísticamente significativo de 1,01 por $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (IC95% 1,008-1,03)¹¹⁵; mientras que, por el otro, Orellano *et al.* no encontraron una asociación significativa, con una OR por $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de 1,024 (IC95% 0,995-1,053)¹²⁴.

Se han publicado pocos estudios que incluyan población adulta en entornos con una concentración media de PM_{10} por debajo de la descrita en el presente trabajo ($17,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$). De cualquier forma, en gran parte de las series revisadas no se ha encontrado una asociación significativa, incluso con niveles más altos de contaminación. En este sentido, Morgan *et al.* en 1998, con un nivel medio de $19,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$, reportaron un RR de 1,005 (IC95% 0,992-1,018)¹³⁶ y Laurent *et al.*, con $22,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$, obtuvieron un RR de 1,02 (IC95% 0,964-1,037)¹³⁵. Incluso Yu *et al.*, con un nivel medio de PM_{10} notablemente mayor de $53,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$, publicaron un RR de 0,99 (IC95% 0,995-1,001)¹²⁰.

También se han publicado series con una relación positiva estadísticamente significativa, en general con concentraciones altas de PM₁₀ ambiental. Entre ellas, son destacables la de Albalawi *et al.*¹¹⁷, que reportaron un RR de 1,002 (IC95% 1,001-1,003) con un nivel de PM₁₀ de 220 µg/m³ y la de Morgan *et al.*¹³² en 2010, con un RR de 1,018 (IC95% 1,006-1,052) para una concentración media de PM₁₀ de 62 µg/m³.

6.5.4 O₃

Al igual que para PM₁₀, la concentración ambiental de 24 horas de O₃ no se relacionó de forma significativa con el número de VUA ni se pudo observar una tendencia del efecto a través de los RR y las OR para los *lags* analizados, obteniéndose resultados próximos a 1 o, incluso, ligeramente inferiores.

También para el O₃, los resultados encontrados en la literatura, en cuanto a una relación positiva significativa con las VUA, han sido menos consistentes que para NO₂ y PM_{2,5}. Además, en el caso del O₃, hay que tener en cuenta que los estudios han podido considerar la concentración de 24 horas, de 8 horas o de 1 hora, pudiendo, este hecho, condicionar la generalización e interpretación de los resultados. En un meta-análisis específico publicado por Li *et al.* en 2019, sobre la relación de la concentración de O₃ con las VUA que incluía 47 publicaciones (8 de ellas con niveles de 24 horas), se reportó una relación significativa con el nivel de 1 hora y con el de 8 horas (RR 1,012 y 1,011, respectivamente), pero no con el promedio de 24 horas (RR 1,005, IC95% 0,996-1,014)¹⁴⁷. En sentido contrario, Zheng *et al.*, en 2021, tras analizar 27 artículos, publicaron una asociación significativa de los niveles de O₃ de 8 o 24 horas (RR 1,008, IC95% 1,005-1,011), pero no para la concentración pico de una hora¹³⁹.

Además de los meta-análisis mencionados, se han publicado otros dos estudios en los últimos años que incluyen niveles de 8 o 24 horas. En el de Orellano *et al.*, los autores encontraron una OR por incremento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de 1,032 (IC95% 1,005-1,060)¹²⁴ y en el de Zheng *et al.* realizado en 2015 un RR por incremento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de 1,009 (IC95% 1,006-1,011)¹¹⁵. En este último estudio, al analizar el subgrupo de población adulta, la asociación encontrada no fue significativa (RR 1,004; IC95% 0,963-1,045).

Cuando se comparan los resultados de la presente Tesis Doctoral con los publicados para la población adulta, se aprecia cierta falta de consistencia en relación a la ausencia de una relación entre la significación estadística y la magnitud del efecto con la concentración media del O_3 . Por un lado, es posible encontrar estudios con niveles medios de O_3 muy superiores al observado en el periodo de estudio de esta Tesis ($50,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$), como el de Sacks *et al.*¹⁵², que reportaron una concentración media de $93 \mu\text{g}/\text{m}^3$, o el de Son *et al.*¹³³ con $71,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$. En ninguno de ellos se reportó relación significativa entre las VUA y el ozono, con un RR por $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de 1,00 (IC95% 0,994-1,006) y de 1,006 (IC95% 0,995-1,017), respectivamente. Por otro lado, también se encuentran estudios como el publicado por Anderson *et al.*, que con un nivel medio de O_3 de $33,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ reportan un RR por $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de 1,018 (IC95% 1,008-1,028)¹⁴⁵, o el de Cassino *et al.*, que reportan un RR por $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ elevado, de 1,087 (IC95% 1,033-1,146)¹⁴⁰, para una concentración media de $37,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

6.6 Diferencias por sexo en el efecto de la contaminación en las VUA

Aunque se han propuesto mecanismos fisiopatológicos que podrían explicar diferencias entre hombres y mujeres respecto a la susceptibilidad a los contaminantes

ambientales¹⁵⁸, en el momento actual no se han podido establecer de forma consistente estas diferencias sobre las exacerbaciones de asma bronquial en la población adulta.

En esta Tesis Doctoral, únicamente se observaron asociaciones significativas en el grupo de mujeres para el incremento del NO₂ en el *lag* -3, tanto en la regresión de Poisson (RR por 10 µg/m³ 1,058; IC95% 1,014-1,105), como en el diseño de casos cruzados (OR por 10 µg/m³ 1,057; IC95% 1,001-1,116). En el grupo de hombres, no se encontraron asociaciones significativas para ningún contaminante, aunque es necesario tener en cuenta que la muestra de varones correspondió solamente al 30% de los casos, lo que hace que los intervalos de confianza sean más amplios.

En cuanto a la magnitud del efecto, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, el impacto fue mayor en los varones si consideramos los niveles de PM_{2,5}, PM₁₀ y O₃. En el caso de PM_{2,5}, en el diseño de casos cruzados, los varones llegaron a presentar una OR por 10 µg/m³ de 1,086 (IC95% 0,944-1,250) para el *lag* -1, por 1,027 (IC95% 0,943-1,119) en el subgrupo de las mujeres. Para el contaminante PM₁₀, las diferencias fueron algo menores, con una OR por 10 µg/m³ en hombres de 1,051 (IC95% 0,96-1,15), siendo de 1,00 para las mujeres (IC95% 0,944-1,059). Por último, en el caso del ozono, en el modelo lineal generalizado, el RR por 10 µg/m³ en los hombres fue de 1,028 en el *lag* -5 (IC95% 0,976-1,082), mientras que para las mujeres fue de 0,986 (IC95% 0,956-1,018).

Sin embargo, si consideramos la concentración de NO₂, el efecto fue ligeramente mayor en el sexo femenino. Concretamente, para el *lag* -3 del modelo lineal generalizado, el RR por 10 µg/m³ en mujeres fue de 1,058 (IC95% 1,014-1,105), siendo igual a 1,02 en el subgrupo de los varones (IC95% 0,948-1,097).

Los resultados del análisis estratificado por sexo, de las distintas series revisadas en la literatura, han sido poco consistentes. En el meta-análisis de Zheng *et al.* del año 2021, los autores reportaron, para el caso del O₃, un impacto mayor en hombres que en mujeres (RR por 10 µg/m³ de 1,015 vs. 1,007, respectivamente)¹³⁹, cuando este mismo autor en un meta-análisis previo había descrito el efecto contrario, con un RR por 10 µg/m³ para las mujeres de 1,023, frente al 1,009 observado en los hombres¹¹⁵.

En esta última publicación, el efecto estratificado por sexo de la concentración de NO₂ sobre las VUA diarias es contraria a la descrita en esta Tesis Doctoral, con un impacto mayor en hombres, con un RR por 10 µg/m³ de 1,028 frente a un 1,008 en mujeres. Sin embargo, en el caso de PM₁₀, el resultado fue similar, con un efecto mayor para la población masculina (RR por 10 µg/m³ 1,025 vs. 1,005). Con respecto al efecto de los niveles de PM_{2,5} con el incremento de las VUA, las diferencias entre hombres y mujeres fueron mínimas (RR por 10 µg/m³ de 1,013 y 1,012, respectivamente)¹¹⁵.

En línea con los resultados obtenidos en la presente Tesis, otras series publicadas recientemente no han encontrado diferencias significativas por sexo en la influencia de la contaminación ambiental sobre el número diario de VUA para los contaminantes PM_{2,5}, NO₂ ni O₃^{119,138,149}.

Hay pocos estudios que hayan publicado los resultados del análisis estratificado por sexo para el subgrupo de población adulta. En este sentido, Yu *et al.* reportaron recientemente unas diferencias mínimas y no significativas.¹²⁰ En el caso de PM_{2,5}, la OR por incremento de 10 µg/m³ en los hombres fue de 1,004, frente al 1,003 en las mujeres. Para el PM₁₀, la OR por 10 µg/m³ en hombres fue 0,999, siendo de 0,998 en el subgrupo de las mujeres. En el caso del NO₂, la OR por 10 µg/m³ fue 0,987 para los hombres y de

0,99 para las mujeres, mientras que para el O₃, la OR por 10 µg/m³ fue 1,001 en ambos sexos¹²⁰.

6.7 Diferencias por edad en el efecto de la contaminación en las VUA

La influencia de la edad como factor modificador de la relación entre la concentración ambiental de los contaminantes y el número de VUA diarias se ha mostrado menos consistente en la población adulta que en la pediátrica, presentando resultados contradictorios en algunas de las series publicadas^{115,138}.

En la presente Tesis Doctoral, que representa una población de mayores de 14 años, para evaluar la influencia de la edad se estratificó la muestra en dos grupos: uno de personas más jóvenes, de 50 años o menos, y otro de personas mayores de 50 años. Se estableció este punto de corte por corresponder, aproximadamente, con la mediana de edad en la muestra y, de este modo, mantener la mayor potencia estadística en el análisis de ambos subgrupos.

En cuanto a los resultados, al igual que para la población general y para el análisis estratificado por sexo, únicamente se encontró una asociación significativa del número diario de VUA con el incremento de los niveles de NO₂ para el *lag* -3. En este caso, solo para la población de 50 años o menos, con una OR por 10 µg/m³ de 1,085 (IC95% 1,015-1,16) en el diseño de casos cruzados y un RR por 10 µg/m³ de 1,062 (IC95% 1,008-1,119) en la regresión de Poisson. En la población de mayores de 50 años, el riesgo fue menor y no significativo, con una OR por 10 µg/m³ de 1,025 (IC95% 0,961-1,093) y un RR por 10 µg/m³ de 1,034 (IC95% 0,981-1,09) en el diseño de casos cruzados y en la regresión de Poisson, respectivamente.

Otro hecho destacable en las diferencias por estratos de edad en la relación de los niveles de NO₂ con las VUA es que la población mayor de 50 años se mostró más susceptible, en términos de mayor RR y OR, para el *lag* de -7 días. En este desfase, la OR y el RR por 10 µg/m³ en el subgrupo de mayores de 50 años fue de 1,01 y 1,051, respectivamente, por 1,005 y 1,006 en el subgrupo más joven. Es destacable que los resultados en el grupo de mayores de 50 años se mostraron muy próximos a la significación estadística, con un valor de *p* en el diseño de casos cruzados de 0,072 y de 0,062 en la regresión de Poisson.

Este mismo patrón, con un mayor efecto para la población joven en la exposición a corto plazo (*lags* -1 a -5), y para la población mayor a más largo plazo (*lag* -7), también se evidenció para los contaminantes PM_{2,5} y PM₁₀. Concretamente, para el caso de PM_{2,5}, donde este efecto fue mayor, la OR por 10 µg/m³ para el *lag* -3 en el subgrupo de menores de 50 años fue de 1,053 (IC95% 0,948-1,17), frente a un 0,994 (IC95% 0,902-1,096) en los mayores de 50 años. Por el contrario, en el desfase de 7 días, la OR de las personas más jóvenes fue de 0,976 (IC95% 0,876-1,089), frente al 1,078 (IC95% 0,979-1,187) del grupo de mayores de 50 años. Como se puede apreciar, la magnitud del efecto en este desfase para el grupo de más de 50 años es importante. Si se tiene en cuenta la fracción atribuible, una disminución de 10 µg/m³ en la concentración de PM_{2,5} puede suponer una disminución del 7,15% de las VUA a 7 días vista. Al igual que para el NO₂, el valor de *p* obtenido se aproximó a la significación estadística (*p* = 0,063).

En el caso del O₃ apenas se apreciaron diferencias por grupos de edad. En este caso, el efecto en el *lag* -7 para el subgrupo de mayores de 50 años fue menor que en los pacientes más jóvenes (RR por 10 µg/m³ 0,97 vs. 1,02).

Como se ha mencionado previamente, las publicaciones que han analizado esta relación por subgrupos de edad en la población adulta han mostrado resultados contradictorios, aunque con un mayor efecto de los contaminantes para la población de mayor edad. En este sentido, Cisneros *et al.* reportaron una mayor asociación entre la concentración de NO₂ y el número diario de VUA para los subgrupos de 41 a 64 años y de mayores de 65 años, con una OR por 5 ppb de 1,560 (IC95% 1,250-1,946) y 1,535 (IC95% 1,198-1,967), respectivamente, superior a la observada en el grupo de 19 a 40 años, donde el efecto no fue significativo¹³⁸.

En sentido contrario, también se ha descrito que el efecto de la exposición a O₃ era mayor en niños y en la población de 19 a 40 años que en los más mayores¹⁴⁹.

En el análisis de subgrupos por estratos de edad, en los meta-análisis publicados el riesgo fue mayor para los mayores de 65 años para todos los contaminantes¹¹⁵.

El hecho de un efecto más tardío de la contaminación en la población de más edad fue descrito con anterioridad por Gharibi *et al.*, quienes reportaron que el mayor impacto del O₃ sobre el aumento de las VUA se produce en el *lag* -4 para la población de 19 a 40 años y en el *lag* -6 para los mayores de 65 años¹⁴⁹. Cisneros *et al.* también han descrito que los niños y adolescentes de 2 a 18 años mostraron una respuesta más rápida a la exposición al NO₂ que la población más mayor¹³⁸. Este efecto puede tener un gran interés, ya que puede reflejar distintos mecanismos patogénicos o fisiopatológicos en la forma de responder a la contaminación por grupos de edad, con respuestas inflamatorias más agudas y rápidas en la población más joven. Este resultado también se ha atribuido a que en la población de más edad podría haber un porcentaje mayor de pacientes con solapamiento de EPOC y asma, lo que podría limitar la interpretación de estos hallazgos¹²⁸.

6.8 Limitaciones

La presente Tesis Doctoral presenta ciertas limitaciones que es necesario analizar para poder interpretar apropiadamente los resultados alcanzados. En primer lugar, la investigación desarrollada presenta los condicionantes propios de los estudios ecológicos observacionales, no disponiendo de una medida del nivel de exposición individual ni de la población real expuesta a la contaminación y en riesgo de acudir a urgencias por asma en cada momento.

En segundo lugar, en cuanto a la capacidad de generalización en términos geográficos y de población bajo estudio, la investigación se limitó a una única área de salud, por lo que el tamaño muestral podría ser insuficiente para alcanzar una potencia estadística adecuada en algunos de los efectos estudiados.

Desde el punto de vista de la propia patología, el criterio para el diagnóstico de asma ha estado basado en la historia clínica y no se ha dispuesto de información más específica relativa a las características de la enfermedad asmática de los pacientes, como su fenotipo, gravedad, función pulmonar o tratamiento.

Otra limitación que debe ser tomada en cuenta es la potencial influencia de algunos factores confusores que no han podido ser corregidos por falta de datos, como el efecto de la concentración de pólenes o la incidencia de algunos virus. Sin embargo, en el caso de los pólenes hay publicaciones que han descrito que las relaciones entre los diferentes contaminantes del aire y las exacerbaciones por asma se han mantenido independientes y no modificadas al incluir los niveles de diferentes tipos de pólenes en los modelos de análisis^{145,190,186}.

6.9 Líneas futuras

El desarrollo de la presente Tesis Doctoral ha permitido identificar la necesidad de abordar diversos aspectos de interés de cara a aumentar la generalización de los hallazgos realizados, los cuales podrían constituir nuevas líneas de investigación a corto y medio plazo. Entre ellas, destacan las siguientes:

- Implementar modelos predictivos capaces de estimar la exposición a los contaminantes de forma individualizada para cada paciente, incorporando variables espaciales (distancia a la estación de medición) y temporales (velocidad del viento o humedad, entre otros).
- Incorporar a los modelos nuevas variables potencialmente confusoras, como los niveles de polen o la incidencia de virus, especialmente de aquellos relacionados con otras enfermedades respiratorias.
- Analizar mediante modelos predictivos basados en *machine learning* la potencial existencia de niveles umbral de contaminación que se relacionen con un mayor impacto en las exacerbaciones, en vez de presumir una relación lineal.
- Analizar de forma prospectiva si existen diferencias en el desfase entre la exposición y la exacerbación por grupos de edad.
- Incluir variables relacionadas con la enfermedad asmática que puedan influir en la susceptibilidad a la contaminación ambiental, como el fenotipo, el grado de control del asma o el tratamiento.
- Conocer el impacto de las nuevas recomendaciones de la OMS sobre las visitas a urgencias por agudización de asma bronquial.

7. CONCLUSIONES

A continuación, se enumeran las conclusiones extraídas de la investigación desarrollada en la presente Tesis Doctoral:

1. El incremento de la concentración ambiental de NO_2 se asoció con un aumento del número de urgencias hospitalarias por exacerbación de asma en la población mayor de 14 años en un entorno con niveles bajos de contaminación.
2. El incremento de los niveles ambientales de $\text{PM}_{2,5}$ mostró una tendencia a la asociación con un mayor número de visitas a urgencias por asma, aunque esta relación no fue estadísticamente significativa.
3. La concentración media diaria de PM_{10} y O_3 no se relacionó con el aumento de las visitas a urgencias por agudización de asma bronquial.
4. Las visitas a urgencias por asma y las concentraciones ambientales diarias de los contaminantes presentaron un marcado patrón estacional. La estacionalidad se

- comportó como un claro factor de confusión, siendo un elemento que se debe tener en cuenta al analizar esta relación.
5. El aumento de la temperatura media diaria se asoció con una disminución del número de consultas a urgencias por asma. La presión barométrica media, la precipitación media diaria y las horas diarias de sol no se asociaron con el número de urgencias por asma en nuestro entorno.
 6. La correlación de la temperatura con los niveles ambientales de $PM_{2,5}$, PM_{10} y NO_2 fue débil y su impacto en la relación de los contaminantes ambientales con las visitas a urgencias por asma fue bajo.
 7. En el análisis estratificado por sexo y edad, el aumento de las visitas a urgencias por asma se relacionó con el incremento de la concentración de NO_2 en el sexo femenino y en el grupo de 50 años o menos. No se encontraron asociaciones significativas para el resto de los contaminantes.
 8. Se observó una tendencia a un mayor impacto de la concentración ambiental de $PM_{2,5}$, PM_{10} y O_3 sobre las visitas a urgencias por asma en los hombres y de NO_2 en las mujeres.
 9. La población mayor de 50 años mostró una tendencia a una respuesta más tardía al efecto de la contaminación por $PM_{2,5}$, PM_{10} y NO_2 , mientras que en la población más joven el efecto fue mayor a corto plazo.

ANEXO I – APORTACIÓN CIENTÍFICA

Ruiz Albi T, López-Izquierdo R, Cerezo-Hernández A, Moreno F, Burgos Díez P, Álvarez D, del Campo F. Influencia del dióxido de nitrógeno ambiental en las consultas a urgencias por asma en un entorno con baja contaminación: análisis de series temporales y casos cruzados. *Emergencias* 2021; 33:421-426.

PMID: 34813188 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34813188/>)

RESUMEN

Objetivo. Analizar la asociación entre los niveles ambientales de dióxido de nitrógeno (NO₂) y el número de consultas a urgencias por un episodio de agudización de asma bronquial en la población adulta de un entorno urbano con bajos niveles de contaminación.

Método. Estudio ecológico retrospectivo de series temporales. Se consideraron las visitas por asma de pacientes mayores de 14 años que acudieron a un servicio de urgencias de forma consecutiva entre 2010 y 2018 (3.287 días). La asociación entre la concentración media de NO₂ y el número diario de visitas a urgencias por asma se estudió mediante un modelo lineal generalizado con regresión de Poisson. Se evaluó el impacto en el riesgo individual mediante un análisis de casos cruzados. Se ajustó por las variables confusoras meteorológicas, se corrigió la estacionalidad mediante análisis de tendencias y se evaluaron tres *lags* temporales (0, 1 y 3 días).

Resultados. Se analizaron 2.527 urgencias por asma correspondientes a 1.588 pacientes (edad media 51 ± 21 años, 70% mujeres). Hubo una asociación positiva significativa (riesgo relativo: RR = 1,056, IC95%: 1,006-1,108; $p < 0,05$) entre la concentración de NO₂ y un mayor riesgo de consulta a urgencias por asma a los 3 días. Un incremento de 10 µgr/m³ de NO₂ explicó el 5,3% de las consultas (fracción atribuible: FA = 5,30, IC95%: 0,60-9,75; $p < 0,05$).

Conclusiones. El incremento de los niveles ambientales de NO₂ se asocia con un mayor número de urgencias hospitalarias por exacerbación de asma en adultos en un entorno con baja contaminación.

Palabras clave: Asma. Exacerbación. Contaminantes ambientales. Dióxido de nitrógeno. Análisis de series temporales. Casos cruzados.

Impact of atmospheric nitrogen dioxide on emergency department visits for asthma in a low air pollution area: a time series and case-crossover study

ABSTRACT

Objective. To analyze the association between atmospheric levels of nitrogen dioxide (NO₂) and the number of visits by adults to an emergency department (ED) for exacerbated asthma in an urban area with low levels of air pollution.

Methods. Retrospective ecological time-series study. We quantified ED visits for asthma by consecutive patients over the age of 14 years between 2010 and 2018 (3287 days). The association between the mean atmospheric concentration of NO₂ and the number of daily visits to the ED for asthma was analyzed with generalized linear regression analysis (Poisson modeling). The impact of exposure on individual risk was assessed by crossover analysis of case periods. We adjusted for confounding meteorological variables, potential variability due to seasonal changes was corrected by trend analysis, and 3 time lags were assessed (0, 1, and 3 days).

Results. We analyzed 2527 asthma emergencies in 1588 patients (70% female) with a mean (SD) age of 51 (21) years. A significant positive association (relative risk, 1.056, 95% CI, 1.006–1.108; $P < .05$) between atmospheric NO₂ concentration and greater risk of visiting an ED within 3 days was detected. An increase of 10 µg/m³ of NO₂ accounted for 5.3% of the visits (attributable fraction, 5.30, 95% CI, 0.60–9.75; $P < .05$).

Conclusion. In an urban area with low pollution levels, an elevation in atmospheric NO₂ is associated with more hospital ED visits for asthma attacks in adults.

Keywords: Asthma. Exacerbation. Air pollution. Nitrogen dioxide. Time series analysis. Case-crossover design.

ANEXO II – PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DURANTE LA TESIS

A.1. Artículos publicados en revistas indexadas en el *Journal Citation Reports* (6)

- **Tomás Ruiz Albi**, Raúl López-Izquierdo, Ana Cerezo-Hernández, Fernando Moreno, Paloma Burgos Díez, Daniel Álvarez, Félix del Campo. Influencia del dióxido de nitrógeno ambiental en las consultas a urgencias por asma en un entorno con baja contaminación: análisis de series temporales y casos cruzados. *Emergencias* 2021; 33:421-426.
- Raúl López, **Tomás Ruiz-Albi**, Jesús Francisco Bermejo-Martín, Raquel Almansa, Fátima Villafañe Sanz, Lucía Arroyo Olmedo, Carolina A. Urbina, Susana Sánchez, Francisco Martín-Rodríguez, Fernando Moreno, Daniel Álvarez, Félix del Campo. Risk models for predicting in-hospital mortality from COVID-19 pneumonia in the elderly. *Emergencias* 2021; 33:282-291.
- Marta Cobos-Siles, Pablo Cubero-Morais, Irene Arroyo-Jiménez, María Rey-Hernández, Laura Hernández-Gómez, Derly Judith Vargas-Parra, María González-Fernández, Marina Cazorla-González, Miriam Gabella-Martín, **Tomás Ruíz-Albi** et al. Cause-specific death in hospitalized individuals infected with SARS-CoV-2: more than just acute respiratory failure or thromboembolic events. *Internal and Emergency Medicine* 2020; 15:1533–1544.
- Félix del Campo, Graciela López, C. Ainhoa Arroyo, Julio F. de frutos, Andrea crespo, Ana Cerezo Hernández, Tania Alvaro, **Tomás Ruiz Albi**, et al. Estudio de la adherencia al tratamiento con presión continua positiva en la vía aérea en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño en el confinamiento impuesto durante la pandemia de COVID-19. *Archivos de Bronconeumología* 2020; 56(12): 818–819.
- Daniel Álvarez, Ana Cerezo-Hernández, Andrea Crespo, Gonzalo C. Gutiérrez Tobal, Fernando Vaquerizo Villar, Verónica Barroso García, Fernando Moreno, C.Ainhoa Arroyo, **Tomás Ruiz Albi**, Roberto Hornero, Félix del Campo. A machine learning-based test for adult sleep apnoea screening at home using oximetry and airflow. *Scientific Reports* 2020; 10:5332.
- Gómez-García A, **Ruiz Albi T**, Santos Plaza JI, Crespo Sedano A, Sánchez Fernández A, López Muñoz G, et al. Impacto del tiempo entre la extracción y el análisis de la

gasometría arterial en la práctica clínica. Archivos de Bronconeumología 2019; 55:501–502.

A.2. Capítulos de libro (2)

- Daniel Álvarez, Ana Cerezo-Hernández, Graciela López-Muñiz, Tania Álvaro-De Castro, **Tomás Ruiz-Albi**, Roberto Hornero and Félix del Campo (2017). Usefulness of Artificial Neural Networks in the Diagnosis and Treatment of Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome, Sleep Apnea - Recent Updates, Dr. Mayank Vats (Ed.), InTech, DOI: 10.5772/66570.
- Félix del Campo Matías, **Tomas Ruiz Albi** and Carlos Zamarrón Sanz (2012). Upper Airway Resistance Syndrome - A Twenty-Five Years Experience, Sleep Disorders, Dr. Chris Idzikowski (Ed.), ISBN: 978-953-510293-9, InTech.

A.3. Congresos internacionales (10)

- Ana Cerezo-Hernández, Daniel Álvarez, Raul López, Fernando Moreno, Ana Gómez, Milko D. Terranova Ríos, Carolina A. Urbina, Lucía Arroyo Olmedo, **Tomás Ruiz-Albi**, Andrea Crespo, Félix del Campo, Influence of air pollution on hospital admissions in patients with COPD or asthma exacerbation, European Respiratory Society International Congress 2020, ISBN: 1399-3003, pp. European Respiratory Journal 2020, vol. 56 (Suppl. 64),pp. 1996, Virtual Congress (Suiza), 7 Septiembre - 9 Septiembre, 2020
- Ana Gómez, **Tomás Ruiz-Albi**, Raul López, Ana Cerezo-Hernández, Daniel Álvarez, Fernando Moreno, Andrea Crespo, José Ignacio Santos Plaza, Félix del Campo, Association between air pollution levels and the number of Emergency Department visits for asthma exacerbations, European Respiratory Society International Congress 2020, ISBN: 1399-3003, pp. European Respiratory Journal 2020, vol. 56 (Suppl. 64), pp. 1305, Virtual Congress (Suiza), 7 Septiembre - 9 Septiembre, 2020.
- Ana Gómez, **Tomás Ruiz-Albi**, Daniel Álvarez, Fernando Moreno, Milko D. Terranova Ríos, Carolina A. Urbina, Andrea Crespo, Tania Álvaro-De Castro, Ana Cerezo-Hernández, José Ignacio Santos Plaza, Félix del Campo, Severity of airway obstruction in COPD: comparison of z-score-based categorization approaches against FEV1%, European Respiratory Society International Congress 2020, ISBN:

- 1399-3003, pp. European Respiratory Journal 2020, vol. 56 (Suppl. 64), pp. 162, Virtual Congress (Suiza), 7 Septiembre - 9 Septiembre, 2020.
- Daniel Álvarez, Ana Cerezo-Hernández, Andrea Crespo, Fernando Moreno, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Roberto Hornero, **Tomás Ruiz-Albi**, Félix del Campo, Design and assessment of an automated prediction model for 30-day rehospitalization after a COPD exacerbation using genetic algorithms, European Respiratory Society International Congress 2019, Madrid (España), 28 Septiembre - 2 Octubre, 2019.
 - Daniel Álvarez, Ana Cerezo-Hernández, Andrea Crespo, Fernando Moreno, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Roberto Hornero, **Tomás Ruiz-Albi**, Félix del Campo, Design and assessment of an automated prediction model for 30-day re-hospitalization after a COPD exacerbation using genetic algorithms, Barcelona-Boston Lung Conference 2019, Barcelona (España), 25 Enero - 26 Enero, 2019.
 - Ana Cerezo-Hernández, **Tomás Ruiz-Albi**, María Jesús Alonso, Andrea Crespo, Daniel Álvarez, Julio de Frutos, Ainhoa Arroyo, Félix del Campo, Apolipoprotein E polymorphisms and incident arterial hypertension in obstructive sleep apnea patients. A prospective cohort study., European Respiratory Society International Congress 2018, ISBN: 1399-3003, pp. 52:PA2539, París (Francia), 15 Septiembre - 19 Septiembre, 2018.
 - Ana Cerezo-Hernández, **Tomás Ruiz-Albi**, Andrea Crespo, Daniel Álvarez, Raul López, Ana Gómez, N. Alonso, Carmen López-Represa, Félix del Campo, Influence of air pollution on the number of hospital admissions in a Pneumology service, European Respiratory Society International Congress 2018, ISBN: 1399-3003, pp. 52:PA5076, París (Francia), 15 Septiembre - 19 Septiembre, 2018.
 - Andrea Crespo, Daniel Álvarez, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Ana Cerezo-Hernández, Ana Andrés, **Tomás Ruiz-Albi**, Julio de Frutos, Roberto Hornero, Félix del Campo, Assessment of a Support Vector Machine Classifier for the Detection of Sleep Apnea at-Home in COPD Patients, American Thoracic Society 2017 International Conference, ISBN: 195:A6978, Washington D.C. (Estados Unidos), 19 Mayo - 24 Mayo, 2017.
 - Andrea Crespo, Ana Cerezo-Hernández, **Tomás Ruiz-Albi**, Laura Juez, Graciela López-Muñiz, Tania Álvaro-De Castro, Ana Gómez, Soledad Sañudo, Daniel Álvarez, Félix del Campo, Clinical Risk Groups and COPD in Patients Admitted in a

Pneumology Service, American Thoracic Society 2017 International Conference, ISBN: 195:A6978, Washington D.C. (Estados Unidos), 19 Mayo - 24 Mayo, 2017.

- Andrea Crespo, Ana Andrés, Daniel Álvarez, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Ainhoa Arroyo, Julio de Frutos, **Tomás Ruiz-Albi**, Laura Juez, Roberto Hornero, Félix del Campo, Assessment of an automated neural network based on unsupervised oximetry at home in the diagnosis of patients with moderate-to-severe SAHS and COPD, European Respiratory Society International Congress 2016, ISBN: 1399-3003, pp. 4795, Londres (Reino Unido), 3 Septiembre - 7 Septiembre, 2016.

A.4. Congresos nacionales (21)

- Ana Gómez, **Tomás Ruiz-Albi**, Raul López, Ana Cerezo-Hernández, Daniel Álvarez, Fernando Moreno, Milko D. Terranova Ríos, Carolina A. Urbina, Lucía Arroyo Olmedo, Graciela López-Muñiz, Tania Álvaro-De Castro, Félix del Campo, Relación entre los niveles de contaminación y el número de visitas a urgencias por agudización asmática, en una ciudad con baja polución, 53º Congreso Nacional de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), ISBN: 0300-2896, pp. 34-35, Virtual (España), 12 Noviembre - 14 Noviembre, 2020.
- Carolina A. Urbina, Tania Álvaro-De Castro, Daniel Álvarez, Raul López, F. Javier Pagán, Ana E. Jiménez, Julio de Frutos, Graciela López-Muñiz, **Tomás Ruiz-Albi**, Fernando Moreno, Ana Cerezo-Hernández, Milko D. Terranova Ríos, Ana Gómez, Félix del Campo, Eosinofilia en sangre y reingreso hospitalario por agudización de EPOC, 53º Congreso Nacional de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), ISBN: 0300-2896, pp. 171, Virtual (España), 12 Noviembre - 14 Noviembre, 2020.
- Daniel Álvarez, Ana Cerezo-Hernández, Andrea Crespo, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Fernando Vaquerizo-Villar, Verónica Barroso-García, Carmen A. Arroyo, **Tomás Ruiz-Albi**, Roberto Hornero, Félix del Campo, Comparación de tests de screening automático de estimación del índice de apnea-hipopnea basados en oximetría y flujo aéreo no supervisados frente a la polisomnografía domiciliaria, XXVII Reunión Anual de La Sociedad Española Del Sueño (SES), Vitoria (España), 11 Abril - 13 Abril, 2019.

- Ana Cerezo-Hernández, Daniel Álvarez, Ana Sánchez, Ana Andrés, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Fernando Vaquerizo-Villar, Verónica Barroso-García, Roberto Hornero, **Tomás Ruiz-Albi**, Félix del Campo, Estudio del efecto combinado de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y del síndrome de apnea obstructiva del sueño moderado-a-severo en la modulación nocturna de la función autonómica cardíaca, XXXVIII Congreso de La Sociedad Castellano-Leonesa y Cántabra de Patología Respiratoria (SOCALPAR), Zamora (España), 10 Mayo - 11 Mayo, 2019.
- Daniel Álvarez, Ana Cerezo-Hernández, Andrea Crespo, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Fernando Vaquerizo-Villar, Verónica Barroso-García, Fernando Moreno, Ainhoa Arroyo, **Tomás Ruiz-Albi**, Roberto Hornero, Félix del Campo, Estimación automática del índice de apnea-hipopnea mediante los registros de oximetría y flujo aéreo realizados en el domicilio, 52º Congreso Nacional de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), pp. 432, Santiago de Compostela (España), 13 Junio - 16 Junio, 2019.
- Milko D. Terranova Ríos, Ainhoa Arroyo, Daniel Álvarez, Ana Cerezo-Hernández, Andrea Crespo, Fernando Moreno, Julio de Frutos, **Tomás Ruiz-Albi**, Ana Andrés, Ana Gómez, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Fernando Vaquerizo-Villar, Roberto Hornero, Félix del Campo, Estudio comparativo entre la polisomnografía hospitalaria y domiciliaria en pacientes con sospecha moderada-alta de síndrome de apnea-hipopnea del sueño. Resultados finales., 52º Congreso Nacional de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), pp. 433, Santiago de Compostela (España), 13 Junio - 16 Junio, 2019.
- Ana Cerezo-Hernández, Daniel Álvarez, N. Alonso, Raul López, Ana Gómez, Milko D. Terranova Ríos, Carolina A. Urbina, Fernando Moreno, **Tomás Ruiz-Albi**, Félix del Campo, Análisis de la influencia de variables meteorológicas y de calidad del aire en el número de ingresos hospitalarios por exacerbación de EPOC y asma, IV Jornadas Murcianas de Patología Respiratoria, Murcia (España), 28 Febrero - 1 Marzo, 2019.
- Ana Cerezo-Hernández, Daniel Álvarez, N. Alonso, Raul López, Ana Gómez, Milko D. Terranova Ríos, Fernando Moreno, **Tomás Ruiz-Albi**, Félix del Campo, Influencia de la contaminación del aire y las variables climáticas en el número de ingresos hospitalarios por exacerbaciones de EPOC y asma, 52º Congreso Nacional de La

Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), pp. 24, Santiago de Compostela (España), 13 Junio - 16 Junio, 2019.

- Ana Cerezo-Hernández, Daniel Álvarez, Andrea Crespo, Fernando Moreno, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Roberto Hornero, **Tomás Ruiz-Albi**, Félix del Campo, Diseño y evaluación de un modelo automático de predicción de reingreso a los 30 días del alta por exacerbación de EPOC empleando algoritmos genéticos, 52º Congreso Nacional de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), pp. 174, Santiago de Compostela (España), 13 Junio - 16 Junio, 2019.
- Ana Cerezo-Hernández, **Tomás Ruiz-Albi**, María Jesús Alonso Ramos, Andrea Crespo, Daniel Álvarez, Julio de Frutos, Carmen A. Arroyo, Félix del Campo, Relación entre los polimorfismos de apolipoproteína E y la hipertensión arterial en una cohorte de pacientes con trastornos respiratorios del sueño, XXVI Reunión Anual de La Sociedad Española Del Sueño (SES), pp. 1, Barcelona (España), 26 Abril - 28 Abril, 2018.
- Ana Cerezo-Hernández, **Tomás Ruiz-Albi**, María Jesús Alonso, Andrea Crespo, Daniel Álvarez, Julio de Frutos, Ainhoa Arroyo, Félix del Campo, Relación entre los polimorfismos de la apolipoproteína E y la hipertensión arterial en una cohorte de pacientes con trastornos respiratorios del sueño, 51º Congreso Nacional de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), pp. 412, Palma de Mallorca (España), 31 Mayo - 3 Junio, 2018.
- Ana Cerezo-Hernández, Tania Álvaro-De Castro, Ana Gómez, Milko D. Terranova Ríos, **Tomás Ruiz-Albi**, María Jesús Alonso, Andrea Crespo, Daniel Álvarez, Julio de Frutos, Ainhoa Arroyo, Félix del Campo, Relación entre los polimorfismos de apolipoproteína E e hipertensión arterial en una cohorte de pacientes con trastornos respiratorios del sueño, XXXVII Congreso de La Sociedad Castellano Leonesa y Cantabra de Patología Respiratoria (SOCALPAR), Valladolid (España), 11 Mayo - 12 Mayo, 2018.
- Tania Álvaro-De Castro, Daniel Álvarez, Andrea Crespo, Ana Mayoral, Silvia Arribas, Susana Poves, Ana Cerezo-Hernández, **Tomás Ruiz-Albi**, Julio de Frutos, Carmen A. Arroyo, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Roberto Hornero, Félix del Campo, Utilidad de la polisomnografía no supervisada en el domicilio en el diagnóstico del síndrome de apnea obstructiva del sueño: un estudio comparativo, 50º Congreso Nacional

- de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), pp. 373, Madrid (España), 2 Junio - 5 Junio, 2017.
- Ana Cerezo-Hernández, Ana Andrés, Daniel Álvarez, Andrea Crespo, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, **Tomás Ruiz-Albi**, Julio de Frutos, Roberto Hornero, Félix del Campo, Evaluación de un clasificador automático basado en máquinas vector soporte para la detección domiciliaria de la apnea del sueño en pacientes con EPOC, 50º Congreso Nacional de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), pp. 354, Madrid (España), 2 Junio - 5 Junio, 2017.
 - Ana Cerezo-Hernández, Andrea Crespo, **Tomás Ruiz-Albi**, Laura Juez, Graciela López-Muñiz, Tania Álvaro-De Castro, Ana Gómez, Soledad Sañudo, Daniel Álvarez, Félix del Campo, Grupos de riesgo clínico (GRC) y EPOC en pacientes hospitalizados en el servicio de neumología, 50º Congreso Nacional de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), pp. 154-155, Madrid (España), 2 Junio - 5 Junio, 2017.
 - Ana Cerezo-Hernández, Andrea Crespo, Ainhoa Arroyo, Daniel Álvarez, **Tomás Ruiz-Albi**, Julio de Frutos, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Tania Álvaro-De Castro, Roberto Hornero, Félix del Campo, Estudio comparativo de la utilidad de la polisomnografía domiciliaria frente a la hospitalaria como método diagnóstico del síndrome de apnea hipopnea del sueño, XXV Reunión Anual de La Sociedad Española Del Sueño (SES), Santander (España), 20 Abril - 22 Abril, 2017.
 - Andrea Crespo, Daniel Álvarez, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Ainhoa Arroyo, Roberto Hornero, Julio de Frutos, **Tomás Ruiz-Albi**, Félix del Campo, Diseño y evaluación de un test de screening basado en el procesado automático de la oximetría nocturna domiciliaria como ayuda al diagnóstico del síndrome de apnea hipopnea del sueño en atención primaria, XXXV Congreso de La Sociedad Castellano-Leonesa y Cantabra de Patología Respiratoria (SOCALPAR 2016), Segovia (España), 6 Mayo - 7 Mayo, 2016.
 - Andrea Crespo, Félix del Campo, Laura Juez, Graciela López-Muñiz, Tania Álvaro-De Castro, Julio de Frutos, Ainhoa Arroyo, **Tomás Ruiz-Albi**, Daniel Álvarez, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Roberto Hornero, Eficacia diagnóstica de la pulsioximetría nocturna en el ámbito domiciliario frente al hospitalario en pacientes con sospecha de síndrome de apnea hipopnea del sueño, XXXIV Congreso de La Sociedad

Castellano-Leonesa y Cántabra de Patología Respiratoria (SOCALPAR 2015), Salamanca (España), 15 Mayo - 16 Mayo, 2015.

- Andrea Crespo, Félix del Campo, Daniel Álvarez, Julio de Frutos, Ainhoa Arroyo, **Tomás Ruiz-Albi**, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Roberto Hornero, Estudio comparativo entre la oximetría domiciliaria versus hospitalaria en pacientes con sospecha de síndrome de apnea obstructiva de sueño, XXII Reunión Anual de La Sociedad Española Del Sueño (SES), San Sebastián (España), 2 Abril - 5 Abril, 2014.
- Andrea Crespo, Félix del Campo, Daniel Álvarez, Julio de Frutos, Ainhoa Arroyo, **Tomás Ruiz-Albi**, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Roberto Hornero, Estudio comparativo entre la oximetría domiciliaria versus hospitalaria en pacientes con trastornos del sueño, XXXIII Congreso de La Sociedad Castellano-Leonesa y Cántabra de Patología Respiratoria (SOCALPAR 2014), Palencia (España), 9 Mayo - 10 Mayo, 2014.
- Laura Juez, Andrea Crespo, Ainhoa Arroyo, Roberto Hornero, Daniel Álvarez, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, **Tomás Ruiz-Albi**, Graciela López-Muñiz, Julio de Frutos, Ana Sánchez, Ana Andrés, J. A. Moche, Berta Tijero, Félix del Campo, Trastornos respiratorios del sueño y obesidad, XXXIII Congreso de La Sociedad Castellano-Leonesa y Cántabra de Patología Respiratoria (SOCALPAR 2014), Palencia (España), 9 Mayo - 10 Mayo, 2014.

A.5. Proyectos de investigación (7)

- Título: Diseño y evaluación de un modelo automático basado en machine learning para predecir la mortalidad en pacientes con Covid-19. **Tomás Ruiz Albi (IP)**, Tania Álvaro de Castro, Ana Cerezo Hernández, Ana Gómez García, Javier Pagan Buzo, Daniel Álvarez González. Código/referencia del Proyecto: GRS Covid 09/A/20 Entidad financiadora: Gerencia Regional de Salud Castilla y León 2020.
- Título: Aplicación de modelos de machine learning a la estimación automática de las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC en función de variables climatológicas y de contaminación ambiental. Daniel Álvarez González (IP), Félix del Campo, **Tomás Ruiz Albi**, Fernando Moreno, Roberto Hornero, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal. Entidad Financiadora: SEPAR. Año 2020. Cuantía total: 12.000 €

- Título: Diseño y evaluación de un modelo predictivo para la estimación de la incidencia de visitas a urgencias por exacerbación de EPOC basado en los niveles de contaminación ambiental y la utilización de técnicas de *machine learning*. Investigadores: Ana Cerezo (IP), **Tomás Ruiz Albi**, Daniel Álvarez, Raúl López, Fernando Mo-reno, Félix del Campo. PREMIO PROYECTO INVESTIGACION SOCALPAR 2019. Zamora, 10 de mayo de 2019
- Título: Validación de test simplificados de screening de apnea del sueño en el domicilio del paciente: análisis automático de registros de oximetría y flujo aéreo no supervisados frente a la PSG domiciliaria. Investigadores: **Tomás Ruíz Albi (IP)**, Del Campo Matías, Félix; Arroyo Domínguez, Ainhoa; Andrés Blanco, Ana M^a; Sánchez Fernández, Ana; Álvaro de Castro, Tania; Gómez García, Ana; Álvarez González, código/referencia del proyecto: GRS 1472/a/17 Entidad financiadora: Gerencia Regional de Salud Castilla y León, 2017.
- Título: Validación frente a la PSG domiciliaria de test de screening automático de SAHS basados en la oximetría y el flujo aéreo registrados en el domicilio del paciente. Equipo investigador: Félix del Campo Matías (IP), C. Ainhoa Arroyo Domingo, **Tomás Ruiz Albi**, Ana Sánchez Fernández, Ana Cerezo Hernández, Roberto Hornero Sánchez, Daniel Álvarez González, Gonzalo C. Gutiérrez Tobal. Entidad Financiadora: SEPAR (66/2016). Fecha de inicio-fin: 01/06/2017 - 31/05/2018. Cuantía total: 6.000 €
- Título: Evaluación de la utilidad diagnóstica de un clasificador basado en máquinas vector soporte (SVM) en la ayuda al diagnóstico de la apnea del sueño infantil mediante procesado automático de la señal de oximetría nocturna. Entidad Financiadora: SEPAR (Referencia: 153/2015) Investigadores: Andrea Crespo (IP), Julio F. De Frutos, C. Ainhoa Arroyo, **Tomás Ruiz Albi**, Daniel Álvarez, Laura Juez, Gonzalo C. Gutiérrez, Roberto Hornero, David Gozal. Cuantía: 6.000,00 euros Duración: 12 meses (01/06/2016-31/05/2017).
- Título: Aplicación de redes neuronales artificiales al flujo aéreo monocanal para estimar el nivel de severidad en la ayuda al diagnóstico del síndrome de la apnea-hiponea del sueño. Entidad Financiadora: SEPAR (Referencia: 158/2015). Investigadores: Julio F. De Frutos (IP), Roberto Hornero, Andrea Crespo, Gonzalo C.

Gutiérrez, C. Ainhoa Arroyo, Daniel Álvarez, **Tomás Ruiz Albi**, Graciela López.
Cuantía: 12.000,00 euros Duración: 12 meses (01/06/2016-31/05/2017)

A.6. Premios y reconocimientos (5)

- Finalista Premios Regionales Sanitaria 2000 Edición 2017 en la categoría de “Acción investigadora” al Servicio de Neumología del Hospital Universitario Río Hortega, por el proyecto titulado “Nuevos paradigmas no hospitalarios para la simplificación del diagnóstico de la apnea del sueño. Diseño y desarrollo de un test de screening automático mediante la señal de oximetría (ScreenOX)”.
- Finalista premios Best in Class (BiC) 2016 en la categoría de “Mejor proyecto en E-Salud” al Servicio de Neumología del Hospital Universitario Río Hortega por el proyecto titulado “Nuevos paradigmas no hospitalarios para la simplificación del diagnóstico de la apnea del sueño. Diseño y desarrollo de un test de screening automático mediante la señal de oximetría (ScreenOX)”.
- Premio SOCALPAR 2016 a la comunicación titulada “Caracterización y mortalidad según grupos de riesgo clínico de pacientes ingresados en un servicio de neumología”. Autores: Cerezo-Hernández A, Cobreros A, Fernández E, Sañudo S, **Ruiz Albi T**, Sánchez A, Andrés-Blanco AM, Jiménez A, Arroyo A, De Frutos J, López C, Crespo A, Del Campo F. XXXV Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa y Cantabria de Patología Respiratoria (SOCALPAR). Segovia (España), 6 de Mayo, 2016.
- Premio SOCALPAR 2015 por el trabajo titulado 'Eficacia diagnóstica de la pulsioximetría nocturna en el ámbito domiciliario frente al hospitalario en pacientes con sospecha de síndrome de apnea hipopnea del sueño', otorgado por SOCALPAR Sociedad Castellano-Leonesa y Cantabria de Patología Respiratoria, realizado por Andrea Crespo, Félix del Campo, Laura Juez, Graciela López, Tania Álvaro, Julio de Frutos, Ainhoa Arroyo, **Tomás Ruiz Albi**, Daniel Álvarez, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Roberto Hornero, 2015.
- Premio SOCALPAR 2012 por el trabajo titulado 'Estudio comparativo entre un método automático de estimación del índice de apnea hipopnea y la poligrafía respiratoria nocturna en pacientes con sospecha de síndrome de apnea hipopnea del sueño', otorgado por SOCALPAR Sociedad Castellano-Leonesa y Cantabria de

Patología Respiratoria, realizado por Félix del Campo, **Tomás Ruiz Albi**, Roberto Hornero, J. Víctor Marcos, Daniel Álvarez, Ainhoa Arroyo y Julio de Frutos, 2012.

ANEXO III – FORMACIÓN ESPECIALIZADA CONTAMINACIÓN

Curso de Experto Universitario en Contaminación y Enfermedades Respiratorias

Con el aval de



Universidad o Institución



Iniciativa de



D. Antonio Franco Fernández- Conde, en representación de Luzán 5 Health Consulting S.A, certifica que

Tomás Ruiz Albi

ha participado como alumno en la 1.ª edición del

Curso Experto Universitario en Contaminación y Enfermedades Respiratorias

Impartido entre el 17/09/2020 y el 17/10/2021 con una duración de **375 horas** (15 créditos ECTS).

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Antonio Franco Fernández-Conde".

Antonio Franco Fernández-Conde
CEO de Luzán5



BIBLIOGRAFÍA

1. European Union. Directive 2010/75/EU of the European Parliament and of the Council of 24 November 2010 on industrial emissions (integrated pollution prevention and control). <http://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2010/75/oj> (acceso 20 junio, 2021).
2. Portillo G. Capas de la Atmósfera. Disponible en: <https://www.meteorologiaenred.com/capas-atmosfera.html>
3. Ceballos MA, Segura P, Gutiérrez E, Gracia JC, Ramos P, Reaño M, et al. La calidad del aire en el Estado español durante 2018. *Ecologistas en Acción*, 2019. Disponible en: <https://www.ecologistasenaccion.org/?p=96516>
4. Guía OMS 2006. World Health Organization. Guías de calidad del aire de la OMS relativas al material particulado, el ozono, el dióxido de nitrógeno y el dióxido de azufre: actualización mundial 2005. N.º. WHO/SDE/PHE/OEH/06.02. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2006.
5. Guía OMS 2021. WHO global air quality guidelines. Particulate matter (PM2.5 and PM10), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
6. Kelly FJ, Fussell JC. Size, source and chemical composition as determinants of toxicity attributable to ambient particulate matter. *Atmos Environ*. 2012; 60:504–26.
7. Ministerio de Transición Ecológica. Calidad del aire y salud. Disponible en: <https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/atmosfera-y-calidad-del-aire/calidad-del-aire/salud/>

8. U.S. EPA. Integrated Science Assessment (ISA) for Oxides of Nitrogen – Health Criteria (Final Report, Jul 2008). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA/600/R-08/071, 2008.
9. U.S. EPA. Integrated Science Assessment (ISA) for Ozone and Related Photochemical Oxidants (Final Report, Feb 2013). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA/600/R-10/076F, 2013
10. Ministerio de Transición Ecológica. Calidad del Aire, normativa. Disponible en: <https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/atmosfera-y-calidad-del-aire/calidad-del-aire/normativa/>
11. GBD Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392(10159):1923-1994.
12. Cárdbaba M, Muñoz MF, Armentia A, Alonso M, Carreras F, Almaraz A. Health impact assessment of air pollution in Valladolid, Spain. *BMJ Open*. 2014; 4(10): e005999.
13. Prüss-Üstün A, Wolf J, Corvalan C, Bos R, Neira M. Preventing disease through healthy environments. Geneva: World Health Organization, 2016.
14. Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, Adeyi O, Arnold R, Basu NN, et al. The Lancet Commission on pollution and health. *Lancet*. 2018; 391(10119): 462-512.
15. Hunt A, Ferguson J, Hurley F, Searl A. Social Costs of Morbidity Impacts of Air Pollution, OECD Environment Working Papers, 2016, No. 99, OECD Publishing, Paris.
16. Cai J, Peng C, Yu S, Pei Y, Liu N, Wu Y, et al. Association between PM2.5 Exposure and All-Cause, Non-Accidental, Accidental, Different Respiratory Diseases, Sex and Age Mortality in Shenzhen, China. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16(3): 401.

17. Duan RR, Hao K, Yang T. Air pollution and chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Dis Transl Med.* 2020; 6(4): 260-269.
18. Schikowski T, Adam M, Marcon A, Cai Y, Vierkötter A, Carsin AE, et al. Association of ambient air pollution with the prevalence and incidence of COPD. *Eur Respir J.* 2014; 44(3): 614-26.
19. Atkinson RW, Carey IM, Kent AJ, van Staa TP, Anderson HR, Cook DG. Long-term exposure to outdoor air pollution and the incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a national English cohort. *Occup Environ Med.* 2015; 72(1): 42-8.
20. Doiron D, de Hoogh K, Probst-Hensch N, Fortier I, Cai Y, De Matteis S, et al. Air pollution, lung function and COPD: results from the population-based UK Biobank study. *Eur Respir J.* 2019; 54(1): 1802140.
21. To T, Zhu J, Larsen K, Simatovic J, Feldman L, Ryckman K, et al; Canadian Respiratory Research Network. Progression from Asthma to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Is Air Pollution a Risk Factor? *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 194(4): 429-38.
22. WHO 2016. Ambient air pollution: a global assessment exposure and burden of disease. Disponible en:
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250141/9789241511353-eng.pdf>
23. Song Q, Christiani DC, XiaorongWang, Ren J. The global contribution of outdoor air pollution to the incidence, prevalence, mortality and hospital admission for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2014; 11(11): 11822-32.

24. DeVries R, Kriebel D, Sama S. Outdoor Air Pollution and COPD-Related Emergency Department Visits, Hospital Admissions, and Mortality: A Meta-Analysis. *COPD*. 2017; 14(1): 113-121.
25. Hunt A, Abraham JL, Judson B, Berry CL. Toxicologic and epidemiologic clues from the characterization of the 1952 London smog fine particulate matter in archival autopsy lung tissues. *Environ Health Perspect*. 2003; 111(9): 1209-14.
26. De Miguel-Díez J, Hernández-Vázquez J, López-de-Andrés A, Álvaro-Meca A, Hernández-Barrera V, Jiménez-García R. Analysis of environmental risk factors for chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: A case-crossover study (2004-2013). *PLoS One*. 2019; 14(5): e0217143.
27. Wang M, Aaron CP, Madrigano J, Hoffman EA, Angelini E, Yang J, et al. Association Between Long-term Exposure to Ambient Air Pollution and Change in Quantitatively Assessed Emphysema and Lung Function. *JAMA*. 2019; 322(6): 546-556.
28. Lagorio S, Forastiere F, Pistelli R, Iavarone I, Michelozzi P, Fano V, et al. Air pollution and lung function among susceptible adult subjects: a panel study. *Environ Health*. 2006; 5: 11.
29. Pope CA 3rd, Kanner RE. Acute effects of PM10 pollution on pulmonary function of smokers with mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 147(6 Pt 1): 1336-40.
30. Sinharay R, Gong J, Barratt B, Ohman-Strickland P, Ernst S, Kelly FJ, et al. Respiratory and cardiovascular responses to walking down a traffic-polluted road compared with walking in a traffic-free area in participants aged 60 years and older with chronic lung or heart disease and age-matched healthy controls: a randomised, crossover study. *Lancet*. 2018; 391(10118): 339-349.

31. Sesé L, Nunes H, Cottin V, Sanyal S, Didier M, Carton Z, et al. Role of atmospheric pollution on the natural history of idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2018; 73(2): 145-150.
32. Johansson KA, Vittinghoff E, Lee K, Balmes JR, Ji W, Kaplan GG, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with air pollution exposure. *Eur Respir J*. 2014; 43(4): 1124-31.
33. Tahara M, Fujino Y, Yamasaki K, Oda K, Kido T, Sakamoto N, et al. Exposure to PM2.5 is a risk factor for acute exacerbation of surgically diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: a case-control study. *Respir Res*. 2021; 22(1): 80.
34. Aguilar PM, Carrera LG, Segura CC, Sánchez MIT, Peña MF, Hernán GB, et al. Relationship between air pollution levels in Madrid and the natural history of idiopathic pulmonary fibrosis: severity and mortality. *J Int Med Res*. 2021; 49(7): 3000605211029058.
35. Singh S, Collins BF, Bairwa M, Joshi JM, Talwar D, Singh N, et al. Hypersensitivity pneumonitis and its correlation with ambient air pollution in urban India. *Eur Respir J*. 2019; 53(2): 1801563.
36. Goss CH, Newsom SA, Schildcrout JS, Sheppard L, Kaufman JD. Effect of ambient air pollution on pulmonary exacerbations and lung function in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169(7): 816-21.
37. Farhat SCL, Almeida MB, Silva-Filho LVRF, Farhat J, Rodrigues JC, Braga ALF. Ozone is associated with an increased risk of respiratory exacerbations in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2013; 144(4): 1186-1192.

38. Horne BD, Joy EA, Hofmann MG, Gesteland PH, Cannon JB, Lefler JS, et al. Short-Term Elevation of Fine Particulate Matter Air Pollution and Acute Lower Respiratory Infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 198(6): 759-766.
39. Nhung NTT, Amini H, Schindler C, Kutlar Joss M, Dien TM, Probst-Hensch N, et al. Short-term association between ambient air pollution and pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis of time-series and case-crossover studies. *Environ Pollut*. 2017; 230: 1000-1008.
40. Pirozzi CS, Jones BE, VanDerslice JA, Zhang Y, Paine R 3rd, Dean NC. Short-Term Air Pollution and Incident Pneumonia. A Case-Crossover Study. *Ann Am Thorac Soc*. 2018; 15(4): 449-459.
41. Zhu Y, Xie J, Huang F, Cao L. Association between short-term exposure to air pollution and COVID-19 infection: Evidence from China. *Sci Total Environ*. 2020; 727: 138704.
42. Travaglio M, Yu Y, Popovic R, Selley L, Leal NS, Martins LM. Links between air pollution and COVID-19 in England. *Environ Pollut*. 2021; 268(Pt A): 115859.
43. Copat C, Cristaldi A, Fiore M, Grasso A, Zuccarello P, Signorelli SS, et al. The role of air pollution (PM and NO₂) in COVID-19 spread and lethality: A systematic review. *Environ Res*. 2020; 191: 110129.
44. Newell K, Kartsonaki C, Lam KBH, Kurmi OP. Cardiorespiratory health effects of particulate ambient air pollution exposure in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Planet Health*. 2017; 1(9): e368-e380.
45. Mills IC, Atkinson RW, Kang S, Walton H, Anderson HR. Quantitative systematic review of the associations between short-term exposure to nitrogen dioxide and mortality and hospital admissions. *BMJ Open*. 2015; 5(5): e006946.

46. Jerrett M, Burnett RT, Pope CA 3rd, Ito K, Thurston G, Krewski D, Shi Y, Calle E, Thun M. Long-term ozone exposure and mortality. *N Engl J Med*. 2009; 360(11): 1085-95.
47. Yang BY, Qian Z, Howard SW, Vaughn MG, Fan SJ, Liu KK, et al. Global association between ambient air pollution and blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut*. 2018; 235: 576-588.
48. 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(9897): 1039-48.
49. Cesaroni G, Forastiere F, Stafoggia M, Andersen ZJ, Badaloni C, Beelen R, et al long-term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events: prospective cohort study and meta-analysis in 11 European cohorts from the ESCAPE Project. *BMJ*. 2014; 348: f7412.
50. Akbarzadeh MA, Khareshi I, Sharifi A, Yousefi N, Naderian M, Namazi MH, et al. The association between exposure to air pollutants including PM10, PM2.5, ozone, carbon monoxide, sulfur dioxide, and nitrogen dioxide concentration and the relative risk of developing STEMI: A case-crossover design. *Environ Res*. 2018; 161: 299-303.
51. Kaufman JD, Adar SD, Barr RG, Budoff M, Burke GL, Curl CL, et al. Association between air pollution and coronary artery calcification within six metropolitan areas in the USA (the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution): a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2016; 388(10045): 696-704.
52. Milojevic A, Wilkinson P, Armstrong B, Bhaskaran K, Smeeth L, Hajat S. Short-term effects of air pollution on a range of cardiovascular events in England and Wales:

- case-crossover analysis of the MINAP database, hospital admissions and mortality. *Heart*. 2014; 100(14): 1093-8.
53. International Agency for Research on Cancer (IARC). Outdoor Air Pollution. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 109. IARC; 2013
54. Krewski D, Jerrett M, Burnett RT, Ma R, Hughes E, Shi Y, et al. Extended follow-up and spatial analysis of the American Cancer Society study linking particulate air pollution and mortality. *Res Rep Health Eff Inst*. 2009; (140): 5-114; discussion 115-36.
55. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, Samoli E, Stafoggia M, Weinmayr G, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol*. 2013; 14(9): 813-22.
56. Hamra GB, Guha N, Cohen A, Laden F, Raaschou-Nielsen O, Samet JM, et al. Outdoor particulate matter exposure and lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect*. 2014; 122(9): 906-11.
57. Turner MC, Krewski D, Diver WR, Pope CA 3rd, Burnett RT, Jerrett M, et al. Ambient Air Pollution and Cancer Mortality in the Cancer Prevention Study II. *Environ Health Perspect*. 2017; 125(8): 087013.
58. Pedersen M, Stafoggia M, Weinmayr G, Andersen ZJ, Galassi C, Sommar J, et al. Is There an Association Between Ambient Air Pollution and Bladder Cancer Incidence? Analysis of 15 European Cohorts. *Eur Urol Focus*. 2018; 4(1): 113-120.

59. White AJ, Keller JP, Zhao S, Carroll R, Kaufman JD, Sandler DP. Air Pollution, Clustering of Particulate Matter Components, and Breast Cancer in the Sister Study: A U.S.-Wide Cohort. *Environ Health Perspect*. 2019; 127(10): 107002.
60. Turner MC, Andersen ZJ, Baccarelli A, Diver WR, Gapstur SM, Pope CA 3rd, et al. Outdoor air pollution and cancer: An overview of the current evidence and public health recommendations. *CA Cancer J Clin*. 2020;10.3322/caac.21632.
61. Puett RC, Poulsen AH, Taj T, Ketzel M, Geels C, Brandt J, et al. Relationship of leukaemias with long-term ambient air pollution exposures in the adult Danish population. *Br J Cancer*. 2020; 123(12): 1818-1824.
62. Shin HH, Fann N, Burnett RT, Cohen A, Hubbell BJ. Outdoor fine particles and nonfatal strokes: systematic review and meta-analysis. *Epidemiology*. 2014; 25(6): 835-42.
63. Jung CR, Lin YT, Hwang BF. Ozone, particulate matter, and newly diagnosed Alzheimer's disease: a population-based cohort study in Taiwan. *J Alzheimers Dis*. 2015; 44(2): 573-84.
64. Fu P, Yung KKL. Air Pollution and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2020; 77(2): 701-714.
65. Fu P, Guo X, Cheung FMH, Yung KKL. The association between PM2.5 exposure and neurological disorders: A systematic review and meta-analysis. *Sci Total Environ*. 2019; 655: 1240-1248.
66. Bao X, Tian X, Yang C, Li Y, Hu Y. Association between ambient air pollution and hospital admission for epilepsy in Eastern China. *Epilepsy Res*. 2019; 152: 52-58.

67. Kim H, Kim WH, Kim YY, Park HY. Air Pollution and Central Nervous System Disease: A Review of the Impact of Fine Particulate Matter on Neurological Disorders. *Front Public Health*. 2020; 8: 575330.
68. Thygesen M, Holst GJ, Hansen B, Geels C, Kalkbrenner A, Schendel D, et al. Exposure to air pollution in early childhood and the association with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Environ Res*. 2020; 183: 108930.
69. Zeng Y, Lin R, Liu L, Liu Y, Li Y. Ambient air pollution exposure and risk of depression: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Psychiatry Res*. 2019; 276: 69-78.
70. Fan SJ, Heinrich J, Bloom MS, Zhao TY, Shi TX, Feng WR, et al. Ambient air pollution and depression: A systematic review with meta-analysis up to 2019. *Sci Total Environ*. 2020; 701: 134721.
71. Liang Z, Xu C, Cao Y, Kan HD, Chen RJ, Yao CY, et al. The association between short-term ambient air pollution and daily outpatient visits for schizophrenia: A hospital-based study. *Environ Pollut*. 2019; 244: 102-108.
72. Zhao CN, Xu Z, Wu GC, Mao YM, Liu LN, Qian-Wu, et al. Emerging role of air pollution in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2019; 18(6): 607-614.
73. Hwang MJ, Kim JH, Koo YS, Yun HY, Cheong HK. Impacts of ambient air pollution on glucose metabolism in Korean adults: a Korea National Health and Nutrition Examination Survey study. *Environ Health*. 2020; 19(1): 70.
74. Liu JJ, Fu SB, Jiang J, Tang XL. Association between outdoor particulate air pollution and the risk of osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2021; 32(10): 1911-1919

75. Pang KL, Ekeuku SO, Chin KY. Particulate Air Pollution and Osteoporosis: A Systematic Review. *Risk Manag Healthc Policy*. 2021; 14: 2715-2732.
76. GEMA5.0. Guía española para el manejo del asma. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Madrid: Luzán 5 Health Consulting SA; 2020.
77. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998; 351(9111): 1225-32.
78. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health*. 2012; 12: 204.
79. GBD 2017 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(6): 585-596.
80. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017; 5(9): 691-706.
81. Weiss KB, Gergen PJ, Hodgson TA. An economic evaluation of asthma in the United States. *N Engl J Med*. 1992 Mar; 326(13): 862-6.
82. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet*. 2018; 391(10122): 783-800.

83. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N Engl J Med*. 2002; 346(22): 1699-705.
84. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, Del Campo F, Gáldiz JB, et al. Normativa sobre la espirometría. Respira-Fundación Española del Pulmón-SEPAR. Barcelona 2013
85. Perpiñá Tordera M, García Río F, Álvarez Gutierrez FJ, Cisneros Serrano C, Compte Torrero L, Entrenas Costa LM, et al. Guidelines for the study of nonspecific bronchial hyperresponsiveness in asthma. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2013;49(10): 432-46. English, Spanish.
86. GINA 2021. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management y Prevention. 2021. Available from: www.ginasthma.org
87. Suruki RY, Daugherty JB, Boudiaf N, Albers FC. The frequency of asthma exacerbations and healthcare utilization in patients with asthma from the UK and USA. *BMC Pulm Med*. 2017; 17(1): 74.
88. Akinbami LJ, Moorman JE, Bailey C, Zahran HS, King M, Johnson CA, Liu X. Trends in asthma prevalence, health care use, and mortality in the United States, 2001-2010. *NCHS Data Brief*. 2012; (94): 1-8.
89. Arrotta N, Hill J, Villa-Roel C, Dennett E, Harries M, Rowe BH. Factors associated with hospital admission in adult patients with asthma exacerbations: A systematic review. *J Asthma*. 2019; 56(1): 34-41.
90. Laribi S, Keijzers G, van Meer O, Klim S, Motiejunaite J, Kuan WS, et al; AANZDEM and EURODEM study groups. Epidemiology of patients presenting with dyspnea to

- emergency departments in Europe and the Asia-Pacific region. *Eur J Emerg Med.* 2019; 26(5): 345-349.
91. Pitts SR, Niska RW, Xu J, Burt CW. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2006 emergency department summary. *Natl Health Stat Report.* 2008; (7): 1-38.
92. Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet.* 2014; 383(9928): 1581-92.
93. Lodovici M, Bigagli E. Oxidative stress and air pollution exposure. *J Toxicol.* 2011; 2011: 487074.
94. Kleniewska P, Pawliczak R. The participation of oxidative stress in the pathogenesis of bronchial asthma. *Biomed Pharmacother.* 2017; 94: 100–108.
95. Bontinck A, Maes T, Joos G. Asthma and air pollution: recent insights in pathogenesis and clinical implications. *Curr Opin Pulm Med.* 2020; 26(1): 10-19.
96. Yang D, Yang X, Deng F, Guo X. Ambient air pollution and biomarkers of health effect. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 1017: 59-102.
97. Ji H, Biagini Myers JM, Brandt EB, Brokamp C, Ryan PH, Khurana Hershey GK. Air pollution, epigenetics, and asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2016; 12: 51.
98. Dickson RP, Huffnagle GB. The Lung Microbiome: New Principles for Respiratory Bacteriology in Health and Disease. *PLoS Pathog.* 2015; 11(7): e1004923.
99. Adar SD, Huffnagle GB, Curtis JL. The respiratory microbiome: an underappreciated player in the human response to inhaled pollutants? *Ann Epidemiol.* 2016; 26(5): 355-9.
100. Tashiro H, Shore SA. The Gut Microbiome and Ozone-induced Airway Hyperresponsiveness. Mechanisms and Therapeutic Prospects. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2021; 64(3): 283-291.

101. Eguiluz-Gracia I, Mathioudakis AG, Bartel S, Vijverberg SJH, Fuertes E, Comberiati P, et al. The need for clean air: The way air pollution and climate change affect allergic rhinitis and asthma. *Allergy*. 2020; 75(9): 2170-2184.
102. Brandt EB, Biagini Myers JM, Acciani TH, Ryan PH, Sivaprasad U, Ruff B, et al. Exposure to allergen and diesel exhaust particles potentiates secondary allergen-specific memory responses, promoting asthma susceptibility. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136(2): 295-303.e7.
103. Hsu HH, Chiu YH, Coull BA, Kloog I, Schwartz J, Lee A, et al. Prenatal Particulate Air Pollution and Asthma Onset in Urban Children. Identifying Sensitive Windows and Sex Differences. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 192(9): 1052-9.
104. Gehring U, Wijga AH, Hoek G, Bellander T, Berdel D, Brüske I, et al. Exposure to air pollution and development of asthma and rhinoconjunctivitis throughout childhood and adolescence: a population-based birth cohort study. *Lancet Respir Med*. 2015; 3(12): 933-42.
105. Fuertes E, Sunyer J, Gehring U, Porta D, Forastiere F, Cesaroni G, et al. Associations between air pollution and pediatric eczema, rhinoconjunctivitis and asthma: A meta-analysis of European birth cohorts. *Environ Int*. 2020; 136: 105474.
106. Khreis H, Kelly C, Tate J, Parslow R, Lucas K, Nieuwenhuijsen M. Exposure to traffic-related air pollution and risk of development of childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int*. 2017; 100: 1-31.
107. Young MT, Sandler DP, DeRoo LA, Vedal S, Kaufman JD, London SJ. Ambient air pollution exposure and incident adult asthma in a nationwide cohort of U.S. women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 190(8): 914-21.

108. Mann JK, Balmes JR, Bruckner TA, Mortimer KM, Margolis HG, Pratt B et al. Short-term effects of air pollution on wheeze in asthmatic children in Fresno, California. *Environ Health Perspect.* 2010; 118(10): 1497-502.
109. Meng YY, Rull RP, Wilhelm M, Lombardi C, Balmes J, Ritz B. Outdoor air pollution and uncontrolled asthma in the San Joaquin Valley, California. *J Epidemiol Community Health.* 2010; 64(2): 142-7.
110. Seltzer J, Bigby BG, Stulbarg M, Holtzman MJ, Nadel JA, Ueki IF, et al. O₃-induced change in bronchial reactivity to methacholine and airway inflammation in humans. *J Appl Physiol* (1985). 1986; 60(4): 1321-6.
111. Johns DO, Svendsgaard D, Linn WS. Analysis of the concentration-respiratory response among asthmatics following controlled short-term exposures to sulfur dioxide. *Inhal Toxicol.* 2010; 22(14): 1184-93.
112. McCreanor J, Cullinan P, Nieuwenhuijsen MJ, Stewart-Evans J, Malliarou E, Jarup L, et al. Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma. *N Engl J Med.* 2007; 357(23): 2348-58.
113. Liu L, Poon R, Chen L, Frescura AM, Montuschi P, Ciabattoni G, et al. Acute effects of air pollution on pulmonary function, airway inflammation, and oxidative stress in asthmatic children. *Environ Health Perspect.* 2009; 117(4): 668-74.
114. Balmes JR, Earnest G, Katz PP, Yelin EH, Eisner MD, Chen H, et al. Exposure to traffic: lung function and health status in adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123(3): 626-31.
115. Zheng XY, Ding H, Jiang LN, Chen SW, Zheng JP, Qiu M, et al. Association between air pollutants and asthma emergency room visits and hospital admissions in time series studies: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10(9): e0138146.

116. Tian Y, Xiang X, Juan J, Sun K, Song J, Cao Y, et al. Fine particulate air pollution and hospital visits for asthma in Beijing, China. *Environ Pollut*. 2017; 230: 227-233.
117. AlBalawi SM, Namdeo A, Hodgson S, Pless-Mullooli T, McNally RJQ. Short-term effects of air pollution on daily asthma-related emergency department visits in an industrial city. *J Public Health (Oxf)*. 2021; 43(1): e45-e53.
118. Zuo B, Liu C, Chen R, Kan H, Sun J, Zhao J, et al. Associations between short-term exposure to fine particulate matter and acute exacerbation of asthma in Yancheng, China. *Chemosphere*. 2019; 237: 124497.
119. Hwang SL, Lin YC, Lin CM, Hsiao KY. Effects of fine particulate matter and its constituents on emergency room visits for asthma in southern Taiwan during 2008-2010: a population-based study. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2017; 24(17): 15012-15021.
120. Yu HR, Lin CR, Tsai JH, Hsieh YT, Tsai TA, Tsai CK, et al. A multifactorial evaluation of the effects of air pollution and meteorological factors on asthma exacerbation. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(11): 4010.
121. Kovačević G, Tomić-Spirić V, Marinković J, Janković S, Āirković A, MiloševićDjerić A, et al. Short-term effects of air pollution on exacerbations of allergic asthma in Užice region, Serbia. *Postepy Dermatol Alergol*. 2020; 37(3): 377-383.
122. Ostro B, Malig B, Hasheminassab S, Berger K, Chang E, Sioutas C. Associations of source-specific fine particulate matter with emergency department visits in California. *Am J Epidemiol*. 2016; 184(6): 450-9.
123. Fan J, Li S, Fan C, Bai Z, Yang K. The impact of PM_{2.5} on asthma emergency department visits: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2016; 23(1): 843-50.

124. Orellano P, Quaranta N, Reynoso J, Balbi B, Vasquez J. Effect of outdoor air pollution on asthma exacerbations in children and adults: Systematic review and multilevel meta-analysis. *PLoS One*. 2017; 12(3): e0174050.
125. Hopke PK, Croft D, Zhang W, Lin S, Masiol M, Squizzato S, et al. Changes in the acute response of respiratory diseases to PM_{2.5} in New York State from 2005 to 2016. *Sci Total Environ*. 2019; 677: 328-339.
126. Ko FW, Tam W, Wong TW, Lai CK, Wong GW, Leung TF, et al. Effects of air pollution on asthma hospitalization rates in different age groups in Hong Kong. *Clin Exp Allergy*. 2007; 37(9): 1312-9.
127. Santus P, Russo A, Madonini E, Allegra L, Blasi F, Centanni S, et al. How air pollution influences clinical management of respiratory diseases. A case-crossover study in Milan. *Respir Res*. 2012; 13(1): 95.
128. Silverman RA, Ito K. Age-related association of fine particles and ozone with severe acute asthma in New York City. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125(2): 367-373.e5.
129. Halonen JI, Lanki T, Yli-Tuomi T, Kulmala M, Tiittanen P, Pekkanen. Urban air pollution, and asthma and COPD hospital emergency room visits. *Thorax* 2008; 63: 635–41
130. Lavigne E, Villeneuve PJ, Cakmak S. Air pollution and emergency department visits for asthma in Windsor, Canada. *Can J Public Health*. 2012; 103(1): 4-8.
131. Kwon JW, Han YJ, Oh MK, Lee CY, Kim JY, Kim EJ, et al. Emergency department visits for asthma exacerbation due to weather conditions and air pollution in Chuncheon, Korea: A case-crossover analysis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016; 8(6): 512-21.

132. Morgan G, Sheppard V, Khalaj B, Ayyar A, Lincoln D, Jalaludin B, et al. Effects of bushfire smoke on daily mortality and hospital admissions in Sydney, Australia. *Epidemiology*. 2010; 21(1): 47-55.
133. Son JY, Lee JT, Park YH, Bell ML. Short-term effects of air pollution on hospital admissions in Korea. *Epidemiology*. 2013; 24(4): 545-54.
134. Atkinson RW, Anderson HR, Sunyer J, Ayres J, Baccini M, Vonk JM, et al. Acute effects of particulate air pollution on respiratory admissions: results from APHEA 2 project. *Air Pollution and Health: A European Approach*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164(10 Pt 1): 1860-6.
135. Laurent O, Pedrono G, Segala C, Filleul L, Havard S, Deguen S, et al. Air pollution, asthma attacks, and socioeconomic deprivation: a small-area case-crossover study. *Am J Epidemiol*. 2008; 168(1): 58-65.
136. Morgan G, Corbett S, Wlodarczyk J. Air pollution and hospital admissions in Sydney, Australia, 1990 to 1994. *Am J Public Health*. 1998; 88(12): 1761-6.
137. Martínez-Rivera C, Garcia-Olivé I, Stojanovic Z, Radua J, Ruiz Manzano J, Abad-Capa J. Association between air pollution and asthma exacerbations in Badalona, Barcelona (Spain), 2008-2016. *Med Clin (Barc)*. 2019; 152(9): 333-338. English, Spanish.
138. Cisneros R, Gharibi H, Entwistle MR, Tavallali P, Singhal M, Schweizer D. Nitrogen dioxide and asthma emergency department visits in California, USA during cold season (November to February) of 2005 to 2015: A time-stratified case-crossover analysis. *Sci Total Environ*. 2021; 754: 142089.
139. Zheng XY, Orellano P, Lin HL, Jiang M, Guan WJ. Short-term exposure to ozone, nitrogen dioxide, and sulphur dioxide and emergency department visits and hospital

- admissions due to asthma: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int.* 2021; 150: 106435.
140. Cassino C, Ito K, Bader I, Ciotoli C, Thurston G, Reibman J. Cigarette smoking and ozone-associated emergency department use for asthma by adults in New York City. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159(6): 1773-9.
141. Hajat S, Haines A, Goubet SA, Atkinson RW, Anderson HR. Association of air pollution with daily GP consultations for asthma and other lower respiratory conditions in London. *Thorax.* 1999; 54(7): 597-605.
142. Medina S, Le Tertre A, Quénel P, Le Moullec Y, Lameloise P, Guzzo JC, et al. Air pollution and doctors' house calls: results from the ERPURS system for monitoring the effects of air pollution on public health in Greater Paris, France, 1991-1995. *Evaluation des Risques de la Pollution Urbaine pour la Santé. Environ Res.* 1997; 75(1): 73-84.
143. Sunyer J, Spix C, Quénel P, Ponce-de-León A, Pönka A, Barumandzadeh T, et al. Urban air pollution and emergency admissions for asthma in four European cities: the APHEA Project. *Thorax.* 1997; 52(9): 760-5.
144. Jazbec A, Simić D, Hrsak J, Peros-Golubicić T, Kujundzić D, Sega K et al. Short-term effects of ambient nitrogen oxides on the number of emergency asthma cases in Zagreb, Croatia. *Arh Hig Rada Toksikol.* 1999; 50(2): 171-82.
145. Anderson HR, Ponce de Leon A, Bland JM, Bower JS, Emberlin J, Strachan DP. Air pollution, pollens, and daily admissions for asthma in London 1987-92. *Thorax.* 1998; 53(10): 842-8.

-
146. Petroschevsky A, Simpson RW, Thalib L, Rutherford S. Associations between outdoor air pollution and hospital admissions in Brisbane, Australia. *Arch Environ Health*. 2001; 56(1): 37-52.
 147. Li X, Chen Q, Zheng X, Li Y, Han M, Liu T, et al. Effects of ambient ozone concentrations with different averaging times on asthma exacerbations: A meta-analysis. *Sci Total Environ*. 2019; 691: 549-561.
 148. Zu K, Liu X, Shi L, Tao G, Loftus CT, Lange S, et al. Concentration-response of short-term ozone exposure and hospital admissions for asthma in Texas. *Environ Int*. 2017; 104: 139-145.
 149. Gharibi H, Entwistle MR, Ha S, Gonzalez M, Brown P, Schweizer D, et al. Ozone pollution and asthma emergency department visits in the Central Valley, California, USA, during June to September of 2015: a time-stratified case-crossover analysis. *J Asthma*. 2019; 56(10): 1037-1048.
 150. Dai Y, Qiu H, Sun S, Yang Y, Lin H, Tian L. Age-dependent effect of ambient ozone on emergency asthma hospitalizations in Hong Kong. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141(4): 1532-1534.e5.
 151. Neidell M, Kinney PL. Estimates of the association between ozone and asthma hospitalizations that account for behavioral responses to air quality information. *Environ Science Policy* 2010; 13: 97–103
 152. Sacks JD, Rappold AG, Davis JA Jr, Richardson DB, Waller AE, Luben TJ. Influence of urbanicity and county characteristics on the association between ozone and asthma emergency department visits in North Carolina. *Environ Health Perspect*. 2014; 122(5): 506-12.

153. Mar TF, Koenig JQ. Relationship between visits to emergency departments for asthma and ozone exposure in greater Seattle, Washington. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009; 103(6): 474-9.
154. Paulu C, Smith AE. Tracking associations between ambient ozone and asthma-related emergency department visits using case-crossover analysis. *J Public Health Manag Pract.* 2008; 14(6): 581-91.
155. Yamazaki S, Shima M, Ando M, Nitta H. Modifying effect of age on the association between ambient ozone and nighttime primary care visits due to asthma attack. *J Epidemiol.* 2009; 19(3): 143-51.
156. Wilson AM, Wake CP, Kelly T, Salloway JC. Air pollution, weather, and respiratory emergency room visits in two northern New England cities: an ecological time-series study. *Environ Res.* 2005; 97(3): 312-21.
157. Zein JG, Denson JL, Wechsler ME. Asthma over the Adult Life Course: Gender and Hormonal Influences. *Clin Chest Med.* 2019; 40(1): 149-161.
158. Clougherty JE. A growing role for gender analysis in air pollution epidemiology. *Environ Health Perspect.* 2010; 118(2): 167-76.
159. Kordit DS, Reznik M, Leu CS, Jariwala SP. Longitudinal trends in asthma emergency department visits, pollutant and pollen levels, and weather variables in the Bronx from 2001-2008. *J Asthma.* 2020; 57(5): 487-494.
160. Castner J, Guo L, Yin Y. Ambient air pollution and emergency department visits for asthma in Erie County, New York 2007-2012. *Int Arch Occup Environ Health.* 2018; 91(2):205-214.

161. Manual de Codificación CIE-10-ES Diagnósticos. Disponible en:
https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/normalizacion/CIE10/CIE10ES_2016_norm_Manual_codificacion_Diagnosticos.pdf
162. Ayuntamiento de Valladolid. Información geográfica y clima Disponible en:
<https://www.valladolid.es/es/ciudad/estadisticas/utilidad/servicios/observatorio-urbano-datos-estadisticos-ciudad/datos-estadisticos-temas/informacion-estadistica-ciudad/territorio-clima>
163. Ayuntamiento de Valladolid. Información de población. Disponible en:
<https://www.valladolid.es/es/ciudad/estadisticas/utilidad/servicios/observatorio-urbano-datos-estadisticos-ciudad/datos-estadisticos-temas/informacion-estadistica-ciudad/poblacion/cifras-poblacion>
164. Ayuntamiento de Valladolid. Red de Control de la Contaminación Atmosférica del Ayuntamiento de Valladolid (RCCAVA). Disponible en:
<https://www.valladolid.es/es/rccava/rccava>
165. Di Q, Rowland S, Koutrakis P, Schwartz J. A hybrid model for spatially and temporally resolved ozone exposures in the continental United States. *J Air Waste Manag Assoc.* 2017; 67(1): 39-52.
166. Sáez M, Pérez-Hoyos S, Tobias A, Saurina C, Barceló MA, Ballester F. Métodos de series temporales en los estudios epidemiológicos sobre contaminación atmosférica. *Rev Esp Salud Publica.* 1999; 73: 133–43.
167. Llorca, J, Fariñas-Álvarez, C, Delgado-Rodríguez, M. Fracción atribuible poblacional: cálculo e interpretación. *Gac. sanit. (Barc., Ed. impr.)* ; 15(1): 61-67, 2001.
168. Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol.* 1991; 133(2): 144-53.

169. Carracedo-Martínez E, Tobías A, Sáez M, Taracido M, Figueiras A. Fundamentos y aplicaciones del diseño de casos cruzados. *Gac Sanit* [Internet]. 2009; 23(2): 161-165.
170. Carracedo-Martínez E, Taracido M, Tobias A, Saez M, Figueiras A. Case-crossover analysis of air pollution health effects: a systematic review of methodology and application. *Environ Health Perspect*. 2010; 118(8): 1173-82.
171. Janes H, Sheppard L, Lumley T. Case-crossover analyses of air pollution exposure data: referent selection strategies and their implications for bias. *Epidemiology*. 2005; 16(6): 717-26.
172. Levy D, Lumley T, Sheppard L, Kaufman J, Checkoway H. Referent selection in case-crossover analyses of acute health effects of air pollution. *Epidemiology*. 2001; 12(2): 186-92.
173. IBM support. Conditional logistic regression using COXREG. <https://www.ibm.com/support/pages/conditional-logistic-regression-using-coxreg>
174. Chimonas MA, Gessner BD. Airborne particulate matter from primarily geologic, non-industrial sources at levels below National Ambient Air Quality Standards is associated with outpatient visits for asthma and quick-relief medication prescriptions among children less than 20 years old enrolled in Medicaid in Anchorage, Alaska. *Environ Res*. 2007; 103(3): 397-404.
175. Lee SL, Wong WH, Lau YL. Association between air pollution and asthma admission among children in Hong Kong. *Clin Exp Allergy*. 2006; 36(9): 1138-46.
176. Chakraborty P, Chakraborty A, Ghosh D, Mandal J, Biswas S, Mukhopadhyay UK, et al. Effect of airborne *Alternaria conidia*, ozone exposure, PM10 and weather on

- emergency visits for asthma in school-age children in Kolkata city, India. *Aerobiologia* 2014; 30: 137–148
177. Stieb DM, Burnett RT, Beveridge RC, Brook JR. Association between ozone and asthma emergency department visits in Saint John, New Brunswick, Canada. *Environ Health Perspect.* 1996; 104(12): 1354-60.
178. Lee JT, Kim H, Song H, Hong YC, Cho YS, Shin SY, et al. Air pollution and asthma among children in Seoul, Korea. *Epidemiology.* 2002; 13(4): 481-4.
179. Pereira G, Cook A, De Vos AJ, Holman CD. A case-crossover analysis of traffic-related air pollution and emergency department presentations for asthma in Perth, Western Australia. *Med J Aust.* 2010; 193(9): 511-4.
180. Jaffe DH, Singer ME, Rimm AA. Air pollution and emergency department visits for asthma among Ohio Medicaid recipients, 1991-1996. *Environ Res.* 2003; 91(1): 21-8.
181. Fletcher T, Gouveia N,. Respiratory diseases in children and outdoor air pollution in Sao Paulo, Brazil: a time series analysis. *Occup Environ Med.* 2000; 57(7): 477-83.
182. Wong TW, Lau TS, Yu TS, Neller A, Wong SL, Tam W, et al. Air pollution and hospital admissions for respiratory and cardiovascular diseases in Hong Kong. *Occup Environ Med.* 1999; 56(10): 679-83.
183. Fusco D, Forastiere F, Michelozzi P, Spadea T, Ostro B, Arcà M, et al. Air pollution and hospital admissions for respiratory conditions in Rome, Italy. *Eur Respir J.* 2001; 17(6): 1143-50.
184. Hernández L, Téllez MM, Sanín LH, Lacasaña M, Campos A, Romieu I. Relación entre consultas a urgencias por enfermedad respiratoria y contaminación atmosférica en Ciudad Juárez, Chihuahua [Relationship between emergency consultations for

- respiratory diseases and air pollution in Juarez City, Chihuahua]. *Salud Publica Mex.* 2000; 42(4): 288-97. Spanish.
185. Ruiz Albi T, López-Izquierdo R, Cerezo-Hernández A, Moreno F, Burgos Díez P, Álvarez D, et al. Influencia del dióxido de nitrógeno ambiental en las consultas a urgencias por asma en un entorno con baja contaminación: análisis de series temporales y casos cruzados. *Emergencias.* 2021; 33: 421-6.
186. Galán I, Tobías A, Banegas JR, Aránguez E. Short-term effects of air pollution on daily asthma emergency room admissions. *Eur Respir J.* 2003; 22(5): 802-8.
187. Tenías JM, Ballester F, Rivera ML. Association between hospital emergency visits for asthma and air pollution in Valencia, Spain. *Occup Environ Med.* 1998; 55(8): 541-7.
188. Sunyer J, Basagaña X, Belmonte J, Antó JM. Effect of nitrogen dioxide and ozone on the risk of dying in patients with severe asthma. *Thorax.* 2002; 57(8): 687-93.
189. Raun LH, Ensor KB, Persse D. Using community level strategies to reduce asthma attacks triggered by outdoor air pollution: a case crossover analysis. *Environ Health.* 2014; 13: 58.
190. Fauroux B, Sampil M, Quénel P, Lemoullec Y. Ozone: a trigger for hospital pediatric asthma emergency room visits. *Pediatr Pulmonol.* 2000; 30(1): 41-6.
191. Castellsague J, Sunyer J, Sáez M, Antó JM. Short-term association between air pollution and emergency room visits for asthma in Barcelona. *Thorax.* 1995; 50(10): 1051-6.
192. Liu Y, Wang HD, Yu ZX, Hua SC, Zhou LT, Peng LP. Influence of Air Pollution on Hospital Admissions in Adult Asthma in Northeast China. *Chin Med J (Engl).* 2018; 131(9): 1030-1033.

193. Rodríguez S. Calidad del aire ambiente, inhalación de contaminantes y consultas en los servicios de urgencia. *Emergencias*. 2021; 33: 411-2.