



FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
Área de Medicina Interna

***Tendencias en los ingresos  
hospitalarios y mortalidad  
por asma en nuestra  
comunidad***

Memoria para acceder al grado de Doctor en Medicina y  
Cirugía, presentada por Jorge Aboal Viñas

Director: Dr. Francisco Javier González Barcala



FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
Área de Medicina Interna

***Tendencias en los ingresos  
hospitalarios y mortalidad  
por asma en nuestra  
comunidad***

Santiago de Compostela, 7 Abril de 2013

Fdo. Don Jorge Aboal Viñas

El Doctor Francisco Javier González Barcala, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la USC y Facultativo Especialista de Área del Servicio de Neumología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago

## **Certifica:**

Que Don Jorge Aboal Viñas, Licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo su dirección los trabajos de investigación de su tesis doctoral con el título de “TENDENCIAS EN LOS INGRESOS HOSPITALARIOS Y MORTALIDAD POR ASMA EN NUESTRA COMUNIDAD”.

Revisado el presente trabajo manifiesta su conformidad para su presentación, ya que reúne las condiciones para ser defendido como Tesis Doctoral sometiéndose a la aprobación del tribunal convocado, para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Santiago de Compostela, a 7 de abril de 2013.

Fdo. Dr. Francisco Javier González Barcala

Para Flor, Julia y Javier



## **Agradecimiento**

En estas líneas quiero expresar todo mi respeto y agradecimiento al doctor Francisco Javier González Barcala, por su dirección, ayuda, asesoramiento y ánimo constante.



# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>8</b>
1.1. DIAGNÓSTICO DEL ASMA .....	10
1.2. CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD DEL ASMA .....	11
1.3. INGRESOS HOSPITALARIOS .....	13
1.4. INFLUENCIA DEL POLEN MEDIOAMBIENTAL .....	16
1.5. REPERCUSION CLÍNICA DE LOS POLENES .....	20
1.6. MORTALIDAD .....	22
<b>2. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>26</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>28</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>30</b>
4.1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	31
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>34</b>
5.1. INGRESOS HOSPITALARIOS EN ADULTOS .....	34
5.2. INGRESOS HOSPITALARIOS EN NIÑOS .....	34
5.3. INFLUENCIA DEL POLEN AMBIENTAL SOBRE LOS INGRESOS HOSPITALARIOS .....	35
5.4. MORTALIDAD POR ASMA .....	37
a) TABLAS .....	38
b) FIGURAS .....	46
<b>6. DISCUSIÓN</b> .....	<b>52</b>
6.1. EVOLUCIÓN DE LOS INGRESOS HOSPITALARIOS POR ASMA EN EL ADULTO.....	52
6.2. EVOLUCIÓN DE LOS INGRESOS HOSPITALARIOS POR ASMA EN EL NIÑO .....	54
6.3. EFECTO DE LOS NIVELES AMBIENTALES DE POLEN EN LOS INGRESOS HOSPITALARIOS POR ASMA. ....	56
6.4. EVOLUCIÓN DE LA MORTALIDAD POR ASMA EN GALICIA.....	57
6.5. LIMITACIONES .....	60
<b>7. CONCLUSIONES</b> .....	<b>63</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>64</b>

# 1. INTRODUCCIÓN

---

# 1. INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a más de 300 millones de personas en el mundo, lo cual la convierte en una de las enfermedades crónicas más frecuentes (1,2). Afecta al 10% de los adultos y al 30% de los niños en países occidentales (3). Es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia, aunque presenta importantes diferencias, entre diferentes zonas geográficas, tanto en prevalencia como en otros aspectos epidemiológicos (4-6). En España la prevalencia parece estar aumentando, tanto en niños como en adultos (7,8). En Galicia la repercusión de esta enfermedad parece ser especialmente elevada. Según los datos del estudio ISAAC, la prevalencia actual de asma (síntomas en los últimos 12 meses) en población de A Coruña de 6-7 años es del 12.9%, y a los 13-14 años es del 15.2%. Estas cifras son superiores a la mayoría de las referidas por otros grupos españoles con la misma metodología (9).

El coste global de la enfermedad es muy elevado. En países desarrollados, el coste del asma alcanza entre el 1 y el 2% del total del gasto sanitario (10) estimándose en USA en 6000 millones de \$ por año (11,12). En España se estima que el coste anual del asma en España es de 1.480 millones de euros, que aumentan con la edad y con la gravedad de la enfermedad (13).

Los costes directos suponen el 65% y los indirectos el 35% del total. Entre los directos, una parte importante, oscilando según autores entre el 15% y el 50% de los mismos, depende de los ingresos hospitalarios y de las visitas a servicios de urgencias (10, 11,14); triplicándose el coste por paciente en caso de presentar agudizaciones (15).

Ante estos hechos, los profesionales de la salud deben desarrollar sistemas para monitorizar la morbilidad y mortalidad de la enfermedad, de forma que esta



información permita identificar la evolución de estos aspectos, reconocer los puntos débiles en el manejo de la enfermedad y mejorar la situación global de estos pacientes (16).

Dos de los aspectos más significativos para evaluar el impacto de una enfermedad en la población son las agudizaciones y la mortalidad (16). Su relevancia es aún mayor dado que son dos condiciones prevenibles, al menos parcialmente, con lo cual su impacto social se podría reducir significativamente (1,2). Un exhaustivo estudio realizado por la British Thoracic Association en 1982 identificó factores prevenibles en el 79% de los casos de muerte por asma, siendo las más frecuentes la infravaloración de la magnitud de la crisis por el médico o por el paciente, y un tratamiento insuficiente (17).

Las exacerbaciones son uno de los factores que más influye en condicionar peor calidad de vida en la población asmática, en aumentar el coste de la enfermedad y en el deterioro en el control de la misma (18).

Se han intentado diversas estrategias para reducir costes de esta patología, con éxito en algún caso, como la realización de una consulta monográfica de asma grave (19); o un programa de altas precoces en asma, sin alcanzar la estabilidad del paciente, permitiendo reducir las estancias hospitalarias sin incrementar los reingresos (20); o la intervención por una enfermera formada en asma, que reduce los ingresos en un 60%, los reingresos en un 54%, la pérdida de días de trabajo y de escolaridad, así como los costes en 6.462 dólares por paciente (21).

Al principio de la década de 1990, en Finlandia se reconoció el asma como un importante problema de salud pública. A partir de esto se desarrolló un programa multidisciplinar para la asistencia a esta enfermedad. Los resultados obtenidos, con mejoras significativas en todos los indicadores de morbimortalidad, así como lo eficiente de las actividades implementadas, con una disminución del gasto relevante, ponen de manifiesto que el margen de mejora es amplio, y probablemente aplicable en otros países (22).

## 1.1. DIAGNÓSTICO DEL ASMA

La sospecha de asma se establece a partir de síntomas y signos compatibles con la enfermedad como disnea, tos, sibilancias, opresión torácica, generalmente episódicos; aunque ninguno de estos son específicos del asma. Es característico el empeoramiento nocturno o ante la exposición a desencadenantes como el ejercicio, infecciones, la exposición a alérgenos u otros irritantes ambientales (1,2).

En el adulto es factible demostrar obstrucción reversible al flujo aéreo, y/o hiperrespuesta bronquial frente a diversos estímulos específicos o inespecíficos (1,2). En el niño es más complicada la realización de pruebas de función pulmonar. En los niños colaboradores también se pueden realizar estudios de la obstrucción y de la hiperreactividad bronquial. En el niño no colaborador (en general por debajo de 6 años) el diagnóstico es fundamentalmente clínico y por exclusión de otras causas de sibilancias; aunque cada vez con más frecuencia se realizan exploraciones objetivas de la función pulmonar como la pletismografía corporal, la oscilometría de impulsos, las resistencias por oclusión o la compresión tóraco-abdominal rápida (1,2).

Dado que más de la mitad de los asmáticos presentarán sensibilización alérgica, también se realizarán estudios para demostrarla, mediante tests cutáneos o la medición de la IgE específica (1,2).

En los últimos años se están añadiendo otras pruebas evaluando la inflamación, mediante la determinación de la celularidad del esputo o la concentración de óxido nítrico en aire exhalado (determinación de Fracción Exhalada de Óxido Nítrico (FENO)) (1,2).

## 1.2. CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD DEL ASMA

Las diversas guías clínicas clasifican la gravedad en función de los síntomas diurnos y nocturnos, así como la función pulmonar (Tabla 1) (1, 2,23).

Tabla 1. Clasificación de la gravedad del asma.




**Clasificación clínica Adulto**

	Síntomas diurnos	Síntomas nocturnos	Función pulmonar
<b>Persistente Grave</b>	Síntomas continuos Crisis frecuentes Actividad habitual muy alterada	Frecuentes	FEV <sub>1</sub> o PEF < 60% Variabilidad PEF >30%
<b>Persistente Moderada</b>	Síntomas diarios Afectan actividad diaria y sueño	>1 vez a la semana	FEV <sub>1</sub> o PEF 60-80% Variabilidad PEF >30%
<b>Persistente Leve</b>	>2 días a la semana pero no diario	>2 veces al mes	FEV <sub>1</sub> o PEF 80% Variabilidad PEF 20-30%
<b>Intermitente</b>	2 días a la semana	2 veces al mes	FEV <sub>1</sub> o PEF 80% Variabilidad PEF <20%

Estas clasificaciones tienen diversas limitaciones. Están elaboradas basándose en la opinión de expertos y no en evidencias (24), no tienen en cuenta marcadores de la inflamación (24), y tienden a infravalorar la gravedad de la enfermedad como se ha visto en algunos ensayos clínicos (25). Además, dado el curso de la enfermedad, con agudizaciones frecuentes y otros períodos de estabilidad, la gravedad definida en base a estos criterios podría cambiar en el tiempo (26,27).

Por este motivo, en los últimos años está ganando protagonismo la clasificación del asma en base al control de la enfermedad, que además debe guiar las decisiones de manejo de la enfermedad (Tabla 2) (1,2).

Tabla 2. Criterios de control del asma.



## Criterios clínicos de control

- Mínimos síntomas crónicos
- No limitación de la actividad habitual
- Mínimas exacerbaciones
- Ausencia de visitas a urgencias
- Función pulmonar normal (o cerca)
- Variabilidad del PEF < 20%
- Mínimo uso de medicación de rescate
- Mínimos efectos adversos farmacológicos

Para definir el control de la enfermedad se utilizarán los siguientes criterios: síntomas crónicos mínimos o ausentes (diurnos, nocturnos o con ejercicio), sin limitación de la actividad habitual (física, laboral, escolar o social), exacerbaciones mínimas o ausentes, sin necesidad de visitas a urgencias ni ingresos hospitalarios; función pulmonar normal o casi normal: FEV1 o PEF > 80%, variabilidad del PEF < 20%; utilización de medicación de rescate mínima o ausente; efectos adversos ocasionados por los fármacos mínimos o ausentes (1,2). Para facilitar la evaluación de este aspecto del asma se han generado diversos cuestionarios, que permiten una estratificación rápida y sencilla del nivel de control de la enfermedad. En nuestro país los más utilizados son el Asthma Control Test (ACT), el Asthma Control Questionnaire (ACQ), y la escala de la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) (2,28-30).

### 1.3. INGRESOS HOSPITALARIOS

Las exacerbaciones del asma siguen siendo un hecho frecuente. La incidencia es variable en función de diversos factores como la gravedad basal de la enfermedad, el sistema de salud del país analizado, u otras. En el estudio OPTIMA, analizado pacientes con asma leve, la incidencia de agudizaciones oscilaba entre 0.36 y 0.92 por paciente y año (25). En el estudio FACET, con asma moderada, la incidencia por paciente y año osciló entre 0.34 y 0.91 (31). En el estudio AIRE se refleja que a lo largo de un año, el 25% de los pacientes realizó una visita no programada para tratamiento urgente y el 10% una o más visitas al servicio de urgencias (32,33) En un estudio prospectivo más reciente, con población americana, el 40% de los asmáticos presentó alguna exacerbación a lo largo de un año (26).

Cada exacerbación tiene una importante repercusión sobre el paciente y su entorno, generando la mayor parte del coste de la enfermedad (3).

Requieren ingreso hospitalario entre el 20% y el 30% de los pacientes que acuden a urgencias; e ingreso en UCI de un 4% a un 7% de las agudizaciones asmáticas (34-38).

En niños, se ha observado que el 6.5% de los pacientes que acuden a un Servicio de Urgencias Hospitalario lo hacen por asma. Finalmente requirieron ingreso hospitalario el 5.7% del total de asmáticos consultados en este Servicio (39). En los últimos años parece observarse una tendencia a disminuir los ingresos hospitalarios por asma, aunque la magnitud de este cambio y la secuencia temporal muestra diferencia relevantes entre distintas áreas geográficas (40-43).

En adultos se ha observado un importante incremento de los ingresos hospitalarios por asma en los últimos 30 años del siglo pasado, aunque esta tendencia parece estar cambiando (43-45).

Aunque los ingresos hospitalarios por asma son una de las mejores fuentes de información para conocer la tendencia y el pronóstico en la morbilidad del asma (45-46), pero no se dispone de datos fiables en muchos países (45).

En la tendencia de los ingresos hospitalarios reflejados en la literatura pueden influir diversos factores, como cambios en los sistemas de codificación de enfermedades, el acceso al sistema de salud o a medios diagnósticos y terapéuticos, así como cambios en la prevalencia o gravedad de la enfermedad (45, 47,48).

Diversos autores analizaron los factores asociados con mayor probabilidad de agudizaciones, con formas más graves de las mismas y con la mayor frecuencia de recaídas. El riesgo de agudizaciones es mayor en el sexo femenino, con el incremento de los casos de gripe declarados en la comunidad, alérgenos ambientales, tabaquismo pasivo, raza no blanca, manejo inadecuado de los inhaladores, ausencia de un plan de manejo de la enfermedad, mayor comorbilidad (34, 35,49-54).

Otros factores relativos al paciente o al entorno muestran resultados contradictorios entre los diferentes estudios. Así, peores resultados en las pruebas de función pulmonar se asocian con mayor riesgo de ingreso (35,55-58), aunque otros autores no encuentran esta asociación (59-61). También los aspectos socioeconómicos, en unos casos parece que un menor nivel del mismo se asocia a incremento del riesgo de ingreso hospitalario (52, 62,63) y en otros no (64).

La mayor gravedad de las crisis se ha relacionado con mayor edad, sexo masculino, comorbilidad general, obesidad, patología psiquiátrica de base, percepción disminuida de la disnea, uso de tranquilizantes mayores, viviendas con aire acondicionado, historia de alergia, múltiples desencadenantes de su asma, mayor número de eosinófilos, antecedentes de consultas en servicios de urgencias, episodios previos graves de asma, hospitalización en el año previo, requerimientos previos de intubación y ventilación mecánica, mayor duración de los síntomas, presentación clínica inicial más severa, empeoramientos en los

meses de enero y febrero, incremento del uso de beta-agonistas, asma dependiente de esteroides, historia de tratamiento con teofilina, retrasar el tratamiento con corticoides sistémicos, tratamiento con nebulizadores domiciliarios, fumador activo, peor control, o peor función pulmonar (35,38,49,50,55,56,59,65-76). Aunque para muchos de estos factores existen datos divergentes, como sucede en el análisis por sexos, ya que otros autores observaron crisis más graves en mujeres (38), y otros sin diferencia entre sexos (75).

La tasa de recaídas, entendidas como empeoramiento de síntomas o consulta urgente no programada, tras un ingreso hospitalario alcanza entre el 10% y el 17% en las dos semanas siguientes al alta (38,66), y un 22% de reingresos en los 12 meses siguientes al alta (77).

Algunos factores parecen asociarse con menor tasa de recaídas. Así, es menor tras tratamiento en hospitalización que tras el realizado en el servicio de urgencias, con el uso de corticoides inhalados, con beta-2 agonistas por cámara espaciadora en vez de nebulizados, con menos agudizaciones previas, con dosis menores de corticoides inhalados, mayor gravedad basal de la enfermedad, peor control del asma (59,74,75,78-81). La administración de corticoides sistémicos previene las recaídas tras el alta (58,82-84); aunque en pacientes con este tratamiento de forma crónica se incrementa la probabilidad de ingreso hospitalario y de recaídas (35,63,74).

Los pacientes que son alta voluntaria tras una hospitalización presentan más reingresos que los de alta prescrita por el médico (85). Otros factores se asocian con mayor probabilidad de recaídas: sexo femenino, mayor edad, más obesidad, más comorbilidad general (38); la peor función pulmonar (74); o diversas comorbilidades como la enfermedad nasosinusal, el reflujo gastroesofágico, la apnea obstructiva del sueño, y alteraciones psicológicas (74,86).

También parece demostrado el beneficio del seguimiento por médicos especialistas, reduciendo la tasa de reingresos y de recaídas con relación a los pacientes tratados por otros médicos (52, 87,88). Aunque el control evolutivo por cualquier médico, el hecho de tener un médico de familia identificable o la disponibilidad de un plan de escrito de actuación en caso de agudización reduce las consultas urgentes comparados con la no programación de ningún seguimiento (83,89,90).

#### 1.4. INFLUENCIA DEL POLEN MEDIOAMBIENTAL

La polinosis se define como la presencia de síntomas respiratorios (rinoconjuntivitis y/o asma), como resultado de la inhalación de un polen al que el paciente está sensibilizado (91).

Diversos hechos parecen sustentar la influencia de factores ambientales en la expresión clínica del asma.

Por una parte, la estacionalidad del asma ya fue reconocida por Hipócrates, 400 años antes de Cristo (92). Esta evidencia se ha observado posteriormente en diversas zonas del mundo (94-98).

Por otra parte, se reconocen diferencias significativas, tanto en prevalencia como en gravedad de la enfermedad, entre diferentes áreas geográficas e incluso entre poblaciones genéticamente muy parecidas, lo cual sugiere una influencia relevante de factores ambientales y/ o de su interacción con los condicionantes genéticos (99-101).

El primero en describir una enfermedad respiratoria fatal en relación con contaminantes ambientales fue Plinio el Joven, para describir lo sucedido a Plinio el Viejo en la erupción volcánica del Vesubio en la ciudad de Pompeya, en el primer siglo después de Cristo (102): "Innitens servolis duobus assurrexit et statim concidit, ut ego colligo, crassiore caligine spiritu obstructo, clausoque



stomacho qui illi natura invalidus et angustus et frequenter aestuans erat" (Apoyado en dos sirvientes, se posicionó verticalmente y de inmediato se desplomó otra vez, supongo que porque la respiración se ve afectada por la densa niebla que obstruye las vías aéreas que son de naturaleza débil, estrechas y sujetas a la inflamación)

En esta descripción destacan dos hechos que siguen en vigor en la actualidad. Por una parte, Plinio el Joven se refiere a un proceso inflamatorio. Por otra parte, subraya una predisposición individual a presentar estos síntomas.

En el siglo XIX, Charles Blackley aportó la primera investigación sistemática de la sintomatología respiratoria en relación con un alérgeno en la publicación "Researches on the causes and nature of catarrhus aestivus" (103).

En 1965, Johnson and Marsh consiguen la purificación del primer alérgeno de polen, identificando algunas de las propiedades relacionadas con la expresión clínica de la alergia a este producto (104).

El componente alérgico es muy frecuente en el asma, demostrándose atopía entre el 60% y el 73% de los pacientes con asma (105,106). En un estudio con población general, que incluye adultos jóvenes de la comunidad Europea, entre el 8 y el 35% de ellos tienen anticuerpos séricos IgE contra alérgenos de polen de gramíneas (107). En el estudio Alergológica de 2005, con población española, hasta el 52% de todos los pacientes con rinitis alérgica y el 44% de los asmáticos están sensibilizados a algún tipo de polen (108). En nuestra población, en un estudio realizado con niños asmáticos de nuestra área sanitaria, en el 18% de casos se demostró sensibilización alérgica al polen (109).

Esta gran variabilidad geográfica en la sensibilización alérgica observada en el ECRHS también se ha demostrado incluso en un mismo país (107). Así, la sensibilización a *Alternaria* en el norte de Italia presenta una prevalencia de sensibilización del 2%, y en el sur del 29% (110).

La distribución de los pólenes presenta una natural variabilidad temporal y geográfica. En España se estudió su distribución en un estudio multicéntrico realizado a finales del siglo pasado dividiendo el año en 3 períodos: final de otoño e invierno, primavera y principios de verano, verano y principios de otoño (111).

#### Final de otoño e invierno:

Incluye de noviembre a marzo. Destacan los pólenes de árboles de las familias Cupressaceae (cedro) y Betulaceae.

Las *Cupressaceae* presentan importante reactividad cruzada entre ellas. Es poco frecuente la monosensibilización a estos alérgenos. La sintomatología suele ser fundamentalmente rinoconjuntivitis. El período máximo de polinización suele ser en febrero-marzo. Se han observado diferencias significativas en los niveles de pólenes entre las distintas áreas geográficas.

Las *Betulaceae* presentan reactividad cruzada entre ellas y con otras familias próximas como las Fagaceae y las Salicaceae. Los alérgicos a estos pólenes presentan con frecuencia alergia oral con ciertas frutas y vegetales. En España suele polinizar en marzo-abril. Los mayores niveles se observan en la cornisa cantábrica. Es raro encontrar monosensibilizados. Su relevancia clínica es, en general, poco importante.

#### Primavera y principios de verano:

Incluye de abril a julio. Son importantes los pólenes de árboles y plantas herbáceas: Fagaceae, Oleaceae, Poaceae o Gramineae, Urticaceae, Plantaginaceae y Polygonaceae.

*Oleaceae*: incluye varios árboles y arbustos. Solo tres contribuyen de forma apreciable a la carga atmosférica de pólenes: Fraxinus, Olea y Ligustrum. Existe importante reactividad cruzada entre ellos. El más abundante y alergénico es la Olea europea. Predomina de abril a junio. Este polen es la segunda causa

más importante de rinitis o asma polínico en España. La rinoconjuntivitis es el síntoma más frecuente, pero hasta en un 40% de los casos desarrollan también asma. En la mayoría de los casos son pacientes polisensibilizados.

*Poaceae o gramineae*: son la causa más importante de polinosis en Europa y en España, por su gran alergenicidad y amplia distribución. Incluye varios miles de especies, aunque la subfamilia Poideae contiene la mayoría de géneros importantes para producir polinosis. Al ser muchas especies con períodos de floración distintos, la época polínica será muy amplia. Presentan importante reactividad cruzada entre ellas, de forma que con una o dos es suficiente para diagnosticar y tratar a los pacientes. Para los niveles de polen alcanzados tiene gran importancia la pluviosidad pre-estacional en las zonas más secas, y la temperatura pre-estacional en las zonas del norte donde la pluviosidad es más constante.

*Urticaceae (parietaria)*: Comprende dos géneros (Parietaria y Urtica) con pólenes morfológicamente iguales. El potencial alergénico es muy distinto, muy alto en la Parietaria y poco en la Urtica. Su período de polinización abarca de febrero a noviembre, dando una sintomatología multiestacional o perenne, por lo cual a veces se confunde con rinitis o asma “intrínseco”. En nuestra comunidad resulta la tercera causa más frecuente de sensibilización (28% de los pacientes), tras las gramíneas y la plantago

#### Verano y principios de otoño:

Abarca de agosto a octubre. Los más frecuentes son Chenopodiaceae-Amaranthaceae, Urticaceae y Compositae (Artemisia spp).

*Chenopodiaceae-Amaranthaceae*: se incluyen juntos en los recuentos los pólenes de dos familias, por ser muy parecidas alergénica y morfológicamente. Su floración se extiende durante todo el año, aunque los meses con mayores niveles de pólenes son agosto y septiembre. Son más características de climas secos, siendo la primera causa de sensibilización a pólenes en Elche y Toledo.

## 1.5. REPERCUSION CLÍNICA DE LOS POLENES

La repercusión clínica de los pólenes es un proceso multifactorial, que afecta a diversos órganos y sistemas. Además de la vía aérea, es bien conocido que el polen puede ser la causa de alergias digestivas (91). Se estima que entre el 30-60% de los pacientes sensibilizados a algún polen tiene alergia a algún alimento vegetal (112-115).

Los granos de polen son los primeros portadores de alérgenos. Esto explica la afectación de ojos, nariz y nasofaringe. Pero no justifica la afectación de vía aérea inferior, dado que los granos de polen, con un tamaño mayor de 10 micras, son demasiado grandes para alcanzar estas vías (102,116,117). Pero los granos de polen, en circunstancias ambientales adecuadas, pueden liberar pequeñas partículas paucimicrónicas, que si pueden alcanzar la vía aérea distal e inducir asma (102,106,118,119). Además, la frecuente asociación del asma con la rinitis, que favorecerá la respiración oral, evitando la barrera nasal en la respiración y facilitando la llegada de alérgenos a la vía aérea inferior (102).

Asimismo, diversos estudios confirman que no solo los granos de polen, sino otras partes de las plantas como las hojas o el tallo son fuente de partículas alérgicas, por lo cual se mantendría la exposición a alérgenos fuera del período polínico (120-122). Esta presencia de alérgenos fuera de la época polínica sería una de las causas de debilitar la relación de los niveles de polen con la repercusión clínica. Un estudio realizado en Ciudad Real demostró que la presencia ambiental de alérgenos de gramíneas era significativa aún fuera de la estación polínica, donde ya no se detectaban niveles relevantes de polen. Además, la correlación de los síntomas clínicos era más fuerte con los niveles de alérgenos que con los niveles de polen (123).

Otros factores también contribuyen a dificultar la evaluación de la repercusión clínica de los pólenes. Por una parte, la reactividad cruzada es frecuente entre estos alérgenos (124). Por otra parte, estaría la multiplicidad de

proteínas con actividad alérgica que puede presentar una misma planta, como se ha demostrado con el polen del olivo donde se han identificado al menos 20 proteínas con actividad alérgica (125).

Se han descrito múltiples interacciones entre el clima, los contaminantes ambientales y los pólenes, modificando el efecto de estos sobre la sintomatología respiratoria. Las características ambientales pueden modificar la producción de polen por las plantas, colaborar en la inflamación por irritación directa de la vía aérea, producir una mayor duración de los niveles ambientales de polen, modificar la distribución estacional, vehiculizar partículas de polen a zonas más distales del árbol tráqueo-bronquial, participar en la degranulación de eosinófilos, modificar la producción de interleucinas, alterar la función de los macrófagos alveolares, incluso facilitando la interacción entre el polen y el sistema inmune (102,126-128).

Tampoco está clara la relación entre la intensidad de la exposición y la repercusión clínica. Aunque se considera que la sensibilización alérgica refleja el grado de exposición (125,130); otros estudios reflejan tasas de sensibilización muy bajas en poblaciones con elevadas exposiciones continuadas a un alérgeno (131).

Asimismo, parece haber alguna relación entre el momento de la exposición y la manifestación clínica. En este sentido, estudios realizados en Suecia siguieron un grupo de niños con elevada exposición a niveles de polen. Un grupo con elevada exposición en los primeros 3 meses de vida, y el otro expuesto durante el embarazo. En ambos grupos se detectó una tasa significativamente elevada de sensibilización alérgica a este polen, pero era mucho mayor en el grupo expuesto tras el nacimiento que en el expuesto en el embarazo. Esta tendencia se mantenía a los 5 años de vida, con mayor prevalencia de asma en los niños expuestos tras el nacimiento que en los expuestos en el embarazo (132-134). Este efecto se modificaba en función de la

historia de alergia de la madre, ya que los hijos de madres más sintomáticas presentaban a su vez más síntomas (134).

Aunque los aeroalérgenos pueden actuar como desencadenantes de agudizaciones asmáticas en individuos susceptibles, (135,136); pocos estudios han evaluado el impacto de los niveles de polen sobre los ingresos hospitalarios por asma (137,138). Incluso, algunos autores no encontraron ninguna relación entre los niveles ambientales de polen y las agudizaciones asmáticas (139,140). Ante estos hechos, el impacto de los niveles ambientales de polen sobre la incidencia y gravedad de las agudizaciones por asma está aún en debate (141).

## 1.6. MORTALIDAD

Se estima que se producen 250.000 muertes por asma en el mundo, con poca relación con la prevalencia de la enfermedad (1).

El seguimiento de la tendencia en la mortalidad por asma jugó un papel de “evento centinela” en la identificación de epidemias de mortalidad por esta enfermedad, y de algunas de las causas (16,142).

En los últimos 30 años en diversos países se prestó especial atención a la mortalidad por asma, dada la tendencia desfavorable que estaba mostrando (16,143), tras el impacto de algunas publicaciones tratando la mortalidad por asma como una epidemia, especialmente en los años 60 y 70 del siglo pasado (144.). Investigaciones posteriores identificaron como una de las principales causas de este aumento de la mortalidad, que fue la utilización de altas dosis de beta agonistas de acción rápida (142).

Esto generó un intenso estímulo para la investigación, modificando algunas de las creencias sobre la enfermedad y su manejo. Así, se pasó de un concepto de enfermedad basado en la broncoconstricción relacionada con diversos desencadenantes, a una visión fisiopatológica con predominio

inflamatorio y, por lo tanto, tratada con antiinflamatorios (16). A partir de ahí los corticoides inhalados se convirtieron en la base del tratamiento del asma (1,2).

Ahora parece observarse una tendencia a la disminución de la mortalidad por asma, al menos en países occidentales (47,142,145,146), pero esta tendencia no es homogénea en todas las poblaciones, mostrándose diferencias significativas entre países, e incluso entre diferentes zonas, edades, sexos o niveles socioeconómicos de un mismo país (1,46,146-152). Incluso se han publicado datos que reflejan marcadas diferencias entre países de niveles socioeconómicos similares. Así, en asmáticos del el grupo de edad de 5-34 años la tasa de mortalidad por 100.000 habitantes fue de 0.08 en Holanda y 7 veces mayor en Canadá (142).

Ante esto, la prevención de la mortalidad por asma sigue estando entre los objetivos prioritarios de las guías de práctica clínica (1).

Para conseguir mejorar los resultados de este indicador habrá que considerar un abordaje multifactorial, dado que influirán factores dependientes de la propia enfermedad, otros del médico y otros del paciente (153). Asimismo, deben considerarse la estructura de la organización de la asistencia sanitaria en cada país. En este sentido, resultan especialmente relevantes los resultados de Finlandia, donde tras la implementación de un ambicioso programa para el manejo del asma se consiguió reducir la mortalidad por asma en más de un 50 % en 10 años (22).

Posteriormente, se desarrollaron múltiples trabajos intentando identificar factores de riesgo de mayor mortalidad por asma.

La influencia de algunos factores parece bien establecida. En este aspecto, parece claro el beneficio de los corticoides inhalados (CIS), ya que diversos estudios demostraron la asociación entre el incremento de las ventas de corticoides inhalados con la reducción de la mortalidad por asma (149,154,155).

De forma similar, el incremento en la venta de antileucotrienos coincidió con una disminución de la mortalidad por asma (155).

Puede ser causa de muerte por asma el infratamiento, hecho que se ha observado en un estudio realizado en Finlandia en el último cuarto del siglo pasado, donde el 86% de los niños fallecidos por esta enfermedad estaban infratratados (156). En otro estudio con población USA, el 40% de los pacientes que presentaban un episodio de asma mortal o de riesgo vital no cumplían adecuadamente con el tratamiento (157).

La asistencia sanitaria inadecuada también se ha asociado con mayor mortalidad por asma, tanto en niños como en adultos. En un estudio con niños y adolescentes daneses, más del 80% de los fallecidos se habían retrasado en la demanda de asistencia sanitaria, con lo cual algunas muertes podrían ser evitables (158). En otro estudio con población infantil de Colorado-USA, la falta de un seguro sanitario se asoció de forma significativa con mayor mortalidad por asma (159). Y también en población menor de 65 años de Gran Bretaña fallecida por asma se identificaron en el 67% de los casos aspectos mejorables en la asistencia sanitaria de los pacientes fallecidos (160).

Algunas características del paciente o de la propia enfermedad como mayor edad, peor función pulmonar, mayor gravedad basal del asma, mayor comorbilidad, inmunosupresión, mal cumplimiento terapéutico, abuso de drogas ilegales, malos perceptores de la gravedad de la enfermedad se asociaron con mayor riesgo de muerte (153,160-163). El sexo no parece influir, ya que no observamos diferencias en la tasa de mortalidad entre hombres y mujeres (163).

Otro aspecto a considerar serían las características de las agudizaciones que requieren ingreso en unidades de cuidados intensivos. En estos casos se han identificado algunos factores asociados con mayor mortalidad, como el aumento de la urea sérica, un menor nivel de conciencia o menor tensión arterial (163).



## 2. JUSTIFICACIÓN

---

## 2. JUSTIFICACIÓN

La respuesta a la demanda social debe partir de un conocimiento de esta. Ya en 1920 el informe Dawson aconsejaba enfocar el diseño y organización de servicios asistenciales, la distribución de recursos y la formación de los médicos a partir de criterios de base epidemiológica. Se establecía por primera vez el concepto de los diferentes niveles de atención, estableciendo como cualidades preferenciales de la atención médica la accesibilidad, comprensión, coordinación y continuidad (164). De acuerdo con esto, el conocimiento de la situación en cada comunidad permitirá una mejor gestión y programación de recursos que pueda dar respuesta a estas cualidades preferenciales.

Dada la elevada prevalencia del asma, y lo elevado del gasto sanitario que genera, especialmente relacionado con los ingresos hospitalarios, parece necesario analizar la tendencia de estos aspectos de la enfermedad en nuestra población.

Al mismo tiempo, la identificación de los factores de riesgo asociados a mayores costes de una enfermedad, facilitará mejorar su gestión. En este sentido, la evidencia de la estacionalidad en la morbilidad del asma, de la relación fisiopatológica entre los pólenes y el asma, así como la variabilidad entre diferentes zonas geográficas, parece sustentar razonablemente el interés de analizar la relación entre los niveles ambientales de polen y los ingresos hospitalarios por asma.



---

### 3. OBJETIVOS

### 3. OBJETIVOS

- 1.- Analizar la tendencia en los ingresos hospitalarios y en la mortalidad por asma en nuestra población, en los últimos años.
- 2.- Evaluar la influencia del polen ambiental en los ingresos hospitalarios por asma.



## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

---

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión retrospectiva de todos los ingresos hospitalarios por asma producidos en el Sistema público de salud de Galicia (Servizo Galego de Saúde-SERGAS) entre los años 1995 y 2009 para la población adulta (15 años o mayores), y entre 1995 y 2007 para la población infantil (0 a 14 años).

A partir de los datos del servicio de Documentación Clínica, se incluyeron en el estudio todos los niños ingresados en algún hospital de la red pública del SERGAS con el asma como diagnóstico principal o como diagnóstico secundario. En los adultos se incluyeron todos los que tenía el asma como diagnóstico principal, pero se restringió la inclusión a aquellos con el asma como diagnóstico secundario solo en los casos que el primer diagnóstico fuera infección respiratoria o insuficiencia respiratoria, dado que en estas edades otras comorbilidades podrían generar confusión en el diagnóstico al tratarse de información obtenida de una base de datos administrativa, sin revisión de historias clínicas. De cada paciente se analizaron edad, sexo, fecha de admisión y duración del ingreso hospitalario.

Para evaluar el efecto del ingreso en fin de semana, la semana se dividió en dos categorías, una que incluye los ingresos de lunes a jueves y otra con aquellos realizados entre viernes y domingo.

En nuestra comunidad, según el censo de 2002, había 2.420.303 habitantes (47.6% varones), de 15 años de edad o mayores; y 315,825 (51.4% varones) menores de 15 años (165). Alrededor del 98% de estos tienen cobertura sanitaria dependiente del sistema público, dejando un pequeño porcentaje excluido, con cobertura de sistemas sanitarios privados.

Anidado en este estudio, realizamos otro restringido a los pacientes del área sanitaria de Santiago de Compostela, que incluye una población de 392.245

habitantes. Se incluyeron todos los pacientes con ingreso hospitalario en este centro sanitario entre 1995 y 2007, con el asma como diagnóstico principal o secundario, y con residencia habitual en el área de estudio. De cada paciente se recogieron edad, sexo, fecha de ingreso y duración del ingreso hospitalario. Se establecieron correlaciones de los ingresos hospitalarios con los niveles medios y los niveles máximos diarios de polen, así como con parámetros meteorológicos. Los datos de los niveles de polen se obtuvieron por medio de un método volumétrico tipo Hirst, concretamente el modelo Lanzoni VPPS-2000, con una capacidad de recoger muestras de polen representativas de una zona en un radio de 35 km. Las variables meteorológicas se obtuvieron a partir de los datos de la red meteorológica local.

Los datos relacionados con la mortalidad debida a asma fueron obtenidos de los certificados oficiales de mortalidad procedentes del Registro de mortalidad del Departamento de Salud Pública de la Comunidad Autónoma de Galicia, se contemplaron para este estudio todos los casos en los que el asma fue la causa de muerte, desde el año 1993 al año 2007.

#### **4.1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

La normalidad de las distribuciones se evaluó utilizando el test de Kolmogorov-Smirnov. Para la comparación de variables continuas de dos categorías se utilizó el test t-Student cuando la distribución fue normal, y el test de la U de Mann Whitney cuando la distribución fue no paramétrica.

Para la comparación de variables continuas de más de dos categorías se utilizó el análisis de la varianza cuando la distribución fue normal, y el test de Kurskal Wallis cuando la distribución no cumplía criterios de gaussianidad.

La comparación de variables categóricas se realizó con el test de Chi-cuadrado.

Mediante regresión logística se calculó el Odds Ratio de incremento de la estancia media, ajustado por sexo, edad e ingreso en día de semana o fin de semana.

Para evaluar la influencia del polen ambiental sobre los ingresos hospitalarios por asma realizamos un análisis de caso-cruzado. En este tipo de análisis cada caso es el paciente expuesto al nivel de polen del día de ingreso, y el control es el mismo paciente expuesto al nivel de polen los días 2, 3, 4, 5 y 6 previos al del ingreso; de forma que las co-variables estables en el tiempo no cambian durante el período analizado. Las variables que se pueden modificar de día en día como las temperaturas máximas y mínimas, y la humedad se introdujeron en el modelo para el ajuste de los resultados. Mediante regresión logística se obtuvieron los Odds Ratios ajustados.

Para los análisis estadísticos se utilizó el software SPSS15



The logo of the University of Santiago de Compostela (USC) is a diamond-shaped emblem. It features the letters 'USC' in a large, white, serif font at the top. Below the letters, the text 'UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA' is written in a smaller, white, sans-serif font, following the curve of the diamond's bottom edge. The entire logo is rendered in a light blue, semi-transparent color.

## 5. RESULTADOS

---

## 5. RESULTADOS

### 5.1. INGRESOS HOSPITALARIOS EN ADULTOS

Durante los 15 años estudiados se produjeron 24.766 ingresos con un predominio de mujeres (70,9% mujeres del total de ingresos) hospitalarios con el asma como diagnóstico principal o diagnóstico secundario en la población de 15 o más años de nuestra comunidad (Tabla 3). Alrededor del 75% de estos pacientes tenían más de 60 años (Tabla 4). La media de edad de las mujeres fue de 64 años, significativamente superior a los 54 años de los varones.

Las tasas de hospitalización por asma se incrementaron progresivamente a lo largo del período de estudio, pasando de 38,2 /100.000 habitantes en 1995 a 81,8/ 100.000 habitantes en 2009 (Tabla 3). El incremento más significativo se produjo en mujeres mayores de 60 años, aunque una tendencia al aumento se observó en todos los grupos de edad y sexo (Figura 1). Se observa un claro predominio de los ingresos hospitalarios en período invernal, con el mayor número en enero seguido de diciembre, y los menores en julio y agosto (Figura 2).

La estancia hospitalaria media fue de 9,2 días, con una mediana de 7 días, no obstante, el incremento de la edad y el ingreso en fin de semana se asocian con estancias medias más prolongadas (Tablas 5a y 5b).

### 5.2. INGRESOS HOSPITALARIOS EN NIÑOS

Durante los 13 años analizados se produjeron 9.106 ingresos hospitalarios con el asma como diagnóstico principal o diagnóstico secundario, en el grupo de edad de 0-14 años en nuestra comunidad, con un predominio en el número de

ingresos de varones (64% del total de ingresos), y un 47% en menores de 4 años (Tabla 6, Figura 3).

En este grupo de edad infantil se observó una tendencia a la disminución de los ingresos hospitalarios por asma, especialmente en los niños más jóvenes (Figura 3). El mayor número de ingresos se produjo en el año 1996, con 2,91 por mil habitantes, disminuyendo progresivamente hasta los 1,33 por mil habitantes en 2007 (Tabla 6).

Los meses de más ingresos fueron mayo y el período entre septiembre y diciembre, siendo los menores en julio y agosto. En este sentido destacar que en octubre se produjeron 4 veces más ingresos que en agosto (Figura 4).

La estancia hospitalaria media fue de 4,18 días, con una mediana de 3 días, sin diferencias entre sexos.

El grupo de mayor edad (10-14 años) tiene una estancia media de 4.51 días, siendo significativamente superior (p: 0.012) que el grupo de edad de entre 5-9 años (3,89) (Tabla 6).

La estancia hospitalaria permaneció estable a lo largo de todo el período (Figura 5). El incremento en las mujeres en el año 2002 se debe a un caso con una estancia hospitalaria muy prolongada.

### **5.3. INFLUENCIA DEL POLEN AMBIENTAL SOBRE LOS INGRESOS HOSPITALARIOS**

Entre 1995 y 2007 se produjeron 6.687 ingresos hospitalarios por asma, en el área del complejo hospitalario clínico universitario de Santiago de Compostela, el 63% de los cuales fueron mujeres. La edad media fue de 52,1 años (desviación estándar de 24,8), y la estancia media hospitalaria de 10, 4 días (desviación estándar de 11,7).

Los niveles de polen muestran un patrón estacional, con los mayores niveles en abril (Figura 6.a y 6.b). Los niveles máximos de polen tuvieron una mediana de 52 granos/m<sup>3</sup> (rango intercuartíl 13-142), con el 71% de los días por debajo de 120 granos/m<sup>3</sup>.

Nuestro clima es húmedo (entre 125 y 190 días de lluvia por año), con temperaturas suaves. Durante el período de estudio las temperaturas medias diarias oscilaron entre 5.9°C en febrero de 2005 y 20.4°C en agosto de 1999.

No hemos observado ningún efecto de la cantidad de lluvia, humedad ni de las temperaturas mínimas en el riesgo de ingresos hospitalarios por asma. Unas temperaturas máximas más elevadas y bajos niveles de humedad relativa se asociaron con menor probabilidad de ingresos hospitalarios por asma, aunque la magnitud del efecto fue pequeña.

Cuando analizamos los días 5°, 6° y 7° antes del ingreso, niveles medios más elevados de polen (en el 4° cuartil de la distribución) se asociaron con discretos aumentos, pero significativos, de la probabilidad de ingreso hospitalario en el sexo femenino, con OR entre 1,23 y 1,32. Los mismos niveles de polen en los demás días analizados no produjeron ningún efecto en el riesgo de ingreso hospitalario en ninguno de los sexos (Tabla 7, Figura 7).

Aunque el efecto de niveles medios de polen elevados fue poco intenso, el efecto de los niveles pico de polen fue muy significativo, incrementándose el riesgo de ingreso hospitalario para ambos sexos, en los cuartiles 2°, 3° y 4° de la distribución de los niveles máximos de polen. Este incremento se mantuvo para todos los días incluidos en el análisis (2 a 7 días antes del ingreso), y osciló entre 5,5 y 11,8 veces (Tabla 8, Figura 8). De todas formas, no hemos podido establecer un gradiente dosis-respuesta, ya que, en general, el efecto con unos niveles de polen en el 2° cuartil fue más intenso que en los cuartiles 3° y 4°.

#### 5.4. MORTALIDAD POR ASMA

Durante los 15 años incluidos en el estudio, fallecieron en nuestra comunidad 1.180 pacientes por asma, principalmente en invierno (34,5%), mujeres (64,5%), y de edad avanzada, ya que más de la mitad de los fallecidos eran mayores de 80 años (Tabla 9).

Debe reseñarse que en los años 2000, 2003 y 2007 no hubo ningún fallecido por asma en el grupo de 5-34 años de edad.

Las mayores tasas de mortalidad fueron 0,37/100.000 habitantes en 1996 en el grupo de 5-34 años; 1,91/100.000 habitantes en 1993 para el grupo de 35-64 años; y 17,64/100.000 habitantes en 1995 en el grupo de mayor edad, por encima de 65 años (Tabla 10).

A lo largo del período de estudio se observó una tendencia a la disminución de la mortalidad por asma en todos los grupos de edad, que fue significativa en ambos sexos en el grupo de 35-64 años, y en varones mayores de 65 años (Figura 9).

Globalmente la mortalidad por asma se redujo en este período, con un riesgo relativo de 0,97 (Intervalo de confianza del 95%: 0,96-0,98). El sexo femenino, la edad avanzada, y el período de otoño-invierno se asociaron con mayores tasas de mortalidad (Tabla 11).

En el análisis multivariante se puede observar que la edad avanzada, ser mujer (solo en el grupo mayor de 65 años) y el período de otoño-invierno se asociaron con mayor mortalidad (Tabla 12). No se observaron diferencias en la mortalidad entre días de semana o fin de semana.

## a) TABLAS

TABLA 3. Número de ingresos hospitalarios en adultos (&gt; 15 años) por año.

	Ingresos totales	Tasa global	Varones n (%)	Tasa en varones	Mujeres n (%)	Tasa en mujeres	p
1995	925	38.22	317 (34.3)	27.47	608 (65.7)	48.01	0.0001
1996	1103	45.57	392 (35.5)	33.97	711 (64.5)	56.14	0.0001
1997	1269	52.43	413 (32.5)	35.79	856 (67.5)	67.59	0.0001
1998	1241	51.27	393 (31.7)	34.06	848 (68.3)	66.96	0.0001
1999	1703	70.36	528 (31.0)	45.76	1175 (69.0)	92.77	0.0001
2000	1803	74.49	573 (31.8)	49.66	1230 (68.2)	97.12	0.0001
2001	1352	55.86	440 (32.5)	38.14	912 (67.5)	72.01	0.0001
2002	1646	68.01	457 (27.8)	39.61	1189 (72.2)	93.88	0.0001
2003	1850	76.44	541 (29.2)	46.89	1309 (70.8)	103.35	0.0001
2004	1646	68.01	437 (26.5)	37.88	1209 (73.5)	95.46	0.0001
2005	1801	74.41	452 (25.1)	39.18	1349 (79.4)	106.51	0.0001
2006	1720	71.07	466 (27.1)	40.39	1254 (72.9)	99.01	0.0001
2007	1803	74.49	458 (25.4)	39.70	1345 (74.6)	106.20	0.0001
2008	1830	75.61	444(24.3)	38.48	1386 (75.7)	109.43	0.0001
2009	1979	81.77	522 (26.4)	45.24	1457 (73.6)	115.04	0.0001
Total	24776	1023.26	7212(29.1)	625.07	17564 (70.9)	1386.01	0.0001

n: número total de ingresos

p: comparación entre varones y mujeres

Tasa: por 10.000 habitantes.

TABLA 4. Número de ingresos hospitalarios por grupo de edad, en adultos.

	Ingresos 15-39 años n (%)	Tasa	Ingresos 40-59 años n (%)	Tasa	Ingresos ≥60 años n (%)	Tasa	p
1995	207 (22.4)	20.84	214 (23.1)	30.08	504 (54.5)	70.43	0.0001
1996	263 (23.8)	26.48	257 (23.3)	36.12	583 (52.9)	81.47	0.0001
1997	327 (25.8)	32.92	262 (20.6)	36.82	680 (53.6)	95.03	0.0001
1998	300 (24.2)	30.21	237 (19.1)	33.31	704 (56.7)	98.38	0.0001
1999	341 (20.0)	34.33	369 (21.7)	51.86	993 (58.3)	138.77	0.0001
2000	361 (20.0)	36.35	351 (19.5)	49.33	1091 (60.5)	152.47	0.0001
2001	289 (21.4)	29.10	246 (18.2)	34.57	817 (60.4)	114.17	0.0001
2002	274 (16.6)	27.59	297 (18.0)	41.74	1075 (65.3)	150.23	0.0001
2003	380 (20.5)	38.26	317 (17.1)	44.55	1153 (62.3)	161.13	0.0001
2004	263 (16.0)	26.48	288 (17.5)	40.47	1095 (66.5)	153.02	0.0001
2005	248 (13.8)	24.97	301 (16.7)	42.30	1252 (69.5)	174.97	0.0001
2006	235 (13.7)	23.66	272 (15.8)	38.23	1213 (70.5)	169.51	0.0001
2007	236 (13.1)	23.76	251 (13.9)	35.27	1316 (73.0)	183.91	0.0001
2008	244 (13.3)	24.57	263 (14.4)	36.96	1323 (72.3)	184.89	0.0001
2009	321 (16.2)	32.32	309 (15.6)	43.43	1349 (68.2)	188.52	0.0001
Total	4289 (18.1)	431.85	4234 (17.9)	595.04	15148 (64.0)	2116.91	0.0001

p: comparación entre grupos de edad.

n (%): número de ingresos hospitalarios (porcentaje para cada año).

Tasa: por 10.000 habitantes.

TABLA 5-A. Estancia hospitalaria, análisis univariante.

Comparación por sexo, grupo de edad, y día de semana de ingreso en adultos.

		Estancia hospitalaria (DE)	p
Sexo	Varones	8.6 (8.8)	0.0001
	Mujeres	9.4 (8.7)	
Edad	15-39	5.7 (5.5)	0.0001
	40-59	8.4 (10.5)	
	>60	10.4 (8.6)	
Día de semana	Lunes-jueves	9.1 (8.9)	NS
	Viernes-domingo	9.3 (8.4)	
Total		9.2 (8.7)	

Estancia hospitalaria: media en días

DE: desviación estándar

NS: No significativo.

TABLA 5-B. Odds Ratio ajustadas de estancia hospitalaria superior a la media, por sexo, grupo de edad y día de semana de ingreso.

		Odds Ratio	IC 95%
Sexo	Varones	1	
	Mujeres	1.05	0.99-1.12
Edad	15-39	1	
	40-59	2.93	2.62-3.29
	≥60	5.59	5.07-6.17
Día de semana	Lunes-jueves	1	
	Viernes-domingo	1.33	1.25-1.40

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

TABLA 6. Número de ingresos hospitalarios y duración de la estancia hospitalaria por sexo y grupo de edad, en niños.

	Número de ingresos hospitalarios, por sexos			Número de ingresos hospitalarios, por grupos de edad			
	Varones, n (%)	Mujeres, n (%)	p	Total N (tasa)	0-4 años n (%)	5-9 años n (%)	10-14 años n (%)
1995	461 (67)	228 (33)	0.000	689 (2,18)	375 (54)	197 (29)	117 (17)
1996	606 (66)	312 (34)	0.000	918 (2,91)	488 (53)	268 (29)	162 (18)
1997	506 (65)	269 (35)	0.000	775 (2,45)	387 (50)	236 (30)	152 (20)
1998	541 (64)	304 (36)	0.000	845 (2,68)	428 (51)	280 (33)	137 (16)
1999	527 (61)	335 (39)	0.000	862 (2,73)	411 (48)	264 (30)	187 (22)
2000	570 (66)	292 (34)	0.000	862 (2,73)	437 (51)	287 (33)	138 (16)
2001	421 (65)	230 (35)	0.000	651 (2,06)	302 (47)	204 (31)	145 (22)
2002	421 (62.5)	253 (37.5)	0.000	674 (2,13)	289 (43)	244 (36)	141 (21)
2003	399 (63.5)	229 (37.5)	0.000	628 (1,99)	271 (43)	203 (32)	154 (25)
2004	384 (61)	247 (39)	0.000	631 (2,00)	274 (43)	200 (32)	157 (25)
2005	328 (62)	203 (38)	0.000	531 (1,68)	208 (39)	190 (36)	133 (25)
2006	382 (61.5)	239 (38.5)	0.000	621 (1,97)	265 (43)	220 (35)	136 (22)
2007	255 (61)	164 (39)	0.000	419 (1,33)	170 (41)	146 (25)	103 (24)
<b>Total ingresos</b>	<b>5801 (64)</b>	<b>3305 (36)</b>			<b>4305 (47)</b>	<b>2939 (32)</b>	<b>1862 (21)</b>
Estancia hospitalaria media	4.09	4.35	0.086		4.24	3.89	4.51

Estancia hospitalaria media, en días

Diferencia entre los grupos de 5-9 años con el grupo de 10-14 años,  $p=0.012$

Tasa: por 1.000 habitantes entre 0-14 años de edad.



TABLA 7. Riesgo relativo (intervalo de confianza del 95%) de ingresos hospitalarios por asma, en función de los niveles medios de polen (en cuartiles), varios días antes del ingreso.

Día de exposición	Varones	Mujeres
-2	1 <sup>er</sup> cuartil	1
	2 <sup>o</sup> cuartil	0.99 (0.82-1.20)
	3 <sup>o</sup> cuartil	0.88 (0.68-1.14)
	4 <sup>o</sup> cuartil	0.98 (0.71-1.35)
-3	1 <sup>er</sup> cuartil	1
	2 <sup>o</sup> cuartil	1.01 (0.83-1.22)
	3 <sup>o</sup> cuartil	0.99 (0.77-1.26)
	4 <sup>o</sup> cuartil	1.06 (0.78-1.43)
-4	1 <sup>er</sup> cuartil	1
	2 <sup>o</sup> cuartil	1.01 (0.84-1.21)
	3 <sup>o</sup> cuartil	1.06 (0.83-1.35)
	4 <sup>o</sup> cuartil	1.23 (0.92-1.65)
-5	1 <sup>er</sup> cuartil	1
	2 <sup>o</sup> cuartil	0.93 (0.77-1.12)
	3 <sup>o</sup> cuartil	0.84 (0.66-1.07)
	4 <sup>o</sup> cuartil	0.93 (0.70-1.23)
-6	1 <sup>er</sup> cuartil	1
	2 <sup>o</sup> cuartil	1.01 (0.85-1.21)
	3 <sup>o</sup> cuartil	0.86 (0.68-1.09)
	4 <sup>o</sup> cuartil	0.94 (0.71-1.25)
-7	1 <sup>er</sup> cuartil	1
	2 <sup>o</sup> cuartil	1.04 (0.87-1.25)
	3 <sup>o</sup> cuartil	0.90 (0.71-1.14)
	4 <sup>o</sup> cuartil	1.08 (0.82-1.44)

Riesgo relativo ajustado para temperatura máxima y humedad

TABLA 8. Riesgo relativo (intervalo de confianza del 95%) de ingresos hospitalarios por asma, en función de los niveles máximos de polen (en cuartiles), varios días antes del ingreso.

Día de exposición	Varones		Mujeres	
-2	1 <sup>er</sup> cuartil	1	1 <sup>er</sup> cuartil	1
	2 <sup>o</sup> cuartil	11.81(8.83-15.79)	2 <sup>o</sup> cuartil	10.68 (8.60-13.27)
	3 <sup>o</sup> cuartil	6.95 (4.99-9.68)	3 <sup>o</sup> cuartil	7.04 (5.51-8.99)
	4 <sup>o</sup> cuartil	9.18 (6.29-13.40)	4 <sup>o</sup> cuartil	8.60 (6.49-11.40)
-3	1 <sup>er</sup> cuartil	1	1 <sup>er</sup> cuartil	1
	2 <sup>o</sup> cuartil	11.01 (8.36-14.49)	2 <sup>o</sup> cuartil	8.97 (7.34-10.95)
	3 <sup>o</sup> cuartil	5.86 (4.30-7.98)	3 <sup>o</sup> cuartil	5.91 (4.70-7.43)
	4 <sup>o</sup> cuartil	7.45 (5.23-10.60)	4 <sup>o</sup> cuartil	7.22 (5.56-9.39)
-4	1 <sup>er</sup> cuartil	1	1 <sup>er</sup> cuartil	1
	2 <sup>o</sup> cuartil	11.24 (8.47-14.90)	2 <sup>o</sup> cuartil	10.51 (8.48-13.03)
	3 <sup>o</sup> cuartil	7.29 (5.32-10.00)	3 <sup>o</sup> cuartil	7.28 (5.72-9.26)
	4 <sup>o</sup> cuartil	9.16 (6.42-13.06)	4 <sup>o</sup> cuartil	7.29 (5.57-9.55)
-5	1 <sup>er</sup> cuartil	1	1 <sup>er</sup> cuartil	1
	2 <sup>o</sup> cuartil	10.70 (8.15-14.03)	2 <sup>o</sup> cuartil	9.80 (7.99-12.03)
	3 <sup>o</sup> cuartil	5.83 (4.30-7.91)	3 <sup>o</sup> cuartil	6.06 (4.81-7.63)
	4 <sup>o</sup> cuartil	7.18 (5.10-10.10)	4 <sup>o</sup> cuartil	7.06 (5.46-9.14)
-6	1 <sup>er</sup> cuartil	1	1 <sup>er</sup> cuartil	1
	2 <sup>o</sup> cuartil	10.59 (8.06-13.92)	2 <sup>o</sup> cuartil	9.18 (7.51-11.21)
	3 <sup>o</sup> cuartil	5.71 (4.21-7.75)	3 <sup>o</sup> cuartil	6.65 (5.29-8.34)
	4 <sup>o</sup> cuartil	6.63 (4.70-9.33)	4 <sup>o</sup> cuartil	6.89 (5.34-8.89)
-7	1 <sup>er</sup> cuartil	1	1 <sup>er</sup> cuartil	1
	2 <sup>o</sup> cuartil	10.59 (8.09-13.86)	2 <sup>o</sup> cuartil	10.03 (8.14-12.36)
	3 <sup>o</sup> cuartil	5.53 (4.10-7.46)	3 <sup>o</sup> cuartil	7.54 (5.95-9.55)
	4 <sup>o</sup> cuartil	6.33 (4.54-8.83)	4 <sup>o</sup> cuartil	7.55 (5.81-9.81)

Riesgo relativo ajustado para temperatura máxima y humedad

TABLA 9.- Mortalidad por asma, datos descriptivos.

		n (%)
Sexo	Varones	419 (35.5)
	Mujeres	761 (64.5)
Grupo de edad	5-34	27 (2.3)
	35-64	155 (13.1)
	65-79	385 (32.6)
	80+	613 (51.9)
Estación	Invierno	407 (34.5)
	Primavera	254 (21.5)
	Verano	223 (18.9)
	Otoño	296 (25.1)

TABLA 10.- Tasa cruda de mortalidad por 100.000 habitantes (Intervalo de confianza 95%), en función de los grupos de edad.

Año	Muestra global	5-34 años	35-64 años	65+ años
<b>1993</b>	3.442 (2.767, 4.230)	0.349 (0.095, 0.893)	1.909 (1.149, 2.981)	14.168 (10.980, 17.993)
<b>1994</b>	3.328 (2.666, 4.106)	0.265 (0.055, 0.775)	1.100 (0.549, 1.967)	15.121 (11.853, 19.013)
<b>1995</b>	3.830 (3.117, 4.659)	0.180 (0.022, 0.649)	1.095 (0.547, 1.959)	17.643 (14.131, 21.762)
<b>1996</b>	3.684 (2.984, 4.499)	0.366 (0.100, 0.936)	1.488 (0.833, 2.455)	15.282 (12.06, 19.100)
<b>1997</b>	3.345 (2.679, 4.126)	0.186 (0.023, 0.672)	1.286 (0.685, 2.200)	13.981 (10.94, 17.607)
<b>1998</b>	3.235 (2.581, 4.006)	0.284 (0.059, 0.830)	1.678 (0.977, 2.686)	12.150 (9.357, 15.516)
<b>1999</b>	3.702 (2.999, 4.521)	0.096 (0.002, 0.537)	1.083 (0.541, 1.937)	15.589 (12.434, 19.300)
<b>2000</b>	2.503 (1.932, 3.190)	-	1.174 (0.607, 2.051)	9.628 (7.212, 12.594)
<b>2001</b>	2.576 (1.996, 3.271)	0.198 (0.024, 0.715)	0.777 (0.335, 1.530)	10.175 (7.707, 13.184)
<b>2002</b>	2.230 (1.693, 2.883)	0.201 (0.024, 0.726)	1.059 (0.528, 1.894)	7.940 (5.791, 10.624)
<b>2003</b>	3.109 (2.469, 3.864)	-	0.666 (0.268, 1.372)	12.958 (10.175, 16.268)
<b>2004</b>	2.645 (2.058, 3.347)	0.103 (0.003, 0.575)	0.469 (0.152, 1.095)	10.972 (8.431, 14.038)
<b>2005</b>	3.099 (2.461, 3.852)	0.105 (0.003, 0.583)	0.370 (0.101, 0.948)	13.185 (10.388, 16.503)
<b>2006</b>	2.178 (1.650, 2.822)	0.212 (0.026, 0.766)	0.639 (0.257, 1.317)	8.291 (6.113, 10.992)
<b>2007</b>	2.363 (1.812, 3.029)	-	0.361 (0.098, 0.923)	9.953 (7.558, 12.866)

TABLA 11.- Mortalidad por asma: regresión de Poisson univariante.

	<b>RR crudo (95% IC)</b>
<b>Sexo</b>	
<i>Varones</i>	Referencia
<i>Mujeres</i>	1.68 (1.49, 1.89)
<b>Edad</b>	
<i>5-34</i>	Referencia
<i>35-64</i>	5.71 (3.87, 8.78)
<i>65+</i>	70.64 (49.25, 106.11)
<b>Año de estudio</b>	0.97 (0.96, 0.98)
<b>Estación</b>	
<i>Verano</i>	Referencia
<i>Primavera</i>	1.14 (0.95, 1.36)
<i>Otoño</i>	1.33 (1.12, 1.58)
<i>Invierno</i>	1.83 (1.55, 2.15)

**RR: Riesgo Relativo.**

**IC: Intervalo de confianza.**

TABLA 12.- Mortalidad por asma, regresión de Poisson multivariante.

Variable	RR ajustado (95% CI)
<b>Edad, por sexo</b>	
<i>Varones</i>	
5 – 34	Referencia
35 – 64	4.34 (2.6, 7.26)
65 +	42.7 (26.56, 68.63)
<i>Mujeres</i>	
5 – 34	Referencia
35 – 64	8.45 (4.24, 16.85)
65 +	119.38 (61.85, 230.45)
<b>Sexo, por grupo de edad</b>	
5 – 34	
<i>Varones</i>	Referencia
<i>Mujeres</i>	0.51 (0.23, 1.14)
35 – 64	
<i>Varones</i>	Referencia
<i>Mujeres</i>	1.00 (0.73, 1.37)
65 +	
<i>Varones</i>	Referencia
<i>Mujeres</i>	1.44 (1.26, 1.64)
<b>Estación</b>	
<i>Verano</i>	Referencia
<i>Primavera</i>	1.14 (0.95, 1.36)
<i>Otoño</i>	1.33 (1.12, 1.58)
<i>Invierno</i>	1.83 (1.55, 2.15)

RR: Riesgo Relativo.

IC: Intervalo de confianza.

## b) FIGURAS

Figura 1. Ingresos hospitalarios en adultos.

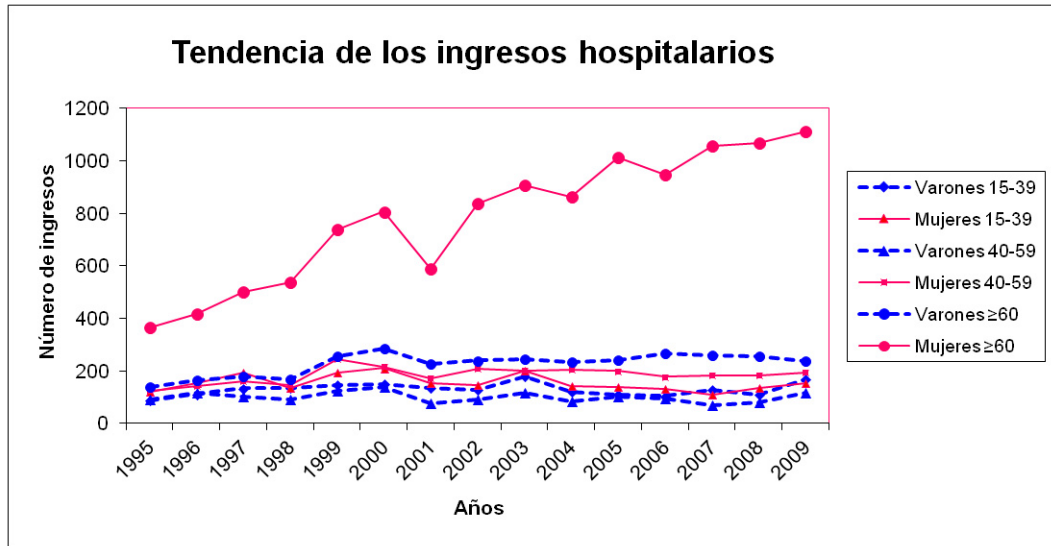


Figura 2. Ingresos hospitalarios en adultos.

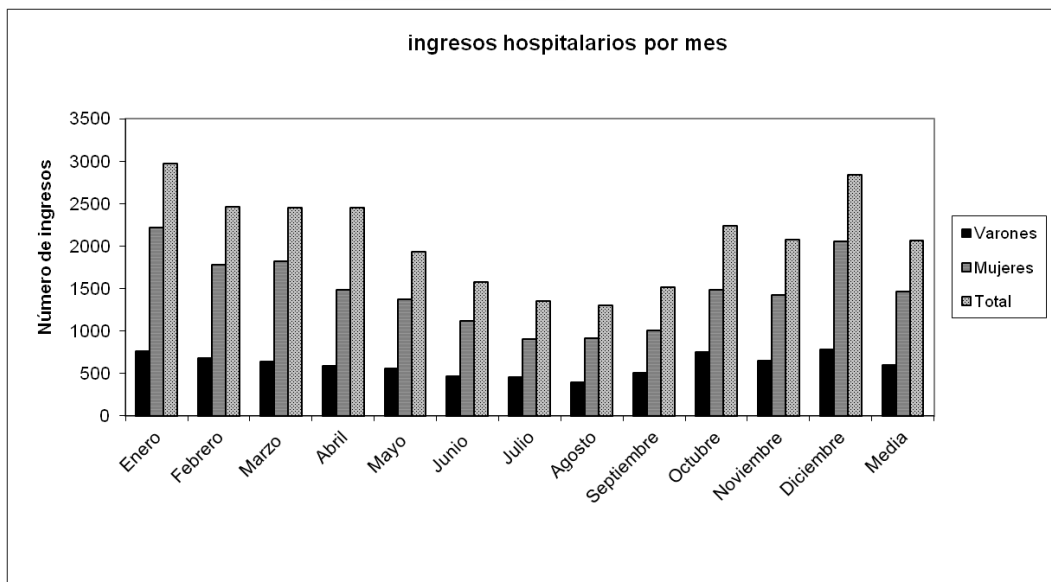


Figura 3. Ingresos hospitalarios en niños.

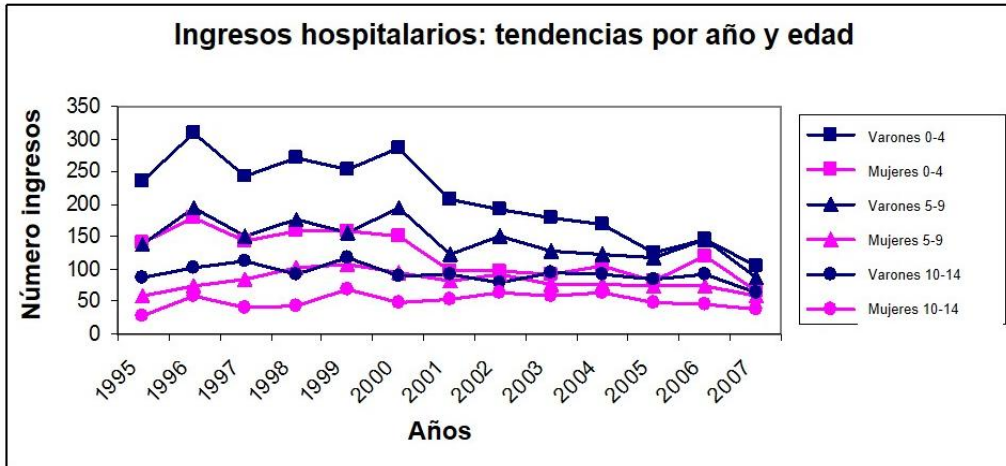


Figura 4. Ingresos hospitalarios en niños, por mes y sexo.

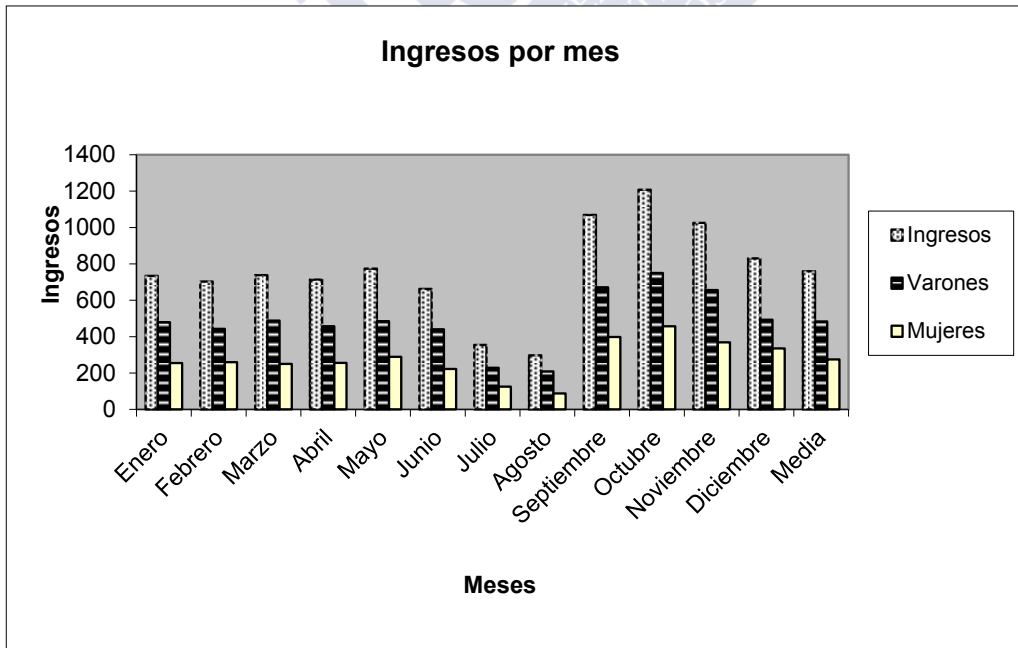


Figura 5. Estancia hospitalaria en niños, por sexos.

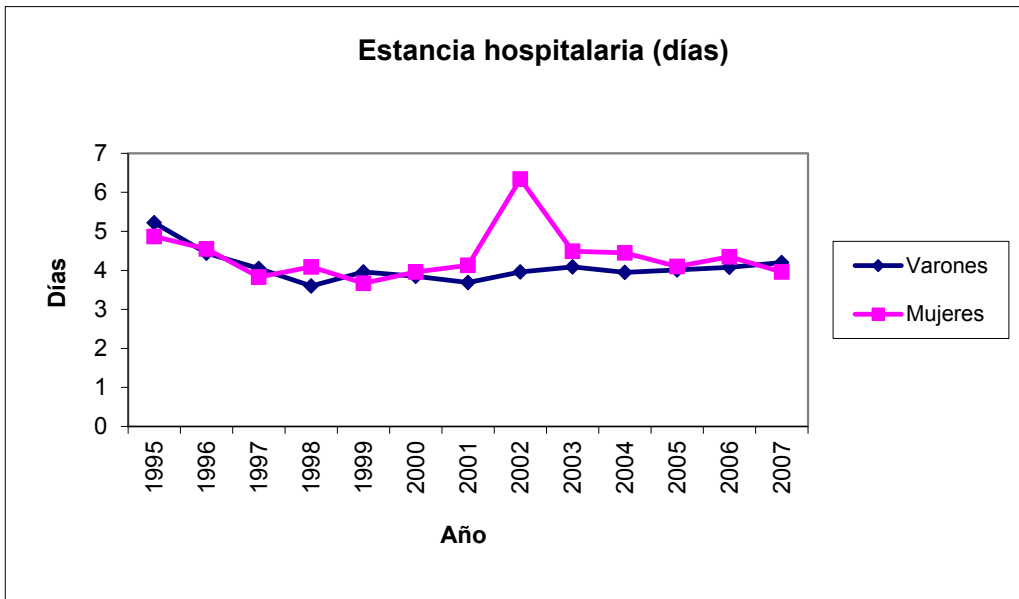
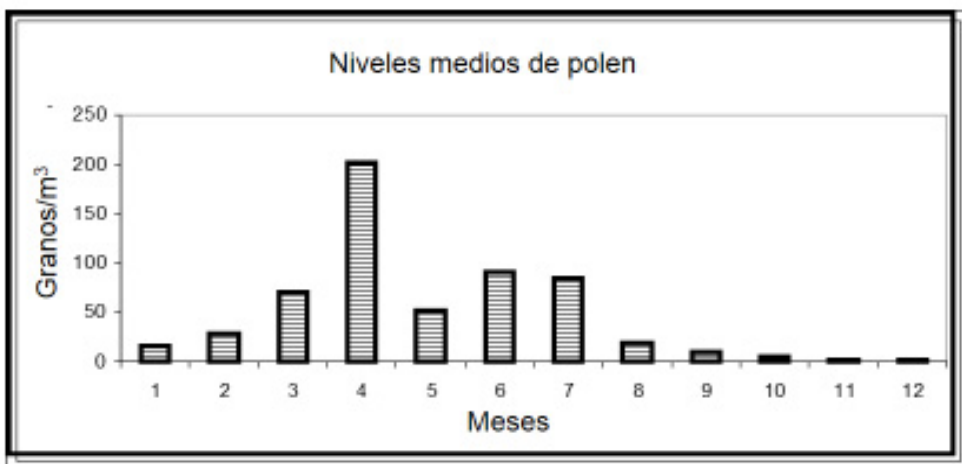


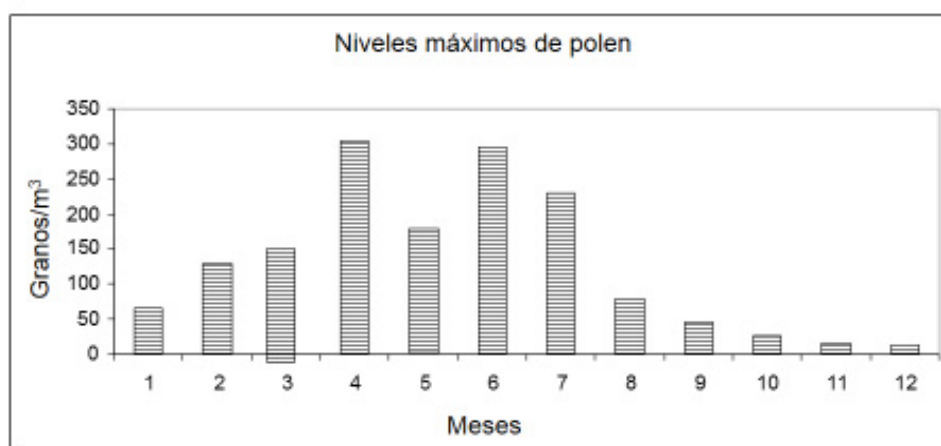
Figura 6.a. Niveles medios de polen por mes (valores medios para cada mes).



Desde enero (número 1) hasta diciembre (número 12)  
Niveles de polen en granos/m<sup>3</sup>



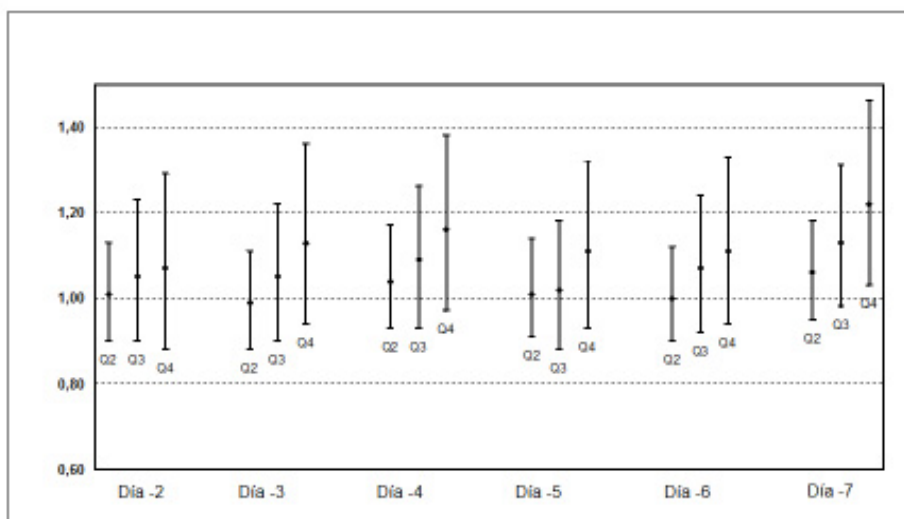
Figura 6.b. Niveles máximos de polen por mes (valores medios para cada mes)



Desde enero (número 1) hasta diciembre (número 12)  
Niveles de polen en granos/m<sup>3</sup>

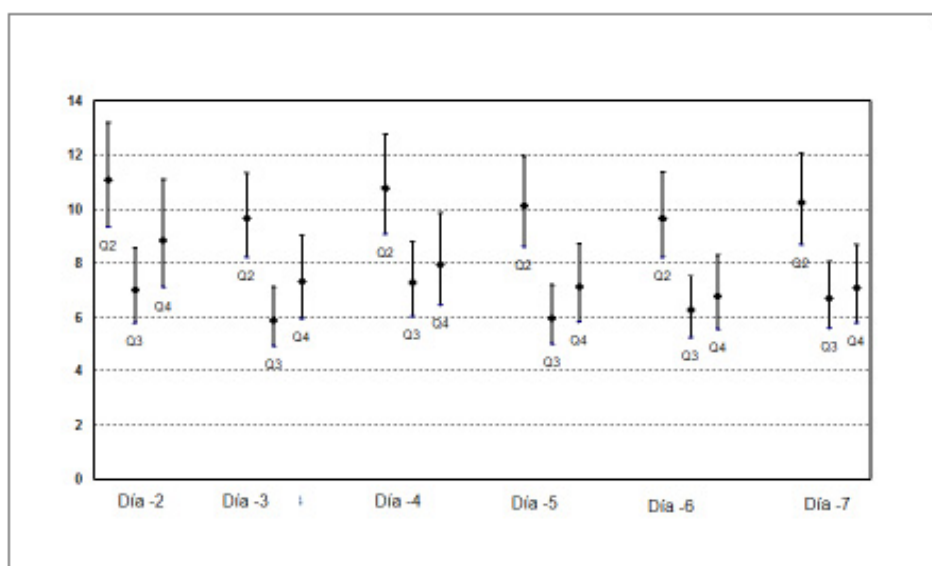


Figura 7. Riesgo relativo (Intervalo de confianza del 95%) de ingresos hospitalarios por asma, en función de los niveles medios de polen (en cuartiles) varios días antes del ingreso



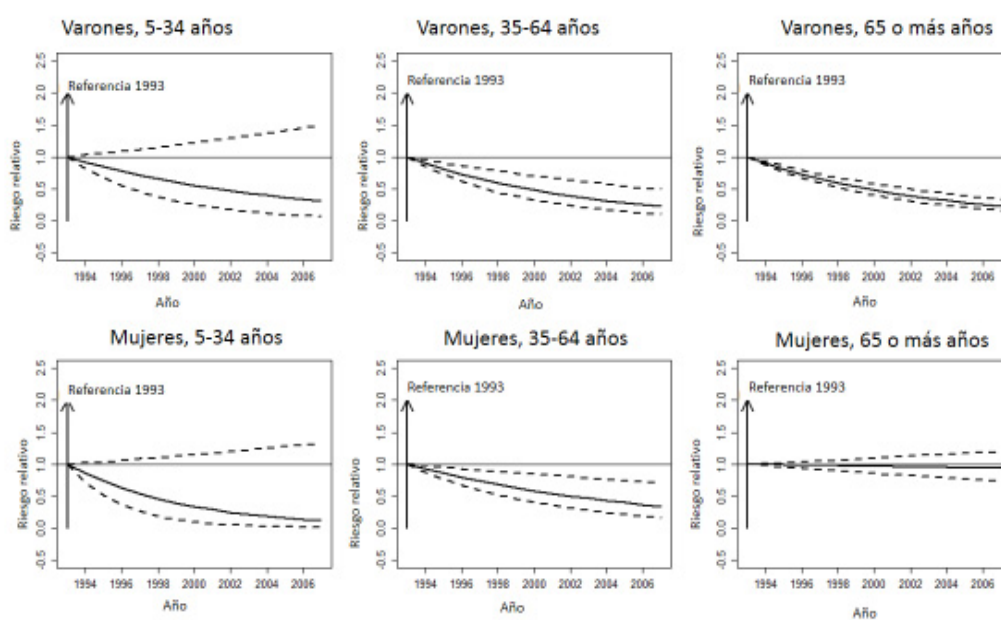
Q2: Segundo cuartil. Q3: Tercer cuartil. Q4: Cuarto cuartil.  
Ajustado para temperatura máxima y humedad.

Figura 8. Riesgo relativo (Intervalo de confianza del 95%) de ingresos hospitalarios por asma en función de los niveles máximos de polen (en cuartiles) varios días antes del ingreso



Q2: Segundo cuartil. Q3: Tercer cuartil. Q4: Cuarto cuartil.  
Ajustado para temperatura máxima y humedad.

Figura 9. Tendencia de la mortalidad por asma, por sexos y grupos de edad.



A large, light blue watermark of the USC logo is centered on the page. The logo consists of a diamond shape containing the letters 'USC' in a large, bold font. Below the diamond, the text 'UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA' is written in a smaller font.

## 6. DISCUSIÓN

---

## 6. DISCUSIÓN

### 6.1. EVOLUCIÓN DE LOS INGRESOS HOSPITALARIOS POR ASMA EN EL ADULTO

Los ingresos hospitalarios por asma pueden ser un indicador fiable de la evolución de la morbilidad de la enfermedad, aunque no se dispone de datos en muchos países (45).

En Galicia hemos observado un incremento significativo en los ingresos hospitalarios por asma a lo largo de los 15 años analizados, especialmente en mujeres mayores de 60 años. Este hecho es opuesto a lo observado en la mayoría de países desarrollados, donde la tendencia es a reducirse (46). Holanda es otra excepción, donde los ingresos por agudizaciones de asma siguen aumentando, a pesar de las elevadas ventas de corticoides inhalados (45).

Las tasas de ingresos por asma en nuestra población (desde 18.1/100000 habitantes en la población de 15-39 años, hasta 64.0/100000 en los mayores de 60 años) son particularmente altas, comparadas con otras poblaciones occidentales (22,44,166). Los motivos de este incremento en los ingresos hospitalarios podrían relacionarse con diversos factores. Por una parte, podría deberse a un incremento en la prevalencia o en la gravedad basal de la enfermedad, lo cual parece probable, si consideramos los datos de estudios realizados en población española, donde se muestra un incremento en los últimos años, tanto en niños como en adultos jóvenes (7,8). Otra posible causa sería el incremento en las agudizaciones de asma debido al mal control de la enfermedad. En este sentido, el control del asma en la población española parece claramente insuficiente, ya que solo el 36.1% de los asmáticos españoles están adecuadamente controlados en el momento actual, aunque no disponemos de datos de cómo era esta situación al inicio de nuestro estudio (167).

Un tercer factor podrían ser los cambios en la práctica médica para decidir el ingreso hospitalario. Aunque no disponemos de datos en este sentido, lo más probable parece que la tendencia sea a la reducción de ingresos hospitalarios, dada la amplia difusión en los últimos años de las guías de práctica clínica para el manejo de esta enfermedad (168).

Finalmente, también podría influir el hecho de que se esté produciendo un mayor diagnóstico del asma, debido al incremento en el conocimiento de la enfermedad, como se ha sugerido en diversos estudios (7).

La presencia de picos de ingresos hospitalarios en el período invernal concuerda con lo referido con otros autores, en probable relación con infecciones víricas que son la causa más común de agudizaciones asmáticas (46,169,170).

La duración de la estancia hospitalaria tampoco muestra unos resultados muy favorables, siendo superior a la referida por otros autores (44,166,171,172). La edad avanzada y el ingreso en fin de semana son los factores que resultaron predictores independientes de estancias hospitalarias más prolongadas. Las mujeres presentan ingresos más prolongados que los varones, pero la diferencia no es significativa en el análisis multivariante, probablemente debido al efecto confusor de la mayor edad de las mujeres, que podría ser la causa real de las estancias hospitalarias más prolongadas.

La mayor morbilidad del asma en mujeres (como se evidencia por el mayor número de ingresos y las estancias más prolongadas), concuerda con lo observado en otros trabajos. Se han postulado diversas causas para justificar la mayor tasa de ingresos hospitalarios en las mujeres: la mayor prevalencia del asma en la edad adulta en el sexo femenino (173,174), una mayor expresión sintomática de la enfermedad en las mujeres (175), la mayor exposición laboral de las mujeres a productos de limpieza y otros irritantes (176,177), la mayor esperanza de vida en las mujeres que haría más probable su ingreso hospitalario (172), aún ajustado por edad y gravedad (178).

El incremento de la estancia hospitalaria con la edad ha sido descrita en otros trabajos (166,179), justificado al menos en parte, por la mayor comorbilidad (169,180) o la peor respuesta terapéutica de estos pacientes (171).

El ingreso en fin de semana se ha asociado con estancias hospitalarias más prolongadas en otras enfermedades (181,182), e incluso con aumento de la mortalidad (183,184). Como posibles causas se han planteado los recursos humanos, que podrían ser más escasos y menos expertos en el fin de semana (183). También podrían ser diferentes los pacientes que ingresan en el fin de semana, con algunas características que podrían complicar su evolución, como la mayor frecuencia de consumo de drogas de abuso (184).

## **6.2. EVOLUCIÓN DE LOS INGRESOS HOSPITALARIOS POR ASMA EN EL NIÑO**

En la población infantil de nuestra área, durante el período estudiado, se observa una disminución progresiva de los ingresos hospitalarios por asma, especialmente en varones menores de 4 años, similar a lo referido en otras poblaciones (41-43,185); con unas tasas de ingresos hospitalarios inferiores a lo publicado en otras áreas geográficas en este mismo grupo de edad (41,185).

La disminución de los ingresos hospitalarios, a pesar del aumento de la prevalencia del asma en este grupo de población (8), probablemente se debe a varios factores. Por una parte, podría estar reflejando la menor incidencia de enfermedades infecciosas, que son la primera causa de agudización de asma (170,186). Esto podría deberse, al menos en parte, a la mejoría en la cobertura vacunal en los niños (187). También podría contribuir el mejor manejo de la enfermedad, o un mejor acceso al sistema sanitario, dado que es bien conocida la influencia una mejor asistencia sanitaria en la reducción en morbilidad y costes (22,43). Asimismo, es conocido que, en los últimos años, el uso de corticoides inhalados se ha incrementado 4 ó 5 veces (188,189). La asociación de la

reducción en la tasa de ingresos hospitalarios, junto con el aumento de la prevalencia del asma, parecen sustentar una mejoría en la asistencia sanitaria en nuestra población.

El incremento de ingresos hospitalarios en el mes de mayo podría asociarse con los niveles de polen, dado que es conocida la influencia del polen en las agudizaciones del asma (170,190), y que el 18% de nuestros niños están sensibilizados al polen (109). En nuestra área geográfica, los mayores niveles de polen se producen en abril y mayo, principalmente relacionados con las gramíneas (191). Incrementos similares en período primaveral se han observado en algunas poblaciones (192,193), pero no en todas (95,194), lo cual parece reforzar la relación con factores ambientales específicos de nuestra comunidad.

En la literatura también se describe el pico de ingresos hospitalarios por asma en otoño, con más frecuencia que el pico primaveral (95,193-196). Las agudizaciones en esta estación se han asociado con varias causas. Por una parte, se plantea un menor cumplimiento terapéutico al final del período de vacaciones (197). También se ha relacionado con el pico de infecciones virales, que se produce en otoño en nuestra comunidad (198), favoreciendo la transmisión de virus entre los niños con la vuelta al período escolar (193,197). También el tiempo más frío induce que la población pase más tiempo en casa (95), lo cual facilita la transmisión de virus por un contacto más cercano (193), así como una mayor exposición a irritantes ambientales con efectos perjudiciales conocidos, como puede ser el tabaquismo pasivo (199).

El predominio en el sexo masculino concuerda con lo observado en otros estudios (41,185,200), así como con la mayor prevalencia del asma en varones a esta edad en nuestra comunidad (9).

La estancia hospitalaria media fue de 4.2 días, estable durante el período analizado. Esto supera lo referido en otros países europeos, donde es menor de 3 días (185,201). Probablemente se produzcan algunas diferencias en el manejo de

la enfermedad entre unos países y otros. En este sentido, la asociación entre una tasa de ingresos hospitalarios menor y una estancia más larga, podría indicar la aplicación de criterios más restrictivos para el ingreso hospitalario, de forma que en otros países se ingresarían en el hospital agudizaciones menos graves (200,202).

### **6.3. EFECTO DE LOS NIVELES AMBIENTALES DE POLEN EN LOS INGRESOS HOSPITALARIOS POR ASMA.**

Los resultados de nuestro estudio muestran que elevados niveles medios de polen se asocian con un moderado incremento en los ingresos hospitalarios por asma, mientras que el efecto de los picos en el nivel de polen ambiental produce un efecto mucho más relevante. El efecto clínico más significativo de los picos de exposición comparado con los niveles medios elevados también se ha demostrado para otros agentes inhalados. Así, en trabajadores de fábricas de pasta de papel, la exposición a niveles pico muy elevados de gases irritantes tienen un mayor riesgo de asma o de otros síntomas respiratorios, que en los trabajadores expuestos a los mismos gases pero sin picos de exposición (203).

El debate sobre el efecto del polen en la morbilidad del asma aún no tiene una respuesta definitiva ya que algunos autores también refieren incrementos en las consultas y en los ingresos hospitalarios por asma, en relación con elevados niveles de polen ambiental (135,204,205); mientras que en otros trabajos no se ha demostrado ninguna relación (206,207). Las diferencias observadas entre los distintos estudios pueden deberse a diferencias metodológicas en cuanto a los análisis estadísticos aplicados, tipo de población estudiada o incluso el evento analizada como medida del efecto, dado que unos autores analizan consultas en urgencias por asma (139,206), mientras otros incluyen los ingresos hospitalarios en su conjunto (204,207).



Nuestros datos parecen sustentar un efecto no lineal del polen en las agudizaciones asmáticas, dado que el máximo efecto se observa en el segundo cuartil de la distribución de los niveles pico de polen. Este hallazgo podría indicar que puede haber un “nivel umbral” de polen que desencadena una agudización lo suficientemente grave para provocar un ingreso hospitalario (135,204,205). Otra posible explicación sería que los ingresos hospitalarios se produzcan, principalmente, entre los pacientes sensibilizados al polen, y una vez afectados estos, el efecto en los no sensibilizados sea menor (204). Este mayor efecto del polen en los sujetos sensibilizados en relación a los no sensibilizados parece sustentada por diversos estudios. Es conocido que los pacientes sensibilizados al polen tienen niveles de FENO más elevados durante la estación polínica (209). Además, durante esta estación se incrementa el recuento de eosinófilos (210). Asimismo, se han demostrado modificaciones en el perfil leucocitario en las biopsias bronquiales de pacientes asmáticos, así como incremento de la hiperreactividad bronquial (211).

El diseño de caso-cruzado es un método para investigar los efectos de una exposición aguda en la salud (212). Este diseño reduce el efecto confusor de otras variables como el tratamiento, el nivel socioeconómico, o el tabaquismo ambiental. De todas formas, puede ser vulnerable a problemas en la selección del período utilizado como control. En nuestro estudio, para evitar este problema, hemos incluido todos los días de la semana previa como control, y así se puede comparar el efecto durante un amplio período de tiempo de exposición.

#### **6.4. EVOLUCIÓN DE LA MORTALIDAD POR ASMA EN GALICIA**

La tendencia en la mortalidad por asma en nuestra población parece favorable, observándose una disminución gradual a lo largo de los 15 años analizados.

Esta tendencia favorable parece confirmada si la comparamos con la de países cercanos. Para ello, centrándonos en el grupo de edad de 5-34 años, donde los diagnósticos de mortalidad por asma son considerados más precisos (213), se observan tasas de mortalidad entre 0,10 y 0,21 por 100.000 habitantes, similar a otros países de Europa occidental (142).

Esta disminución en la tasa de mortalidad por asma, junto con el incremento observado en la prevalencia por asma en nuestro país (7), refuerza la posibilidad de que se está mejorando el manejo del asma, como se ha objetivado en otros países (16,22). En este contexto, la publicación de nuevas guías de práctica clínica, junto con la disponibilidad de nuevos tratamientos, parecen conllevar un mejor pronóstico del asma (2,16). En este sentido, en un estudio prospectivo reciente se ha observado que los pacientes con asma presentaban menor mortalidad, independientemente de la causa, que la población de Ontario (Canadá) considerada globalmente. Se ha sugerido que los corticoides inhalados podrían reducir la inflamación sistémica, además de reducir la inflamación pulmonar, con el consiguiente beneficio pronóstico en otras enfermedades inflamatorias (214).

Esta tendencia a la disminución de la mortalidad por asma concuerda con lo observado en la mayoría de países occidentales, aunque no es homogénea en todas las poblaciones ni en todos los grupos de edad (43,47,142,146-152).

La mayor mortalidad en asmáticos de edad avanzada es un hallazgo constante en la literatura (147,148,150,215), aunque también es el grupo donde se encuentran más imprecisiones en los diagnósticos de la causa de muerte reflejada en el certificado de defunción (213,216).

La mortalidad por asma, en nuestra población, es significativamente mayor en mujeres de mayor edad, mientras en el grupo de 5-34 años hay una tasa mayor, no significativa, en varones. Otros autores han publicado resultados similares, con mayor mortalidad en la población de varones jóvenes

(148,151,156,158,216); mientras que en edades avanzadas la mortalidad por asma es mayor en mujeres (47,145,146,147,148,151,217,218). Aunque esto tampoco es homogéneo entre todos los estudios, ya que algunos autores refieren mayor mortalidad en varones de cualquier edad (216,219). En un estudio reciente desarrollado en 5 países europeos, la mortalidad por asma fue mayor en varones de Francia, Italia y Alemania; y en mujeres de España y el Reino Unido (150).

El aumento de la mortalidad por asma en mujeres coincide con la mayor prevalencia y gravedad del asma observada en las mujeres a partir de la adolescencia (175,220). Se han planteado diversos factores como posibles causas de esta peor evolución de la enfermedad en el sexo femenino: factores hormonales (221,222), factores ambientales y ocupacionales (223), comorbilidades como la obesidad (224), e incluso factores psicológicos (225). En algunos estudios se sugiere que el manejo de la enfermedad puede ser diferente entre sexos, ya que es más probable que las mujeres estén infradiagnosticadas e infratratadas (Síndrome de Yentl) en comparación con los varones, hasta que presentan formas más graves de la enfermedad (226).

También se ha observado una marcada estacionalidad en la mortalidad por asma en nuestro estudio. Dado que alrededor del 85% de los fallecimientos por asma en nuestra población se producen en pacientes mayores de 65 años, parece razonable que el pico de mortalidad se produzca en período invernal, de acuerdo con la estacionalidad de las agudizaciones del asma, que se incrementan significativamente en el invierno, sobre todo en población de edad avanzada (3,93,227).

Al igual que en otros países, no se ha demostrado ninguna diferencia en la mortalidad en el fin de semana (215).

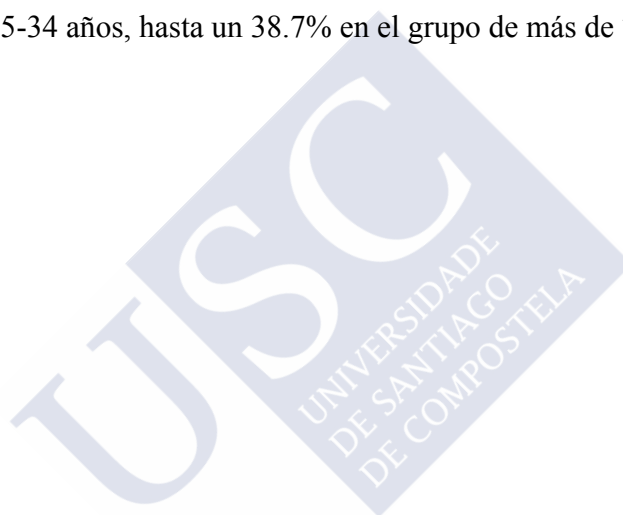
## 6.5. LIMITACIONES

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Por una parte, la utilización de datos administrativos, recogidos de los informes clínicos al alta del paciente, para identificar ingresos hospitalarios por asma no permite establecer un diagnóstico de certeza, aunque esto no debería influir en la tendencia de los ingresos hospitalarios, ni en la duración de la estancia hospitalaria, dado que se utilizó la misma metodología para todos los pacientes y a lo largo de todo el período de estudio. Además, estudios analizando la validez del diagnóstico del asma basado en datos de administrativos de codificación, muestran una precisión de alrededor del 80% (228); que es incluso mayor en procesos agudos bien definidos como es el caso del asma (229).

En el caso de la influencia del polen sobre los ingresos hospitalarios, la relación causa-efecto debe interpretarse con precaución. Por una parte, algunas variables relevantes como tabaquismo, comorbilidades como la obesidad, contaminantes ambientales de interior, adherencia al tratamiento o control del asma, no han podido ser analizadas; aunque es poco probable que se modifiquen en un mismo paciente entre el día de ingreso y los 7 días previos en que se analizó la exposición al polen. Además no están disponibles otras variables ambientales que pueden modificar el efecto del polen como el dióxido de nitrógeno, dióxido de azufre, ozono o partículas.

En el estudio de mortalidad los datos se obtuvieron del certificado de defunción, que también podría presentar algunas imprecisiones. En este contexto, varios estudios han demostrado que la validez de esta información es aceptable, tanto en niños como en adultos. En un estudio finlandés con población de 0-19 años, 5 pediatras revisaron las historias clínicas de aquellos pacientes cuyo certificado de defunción indicaba el asma como causa de muerte, y concluyeron que solo en el 7% de los casos la causa de muerte no había sido asma (156). En un estudio británico con adultos, se identificaron pacientes con el asma como

diagnóstico principal en el alta hospitalaria, se revisaron sus historias clínicas y un panel de expertos evaluó la proporción de fallecimientos por asma atribuidos a otra causa (falsos negativos), y los fallecidos por otra causa atribuidos al asma (falsos positivos). Los certificados de defunción mostraron una sensibilidad del 82% y una especificidad del 97% (230). En otro estudio con metodología similar se evaluó la precisión de los certificados de defunción con el asma como diagnóstico en población de Nueva Zelanda. En total, el 66.9% de todos los casos donde constaba el asma como causa de defunción, fueron considerados como verdaderos. La precisión se reducía con el aumento de la edad, desde un 98.6% en el grupo de 15-34 años, hasta un 38.7% en el grupo de más de 70 años (213).



## 7. CONCLUSIONES

---

## 7. CONCLUSIONES

1. En la población adulta se observa un incremento significativo de los ingresos hospitalarios por asma en los últimos años, especialmente en mujeres de edad avanzada por encima de los 60 años.
2. La estancia hospitalaria en adultos parece larga en nuestra comunidad, con una media de 9,2 días, incrementándose con la edad del paciente y el ingreso en fin de semana.
3. En la población infantil de nuestra comunidad los ingresos hospitalarios por asma tienden a disminuir en los últimos años.
4. La estancia media de los ingresos hospitalaria en la población infantil parece estabilizada, alrededor de 4,2 días por episodio.
5. Las agudizaciones asmáticas parecen asociarse con procesos infecciosos y con la exposición a alérgenos.
6. El incremento en los niveles medios de polen se asocia con un discreto incremento de los ingresos hospitalarios, mientras que los picos elevados de exposición al polen condicionan un efecto mucho más relevante, con marcados incrementos de los ingresos hospitalarios por agudización asmática.
7. La mortalidad por asma está evolucionando favorablemente en nuestra comunidad, con tendencia a disminuir en todos los grupos de edad.
8. La edad avanzada, el sexo femenino y la estación invernal se asocian con mayor mortalidad por asma.
- 9.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

---



## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Global Initiative for Asthma (GINA). GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2010. Accessed December 29,2011.
2. Guía española para el manejo del asma (GEMA 2009). Plaza Moral V, Fernandez Benitez M, Gomez Ruiz F, Lopez Viña A, Molina Paris J, Navarro Rubio D, Quintano Jimenez JA, Quirce Gancedo S, Soler Vilarrasa R, Villa Asensi JR. Comité Ejecutivo de la Guía Española para el Manejo del Asma. (GEMA2009). Arch Bronconeumol 2009;45(Suppl 7):1–35
3. Jackson DJ, Sykes A, Mallia P, Johnston SL. Asthma exacerbations:origin, effect, and prevention. J Allergy Clin Immunol 2011; 128:1165–1174.
4. Pearce N, Sunyer J, Cheng S, Chinn S, Björkstén B, Burr M, et al. Comparison of asthma prevalence in the ISAAC and the ECRHS. ISAAC Steering Committee and the European Community Respiratory Health Survey. International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Eur Respir J. 2000;16:420–6.
5. Janson C, Anto J, Burney P, et al. The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far? European Community Respiratory Health Survey II.Eur Respir J. 2001;18:598–611.
6. Lai CK, Beasley R, Crane J, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Thorax. 2009;64:476–483.
7. Urrutia I, Aguirre U, Sunyer J, et al. Changes in the prevalence of asthma in the Spanish cohort of the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS-II). Arch Bronconeumol. 2007;43:425-30.

8. García-Marcos L, Quirós AB, Hernández GG et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy*. 2004;59:1301-7.
9. López-Silvarrey Varela A, González Barcala FJ, Paz Esquete JJ, et al. Prevalence of asthma and rhinitis symptoms in A Coruña (Spain). *An Pediatr* 2007;66:146-53
10. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults: a review. *Chest*. 2004;125:1081-102.
11. Smith DH, Malone DC, Lawson KA, et al. A national estimate of the economic costs of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:787-93.
12. Weiss KB, Gergen PJ, Hodgson TA. An economic evaluation of asthma in the United States. *N Engl J Med*. 1992;326:862-6.
13. Martínez-Moragón E, Serra-Batlles J, De Diego A, et al. Economic cost of treating the patient with asthma in Spain: the AsmaCost study. *Arch Bronconeumol*. 2009 Oct;45(10):481-6.
14. Cisternas MG, Blanc PD, Yen IH et al. A comprehensive study of the direct and indirect costs of adult asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1212-8
15. Hoskins G, McCowan C, Neville RG, et al. Risk factors and costs associated with an asthma attack. *Thorax*. 2000;55:19-24
16. Szeffler SJ. Advancing asthma care: the glass is only half full! *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):485-94. jaci 2011:485
17. British Thoracic Association. Death from asthma in two regions of England. *BMJ* 192;285:1251-5.

18. Dougherty RH, Fahy JV. Acute exacerbations of asthma: epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(2):193-202.
19. Domingo Ribas C. Effectiveness and efficiency of an outpatient clinic for corticosteroid-dependent asthmatic. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:274-80.
20. Lim TK, Chin NK, Lee KH, Stebbings AM. Early discharge of patients hospitalized with acute asthma: a controlled study. *Respir Med*. 2000;94:1234-40
21. Castro M, Zimmermann NA, Crocker S, et al. Asthma intervention program prevents readmissions in high healthcare users. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:1095-9.
22. Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax*. 2006 Aug;61(8):663-70.
23. British Guideline on the management of asthma. *Thorax* 2003;58 (Suppl 1):1-94.
24. Colice GL. Categorizing asthma severity: an overview of national guidelines. *Clin Med Res*. 2004;2:155-63.
25. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez Roisin R, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1392-7.
26. Schatz M, Zeiger RS, Yang SJ, et al. The relationship of asthma impairment determined by psychometric tools to future asthma exacerbations. *Chest*. 2012 Jan;141(1):66-72.
27. Combescure C, Chanez P, Saint-Pierre P, et al. Assessment of variations in control of asthma over time. *Eur Respir J*. 2003 Aug;22(2):298-304.

28. Picado C, Badiola C, Perulero N, et al. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Questionnaire. *Clin Ther*. 2008 Oct;30(10):1918-31.
29. Badiola C, Badia X, Sastre J, et al. Assessment of the simplified versions of the Asthma Control Questionnaire. *Med Clin (Barc)*. 2008 Sep 20;131(9):326-32.
30. Vega JM, Badia X, Badiola C, et al. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Test (ACT). *J Asthma*. 2007;44(10):867-72.
31. Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med*. 1997 Nov 13;337(20):1405-11.
32. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, et al. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J*. 2000 Nov;16(5):802-7.
33. Coyle YM. Predictors of acute asthma relapse: strategies for its prevention. *J Asthma*. 2003 May;40(3):217-24.
34. Otero González I, Blanco Aparicio M, Montero Martínez C, et al. The epidemiology of COPD and asthma exacerbations in a general hospital. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 256 – 262.
35. Weber EJ, Silverman RA, Callahan ML, et al. A prospective multicenter study of factors associated with hospital admission among adults with acute asthma. *Am J Med*. 2002 Oct 1;113(5):371-8.
36. Salmeron S, Liard R, Elkharrat D, et al. Asthma severity and adequacy of management in accident and emergency departments in France: a prospective study. *Lancet* 2001;358:629-635.

37. Braman SS, Kaemmerlen JT. Intensive care of status asthmaticus. A 10-year experience. *JAMA* 1990;264:366-368.
38. Morell F, Genover T, Muñoz X, et al. Rate and characteristics of asthma exacerbations: the ASMAB I study]. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(6):303-11.
39. Mintegi Raso S, Benito Fernández J, García González S, et al. Patient demand and management in a hospital pediatric emergency setting. *An Pediatr (Barc)*. 2004;61:156-61
40. Säynäjäkangas O, Valmari P, Tuuponen T, Keistinen T. Trends in hospitalization for childhood asthma in Finland in 1996-2004. *Acta Paediatr*. 2007;96:919-23.
41. Priftis K, Panagiotopoulou-Gartagani P, Tapratzi-Potamianou P, et al. Hospitalizations for childhood asthma in Athens, Greece, from 1978 to 2000. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16:82-5.
42. Priftis KN, Paliatsos AG, Panagiotopoulou-Gartagani P, et al. Decrease in childhood asthma admissions in Athens, Greece from 2001 to 2005. *Acta Paediatr*. 2007;96:924-5.
43. Anderson HR, Gupta R, Strachan DP, Limb ES. 50 years of asthma: UK trends from 1955 to 2004. *Thorax*. 2007;62:85-90.
44. Singleton RJ, Holman RC, Cobb N et al. Asthma hospitalizations among American Indian and Alaska Native people and for the general US population. *Chest*. 2006;130(5):1554-62.
45. Gupta R, Anderson HR, Strachan DP, et al. International trends in admissions and drug sales for asthma. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(2):138-45.

46. Sears MR. Epidemiology of asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(4):662-8.
47. Wilson DH, Tucker G, Frith P, et al. Trends in hospital admissions and mortality from asthma and chronic obstructive pulmonary disease in Australia, 1993-2003. *Med J Aust.* 2007;186(8):408-11.
48. Morrison DS, McLoone P. Changing patterns of hospital admission for asthma, 1981-97. *Thorax.* 2001;56(9):687-90.
49. Salamzadeh J, Wong IC, Hosker HS, Chrystyn H. A Cox regression analysis of covariates for asthma hospital readmissions. *J Asthma.* 2003 Sep;40(6):645-52.
50. Emerman CL, Cydulka RK, Crain EF, et al. Prospective multicenter study of relapse after treatment for acute asthma among children presenting to the emergency department. *J Pediatr* 2001;138:318-324.
51. Etzel RA. How environmental exposures influence the development and exacerbation of asthma. *Pediatrics* 2003;112:233-239.
52. Schatz M, Rachelefsky G, Krishnan JA. Follow-up after acute asthma episodes: what improves future outcomes?. *Proc Am Thorac Soc.* 2009 Aug 1;6(4):386-93.
53. Miller MK, Lee JH, Blanc PD, et al. TENOR risk score predicts healthcare in adults with severe or difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J.* 2006 Dec;28(6):1145-55.
54. Johnston NW, Sears MR. Asthma exacerbations . 1: epidemiology. *Thorax.* 2006 Aug;61(8):722-8.

55. McCarren M, McDermott MF, Zalenski RJ et al. Prediction of relapse within eight weeks after an acute asthma exacerbation in adults. *J Clin Epidemiol* 1998;51:107-118.
56. Crane J, Pearce N, Burgess C, et al. Markers of risk of asthma death or readmission in the 12 months following a hospital admission for asthma. *Int J Epidemiol* 1992;21:737-744.
57. Nowak RM, Pensler MI, Sarkar DD, et al. Comparison of peak expiratory flow and FEV1 admission criteria for acute bronchial asthma. *Ann Emerg Med* 1982;11:64-69.
58. Chapman KR, Verbeek PR, White JG, Rebuck AS. Effect of a short course of prednisone in the prevention of early relapse after the emergency room treatment of acute asthma. *N Engl J Med* 1991;324:788-794.
59. Rose CC, Murphy JG, Schwartz JS. Performance of an index predicting the response of patients with acute bronchial asthma to intensive emergency department treatment. *N Engl J Med* 1984;310:573-577.
60. Klaustermeyer WB, Kurohara M, Guerra GA. Predictive value of monitoring expiratory peak flow rates in hospitalized adult asthma patients. *Annals of Allergy* 1990;64:281-284.
61. Emerman CL, Cydulka RK. Behavioral and environmental factors associated with acute exacerbation of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:239-242.
62. Boudreaux ED, Emond SD, Clark S, Camargo CA Jr. Acute asthma among adults presenting to the emergency department: the role of race/ethnicity and socioeconomic status. *Chest*. 2003 Sep;124(3):803-12.

63. Schatz M, Cook EF, Joshua A, Petitti D. Risk factors for asthma hospitalizations in a managed care organization: development of a clinical prediction rule. *Am J Manag Care*. 2003 Aug;9(8):538-47.
64. Chen Y, Stewart P, Dales R, et al. Ecological measures of socioeconomic status and hospital readmissions for asthma among Canadian adults. *Respir Med*. 2004;98(5):446-53.
65. Dhuper S, Maggiore D, Chung V, Shim C. Profile of near-fatal asthma in an inner-city hospital. *Chest*. 2003;124(5):1880-4.
66. Emerman CL, Woodruff PG, Cydulka RK, et al. Prospective multicenter study of relapse following treatment for acute asthma among adults presenting to the emergency department. MARC investigators. Multicenter Asthma Research Collaboration. *Chest*. 1999;115(4):919-27.
67. Kolbe J, Fergusson W, Vamos M, Garrett J. Case-control study of severe life threatening asthma (SLTA) in adults: psychological factors. *Thorax*. 2002 Apr;57(4):317-22.
68. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Nannini LJ. Fatal or near-fatal asthma: clinical entity or incorrect management?. *Arch Bronconeumol*. 2004 Jan;40(1):24-33.
69. Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, et al. Risk factors for near-fatal asthma. A case-control study in hospitalized patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Jun;157(6 Pt 1):1804-9.
70. Mitchell EA, Bland JM, Thompson JM. Risk factors for readmission to hospital for asthma in childhood. *Thorax* 1994;49:33-36.
71. Friedmann PD, Karrison JL, Hayley DC, Mulliken R, Walter J, Chin MH. Early revisit, hospitalization, or death among older persons discharged from the ED. *Am J Emerg Med*. 2001;19:125-129.



72. Kaptein AA. Psychological correlates of length of hospitalization and rehospitalization in patients with acute severe asthma. *Soc Sci Med* 1982;16:725-729.
73. Emerman CL, Cydulka RK. Factors associated with relapse after emergency department treatment for acute asthma. *Ann Emerg Med* 1995; 26:6-11.
74. Koga T, Oshita Y, Kamimura T, et al. Characterisation of patients with frequent exacerbation of asthma. *Respir Med.* 2006 Feb;100(2):273-8.
75. Miller MK, Lee JH, Miller DP, et al. Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations. *Respir Med.* 2007 Mar;101(3):481-9.
76. Chipps BE, Zeiger RS, Dorenbaum A, et al. Assessment of asthma control and asthma exacerbations in the epidemiology and natural history of asthma: outcomes and treatment regimens (TENOR) observational cohort. *Curr Respir Care Rep.* 2012 Dec;1(4):259-269.
77. Osman LM, Calder C, Godden DJ, et al. A randomised trial of self-management planning for adult patients admitted to hospital with acute asthma. *Thorax.* 2002;57(10):869-74.
78. Macarthur C, Calpin C, Parkin PC, Feldman W. Factors associated with pediatric asthma readmissions. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:992-993.
79. Sin DD, Man SF. Low-dose inhaled corticosteroid therapy and risk of emergency department visits for asthma. *Arch Intern Med.* 2002 Jul 22;162(14):1591-5.
80. Suissa S, Ernst P, Kezouh A. Regular use of inhaled corticosteroids and the long term prevention of hospitalisation for asthma. *Thorax.* 2002 Oct;57(10):880-4.

81. Newman KB, Milne S, Hamilton C, Hall K. A comparison of albuterol administered by metered-dose inhaler and spacer with albuterol by nebulizer in adults presenting to an urban emergency department with acute asthma. *Chest*. 2002;121(4):1036-41.
82. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, et al. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000195.
83. Coyle YM, Aragaki CC, Hynan LS, et al. Effectiveness of Acute Asthma Care Among Inner-city Adults. *Arch Int Med* 2003;163:1591-1596.
84. Fitzgerald M. . Acute Asthma. *BMJ* 2001;323:841-845.
85. Baptist AP, Warrier I, Arora R et al. Hospitalized patients with asthma who leave against medical advice: characteristics, reasons, and outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(4):924-9.
86. Ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AA, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J*. 2005 Nov;26(5):812-8.
87. Bucknall CE, Robertson C, Moran F, Stevenson RD. Differences in hospital asthma management. *Lancet* 1998;1:748-750.
88. Zeiger RS, Heller S, Mellon MH, et al. Facilitated referral to asthma specialist reduces relapses in asthma emergency room visits. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:1160-1168;;;
89. Sin DD, Bell NR, Svenson LW, Man SF. The impact of follow-up physician visits on emergency readmissions for patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Am J Med* 2002;112:120-125.

90. Adams RJ, Smith BJ, Ruffin RE. Factors associated with hospital admissions and repeat emergency department visits for adults with asthma. *Thorax* 2000;55:566-573.
91. Bartra J, Sastre J, del Cuvillo A, et al. From pollinosis to digestive allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19 Suppl 1:3-10.
92. Hippocrates. *Aphorisms III* 400;19:22.
93. Chen CH, Xirasagar S, Lin HC. Seasonality in adult asthma admissions, air pollutant levels, and climate: a population-based study. *J Asthma.* 2006 May;43(4):287-92.
94. Jónasson G, Lødrup Carlsen KC, Leegaard J, et al. Trends in hospital admissions for childhood asthma in Oslo, Norway, 1980-95. *Allergy.* 2000 Mar;55(3):232-9., *allergy* 2000:232.
95. Gergen PJ, Mitchell H, Lynn H. Understanding the seasonal pattern of childhood asthma: results from the National Cooperative Inner-City Asthma Study (NCICAS). *J Pediatr.* 2002 Nov;141(5):631-6.
96. Blaisdell CJ, Weiss SR, Kimes DS, et al. Using seasonal variations in asthma hospitalizations in children to predict hospitalization frequency. *J Asthma.* 2002 Oct;39(7):567-75.
97. Grech V, Balzan M, Ascjak RP, Buhagiar A. Seasonal variations in hospital admissions for asthma in Malta. *J Asthma.* 2002 May;39(3):263-8., *j asthma* 2002:263.
98. Kimbell-Dunn M, Pearce N, Beasley R. Seasonal variation in asthma hospitalizations and death rates in New Zealand. *Respirology.* 2000 Sep;5(3):241-6.

99. Von Mutius E. Gene-environment interactions in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:3–11.
100. Zhang G, Khoo SK, Laatikainen T et al. Opposite gene by environment interactions in Karelia for CD14 and CC16 single nucleotide polymorphisms and allergy. *Allergy.* 2009;64:1333–1341.
101. Wang HY, Wong GW, Chen YZ, et al. Prevalence of asthma among Chinese adolescents living in Canada and in China. *CMAJ* 2008;179:1133-42.
102. D'Amato G, Liccardi G, D'Amato M, Cazzola M. Outdoor air pollution, climatic changes and allergic bronchial asthma. *Eur Respir J.* 2002 Sep;20(3):763-76.
103. Blackley CH. *Experimental Researches on the Causes and Nature of Catarrhus Aestivus.* London: Balliere. 1873.
104. Johnson P, Marsh DG. 'Isoallergens' from rye grass pollen. *Nature.* 1965 May 29;206(987):935-7.
105. Nieves A, Magnan A, Boniface S et al. Phenotypes of asthma revisited upon the presence of atopy. *Respir Med.* 2005 Mar;99(3):347-54.
106. Zhong W, Levin L, Reponen T et al. Analysis of short-term influences of ambient aeroallergens on pediatric asthma hospital visits. *Sci Total Environ.* 2006 Nov 1;370(2-3):330-6.
107. Burney P, Malmberg E, Chinn S, et al. The distribution of total and specific serum IgE in the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol.* 1997 Mar;99(3):314-22.

108. Navarro A. Rinitis. En: SEAIC & Schering-Plough editores. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005. Madrid: Luzán 5, S.A. Ediciones; 2006.p. 107-131.
109. Cabanas Rodriguez ER, Gonzalez Barcala FJ, Cabanas Rodriguez P, et al. Predictors of the persistence of childhood asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008 Mar-Apr;36(2):66-71.
110. Corsico R, Cinti B, Feliziani V, et al. Prevalence of sensitization to *Alternaria* in allergic patients in Italy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998 Jan;80(1):71-6.
111. Subiza J, Feo Brito F, et al. Pólenes alérgicos y polinosis en 12 ciudades españolas. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1998;13:45-58
112. Bircher AJ, Van Melle G, Haller E, et al. IgE to food allergens are highly prevalent in patients allergic to pollens, with and without symptoms of food allergy. *Clin Exp Allergy*. 1994 Apr;24(4):367-74.
113. Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, et al. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005 Nov;16(7):567-73.
114. Ghunaim N, Grönlund H, Kronqvist M et al. Antibody profiles and self-reported symptoms to pollen-related food allergens in grass pollen-allergic patients from northern Europe. *Allergy*. 2005 Feb;60(2):185-91.
115. Osterballe M, Mortz CG, Hansen TK, et al. The prevalence of food hypersensitivity in young adults. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009 Nov;20(7):686-92
116. Wilson AF, Novey HS, Berke RA et al. Deposition of inhaled pollen and pollen extract in human airways. *N Engl J Med*. 1973 May 17;288(20):1056-8.

117. Hoehne JH, Reed CE. Where is the allergic reaction in ragweed asthma? *J Allergy Clin Immunol.* 1971 Jul;48(1):36-9
118. Taylor PE, Flagan RC, et al. Release of allergens as respirable aerosols: A link between grass pollen and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:51-6.
119. D'Amato G, Liccardi G, et al. Thunderstorm-asthma and pollen allergy. *Allergy.* 2007;62:11-6.
120. D'Amato G, De Palma R, Verga A, et al. Antigenic activity of nonpollen parts (leaves and stems) of allergenic plants (*Parietaria judaica* and *Dactylis glomerata*). *Ann Allergy.* 1991 Oct;67(4):421-4.
121. Vinckier S, Smets E. The potential role of orbicules as a vector of allergens. *Allergy.* 2001 Dec;56(12):1129-36.
122. Fernandez-Caldas E, Bandele EO, Dunnette SL et al. Rye grass cross-reacting allergens in leaves from seven different grass species. *Grana* 1992; 31: 157-159.
123. Feo Brito F, Mur Gimeno P, Carnés J et al. Grass pollen, aeroallergens, and clinical symptoms in Ciudad Real, Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20(4):295-302.
124. Weber RW. Cross-reactivity of pollen allergens: impact on allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007 Sep;99(3):203-11
125. Cárdbaba B, Llanes E, Chacártegui M, et al. Modulation of allergic response by gene-environment interaction: olive pollen allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007;17 Suppl 1:31-5.
126. Lierl MB and Hornung RW. Relationship of outdoor air quality to pediatric asthma exacerbations. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90:28-33.

127. Buchdahl R, Parker A, et al. Association between air pollution and acute childhood wheezy episodes: prospective observational study. *BMJ*. 1996;312:661-5.
128. Galan I, Tobias A, et al. Short-term effects of air pollution on daily asthma emergency room admissions. *Eur Respir J*. 2003;22:802-8.
129. Beggs PJ. Adaptation to impacts of climate change on aeroallergens and allergic respiratory diseases. *Int J Environ Res Public Health*. 2010 Aug;7(8):3006-21
130. Platts-Mills TA, Woodfolk JA. Allergens and their role in the allergic immune response. *Immunol Rev*. 2011 Jul;242(1):51-68.
131. Geller-Bernstein C, Lahoz C, Cárdbaba B, et al. Is it 'bad hygiene' to inhale pollen in early life?. *Allergy*. 2002;57 Suppl 71:37-40.
132. Kihlström A, Lilja G, Pershagen G, et al. Exposure to birch pollen in infancy and development of atopic disease in childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Jul;110(1):78-84.
133. Kihlström A, Lilja G, Pershagen G et al. Exposure to high doses of birch pollen during pregnancy, and risk of sensitization and atopic disease in the child. *Allergy*. 2003 Sep;58(9):871-7.
134. Kihlström A, Lilja G, Pershagen G, et al. Maternal pollen allergy may be more important than birch pollen exposure during pregnancy for atopic airway disease in the child. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004 Dec;15(6):497-505.
135. Tobías A, Galán I, Banegas JR. Non-linear short-term effects of airborne pollen levels with allergenic capacity on asthma emergency room admissions in Madrid, Spain. *Clin Exp Allergy*. 2004 Jun;34(6):871-8.

136. Dales RE, Cakmak S, Judek S, et al. Influence of outdoor aeroallergens on hospitalization for asthma in Canada. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Feb;113(2):303-6.
137. Hanigan IC, Johnston FH. Respiratory hospital admissions were associated with ambient airborne pollen in Darwin, Australia, 2004-2005. *Clin Exp Allergy.* 2007 Oct;37(10):1556-65
138. Cakmak S, Dales RE, Judek S, Coates F. Does socio-demographic status influence the effect of pollens and molds on hospitalization for asthma? Results from a time-series study in 10 Canadian cities. *Ann Epidemiol.* 2005 Mar;15(3):214-8.
139. Garty BZ, Kosman E, Ganor E et al. Emergency room visits of asthmatic children, relation to air pollution, weather, and airborne allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998 Dec;81(6):563-70.
140. Lewis SA, Corden JM, Forster GE, Newlands M. Combined effects of aerobiological pollutants, chemical pollutants and meteorological conditions on asthma admissions and A & E attendances in Derbyshire UK, 1993-96. *Clin Exp Allergy.* 2000 Dec;30(12):1724-32.
141. Marks GB, Bush RK. It's blowing in the wind: new insights into thunderstorm-related asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Sep;120(3):530-2
142. Wijesinghe M, Weatherall M, Perrin K et al. International trends in asthma mortality rates in the 5- to 34-year age group: a call for closer surveillance. *Chest.* 2009 Apr;135(4):1045-9.
143. Speizer FE, Doll R, Heaf P. Observations on recent increase in mortality from asthma. *Br Med J.* 1968 Feb 10;1(5588):335-9.



144. Jackson RY, Beaglehole R, Rea HH, Sutherland DC. Mortality from asthma: a new epidemic in New Zealand. *Br Med J.* 1982;285:771-774
145. Sly RM. Continuing decreases in asthma mortality in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;92:313-8.
146. Chatkin G, Chatkin JM, Fritscher CC, et al. Asthma mortality in southern Brazil: is there a changing trend?. *J Asthma.* 2007 Mar;44(2):133-6.
147. Bartolomei-Díaz JA, Amill-Rosario A, Claudio L, Hernández W. Asthma mortality in Puerto Rico: 1980-2007. *J Asthma.* 2011 Mar;48(2):202-9
148. Lane WG, Newman D, Edwards M, Blaisdell C. Disparities in the circumstances of asthma deaths in Maryland. *J Asthma.* 2006 Dec;43(10):777-82.
149. Neffen H, Baena-Cagnani C, Passalacqua G et al. Asthma mortality, inhaled steroids, and changing asthma therapy in Argentina (1990-1999). *Respir Med.* 2006;100:1431-5;;;
150. Chatenoud L, Malvezzi M, Pitrelli A et al. Asthma mortality and long-acting beta2-agonists in five major European countries, 1994-2004. *J Asthma.* 2009;46:546-51.
151. Getahun D, Demissie K, Rhoads GG. Recent trends in asthma hospitalization and mortality in the United States. *J Asthma.* 2005;42:373-8.
152. Gupta RS, Carrión-Carire V, Weiss KB. The widening black/white gap in asthma hospitalizations and mortality. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:351-8.
153. Burr ML, Davies BH, Hoare A et al. A confidential inquiry into asthma deaths in Wales. *Thorax.* 1999 Nov;54(11):985-9.

154. Lim DL, Ma S, Wang XS et al. Trends in sales of inhaled corticosteroids and asthma outcomes in Singapore. *Thorax*. 2006 Apr;61(4):362-3.
155. Suissa S, Ernst P. Use of anti-inflammatory therapy and asthma mortality in Japan. *Eur Respir J*. 2003 Jan;21(1):101-4.
156. Malmström K, Kaila M, Kajosaari M, et al. Fatal asthma in Finnish children and adolescents 1976-1998: validity of death certificates and a clinical description. *Pediatr Pulmonol*. 2007 Mar;42(3):210-5.
157. Hannaway PJ. Demographic characteristics of patients experiencing near-fatal and fatal asthma: results of a regional survey of 400 asthma specialists. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000 Jun;84(6):587-93.
158. Jørgensen IM, Jensen VB, Bülow S et al. Asthma mortality in the Danish child population: risk factors and causes of asthma death. *Pediatr Pulmonol*. 2003 Aug;36(2):142-7.
159. Todd J, Armon C, Griggs A, et al. Increased rates of morbidity, mortality, and charges for hospitalized children with public or no health insurance as compared with children with private insurance in Colorado and the United States. *Pediatrics*. 2006 Aug;118(2):577-85.
160. Harrison B, Stephenson P, Mohan G et al. An ongoing Confidential Enquiry into asthma deaths in the Eastern Region of the UK, 2001-2003. *Prim Care Respir J*. 2005 Dec;14(6):303-13.
161. Pendergraft TB, Stanford RH, Beasley R et al. Rates and characteristics of intensive care unit admissions and intubations among asthma-related hospitalizations. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004 Jul;93(1):29-35.
162. Panizza JA, James AL, Ryan G, et al. Mortality and airflow obstruction in asthma: a 17-year follow-up study. *Intern Med J*. 2006 Dec;36(12):773-80.

163. Stow PJ, Pilcher D, Wilson J et al. Improved outcomes from acute severe asthma in Australian intensive care units (1996-2003). *Thorax*. 2007 Oct;62(10):842-7.
164. McWhinney IR. Primary Care: core values in changing world. *BMJ* 1998;316:1807-9.
165. [www.ine.es](http://www.ine.es)
166. Pascal L, Fuhrman C, Durif L, Nicolau J, Charpin D, Dujols P, Delmas MC. Trends in hospital admissions for asthma in France, 1998-2002. *Rev Mal Respir* 2007;24:581-590.
167. González Barcala FJ, de la Fuente-Cid R, Alvarez-Gil R, Tafalla M, Nuevo J, Caamaño-Isorna F. Factors associated with asthma control in primary care patients: the CHAS study. *Arch Bronconeumol* 2010;46:358-363.
168. Rowe BH, Chahal AM, Spooner CH, Blitz S, Senthilselvan A, Wilson D, Holroyd BR, Bullard M. Increasing the use of anti-inflammatory agents for acute asthma in the emergency department: experience with an asthma care map. *Can Respir J* 2008;15:20-26.
169. Watson L, Turk F, James P, Holgate ST. Factors associated with mortality after an asthma admission: a national United Kingdom database analysis. *Respir Med* 2007;101:1659-1664.
170. Sykes A, Johnston SL. Etiology of asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:685-688.
171. Banerji A, Clark S, Afilalo M, Blanda MP, Cydulka RK, Camargo CA Jr. Prospective multicenter study of acute asthma in younger versus older adults presenting to the emergency department. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:48-55.

172. Chen Y, Stewart P, Johansen H, McRae L, Taylor G. Sex difference in hospitalization due to asthma in relation to age. *J Clin Epidemiol* 2003;56:180-187.
173. Butland BK, Strachan DP, Rudnicka AR. C-reactive protein, obesity, atopy and asthma symptoms in middle-aged adults. *Eur Respir J* 2008;32:77-84.
174. Sunyer J, Antó JM, Kogevinas M, Barceló MA, Soriano JB, Tobías A, Muniozgueren N, Martínez-Moratalla J, Payo F, Maldonado JA. Risk factors for asthma in young adults. Spanish Group of the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1997;10:2490-2494.
175. Schatz M, Clark S, Camargo CA Jr. Sex differences in the presentation and course of asthma hospitalizations. *Chest* 2006;129:50-55.
176. Mendonça EM, Algranti E, de Freitas JB, Rosa EA, dos Santos Freire JA, de Paula Santos Ud U, Pinto J, Bussacos MA. Occupational asthma in the city of São Paulo, 1995-2000, with special reference to gender analysis. *Am J Ind Med* 2003;43:611-617.
177. Dimich-Ward H, Camp PG, Kennedy SM. Gender differences in respiratory symptoms-does occupation matter? *Environ Res* 2006;101:175-183.
178. Baibergenova A, Thabane L, Akhtar-Danesh N, Levine M, Gafni A, Leeb K. Sex differences in hospital admissions from emergency departments in asthmatic adults: a populationbased study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:666- 672.
179. Skobeloff EM, Spivey WH, St Clair SS, Schoffstall JM. The influence of age and sex on asthma admissions. *JAMA* 1992;268:3437-3440.
180. Thomas SD, Whitman S. Asthma hospitalizations and mortality in Chicago: an epidemiologic overview. *Chest* 1999;116(4 Suppl 1):135S-141S.

181. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Saeian K. Outcomes of weekend admissions for upper gastrointestinal hemorrhage: a nationwide analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:296-302e1.
182. Chow KM, Szeto CC. Impact of enforcing the Labour Ordinance, with 1-in-7-day off for hospital doctors, on weekend hospital discharge rate. *J Public Health (Oxf)* 2005;27:189-191.
183. Saposnik G, Baibergenova A, Bayer N, Hachinski V. Weekends: a dangerous time for having a stroke? *Stroke* 2007;38:1211-1215.
184. Bell CM, Redelmeier DA. Mortality among patients admitted to hospitals on weekends as compared with weekdays. *N Engl J Med* 2001;345:663-668.
185. Säynäjäkangas O, Valmari P, Tuuponen T, Keistinen T. Trends in hospitalization for childhood asthma in Finland in 1996–2004. *Acta Paediatr.* 2007;96:919–23.
186. Urquhart DS, Anderson AK, McKenzie SA. Fewer colds, less asthma? A hypothesis to explain the fall in childhood asthma in the UK. *J Epidemiol Community Health.* 2008;62:921–5.
187. Jimenez Garcia R, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, López de Andrés A, Pérez N. de Miguel AG. Influenza vaccination coverages among children, adults, health care workers and immigrants in Spain: related factors and trends, 2003–2006. *J Infect.* 2008;57:472–80
188. Burr ML, Wat D, Evans C, Dunstan FD, Doull IJ. British Thoracic Society Research Committee. Asthma prevalence in 1973, 1988 and 2003. *Thorax.* 2006;61:296–9.

189. Butland BK, Strachan DP, Crawley-Boevey EE, Anderson HR. Childhood asthma in South London: trends in prevalence and use of medical services 1991–2002. *Thorax*. 2006;61:383–7.
190. Héguy L, Garneau M, Goldberg MS, Raphoz M, Guay F, Valois MF. Associations between grass and weed pollen and emergency department visits for asthma among children in Montreal. *Environ Res*. 2008;106:203–11.
191. <http://www.siam-cma.org/aerobiologia/niveis.htm>.
192. Crighton EJ, Mamdani MM, Upshur RE. A population based time series analysis of asthma hospitalisations in Ontario, Canada: 1988 to 2000. *BMC Health Serv Res*. 2001;1:7.
193. Harju T, Keistinen T, Tuuponen T, Kivelä SL. Seasonal variation in childhood asthma hospitalisations in Finland, 1972–1992. *Eur J Pediatr*. 1997;156:436–9.
194. Priftis KN, Paliatsos AG, Panagiotopoulou-Gartagani P, Tapratzi-Potamianou P, Zachariadi-Xypolita A, Nicolaidou P, et al. Association of weather conditions with childhood admissions for wheezy bronchitis or asthma in Athens. *Respiration*. 2006;73:783–90.
195. Khot A, Burn R, Evans N, Lenney C, Lenney W. Seasonal variation and time trends in childhood asthma in England and Wales 1975–81. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;289:235–7.
196. D'Souza RM, Bambrick HJ, Kjellstrom TE, Kelsall LM, Guest CS, Hanigan I. Seasonal variation in acute hospital admissions and emergency room presentations among children in the Australian Capital Territory. *J Paediatr Child Health*. 2007;43: 359–65.

197. Sears MR, Johnston NW. Understanding the September asthma epidemic. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:526–9. 25.
198. Cilla G, Oñate E, Perez-Yarza EG, Montes M, Vicente D, Perez-Trallero E. Viruses in community-acquired pneumonia in children aged less than 3 years old: High rate of viral coinfection. *J Med Virol*. 2008;80:1843–9.
199. González Barcala FJ, Takkouche B, Valdés L, Temes E, Leis R, Cabanas R, et al. Parental smoking and lung function in healthy children and adolescents. *Arch Bronconeumol*. 2007;43: 81–5.
200. Davies G, Paton JY, Beaton SJ, Young D, Lenney W. Children admitted with acute wheeze/asthma during November 1998–2005: a national UK audit. *Arch Dis Child*. 2008;93:952–8.
201. Engelsvold DH, Oymar K. Hospital admissions for childhood asthma in Rogaland, Norway, from 1984 to 2000. *Acta Paediatr*. 2003;92:610–6.
202. Raimondi GA, Menga G, Botas C, Lawrinsky V. Decline of outpatient asthma management in Argentina. *Respirology*. 2008;13:134–7.
203. Henneberger PK, Olin AC, Andersson E, Hagberg S, Toren K. The incidence of respiratory symptoms and diseases among pulp mill workers with peak exposures to ozone and other irritant gases. *Chest*. 2005;128:3028–3037.
204. Erbas B, Chang JH, Dharmage S, et al. Do levels of airborne grass pollen influence asthma hospital admissions? *Clin Exp Allergy*. 2007;37:1641–1647.
205. Newson R, Strachan D, Archibald E, Emberlin J, Hardaker P, Collier C. Acute asthma epidemics, weather and pollen in England, 1987–1994. *Eur Respir J*. 1998;11:694–701.

206. Rosas I, McCartney HA, Payne RW, et al. Analysis of the relationships between environmental factors (aeroallergens, air pollution, and weather) and asthma emergency admissions to a hospital in Mexico City. *Allergy*. 1998;53:394–401.
207. Atkinson RW, Strachan DP, Anderson HR, Hajat S, Emberlin J. Temporal associations between daily counts of fungal spores and asthma exacerbations. *Occup Environ Med*. 2006;63:580–590.
208. Im W, Schneider D. Effect of weed pollen on children's hospital admissions for asthma during the fall season. *Arch Environ Occup Health*. 2005;60:257–265.
209. Prieto L, Uixera S, Gutiérrez V, Bruno L. Modifications of airway responsiveness to adenosine 5'-monophosphate and exhaled nitric oxide concentrations after the pollen season in subjects with pollen-induced rhinitis. *Chest*. 2002;122:940–947.
210. Kurt E, Bavbek S, Aksu O, Erekul S, Misirligil Z. The effect of natural pollen exposure on eosinophil apoptosis and its relationship to bronchial hyperresponsiveness in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95:72–78.
211. Seymour ML, Rak S, Aberg D, et al. Leukotriene and prostanoid pathway enzymes in bronchial biopsies of seasonal allergic asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:2051–2056.
212. Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol*. 1991;133:144–153.
213. Sears MR, Rea HH, de Boer G, Beaglehole R, Gillies AJ, Holst PE, OsDonnell TV, Rothwell RP. Accuracy of certification of deaths due to asthma. A National study. *Am J Epidemiol* 1986; 124:1004–1011.



214. Finkelstein MM, Chapman KR, McIvor RA, Sears MR. Mortality among subjects with chronic obstructive pulmonary disease or asthma at two respiratory disease clinics in Ontario. *Can Respir J* 2011; 18:327–332.
215. Krishnan V, Diette GB, Rand CS, Bilderback AL, Merriman B, Hansel NN, Krishnan JA. Mortality in patients hospitalized for asthma exacerbations in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:633–638.
216. Ng TP, Tan WC. Temporal trends and ethnic variations in asthma mortality in Singapore, 1976–1995. *Thorax* 1999; 54:990–994.
217. Rodrigo GJ, Plaza V, Forns SB, Tordera MP, Salas J. Factors associated with mortality in patients hospitalized in Spain and Latin America for acute severe asthma in 1994, 1999, and 2004. *J Bras Pneumol* 2008;34:546–551.
218. Almeida JP, Lwebuga-Mukasa JS. Geographic variations in asthma mortality in Erie and Niagara counties, western New York, 1991–1996. *Am J Public Health* 2001; 91:1394–1395.
219. Pesut DP, Bulajic MV, Nagomi-Obradovic LM, Grgurevic AD, Gledovic ZB, Ponomarev DR, Blanka AZ. Asthma mortality in Serbia: a 30-year analysis. *Respir Med* 2011; 105(Suppl 1):S50–3.
220. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Herbison GP, Silva PA, Poulton R. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med*. 2003; 349:1414–1422.
221. Jensen-Jarolim E, Untersmayr E. Gender–medicine aspects in allergology. *Allergy* 2008; 63:610–615.
222. Siroux V, Curt F, Oryszczyn MP, Maccario J, Kauffmann F. Role of gender and hormone-related events on IgE, atopy, and eosinophils in the Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma,

- bronchial hyperresponsiveness and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:491–498.
223. Almqvist C, Worm M, Leynaert B; working group of GA2LEN WP 2.5 Gender. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review. *Allergy* 2008; 63:47–57.
224. Camargo CA Jr, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2582–2588.
225. Sundberg R, Torén K, Franklin KA, Gislason T, Omenaas E, Svanes C, Janson C. Asthma in men and women: treatment adherence, anxiety, and quality of sleep. *Respir Med* 2010; 104:337–344.
226. Healy B. The Yentl syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325:274–276.
227. Johnston NW. The similarities and differences of epidemic cycles of chronic obstructive pulmonary disease and asthma exacerbations. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4:591–596.
228. Campbell SE, Campbell MK, Grimshaw JM, Walker AE. A systematic review of discharge coding accuracy. *J Public Health Med.* 2001;23:205–211.
229. Dixon J, Sanderson C, Elliott P, Walls P, Jones J, Petticrew M. Assessment of the reproducibility of clinical coding in routinely collected hospital activity data: a study in two hospitals. *J Public Health Med.* 1998;20:63–69.
230. Guite HF, Burney PG. Accuracy of recording of deaths from asthma in the UK: the false negative rate. *Thorax* 1996; 51:924–928.