

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA  
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS

TESIS DOCTORAL

Aerobiología del polen alergénico y polinosis en Santander.  
Relación de la agudización del asma bronquial con factores del  
ambiente exterior

AUTOR

Valentín de Benito Rica

Santander, 2003.

*Deseo expresar la debida gratitud por haber financiado esta investigación:*

- *A la Dirección General de Salud Pública y Consumo del Gobierno de Cantabria*
- *A la Fundación Pública “Marqués de Valdecilla”*

*También expreso mi agradecimiento por haber contribuido a que fueran posibles los trabajos realizados:*

- *A Fernando Rojo Roldán, médico del Servicio de Admisión del Hospital Universitario “Marqués de Valdecilla”*
- *Al Dr. Javier Subiza Garrido-Lestache, del laboratorio Inmunotek de Madrid*
- *A los médicos del Centro de Salud de Cazoña, en Santander*
- *Al Centro Meteorológico para Asturias y Cantabria*
- *A la Oficina de Estadística del Ayuntamiento de Santander*

*Y quiero mostrar con afecto mi reconocimiento por la labor de supervisión realizada por mis directores de tesis, los doctores Jesús Soto Torres e Ignacio Antépara Ercoreca*



## **Introducción y objetivos**

En este breve prefacio se presenta una visión general de la investigación realizada. Los tres aspectos que se tratan como introducción a la memoria son: exposición de los motivos que justifican haber llevado a cabo este trabajo, enumeración de los objetivos que se pretenden, y presentación de la estructura por capítulos de la memoria.

## **MOTIVOS PARA ESTA INVESTIGACIÓN**

La presencia de los factores ambientales del exterior es variable, tanto en el espacio como en el tiempo. Así, cada región o núcleo urbano presenta una característica incidencia de estos factores que, además, varía a lo largo del año. Esta variabilidad se hace evidente al estudiar la incidencia de polen atmosférico, factor que debe ser estudiado regionalmente (hay gran variación regional de especies y de incidencia atmosférica) y cuya evolución ha de vigilarse diariamente. Conocer la variable presencia de polen atmosférico resulta fundamental en alergología.

El objetivo genérico de la presente investigación es describir factores ambientales de exterior y estudiar su posible repercusión en las enfermedades por alergia respiratoria; se dedica una atención especial al polen atmosférico y a la polinosis. Por ser el objeto de estudio un área urbana limitada, es posible investigar el efecto de los factores ambientales del exterior en las enfermedades por alergia respiratoria mediante métodos epidemiológicos. La medida de estos factores en un punto de la zona estudiada se puede considerar representativa de la exposición general a que está sometida la población de dicha zona. Esta misma metodología no podría aplicarse a la investigación sobre factores de interiores, pues con éstos no existe una medida común a toda la población, y se debería medir cada exposición individual.

En los últimos años se ha puesto claramente de manifiesto un incremento global de las enfermedades alérgicas, aunque existen grandes diferencias regionales que llegan a observarse incluso entre ciudades muy próximas. La prevalencia de estas enfermedades ha de ser estudiada de forma local, como también debe serlo la muy distinta influencia en cada ciudad de los factores ambientales. Las diferencias en los resultados de estos estudios locales son la base para encontrar factores de riesgo y determinantes de las enfermedades alérgicas. Por esta causa, una parte de la investigación fue realizar un estudio aproximativo a la prevalencia del asma en Santander, pues no se disponía de ningún dato para esta población. Puede decirse que los motivos para un estudio sobre los factores del particular ambiente de Santander son tanto el considerar de interés local conocer qué factores inciden en esta ciudad, como razones de índole general, pues estos estudios epidemiológicos realizados en diferentes países permiten avanzar en el conocimiento de la influencia de los factores ambientales en las enfermedades alérgicas.

## **OBJETIVOS**

Los objetivos a los que se dirige la presente investigación son:

- Describir la incidencia de distintos taxa de polen en la atmósfera de Santander.
- Caracterizar la influencia de la meteorología sobre la presencia del polen atmosférico en Santander.
- Determinar cuales son los taxa de polen alergénico en Santander y demostrar su repercusión en la población.
- Estudiar la prevalencia de asma bronquial en Santander y la posible relación de la agudización del asma bronquial con el polen y otros factores del ambiente exterior de la ciudad.

## **ESTRUCTURA**

La exposición de la tesis sigue una estructura en la que cada uno de los anteriores objetivos es tratado en un capítulo independiente; las conclusiones a que se llegó después de las investigaciones realizadas se enumeran en conjunto, al final de la memoria. El Capítulo 1 está dedicado a una introducción histórica general y a repasar de forma breve los conceptos fundamentales que ponen en perspectiva esta investigación. Los siguientes capítulos desarrollan individualmente los trabajos de investigación que se realizaron, después de una revisión de los conocimientos actuales sobre el tema que trata cada uno. Así, el Capítulo 2 describe la incidencia de polen atmosférico en Santander y establece el calendario polínico de los principales tipos de polen. El Capítulo 3 trata de la influencia de la particular meteorología de Santander en la incidencia de polen atmosférico. El Capítulo 4 entra a valorar la repercusión del polen en la población de Santander; se determina aquí qué tipos de polen son alergénicos en esta población y se relaciona a la rinoconjuntivitis alérgica con el polen mediante indicadores de salud. El Capítulo 5 desarrolla la relevancia del asma bronquial en Santander mediante un estudio de prevalencia de síntomas de la enfermedad en los adultos, y estudia la relación del polen y de varios otros factores ambientales de exterior con indicadores de agudización del asma, tanto en adultos como en niños. También aquí se expone un estudio sobre la posible influencia de algunos factores ambientales de interior en el asma.

## **Capítulo 1:**

**Enfermedades alérgicas respiratorias por el polen y aerobiología del mismo**

## **1.1.- HISTORIA DE LA ALERGIA POR EL POLEN:**

### **1.1.1.- La incorporación de las enfermedades por alergia respiratoria en la nosología**

La presencia del ser humano en un entorno en el que siempre existe algún tipo de vegetación hace habitual su contacto con el polen. Se verifica la antigüedad de esta interacción al haberse aislado polen con una antigüedad de 50.000 años en algunas excavaciones del hombre de Neandertal.

La historia del conocimiento clínico de la alergia por el polen comienza con la descripción más temprana de un padecimiento con semejanzas con la fiebre del heno, que fue redactada en Persia en torno al 865 D.C por Mohammed Al Razi<sup>1</sup>. El primer occidental que describió los síntomas de la rinitis estacional fue el médico italiano Leonardus Botallus (1519-1587), que en su *Commentarioli Duo* denominó a este síndrome catarro de la rosa. El médico belga Jan Baptista Von Helmont (1577-1644) hizo la descripción de varios familiares que padecían “asma de verano” como respuesta bronquial a una sustancia en el aire.

### **1.1.2.- El descubrimiento de la etiología**

El microscopista inglés Nehemiah Grew (1641-1712) estudió y denominó los granos de polen, pero sin relacionarles con ninguna enfermedad. A finales del XVIII se comenzó a emplear el término “fiebre del heno”. Dos médicos ingleses que eran alérgicos al polen dejaron estudios sobre el tema. Uno fue John Bostock (1773-1846), que realizó una descripción clásica de los síntomas del “catarro de verano” como una rinoconjuntivitis que se padecía desde junio. El otro fue Charles Harrison Blackley (1820-1900), que en *Investigaciones Experimentales Sobre Las Causas y Naturaleza del Catarrus Aestivus* (1873) definió la acción del polen en la rinitis y asma bronquial, y sería el pionero en la práctica de pruebas cutáneas de diagnóstico con polen y en la recolección de polen atmosférico para valorar su repercusión clínica<sup>2</sup>.

### **1.1.3.- El descubrimiento de la patogenia**

La patogenia de las enfermedades por alergia fue descubierta sucesivamente a lo largo del siglo XX. Los estudios de Richet y Portier definieron la anafilaxia en 1902<sup>3</sup>. Poco después, en 1906, el término alergia (“reacción alterada”) fue acuñado por Von Pirquet, que la definió como una respuesta anormal del organismo frente a una sustancia (alergeno) para la que había existido exposición previa. También fue en 1906 que Wolf-Eisner clasificó a la polinosis dentro de las reacciones del tipo de la anafilaxia, con lo que se identificaba su mecanismo patogénico.

El fundamento humoral de la alergia se puso de manifiesto en 1921, cuando Prausnitz y Küstner descubrieron la “transferencia pasiva” de la reacción alérgica de un

alérgico a una persona sana a la que se inoculaba suero del primero. Este factor sérico de los alérgicos se denominaría reagina hasta 1967, año en que fue identificado y aislado en Estados Unidos por T. Ishizaka y K. Ishizaka (precisamente de un enfermo alérgico al polen) y en Suecia por Johansson y Bennich. Establecieron que se trataba de una inmunoglobulina de un nuevo tipo, a la que acordaron llamar IgE. Esta inmunoglobulina es la pieza clave, a nivel molecular, de las reacciones de hipersensibilidad de tipo I (clasificación de 1969 de Gell y Coombs), entre las que se encuentran las enfermedades por alergia al polen.

#### **1.1.4- Aerobiología y polen**

La aerobiología trata el origen, transporte, depósito e impacto de las partículas biológicas. En la historia del estudio aerobiológico fue Nehemiah Grew quien denominó como polen a los granos que participaban en la reproducción de las plantas (1682). Ya hemos señalado a Blackley como pionero en el estudio de la aerobiología del polen; junto con otros contemporáneos comenzó a emplear métodos gravimétricos para la recolección del polen atmosférico, metodología común hasta que desde mediados del siglo XX se generalizó el empleo de los métodos volumétricos. Se tratará en el Capítulo 2 sobre los diferentes métodos que emplea la aerobiología para el estudio de las esporas aéreas.

## **1.2- PATOGENIA DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS Y DEL ASMA BRONQUIAL**

### **1.2.1.- Hipersensibilidad inmediata o tipo I**

La alergia a una sustancia extraña, causada por un mecanismo inmunológico denominado hipersensibilidad tipo I (Gell y Coombs) o inmediata, es una enfermedad que está mediada por los mastocitos e incluye a las alergias respiratorias comunes (rinoconjuntivitis y asma bronquial alérgicos), las alimentarias y por picaduras de insectos y algunas reacciones por fármacos; no trataremos las reacciones de hipersensibilidad por los otros mecanismos inmunológicos pues, aunque son causa de enfermedades alérgicas, no están tan relacionados con las causadas por el polen.

Llamamos alergenos a los antígenos -en su mayoría proteínas de un tamaño o peso molecular medio- que producen la sensibilización (producción de IgE específica para ese alergeno). Posteriormente, con nuevas exposiciones, los alergenos producirán la activación de los mastocitos y basófilos al unirse a varias IgE específicas de la superficie de estas células; se desencadena entonces la cascada de mediadores de la inflamación (reacción alérgica) que produce los síntomas.

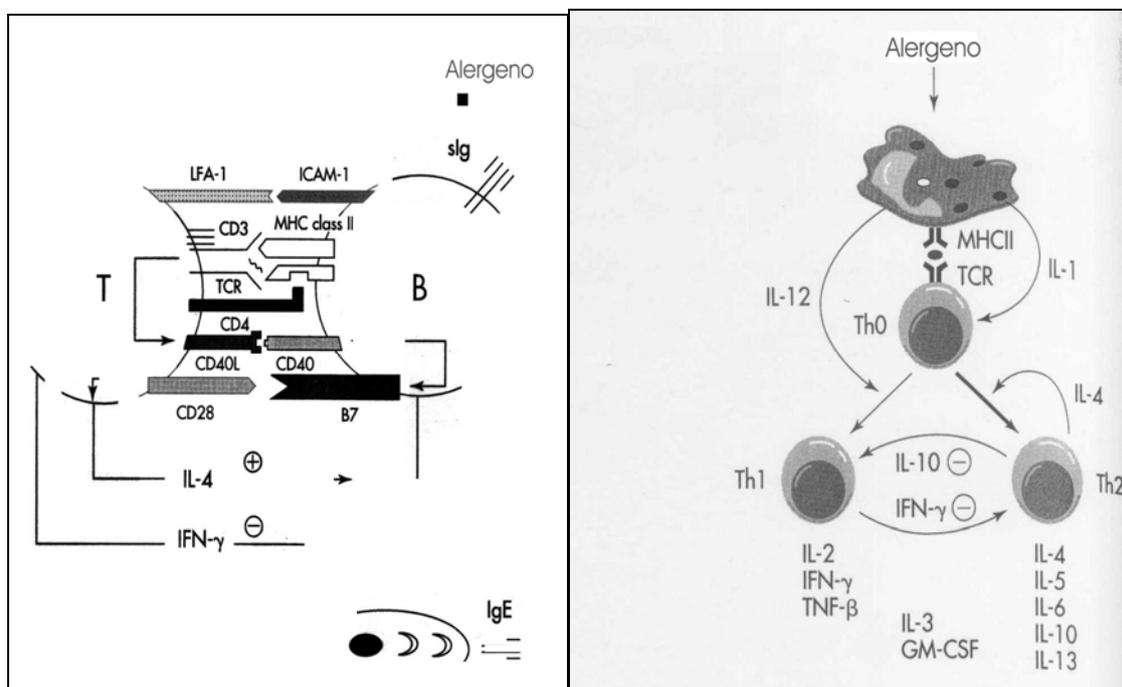
### **1.2.2.- Los alergenos**

Los alergenos tienen multitud de orígenes y el organismo puede estar expuesto a ellos por inhalación, ingestión, contacto cutáneo-mucoso o vía parenteral. Los alergenos inhalados (aeroalergenos) pueden ser divididos entre aquellos cuya exposición es perenne (proteínas de los ácaros del polvo, epitelios de animales, esporas de hongos) y aquellos que son estacionales: pólenes y algunas esporas de hongos. En las últimas dos décadas se han conseguido identificar las proteínas concretas (alergenos en sentido estricto) responsables de la reacción alérgica para muchos aeroalergenos, y en muchos casos se han clonado y secuenciado sus genes.

### **1.2.3.- La sensibilización**

El proceso de sensibilización al alergeno implica una acción en el sistema inmunológico que dé lugar a que produzca IgE específica para aquel. La regulación de la síntesis de IgE es un proceso crítico para que un organismo se convierta en alérgico<sup>4</sup>. La probabilidad de que se produzca IgE para un alergeno particular depende de factores genéticos del individuo y otros como la exposición repetida y la cantidad de alergeno. Para producirse IgE han de interactuar las células T CD4 con las células B. Antes de ello, las células T CD4 han de activarse mediante una doble interacción: por una parte, la del receptor de la célula T (TCR) con el antígeno y con la molécula adecuada del complejo mayor de histocompatibilidad en la célula presentadora de antígeno (APC), y, por otra parte, la de la molécula CD28 de las células T con la B7 en la APC (Figura 1,1).

Cada célula B posee inmunoglobulinas IgM o IgG en la superficie, que tienen una estructura en su porción variable con capacidad de unirse a un único antígeno. Antes de que una célula B se active y secrete la inmunoglobulina debe recibir por una parte la señal de haberse unido la inmunoglobulina de superficie al alérgeno y por otra la que proporcionarán las células T CD4, activadas por el proceso descrito anteriormente; las T CD4 liberan entonces citoquinas que ayudan a que la célula B se diferencie en célula plasmática secretora de inmunoglobulinas y que el isotipo de la inmunoglobulina cambie a IgG, IgA o IgE. En cuanto a esta señal de las células T, se definen dos tipos de respuesta: la llamada respuesta de tipo Th2 produce IL-4, IL-5, IL-10, que favorecerán la síntesis de IgE; y la de tipo Th1, que al producir IL-2 e IFN- $\gamma$  favorecerá la producción de IgG (Figura 1.1). La proporción de citoquinas que producen el cambio (*switching*) de isotipo a IgE, frente a las otras determina el nivel de síntesis de IgE. Además de esta señal dependiente de citoquinas que debe recibir la célula B, ésta precisa otra señal que es dependiente de CD40 para activar la maquinaria recombinante.



**FIGURA 1.1:** Inmunobiología de la respuesta alérgica.

A la izquierda, interacciones de la célula T con la B para la síntesis de IgE: la unión del complejo TCR-CD3 con el alérgeno presentado en la célula B da lugar a la expresión de CD40L. La unión de CD40 en la célula B da lugar a la formación de B7 y las interacciones B7-CD28

A la derecha, subclases de linfocitos. En la enfermedad alérgica las células Th son programadas para transformarse en células de tipo Th2, después de la presentación del antígeno<sup>5</sup>.

#### **1.2.4- La inflamación**

La investigación de la patogenia de las enfermedades por alergia respiratoria ha establecido en las últimas dos décadas que los síntomas están en relación directa con la inflamación crónica de la mucosa respiratoria, producida por los alergenos (en este caso los que transporta el polen). La inflamación mantenida de la mucosa de la nariz, la conjuntiva o las vías aéreas del pulmón es causa de una “hiperreactividad” a los alergenos –el alérgico al polen reacciona más a éste cuando sus mucosas ya han sufrido una inflamación alérgica previa: “efecto cebador”- y a otros agentes no específicos.

Como se expuso, el proceso inflamatorio comienza después de que los alergenos se unan a las IgE específicas que producen las células B del alérgico, y que están unidas a los mastocitos y basófilos. Se produce entonces la liberación por estas últimas células de mediadores y citoquinas, que dan lugar a la inflamación. El resultado es una vasodilatación local, atracción al área de la inflamación de otras células de la inflamación como los eosinófilos, basófilos y células T activadas, e incremento de la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio. Los mediadores de la inflamación son responsables del daño en el epitelio de la mucosa, la secreción de moco y el edema local. Estos procesos se manifiestan clínicamente en los síntomas nasojuntivales y respiratorios (obstrucción nasal y de las vías aéreas inferiores). La inflamación crónica en el alérgico puede producir lesión irreversible, como acontece en el asma bronquial al producirse fibrosis y “remodelado” de la vía aérea.

### **1.3.- EPIDEMIOLOGÍA. INCREMENTO DE LA PREVALENCIA DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS**

Existe evidencia sobre el aumento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas en las últimas décadas, incluyendo a las producidas por alergia al polen. Históricamente la descripción de Bostock de su propia enfermedad polínica (1819) es la primera claramente identificada como rinoconjuntivitis alérgica por polen. En su época aparece como una enfermedad inusual; este médico se dedicó intensamente a buscar enfermos con fiebre del heno entre los dispensarios de Londres y otros lugares, pero en 9 años solamente encontró 28 pacientes.

En la actualidad las enfermedades por alergia respiratoria -rinoconjuntivitis alérgica o fiebre del heno y asma bronquial- están entre las enfermedades más prevalentes (con mayor frecuencia de individuos afectados en un momento dado). Los datos de prevalencia que se conocen varían ampliamente según regiones: entre 5-25% para la rinoconjuntivitis alérgica y 2-15% para el asma bronquial. Está ahora confirmado que ha existido un incremento mundial en su prevalencia, particularmente en las sociedades industrializadas<sup>6</sup>. La frecuencia de estas enfermedades se ha multiplicado en pocas décadas: en Japón el diagnóstico de rinitis alérgica se triplicó entre 1980 y 1990<sup>7</sup>; en Reino Unido la prevalencia de asma en niños de Gales pasó de un 6% en 1973 a un 12% en 1988<sup>8</sup>; en Estados Unidos las asistencias de urgencias a niños con asma se duplicaron entre 1970 y 1980 (de 0,12% a 0,28%)<sup>9</sup>. Muchos otros estudios definen tendencias similares tanto para la rinitis alérgica<sup>10 11 12</sup>, como para la morbi-mortalidad del asma bronquial<sup>13 14 15 16</sup>

#### 1.4.- EL POLEN: FUNCIÓN NATURAL, AEROBIOLOGÍA Y ALERGENICIDAD

Los granos de polen se liberan de forma masiva como estrategia reproductiva de las denominadas plantas espermatofitas o de reproducción por semilla. Dichas plantas están entre las más difundidas de la naturaleza, aunque solamente un 10% de las especies vegetales emplean el transporte del polen por el aire (llamadas anemófilas o anemógamas). En el ciclo de la planta, el grano de polen desempeña la función de llevar un gameto haploide desde los sacos de las anteras, que están suspendidas en unos filamentos en la flor, hasta un estigma de otra flor. Esos sacos están cubiertos por un epitelio secretor de origen diploide, el *tapetum*, cuyo fluido recubre los granos de polen y origina la capa externa del polen (exina) y le dota de un conjunto de macromoléculas llamado *pollenkitt*; estas macromoléculas confieren gran resistencia al polen y también material alergénico. El polen maduro se libera en un proceso llamado *antesis*, favorecido fundamentalmente por la disminución de humedad relativa, y será transportado (*polinización*) por un vector (insectos) o por el viento a un estigma para realizar su función reproductiva. El polen anemófilo en su mayoría cae alrededor de los 100 m de su origen, pero en su misión de diseminar el material genético puede viajar kilómetros. Que un grano de polen llegue a un estigma ocurre al azar, pero existe una restricción de adhesión a éste que determina un reconocimiento específico para cada especie de polen, que interacciona solamente con un estigma de su especie. Esta interacción da lugar a la *germinación*, en la que un tubo del polen desciende por el estigma, se producen dos gametos por división nuclear y, al llegar al ovario, ocurre la *fertilización*,<sup>17</sup>.

Consideraremos a la aerobiología en el sentido limitado en que se emplea en alergología: la caracterización de los aerosoles de alérgenos (en este caso de exteriores), que son el polen y las esporas; también se denomina aeropalinología. La presencia y variación en el espacio y el tiempo del polen están condicionadas por los procesos aerobiológicos que afectan a cualquier componente biogénico en la atmósfera: producción, liberación, dispersión, transporte, deposición y resuspensión. Los factores meteorológicos influyen en estos procesos aerobiológicos, determinando la cantidad de polen y su comportamiento en la atmósfera. Además, la meteorología afecta a la fisiología vegetal en cuanto a producción y liberación del polen; la luz, la temperatura, el agua del suelo y la humedad determinan el momento y la intensidad de la floración, haciendo variable la incidencia atmosférica de polen según la estación y de un día a otro. Otros factores que determinan la producción de polen en un área son la masa de vegetación y la composición de la flora local; estos factores son afectados por la presencia de actividad agrícola, urbanística o de obras públicas.

Dejando aparte la función natural del polen en la reproducción de las plantas, su importancia médica radica en que transporta glicoproteínas que son alergénicas en contacto con las mucosas humanas. Esto quiere decir que los agrupamientos antigénicos de estas moléculas pueden facilitar en el individuo predispuesto una respuesta inmunológica que produzca IgE, como ya se expuso. Las glicoproteínas están presentes en las envolturas del grano (la intina de origen protoplástico, haploide y gametofítica; y la exina originada del tapetum, que es diploide), pero también en el citoplasma. Se han identificado muchos alérgenos de los pólenes y se conoce la estructura proteica de

algunos, que han sido clonados. La característica común de estos antígenos, que pueden penetrar en las mucosas humanas, es la solubilidad en agua y un peso molecular de 5000 a 70000 daltons. Los antígenos del polen se liberan inmediatamente en contacto con el agua.

La importancia relativa de los diferentes componentes alergénicos de los extractos de polen se describe denominando alergenos mayores a aquellos que sensibilizan a un porcentaje de pacientes alérgicos a ese polen con mayor frecuencia que los otros alergenos llamados menores. Existe alergenidad cruzada entre pólenes distintos, lo que supone que el alérgico a un polen también reaccionará frente a otro polen distinto que comparta algún alergeno con el anterior. Generalmente existe un alto grado de reactividad cruzada entre especies del mismo género, la reactividad es variable entre géneros dentro de la misma familia y raramente existe alergenidad cruzada entre familias distintas.

## **Capítulo 2:**

**Incidencia atmosférica de polen en la atmósfera de Santander,  
distribución por taxa y calendario polínico**

## 2.1.- INTRODUCCIÓN

Es preciso conocer la particular incidencia atmosférica de polen que afecta a una determinada población, debido a la gran variación de polen atmosférico entre distintas regiones. No existían estudios aerobiológicos detallados sobre la incidencia de distintas especies (taxa) de polen con interés alergológico en Santander; por esta causa se realizó una investigación para determinar el calendario polínico de Santander, que se expone en este capítulo.

## 2.2.- REVISIÓN

### 2.2.1.- El estudio de la aerobiología del polen

La presencia de polen en la atmósfera de las distintas áreas geográficas difiere en cuanto a especies, épocas de polinización y concentraciones que se alcanzan. Conocer las especies de polen que aparecen en los distintos meses del año es de utilidad para los médicos que diagnostican y tratan las enfermedades alérgicas causadas por los pólenes. También se considera de utilidad para la medicina clínica los informes, en la estación de polinización, sobre la concentración atmosférica diaria de los distintos pólenes alergénicos. El estudio de la aerobiología del polen tiene además interés desde el punto de vista botánico y el agrícola, aunque no son el objeto de la presente investigación.

La medida de la exposición de la población a los aeroalergenos se ha de realizar de manera regional, para conocer las familias, géneros o especies (taxa) de polen en una determinada zona. Se han ido realizando sucesivas mejoras en el conocimiento de la incidencia de polen atmosférico en Europa, partiendo de las primeras descripciones de la aerobiología europea en los años 70, en que el muestreo de polen se realizaba frecuentemente con métodos gravimétricos (cuyas limitaciones serán tratadas más adelante) y muchas veces con observaciones sin continuidad interanual. En la actualidad se ha llegado a consensuar unos criterios comunes de obtención y publicación de los resultados para cualquier región Europea (Conferencia Internacional de Aerobiología de Basilea, 1986), que son los siguientes: no sobrepasar en número de 15 los taxa que se estudien en cada región, presentar los resultados como medias de periodos decenales, abarcar al menos 3 años para considerar que unos datos son fiables y emplear métodos volumétricos con colectores tipo Burkard o Lanzoni (método Hirst). Los taxa principales recomendados para realizar los mapas polínicos son: *Artemisa*, *Betula*, cupressaceae, oleaceae, pinaceae, *Plantago*, poaceae, *Rumex* y urticaceae. También se recomienda considerar la Ambrosía, por su gran importancia alergénica en América, aunque en la mayor parte de Europa no existe esta maleza.

En los Estados Unidos y en Europa existen redes de vigilancia de la incidencia de polen atmosférico. En España existen dos asociaciones que agrupan a centros repartidos por todo el país: el Comité de Aerobiología de la Sociedad Española de

Alergología y la Red Española de Aerobiología. Sin embargo, hasta que comenzó el estudio que se presenta, Cantabria era la única Comunidad Autónoma peninsular que no contaba con un centro de vigilancia polínica; el conocimiento que podía tener el interesado en la aerobiología local era la aproximación de extrapolar los resultados obtenidos por las estaciones de otras regiones próximas.

### **2.2.2.-Diferencias regionales en los factores que determinan la presencia de polen atmosférico**

El clima y la vegetación que diferencian a las regiones suponen la principal causa de la variable incidencia de polen. Se hace aquí una breve introducción a las características propias de Santander en cuanto a estos dos factores.

#### **A) El clima**

El clima propio de un medio influye como condicionante de la vegetación existente en él y, además, como factor que determina la suspensión en la atmosfera del polen de esas especies. Santander presenta la climatología propia de la estrecha franja de litoral de Cantabria con altitudes inferiores a los 200 m. La situación costera de la ciudad, en la bocana occidental de la bahía de Santander (Lat 43° 28' N), condiciona un clima atlántico atemperado por el mar, con temperatura media anual de 14° C y un promedio de solamente 8 días al año en que se superan los 25° C, y casi ninguno con menos de 0° C. Los inviernos templados y veranos poco calurosos definen a este clima. Durante todo el año, incluido el invierno pueden existir días con aumento de temperaturas, consecuencia del efecto Föhn .

Esta homotermia general contrasta con la gran variabilidad de precipitaciones tanto al considerarlas anualmente, como a diario. En general son abundantes: más de 1.200 mm al año, que se distribuyen por todos los meses sin excepción. La gran pluviosidad es consecuencia de la proximidad de cadenas montañosas que retienen las nubes desplazadas por el viento Noroeste.

La presencia de vientos es habitual, más frecuentes los de cuadrante norte en verano y los de cuadrante sur en invierno, predominando siempre los del sureste<sup>18</sup> .

#### **B) La vegetación**

La presencia de cualquier especie vegetal es favorecida por la situación al nivel del mar y el clima templado con abundante pluviosidad de Cantabria. En Santander es considerable la superficie deforestada dedicada a prados en las inmediaciones de la ciudad, además existen dentro de ella zonas verdes y ajardinadas. Las praderas de origen humano constituyen el 28% de la tierra y la mayor parte de la superficie cultivada de Cantabria. Este tipo de pradera siempre verde es más propio de países más fríos o de altitudes elevadas<sup>19</sup> , y están constituidas por gramíneas, algunas leguminosas y malezas.

La familia de las gramíneas o poaceae es la familia vegetal más difundida de la Tierra y es la principal causa mundial de polinosis. Habitualmente se distinguen las gramíneas en cuanto a sus características fenológicas; se dividen, según su manera de alcanzar la “integral térmica” para su floración -la cantidad de calor acumulado o sumatorio de temperaturas a partir de la cual una familia comienza la actividad enzimática-, en gramíneas de día largo y gramíneas de día corto. Las de día largo son propias de zonas lluviosas y frías, florecen al alargarse el día en primavera, cuando pueden alcanzar la integral térmica. Las gramíneas de día corto predominan en climas cálidos o tropicales, la integral térmica la alcanzan del calor transmitido del suelo a sus profundas raíces, pero pese a ello se adaptan también a sitios fríos; son ejemplos característicos el maíz (*Zea mays*) y la grama (*Cynodon dactylon*). Otras gramíneas no se ven influidas por la duración de la luz, como es el caso de la *Poa annua*.

Las especies de gramíneas que predominan en las praderas de Cantabria son habitualmente de día largo: *Dactylis*, *Lolium* y *Festuca*, que son las que se siembran en el prado temporal (cultivado), y además se encuentran, entre otras, *Poa*, *Agrostis*, *Bromus*, *Holcus*, *Alopecurus*, *Cynosurus* y *Trisetum*<sup>20</sup>. Esas especies de gramíneas tienen en gran medida un origen humano, pues se han seleccionado mediante fórmulas agronómicas para conseguir buen rendimiento como forraje.

Las condiciones de temperatura y humedad de la región son las óptimas para el desarrollo vegetal, resultando la existencia natural de bosques. A pesar de ello, existen pocos árboles en el área de Santander; la deforestación llevada a cabo en los últimos siglos ha cambiado el uso dado a la tierra para conseguir praderas. Tienen importancia desde el punto de vista alergológico los géneros Betulaceae (*Betula*, *Corylus*, *Alnus*), *Platanus* y *Quercus*, que están presentes en la ciudad o sus inmediaciones. Las especies introducidas por su valor industrial son hoy día las más numerosas en la Región: pino de Monterrey y Eucaliptus.

Respecto a las malezas, son de distribución general en la Península y de importancia desde el punto de vista alergológico: *Plantago lanceolata*, *Parietaria judaica*, las quenopodiáceas *Cheopodium* y *Salsola* y algunas compuestas como *Artemisia* y *Taraxacum*. No todas estas malezas son igualmente abundantes en Cantabria.

### 2.2.3.- Los métodos de recolección de esporas para el estudio de la aerobiología

#### A) Fundamentos físicos y recolección de bioaerosoles

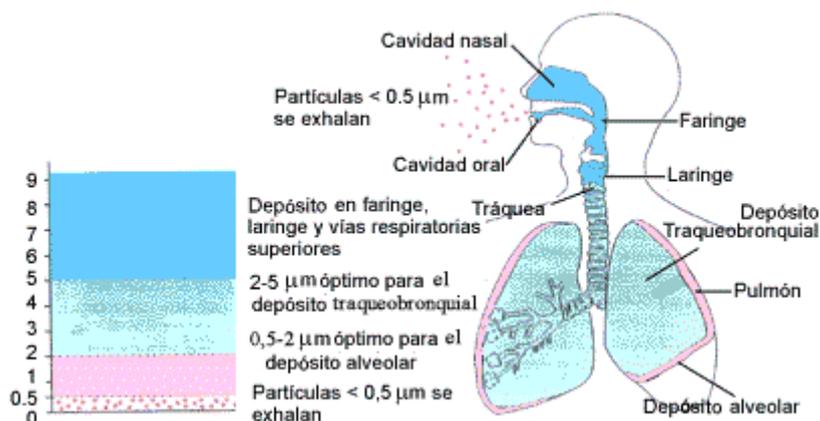
##### El polen como aerosol

La aerobiología puede considerarse una ciencia que aúna las ciencias naturales, la física y la clínica. En su aspecto que tiene relación con las enfermedades alérgicas trata de la presencia de esporas en suspensión en el aire, como son las de hongos y los pólenes. La base de esta disciplina está en la física de los aerosoles. Se define un aerosol como el sistema de partículas sólidas o gotas líquidas que pueden permanecer dispersadas en un gas, normalmente el aire<sup>21</sup>. Los pólenes atmosféricos se clasifican como bioaerosoles, del tipo de aerosol de partículas sólidas.

La aerodinámica de las partículas que integran el aerosol está influida por su masa, por ello importa conocer sus dimensiones. Las dimensiones del aerosol se caracterizan por el diámetro aerodinámico de la mediana de la masa (DAMM), que representa el punto en la distribución logarítmica normal de las partículas por encima del cual están el 50% de la masa del aerosol. Y se expresa como el diámetro de una esfera de una unidad de densidad (1 g/cc) que tenga la misma velocidad de asentamiento que la partícula de aerosol en cuestión.

Denominamos aeroalergeno a la unión de la proteína alergénica junto a las partículas del bioaerosol. La dispersión en el aire y la llegada de aeroalergenos a las mucosas, donde tienen lugar los procesos patogénicos de la alergia, dependen del comportamiento aerodinámico de las partículas de un aerosol. Se considera que el transporte del grano de polen por el aire atmosférico depende fundamentalmente de dos variables: de su velocidad terminal de depósito y de la velocidad del viento. La velocidad terminal del polen está entre 2 y 6 cm/seg, mientras que la del viento está entre 1 y 10 m/seg. En general hay mayor dispersión de polen cuanto mayor es la velocidad del viento y menor la velocidad de depósito.

Las características físicas de los aeroalergenos, puesto que tienen un tamaño de 2 a 60  $\mu\text{m}$ , hacen que los de mayor tamaño tengan un elevado momento lineal (masa por velocidad), como ocurre con los pólenes, e impacten en los primeros segmentos de la mucosa de las vías respiratorias -se limpian por encima de la glotis-. Se ha demostrado con estudios de partículas marcadas con isótopos que las de menos de 5  $\mu\text{m}$  se depositan más allá de los bronquiolos terminales (Figura 2.1). Aunque el grano de polen -que es mayor de 20  $\mu\text{m}$ - no pasa de la glotis, existen unas partículas, paucimicrónicas o submicrónicas, que contienen alergenos y pueden llegar a las vías aéreas distales. Estas partículas pueden formarse ya sea por asociación de alergenos polínicos con otras partículas de origen industrial, con partículas de origen vegetal o por liberación de partículas submicrónicas del mismo polen por la acción de la lluvia u otros agentes (se tratará en el Capítulo 5.)



**FIGURA 2.1:** Depósito del aerosol en función del tamaño de la partícula (Adaptado de Newman<sup>22</sup>.)

### Principios de la recolección de aeroalergenos

En las propiedades dinámicas de estas partículas está el fundamento de las técnicas que se emplean para su recolección. Los aeroalergenos son partículas en suspensión que responden a las aceleraciones de la atmósfera en que se mueven, y tienden a seguir una línea recta, pero su trayectoria se afecta por la gravedad, la interacción de fricción con moléculas del aire y por los cambios de velocidad en el medio gaseoso. Estas influencias pueden hacer que la trayectoria de la partícula del alergeno sea distinta a la del aire en que va suspendido, y son la base de las técnicas que permiten su recolección para el estudio. La sedimentación por gravedad y el impacto por inercia son los procesos más importantes por los que las partículas aerosolizadas se depositan en las superficies, tanto en un epitelio humano como en el aparato de recolección:

\* **La sedimentación por gravedad** es el proceso por el que una partícula se acelera por la gravedad hasta alcanzar la velocidad terminal ( $V_s$ ) de depósito, que viene definida por la ecuación de Stokes:

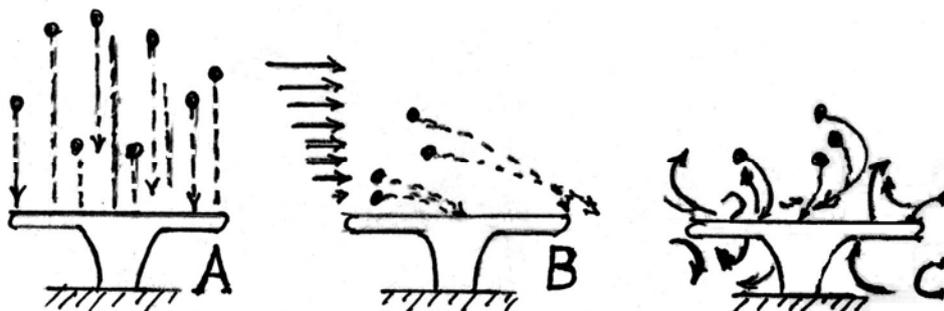
$$V_s = (\rho - \sigma) g d^2 / \gamma$$

Siendo  $\rho$  la densidad y  $d$  el diámetro de la partícula;  $\sigma$  la densidad y  $\gamma$  la viscosidad del aire; y  $g$  la aceleración de la gravedad.

Por esta causa, cuanto mayor sea la masa aerodinámica (mayor diámetro aerodinámico), menor es el tiempo que está en suspensión la partícula. Este es el

principio más importante por el que se depositan partículas de  $0,5$  a  $5 \mu\text{m}$  en la periferia o zonas más distales del pulmón. En la práctica, la  $V_s$  afecta a la distinta eficiencia de recolección de partículas con distinto tamaño, ya sea en los aparatos basados en principios gravitacionales, los de succión o los impactadores; así, pueden recogerse 100 veces más frecuentemente las partículas de  $20 \mu\text{m}$  que las de  $2 \mu\text{m}$ . También por la anterior ley, las partículas más densas (la densidad del polen aumenta con la cantidad de agua que contiene y que se incrementa en condiciones de gran humedad ambiental) impactan más fácilmente; en condiciones de humedad hay menor liberación de polen y este se mantiene menos tiempo en el aire.

En la Figura 2.2 se muestran tres situaciones de depósito por gravedad en un dispositivo de recolección de esporas basado en el depósito por gravedad: en condiciones teóricas sin viento la sedimentación por gravedad es el principal proceso por el que se recogen partículas, como se muestra en la situación A; cuando existe presencia de viento, pero no hay turbulencias, las partículas caen siguiendo un ángulo que determina su velocidad terminal y la velocidad del viento (situación B), normalmente la velocidad del viento es mayor que la velocidad terminal, por lo que las partículas siguen la corriente y no se depositan; si hay turbulencias del viento, las corrientes de aire en sentido ascendente evitan el depósito en la superficie de captación (situación C.)



**FIGURA 2.2:** Tres situaciones que ilustran la variable recogida de esporas mediante un dispositivo que se base en el principio de sedimentación por gravedad.

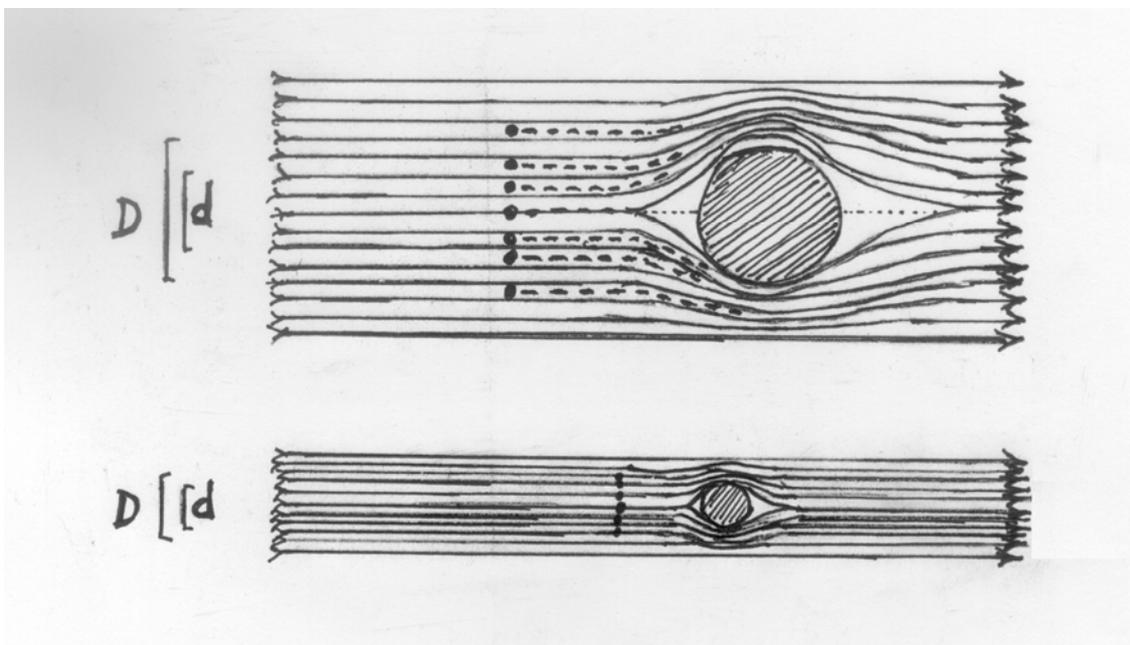
\* **El impacto por inercia** es el proceso por el cuál una partícula no consigue

seguir la corriente de aire que la transporta y choca con un obstáculo en vez de circunvalarlo. La probabilidad de que una partícula impacte en un objeto la define esta ecuación, que es aplicable cuando predomina un flujo de aire lineal sin turbulencias:

$$U d^2 \text{sen}\theta/R$$

Donde  $U$  es la velocidad de la corriente de aire,  $d$  el diámetro aerodinámico de la partícula;  $R$  el radio de la corriente de aire y  $\theta$  el ángulo preciso para circunvalar el obstáculo.

Para una determinada corriente de aire, y siempre que predomine el flujo lineal, cuanto mayor sea el momento de una partícula más probable es el impacto. Las partículas pequeñas es más probable que sigan la corriente de aire alrededor del obstáculo. Los objetos de menor dimensión captarán con mayor eficacia las partículas que los mayores. Así, en la Figura 2.3 un cilindro de mayor diámetro (arriba) captará partículas por impactación con menor eficacia que uno menor (abajo), pues la probabilidad de impacto según la anterior fórmula es proporcional al diámetro del cilindro ( $d$ ) e inversamente proporcional al diámetro de la corriente ( $D$ .)



**FIGURA 2.3:** Situaciones en que puede producirse captación de partículas por impacto en cilindros de distinto tamaño, cuando predomina el flujo lineal del aire.  $D$ : diámetro de la corriente de aire.  $d$ : diámetro del cilindro.

Otros factores que influyen en el comportamiento aerodinámico del polen son:

- 1) La difusión browniana, causada por el bombardeo de las partículas del aerosol por las moléculas del aire, interviene en el depósito de partículas de menos de 0,5  $\mu\text{m}$ ; por ello no afecta a la mayoría de los aeroalergenos, aunque sí a las partículas submicrónicas como las derivadas de la combustión de motores Diesel.
- 2) Las interacciones partícula a partícula por las cargas electromagnéticas y la aglutinación física o química; influyen en aerosoles producidos por combustión.
- 3) La interacción con el aire transportador; no solamente importa en cuanto a su velocidad, también influye la humedad: los aerosoles hipotónicos o hipertónicos cambian el tamaño de las partículas al variar su contenido en agua.

## **B) Los métodos de recolección de aeroalergenos:**

Existen los siguientes métodos para la recolección de material biológico aerotransportado:

### **\* Métodos gravitacionales:**

Se basan, según Durham<sup>23</sup>, en la recogida de las partículas mediante su depósito por gravedad sobre una superficie en la que se contabilizarán (habitualmente un porta de microscopio). Son múltiples las limitaciones de este método pionero: se obtienen partículas procedentes de un volumen desconocido de aire, se recogen pocas partículas (y menos cuanto menores sean), y no permite hacer comparaciones entre distintos centros de muestreo, debido a los cambios constantes en los factores del depósito pasivo (velocidad y dirección del viento y turbulencia de las partículas.)

### **\* Métodos volumétricos:**

- *El muestreo de impacto por filtración de Cour* recolecta mediante la filtración pasiva que retiene partículas de las corrientes de aire que atraviesan un filtro. El volumen de aire se determina por un anemómetro.
- *Filtros de membrana y recolección isoquinética por impactación:* no se emplea con propósitos prácticos. Los filtros de membranas con un tamaño de poro conocido recogen las partículas de un determinado volumen de aire aspirado. La recolección es isoquinética cuando la velocidad del viento y la del aire que entra son las mismas (entonces captará el 100%), si la velocidad del viento fuese mayor captaría un porcentaje menor y si fuese menor el porcentaje sería de más del 100%.
- *Impactadores de brazos giratorios:* una superficie impregnada rota durante determinados periodos de tiempo a una velocidad conocida. No es afectado

por la dirección del viento, pero la eficacia de la recolección aumenta con el tamaño de las partículas (es del 50% para los granos de polen) y con la velocidad del viento.

■ *Recolectores por succión:*

- *Los impactadores de cascada*, y dentro de ellos los *impactadores de filtro en varias etapas de Andersen*. En ellos las partículas atraviesan tubos progresivamente menores y cada vez van siendo más pequeñas, alcanzan un momento crítico y se coleccionan en fracciones según su tamaño. Son los recolectores clásicos en la recolección volumétrica para cultivo de las partículas.
- *El colector de esporas automático de Hirst*: modificación de impactador por succión en el que la placa de impactación realiza una rotación controlada, para conocer la variación en la colección de partículas en el tiempo.

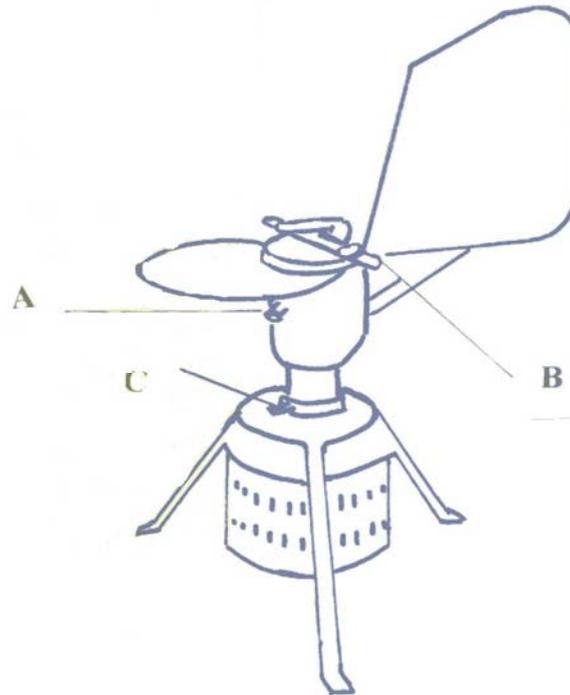
Además de las esporas, otras partículas en suspensión serán también recogidas por estos métodos que se han expuesto: partículas que son contaminantes biológicos o industriales, hidrocarburos y sales.

Para el propósito del estudio que se presenta en esta memoria se precisó recoger muestras de esporas en el aire; son partículas entre 3 y 50 micras de diámetro, a las que en sentido amplio llamamos aeroalergenos, aunque estrictamente los alergenos son solamente la parte de la espora responsable de la actividad alérgica sobre el sistema inmunológico. Fue necesario emplear un método volumétrico que pudiese dar medidas cuantitativas de la presencia de polen en el aire. La comparación entre estos métodos hizo aconsejable el de Hirst por su eficacia de impactación (superior al 50% para partículas superiores a 5  $\mu\text{m}$ ) y una recolección definida de forma temporal<sup>24</sup>. Actualmente es el método habitual en Europa para realizar calendarios polínicos y emplearse en las estaciones de aerovigilancia. En Estados Unidos, es común el sistema de impactador de brazos giratorios para la aerovigilancia del polen<sup>25</sup>, aunque por su mayor eficacia el método Hirst sea preferido también allí para los estudios experimentales.

El aparato “Spore-trap” de Burkard (Figura 2.4) se basa en el método Hirst. El aire aspirado pasa a través de una hendidura de 14 mm e incide sobre una película de grasa en la que se impactarán las partículas atmosféricas superiores a una micra. La rotación de la película de impactación a una velocidad determinada y el conocer el débito de aire aspirado permitirán hacer un recuento cada cierto tiempo de las esporas, procedentes de un volumen de aire conocido que impactan en un área determinada, y así establecer la concentración de esporas que existen en la atmósfera. Se explicará el cálculo necesario en el apartado de métodos.

Las características que hacen que el Spore-trap sea el mas adecuado colector de polen para su identificación por microscopía son: gran eficacia de colección, capta

partículas a partir de 1  $\mu\text{m}$ , es independiente de la velocidad y dirección del viento gracias a su potente flujo de aspiración, se enfrenta siempre a la dirección del viento al ir montado en una veleta, y aspira un volumen determinado de aire en un tiempo conocido, lo que permite conocer las esporas que existen en cada hora de la medición.



**FIGURA 2.4:** “Spore-trap” de Burkard. A: orificio de captación. B: palanca para liberar la tapa de acceso al receptáculo. C: Tope para evitar el movimiento giratorio que confiere el viento a través de la veleta.

#### 2.2.4.-Morfología y taxonomía del polen

La identificación de los distintos granos de polen, hasta que puedan generalizarse métodos como los inmunoquímicos u otros, ha de realizarse por microscopía. Antes de describir las características que diferencian a los granos de polen y permiten reconocer los distintos taxa, se expondrá el origen de la estructura del polen, que no es una célula, sino un pequeño órgano que consta de tres partes: la capa externa llamada exina, la célula vegetativa y su capa, llamada intina. Son dos los orígenes del polen, como ya se dijo en el Capítulo 1: el protoplasto y la intina son haploides y la exina es diploide. El protoplasto es la célula vegetativa, que alberga dos células germinales o gametos (es gametofítica y haploide) y contiene el material genético y el necesario para el metabolismo del polen, pues está lleno de granos de almidón. Rodea al protoplasto una capa de celulosa que es secretada por él mismo: la intina, que puede en algunos taxones hacer repliegues o uncus. El otro origen del polen es la pared de la antera, de la que deriva la exina (por tanto es diploide); se trata de un polímero de esporopolina (el *pollenkitt*) de extraordinaria resistencia a los agentes externos, pues resiste miles de años y es la parte que se tiñe en las preparaciones microscópicas. La parte más externa de la exina o ectexina se compone de bastoncillos que sujetan el tectum, que a modo de tejado forma un retículo distintivo de cada taxon: puede tener granulaciones medianas, granulaciones cerebroides, retículo grande o exina lisa. Además de estos rasgos de la superficie, existen unos orificios en la exina característicos de cada taxón que destacan al no teñirse: pueden ser redondos (poros) o alargados (colpos.)

El grano de polen puede ser identificado por microscopía óptica mediante las siguientes características diferenciales: forma (esferoidal, oblada o prolada), tamaño (habitualmente entre 10-100  $\mu\text{m}$  están todos, aunque existe algunos de más de 100) , aperturas (inaperturado, monoporado, triporado, tricolpado, tricolporado), ornamentación de la exina, grosor de la exina y la presencia de uncus en la intina.

## 2.3.-MÉTODOS

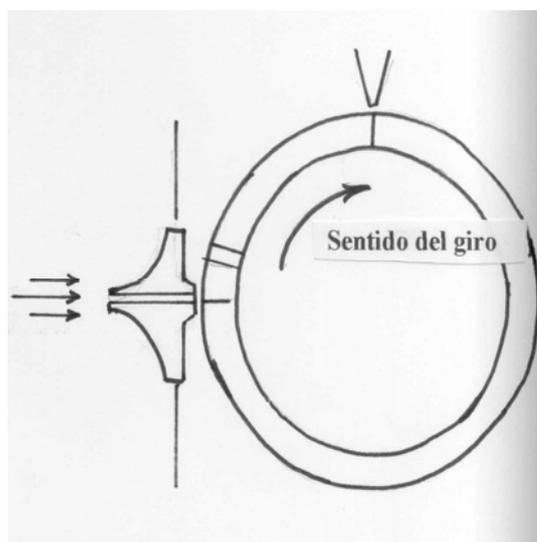
### 2.3.1-Método de captación

Se empleó el método volumétrico de Hirst <sup>26</sup> con un “Spore-trap” Burkard (Burkard Manufacturing Co, Uxbridge Middlesex, UK) que se instaló en el tejado de la Facultad de Medicina de Santander, a una altura de unos 15 metros sobre el nivel de la calle, localizado en el Noroeste del medio urbano, y expuesto a los vientos sin obstáculos. Se realizaron recuentos de 24 horas, de 12 a 12 del mediodía, entre el 6 de mayo de 1998 y el 31 de diciembre de 2002.

El recuento por sistema volumétrico se basa en que la bomba del colector aspira un volumen de aire de 10 L/min (14,4 m<sup>3</sup>/24h) por un orificio de 14 x 2 mm, permanentemente orientado frente a la dirección del viento. El aire aspirado impacta contra una cinta cubierta con una fina película de vaselina, que gira a 2 mm/hora (Figura 2.5.)

Esta cinta captadora (cinta de Melinex) es de un material plástico transparente de 20 mm de anchura que ha de adaptarse a un rodillo que girará a la velocidad dicha, enfrentando la cinta al orificio de aspiración. La cinta se adapta al rodillo mediante un papel adhesivo de dos superficies adhesivas, con una localización que permite conocer la situación del comienzo y el final de la superficie en que impactó la aspiración. Se debe cubrir la superficie de la cinta con vaselina para que se adhieran las partículas que contenga el volumen constante de aire absorbido.

El rodillo que transporta la cinta captadora debe instalarse en un mecanismo de movimiento que consiste en un reloj de cuerda que lo hace girar a los 2 mm/h, durante periodos de 7 días. Cada hora es representada por 2 mm de la cinta y cada día de la semana por 48 mm.



**FIGURA 2.5**

### 2.3.2.-Recuento e identificación

Cada semana se hicieron preparaciones microscópicas que permiten conocer la composición en polen del aire de cada día, y cada hora de la semana. Las preparaciones de muestras para su visualización al microscopio se realizaron desmontando la cinta y cortándola en segmentos de 48 mm, correspondientes a 24 horas. Se realizó una preparación microscópica en los siguientes pasos:

- 1) Se adhiere el segmento de 48 mm al porta con glicero-gelatina fenicada, previamente calentada para licuarla (la composición para 100 ml: Glicerina 50 ml; Gelatina 7 grs; Ácido fénico 1 gr y 42 ml de agua destilada.)
- 2) Se tiñe toda la superficie del segmento de cinta captadora con fuchina diluída en la misma glicerogelatina fenicada.
- 3) Se coloca el cubre de dimensiones de 24 x 60 mm de forma que caiga oblicuo, y se presiona con una lanceta para eliminar las burbujas de aire.
- 4) Se deja secar y que la tinción tenga lugar, antes de proceder a la lectura de la muestra.

Los granos de polen en cada segmento de 48 mm se identificaron y se contaron con un microscopio Zeiss KF2. Se realizaron cuatro barridos horizontales, comenzando en un extremo con el objetivo x 40 (según recomienda actualmente la Asociación Internacional de Aerobiología), se contaron los granos encontrados en el campo visual y se clasificaron por taxones.

Para la obtención del número de pólenes que corresponde a cada m<sup>3</sup> de aire aspirado se multiplicaron los granos de polen obtenidos por un factor que se obtiene de la fórmula:

$$\frac{\text{Área de impactación de 1 m}^3}{\text{Área del barrido del microscopio}} = \text{Factor corrector}$$

. Con un flujo de aspiración de 10 l/minuto, en una hora impactan 600 litros en los 2 mm correspondientes (la superficie será de 2 mm x 14 mm de anchura del orificio de aspiración). La superficie de impactación correspondiente a 1 m<sup>3</sup> (1000 litros) es de 3,33 mm de recorrido x 14 mm de anchura = 46,62 mm<sup>2</sup>

. El área de barrido del microscopio utilizado en nuestro caso para 24 horas fue 48 mm de recorrido x 4 recorridos x la apertura del microscopio (0,435 mm) = 83,52 mm<sup>2</sup>

Así, el factor de corrección resultó 0,558 para la preparación de 24 horas. Al multiplicar el número de cada taxon de polen observado en los 4 barridos por el factor corrector, resultante del área de barrido del campo óptico del microscopio en relación al área de impactación de polen en la muestra del colector, se obtuvo el número de granos de polen presentes en la atmósfera por m<sup>3</sup> de aire durante esas 24 horas.

La identificación de los pólenes se realizó mediante método de identificación morfológico, con visión de superficie y ecuatorial del grano de polen, comparación con la descripción y fotografías de referencia de Grant Smith<sup>27</sup> y el método de Solomon<sup>28</sup>. También se realizó una palinoteca: colección de preparaciones de un polen de una especie conocida, obtenido directamente de la flor para ayudar en la identificación. En la Figura 2.13, al final, se esquematiza la morfología de ocho taxones de los más frecuentes en nuestro medio.

### **2.3.3.-Tratamiento de los datos**

Los datos obtenidos del recuento diario de polen se exponen en medias de diez días, teniendo en cuenta que cada mes tiene tres periodos, independientemente del número de días. Se representan en tablas y gráficos con el calendario polínico de cada año, representando por orden de aparición los distintos taxones de polen identificados con una escala de cuantía de una división por cada 25 granos de polen por m<sup>3</sup>, según normativa estandarizada de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica<sup>29</sup>. Con la media de los cuatro años se configura el calendario polínico de Santander.

## 2.4.-RESULTADOS

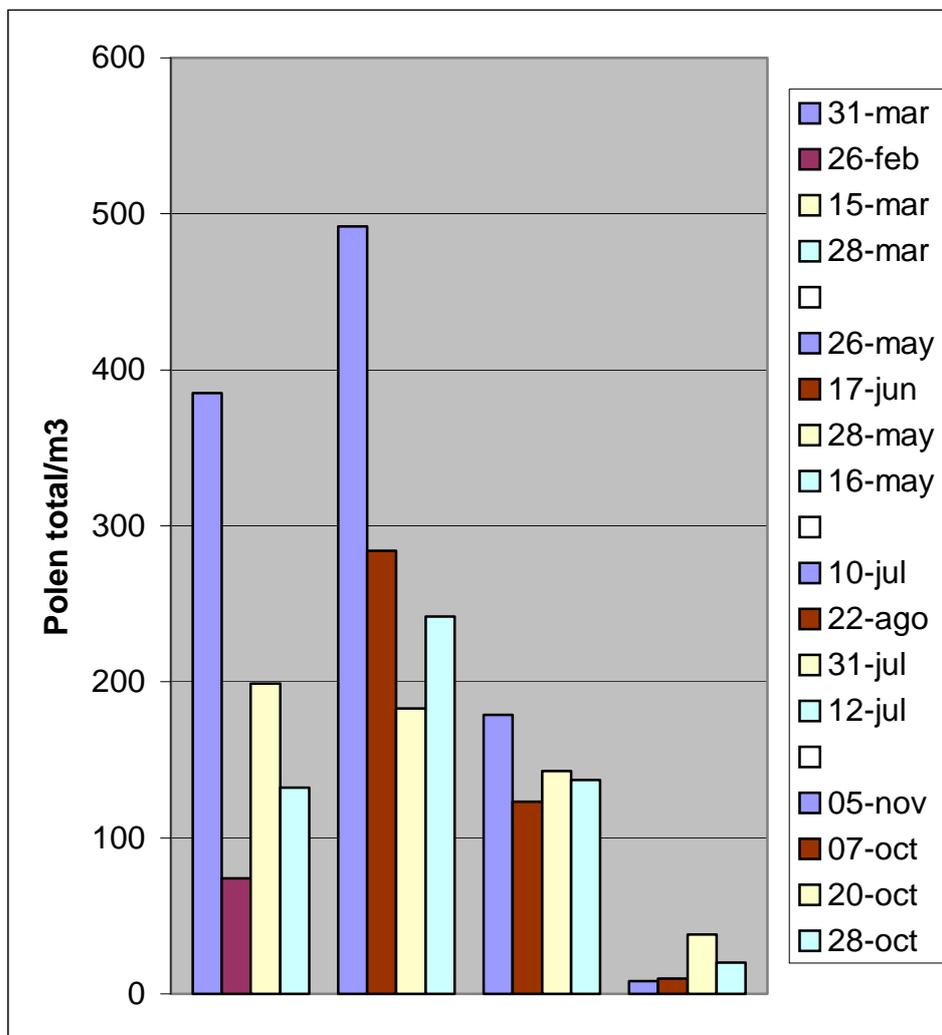
### 2.4.1-Distribución de la cantidad total de polen

Consideraremos aquí los resultados de los 4 años que se estudiaron completos, entre el 1 de enero de 1999 y el 31 de diciembre de 2002. Las cantidades de polen total en cada año fueron de 9.977 granos en 1999, de 9.244 en 2000, de 7.955 en 2001 y de 7.241 en 2002. También se obtuvieron recuentos en 1998, pero a partir de mayo, por lo que no se incluyen en la media para realizar el calendario polínico de Santander. En estos 4 años la distribución porcentual de pólenes totales por meses se mantuvo bastante similar; en la Tabla 2.1 se muestra el polen encontrado en cada mes en porcentaje del polen total de cada año, y también el porcentaje del total de 4 años que corresponde a cada mes. Los meses en que se presentan mayores cantidades de polen van de abril hasta agosto; los de máximas concentraciones de polen son mayo y junio, y en los meses de diciembre y enero casi no se encuentra polen atmosférico.

MESES	1999	2000	2001	2002	PORCENTAJE EN 4 AÑOS
ene	1,4	1,3	0,13	2,7	1,50
feb	3,8	6,4	3,3	7,4	4,80
mar	9,7	3,8	15	16	11,06
abril	16	13,5	5,2	9,3	11,46
may	30	18	15,8	17,6	21,14
jun	10,4	20,6	23,9	16,7	17,20
jul	11,2	11,4	13,4	11,5	12
ago	12,5	15,5	13,2	8	12,95
sep	3,4	7,2	7,16	8,5	6,60
oct	0,7	1	1,5	2	0,92
nov	0,5	0,3	0,1	0,1	0,21
dic	0,3	0,7	0,1	0,1	0,15
<b>TOTAL</b>	<b>9977</b>	<b>9244</b>	<b>7955</b>	<b>7241</b>	<b>100</b>

**Tabla 2.1:** Porcentajes del total de polen anual que se obtuvo cada mes

Los valores pico de polen total dentro de cada trimestre se exponen en la Figura 2.6 que muestra la fecha de picos máximos de polinización en cada trimestre de los 4 años.



**FIGURA 2.6:** Fecha de picos máximos de polinización total en cada cuatrimestre de los 4 años. En orden de izquierda a derecha los años 1999 (azul oscuro), 2000 (marrón) 2001 (amarillo) y 2002 (azul claro.)

### 2.4.2-La distribución del polen por taxones. Calendarios

Los principales taxones de polen que se encontraron en los 4 años se exponen en la Tabla 2.2. Se expresa el porcentaje encontrado cada año y el del total de los cuatro años. Destacan con gran diferencia las familias poaceae (gramíneas) y urticaceae, que entre las dos suman más de la mitad del total.

Los valores de máxima incidencia diaria, o valor pico, para cada taxón de los anteriores se indican en la Tabla 2.3. Se obtuvieron recuentos mucho menores de otros taxones que no se incluyen aquí: *Alnus*, *Corylus*, *Ericaceae*, *Palmaceae*, *Populus*, *Rumex*, *Salsola* y *Ulmus*. Las medias decenales de 18 taxa de polen obtenidos en los 4 años se detallan en la Tabla 2.4.

TAXON	1999	2000	2001	2002	TOTAL
<i>Castanea</i>	1,63	0,85	0,75	2,65	1,98
<i>Cupressus</i>	3,51	2,81	1,03	3,74	2,25
<i>Fraxinus</i>	1,26	0,41	0,08	0,73	0,65
<i>Ligustrum</i>	2,47	1,03	1,03	1,89	1,69
No Identificado	13,05	8,98	9,76	12,15	11,01
<i>Pinus</i>	4,02	2,74	3,44	4,35	3,61
<i>Plantago</i>	4,63	5,61	2,32	2,29	3,87
<i>Platanus</i>	9,81	5,38	8,45	9,09	8,16
Poaceae	25,5	29,2	31,8	26,75	28,24
<i>Quercus</i>	4,72	5,8	3,52	2,69	4,31
Urticaceae	18,73	29,24	30,24	25,89	25,75

**TABLA 2.2:** Porcentaje de polen de los principales taxones en los recuentos totales de cada año y en el total de los 4 años.

TAXON	1999	2000	2001	2002
<i>Castanea</i>	51	13	33	20
<i>Cupressus</i>	30	53	12	35
<i>Fraxinus</i>	8	41	3	10
<i>Ligustrum</i>	91	81	14	12
No Identificado	95	45	37	41
<i>Pinus</i>	38	20	17	28
<i>Plantago</i>	19	22	7	9
<i>Platanus</i>	240	48	120	92
Poaceae	180	153	75	165
<i>Quercus</i>	44	40	25	16
Urticaceae	73	75	120	48

**TABLA 2.3:** Valores pico diario alcanzados en cada año por cada taxón más relevante.

	Al	Ca	Cor	Cupr	Eri	Frax	Lig	No	Pal	Pin	Pla	Plata	Poac	Pop	Quer	Rum	Sal	Ul	Urtic	TOTAL
	identi																			
Ene	0	0	0,5	0,3	0	0	0	0,5	0	0,3	0	0	0	0,3	0	0	0	0	0	1,75
Ene	0	0	1,3	0,8	0	0	0	0,8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2,75
Ene	2	0	2	1,8	0	0,3	0	0,8	0	0,8	0	0	0	0	0,3	0	0	0	0	7,5
Feb	2	0	2	1,8	0	0,3	0	1,5	0	4,3	0	0	0	0	1,5	0	0	2	0,3	15,25
Feb	2	0	1,5	1,8	0	0,3	0,3	0,8	0	2,5	0	0	0	0,3	0	0	0	0	0,3	9,75
Feb	2	0	1,5	4,5	0	0,5	0	1,3	0	3	0	0	0	0,8	0,3	0	0	0	0	13,75
Mar	1	0	1,5	1,5	0	0,5	0	1,8	0	2	0	0,8	0,3	0,5	0	0	1	0	0	10
Mar	0	0	0,5	3,3	0	1,3	2,8	6,5	0	2,3	0	17	1,8	2	1,5	0,5	1	0	0,3	41
Mar	0	0	0,3	3,5	0	0,8	1,5	7,3	0	1,5	0,3	18	1,3	0,5	2,3	0	1	1	0,5	38,25
Abr	0	0	0	2,3	0	1	1,3	10	0	1,5	1,3	23	1,8	1,3	4,3	0,3	0	1	0,5	49
Abr	0	0	0,3	0,5	0	0,3	0,3	5,3	0	0,3	1,5	6,3	1,8	0,3	2,3	0,3	0	0	1	20
Abr	0	0	0	0,3	0	0	0,3	6,8	0	0,8	2,8	2	3	0,8	4	1,3	0	0	1,8	23,5
May	0	0	0	1	0,5	0	0,8	8	0	1,5	2,8	1	8	0	5,5	1,3	0	0	3,3	33,75
May	0	0	0	0	0,5	0	1	10	0	1,5	2,8	0,5	31	0	6,3	1	0	0	5	59,5
May	0	0	0	0	1	0	4,3	12	1	4	3	0	38	0	6,5	1,3	0	0	6,5	77,25
Jun	0	0	0	0	0	0	0,8	2,5	0	0,8	1,3	0	19	0	1	0,8	0	0	4,3	30,75
Jun	0	1	0	0	0	0	0,5	3,3	0	2,5	2	0	35	0	0,5	0,5	0	0	17	62,25
Jun	0	1,8	0	0	0,3	0	0	2,3	0	0,5	2,3	0	26	0	0	0,3	0	0	12	45,75
Jul	0	3,5	0	0	0	0	0	1,3	0	0	2,3	0	15	0	0	0,3	0	0	10	33
Jul	0	2,3	0	0	0	0	0	1,5	0	0	1,3	0	13	0	0	0	0	0	16	33,25
Jul	0	0,3	0	0	0	0	0	1,3	0	0	1,3	0	6,5	0	0	0	0	0	21	30,25
Ago	0	0	0	0	0	0	0	1,3	0	0	1,8	0	6,8	0	0	0	0	0	22	31,5
Ago	0	0	0	0	0	0	0	1,5	0	0	2,5	0	4,5	0	0	0	0	0	25	33,25
Ago	0	1,5	0	0	0	0	0	1,3	0	0	1,8	0	7,5	0	0	0	0	0	28	39,75
Set	0	0,8	0	0	0	0	0	0,3	0	0	0,5	0	6,5	0	0	0	0	0	16	23,5
Set	0	0	0	0	0	0	0	0,3	0	0	0,5	0	6,5	0	0	0	0	0	10	17,25
Set	0	0	0	0	0	0	0	0,3	0	0	0	0	2,5	0	0	0	0	0	9,8	12,5
Oct	0	0,3	0	0	0	0	0	0,5	0	0	0	0	0,8	0	0	0	0	0	3,3	4,75
Oct	0	0,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,3	1,75
Oct	0	0	0	0	0	0	0	0,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,5	1
Nov	0	0	0	0	0	0	0	0,3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,5	0,75
Nov	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,3	0,25
Nov	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,3	0	0	0	0	0	0,5	0,75
Dic	0	0	0	0	0	0	0	0,3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,25
Dic	0	0	0	0	0	0	0	0,3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,25
Dic	0	0	0,3	0	0	0	0	0,3	0	0,3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,75

**Tabla 2.4:** Medias decenales para cada taxón en los 4 años. Al: *Alnus*, Ca: *Castanea*, Cor: *Corylus*, Cupr: *Cupressaceae*, Eri: *Ericaceae*, Frax: *Fraxinus*, Lig: *Ligustrum*, No Identificado, Pal: *Palmaceae*, Pin: *Pinus*, Pla: *Plantago*, Plata: *Platanus*, Poac: *Poaceae*, Pop: *Populus*, Quer: *Quercus*, Rum: *Rumex*, Sal: *Salsola*, Ul: *Ulmus*, Urtic: *Urticaceae*.

Después de las familias poaceae y urticaceae, destacaron, con cantidades muy inferiores, el polen de tres árboles: *Platanus*, *Quercus* y *Pinus*, y la maleza *Plantago*. Los demás taxones se encontraron en una proporción inferior al 3% del total.

La distribución temporal de los taxones de polen encontrado se detalla en los calendarios polínicos de cada año (Figuras 2.7 a 2.10). Con la media de los datos de los 4 años se establece el calendario polínico de Santander (Figura 2.11.)

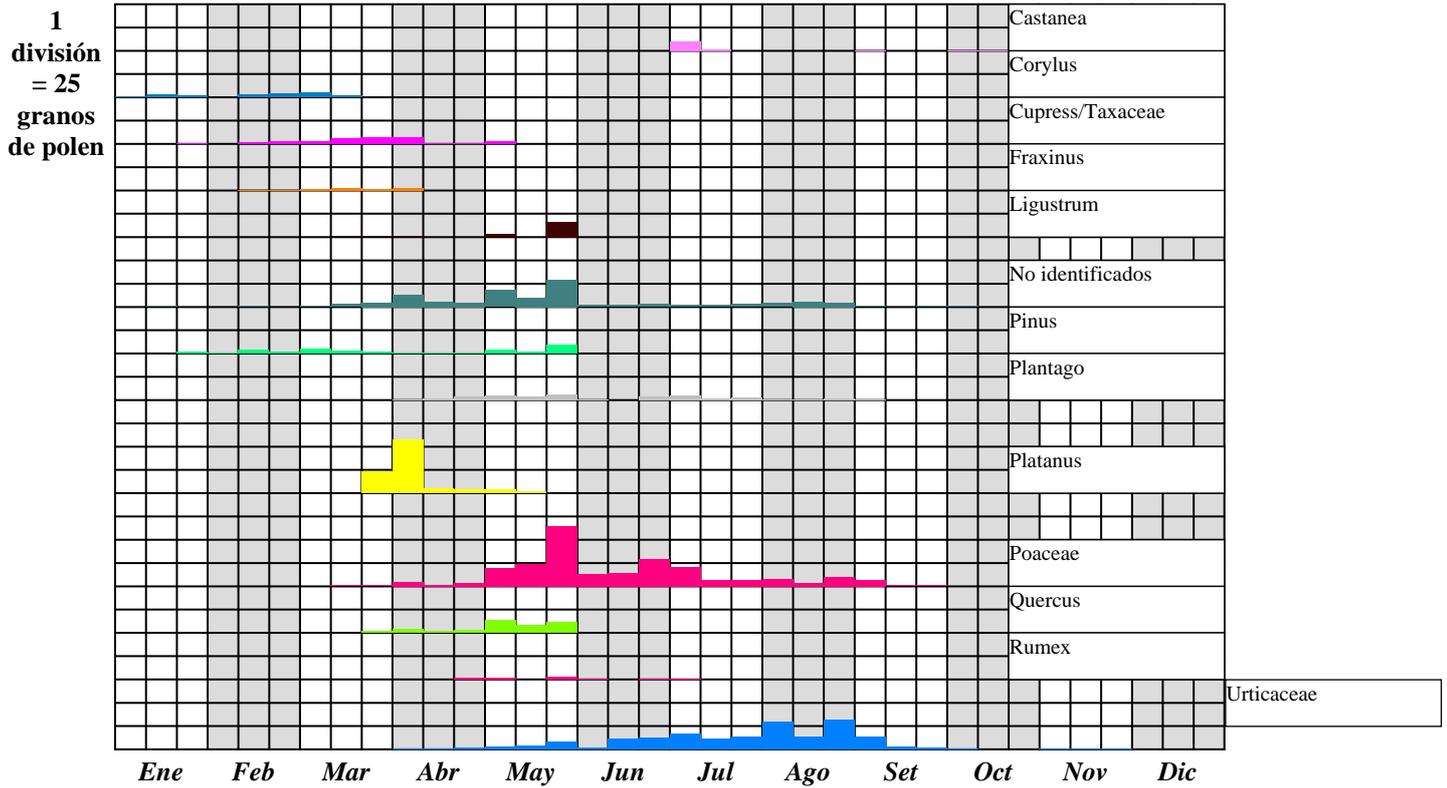


FIGURA 2.7: Calendario polínico del año 1999. Dividido en medias de 10 días.

1  
división  
= 25  
granos  
de polen

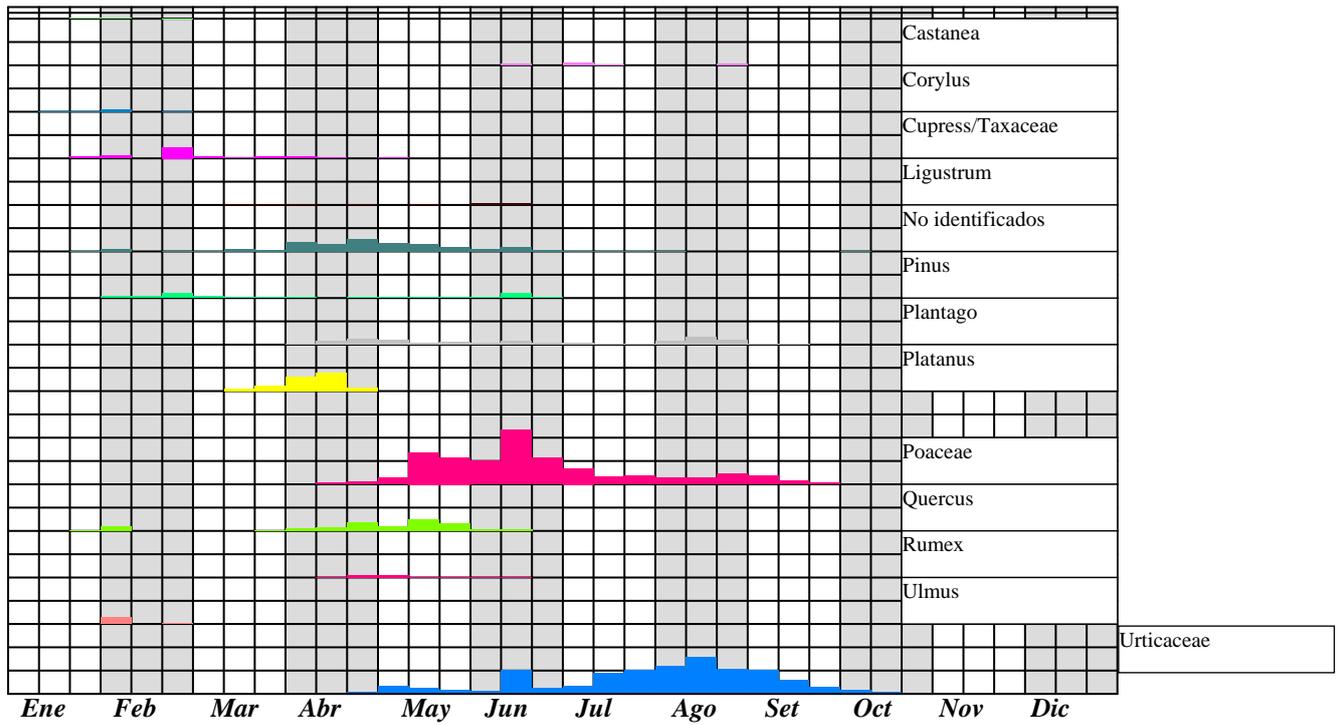


FIGURA 2.8: Calendario polínico de 2000. Dividido en medias de diez días.

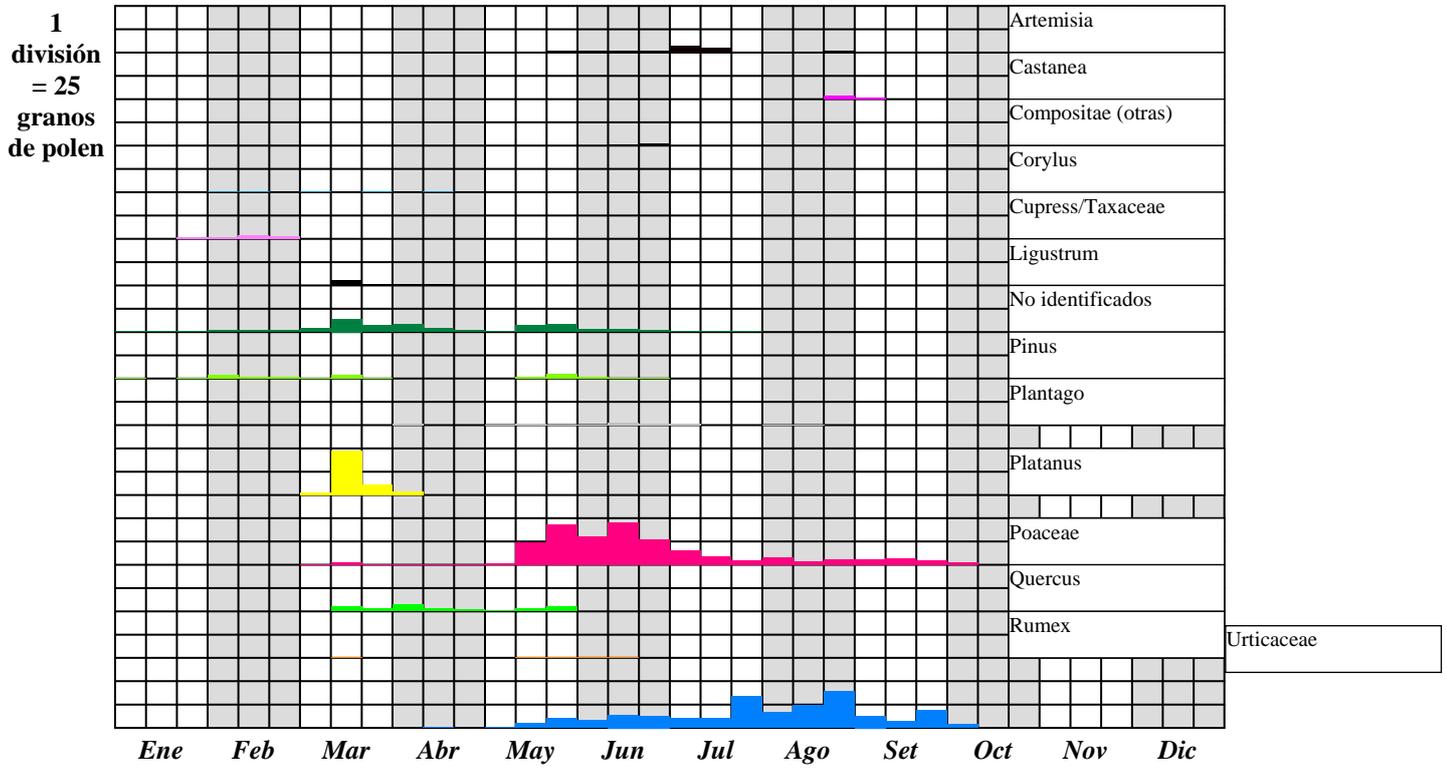


FIGURA 2.9: Calendario polínico 2001. Dividido en medias de diez días.

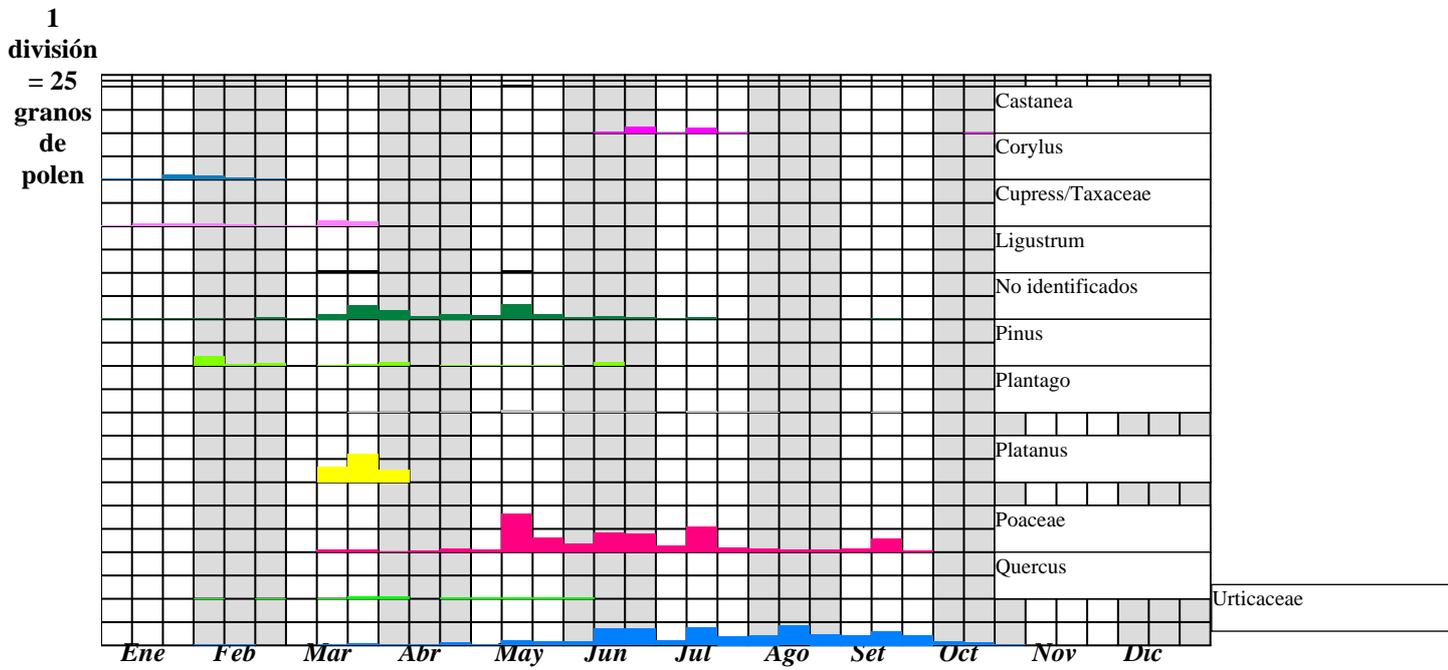
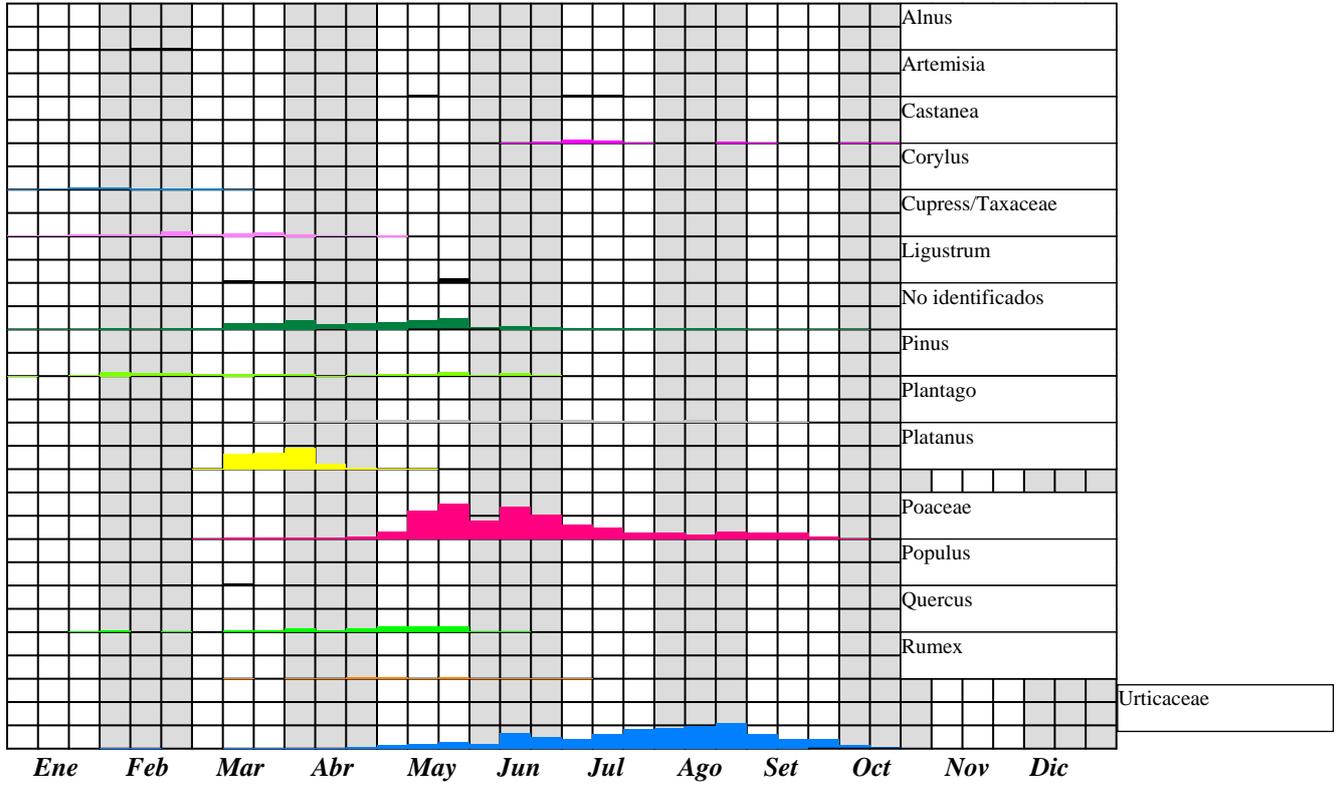


FIGURA 2.10: calendario polínico año 2002. Dividido en medias de diez días.

1  
división  
= 25  
granos  
de polen



**FIGURA 2.11:** Calendario polínico con la media de los 4 años. Dividido en medias de 10 días.

El polen de poaceae fue el que presentó mayores recuentos, y su periodo de mayor incidencia coincidió con el de máximas concentraciones atmosféricas de polen total: desde abril hasta julio (Figura 2.12.)

Entre los pólenes de malezas fue destacable el periodo con presencia atmosférica de urticaceae, que comprendía desde mayo a octubre, con máximas en julio y agosto. La polinización de urticaceae fue así la más prolongada; se encontró este polen, en discretas cantidades, pero de forma constante, hasta octubre y noviembre, y fue el único polen con presencia significativa en otoño. Entre los otros taxones de malezas encontrados destacó el de *Plantago*, con una polinización bastante coincidente con la de poaceae; también se encontraron discretas concentraciones de *Rumex* y chenopodiaceae. Estos pólenes de malezas se obtuvieron en el periodo de abril a julio.

El polen de árboles se presentó desde febrero hasta abril. Los más tempranos fueron los de la familia cupressaceae, y los géneros *Corylus* y *Alnus*, con medias decenales de menos de 10 granos/m<sup>3</sup>. El polen de *Platanus* fue el que se encontró en mayor cantidad, entre los de árboles. Otros taxa de árboles de presencia más tardía fueron *Pinus*, *Quercus*, castaneae y la familia oleaceae, compuesta fundamentalmente por *Fraxinus* y *Ligustrum*, pues casi no se encontró *Olea*.

Brevemente se puede recorrer la distribución del polen de los distintos taxa a lo largo del año:

### **Diciembre y enero**

Meses en los que apenas se encuentra presencia de polen.

### **De febrero a abril**

Los árboles son la parte de flora que comienza antes la polinización en nuestra latitud. Desde febrero se encuentra polen de *Alnus*, *Corylus*, *Cupressus* o Taxaceae (en esta familia es difícil distinguir los géneros por microscopía óptica), *Pinus*, *Populus*, *Salix* y *Ulmus*. También, en menor cantidad, polen de *Betula*.

A finales de marzo ya no se capta polen de algunas especies de árboles (*Alnus*, *Betula*, *Corylus* y *Ulmus*), y comienza a presentarse polen de otros árboles: fundamentalmente *Platanus*, que es el principal polen en marzo y abril; su presencia es bastante recortada, pues comprende los 20 últimos días de marzo y 10 primeros de abril. También desde finales de marzo se encuentra polen de *Fraxinus* y *Ligustrum*.

Se detecta desde abril polen de malezas como *Artemisa*, *Plantago* y *Rumex*, y el polen de gramíneas empieza a tener una discreta presencia (media diaria de 2 granos/m<sup>3</sup>.)

### **Mayo y junio**

En mayo y junio los únicos taxa de árboles presentes en cantidades apreciables son *Quercus*, *Ligustrum* y *Pinus*. El polen de las malezas urticaceae, *Plantago* y *Rumex* tienen su máxima incidencia anual en estos meses. Pero el dato más relevante son los recuentos elevados de polen de poaceae. La media diaria de poaceae durante mayo y junio fue de 26 granos/m<sup>3</sup> (rango 0 a 180), no sigue una distribución normal.

### **Julio y agosto**

Los taxa relevantes en julio y agosto, por orden de cuantía, son: urticaceae, con sus máximas anuales habitualmente en el mes de agosto, poaceae, que es claramente decreciente a partir de julio, *Castanea*, que termina su polinización en julio y *Plantago*.

### **De septiembre a noviembre**

El taxón con mayor cantidad de polen recogido es urticaceae, le siguen poaceae y *Plantago*. Los valores los dos primeros representan el 93% de todo el polen de estos meses. En días aislados se obtuvieron discretos recuentos de *Artemisa*, *Castanea* y *Pinus*.

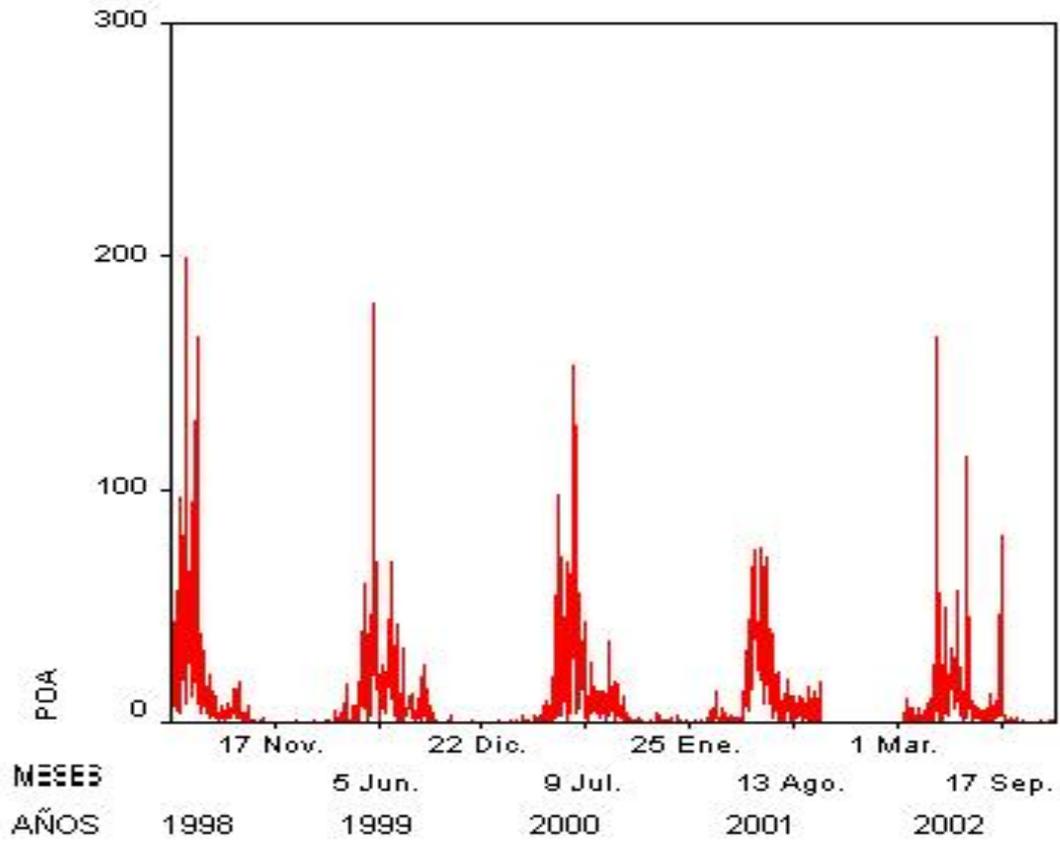
#### **2.4.3.-La distribución temporal del polen de gramíneas**

Como se verá en el Capítulo 4, además de ser el principal polen en términos cuantitativos, es el que mayoritariamente tiene una repercusión clínica como etiología de la polinosis en la ciudad de Santander. A la vista de los cuatro años completos y según la definición del 98%, en la que se considera que la estación de un polen comienza cuando a lo largo del año se ha registrado el 1% del total de ese polen y finaliza cuando el recuento llega al 99%, la estación de polen de las gramíneas comienza el 15 de marzo y termina el 25 de septiembre.

Considerando los cuatro años, en mayo y junio se presenta el 66% del polen de este taxón y al final de julio ya había llegado al 80 % del total. La concentración fue decreciente a partir de julio. En el total de 55 meses, desde mayo de 1998 hasta diciembre de 2002 (Figura 2.12), solamente en 64 días se superó el valor de 45 granos/m<sup>3</sup>, un valor que es reconocido en general como umbral general para producir repercusión clínica<sup>30</sup>. Se volverá a tratar este aspecto en el siguiente capítulo.

La distribución diaria de este polen estudiada en los recuentos correspondientes a los primeros 7 días de junio de los 4 años reveló que la incidencia máxima diaria se situaba mayoritariamente en el tramo que va de las 12 hasta las 16 horas, en el que se

efectuó el recuento del 37% de todo el polen de gramíneas. El 90% de los granos de polen de gramíneas de los recuentos tuvieron un diámetro entre 30 y 40  $\mu\text{m}$ .



**FIGURA 2.12:** Distribución del polen de gramíneas desde mayo de 1998 hasta diciembre de 2002. POA: Polen de poaceae en granos/m<sup>3</sup>

## 2.5.- DISCUSIÓN

La cantidad de polen total de la atmósfera de Santander, con una media anual de 8.604, es menor que la que registran otras estaciones de aerovigilancia españolas; en las ciudades de clima continental los recuentos totales son casi el doble. En la comparación de recuentos de polen total con el entorno más próximo de Bilbao se encuentra una similitud en cuanto a polen total (la media anual de polen total en Bilbao es de 10.800<sup>31</sup>), aunque con diferencias en la distribución de taxones. La época de máxima incidencia de polen total es común al resto de España, de abril a junio, pero en Santander existe una presencia de polen de agosto a septiembre que es porcentualmente mayor que la encontrada en otras regiones<sup>32</sup>.

En cuanto al análisis comparativo del principal polen encontrado en la atmósfera de Santander, la media anual de 2.430 granos de gramíneas puede considerarse similar a la encontrada en otras ciudades del Norte próximas a la costa -en el caso de Bilbao 1.946 al año-, y a otras más septentrionales como Londres, con 2.500<sup>33</sup>. Pero el recuento anual es inferior al de ciudades españolas de clima continental, aunque en ellas los valores anuales pueden variar mucho: en Madrid entre 1979 y 1996 el rango fue de 1.854 a 6.624<sup>34</sup>.

El 66% del periodo de polinización de las gramíneas se encontró en los meses de mayo y junio; antes de mayo un 4%, y el resto del polen de gramíneas se mostró de forma decreciente en julio, agosto y septiembre. Este periodo de polinización es parecido al que se presenta en la zona con clima continental español, con la diferencia de prolongarse más que en éste (pero en latitudes más septentrionales es aún más prolongado<sup>35</sup>). Según el método del 98% aplicado para las gramíneas, se encuentra que la polinización de éstas en Madrid termina el 25 de agosto, mientras que en Santander no lo hace hasta el 25 de septiembre.

La familia poaceae se compone de más de 600 géneros y unas 10.000 especies, de las cuales unas 400 están presentes en Europa, pero no es posible identificar las especies de gramíneas por la morfología de su polen. El polen de gramíneas con diseminación aérea más abundante proviene de gramíneas pratenses de tallo alto como *Dactylis glomerata* y *Alopecurus pratensis*, que ya se dijo que están presentes en la flora de los prados de Santander<sup>36</sup>. La procedencia de este polen predominante se sitúa en los prados de los barrios periféricos y en el entorno de la ciudad de tipo pratense: en ellos, las especies de gramíneas se caracterizan por granos de polen de tamaño similar a los que se obtuvieron, entre 30 y 45 micras. En gran medida los prados se componen de especies de gramíneas seleccionadas artificialmente

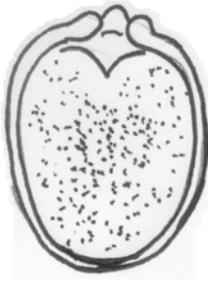
En las zonas de España de clima continental parte de los valores de polen de gramíneas que se obtienen corresponden a gramíneas de cultivo; en nuestro entorno no existen gramíneas de cereales cultivados con diseminación aérea, pues aunque se cultiva maíz en algunas zonas de Cantabria, el grano de polen de esta gramínea es de gran tamaño y no se suele diseminar en el aire atmosférico. Por ello, el polen de gramíneas

en el aire de Santander corresponde exclusivamente a gramíneas pratenses, que son las de mayor importancia alergénica.

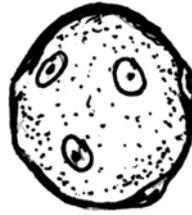
Las condiciones climáticas de temperatura y humedad de la región permiten la existencia natural de bosques. A pesar de ello, existen pocos árboles en el área de Santander. La deforestación llevada a cabo en los últimos siglos ha cambiado el uso dado a la tierra para conseguir praderas artificiales que ocupan la cuarta parte de la tierra de la región. Gran parte del polen de árboles encontrado procede de los jardines de la ciudad, como ocurre con los de *Platanus* y *Cupressus* y los de *Fraxinus* y *Ligustrum*, de la familia oleaceae; también existe polen que puede proceder de algún bosque en las inmediaciones (*Pinus*) y arboledas próximas de fagales (*Quercus*, *Corylus*)<sup>37</sup>. Prácticamente no se encuentra polen de abedul (*Betula*), que es junto a las gramíneas la principal causa de polinosis en el norte de Europa, ni tampoco de olivo, el principal polen alergénico entre los de árboles de la Europa mediterránea.

El taxón más importante de malezas, y segundo en frecuencia, es el de la familia urticaceae. Sus granos de polen, como en el caso de las gramíneas, tampoco permite distinguir las especies mediante microscopía óptica. Por la composición de la flora del norte de España, el origen de este polen puede atribuirse a *Urtica dioica*, pues es muy infrecuente la presencia de *Parietaria* en nuestro medio. Otro polen de malezas encontrado en cantidades relevantes fue el de *Plantago*.

Los cambios introducidos por la actividad humana en el uso de la tierra y las prácticas agrícolas son un factor que afecta a la incidencia de polen atmosférico; en algunas regiones de Europa se ha apreciado una disminución en los recuentos totales de polen de gramíneas, aunque la frecuencia de enfermedades alérgicas por él esté en aumento<sup>38</sup>. En Santander la actividad humana es un importante factor determinante de la concentración de polen atmosférico, los prados artificiales con gramíneas seleccionadas son el principal origen del polen.



Poaceae (20-80 $\mu$ m)



Plantago (22-28 $\mu$ m)



Cupressus (20-40  $\mu$ m)



Platanus (15-25  $\mu$ m)



Pinus (60-80  $\mu$ m)



Castanea (10-15  $\mu$ m)



Urticaceae (12-20 $\mu$ m)



Quercus (20-40  $\mu$ m)

**Esquema de la morfología de los pólenes más frecuentes en Santander**

**FIGURA 2.13**

### **Capítulo 3:**

## **Relación de la concentración de polen con las variables meteorológicas en Santander**

### 3.1.- INTRODUCCIÓN

La meteorología predominante y propia de una zona es el clima, que condiciona el tipo de vegetación existente y, con ello, la presencia de determinadas taxa de polen. Además, la meteorología afecta a la variable incidencia interanual de polen atmosférico.

En el capítulo anterior vimos que la cantidad de polen atmosférico recogido cada año en Santander estuvo en un rango entre 9.977 en 1999 y 7.241 en 2002, con una variabilidad intra e interestacional, que ha de estar producida en gran medida por influencias meteorológicas. No existen estudios de la relación del polen con la meteorología propia de la costa del Cantábrico. Este capítulo abordará la influencia de los factores meteorológicos en la variación temporal del polen presente de la atmósfera de Santander, por influir en su dispersión en las corrientes de aire.

### 3.2.-REVISIÓN

Ya se expuso que la interacción principal de la que depende el transporte aéreo del polen es la de la velocidad terminal de depósito de la partícula con la velocidad del viento; hay mayor dispersión del polen cuanto menor sea la primera y cuanto mayor la segunda. Pero la concentración de polen atmosférico en un día concreto depende en primer término del momento de la floración de cada especie y de la duración de su estación de polinización. Si se asume una liberación de polen en gran cantidad desde su origen, los factores físicos que influyen en una mayor concentración del polen en la atmósfera son: una turbulencia del aire escasa, poca probabilidad de filtración del polen por la vegetación circundante (las hojas vegetales), escasa lluvia y bajo grado de humedad (pues la humedad aumenta la densidad del polen, que por la ley de Stokes favorece su depósito). A continuación se repasan los fundamentos de la influencia meteorológica en la presencia atmosférica del polen.

#### **A) Tres factores meteorológicos, viento, lluvia y humedad, actúan disminuyendo el polen aéreo**

- El polen puede ser atrapado por los obstáculos del entorno al impactar en ellos, con lo que disminuye su dispersión en las corrientes de aire. La eficacia de impactación en estos obstáculos, como se expuso en el capítulo anterior, es directamente proporcional al tamaño y densidad de los granos de polen y a la velocidad del viento, y es inversamente proporcional al diámetro del objeto en el que se impacta. Los mayores granos de polen serán filtrados más eficazmente por los obstáculos del entorno (fundamentalmente la vegetación), y todos los

granos, pero más aún los grandes, serán filtrados en mayor medida cuando la velocidad del viento sea mayor. Así, aunque las grandes velocidades de viento favorecen la dispersión del polen en sus corrientes, estas situaciones de velocidad también favorecen la filtración por los obstáculos y suelen acompañarse de grandes turbulencias que también disminuyen la dispersión<sup>39</sup>.

- La limpieza del polen de la atmósfera que realizan las gotas de lluvia depende de los mismos factores que la limpieza por impacto en obstáculos ambientales. Se diferencia de ésta en que el objeto que lo recoge aquí, la gota de lluvia, está en movimiento, más rápido que el grano de polen que recoge y con una velocidad de depósito mucho mayor que éste. Los granos de polen grandes se capturan también más fácilmente que los pequeños, y la eficiencia de captura es directamente proporcional a la velocidad de la gota de lluvia e inversamente proporcional al tamaño de ésta -el impacto por inercia es más probable cuanto menor sea el diámetro del objeto captador, mayor sea la velocidad del viento y mayor el tamaño de la partícula-. Una llovizna fina ejerce una acción de limpieza de polen más eficaz que una lluvia intensa de gotas gruesas.
- La humedad disminuye la incidencia de polen aéreo, pues aumenta la densidad de los granos, al adquirir agua el protoplasto y expandirse rellenoando todo el continente por dentro de la exina; con la mayor densidad aumenta la velocidad de sedimentación del polen (ley de Stokes). Además, el aumento de contenido en agua disminuye la liberación de polen de las anteras.

## **B) Situaciones de presión atmosférica y corrientes de aire**

El aire frío y el cálido no se mezclan y las corrientes de aire que se forman arrastran partículas con ellas. Por ello nos interesan las distintas situaciones de presión atmosférica que condicionan la presencia de corrientes de aire y de otros meteoros:

- Las situaciones de anticiclón con altas presiones favorece la mayor presencia atmosférica de polen por comprimirse las capas de aire en contacto con el suelo. Además, en estas condiciones anticiclónicas se disipan las nubes y aumenta la temperatura por calentamiento solar, lo cual favorece la antesis.
- Las situaciones de borrasca se producen en zonas de bajas presiones y producen viento. El viento caliente asciende y da lugar a nubes por la condensación que produce el aire frío de las capas superiores; esto repercute en la incidencia de polen debido al menor calentamiento solar y a la mayor frecuencia de lluvia. Las borrascas atlánticas son las principales en España, y son causa de pluviosidad que afecta con especial incidencia a nuestro medio costero.

- Una situación meteorológica especial favorece la presencia de viento sur en nuestro medio: el denominado efecto Föhn. Debido a borrascas que penetran desde el sur y que en la Cordillera Cantábrica se agotan, descargando la humedad y dando lugar a un viento muy seco que produce ascenso de las temperaturas en la costa.
- El efecto invernadero se produce cuando las capas superiores de la atmósfera atrapan el calor (como ocurre cuando el cielo está nuboso) y se impide la pérdida de calor del suelo. Una situación contraria ocurre con la inversión térmica nocturna, en la que las noches claras favorecen la irradiación de calor del suelo; en estas noches puede aumentar la concentración de partículas y polen<sup>40</sup>.

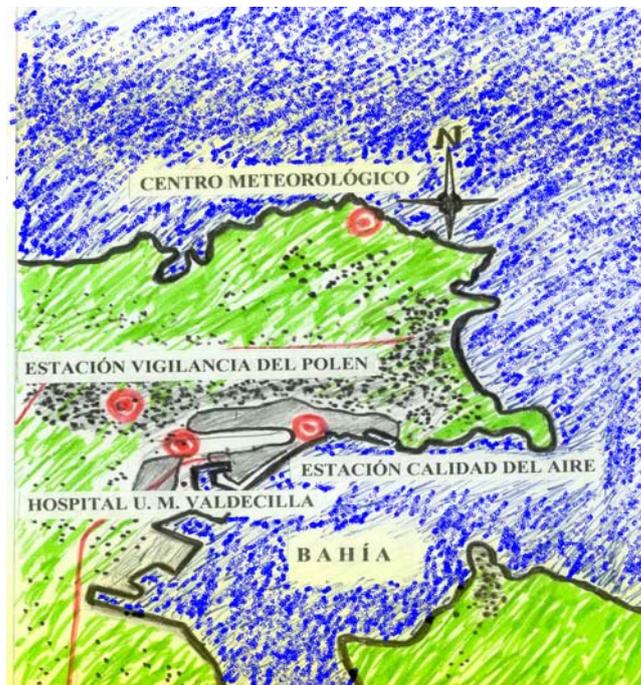
### 3.3.- MÉTODOS

#### 3.3.1.- Incidencia de polen

Durante el periodo del 6 de mayo de 1998 al 31 de diciembre de 2002 se recogieron en Santander datos diarios de 12 a 12 del mediodía, tanto de polen atmosférico total como dividido por taxones, mediante método volumétrico de Hirst (explicado en el anterior capítulo).

#### 3.3.2.- Variables meteorológicas

Fueron facilitados por el Centro Meteorológico para Asturias y Cantabria, situado a 5 Km de la estación de captación de polen (Figura 3.1) los siguientes registros diarios para el mismo periodo de 56 meses anteriormente indicado: precipitación en décimas de mm<sup>3</sup> en los intervalos diarios de 0-7 horas, 7-13, 13-18 y 18-24 h, precipitación total diaria de 0-24 y 7-7 h; humedad observada a las horas meteorológicas (0, 7, 13, y 18 horas), expresada en tanto por ciento; presión a las horas meteorológicas y presión máxima, en décimas de hectopascal; temperatura máxima y mínima diaria en décimas de grado centígrado; velocidad y dirección del viento a las horas meteorológicas y frecuencia del viento en los cuatro cuadrantes de la rosa de los vientos, expresada en décimas de hora para cada cuadrante.



**FIGURA 3.1:** Situación de los centros de los que se obtuvieron medidas.

La medida de la humedad relativa se realizó mediante un sistema que la relaciona con la longitud de unas fibras sintéticas con propiedades higroscópicas. La temperatura se midió con termómetro de resistencia. La dirección y velocidad del viento se determinó con un sistema electrónico de barrido óptico de la posición de la veleta y de la velocidad de rotación del anemómetro.

### **3.3.3.- Análisis de los datos**

A la vista del calendario de polinización de Santander obtenido en el anterior capítulo, se encontró que la presencia de polen atmosférico sigue una distribución estacional para cada taxón. Para estudiar la repercusión de los factores meteorológicos en la incidencia polínica se delimitó un periodo con incidencia homogénea de un taxón. Se eligió estudiar la incidencia de polen de gramíneas (poaceae) dentro de su estación de polinización, por ser el polen mayoritario de los obtenidos y el de mayor interés alergológico. Dentro de la estación de este polen se estudiaron los meses de mayo y junio por ser su periodo principal de polinización, en los que se encuentra el 66% del polen de gramíneas anual, y a partir del cual su incidencia decae.

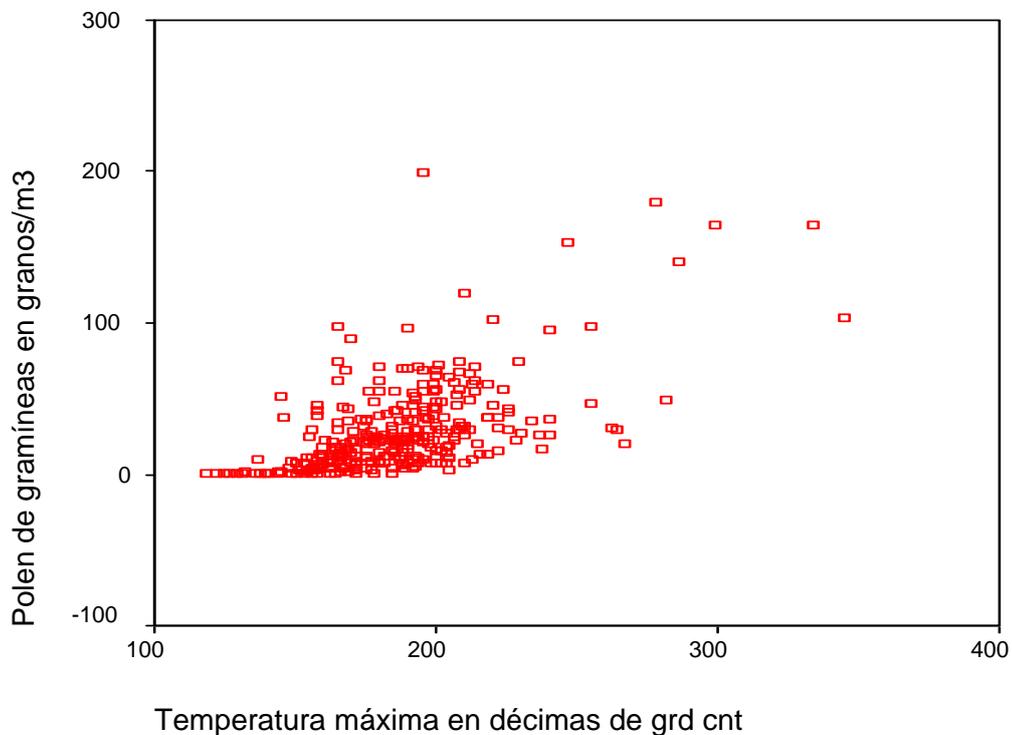
Se obtuvo mediante prueba de Kolmogorov-Smirnov, que la distribución de polen de gramíneas en los meses de mayo y junio no seguía una distribución normal. Se empleó como medida de asociación con las variables meteorológicas el coeficiente de correlación para rangos de Spearman, que también se empleó para estudiar la correlación diaria de las variables meteorológicas entre sí. Se realizó análisis de correlación parcial, controlando las variables con la que obtuvo una mayor correlación con los recuentos de poaceae. Por último, se realizó un análisis de regresión múltiple con las principales variables para conocer cuáles podían formar parte de una ecuación de regresión que explicase a la variable dependiente polen de poaceae atmosférico.

Se consideró como valor de referencia, por ser umbral de reactivación de la mayoría de enfermos sensibilizados a gramíneas, una media diaria de 45 granos/m<sup>3</sup><sup>41</sup>. Y se estudió el diferente porcentaje de días en que se llegó a esta concentración entre el grupo de días sin lluvia y el de los días con lluvia o con lluvia el día previo, así como entre el grupo de días con una determinada dirección del viento a las horas meteorológicas. Se empleó la prueba de chi cuadrado para comparar los porcentajes entre los grupos de días, y también se realizó análisis de la varianza con un factor para comparar esos mismos grupos. Para el tratamiento estadístico de los datos se utilizó software SPSS® 11 para Windows®.

### 3.4.- RESULTADOS

#### 3.4.1.- Relación de la incidencia de polen con la temperatura

Se encontró una correlación positiva de los valores diarios de gramíneas con la temperatura máxima, registrada en los dos días en que se encuentran las 24 horas de medición: el día de comienzo de la captación de polen ( $r_s = 0,265$ ;  $p < 0,01$ ) y el día en que terminan las 24 horas ( $r_s = 0,573$ ;  $p < 0,01$ ). En la Figura 3.2 se aprecia el gráfico de dispersión del polen diario de gramíneas con la temperatura máxima en el día en que termina la medición de 24 h.



**FIGURA 3.2:** Gráfico de dispersión con los recuentos de gramíneas y temperatura máxima diarios en los meses de mayo y junio de 1998 a 2002.

Se encontró que la temperatura máxima se correlacionaba negativamente con la precipitación total y con la precipitación medida en los intervalos horarios correspondientes al recuento y los previos a éste (Tabla 3.1) y se correlacionaba positivamente con la frecuencia de viento del sureste.

	<b>Pr 0-7</b>	<b>Pr 7-13</b>	<b>Pr13-18</b>	<b>Pr18-24</b>	<b>Pr 0-7</b>	<b>Pr 7-13</b>	<b>Pr 0-24</b>	<b>Hmd0h</b>	<b>Vld 0h</b>	<b>Vld 7h</b>	<b>Fr SE</b>	<b>Fr NW</b>	<b>T<sup>a</sup> Max</b>
<b>Poacea</b>	-0,350*	-0,352*	-0,331*	-0,191*	-0,158*	-0,260*	-0,399*	0,232*	-0,189*	-0,223*	0,290*	-0,263*	0,573*
<b>Pr 0-7</b>	1	0,435*	0,152*	0,187*	0,215*	0,156*	0,677*	0,037	0,189*	0,336*	-0,424*	0,377*	-0,384*
<b>Pr 7-13</b>	0,432*	1	0,363*	0,278*	0,163*	0,173*	0,573*	-0,126^	0,164*	0,330*	-0,258*	0,243*	-0,304*
<b>Pr13-18</b>	0,152*	0,363*	1	0,480*	0,283*	0,281*	0,500*	-0,113	0,163*	0,155*	-0,067	0,097	-0,175*
<b>Pr18-24</b>	0,187*	0,278*	0,480*	1	0,570*	0,348*	0,581*	-0,061	0,114^	0,155*	-0,100	0,159*	-0,171*
<b>Pr 0-7</b>	0,215*	0,163*	0,283*	0,570*	1	0,433*	0,397*	-0,014	0,081	0,034	-0,189*	0,218*	-0,174*
<b>Pr 7-13</b>	0,156*	0,173*	0,281*	0,348*	0,433*	1	0,281*	-0,157*	0,097	0,091	-0,098	0,137^	-0,190*
<b>Pr 0-24</b>	0,677*	0,573*	0,500*	0,581*	0,397*	-0,157*	1	-0,128^	0,223*	0,331*	-0,359*	0,373*	-0,352*
<b>Hmd0h</b>	0,037	-0,126^	-0,113	-0,061	-0,014	0,097	-0,128^	1	-0,213*	-0,078	-0,042	0,038	0,198*
<b>Vld 0h</b>	0,189*	0,164*	0,163*	0,114^	0,081	0,097	0,223*	-0,030	1	0,426*	-0,217*	0,213*	-0,154*
<b>Vld 7h</b>	0,336*	0,330*	0,155*	0,098	0,034	0,091	0,331*	-0,078	0,426*	1	-0,303*	0,310*	-0,239*
<b>Fr SE</b>	-0,424*	-0,258*	-0,067	-0,100	-0,189*	-0,098	-0,359*	-0,042	-0,217*	-0,303*	1	-0,688*	0,457*
<b>Fr NW</b>	0,377*	0,243*	0,097	0,159*	-0,218*	0,137*	0,373*	0,038	0,213*	0,310*	-0,688*	1	-0,154*
<b>T<sup>a</sup> Max</b>	-0,384*	-0,304*	-0,175*	-0,171*	-0,174*	-0,190*	0,352*	0,198*	-0,154*	-0,239*	0,457*	-0,369*	1

Pr: Precipitación en los intervalos de horas. Hmd: Humedad reñativa a las 0 h. Vld velocidad del viento a esas horas. Fr: Frecuencia del viento en 24 horas de la direcci3n sureste(SE) o noroeste (NW), T<sup>a</sup>Max: Temperatura m3xima del d3a de inicio del recuento.

\*:  $p < 0,01$

^:  $p < 0,05$

**TABLA 3.1:** Principales correlaciones encontradas de los recuentos de poaceae de 24 horas y variables meteorol3gicas. Coeficiente de correlaci3n por rangos de Spearman.

### 3.4.2- Relación de la incidencia de polen con la precipitación

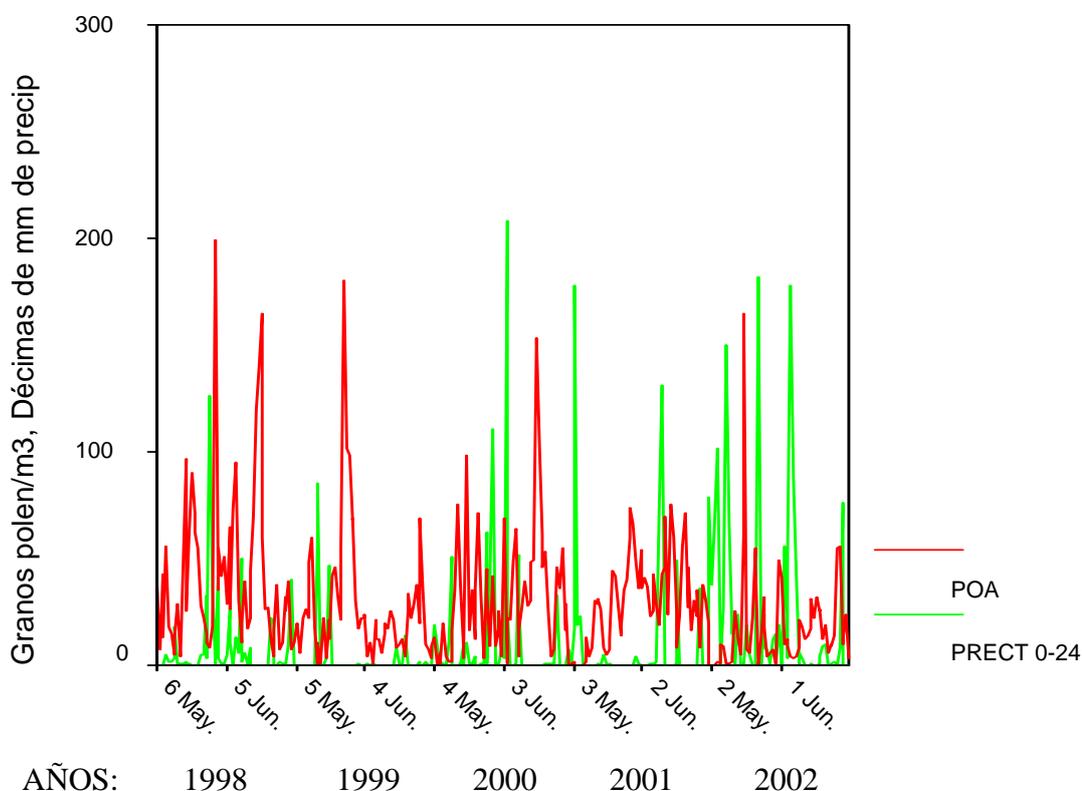
Se compararon la precipitación anual y los recuentos anuales de polen total o de gramíneas de una manera solamente aproximativa (Tabla 3.2), pues solo disponemos de la observación de 4 años completos. No se encontró una relación inmediata entre ambos. Tampoco se observó la relación de los recuentos anuales con la precipitación preestacional, que es habitual en otras regiones de clima continental<sup>42</sup>. Destacaba que la mayor parte del polen de gramíneas anual lo componía el encontrado en los dos meses de mayo y junio. Al comparar entre los 4 años estos dos meses álgidos para la incidencia de polen de gramíneas, se encontró que la diferente incidencia en esos meses no mantenía una relación constante con la precipitación que hubo en ellos, aunque sí parecía haber relación entre los valores extremos (la máxima de precipitación coincide con la mínima incidencia de gramíneas en esos dos meses); una mayor precipitación en la época de más intensa polinización parece relacionarse con la menor incidencia de polen anual. En la Figura 3.3 se observa la distribución de la precipitación diaria superpuesta a los recuentos diarios de gramíneas en los meses de mayo y junio de los 5 años indicados. No se encontraron correlaciones entre los valores decenales de polen con los valores de precipitación decenal. Por todo ello, para conocer la relación entre la precipitación y la incidencia de polen se analizaron los datos diarios de estas variables.

<i>AÑO</i>	<i>Polen total anual</i>	<i>Gramíneas anuales</i>	<i>Gramíneas mayo-junio</i>	<i>Precipitación anual</i>	<i>Precipitación previa desde octubre a marzo</i>	<i>Precipitación mayo-junio</i>
1999	9977	2544	1714	2900	558	309
2000	9244	2699	1843	11503	255	652
2001	7985	2539	1765	7927	758	523
2002	7241	1937	1104	7900	341	1414

**TABLA 3.2:** Precipitación en décimas de mm y polen en granos/m<sup>3</sup> en distintos periodos.

Se encontró diferencia en la proporción de recuentos de 24 horas (realizados de 12 a 12 horas) con valores que llegasen a 45 granos/m<sup>3</sup>, entre el grupo de recuentos sin ninguna precipitación medida de 13 a 13 horas y los que sí tuvieron lluvia (27,2% frente a 14,7 %;  $p < 0,05$ ); razón de la ventaja: 2,155 (1,84 – 2,51). La diferencia fue mayor al comparar con el grupo de recuentos en que se presentó lluvia desde 24 horas antes y/o durante las 24 horas de recuento (35,5% frente a 13,4%;  $p < 0,05$ ); la razón de la ventaja: 3,54 (3,45 – 3,62).

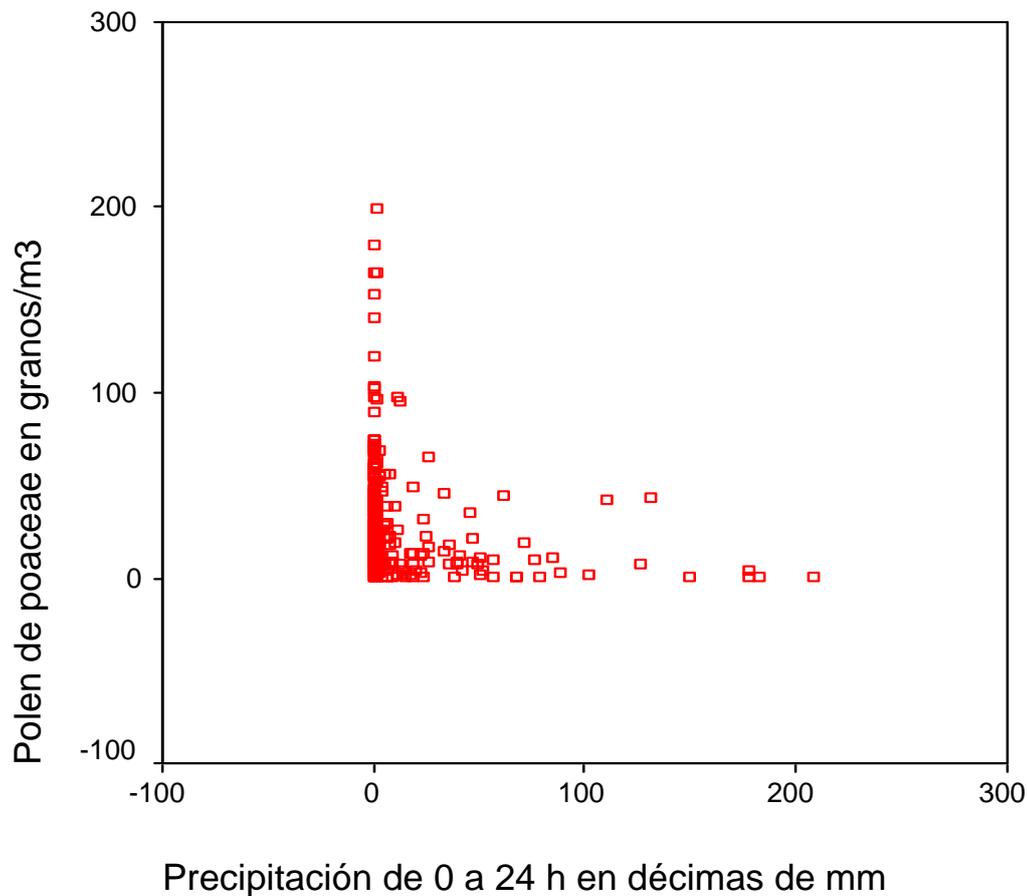
El análisis de la varianza encontró diferencia estadísticamente significativa en la precipitación de 24 horas en el grupo de días con y sin valores de  $\geq 45$ .



**FIGURA 3.3:** Superposición de los valores de precipitación diarios en décimas de mm (PRECT 0-24) y los recuentos diarios de polen de gramíneas/m<sup>3</sup> (POA), en los meses de mayo y junio de los 5 años.

No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los días en que se observó una pequeña precipitación inapreciable y los que no tuvieron ninguna en absoluto, aunque el número de días con precipitación inapreciable fue solamente de 20.

En la Figura 3.4 se muestra el gráfico de dispersión del polen de gramíneas con la precipitación de 24 h. Se obtuvo correlación estadísticamente significativa de tipo negativo de los recuentos de gramíneas con la precipitación total de 0 a 24 h ( $r_s = -0,399$ ;  $p < 0,01$ ) y con la precipitación de todos los intervalos de horas registrados del primer día en que se incluyen las 24 horas medidas y del segundo hasta las 13 h (Tabla 3.1). El coeficiente de correlación parcial de los recuentos con la precipitación cuando se controlaba para la temperatura máxima no fue estadísticamente significativo.



**FIGURA 3.4:** Gráfico de dispersión con recuentos de gramíneas y precipitación diarios en los meses de mayo y junio de 1998 a 2002

### 3.4.3- Relación de la incidencia de polen con la dirección y velocidad del viento

Se encontró diferencia entre los recuentos que llegaban a 45 granos de polen de gramíneas correspondientes a los días en que hubo viento de dirección este frente a los que fue del oeste, en dos de las horas medidas: a las 0 y 7 h -anteriores al registro, que comenzaba a las 12 h-; la diferencia para las 0 h fue de 32,5% frente a 13,2%;  $p < 0,05$ ; razón de ventaja 3,16 (1,78 – 5,63) y para las 7 h fue de 33% frente a 12,9%;  $p < 0,05$ ; razón de ventaja de 3,3 (1,85 – 5,90). También se encontró diferencia a las 13 h: 28,9% frente a 14,1%;  $p < 0,05$ ; razón de ventaja de 2,4 (1,3 – 4,3) y a las 18 h: 28,9% frente a 13,7%;  $p < 0,05$ ; razón de ventaja de 2,563 (1,4 – 4,5) . No se encontró diferencia al dividir los grupos según la dirección del viento a las siguientes horas. Tampoco hubo diferencia entre grupos con dirección norte o sur a todas esas horas. El análisis de la varianza encontró diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de viento este en el grupo de días con y sin valores de  $\geq 45$ .

Como se aprecia en la Tabla 3.1, se encontró correlación estadísticamente significativa de los recuentos de 24 horas de gramíneas con la frecuencia del viento de dirección este: para el cuadrante sureste  $r_s = 0,290$ ;  $p < 0,01$  y para el cuadrante noreste  $r_s = 0,138$ ;  $p < 0,01$ .

Se encontró una correlación negativa de los recuentos con la velocidad del viento a las 0 y a las 7 h. Y una correlación positiva de la velocidad del viento a esas horas con la precipitación en las primeras horas. Además, se encuentra correlación entre la frecuencia de viento del este con la precipitación total de 0-24 h, mayor para el viento noreste:  $r_s = -0,363$ ;  $p < 0,01$  y, como se dijo, con la temperatura máxima de cada día (con sureste  $r_s = 0,457$ ;  $p < 0,01$  y con noreste  $0,184$ ;  $p < 0,01$ ). El coeficiente de correlación parcial de los recuentos con la dirección del viento, cuando se controlaba para la temperatura máxima no fue estadísticamente significativo.

#### **3.4.4.- Otras correlaciones**

Se encontró correlación estadísticamente significativa de los recuentos con la humedad relativa a las 0 h del primer día de recuento; también se correlaciona la humedad a esa hora con la temperatura máxima de ese día. En cuanto a otras correlaciones encontradas, existe correlación positiva de la velocidad de viento con la frecuencia de viento de dirección Noroeste y negativa con la de la dirección sureste.

#### **3.4.5.- Regresión lineal múltiple**

La regresión lineal múltiple, realizada por el método de pasos sucesivos (stepwise), con los recuentos de gramíneas como variable dependiente y las demás variables meteorológicas como explicativas, manifestó que el coeficiente de regresión de los recuentos de gramíneas y la temperatura máxima ( $R = 0,581$ ;  $R^2$  corregida =  $0,335$ ) no mejoraba al incorporar ninguna de las otras variables.

$R$  es el coeficiente de correlación múltiple muestral, que indica el grado de asociación lineal entre la variable dependiente (recuentos diarios de poaceae) y las variables explicativas;  $R^2$  corregida es el cuadrado de la anterior corregido a la baja, o coeficiente de determinación, que se interpreta como la proporción de variabilidad total de la variable dependiente explicada mediante la regresión.

### 3.5.- DISCUSIÓN

La temporada de máxima incidencia de polen en Santander tiene, merced a su climatología, unas características poco usuales. En otros climas sin una incidencia tan alta de precipitación en primavera, se ha comprobado que la principal influencia meteorológica en la cantidad de polen son las variaciones de precipitación y temperatura en los meses previos a la polinización. Estos estudios precisan de una observación de muchos años: Londres entre 1960 y 1990, o los que en nuestro medio realizaron Subiza et al sobre Madrid (entre 1978 y 1991 solamente se encontró relación con la precipitación, pero no con la temperatura acumulada). En el clima continental del centro de España se presentan grandes variaciones de concentración anual de polen de gramíneas, que están relacionadas fundamentalmente con la precipitación preestacional; se ha observado que la cantidad total de lluvia en los meses anteriores resulta crítica para la cantidad de gramíneas que florecerán en los meses de abril a julio, hasta tal punto que pueden realizarse modelos predictivos de la cantidad de polen que se alcanzará -en el caso de Madrid se hacen predicciones en función de la precipitación de octubre a marzo-.

La situación es completamente distinta en la España de clima atlántico costero, que asegura la presencia de lluvias en los meses anteriores a la primavera y durante la época de polinización sigue siendo muy abundante (Tabla 3.2). Así, las cifras de precipitación de la cornisa cantábrica en mayo y junio son las mayores de Europa; en Londres la media para mayo y junio no excede los 100 mm, pero en Santander la media es del doble, y en los años aquí analizados se superó ampliamente. Por ello se ha estudiado en este capítulo la influencia que las variables meteorológicas producen en el recuento de polen de cada día, pues no se obtuvo correlación de los valores de polen decenal con los valores de diez días de las variables meteorológicas.

El estudio se centró en el periodo más homogéneo de polen de gramíneas, en plena polinización de esta familia que ocurre en mayo y junio, cuando todos los días pueden presentar altos recuentos de este polen (Capítulo 2). La principal correlación diaria encontrada con los recuentos de polen de gramíneas fue con la temperatura máxima de los dos días que comprende cada recuento efectuado de las 12 a las 12 h. Esta variable se correlacionaba además con las otras que también lo hacían con el recuento de gramíneas, y fue la única variable explicativa en la regresión lineal múltiple. La temperatura elevada es un factor que favorece por una parte la liberación del polen en el proceso de anthesis y, además, en nuestro medio las altas temperaturas se correlacionan con una menor incidencia de lluvia.

Los días sin lluvia, y sobre todo si no la hubo tampoco en el día precedente, alcanzan más frecuentemente recuentos de gramíneas elevados. Se consideró como valor alto a 45 granos/m<sup>3</sup>, pues es una cifra que se ha considerado significativa para afectar a los alérgicos a este polen; aunque los valores de polen que pueden repercutir en los enfermos son muy variables (se tratará de ello en el Capítulo 4). Se obtuvo correlación negativa de los recuentos de gramíneas con la lluvia en todos los intervalos anteriores al recuento y durante éste, pero las mayores correlaciones fueron con la precipitación en los intervalos de 0 a 13 h precedentes al recuento. Aunque en el

anterior capítulo vimos que las máximas incidencias durante el día correspondían a las horas del mediodía (de 12 a 16 h), el efecto de la lluvia es mayor en las horas precedentes, pues la incidencia máxima de polen en la atmósfera no coincide con la hora de liberación máxima<sup>43</sup>. El mayor efecto de la lluvia que ocurre en las primeras horas del día sobre nuestros recuentos de 24 h, parece ser debido a que, además de una acción de limpieza del polen atmosférico, en estas horas se impide la liberación de polen en el periodo en que la anthesis es más intensa<sup>44</sup>; el efecto de la lluvia es máximo al impedirse el pico de incidencia que ocurre hacia el mediodía.

Como dijimos, se reconoce que la eficacia de la acción limpiadora de la lluvia es mayor con lluvia de gotas finas, que tienen mayor eficacia de impactación sobre el polen. Pero no se obtuvo aquí una diferencia estadísticamente significativa cuando se compararon los grupos con días con lluvia del tipo registrado como “inapreciable” frente al grupo de los días sin ninguna precipitación. Puede que el número de 20 días con este tipo de precipitación fuese demasiado pequeño para haberse podido encontrar una diferencia significativa, o la precipitación fuese demasiado escasa.

Además de la temperatura y la precipitación, que habitualmente se reconocen como las principales variables meteorológicas de las que depende la incidencia de polen diario, se estudió la influencia del viento, pues tiene una importante presencia en el clima de Santander. Hay que destacar que con dirección del este aumentan los recuentos de gramíneas, principalmente cuando sucede en las primeras horas. Esta acción no se explica por un efecto de transporte de polen desde una zona con más gramíneas que la correspondiente del viento oeste, pues la situación de la ciudad y de nuestro captador es tal que el viento del este proviene del mar. La correlación encontrada del viento del este (es mayor la del sureste) de forma positiva con la temperatura máxima y negativa con la precipitación en todos los intervalos, implica que la acción favorecedora de los niveles de polen por el viento del este viene dada por una situación meteorológica en la que es menos frecuente la lluvia y las temperaturas son más elevadas, al contrario que la situación de viento del norte. El viento del sureste predomina en los periodos en que se produce en las zona al norte de la Cordillera Cantábrica el efecto meteorológico Föhn, que produce aumentos temporales de las temperaturas y disminución de precipitaciones, con lo que se favorece la presencia de polen.

La velocidad del viento casi no mostró ningún efecto sobre la incidencia de polen, y solamente la de las primeras horas se correlacionó de forma negativa con los recuentos de polen de gramíneas. La mayor velocidad en las primeras horas podría indicar una situación meteorológica con mayores precipitaciones y menor temperatura (correlaciona con ambas), lo que parece una explicación adicional al principio general que establece que la mayor velocidad del viento favorece la limpieza del polen por filtración de impacto en los objetos.

La humedad relativa no es una variable a la que se reconozca una influencia relevante en los niveles de polen atmosférico<sup>45</sup>. Solamente la humedad medida en la primera hora del día se correlacionó positivamente con los recuentos; también en este caso existía correlación con las principales variables meteorológica (positiva con la temperatura y negativa con la precipitación), que puede explicar la correlación encontrada con los recuentos de polen.

## **Capítulo 4:**

**Incidencia clínica de la polinosis en Santander. Rinoconjuntivitis alérgica por sensibilización a polen**

## **4.1.- INTRODUCCIÓN**

En el presente capítulo se tratará sobre la repercusión del polen atmosférico en la población de Santander. Por una parte se estudiará qué pólenes son responsables de producir sensibilización, y, por otra parte, se analizará la existencia de una repercusión clínica mediante el estudio de dos indicadores indirectos de rinoconjuntivitis alérgica en la población de Santander: el consumo de medicación antialérgica para la rinoconjuntivitis y las asistencias a urgencias por esta enfermedad.

## **4.2.-REVISIÓN**

### **4.2.1.- Los alergenios del polen**

Para que un aeroalergeno como el grano de polen pueda tener repercusión clínica debe reunir estas dos características: contener agrupamientos antigénicos específicos que puedan dar lugar a respuestas de hipersensibilidad tipo I, y existir niveles de exposición ambiental que produzcan esta respuesta en los pacientes sensibilizados.

En cuanto a la primera característica, los alergenios del grano de polen son glicoproteínas que están en la intina y exina, y parte de cuya función natural es el reconocimiento y la restricción de la unión del polen a un estigma de su especie. La causa de que estas glicoproteínas puedan comportarse con gran frecuencia como alergenios proviene de reunir varias características que favorecen que una molécula sea alérgica:

- Facilidad de acceso al sistema inmunológico a través de la mucosa nasal, conjuntival o de las vías respiratorias. Por ello son más alérgicos los pólenes de polinización anemófila.
- Complejidad molecular y caracterización bioquímica.
- Solubilidad: Las glicoproteínas del polen tienen gran solubilidad en agua y difusibilidad en las mucosas a los pocos minutos de su llegada a éstas<sup>46</sup>.
- Estabilidad en el medio de la mucosa y contacto con el medio interno sin perder sus características inmunogénicas.

Por lo que respecta al número de granos de polen por m<sup>3</sup> de aire necesarios para desencadenar la enfermedad, es una característica que suele ser desconocida, debido a las dificultades que plantea su estudio. Esto será tratado con mayor detalle en el apartado 4.2.3.

Las moléculas que transportadas por el grano de polen se unen a IgE específica son los alergenios propiamente dichos. Cada taxón de polen presenta varios alergenios, pero algunos son responsables de una mayor alergenidad (se unen a IgE específica en una mayoría de los sueros de los enfermos sensibilizados a ese polen): son los denominados alergenios mayores, para diferenciarlos de aquellos en los que el porcentaje de enfermos con IgE específica para ellos es menor y que se denominan alergenios menores. En la actualidad muchos de estos alergenios se conocen y se han purificado; existe una nomenclatura establecida por IUIS (la Unión internacional de Sociedades de Inmunología) que establece que se denomine a los alergenios con las tres primeras letras de su género, seguidas de la primera de la especie y un número que indica la relevancia del alergenio.

#### **4.2.2.- Métodos diagnósticos**

Para el diagnóstico de sensibilización a un polen, tanto cuando se emplean métodos *in vivo* como *in vitro*, son necesarios extractos que contengan los alergenios de ese polen que se unen a IgE específica. Los extractos son mezclas de muchos componentes antigénicos, que se extraen del material natural.

##### **A) Obtención de un extracto**

Para la obtención de un extracto de la fuente apropiada de alergenio (en este caso la colección de polen directamente de la planta), se han de eliminar los lípidos mediante solventes orgánicos (éter), luego el material que queda soluble después de centrifugar a 100.000 xg debe probar actividad alérgica y podrá ser purificado. La purificación de los alergenios se realiza mediante filtración en gel, cromatografía, isoelectroenfoque o cromatografía líquida de alta precisión o HPLC, aunque este último método no es de buen rendimiento a efectos prácticos.

##### **B) Estandarización del extracto**

El extracto ideal debe contener todos los alergenios que potencialmente son relevantes y, como con cualquier reactivo para diagnóstico o tratamiento, idealmente ha de ser de composición conocida con precisión. Aunque en la actualidad no se disponen de extractos purificados para la mayoría de los alergenios, sí se emplean métodos inmunológicos para conocer su composición y pureza mediante diversas técnicas inmunológicas que forman parte del proceso de estandarización de los extractos, como son:

- Para determinar la composición del extracto se emplean estos métodos: Electroforesis con gel de poliacrilamida (SDS-PAGE), que separa las proteínas según su peso molecular; inmunoblotting o Western blott<sup>47</sup>, en el que se tiñen las proteínas anteriormente separadas por unos anticuepos

marcados; isoelectoenfoque, en el que se separan las proteínas por su punto isoelectrico; inmuno-electroforesis, que consigue diferenciar bien los alergenicos individuales mediante precipitados de complejos del alergenico con un anticuerpo.

- Para determinar el contenido en alergenicos especificos se emplean anticuerpos monoclonales. Idealmente se aspira a conocer la composicion de todos los alergenicos, pero puede servir conocer solamente el contenido del más relevante. Las técnicas empleadas a este efecto son: las técnicas de inmunolectroforesis cuantitativa<sup>48</sup> para conocer la cantidad de algunos alergenicos individuales y la técnica del análisis inmunoabsorbido con unión a enzimas (ELISA)<sup>49</sup>.
- Para cuantificar la potencia relativa del extracto son de utilidad métodos *in vitro*, como el RAST inhibición<sup>50</sup>, o *in vivo* como son las pruebas cutáneas en un grupo de enfermos voluntarios<sup>51</sup>. En cuanto a los métodos de cuantificación de la potencia *in vivo*, en Europa se trabaja mediante la definicion de prueba de prick equivalente de la reaccion de la histamina (HEP), y en Estados Unidos mediante el punto final de eritema en intradermoreaccion.

En la actualidad existen tres tipos de unidades para cuantificar un extracto por su potencia: U.B (unidades biológicas, empleado en los países europeos), U.A (unidades de alérgico, que es la unidad aceptada por la FDA de Estados Unidos) y U.I (unidades internacionales, de la Organización Mundial de la Salud).

### C) Métodos diagnósticos empleados en el diagnóstico de alergia al polen

#### \* Métodos de diagnóstico *in vivo*:

Estos métodos son: las pruebas cutáneas, la provocación de la mucosa nasal estudiada con métodos funcionales (rinomanometría) o con estudio patológico de la inflamación, la provocación conjuntival y las pruebas de provocación bronquial. Aquí solamente haremos una introducción a las primeras.

En las pruebas cutáneas, la reacción alérgica de tipo inmediato que se produce en la piel (dependiente de IgE) al contacto con el polen sirve como diagnóstico de la sensibilización específica al polen. Sus ventajas son la sensibilidad y la rapidez. La reacción inmediata, producida por la degranulación de mediadores de los mastocitos, causa en la piel un habón y un eritema. El principal mediador de la reacción es la histamina, que cuando se introduce con procedencia exógena en la piel produce una reacción similar a la prueba positiva, por lo que se emplea como control positivo al realizar las pruebas. Además de la producida por los mediadores celulares, hay un componente de inflamación neurogénica y relación entre ésta y la inflamación celular, por medio de la sustancia P, la neuroquinina A y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP).

Los métodos de prueba cutánea aceptados actualmente para el diagnóstico de hipersensibilidad inmediata son la prueba de prick y la intradermoreacción. En la primera, después de aplicar una gota del extracto en la piel, se pincha superficialmente mediante la técnica de prick modificado o, con mayor reproducibilidad, con la lanceta modificada de Morrow Brown o similar<sup>52</sup>. La prueba cutánea mediante prick se considera por la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica como una prueba segura y el método que, “cuando es realizado apropiadamente, es más apropiado para detectar reacciones alérgicas en todos los pacientes [...] y es el método de elección y más efectivo con los aeroalergenos”<sup>53</sup>. En la intradermoreacción se inyecta intradérmicamente 0,01-0,05 ml del alérgeno; esta es una prueba que ocasiona más falsos positivos, se debe hacer más diluida y puede producir reacciones severas, por lo que es menos empleada en el diagnóstico de la alergia respiratoria.

Las pruebas se deben realizar sin que el paciente esté en tratamiento con medicación que inhiba la reacción, y junto con las pruebas cutáneas para los alérgenos se debe aplicar un control negativo y otro positivo con histamina. La medición se realiza 15 minutos después de la punción, y el criterio de positividad de una prueba mediante prick suele ser un diámetro de al menos 3 mm del habón (equivale a un área de 7 mm<sup>2</sup>) o una proporción del área de habón ocasionado por el control positivo con histamina<sup>54</sup>. Las precauciones básicas para realizar una prueba cutánea válida son:

- . Conocer el valor de los extractos alérgicos, que deberán asegurar su estabilidad.
- . Concentración adecuada de los extractos.
- . Incluir control positivo y negativo.
- . Realizar las pruebas en piel normal, sin patología.
- . Evaluar la presencia de dermatografismo en el paciente.
- . Evitar la medicación que pueda falsear el resultado de las pruebas.
- . Registrar el resultado de la prueba en el tiempo adecuado.
- . Conocer los riesgos; un médico debe estar disponible con medios para tratar inmediatamente una reacción sistémica.

**\* Métodos de diagnóstico de laboratorio o *in vitro*:**

Aunque no serán empleadas en los trabajos realizados en este estudio, hay que mencionar que las técnicas de inmunología clínica se basan también en la detección de la unión de un antígeno y un anticuerpo. Las más usuales son: la precipitación en gel y la nefelometría; técnicas inmunométricas o de desplazamiento competitivo, como el radioinmunoensayo (RIA) y el enzimoimmunoensayo (EIA) y técnicas de inmuno fluorescencia microscópica, como la citometría de flujo.

Las técnicas de laboratorio más habituales hoy día para el diagnóstico clínico mediante la demostración de IgE específica frente a un alérgeno (o mezcla de alérgenos, como suele ser el caso de los extractos de polen) son las de enzimoimmunoensayo, como el ELISA y sus modificaciones. La primera y clásica técnica para detectar la IgE específica para un antígeno libre en suero fue el Radio Alergo Sorbent Test o RAST<sup>55</sup>. Se considera que hay buena correlación entre estas técnicas y las pruebas cutáneas;

normalmente las pruebas cutáneas con aeroalergenos muestran ligeramente mayor especificidad y una sensibilidad similar a las de laboratorio<sup>56</sup>.

#### 4.2.3.- Prevalencia de la polinosis

La prevalencia de sensibilización a distintos taxa de polen varía por regiones, según la abundancia de las distintas especies vegetales en cada medio biogeográfico. Un enfermo alérgico puede sintetizar IgE específica para los alergenios del polen que están presentes en el aire de su hábitat, pero existe gran diferencia de alergenidad entre las distintas especies (dependiendo de las características que, como se dijo confieren la alergenidad al polen), por lo que la prevalencia de alérgicos a un polen depende de la capacidad alérgica del polen y de la cantidad en que se encuentre en la atmósfera.

Para el médico resulta fundamental conocer hasta qué punto la sensibilización a un aeroalergeno produce repercusión clínica. Ya dijimos al principio del capítulo que para producir manifestaciones clínicas un alergeno debe sensibilizar al paciente, pero además debe tener contacto con él -en el caso del polen, deberá estar presente en la atmósfera en su época de polinización-. Se deben mencionar además otras dos consideraciones básicas sobre la sensibilización a polen. Una es la posibilidad de diagnosticar una sensibilización subclínica: existencia de IgE específica para el alergeno, pero sin que existan síntomas en el enfermo al contacto con él. Por este motivo la enfermedad polínica no puede diagnosticarse solamente por la existencia de sensibilización al polen. Otro aspecto, también relacionado con la anterior consideración es la existencia de reactividad cruzada entre distintas especies de polen; esto quiere decir que comparten algunos alergenios, por lo que un paciente puede estar sensibilizado a un polen con el que nunca ha entrado en contacto. En general, es posible cierto grado de reactividad cruzada entre especies del mismo género, con menor frecuencia ocurre entre géneros de la misma familia, y es infrecuente entre familias distintas. Las reactividades cruzadas más frecuentes son:

\* Poaceae: Reactividad cruzada entre casi todas las especies. Se puede decir que algunas como *Lolium*, *Phleum*, *Poa* y *Dactylis* tienen casi una composición alérgica idéntica, pero hay diferencia con otras tribus de gramíneas de tipo tropical como *Paspalum*, *Sorghum* y *Cynodon* (esta última presente en nuestro medio)<sup>57</sup>.

\* Urticaceae: Reactividad cruzada entre *Parietaria judaica* y *Parietaria officinalis*, pero casi no hay reactividad con *Urtica dioica*<sup>58</sup>.

\* Oleaceae: Reactividad cruzada parcial entre *Olea* y *Fraxinus* y *Ligustrum*<sup>59 60</sup>.

\* Fagales: Reactividad cruzada entre todas<sup>61 62</sup>.

\* Coníferas: Reactividad cruzada entre *Cupressus* y *Juniperus*, pero no con otras coníferas.

Existen pocos trabajos acerca de los niveles de polen necesarios para producir síntomas en un enfermo. Se estima que 20 granos/m<sup>3</sup> de polen de gramíneas pueden afectar a un porcentaje importante de polínicos, y que 50 afectan al 100%. La dificultad para encontrar un valor umbral reside en que la concentración de polen atmosférico en una estación de aerovigilancia determinada puede diferir de la exposición individual de cada paciente determinado. Además, hay que considerar que los pacientes con frecuencia están polisensibilizados a varios pólenes u a otros aeroalergenos, y que según avanza la estación se precisa menor cantidad de alérgeno para producir una afectación clínica (efecto priming o cebador).

Considerando todo el mundo, existen estudios de prevalencia de sensibilización a polen en Estados Unidos, Europa, y Japón, pero es poco conocida la situación en los países tropicales con vegetación y climatología muy distinta. Son destacables algunas características propias de zonas concretas, como que en los Estados Unidos el principal polen alergénico sea el de una maleza de la familia compositae, la Ambrosía, y en segundo lugar esté el polen de gramíneas. En Japón es conocida la importancia del polen de cedro japonés (*Cryptomeria japonica*) como característico de la zona. En cuanto al continente europeo, comprendido desde el Atlántico a los Urales, se han definido cinco áreas según la preponderancia de plantas que producen alergia<sup>63</sup>: la zona ártica en la que predomina la alergia al abedul, la Europa central con sensibilización a abedul y gramíneas; la Europa del este, en la que predominan las gramíneas pero existen en algunas zonas abundante polen de la familia de las compuestas, como Artemisa y Ambrosía; la Europa montañosa con polinosis por gramíneas y árboles y la Europa mediterránea en la que a las gramíneas se suma la sensibilización a parietaria, olivo y ciprés.

La prevalencia de la polinosis en Europa, según respuesta a cuestionarios y pruebas, varía entre 5% y 19,6%. Un estudio de prevalencia realizado sobre una muestra aleatorizada del País Vasco<sup>64</sup> obtuvo un 10,6% de polinosis con una prevalencia menor en la zona de clima atlántico que en la de clima oceánico (9,7 frente a 13,6%). En un estudio realizado con una muestra de pacientes que acudían a consulta de alergología y representación proporcional de toda España, entre los pacientes con rinoconjuntivitis alérgica el 57% era alérgico a pólenes, y entre aquellos con asma alérgico el 34%. Cuando de esa muestra se consideraban regiones del norte (conjuntamente a Galicia y Asturias, pues Cantabria se incluyó junto a otras zonas de clima muy distinto) la sensibilización en cada caso fue de 20% y 10% respectivamente, mientras que para la zona centro y Murcia era superior al 60 y 50%<sup>65</sup>.

Al revisar los estudios realizados en regiones españolas se encuentra una gran variación de prevalencia de sensibilización a distintos taxa, en correspondencia con la diversidad bio-geográfico-climática de la península. Se evidencia que el polen de gramíneas es el predominante en toda España, y destacan algunas características regionales, como la frecuente sensibilización a polen de olivo en la zona centro y sur, y al de Parietaria en el Mediterráneo<sup>32</sup>.

### 4.3.-MÉTODOS

#### 4.3.1.- Sensibilización a aeroalergenos en pacientes polínicos de Santander

La muestra a estudiar se compuso de 50 pacientes de ambos sexos, con edad entre 12 y 70 años. Los dos criterios fundamentales para que un paciente fuese incluido en la muestra fueron: haber residido siempre en Santander y que presentara síntomas de rinoconjuntivitis de predominio estacional entre abril y septiembre (principal temporada de presencia de polen para las distintas especies, según el calendario polínico obtenido en el Capítulo 2). Los síntomas considerados fueron prurito nasal u ocular, rinorrea, obstrucción nasal o salvas de estornudos.

Se les realizaron a todos ellos pruebas cutáneas de sensibilización a aeroalergenos, mediante prick-test, realizadas por el mismo alergólogo, con idénticos extractos y metodología. Se escogieron 25 extractos comerciales de pólenes que se elaboran a partir del polen de plantas de España (Laboratorio Inmunotek), y que se consideraron los más representativos de la atmósfera del medio urbano en España (pólenes que representan al menos el 0,4% de los pólenes totales anuales en los colectores de las estaciones de aerovigilancia de España), incluyendo los propios del calendario polínico de Santander<sup>32</sup>.

Entre estos extractos, estaban estandarizados en unidades biológicas equivalentes (50.000 UBE/ml, que equivalen, según el fabricante a 100 U.B/ml) los siguientes: *Cupressus arizónica*, *Cupressus sempervivens*, *Juniperus oxicedrus*, *Platanus hispanica*, *Olea europea*, *Cynodon dactylon*, *Dactylis glomerata*, *Trisetum paniceum*, *Artemisia absinthium*, *Chenopodium album*, *Plantago lanceolata* y *Parietaria judaica*. Y en los siguientes su composición era 1/20 en Peso/Volumen: *Alnus glutinosa*, *Corylus avellana*, *Betula alba*, *Populus alba*, *Castanea sativa*, *Ulmus minor*, *Fraxinus excelsior*, *Quercus ilex*, *Morus alba*, *Pinus sylvestris*, *Rumex acetosella*, *Salsola kali* y *Urtica dioica*. Se probaron además tres aeroalergenos habituales con extractos comerciales del Laboratorio ALK-Abelló estandarizados en Unidades Biológicas (100 U.B) y en Unidades Masa, con la siguiente composición en µg/ml de alergen mayor: *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der f1: 40 µg/ml y Der f2: 20µg/ml), epitelio de gato (Fel d1: 40µg/ml) y *Alternaria tenuis* (Alt a1: 25 µg/ml). Se empleó como control negativo suero fisiológico con glicerol al 50% y como control positivo histamina 10 mg/ml.

Las pruebas de prick se realizaron con la lanceta especial para prick de 1 mm, Prick Lancet Dome-Hollister-Stier<sup>66</sup>. Se empleó una lanceta para cada una de las 30 pruebas (1.500 lancetas). El sistema Prick-Film® del Laboratorio Inmunotek se aplicó para realizar en la superficie volar de los dos antebrazos las 28 pruebas y los dos controles, y posteriormente leer, copiar la pápula y proceder a la medición de su área. Este sistema se compone de dos elementos autoadhesivos cutáneos (dispositivo de aplicación y film de lectura), ambos de 21 x 63 cm, con los que se aplican 14 alergen, un control positivo y otro negativo.

El dispositivo de aplicación se compone de dos láminas unidas con dos series de orificios circulares, superpuestos y numerados. La distancia entre orificios contiguos es de 2,5 cm. El dispositivo se fija al antebrazo del paciente a través de tiras autoadhesivas. Los orificios de la lámina superior o capa de aplicación, de 0,5 cm de diámetro, permiten centrar la gota del alérgeno sobre la piel; después de aplicar las gotas con los extractos se retira la capa de aplicación y quedan visibles los orificios de la lámina inferior o capa de lectura, de 2 cm de diámetro, que permiten ver la ventana de piel empleada para cada alérgeno y realizar la punción con una lanceta para cada extracto de alérgeno. Después de la punción se seca el extracto con una lámina de celulosa.

El film de lectura se compone de una lámina idéntica a la capa de lectura del dispositivo de aplicación, cubierta con una película de poliuretano extrafino, transparente y autoadhesivo. Quince minutos después de la punción, se fija a la capa de lectura del dispositivo de aplicación. El habón que resulta de la reacción se visualiza a través del film y, para registrar el resultado, se dibuja sobre el film el perímetro del habón con bolígrafo de secado rápido, se despega el film y se adhiere a la hoja de archivo y lectura de los resultados (ver una muestra en el Apéndice.)

El resultado de las pruebas se obtiene al medir el área de la pápula, y se expresa en porcentaje del área de la pápula que produce el control positivo con histamina menos el área del control negativo con salino.

$$\% \text{ del alérgeno} = \frac{(\text{área de pápula del alérgeno} - \text{área del control negativo})}{(\text{área del control positivo} - \text{área del control negativo})}$$

Los grados de positividad de una prueba son:

- (2+): Entre un 50 y 100% del área del control positivo menos el negativo.
- (3+): Entre un 100 y 200% del área del control positivo menos el negativo.
- (4+): Superior a 200% del área del control positivo menos el negativo.

Los filmes de lectura se enviaron a Madrid para que fuese realizada la medición por el laboratorio Inmunotek, mediante planimetría por sistema de escaneado con el programa Prick-Scan 2000®, específico para el sistema Prick-Film.

#### **4.3.2.- Estudio de la repercusión de la incidencia de polen sobre la población con polinosis en Santander**

##### **A) Relación del polen atmosférico con las ventas de medicamentos antialérgicos**

Los antihistamínicos orales son los medicamentos más comúnmente recetados por los médicos o comprados directamente por los enfermos con rinoconjuntivitis alérgica, cualquiera que sea su etiología. Por ello se recogieron los datos de las ventas mensuales totales de antihistamínicos y preparados nasales sistémicos (asociación de un antihistamínico con un vasoconstrictor) que correspondían exclusivamente a las unidades vendidas del mayorista a las farmacias de la ciudad (datos de IMS Ibérica, empresa dedicada al control estadístico de ventas de medicamentos). Se consiguieron datos de los 24 meses entre mayo de 1998 y abril de 2000 y se analizó mediante coeficiente de correlación de Pearson la relación del consumo mensual de estos medicamentos con los recuentos mensuales de polen de gramíneas y de urticaceae.

##### **B) Relación del polen atmosférico con las asistencias de urgencias por rinoconjuntivitis**

Se analizó la relación de los recuentos diarios de polen de poaceae con el número de asistencias diarias de urgencia al Hospital Universitario “Marqués de Valdecilla” que se habían diagnosticado como rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica o rinoconjuntivitis alérgica (en adelante se denominarán “asistencias por rinoconjuntivitis”).

Se empleó el coeficiente de correlación por rangos de Spearman, una vez conocido que la distribución de los recuentos de poaceae no era normal. También se correlacionaron las asistencias con las variables meteorológicas empleadas en el Capítulo 3 y con los niveles diarios de contaminantes atmosféricos NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> y PM<sub>10</sub>, suministrados por el Centro de Investigaciones Medioambientales de Cantabria (CIMA), y que se explican en el Capítulo 5. Se estudió la regresión lineal múltiple, considerando las asistencias diarias por rinoconjuntivitis como variable dependiente; y a las variables meteorológicas y de contaminantes como independientes. El análisis se realizó mediante software SPSS® 11.

#### 4.4.-RESULTADOS

##### 4.4.1.- Prevalencia de pruebas cutáneas positivas en pacientes polínicos de Santander

Todos los 50 pacientes con sintomatología rinoconjuntival de predominio en los meses mencionados mostraron pruebas cutáneas positivas para algún extracto de polen (Tabla 4.1). Además, un 64% presentó positividad para alguno de los alérgenos que no eran de pólenes, siendo el más frecuente *Dermatophagoides pteronyssinus*, con un 60% (Tabla 4.2). Todos estaban sensibilizados a alguna de las tres especies de gramíneas probadas. Se encontró en el 14% de los pacientes una monosensibilización para polen de gramíneas, y un 18% tenían a las gramíneas como único polen con resultado positivo aunque además eran positivos a otro alérgeno. Considerando solamente los 25 extractos de polen, en el 32 % de los pacientes el de gramíneas era el único polen al que estaban sensibilizados.

EXTRACTO	(2+)	(3+)	(4+)	PORCENTAJE DE P.C POSITIVAS
<i>Dactylis glomerata</i>	5	20	21	92 %
<i>Trisetum paniceum</i>	4	24	18	92 %
<i>Cynodon dactylon</i>	6	23	6	70 %
<i>Plantago lanceolata</i>	12	2	5	38 %
<i>Morus alba</i>	7	3	1	22 %
<i>Fraxinus excelsior</i>	6	4	0	20 %
<i>Castanea sativa</i>	7	1	0	16 %
<i>Betula alba</i>	6	1	0	14 %
<i>Ulmus minor</i>	5	2	0	14 %
<i>Olea europaea</i>	3	3	0	12 %
<i>Urtica dioica</i>	3	1	0	8 %
<i>Rumex acetosella</i>	4	0	0	8 %
<i>Artemisa absinthium</i>	1	0	3	8 %
<i>Populus alba</i>	4	0	0	8 %
<i>Alnus glutinosa</i>	3	0	1	8 %
<i>Corylus avellana</i>	3	0	0	6 %
<i>Cupressus arizonica</i>	2	1	0	6 %
<i>Pinus sylvestris</i>	3	0	0	6 %
<i>Platanus hispanica</i>	3	0	0	6 %
<i>Quercus ilex</i>	1	2	0	6 %
<i>Chenopodium album</i>	1	2	0	6 %
<i>Salsola kali</i>	2	1	0	6 %
<i>Cupressus sempervivens</i>	2	0	0	4 %
<i>Juniperus oxicedrus</i>	2	0	0	4 %
<i>Parietaria judaica</i>	0	1	0	2%

**TABLA 4.1:** Pruebas cutáneas positivas para los 25 extractos de polen probados en los 50 enfermos polínicos. Se indica el número de pacientes en que el tamaño de la reacción para cada extracto fue de 2+, 3+ y 4+ (explicado en métodos).

<b>EXTRACTO</b>	(2+)	(3+)	(4+)	<b>PORCENTAJE DE P.C POSITIVAS</b>
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	4	13	13	60 %
Epitelio de gato	1	7	4	24 %
<i>Alternaria alternata</i>	2	0	1	6 %

**TABLA 4.2:** Pruebas cutáneas positivas para los tres extractos de alérgenos que no eran pólenes. Se indica el número de pacientes en que el tamaño de la reacción para cada extracto fue de 2+, 3+ y 4+ (explicado en métodos).

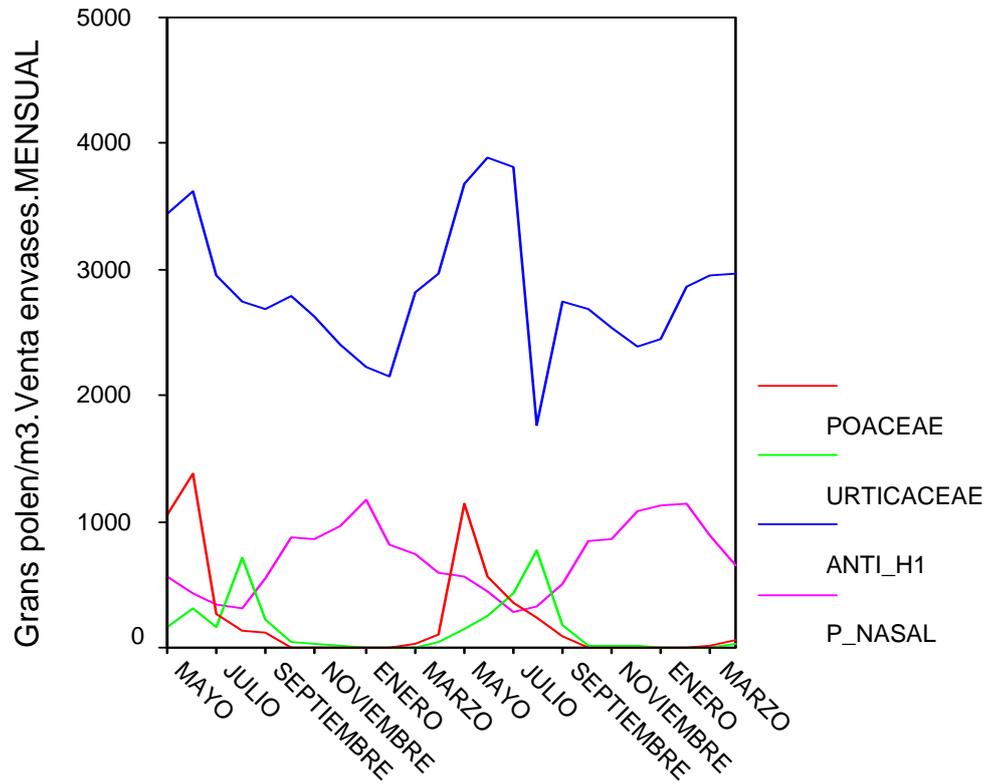
#### **4.4.2.- Repercusión de la incidencia de polen atmosférico en el consumo de medicamentos antialérgicos**

Como se puede ver en la Gráfica 4.1, existió un incremento de la venta de antihistamínicos orales en los meses que coincidían con los máximos recuentos mensuales de polen de gramíneas. Se encontró correlación positiva de estos niveles mensuales de polen de poaceae con las ventas mensuales de antihistamínicos en los 24 meses que se consideraron ( $r_s = 0,717$ ;  $n = 24$ ;  $p < 0,01$ ).

En la misma gráfica se aprecia que el pico de polen de la familia urticaceae no coincide con ningún incremento de la venta de estos medicamentos, sino con un descenso de ventas, después del pico de envases vendidos coincidente con el de gramíneas. No se encontró correlación significativa de los recuentos mensuales de urticaceae con la venta de antihistamínicos ( $r_s = 0,387$ ;  $n = 24$ ;  $P > 0,05$ ).

Los preparados nasales sistémicos muestran una secuencia temporal de ventas en la que las máximas, de septiembre a febrero, están lejos de la temporada de polen y los mínimos de ventas mensuales son de abril a septiembre, durante la estación de polen de poaceae y urticaceae. No se observó correlación de ninguno de los niveles atmosféricos de estos taxa de polen con las ventas mensuales de preparados nasales sistémicos.

La matriz de correlaciones mensuales entre la incidencia de polen y las ventas de estos medicamentos se detalla en la Tabla 4.3.



**FIGURA 4.1:** Evolución mensual de los recuentos de polen de poaceae y urticaceae en granos de polen/m<sup>3</sup> y de la venta mensual de envases de antihistamínicos orales (ANTI\_H1) y preparados nasales sistémicos (P\_NASAL). Desde mayo de 1998 hasta abril de 2000.

	Poaceae	Urticaceae	Anti H1	P NASAL	SUMA FS
POACEAE	1,000	,738**	,717**	-,813**	,375
URTICACE	,738**	1,000	,387	-,877**	-,006
ANTI H1	,717**	,387	1,000	-,448*	,786**
P NASAL	-,813**	-,877**	-,448*	1,000	,046
SUMA FS	,375	-,006	,786**	,046	1,000

\*\* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

\* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

**TABLA 4.3:** Matriz de correlaciones según coeficiente de correlación por rangos de Spearman. Poaceae: Recuentos mensuales de polen de poaceae. Urticaceae: recuentos mensuales de polen de urticaceae. Anti H1: Ventas mensuales de envases de antihistamínicos. P NASAL: Ventas mensuales de envases de productos nasales sistémicos SUMA FS: Suma de las ventas mensuales de antihistamínicos y productos nasales sistémicos.

**4.4.3.- Repercusión de la incidencia de polen atmosférico en el número de asistencias de urgencia por rinoconjuntivitis alérgica**

En cuanto a la distribución de las variables en los 1462 días de los 4 años, se puede decir que las asistencias por rinoconjuntivitis en niños se presentaron pocos días: en el 90% de los días no hubo ninguna, en un 7,9% hubo 1 asistencia al día y un 1,2% hubo 2 asistencias; el máximo fue de 4 al día; la media fue 0,11; la varianza 0,137. Los días con asistencias por rinoconjuntivitis en adultos fueron un 7% más frecuentes, con 83 % de los días sin ninguna, un 14,3% de los días con 1 y un 2,1% con dos; el máximo fue de 10; la media 0,19; la varianza 0,202. La incidencia de granos de poaceae en los 1462 días presentó una media de 7,1; mínimo de 0 y máximo de 180; varianza de 225.

El coeficiente de correlación de Spearman de los recuentos de gramíneas con las asistencias por rinoconjuntivitis de niños en los 1462 días fue de 0,214 ( $p < 0,01$ ) y para las de adultos fue de 0,149 ( $p < 0,01$ ). Cuando se analizó exclusivamente la correlación en los meses de mayo a julio de los 4 años, que es cuando se presentaron la mayoría de las asistencias y del polen, los coeficientes para niños y adultos fueron de 0,154 ( $p < 0,01$ ) y 0,118 ( $p < 0,05$ ), respectivamente.

Al estudiar las mismas correlaciones en recuentos de polen y asistencias de los cuatro años completos acumulados en 7 días, los valores del coeficiente de correlación de Spearman fueron de 0,482 ( $p < 0,01$ ) para las asistencias pediátricas y de 0,311 ( $p < 0,01$ ) para las de adultos. Las correlaciones obtenidas con los acúmulos de 7 días, pero solamente en los meses de mayo a julio fueron de 0,479 ( $p < 0,01$ ) para las asistencias pediátricas y de 0,315 ( $p < 0,05$ ) para las de adultos. Además, como se aprecia en la Tabla 4.4 se encontró correlación de las asistencias de urgencias con los recuentos de poaceae de los días previos, hasta el séptimo día en el caso de las pediátricas.

	MISMO día		1. Anterior		2. Anterior		3. Anterior		4. Anterior		5. Anterior		6. Anterior		7. Anterior	
	Ped	Adl	r		r		r		r		r		r		r	
<b>POA</b>	,15*	,12^	,17*	,13^	,14*	,09	,15*	,17*	,14*	,15*	,13*	,12*	,09	,04	,14*	,07

\* La correlación es significativa al nivel 0,01  
 ^ La correlación es significativa al nivel 0,05

**TABLA 4.4:** Coeficiente de correlación de Spearman de los recuentos diarios de poaceae con las asistencias de urgencia por asma en niños (Ped) y adultos (Adl), en el mismo día y con cada uno de los valores de los 7 días precedentes, durante mayo a julio.

En las Figuras 4.2 y 4.3 se observa la secuencia seguida durante los cuatro años por las asistencias acumuladas de 7 días, junto a la de la presencia de polen de poaceae en la atmósfera, en niños y adultos, respectivamente.

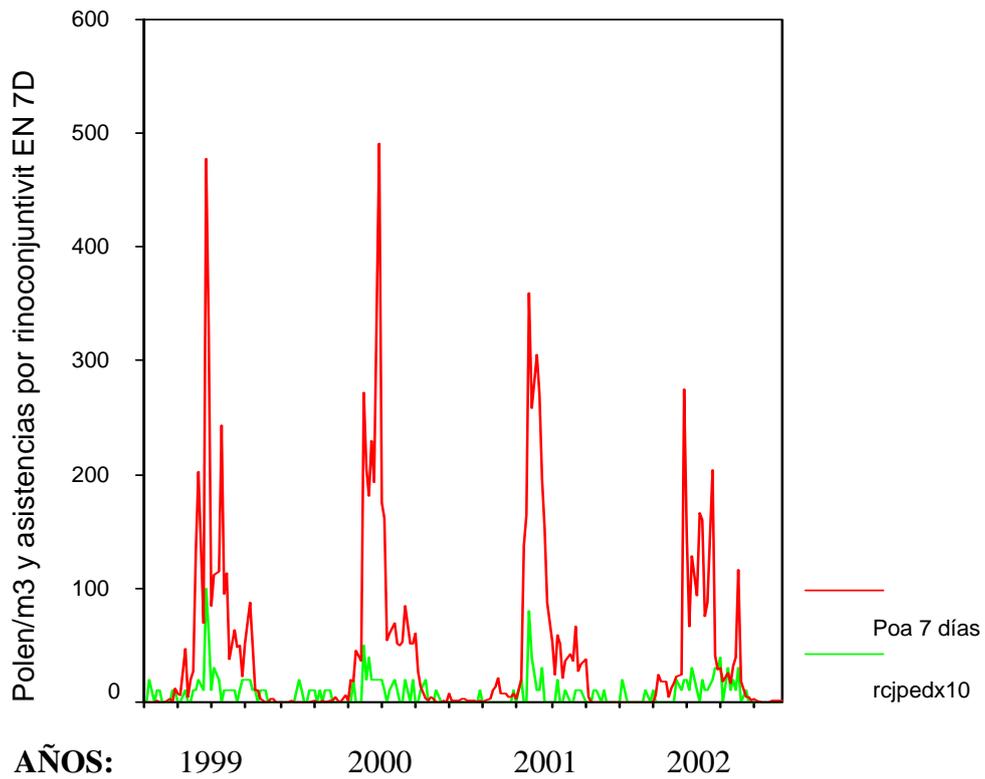
Se obtuvo un menor coeficiente de correlación de las asistencias por rinoconjuntivitis con los recuentos del polen de urticaceae ( para las de niños 0,174;  $p < 0,01$  y para los adultos 0,080;  $p < 0,01$ ), pero debido a gran correlación del polen de urticaceae con el de poaceae ( $r_s = 0,758$ ;  $p < 0,01$ ); no existe relación entre los recuentos de polen de urticaceae y las asistencias por rinoconjuntivitis al realizar correlación parcial controlando para el efecto del polen de poaceae.

En las correlaciones de las asistencias con los factores meteorológicos y los contaminantes se encontró correlación de las asistencias por rinoconjuntivitis con la temperatura, y discretamente con la precipitación, la frecuencia de viento del noroeste, y la incidencia de O<sub>3</sub> y NO<sub>2</sub>; pero al realizar la correlación parcial no se encontró correlación cuando se controló para el recuento de poaceae, es decir, cuando se eliminó el efecto de la variable independiente con mayor correlación; solamente persistió la correlación con la frecuencia de viento del noroeste en el caso de las asistencias por rinoconjuntivitis en niños.

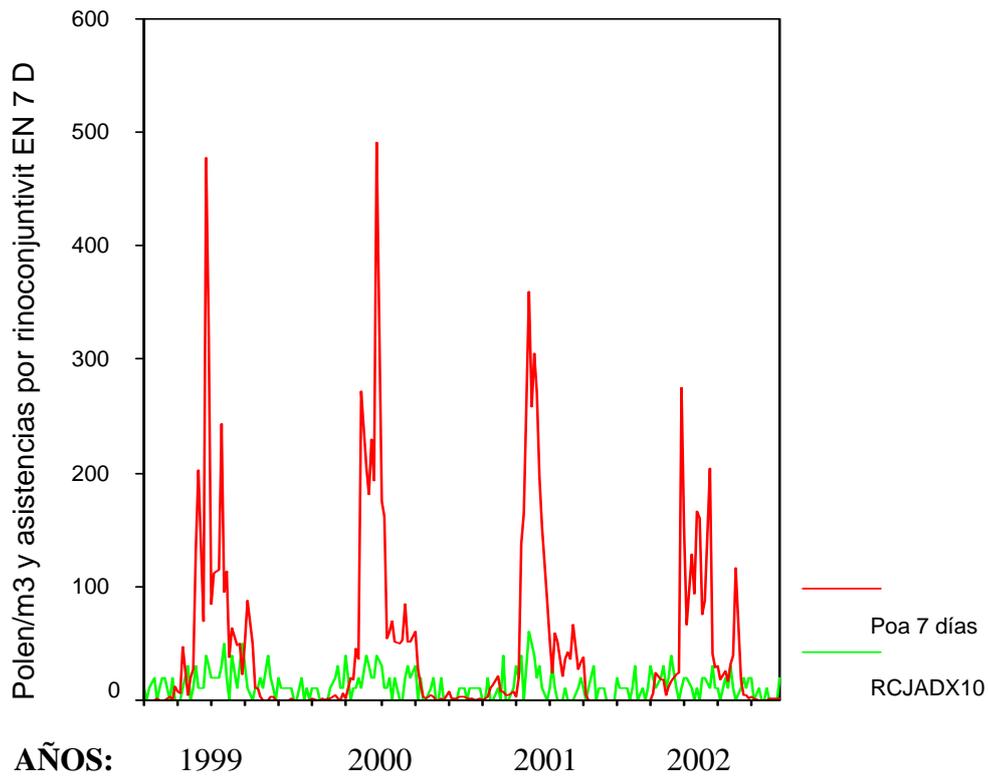
La regresión lineal múltiple se realizó mediante método stepwise con todas estas variables independientes (recuentos de polen, meteorológicas y de contaminación) y las asistencias por rinoconjuntivitis como variable dependiente. Primero se realizó considerando los 4 años completos y luego solamente con los datos de los meses de mayo a julio. Solamente los recuentos de polen resultaron ser variable explicativa de las asistencias, tanto en niños como en adultos:

- Con los 4 años completos: para las asistencias a niños la regresión lineal con los recuentos de poaceae resultó, para asistencias diarias, una  $R = 0,274$ ;  $R^2$  corregida = 0,075; y para asistencias semanales  $R = 0,670$ ;  $R^2$  corregida = 0,446. Para las asistencias a adultos la regresión lineal resultó, para las asistencias diarias  $R = 0,155$ ;  $R^2$  corregida = 0,024; y para asistencias semanales  $R = 0,432$ ;  $R^2$  corregida = 0,186.
- En el periodo de mayo a julio de los 4 años: para las asistencias a niños la regresión lineal con los recuentos de poaceae resultó, para las asistencias diarias, una  $R = 0,199$ ;  $R^2$  corregida = 0,037; y para las asistencias semanales  $R = 0,629$ ;  $R^2$  corregida = 0,384. Para las asistencias a adultos la regresión lineal resultó, para las asistencias diarias  $R = 0,191$ ;  $R^2$  corregida = 0,017; y para las asistencias semanales  $R = 0,426$ ;  $R^2$  corregida = 0,165.

$R$  es el coeficiente de correlación múltiple muestral, que indica el grado de asociación lineal entre la variable dependiente (asistencias de urgencia) y las variables explicativas;  $R^2$  corregida es el cuadrado de la anterior corregido a la baja, o coeficiente de determinación, que se interpreta como la proporción de variabilidad total de la variable dependiente explicada mediante la regresión.



**FIGURA 4.2:** Secuencia de 4 años con la evolución de las asistencias por rinoconjuntivitis en niños en acúmulos de 7 días, junto con la evolución de los recuentos de polen de gramíneas en 7 días. Poa 7 días: Recuentos de polen de gramíneas en 7 días. rcjpedx10: acúmulos de asistencias por rinoconjuntivitis pediátrica multiplicados por 10, para facilitar la visión.



**FIGURA 4.3:** Secuencia de cuatro años con la evolución de las asistencias por rinoconjuntivitis en adultos en acúmulos de 7 días, junto con la evolución de los recuentos de polen de gramíneas en 7 días. Poa 7 días: Recuentos de polen de gramíneas en 7 días. RCJADx10: Acúmulos de asistencias por rinoconjuntivitis en adultos multiplicados por 10, para facilitar la visión.

#### 4.5.- DISCUSIÓN

Para el presente estudio se escogió una muestra bien seleccionada de pacientes con rinoconjuntivitis que predominaba en la época de presencia de polen, y que habían pasado toda su vida en Santander. Algunos, además, presentaban asma bronquial, pero el criterio clínico para ser incluidos fue la rinoconjuntivitis, que es la enfermedad alérgica (respiratoria) más frecuente y habitualmente aparece también en los asmáticos alérgicos. La repercusión del polen en el asma bronquial será tratada en el siguiente capítulo.

Para conocer el porcentaje de sensibilización a aeroalergenos en estos pacientes, el método elegido fue realizar pruebas cutáneas con un número inusualmente elevado de extractos, con 25 especies de polen y otros 3 alergenicos (con fines clínicos solamente se suelen realizar unas pocas pruebas). Se eligió un sistema para realizar las pruebas cutáneas que ofreciese la máxima fiabilidad. Las pruebas cutáneas, como se dijo, son un método de elección clínica para el diagnóstico de polinosis, pero además, al ser realizadas con el mismo sistema de prick, por el mismo alergólogo y con idénticos extractos se asegura la reproducibilidad. En cada uno de los 28 extractos y los 2 controles, la punción se realizó con una lanceta distinta, lo que evita contaminación de unos extractos con otros. El sistema de medida del área del habón resultante mediante planimetría proporciona una aproximación cuantitativa a la presencia de IgE específica para un alergenico.

El resultado positivo de alguno de los tres extractos de gramíneas en todos los pacientes demuestra que éste es el polen que mayoritariamente sensibiliza a los polínicos de la ciudad. Existe habitualmente un alto grado de reactividad cruzada entre el polen de las distintas gramíneas, y así la mayoría de los pacientes resultaron positivos para las tres pruebas empleadas. El extracto de *Cynodon* resultó menos alergénico, pues se conoce que es una de las gramíneas con menor reactividad cruzada con el resto de ellas<sup>67</sup>. Las pruebas con gramíneas y *Plantago* fueron las únicas con un número elevado de positividad intensa. Las demás pruebas de pólenes resultaron positivas con menor frecuencia, entre ellas destacó *Plantago* con 38% de positivos, y después, con escaso porcentaje, el polen de distintos árboles. De los pólenes de árboles, es bien conocida la existencia de reactividad cruzada entre las especies de la familia fagaceae (*Betula*, *Castanea*, *Quercus*, *Corylus* y *Alnus*) y entre las de oleaceae (*Olea* y *Fraxinus*). El polen de malezas resultó ser el menos alergénico en nuestra muestra (a excepción de *Plantago*), pese a incluirse extractos de la familia urticaceae, segundo taxón en incidencia atmosférica.

El polen de gramíneas es también el principal polen alergénico en toda España, pero en otras regiones se detecta mayor porcentaje de pruebas positivas para otros pólenes. Puede concluirse que la familia poaceae es el principal polen alergénico de Santander, y que otros pólenes de gran importancia en España, como oleaceae y *Parietaria*, aquí producen sensibilización con muy poca frecuencia. Aunque urticaceae es el segundo taxón en incidencia atmosférica, las especies que se conoce que son más

alergénicas en esta familia son las del género *Parietaria*, que figura aquí entre los pólenes con menor frecuencia de positividad. Por ello, puede interpretarse que, aunque las especies de esta familia no puedan distinguirse por microscopía óptica, el polen de urticaceae de la atmósfera de Santander pertenece a especies poco alergénicas (de hecho, el de *Parietaria* no es un género habitual en nuestro medio).

Se incluyeron tres pruebas para conocer la coexistencia de sensibilización a otros alérgenos en la muestra de polínicos. La mayoría de los pacientes con polinosis estaban además sensibilizados a *Dermatophagoides pteronyssinus*. Estos pacientes manifestaban frecuentemente clínica de rinoconjuntivitis durante todo el año, aunque existía una agudización en clara relación con la época de polinización. El elevado porcentaje de sensibilizados a los ácaros del polvo doméstico era de esperar, pues en las zonas de gran humedad ambiental son un importante alérgeno de interiores<sup>68</sup>. Otro alérgeno de interiores, el epitelio de gato resultó positivo en 24% de los pacientes. El extracto del hongo *Alternaria alternata* resultó positivo solamente en un 6%; este alérgeno puede ser tanto de interiores como de exteriores y en algunas regiones geográficas es de gran transcendencia como causa de rinoconjuntivitis alérgica y asma bronquial.

Para diagnosticar la rinoconjuntivitis alérgica es preciso la existencia de sensibilización a un alérgeno y, además, que existan unas manifestaciones clínicas en relación con la exposición a él; por ello la muestra para el estudio de sensibilización fue seleccionada entre pacientes con rinoconjuntivitis de presentación estacional. Se realizaron también estudios epidemiológicos que mostrasen la posible repercusión de los dos principales pólenes atmosféricos sobre la población de Santander con rinoconjuntivitis alérgica: fue estudiada la relación temporal entre dos indicadores de rinoconjuntivitis alérgica y la presencia de polen atmosférico. Se encontró una correlación estadísticamente significativa del polen de gramíneas con estos indicadores: tanto con la evolución de las ventas mensuales de antihistamínicos orales, como con la de asistencias médicas de urgencia diarias por rinoconjuntivitis.

Las ventas mensuales de antihistamínicos orales, medicamento más utilizado para esta patología, se correlacionaron con el polen mensual de gramíneas, aunque hay que considerar que los antihistamínicos orales en menor medida se prescriben para otras enfermedades y su consumo no es un indicador totalmente específico de rinoconjuntivitis. No se correlacionaron de forma estadísticamente significativa las ventas con el polen de urticaceae, que como se vio es de los menos alergénicos en nuestra muestra de la población de polínicos de Santander. Por otra parte, las ventas de preparados sistémicos nasales, que combinan un antihistamínico con un vasoconstrictor de la mucosa nasal pueden emplearse en la rinitis, pero como tratamiento agudo, por lo que su consumo no se relacionó con el polen; su época de mayor venta coincide con el otoño e invierno, época epidemiológica de las rinitis catarrales.

También se encontró una relación positiva de la incidencia diaria de polen de gramíneas con las asistencias diarias de urgencia, mientras que no se encontró con el resto de factores ambientales de exterior. Las asistencias de urgencia estudiadas fueron aquellas que motivaron el diagnóstico de rinoconjuntivitis alérgica por parte del médico, por lo que la especificidad aquí puede considerarse mayor que en el estudio de relación con ventas de medicamentos. Es destacable que aunque hubo pocas asistencias por este motivo en los 4 años (160 en niños y 275 en adultos), ocurrieron

predominantemente de mayo a julio, por ello la correlación es de mayor valor al tener en cuenta todos los días del año que al hacer el estudio solamente con los tres meses en que se presenta casi el 80% de polen de gramíneas. El escaso número de asistencias puede asumirse que es debido a tratarse de una patología habitualmente poco severa, en la que la demanda de asistencia urgente no es habitual. El estudio de estas asistencias nos sirve para detectar los casos de mayor gravedad, que presumiblemente corresponden a días en que muchos otros enfermos manifiestan síntomas o son tratados por esta enfermedad.

En el periodo de mayo a julio se encontró un efecto acumulativo del polen sobre el indicador de agudización de la rinoconjuntivitis: las correlaciones fueron mayores al acumular los datos de 7 días y hubo correlación de las asistencias de urgencia por rinoconjuntivitis con los recuentos de poaceae de varios días previos.

No es fácil conocer un valor umbral para la reactivación de los polínicos sensibilizados a polen de gramíneas, debido a los motivos expuestos en el apartado 4.2.3, pero se ha demostrado que en Santander existe un pico de ventas de antihistamínicos y de asistencias de urgencias a partir de mayo, que coincide con una media de recuentos diarios de polen superiores a los 20 granos/m<sup>3</sup>.

## **Capítulo 5:**

**Prevalencia del asma bronquial en Santander. Relación de la agudización del asma bronquial con los factores ambientales de exterior**

## **5.1.- INTRODUCCIÓN**

En este Capítulo se tratará de estimar la prevalencia del asma bronquial en Santander, como primer paso en el estudio de la repercusión de la enfermedad en esta ciudad. Otro objetivo será analizar la relación de la agudización del asma con factores ambientales de exterior, y más concretamente con el polen atmosférico. Se tratará también, aunque solamente con una investigación preliminar, sobre la relevancia de algunos factores ambientales de interiores.

## **5.2.- REVISIÓN**

### **5.2.1- La prevalencia del asma bronquial**

Los estudios epidemiológicos sobre enfermedades crónicas permiten análisis comparativos de prevalencia e incidencia en distintos grupos demográficos y zonas geográficas, y estudiar su evolución a través del tiempo. Las diferencias que se encuentran permiten formular hipótesis sobre la etiología de estas enfermedades. Fueron resultado de este tipo de análisis epidemiológico los descubrimientos sobre causas del cáncer y de factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares originados en estudios epidemiológicos internacionales en los años 50 y 60<sup>69</sup>; se considera que muchas diferencias en la incidencia de cáncer, que permitieron descubrir causas de la enfermedad no habrían sido detectadas si los estudios se hubiesen limitado a grupos con modos de vida similares.

En cuanto a la enfermedad que nos ocupa aquí, interesa señalar que hasta hace pocos años no se había comenzado a realizar comparaciones estandarizadas de la prevalencia del asma bronquial en grupos distinto de población. Los estudios que se han realizado encuentran grandes diferencias de prevalencia, que sugieren diferentes hipótesis sobre la etiología del asma, como se tratará a continuación. No existían datos acerca de la población de Santander.

#### **A) Prevalencia mundial del asma bronquial**

La metodología de los estudios epidemiológicos puede ser en parte causa de la gran disparidad encontrada en los resultados de prevalencia del asma de distintas regiones, pues para poder realizar comparaciones los estudios han de seguir una metodología unificada. Dos grandes estudios internacionales sobre prevalencia y características del asma se han venido realizando en los últimos años: el Estudio de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea (ESRCE) en adultos<sup>70</sup>, y el Estudio Internacional del Asma y las Alergias en los Niños (ISAAC)<sup>71</sup>. Cada uno de estos estudios internacionales aplica una misma metodología a las distintas poblaciones, pero

obtiene grandes diferencias entre ellas, tanto en la prevalencia de síntomas de asma como en la de pruebas objetivas de sensibilización o provocación bronquial.

Las conclusiones a que se ha llegado sobre la epidemiología global del asma se pueden concretar en cinco puntos:

- La prevalencia está en aumento en todo el mundo<sup>72</sup>. En Reino Unido, en estudios separados por 15 años, con la misma metodología, se demostró un incremento hasta el doble en la prevalencia de sibilancias y en el diagnóstico de asma; la rinitis alérgica y la dermatitis atópica también aumentaron<sup>73</sup>.
- El asma, en general, es más frecuente en los países occidentales que en los que están en desarrollo.
- La prevalencia del asma se incrementa en los países en desarrollo a medida que adoptan modos de vida más occidentales o urbanos, por ejemplo, la prevalencia en los niños de una misma etnia que vivían en Ciudad del Cabo era más de 20 veces la de los que vivían en zonas rurales<sup>74</sup>.
- El asma es más prevalente en los países de habla inglesa, según ponen de manifiesto los estudios globales realizados con la misma metodología.
- La prevalencia de otras enfermedades alérgicas también está en aumento.

## **B) La información epidemiológica y la investigación de las causas del asma bronquial**

Las causas del asma bronquial pueden ser clasificadas en factores genéticamente determinados (cuya investigación es compleja<sup>75</sup>), y en factores ambientales, que determinan un componente de enfermedad adquirida<sup>76</sup>. La principal prueba a favor de que se trata de una enfermedad adquirida a través del ambiente es la gran diferencia en la prevalencia de asma en poblaciones similares<sup>77</sup>.

Debido a la información existente sobre el incremento de la prevalencia mundial del asma, la investigación sobre sus causas está dedicada a buscar nuevos factores de riesgo. Así, en los últimos años se estudian factores que al incidir en los primeros momentos de la vida puedan originar en el individuo una susceptibilidad para desarrollar alergia, o asma independientemente de la alergia. Se han propuesto como tales factores la inmunización en los niños, las infecciones virales, la masificación del domicilio, la presencia de animales y la dieta infantil.

Por otra parte, queda por explicar cómo los factores de riesgo ya conocidos influyen en las distintas poblaciones. En el caso del tabaquismo y los ácaros del polvo doméstico hay trabajos en los que estos factores no explican las diferencias regionales de prevalencia de asma<sup>78 79</sup>. Otros factores de riesgo, como la contaminación atmosférica, quedan cuestionados debido a la inferior prevalencia de asma en zonas más contaminadas: es el caso de algunas regiones de Europa del Este o China (la diferencia

de prevalencia de asma y de sensibilización a aeroalergenos en niños de Alemania Este frente a la del Oeste es de 4% frente a 6% y de 3,4% frente a 8,3%, respectivamente<sup>80</sup>).

Los estudios puramente observacionales muestran algunos puntos débiles para identificar estos factores del asma, como que sus conclusiones puedan estar influidas por confusores que originan variación (una variable de confusión es la que está asociada tanto con la supuesta causa como con el supuesto efecto). Pese a lo anterior, éstos son los estudios que pueden llegar al propósito práctico de identificar los factores en las condiciones reales en que suceden a la población. Las investigaciones experimentales que diluciden los mecanismos del asma habrán de confirmar los hallazgos de las epidemiológicas, con la prueba experimental de comprobar el efecto de suprimir la supuesta causa.

### **C) Datos de prevalencia del asma bronquial en España**

En España se dispone de datos de prevalencia de asma en adultos (de 20 a 44 años) en cinco zonas correspondientes a cinco regiones, gracias al Estudio Europeo del Asma<sup>81</sup>. En este estudio se consideró asma a la asociación de síntomas con la hiperreactividad bronquial. Los resultados fueron: 1% en Huelva, 1,1% en Galdácano, 1,7% en Oviedo, 3,5% en Barcelona y 4,7% en Albacete. Si solamente se considera la prevalencia de síntomas, los resultados estaban entre un 4,9% en Galdácano y un 14,6% en Huelva.

La prevalencia de asma en niños fue estudiada en nueve áreas de España, dentro del estudio ISAAC<sup>82</sup>, resultando también una gran variabilidad de datos: las prevalencias más bajas fueron las de Valladolid, Almería y Castellón (para la pregunta asma alguna vez se obtuvo 7,8%, 7,6% y 6,2%, respectivamente) frente a las más altas de Cádiz, Bilbao y Barcelona (para la misma pregunta se obtuvo 10,5%, 11,1% y 16,3%, respectivamente.)

### 5.2.2.- Factores del ambiente exterior en el asma; estudios epidemiológicos

Los factores ambientales en relación con el aire tienen un papel importante en el empeoramiento y, probablemente, en la génesis del asma bronquial. Al tratar de ellos se acostumbra a dividirlos según los dos ambientes de la actividad humana:

- Los factores ambientales de los interiores de los edificios que se han relacionado con el asma son: los alérgenos propios de interiores y algunos contaminantes como el tabaquismo pasivo, el gas de las cocinas y el NO<sub>2</sub>; también aquí se pueden incluir los muy variados alérgenos y los contaminantes que están bien caracterizados por causar asma ocupacional.
- Tres factores ambientales de exteriores: los contaminantes atmosféricos, los alérgenos (polen y esporas de hongos) y los factores meteorológicos.

Para poder conocer un posible efecto causal de los factores ambientales sobre el asma son necesarios estudios epidemiológicos que sugieran un efecto sobre la población expuesta, y es preciso que esté demostrado un efecto nocivo del factor mediante estudios experimentales realizados en laboratorio.

Las investigaciones epidemiológicas que relacionan un factor ambiental con el asma bronquial pueden ser de distinto tipo:

- Transversales o de prevalencia: estudian la relación entre la enfermedad y alguna variable en un momento determinado. Son adecuados para enfermedades de alta prevalencia pero tienen las siguientes limitaciones: es preciso emplear marcadores de la enfermedad y no los criterios de diagnóstico clínico, los casos prevalentes pueden no ser representativos de los casos incidentes y el sufrir asma puede hacer que el enfermo evite ciertos factores. A pesar de estas limitaciones, los estudios transversales proporcionan información sobre los determinantes ambientales del asma y son la única manera de identificar estos determinantes, y de evaluar el impacto de estrategias de prevención<sup>83</sup>.
- Estudios de la evolución temporal de indicadores de salud (retrospectivos longitudinales): estudian la relación entre la evolución de una variable ambiental y la del indicador de la enfermedad; en unos casos se emplea como variable representativa de la agudización del asma el número de asistencias de urgencia por asma y en otros casos el número de ingresos.
- Estudios retrospectivos caso-control: se compara la exposición a los factores de riesgo en el grupo de individuos enfermos y en el de sanos. Son más adecuados para el estudio de enfermedades de baja prevalencia.
- Estudios prospectivos de cohorte: son los mejores para el estudio de factores etiológicos, pero son pocos los estudios prospectivos publicados sobre factores ambientales del asma<sup>84 85</sup> y menos aún sobre factores de exteriores: existen algunos sobre esporas de hongos<sup>86 87</sup> y otros sobre contaminantes<sup>88 89 90</sup>. En la Tabla 5.1 se

citan algunos estudios observacionales con un diseño prospectivo sobre repercusión de contaminantes en el asma.

Otra manera de estudiar los contaminantes de exteriores, para algunos casos concretos, es extrapolando resultados de la asociación de asma con distintas exposiciones a tóxicos de interiores con origen ocupacional, pero pocos de éstos son también contaminantes de exterior<sup>91</sup>.

Se revisan a continuación los tres factores de exterior que se han relacionado con el asma bronquial:

### **A) Los contaminantes:**

Solamente se considerará como contaminación a la presencia en el aire de sustancias nocivas para la salud procedentes de la actividad humana (excluyendo los bioaerosoles que se comportan como alérgenos, y que solamente serán nocivos para individuos predispuestos). El efecto en la salud de los contaminantes depende de varios factores en un proceso que comprende la fase de exposición (proximidad al origen), la dosis real efectiva recibida, la relación dosis-respuesta para cada contaminante y la susceptibilidad individual. Los efectos sobre el asma causados por los contaminantes pueden clasificarse como efectos de la exposición aguda (es el caso de los accidentes que causan una exposición intensa en un periodo corto de tiempo) y efectos producidos por exposición crónica.

Según su origen, los contaminantes pueden ser divididos en naturales y de origen humano. Los naturales son la mayor parte de la contaminación emitida, y proceden de incendios, erupciones y los océanos. Los contaminantes humanos, habitualmente son de origen industrial, y serán los que trataremos aquí. Estos contaminantes industriales se dividen según su reactividad química en: 1) Los oxidantes (O, NO<sub>2</sub>, NO<sub>x</sub>), son resultado de la combustión de combustibles fósiles. El ozono (O<sub>3</sub>) precisa una reacción fotoquímica entre compuestos orgánicos volátiles para formarse. El NO<sub>2</sub> es un contaminante cuya principal exposición se produce en los interiores (combustión de butano y gas natural en cocinas-estufas). 2) Los reductores (SO<sub>2</sub>) también derivan de combustibles fósiles. 3) Los aerosoles ácidos (SO<sub>4</sub>H y NO<sub>3</sub>H) son contaminantes secundarios, derivados de reacción de SO<sub>2</sub> y NO<sub>x</sub>, respectivamente. 4) Las partículas en suspensión: derivadas de la industria, centrales térmicas y combustión de motores Diesel. 5) Otros: CO (procede de la combustión de las gasolinas), SH<sub>2</sub>, formaldehído, mercaptanos (procedente de industrias papeleras.)

Los efectos de estos contaminantes de exteriores sobre el asma se conocen por estudios de tipo experimental en los que se demostró que el SO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> y NO<sub>x</sub> aumentan la hiperreactividad bronquial a concentraciones ligeramente superiores a las de la contaminación urbana<sup>92</sup>, y también por estudios de tipo observacional (ver Tablas 5.1 y 5.2), se trata a continuación sobre cuatro de ellos:

- O3: Existen estudios que demuestran que produce broncoespasmo cuando se asocia ejercicio y concentraciones de 0,2 ppm (unos 400  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), que pueden ocurrir en situaciones excepcionales; el nivel diario de ozono con medidor personal se asocia con la severidad del asma<sup>93</sup>; en un estudio de cohorte se asoció una ligera disminución de flujo espiratorio máximo con los niveles atmosféricos.

Existen pocos estudios que le relacionen con las asistencias a urgencias de los asmáticos, tanto en niños<sup>94</sup> como en adultos<sup>95</sup>.

- NO2: Es el contaminante que más se asoció con la hiperreactividad pulmonar<sup>96</sup>, pero su exposición es predominantemente de interiores (salvo casos excepcionales como el accidente de Barcelona con exposición a 500 ppm<sup>97</sup>). Con seis veces la concentración estandar (0,3 ppm o 560  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) no causó efecto cuando se asociaba a ejercicio en asmáticos<sup>98</sup>. Hay alguna relación con las asistencias de urgencia de niños<sup>99</sup> y adultos<sup>100</sup>.
- SO2: Produce broncoespasmo en asmáticos cuando se asocia con ejercicio<sup>101</sup>. Se relaciona con asistencias a urgencias en niños.
- Partículas en suspensión: Las PM10 (masa de partículas en el aire que tienen una mediana del diámetro aerodinámico de 10  $\mu\text{m}$ ) son una mezcla compleja de distintos tipos de partículas con muchos componentes. Entre ellos podrían ser importantes los efectos proinflamatorios de los metales de transición, los hidrocarburos, la endotoxina y las partículas ultrafinas<sup>102</sup>. Las PM10 se asocian a una disminución por la tarde del flujo máximo espiratorio, con una mayor relación con las partículas ultrafinas, que son partículas de diámetro inferior a 0,1  $\mu\text{m}$ ; últimamente se atribuyen a estas partículas ultrafinas los efectos en la salud de las partículas PM10<sup>103</sup>. Existen estudios epidemiológicos que relacionan a las partículas en suspensión con el asma<sup>104 105 106</sup>.

Las partículas en suspensión derivadas de los escapes de motores Diesel son partículas ultrafinas y se ha intentado asociarlas con el incremento en la prevalencia de asma<sup>107</sup>; se demuestra que tanto in vitro como in vivo incrementan la capacidad de producir IgE<sup>108</sup>. Se ha querido explicar por esta causa el aumento de alergia al polen de cedro entre los residentes de zonas con gran exposición a humos de automóviles en el Japón, mediante estudios epidemiológicos<sup>109</sup>, y, además, estudios en ratones demuestran que la inhalación de partículas de humos del escape de motores Diesel aumenta selectivamente la producción de IgE<sup>110</sup>.

## **B) Los factores meteorológicos:**

Son la ionización de la atmósfera, la presión barométrica, la temperatura, la velocidad del viento y la humedad. No se demuestra que tengan un efecto significativo sobre el asma en grandes poblaciones, ya de forma aislada o combinados, pero sí existen efectos indirectos que pueden afectar a la incidencia de contaminantes, como ocurre con la inversión térmica, o con las tormentas que aumentan las partículas con alérgenos del polen, como se expone más adelante. También la humedad tiene un efecto indirecto sobre ciertos asmáticos, al favorecer la presencia de alérgenos de interior (ácaros, esporas de hongos), y en algunos casos causa una variabilidad estacional en la hiperreactividad bronquial de los asmáticos<sup>111</sup>. Existe un incremento en las asistencias de urgencias por los vientos del efecto Foehn, cálidos, racheados y con pocos contaminantes en California<sup>112</sup>. Un estudio que empleó un complejo modelo sinóptico de la climatología para la evaluación de los ingresos por asma en los hospitales de Nueva York encontró que algunos tipos de masas de aire frío de presión elevada se asociaban a los ingresos, con predominio estacional de los meses de otoño e invierno<sup>113</sup>.

## **C) Los alérgenos:**

El asma bronquial tiene como factor de riesgo a la atopia, condición a la que múltiples estudios le asocian, pero las relaciones causales son complejas. Los alérgenos de interior son los que más frecuentemente se correlacionan con la clínica de niños asmáticos<sup>114</sup> y también en adultos, en el denominado asma provocado por alérgenos (o asma alérgico o extrínseco). En la patogenia del asma bronquial están implicados múltiples mecanismos inmunológicos, con diversos mediadores celulares y humorales, pero en la mayoría de casos de asma existe alguna acción de los alérgenos. Estos pueden ser: los ácaros del polvo, la cucaracha, los epitelios de animales domésticos, esporas de hongos y el polen (se tratará de las controversias sobre este último en el siguiente apartado); un caso particular son los alérgenos que producen asma ocupacional. En la Tabla 5.3 se relacionan algunos trabajos epidemiológicos que implican distintos alérgenos:

PAIS	DISEÑO	ALERGENO DOMINANTE	RAZÓN DE VENTAJA	POLEN	REFERENCIA
Reino Unido	Prospectivo	Acaros (Gato)	19,7**	No significativo	Sporik, N Engl J Med, 1990 <sup>130</sup>
Nueva Zelanda	Prospectivo	Ácaros (Asperguillus)	6,6**	No significativo	Sears, Clin Exp Allergy 1989 <sup>115</sup>
Suecia	Encuesta	Gato, perro	3,9**	ABEDUL*	Ronmark, Resp Med 1998 <sup>116</sup>
Australia	En escuelas	Ácaros	>10**	No significativo	Peat, AJRCCM, 1996 <sup>117</sup>
Alemania	Cohorte de nacimientos	Ácaros, gato	**	No significativo	Lau, Lancet 2000 <sup>118</sup>
Virginia (EE.UU)	En escuelas.	Ácaros (gato, cucaracha)	6,6**	No significativo	Squillace, AJROCM 1997 <sup>119</sup>
Atlanta (EE.UU)	Estudio en Urgencias.	Ácaro, cucaracha	8,8**	No significativo	Call, J Peds 1992 <sup>120</sup>
Boston (EE.UU)	Cohorte de nacimientos	Ácaro, gato	3,8**	No significativo	Lewis, J Allergy Clin Immunol 2001 <sup>121</sup>
Nuevo México (EE:UU)	En escuelas	Gato, perro	6,6**	No significativo	Sporik, AJRCCM 1995 <sup>122</sup>

\*\* : Significación de  $p < 0,01$

\* : Significación de  $p < 0,05$

**TABLA 5.3:** Trabajos de tipo epidemiológico en los que se relaciona el asma bronquial con algún alérgeno.

Aunque experimentalmente se demuestra el efecto de los alérgenos de exterior sobre el asma, pocos son los trabajos que muestren una relación con la población de asmáticos en condiciones reales. Hay algunas publicaciones que establecen alguna relación del asma con la exposición ambiental a esporas de hongos, pero las que además estudian la exposición al polen no obtienen que éste sea un factor ambiental del asma.

■ Las esporas de hongos atmosféricas como factor ambiental en el asma:

Es destacable el estudio de O'Hollaren del tipo caso-control retrospectivo, que estableció como factor de riesgo o precipitante de padecer una crisis grave de asma en adultos jóvenes a la sensibilización a *Alternaria*: en un área de alta incidencia atmosférica de esta espora durante los meses de junio a septiembre, 10 de los 11 pacientes (91%) que sufrieron una crisis severa en esa época estaban sensibilizados a esta espora alérgica, frente al grupo control de asmáticos que no presentaron crisis graves, que solamente en un 31% estaba sensibilizado a este alérgeno<sup>123</sup>. Un estudio prospectivo de tipo cohorte en 22 pacientes durante dos meses correlacionó los

síntomas, necesidad de medicación y la medición de Flujo Máximo Espiratorio con la concentración diaria de esporas de hongos en total y con distintos taxa alergénicos<sup>124</sup>. Otro trabajo prospectivo durante un año en 139 asmáticos de un pueblo de Nueva Zelanda encontró una pequeña asociación de la concentración de basidiosporas con las manifestaciones clínicas de asma; no se encontró lo mismo con la concentración de polen atmosférico. En un trabajo que se realizó para identificar determinados modelos meteorológicos de masas de aire que se asociasen a ingresos por asma en Nueva York también se encontró una relación con un tipo de masa de aire con concentración elevada de esporas de hongos, pero no se encontró nada parecido con el polen. Se encontró una asociación de la incidencia atmosférica de esporas de hongos y las muertes por asma en Chicago, pero no con los niveles de polen<sup>125</sup>.

Un estudio encontró asociación de la incidencia diaria de esporas de hongos con el número de asistencias de urgencias para niños, pero no con el polen ni con contaminantes<sup>126</sup>.

**TABLA 5.1:** Estudios prospectivos que relacionan variables ambientales de exteriores como factores del asma bronquial:

<b>REFERENCIA Y AÑO</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>DISEÑO</b>	<b>RESULTADOS</b>
Braum. N Engl J Med. 2002 <sup>127</sup>	Relación asma-exposición ambiental a endotoxina en niños	Cohorte	La <b>endotoxina</b> disminuye la prevalencia de asma y de atopia.
Epton. Thorax. 1997 <sup>86</sup>	Relación del asma con aeroalergenos y meteorología	Cohorte con mediciones de flujo máximo espiratorio.	Relaciona asma con <b>temperatura</b> y <b>esporas de hongos</b> .
Scarlett. Thorax. 1999 <sup>89</sup>	Efectos de la contaminación en la función resp. Niños. Sur de Inglaterra.	Espirometrías en 154 niños durante un mes.	Relaciona función respiratoria es asmáticos con <b>PM10</b>
Delfino. Am J Respir Crit Care. 1996 <sup>87</sup>	Efecto de O <sub>3</sub> y esporas de hongos	Cohorte en la que se evalúan los síntomas.	Relaciona con <b>O<sub>3</sub></b> y con las <b>esporas de hongos</b> .
Mortimer. Eur Respir J. 2002 <sup>90</sup>	Asma y polución aérea en niños de 8 ciudades USA.	Cohorte de 846 niños 4-9 años. Mide flujo máximo espiratori y síntomas	Relaciona flujo máx esp con <b>O<sub>3</sub></b> y síntomas con <b>NO<sub>2</sub></b> , <b>SO<sub>2</sub></b> , <b>O<sub>3</sub></b> y <b>PM10</b>
Peters. Am J Respir Crit Care. 1997 <sup>103</sup>	Partículas en suspensión y partículas ultrafinas.	Cohorte con medición de flujo máximo espiratorio y los síntomas.	Relaciona asma con las partículas <b>ultrafinas</b> más que con <b>PM10</b>
Romieu. Am J Respir Crit Care 1996 <sup>128</sup>	Asma en niños de México en relación con contaminantes.	Cohorte con medición de flujo máximo espiratorio y los síntomas.	Relaciona con <b>PM10</b> y con <b>O<sub>3</sub></b>

**TABLA 5.2:** Estudios epidemiológicos retrospectivos que relacionan variables ambientales de exteriores con la agudización del asma bronquial (asistencias de urgencia) realizados en distintas ciudades. En los objetivos se indica si el estudio fue realizado considerando solamente a los niños, si no se expresa nada fue estudiada toda la población:

<b>REFERENCIA Y AÑO</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>RESULTADOS</b>
Gross. Sci Total Environ. 1984 <sup>129</sup>	Asistencias de urgencia como detección de efectos patógenos de la contaminación	Estudio de los días de alto número de asistencias por cada enfermedad.	Relaciona asma con partículas en suspensión.
Wong. Clin Exp Allergy. 2001 <sup>99</sup>	Relación de la polución con ingresos por asma en niños de Hong Kong	Regresión de Poisson	Relaciona con NO <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> , PM <sub>10</sub> No con temperatura, humedad ni presión.
Fauroux. Pediatr Pulmonol. 2000 <sup>94</sup>	Relación contaminantes con las A de U en niños de París	Regresión lineal múltiple.	Relaciona con O <sub>3</sub> (R.R= 1,52)
Tolbert. Am J Epidemiol. 2000 <sup>130</sup>	Relación calidad de aire con A de U por asma en niños de Atlanta.	Regresión logística. Ecuación Bayesiana-	Relaciona con O <sub>3</sub> y PM <sub>10</sub>
Lipsett. Environ Health. 1997 <sup>131</sup>	Relación contaminación con A de U por asma en inviernos de Santa Clara (EE. UU)	Correlación series temporales. Regresión de Poisson.	Relaciona con PM <sub>10</sub> y No <sub>2</sub> No con O <sub>3</sub>
Sunyer. Thorax 2002 <sup>132</sup>	Relación de contaminantes con mortalidad con asma.	Caso-control. 611 muertes asistidas de urgencias.	Relaciona con NO <sub>2</sub> y O <sub>3</sub>
Holmen. Int Arch Occ Environ Health. 1997 <sup>95</sup>	Relación de contaminación y meteorología con A de U en Suecia	Coefficiente de corr de Pearson. Diferencia de medias y ANOVA	Relaciona en niños con NO <sub>2</sub> y disminuci de temperatura Y en adultos con aumento de temperatura
De Diego. Respiration 1999 <sup>133</sup>	Relación contaminación y meteorología con A de U semanales por asma en un año en adultos de Valencia	Regresión lineal por pasos. ANOVA	Relaciona con Black Smoke. No con meteorología
Rosas. Allergy 1998 <sup>134</sup>	Relación polución meteorología y alergenos con A de U México DF.	Modelos lineales acoplados a distribución de Poisson y log link	No relaciona con contaminantes. Si relación con alergenos (esporas de hongos)
Rossi. Thorax 1993 <sup>100</sup>	Relación de polución, meteorología y polen con A de U. Finlandia	Correlación de Pearson y parciales. Análisis regresión múltiple por pasos	Relaciona con NO <sub>2</sub> y partículas en suspensión.

Marzin. Rev Mal Respir 1993 <sup>135</sup>	Relaciona contaminación y meteorología con A de U en París	Correlaciones	Relaciona con O3 y sulfatos (SO2, SO4)
Garty. Ann Allergy Asthma. 1998 <sup>88</sup>	Relaciona contaminantes, Meteorología y alergenicos con A de U en niños. Israel		Relaciona con NO2 y partículas en suspensión.
Tompson. Arch Environ Health 2001 <sup>136</sup>	Relaciona contaminación y meteorología con A de U en niños de Belfast (RU)	Regresión de Poison	Relaciona con la exposición a benzeno
Tenias. Occup Environ Med 1998 <sup>137</sup>	Relación polución con A de U. Valencia	Regresión de Poison	Relaciona con NO2
Burnett. Environ Res 1994 <sup>138</sup>	Relación de contaminación con A de U en Ontario		Relaciona con sulfatos y O3
Weisel. Int Arch Occup Environ 2002 <sup>139</sup>	Relación de contaminación con A de U en Nueva Jersey	Modelo estadístico temporal	Relaciona con O3

Estudios que no tienen como único objetivo la relación con el asma:

Katsouyanni. BMJ 1997 <sup>140</sup>	Efectos a corto plazo en la salud de contaminantes en 12 ciudades (proyecto APHEA)	Series temporales de mortalidad.	Moderada relación con SO <sub>2</sub> y PM10
Atkinson. Am J Respir Crit Care 2001 <sup>105</sup>	Efectos agudos de PM10 en los ingresos (APHEA-2)	Asociación de ingresos en series temporales.	Pequeña asociación con PM10
Zemp. Am J Respir Crit Care 1999 <sup>106</sup>	Estudio SAPALDIA de efectos a largo plazo de la contaminación con los síntomas. Suiza	Transversal en 8 regiones con cuestionario de síntomas y pruebas.	Relaciona con NO2 (media anual)

### 5.2.3.- El polen atmosférico como factor ambiental del asma

Los estudios epidemiológicos no han demostrado una repercusión del polen sobre la población como factor ambiental del asma, aunque es conocida la capacidad de agudizarlo en los pacientes polínicos, como se demuestra en estudios experimentales con provocación bronquial. Ya fueron mencionados los estudios que encontraban una asociación de la agudización del asma con las esporas de hongos pero no encontraban relación con el polen. En otro estudio, durante un año en una zona del norte de Finlandia no se encontró relación con ninguno de los dos aeroalergenos, pero sí con contaminantes y factores meteorológicos (en este trabajo las asistencias de urgencias por asma solamente fueron 232).

Existen datos que sugieren que el polen causa efectos sobre la población con asma, aunque no haya sido probado que sea un factor con importante repercusión. El estudio que habitualmente se cita para apoyar la repercusión clínica del polen en el asma es un diseño caso-control que estableció, para una zona del Norte de California, una diferencia en cuanto a sensibilización a polen de gramíneas en 59 asmáticos vistos en urgencias durante la época de alta incidencia de polen de gramíneas, frente a aquellos controles sin asma (92% frente a 14%); no existía diferencia respecto a la sensibilización a ácaros<sup>141</sup>.

En los últimos años, la repercusión epidemiológica del polen en el asma ha podido sugerirse gracias a la relación que se ha demostrado entre epidemias de agudización de asma y tormentas en la época de presencia de polen. La hipótesis más usual interpreta estas epidemias como resultado de la liberación a la atmósfera de partículas menores del polen causada por las tormentas, puesto que está demostrado que determinado tipo de lluvia (fina o de breve duración) incrementa la concentración de estas partículas atmosféricas<sup>142</sup>. Las partículas son liberadas del grano de polen por un choque osmótico y contienen alergenios del polen<sup>143</sup>.

Así, se ha relacionado el aumento de asistencias de urgencia por asma con una mayor incidencia de polen de gramíneas coincidiendo con la tormenta del 24 de junio de 1994 en Londres<sup>144</sup> y también con la presencia de tormentas en varios servicios de salud del sur de Inglaterra<sup>145</sup> y del sureste de Australia<sup>146</sup>; estos dos últimos estudios comprendían cuatro años. En el otro estudio se propone como mecanismo liberador de las partículas del polen de gramíneas durante la tormenta a la acción de “corrientes de desague” de aire frío<sup>147</sup>.

El estudio de situaciones de tormenta en época de presencia de polen atmosférico aprovecha un momento excepcional en el que se puede analizar cómo repercute sobre la población una elevada exposición a alergenios atmosféricos del polen; equivale a los estudios epidemiológicos que demuestran que una intensa exposición aguda a factores atmosféricos aumenta la incidencia de agudización del asma bronquial. Había sido factible identificar brotes epidemiológicos causados por una inusual exposición a contaminantes, en los casos de accidentes industriales, o a alergenios, como en el caso del estudio sobre la epidemia de asma por la descarga de soja en el

puerto de Barcelona<sup>148</sup>, pero no se había estudiado una situación similar por elevada exposición a los alérgenos del polen.

La relación causal entre la exposición a polen y la agudización del asma se basa en el descubrimiento de que los alérgenos del polen pueden estar presentes en la atmósfera en una cantidad superior a la que representan los recuentos de granos enteros<sup>149</sup>, y por la demostración de que estos alérgenos son aerosoles de un tamaño aerodinámico que puede depositarse en las vías aéreas más distales. Ambos descubrimientos -al sugerir otro vehículo de los alérgenos del polen, aparte del grano íntegro- dan explicación a los defectos que presentaba toda hipótesis que relacionase al polen con el asma: la falta de una perfecta correlación de la clínica de los polínicos con los recuentos de granos de polen atmosférico y la imposibilidad física de los granos para llegar hasta los bronquiólos y producir la reacción alérgica (Figura 1.1). A pesar de la plausibilidad de esta explicación, también existen estudios que asocian las agudizaciones por asma con las tormentas, pero consideran que el efecto es independiente de la presencia de polen<sup>150</sup>.

La lluvia puede ser un factor que actúa sinérgicamente con la presencia de polen sin que para ello se precise una tormenta: se demuestra un incremento atmosférico de alérgenos del polen en micropartículas los días de lluvia fina, tanto para el polen de gramíneas<sup>151</sup> como para el de abedul<sup>152</sup>. La repercusión real sobre los asmáticos de este efecto del polen de gramíneas la sugiere un estudio epidemiológico que relaciona las asistencias de urgencias por asma con la presencia de polen conjuntamente con la lluvia. Este trabajo descarta que los contaminantes potencien el efecto del polen<sup>153</sup>, en controversia con lo que encuentran algunos estudios experimentales que consideran al O<sub>3</sub> como factor que potencia el efecto del polen<sup>154 155</sup>.

Otro mecanismo propuesto como favorecedor de la acción del polen de gramíneas en el asma es la unión de algún alérgeno a las partículas derivadas del escape de los motores Diesel, que podrían trasladarlo a las vías aéreas<sup>156</sup>.

## 5.3- MÉTODOS

### 5.3.1.- Estudio de prevalencia de síntomas de asma bronquial en la población adulta de Santander

Se solicitó una muestra de la población a la Oficina de Estadística del Ayuntamiento de Santander (población de 186.601 habitantes), consistente en 300 personas, de ambos sexos y entre 20 y 44 años de edad. Este rango de edad es el empleado en el Estudio de Salud Respiratoria en la Comunidad Europea (ESRCE), pues en este grupo de edad el diagnóstico de asma presenta menor confusión con otras patologías como la EPOC. Se consideró que con 200 se podría obtener, para una prevalencia estimada de 4%, un intervalo de confianza de 2,7 al nivel de 95%.

La técnica de muestreo fue probabilístico, polietápico y estratificado:

- . Polietápico: La Lista de todas las secciones de la ciudad.
- . Probabilístico: Cada una de las etapas hasta las unidades muestrales se realizan por el sistema de números aleatorios , respetando la proporción de sujetos en cada conglomerado de población.
- . Estratificado: Estratificación proporcional de cada universo (el de hombres y el de mujeres) en las zonas descritas.

La n muestral:

$$n = \frac{4 N p P (1-P)}{(N p -1) K^2 + 4 P (1-P)}$$

Donde:

- P: Proporción-prevalencia estimada de antemano.
- K: Error máximo admitido
- N: Tamaño de población.

A cada individuo de la muestra le fue enviado por correo en dos ocasiones, o administrado por teléfono el cuestionario adaptado de la International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, que está validado en español y que interroga fundamentalmente sobre síntomas de asma presentes en los últimos 12 meses (ver apéndice). Estos fueron los síntomas que considera la encuesta:

- 1- Sibilancias alguna vez
  - Sibilancias con falta de aire
  - Sibilancias cuando no estaba resfriado
- 2- Despertar por opresión torácica
- 3- Despertar por falta de aire
- 4- Despertar por ataque de tos
- 5- Tener algún ataque de asma
- 6- Tomar medicación antiasmática
- 7- Tener alguna alergia nasal.

Se consideró como sintomáticos de asma a aquellos que contestaron positivamente a alguna de las preguntas sobre los síntomas 3, 5 o 6 (según Estudio ESRCE.)

### **5.3.2.- Encuesta sobre factores del ambiente interior**

Se añadieron a la encuesta anterior preguntas sobre 10 factores ambientales de interior (ver apéndice) y se estudió la diferencia de respuesta a cada factor entre sintomáticos y no sintomáticos, mediante la Chi cuadrado; también se estudió la razón de ventaja de estos factores en los sintomáticos. Los factores preguntados fueron:

- . Haber vivido en Santander los 10 primeros años de vida (la climatología condiciona las condiciones de habitabilidad de las viviendas).
- . Presencia de un perro o un gato dentro de la casa durante los primeros diez años de vida.
- . Presencia de personas que fumaban dentro de la casa durante los primeros 10 años de vida.
- . Densidad de población en la casa actual (se valoró el grupo de menos de 15 m<sup>2</sup> por persona).
- . Tipo de calefacción en la casa actual.
- . Tipo de cocina en la casa actual.
- . Presencia de un perro o un gato dentro de la casa actual.
- . Ser fumador.
- . Presencia de fumadores dentro de la casa actual.
- . Presencia de manchas de humedad dentro de la casa actual.

### **5.3.3.- Relación de las asistencias de urgencia por asma bronquial con las variables ambientales de exterior**

#### **A) Recogida de datos de asistencias de urgencia por asma bronquial**

Para el periodo de 1999 a 2002 se obtuvo el número diario de asistencias de urgencia en el Hospital Universitario “Marqués de Valdecilla” de Santander en las que figuraba agudización de asma bronquial como principal diagnóstico del motivo de la asistencia. Se solicitó al Servicio de Admisión del hospital los datos diarios y anónimos de diagnóstico, sexo, edad y localidad de procedencia. Entre las asistencias por asma bronquial solamente se consideraron a los residentes en Santander (los datos de admisión son los que figuran en la tarjeta de asistencia sanitaria del INSALUD). Los datos diarios que se consideraron para cada día fueron por una parte el número de asistencias por asma con una edad entre 6 y 14 años, y por otra el de los de edad entre 15 y 45 años.

#### **B) Datos de contaminación atmosférica**

Las medias diarias de concentración atmosférica en Santander de los contaminantes PM10, NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> y SO<sub>2</sub> fueron facilitadas por el Centro de Investigaciones Medioambientales de Cantabria (CIMA) de la Consejería de Medioambiente del Gobierno de Cantabria. Los datos proceden de la estación de medición localizada en el centro de Santander y se expresan en µg/m<sup>3</sup> de aire. Los métodos de obtención fueron:

- PM10: Absorción de radiación beta, en la que se considera la atenuación de la radiación beta por las partículas fijadas en un filtro que es atravesado por un volumen de aire conocido.
- NO<sub>2</sub>: Medición de la quimioluminiscencia que se produce en la reacción del óxido nítrico con el ozono.
- O<sub>3</sub>: Fluorescencia ultravioleta. Fotometría en la que se compara la diferencia de absorción de la luz en una cámara con el aire filtrado y en otra con el aire que ha pasado un desozonizador catalítico.
- SO<sub>2</sub>: Fluorescencia ultravioleta. Analiza la fluorescencia que se produce al irradiar el aire de la muestra con luz ultravioleta.

La normativa actual sobre calidad del aire (Real Decreto 1073/2002 de 18 octubre de 2002) establece como valores límite de referencia de los contaminantes mencionados:

PM10: Se establece como límite del percentil 98 de los valores medios diarios a 250 µg/m<sup>3</sup>

NO<sub>2</sub>: El límite del percentil 98 de los valores medios diarios: 200 µg/m<sup>3</sup>

O<sub>3</sub>: Umbral de protección a la salud (valor medio de 8 horas): 110 µg/m<sup>3</sup>

SO<sub>2</sub>: Límite del percentil 98 de los valores medio diarios en tres días consecutivos: 250 µg/m<sup>3</sup>

El CIMA especifica que se ha de tener en cuenta que los datos registrados no son directamente aplicables a la normativa actual, ya que por lo que respecta a su emplazamiento no cumpliría con lo que se establece en cuanto a las consideraciones de microimplantación en la ubicación de los puntos de muestreo; pero esta precisión no afecta al propósito del presente estudio. Por otra parte, ese centro no disponía de valores de máximas horarias de contaminantes.

### **C) Datos de variables meteorológicas**

Fueron facilitados por el Centro Meteorológico para Asturias y Cantabria los mismos registros diarios para el periodo 1999-2002 que se estudiaron en el Capítulo 3. Se consideraron los siguientes datos: precipitación total diaria de 0-24 en décimas de mm<sup>3</sup> y se registraron aquellos días con una precipitación mínima e inapreciable; humedad observada a las horas meteorológicas (0, 7, 13, y 18 horas), expresada en tanto por ciento; temperatura máxima diaria, en décimas de grado centígrado; frecuencia del viento en los cuatro cuadrantes de la rosa de los vientos, expresada en décimas de hora para cada cuadrante.

### **D) Recuentos diarios de polen**

Los datos diarios de incidencia atmosférica de polen de gramíneas (poaceae) y de urticaceae fueron obtenidos según se expuso en el Capítulo 2.

### **E) Análisis de los datos**

Se aplicaron los siguientes estadísticos descriptivos a cada variable obtenida: media, desviación típica, varianza, índice de asimetría, valor máximo y mínimo y percentil 95.

Se estudió la distribución y tendencias cíclicas de las variables a lo largo del año y de la semana.

Para estudiar la relación de las variables ambientales con el asma bronquial, en una primera fase se analizaron las relaciones que se establecían considerando el conjunto de los cuatro años. En una segunda fase, se realizó el mismo análisis pero solamente en los meses de mayo a julio, que son en los que se puede estudiar el posible efecto del polen de gramíneas, variable que no está presente el resto del año.

En ambas fases se analizó la relación entre las variables mediante el coeficiente de correlación de Pearson y el de Spearman, y se realizaron correlaciones parciales controlando para las variables que establecían varias correlaciones. En algunos casos se ajustaron las variables: se realizó una conversión en raíz cuadrada de las asistencias por asma y en logaritmos decimales de los recuentos de polen, valores de precipitación o de humedad.

Se empleó el método de regresión lineal múltiple de análisis multivariante, considerando variable dependiente a las asistencias por asma en niños (asmpd) o en adultos (asmad), y como independientes a las variables ambientales; se empleó el método de pasos sucesivos (stepwise) para construir una ecuación de regresión lineal múltiple seleccionando las variables paso a paso. Se considerarán los valores de R, que es el coeficiente de correlación múltiple muestral, que indica el grado de asociación lineal entre la variable dependiente (asistencias de urgencia) y las variables explicativas;  $R^2$  corregida es el cuadrado de la anterior corregido a la baja, o coeficiente de determinación, que se interpreta como la proporción de variabilidad total de la variable dependiente explicada mediante la regresión.

## 5.4.- RESULTADOS

### 5.4.1.- Estudio de prevalencia de síntomas de asma bronquial en la población adulta de Santander

Contestaron 195 personas (tasa de respuesta de 65%), con una proporción similar de ambos sexos. No fue posible localizar, por distintos motivos a 14 personas.

La prevalencia de los siguientes síntomas en la población de Santander en los últimos 12 meses fue (intervalo de confianza +/- 2 error estándar):

1- Sibilancias alguna vez:	21 % (15,2 – 26,8)
. Sibilancias con falta de aire:	9,7 % ( 5,5 – 13,9)
.Sibilancias cuando no estaba resfriado:	12,3 % ( 7,5 – 17,1)
2-Despertar por opresión torácica:	9,7 % ( 5,5 – 13,9)
3- Despertar por falta de aire:	10,8 % (25,2 – 38,4)
4- Despertar por ataque de tos:	31,8 % ( 6,4 – 15,5)
5- Tener algún ataque de asma:	6,7 % ( 3,1 - 10,3)
6- Tomar medicación antiasmática:	7,7 % ( 3,9 – 11,5)
7- Tener alguna alergia nasal:	14,9 % ( 9,8 - 20)

Se estimó que un 15 % (9,8 – 20,2) de la población padecía asma bronquial, definida por los síntomas declarados (respuesta positiva a alguna de los síntomas numerados como 3, 5 y 6 en los síntomas del apartado 5.3.1, según el estudio ESRCE).

Un 14,9 % (9,8 - 20) contestaba padecer alguna alergia nasal. Se encontró diferencia significativa de síntomas de asma entre este grupo y los que no declaraban padecer esta enfermedad (Chi cuadrado 10,593;  $p = 0,001$ ) con una razón de ventaja de 3,580 (1,611 – 7,954).

### 5.4.2.- Encuesta sobre factores del ambiente interior

Existió diferencia estadísticamente significativa en los porcentajes de respuesta entre el grupo considerado sintomático y el asintomático solamente en estos dos posibles factores de interior:

- Habían vivido en Santander la mayor parte de los primeros 10 años de vida 68,2% de los que contestaron; un 22,3% de ellos eran sintomáticos frente a 10,7% de los que no habían vivido ( $p = 0,008$ ). La razón de ventaja: 2,957 (1,165 – 7,503).
- Tenían un perro o un gato actualmente viviendo dentro de la casa: 20%; un 41% de ellos eran sintomáticos frente a 14,1% ( $p = 0,000$ ). La razón de ventaja para presentar síntomas en los que tenían un animal fue de 4,237 (1,940 – 9,255).

En el resto de posibles factores, sin diferencia estadísticamente significativa, los resultados fueron los siguientes:

<b>FACTOR</b>	<b>Porcentaje total</b>	<b>En Sintomáticos</b>	<b>En no sintomáticos</b>
Perro o gato los primeros 10 años	25,6%	18%	20%
Fumadores los 10 primeros años	64,6%	20,6%	17,4%
Casa con menos de 15 m <sup>2</sup> por individuo	8,7%	29%	18,5%
Calefacción con caldera de gas	49,7%	15,5%	23,4%
Cocina de gas	33,3%	18,4%	20%
Cocina de butano	12,8%	32%	17,6%
Ser fumador	32,8%	14%	22,1%
Fumadores en casa actualmente	37,4%	23,3%	17,2%
Presencia de humedad	17,4%	26,4%	18%
Primer piso o bajo	23,6%	26%	17,4%

### **5.4.3.- Relación de las asistencias de urgencia por asma bronquial con variables ambientales de exteriores: Resultados y distribución de las variables medidas**

En la Tabla 5.4 se muestran los estadísticos descriptivos para los valores diarios de las variables estudiadas en los cuatro años. No siguen una distribución normal.

La evolución de las asistencias por asma bronquial a lo largo del año mostró unas tendencias cíclicas (Figura 5.1), tanto en niños (asmpd) como en adultos (asmad); la media diaria fue 1,64 y 1,14, respectivamente. Se observaron las mínimas cifras de asistencias en los meses de junio, julio y agosto, mientras que los cuatro siguientes meses del año fueron los de mayor demanda de asistencia de urgencia por este diagnóstico -las asistencias por asma infantil fueron el doble en septiembre que en agosto-. De septiembre a diciembre las asistencias mensuales por asmpd llegaron a superar las 60 y las de asmad superaron las 40. De enero a mayo las asistencias mensuales de niños estaban estabilizadas entre 30 y 60 (Figura 5.2) y entre 20 y 45 en asma de adultos (Figura 5.3). Las asistencias por asma de adultos eran más frecuentes los domingos, y las de los niños los lunes (Figura 5.4).

Entre las variables meteorológicas, la temperatura máxima mostró tendencias cíclicas en primavera-verano y en otoño-invierno. La precipitación diaria de 24 horas, sin embargo, no mostró ciclos, y tiene gran variabilidad a lo largo del año y entre años distintos -fue mucho menos lluvioso 1999 que los posteriores (Figura 5.5).

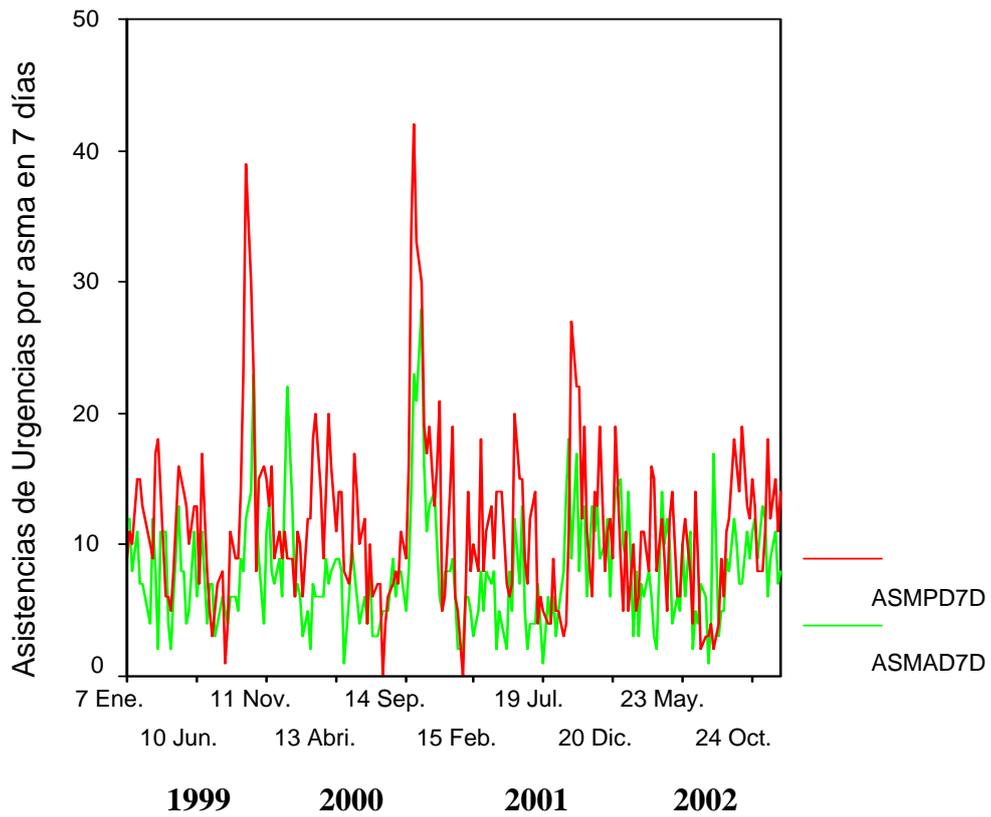
En cuanto a la evolución anual de la incidencia diaria de los cuatro contaminantes que se determinaron, el O<sub>3</sub> muestra una tendencia cíclica, con mayores valores en primavera y verano. Por otra parte, la distribución de los contaminantes en los días de la semana fue bastante uniforme, pero con sábado y domingo como días de menores valores de contaminantes, a excepción de O<sub>3</sub> (Figuras 5.6 y 5.7). No hubo días en que se alcanzasen los límites de alarma establecidos por la legislación.

La incidencia de polen de gramíneas sucedió de abril a septiembre, el 75% de este polen atmosférico se presentó de mayo a julio. El polen de urticaceae estuvo presente entre junio y octubre, con su principal incidencia en agosto y septiembre, como se vio en el Capítulo 2.

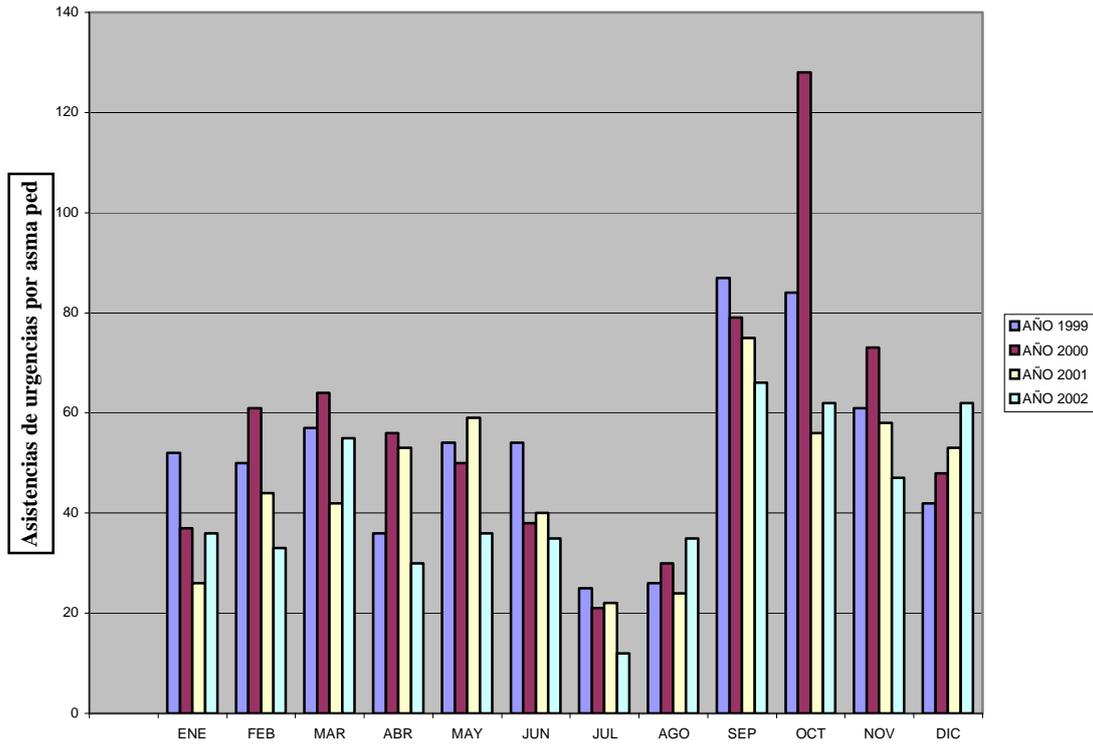
Estadísticos

	Asmp Sant	Asmad Sant	POA	HUMD0h	PRECIP 0-24	Inapr	FRC1º	FRC2º	FRC3º	FRC4º	TªMAX	PM10	NO2	O3	SO2	URTICA
<b>N Validos</b>	1460	1457	1460	1462	1462	1462	1462	1462	1462	1462	1462	1371	1400	1328	1396	1461
<b>N Perdidos</b>	2	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	91	62	134	66	1
<b>Media</b>	1,64	1,14	6,66	38,60	21,09	,11	51,85	41,04	91,91	51,05	175,56	37,408	51,669	18,889	6,818	6,07
<b>Desv. Típica</b>	1,612	1,194	15,207	33,151	56,986	,309	57,170	43,852	65,895	57,341	44,005	17,3811	19,5725	12,8569	4,1412	11,773
<b>Varianza</b>	2,597	1,427	231,25	1098,95	3247,37	,096	3268,35	1923,0	4342,09	3287,94	1936,47	302,10	383,08	165,30	17,1492	138,615
<b>Asimetría</b>	1,813	1,437	4,768	,652	5,201	2,543	,956	1,232	,351	1,265	,045	1,004	,803	1,463	1,278	3,789
<b>Error típ. de asimetría</b>	,064	,064	,064	,065	,065	,065	,065	,065	,065	,065	,065	,066	,065	,067	,065	,064
<b>Mínimo</b>	0	0	0	1	0		0	0	0	0	47	5,0	7,6	1,0	,2	0
<b>Máximo</b>	15	10	180	100	602		240	229	240	240	345	139,0	150,5	87,0	33,0	120
<b>Percentil 95</b>	5,00	3,00	36,00	94,00	111,00		164,00	132,00	210,00	177,10	241,95	70,000	87,000	44,000	15,000	28,90

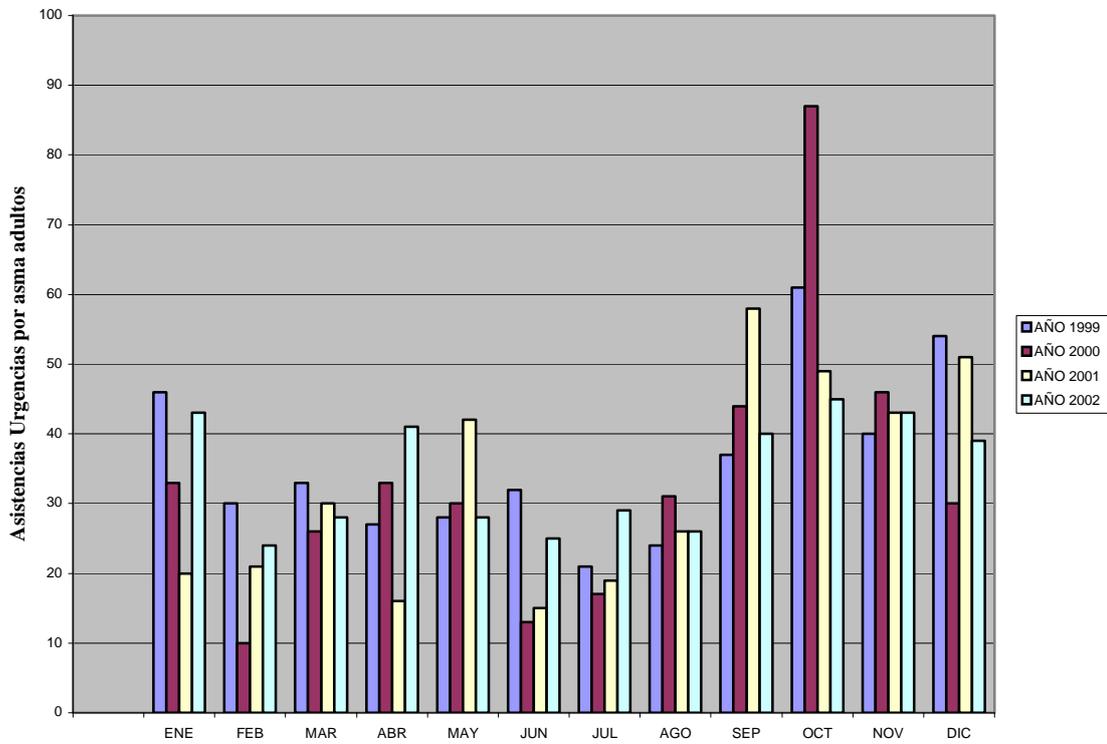
**TABLA 5.4** Estadísticos descriptivos para los valores diarios de las variables estudiadas en los cuatro años 1999-2002 . Las unidades de medida se indican en el apartado métodos. Asmp Sant: Asistencias diarias por asma en niños. Asmad Sant: asistencias diarias por asma en adultos. POA: recuentos diarios de polen de poaceae. HUMD0h: Humedad relativa a las 0h. PRECIP 0-24: Precipitación diaria. Inapr: Número de días con precipitación inapreciable. FRC: frecuencia del viento en el 1º, 2º, 3º y 4º cuadrantes. URTICA: recuentos diarios de polen de urticaceae.



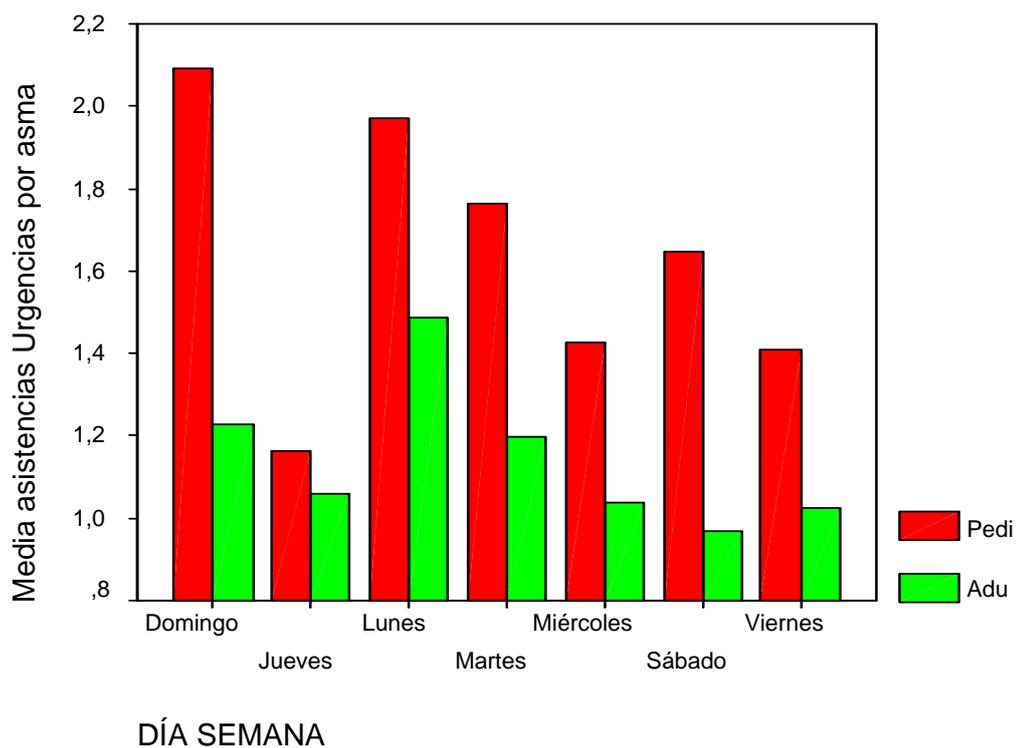
**FIGURA 5.1:** Secuencia con las asistencias de urgencia por asma en niños y en adultos (ASMPD7D y ASMAD7D), en valores acumulados de 7 días para mejor visualización.



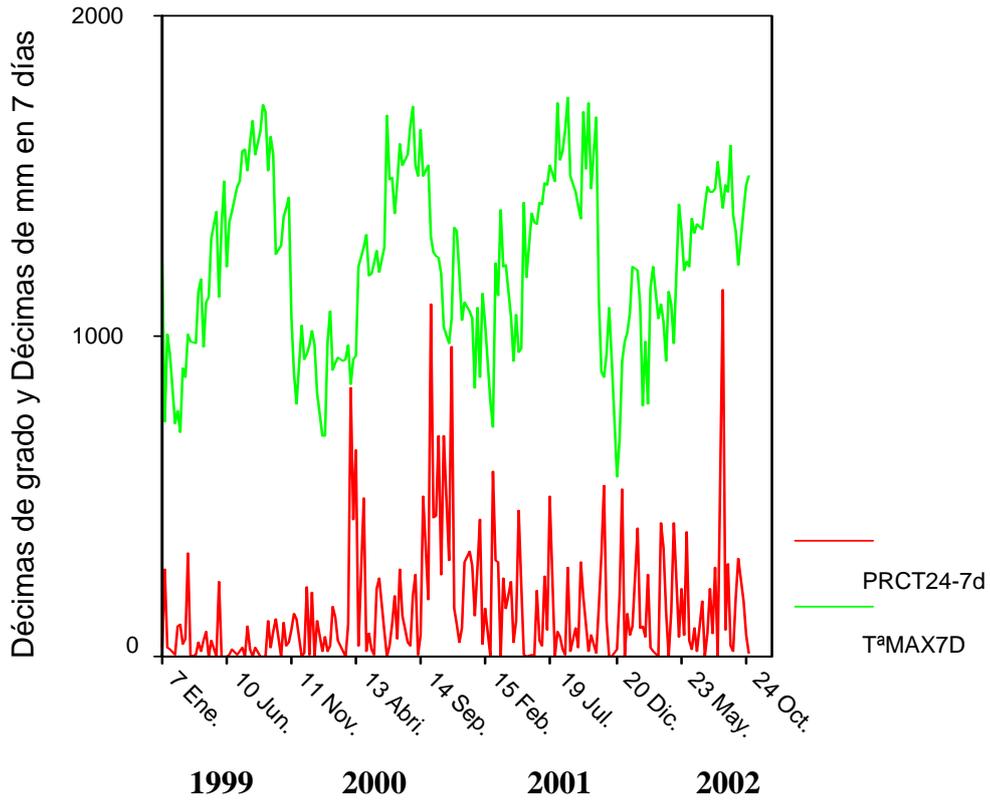
**FIGURA 5.2** Evolución mensual de las asistencias en Urgencias por asma bronquial en niños, en los 4 años estudiados.



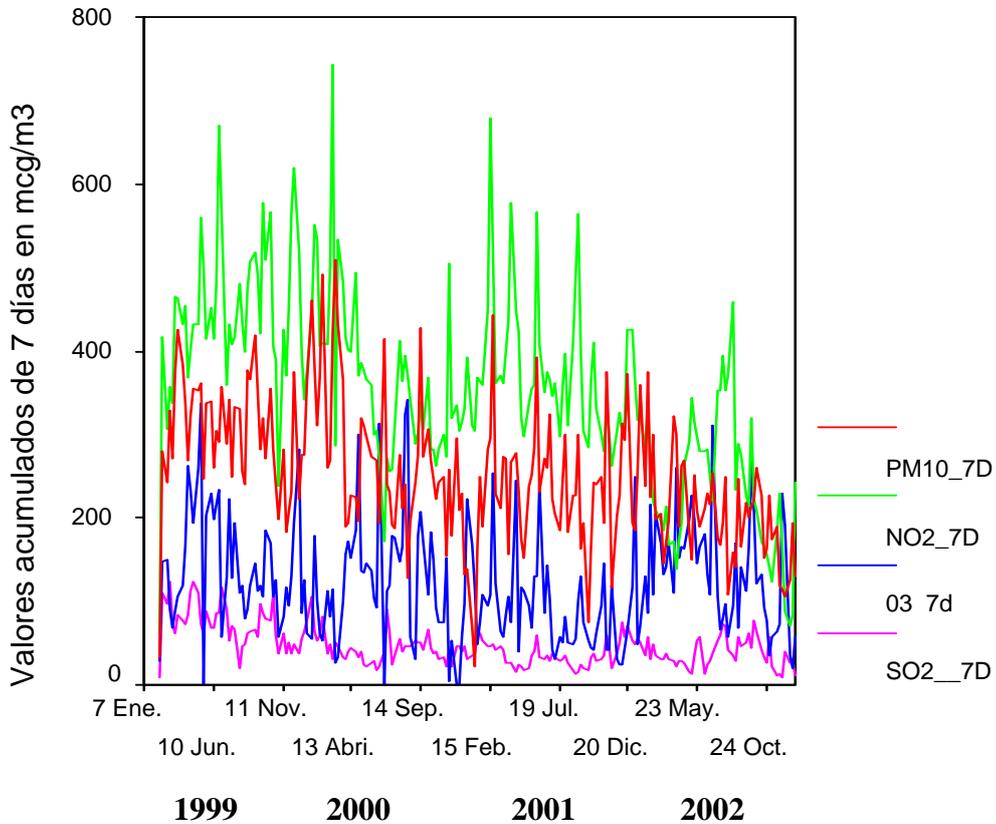
**FIGURA 5.3** Evolución mensual de las asistencias en Urgencias por asma bronquial en adultos, en los 4 años estudiados.



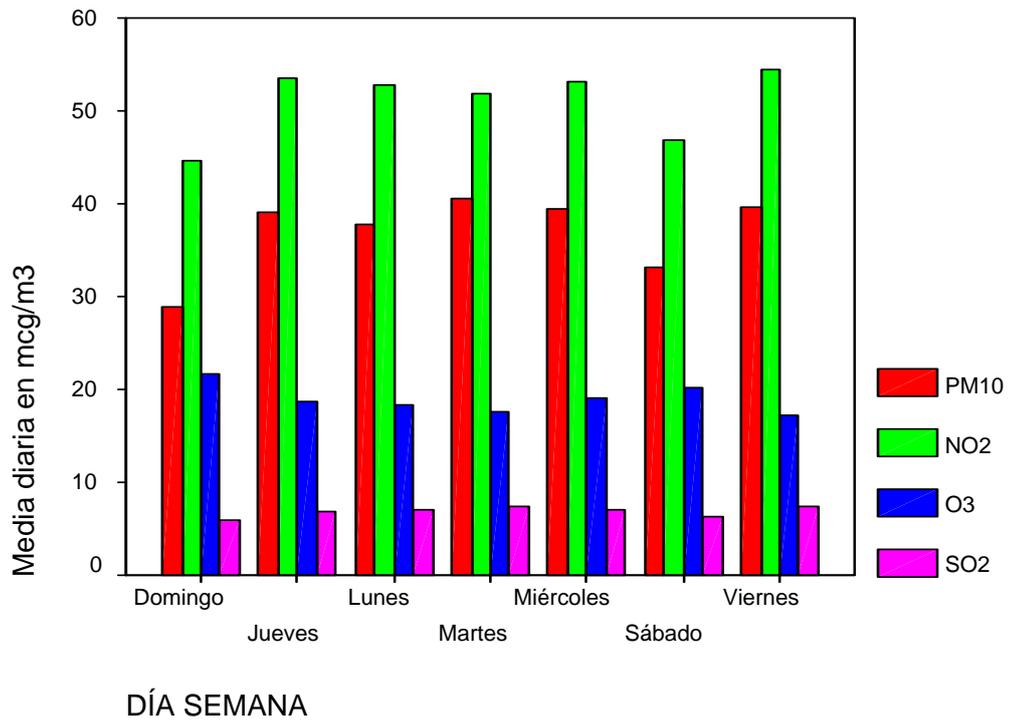
**FIGURA 5.4:** Media diaria de asistencias a urgencias por asma en niños (Pedi) y adultos (Adu) en cada día de la semana 1999-2002.



**FIGURA 5.5:** Secuencia de los valores de temperatura máxima y de precipitación ( $T^aMAX7D$  y PRCT 24-7d) acumulados en 7 días para mejor visualización.



**FIGURA 5.6:** Secuencia de los valores de PM10, NO2, O3 y SO2 en valores acumulados de 7 días (PM10\_7D, NO2\_7D, O3 7d y SO2\_7D).



**FIGURA 5.7:** Media diaria de los cuatro contaminantes en  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  en cada día de la semana 1999-2002.

#### **5.4.4.- Relación de las asistencias de urgencia por asma bronquial con variables ambientales de exterior: Análisis de los datos anuales completos**

Se estudiaron las asistencias diarias de urgencia por asma procedentes de los habitantes empadronados en Santander, y también las totales. Los resultados fueron similares, pero en adelante solamente se hará referencia a los de las primeras.

Se empleó el coeficiente de correlación de Spearman y el de Poisson con las variables ajustadas (logaritmo de los recuentos de poaceae, de los datos de precipitación y de humedad diarias, y raíz cuadrada de las asistencias por asma en niños y en adultos): ambas pruebas de correlación dieron lugar a resultados similares. A partir de aquí se alude al coeficiente de correlación por rangos de Spearman. La matriz de correlación entre las variables diarias se muestra en la Tabla 5.5.

Las asistencias diarias de asmpd, en el análisis de todo el año se correlacionaban de forma negativa con los recuentos de polen (poaceae y urticaceae) y con la temperatura máxima, y positivamente con la humedad a las 0h. Las asistencias por asmad solamente correlacionaban (negativamente) con los recuentos de polen. La regresión lineal múltiple solamente fue significativa en el caso de la temperatura máxima como variable explicativa de las asistencias por asma infantil ( $R = 0,087$ ;  $R^2$  corregida = 0.007).

En cuanto a la relación entre variables meteorológicas, se encontró una correlación positiva entre la frecuencia de viento del este y la temperatura, y negativa con la precipitación; la correlación existente de la frecuencia diaria del viento del oeste con las anteriores variables fue de signo contrario. Se observó correlación negativa entre la temperatura y la precipitación de 24 h.

Las relaciones diarias encontradas entre variables meteorológicas y de contaminación se concretaron en las siguientes correlaciones de signo positivo: correlación entre temperatura máxima y PM10 y, ligeramente, con SO<sub>2</sub>; correlación de la humedad a las 0h con todas las variables de contaminación. La correlación fue negativa entre la precipitación de 24 h y los contaminantes, excepto con el O<sub>3</sub>, que fue positiva. La frecuencia de viento del este correlacionó positivamente con todos los contaminantes, excepto con el O<sub>3</sub> que lo hizo de forma negativa. Las correlaciones entre sí de los contaminantes fueron positivas, excepto con el O<sub>3</sub>, que correlacionaba de forma negativa con todos.

El polen, de los dos taxa mencionados, se correlacionó positivamente con la temperatura máxima, la frecuencia de viento nordeste y con todos los contaminantes. La correlación fue negativa con la lluvia.

La matriz de correlación de valores acumulados de las variables en 7 días (Tabla 5.6) descubre una correlación que no existía en la de valores diarios: las asistencias por asma en siete días correlacionaron positivamente con la precipitación de esos días, tanto en asmpd como asmad. Cuando se realizaron correlaciones parciales de todas las

variables en 7 días con las asistencias de asma infantil, controlando para la precipitación y la frecuencia del sureste no se encontraron otras variables que correlacionasen con asmpd. La regresión lineal múltiple con asmpd de 7 días como variable independiente, solamente mejoró añadiendo a la frecuencia de viento sureste la precipitación y la humedad a las 0 h ( $R = 0,325$ ;  $R^2$  corregida = 0,092); no consideramos ahora la relación con el polen de gramíneas porque se presenta solo unos meses. La regresión lineal múltiple para el asma en 7 días solamente incorpora a la precipitación como variable explicativa ( $R = 0,157$ ;  $R^2$  corregida 0,020).

	Rasmpd	Rasmd	LPOA	LHMD0	LPC24	FRC1	FRC2°	FRC3°	FRC4°	TªMAX	PM10	NO2	O3	SO2	LURTI
RASMPD	1,000	,163*	-,125*	,082*	,052	-,020	,015	,029	-,024	-,099*	-,044	-,015	,038	-,035	-,126*
RASMAD	,163*	1,000	-,113*	,014	,050	-,081*	-,013	,097*	-,038	-,043	-,010	-,036	,004	,010	-,062^
LPOA	-,125*	-,113*	1,000	-,090*	-,227	,299*	,075*	-,232*	,004*	,572*	,117*	,109*	,192*	,056*	,758*
LHUMD0H	,082*	,014	-,090*	1,000	-,116*	,009	,037	-,050	-,005	-,119	,284	,409	,114	,418	-,157
LPRECT24	,052	,050	-,227*	-,116*	1,000	-,261*	-,375*	,149*	,403*	-,266*	-,405*	-,248*	,102*	-,335*	-,184*
FRC1ERC	-,020	-,081*	,266*	,009*	-,261*	1,000	,437	-,694	-,433*	,116*	,115*	,171*	-,047*	,085	,297*
FRC2°C	,015	-,013	,075*	,037*	-,375	,437*	1,000	-,378*	-,636*	,204*	,258*	,152*	-,170*	,266*	,082*
FRC3°C	,029	,097*	-,232*	-,050	,149*	-,694*	-,378*	1,000	,073*	-,027	-,034	-,069*	-,107*	,042*	-,244*
FRC4°C	-,024	-,038	,004	-,005	,403*	-,433	-,636*	,073*	1,000	-,140*	-,201*	-,104*	,142*	-,242*	-,044
Tª_MAX	-,099*	-,043	,572*	-,119*	-,266*	,116*	,204*	-,027	-,140*	1,000	,115*	,033	-,042	,095*	,693*
PM10	-,044	-,010	,117*	,284	-,405*	,115*	,258*	-,034	-,201*	,115*	1,000	,519*	-,126*	,514*	,067^
NO2	-,015	-,036	,109*	,409	-,248*	,171*	,152*	-,069*	-,104*	,033	,519*	1,000	-,101*	,416*	,056^
O3	,038	,004	,192*	,114*	,102*	-,047	-,170	-,107*	,142*	-,042	-,126*	-,101*	1,000	-,116*	,117*
SO2	-,035	,010	,056*	,418	-,335	,085*	,266*	,042	-,242*	,095*	,514*	,416*	-,116*	1,000	,023
LURTI	-,126*	-,062^	,758*	-,157*	-,184*	,297*	,082*	-,244*	-,044	,693*	,067^	,056^	,117*	,023	1,000

\*La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral). ^ La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral)

**TABLA 5.5:** Matriz de correlaciones entre las variables diarias de los 4 años (Coeficiente correlación de Spearman). Rasmpd: raíz cuadrada asmpd; Rasmd: raíz cuadrada de asmad; LPOA: Log de recuentos de poaceae; LHMD0: Log de HMD0h; LPC24: Log de PRC24h; LURTI: Log de urtic

	Asmp7ASMD7	LPOALHMD0	LPC24	Frc1.	FRC_2	FRC3º	FRC4º	TªMAX	PM10_	NO2_7	03 7d	SO2	LURTI		
ASMPD7D	1,000	,411*	-,226*	,182^	,133	-,054	,184*	,056	-,083	-,192*	,020	-,021	,059	-,006	-,225*
ASMAD7D	,411*	1,000	-,307*	,039	,176^	-,138	,117	,225*	-,163^	-,099	-,064	-,101	-,001	,039	-,201*
LPOA	-,226*	-,307*	1,000	-,086	-,221*	,456*	-,055	-,423^	,180^	,635*	,101	,094	,220*	-,015	,773*
LHMD0H	,182^	,039	-,086	1,000	-,274*	,059	,085	-,065	-,010	-,102	,433*	,508*	,088	,489*	-,147^
LPRECT24	,133	,176^	-,221*	-,274*	1,000	-,289*	-,240*	,267*	,294*	-,204*	-,464*	-,275*	,009	-,317*	-,167^
Frc 1er7d	-,054	-,138	,456*	,059	-,289*	1,000	,271*	-,781*	-,174^	,217*	,214*	,193*	,158^	,049	,454*
FRC_2º7D	,184*	,117	-,055	,085	-,240*	,271*	1,000	-,163^	-,701*	,168^	,310*	,105	-,074	,242*	-,001
FRC3º7D	,056	,225*	-,423*	-,065	,267*	-,781*	-,163^	1,000	-,180^	-,120	-,142^	-,162^	-,188*	,054	-,385*
FRC4º7D	-,083	-,163^	,180^	-,010	,294*	-,174^	-,701*	-,180^	1,000	-,140^	-,306*	-,035	,144^	-,241*	,043
TªMAX7D	-,192*	-,099	,635*	-,102	-,204*	,217*	,168^	-,120	-,140^	1,000	,015	-,034	-,012	,011	,797*
PM10_7D	,020	-,064	,101	,433*	-,464*	,214*	,310*	-,142^	-,306*	,015	1,000	,513*	,010	,519*	,013
NO2_7D	-,021	-,101	,094	,508*	-,275*	,193*	,105*	-,162^	-,035	-,034	,513*	1,000	,072	,397*	,022
03 7d	,059	-,001	,220*	,088	,009	,158*	-,074	-,188*	,144^	-,012	,010	,072	1,000	,055	,201*
SO2__7D	-,006	,039	-,015	,489^	-,317*	,049	,242*	,054	-,241*	,011	,519^	,397*	,055	1,000	-,062
LURTIC	-,225*	-,201*	,773*	-,147^	-,167^	,454*	-,001	-,385*	,043	,797*	,013	,022	,201*	-,062	1,000

\* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

^ La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

**TABLA 5.6:** Matriz de correlaciones (coeficiente de correlación de Spearman) entre las variables de los 4 años en acúmulos de 7 días.

#### **5.4.5.- Relación de las asistencias de urgencia por asma bronquial con variables ambientales de exteriores: Análisis de los datos del periodo de mayo a julio**

En las Figuras 5.8 y 5.9 puede compararse la secuencia, en valores agrupados en 7 días, de las asistencias de urgencia por Asmad y Asmpd frente a los recuentos de poaceae, cuando se consideran los 4 años completos y los 4 periodos de mayo a julio, respectivamente. La Tabla 5.7 muestra los estadísticos descriptivos de las variables estudiadas en estos cuatro periodos. La matriz de las correlaciones encontradas en estos meses se detalla en la Tabla 5.8 .

Las asistencias diarias por asmpd y asmad correlacionaron de forma positiva con los recuentos diarios de polen de gramíneas. No hubo otras correlaciones significativas para asmad, y en el caso de asmpd se encontró correlación negativa con la temperatura máxima y positiva con la humedad. Pero al controlar para la temperatura y la humedad no había correlación significativa entre el polen de gramíneas y asmpd. La regresión múltiple para asmpd incorporó a la temperatura máxima y a la humedad ( $R = 0,196$ ;  $R^2$  corregida =  $0,032$ ).

Se realizó un estudio del efecto retardado de las variables estudiadas en los meses de mayo a julio en las asistencias por asma. Como puede verse en la Tabla 5.9, se encontró correlación de las asistencias diarias por asma en niños con los valores de cinco de las variables en los días previos; no se encontraron estas correlaciones en el caso de las asistencias por asma en adultos. En el caso de las asistencias diarias de urgencias por asma infantil se encontró que la correlación con el polen de gramíneas de los días precedentes aumentaba progresivamente hasta el sexto día, lo que quiere decir que con el fin de poder detectar la asociación de las asistencias de urgencias con la incidencia de polen se precisa tener en cuenta los valores de los días previos; por ello se estudiaron las correlaciones de los valores agrupados en 7 días de todas las variables. Con esto se consigue, además de tener en cuenta los efectos retardados de las variables, eliminar las tendencias semanales detectadas en la demanda de asistencia de urgencia por asma, una menor dispersión de los datos y mayores coeficientes de correlación.

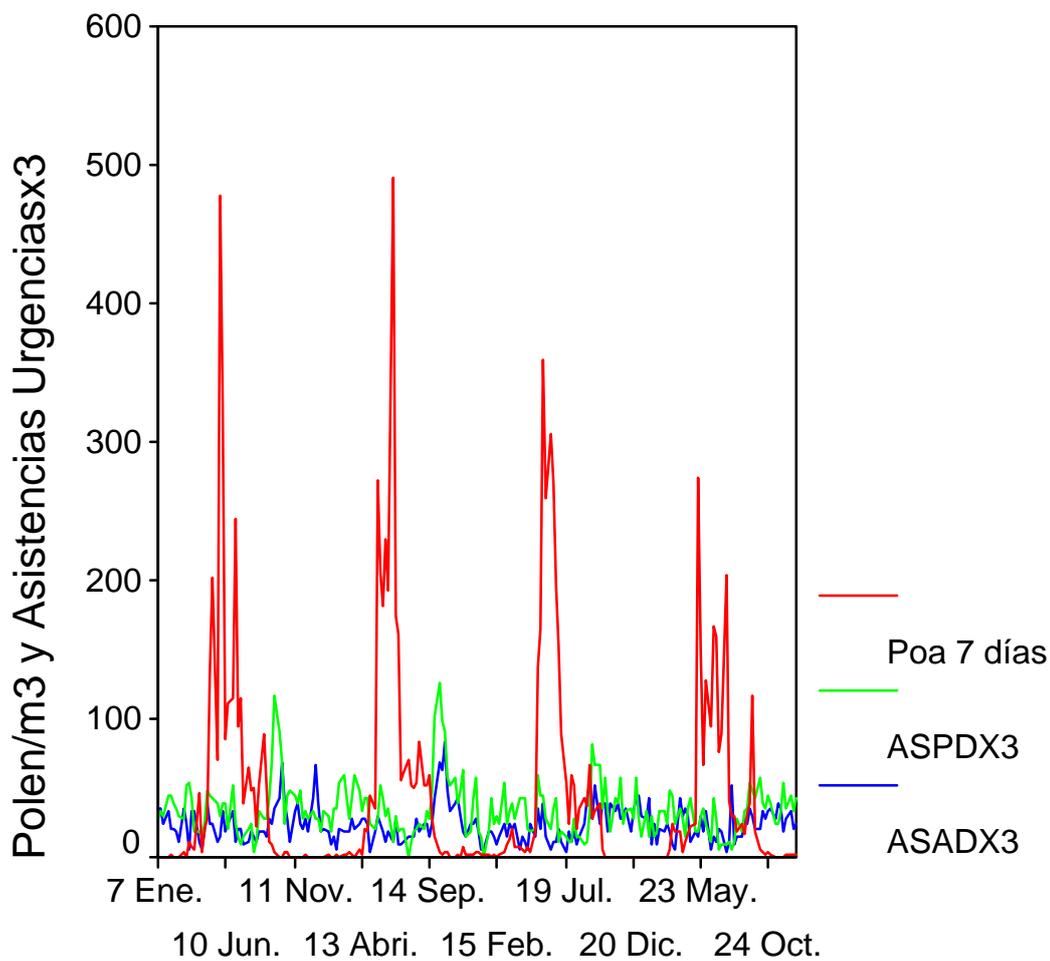
	MISMO día Ped Adl	1. Anterior r Ped Adl	2. Anterior r Ped Adl	3. Anterior r Ped Adl	4. Anterior r Ped Adl	5. Anterior r Ped Adl	6. Anterior r Ped Adl	7. Anterior r Ped Adl
<b>POA</b>	,11 <sup>^</sup> ,12 <sup>^</sup>	,09 ,07	,11 <sup>^</sup> ,03	,01 <sup>^</sup> ,04	,16* -,01	,19* -,02	,21* -,05	,12 <sup>^</sup> -,03
<b>T<sup>a</sup> Mx</b>	-,19* -,06	-,19* -,06	-,18* -,07	-,15* -,01	-,14* -,02	,14* -,04	-,13 <sup>^</sup> -,13 <sup>^</sup>	-,14* -,10
<b>PM10</b>	,03 ,03	,05 -,07	,06 ,01	,15* ,08	,17* ,06	,21* ,06	,19* ,04	,09 ,06
<b>PRC24</b>	-,09 -,03	-,02 ,03	,05 ,06	-,04 -,02	-,08 -,01	-,13 <sup>^</sup> -,09	-,11 <sup>^</sup> -,03	-,09 -,01
<b>O3</b>	,09 ,04	,08 ,05	,15* ,08	,12 <sup>^</sup> -,01	,09 -,01	,11 -,03	,05 ,07	-,01 ,06

\* La correlación es significativa al nivel 0,01

<sup>^</sup> La correlación es significativa al nivel 0,05

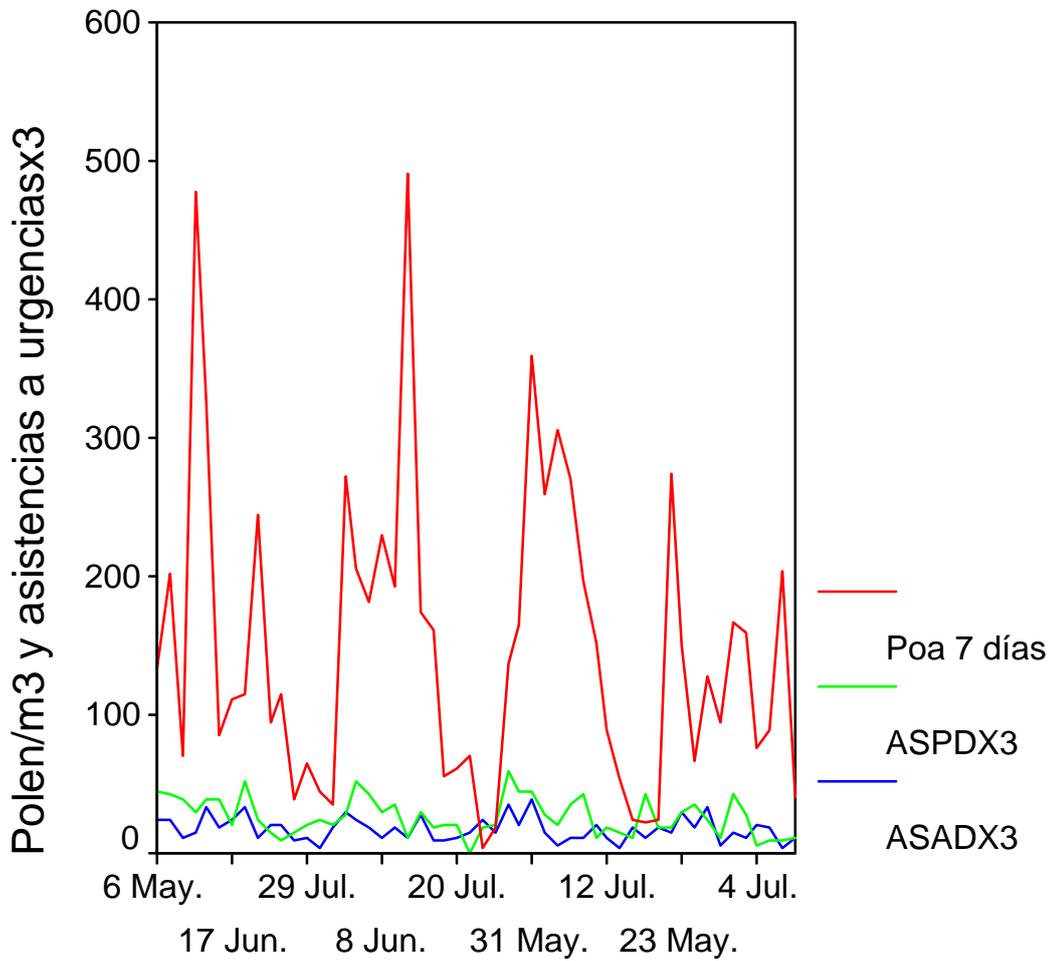
**TABLA 5.9:** Coeficiente de correlación de Spearman de 5 variables con las asistencias de urgencia por asma en niños (Ped) y adultos (Adl), en el mismo día y con cada uno de los valores de los 7 días precedentes, durante mayo a julio.

La matriz de correlación de la Tabla 5.10 muestra los nuevos coeficientes de correlación cuando se comparan las variables con sus valores acumulados en 7 días. Se obtiene correlación positiva de las asistencias por asma en niños con el polen de gramíneas, con los valores de PM10 y con el O3; y negativa con la temperatura máxima. La correlación parcial controlando para la temperatura elimina la correlación de asmpd con O3, y al controlar para polen también se elimina la correlación con PM10. La correlación lineal múltiple incorpora al polen de gramíneas y la suma de temperatura máxima como variables explicativas de las asistencias por asma infantil en 7 días:  $R = 0,564$ ;  $R^2$  corregido = 0,290. Los coeficientes de regresión estandarizados (Beta) fueron - 0,533 para la suma de temperatura máxima y 0,495 para los recuentos semanales de poaceae. Las figuras 5.10 y 5.11 muestran los gráficos de dispersión de las asistencias semanales por asma en niños frente a la suma semanal de temperatura máxima, y frente a los recuentos semanales de poaceae, respectivamente.



### Acúmulos de 7 días

**FIGURA 5.8** : Secuencia en los 4 años completos de la incidencia de polen de gramíneas acumulada cada 7 días (Poa 7 días) y las asistencias de urgencias acumuladas de 7 días por asma pediátrica (ASPDx3) y de adultos (ASADx3). Se multiplica x3 las asistencias para facilitar su visionado.



### Acúmulos de 7 días

**FIGURA 5.9** : Secuencia en los meses de mayo a julio (de los 4 años) de la incidencia de polen de gramíneas acumulada cada 7 días (Poa 7 días) y las asistencias de urgencias acumuladas de 7 días por asma pediátrica (ASPDx3) y de adultos (ASADx3). Se multiplica x3 las asistencias para facilitar su visionado.

Estadísticos

	ASMP	ASMAD	POA	HMD0h	PREC24	INAPR	FRECC	FRC2º	FREC3	FREC4	TªMAX	PM10	NO2	O3	SO2	URTICA
<b>N</b>	367	366	368	368	368	368	368	368	368	368	368	367	362	347	363	368
<b>Media</b>	1,23	,86	21,29	33,68	13,35	,12	72,36	32,54	66,89	62,71	195,04	37,106	53,275	21,346	6,958	10,56
<b>Desv. típ.</b>	1,257	,974	24,125	32,104	36,719	,325	64,601	32,753	52,219	59,391	29,366	15,1898	17,113	13,107	4,2487	13,136
<b>Varianza</b>	1,579	,950	582,034	1030,688	1348,273	,106	4173,338	1072,789	2726,814	3527,257	862,358	230,7291	292,8739	171,8107	18,0518	172,558
<b>Asimetría</b>	1,079	1,235	2,670	1,010	3,932	2,355	,402	,998	,679	,833	,416	,497	1,631	1,142	1,399	3,489
<b>Error tí. de asimetría</b>	,127	,128	,127	,127	,127	,127	,127	,127	,127	,127	,127	,127	,128	,131	,128	,127
<b>Mínimo</b>	0	0	0	1	-3		0	0	0	0	118	5,0	20,1	3,0	,2	0
<b>Máximo</b>	6	5	180	100	258		234	157	227	232	345	84,0	150,5	80,0	33,0	120
<b>Percentil 95</b>	3,60	3,00	67,10	94,00	82,30		185,20	94,55	165,75	186,30	240,00	63,000	85,850	49,000	15,000	33,00

**TABLA 5.7:** Estadísticos descriptivos para los valores de las variables diarias en los periodos de mayo a julio de los 4 años estudiados 1999-2002 . Las unidades de medida se indican en el apartado métodos. ASMP: Asistencias diarias por asma en niños. ASMAD: asistencias diarias por asma en adultos. POA: recuentos diarios de polen de poaceae. HUMD0h: Humedad relativa a las 0h. PREC 0-24: Precipitación diaria. INAPR: Número de días con precipitación inapreciable. FRC: frecuencia del viento en el 1º, 2º, 3º y 4º cuadrantes. URTICA: recuentos de polen de urticaceae.

	RASPD	RASMD	LPOA	LMND	Lprc24	FREC1	FREC2°	FREC3°	FREC4°	TªMAX	PM10	NO2	O3	SO2	LURTI
RASMPD	1,000	,027	,112^	,109^	-,050	,009	,009	-,005	-,024	-,193*	,028	,034	,091	-,023	-,181*
RASMD	,027	1,000	,116`	,088	-,019	-,020	-,013	,000	,015	-,065	,028	,079	,038	,038	-,013
LPOA	,112^	,116^	1,000	,097	-,397*	,204*	,347*	-,131^	-,283*	,250*	,388*	,192*	,116^	,239*	,397*
LMND	,109^	,088	,097	1,000	-,239*	,099	,036	-,106^	-,065	,253*	,315*	,379*	,265*	,616*	,115^
LPRECT24	-,050	-,019	-,397*	-,239*	1,000	-,292*	-,286*	,221*	,266*	-,288*	-,388^	-,360*	-,001	-,335*	-,322*
FREC1ER C	,009	-,020	,204*	,099	-,292*	1,000	,527*	-,694*	-,763*	,134*	,066	,229*	-,036	,153*	,325*
FREC2°C	,009	-,013	,347*	,036	-,286*	,527*	1,000	-,450*	-,664*	,305*	,210*	,195*	-,125^	,268*	,247*
FREC3°C	-,005	,000	-,131^	-,106^	,221*	-,694*	-,450*	1,000	,342*	-,045	-,037	-,142*	-,037	-,058	-,232*
FREC4°C	-,024	,015	-,283*	-,065	,266*	-,763*	-,664*	,342*	1,000	-,287*	-,138*	-,195*	,070	-,235*	-,349*
Tª_MAX	-,193*	-,065	,250*	,253*	-,288*	,134*	,305*	-,045	-,287*	1,000	,291*	,242*	-,232*	,423*	,585*
PM10	,028	,028	,388*	,315*	-,388*	,066	,210*	-,037	-,138*	,291*	1,000	,491*	,142*	,376*	,257*
NO2	,034	,079	,192*	,379*	-,360*	,229*	,195*	-,142*	-,195*	,242*	,491*	1,000	-,029	,469*	,222*
O3	,091	,038	,116^	,265*	-,001	-,036	-,125^	-,037	,070	-,232*	,142+	-,029	1,000	,058	-,093
SO2	-,023	,038	,239*	,616*	-,335*	,153*	,268*	-,058	-,235*	,423*	,376*	,469*	,058	1,000	,208*
LURTI	-,181*	-,013	,397*	,115^	-,322*	,325*	,247*	-,232*	-,349*	,585*	,257*	,222*	-,093	,208*	1,000

\* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

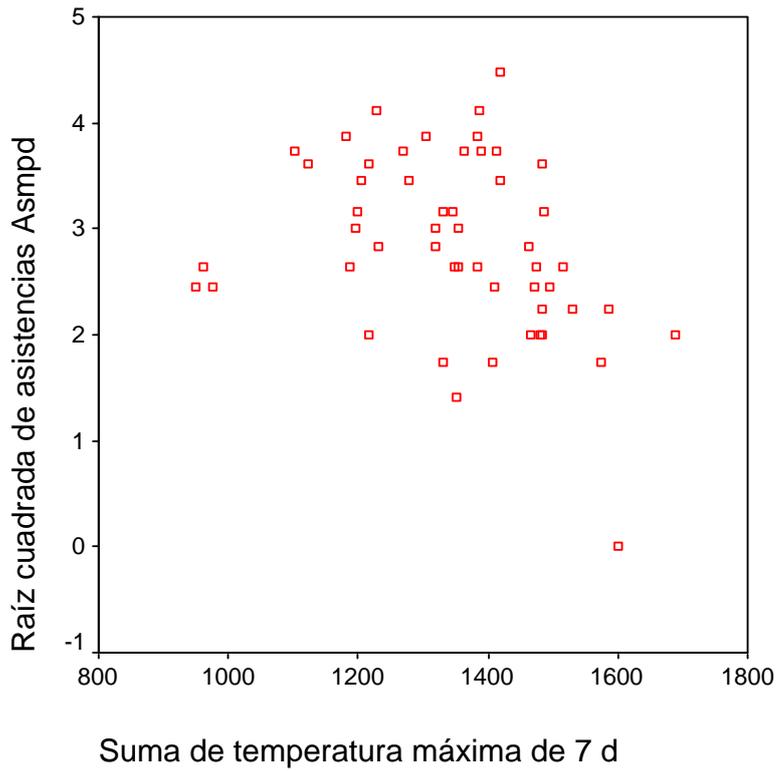
\*\* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

**TABLA 5.8:** Matriz de correlaciones (coeficiente de correlación de Spearman) entre las variables diarias en los 4 periodos de mayo-julio.

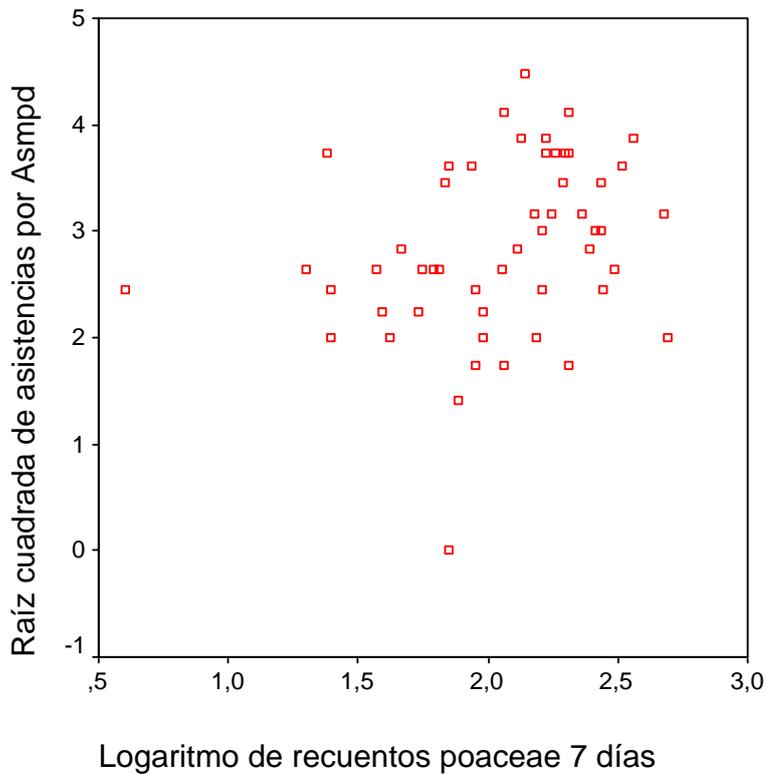
	Aspd7	Asmd7	LPOA	LHMD	Lprc24	Frc1º7	Frc2º7	Frc3º7	Frc4º7	Tmax7	PM10-7NO2_7	03_7	SO2_7	LURTC	
Asmpd7D	1,000	,375*	,340^	,284^	-,192	,132	,135	-,163	-,051	-,377*	,303^	,168	,313^	-,006	-,353^
Asmad7D	,375*	1,000	,163	,204	-,154	,155	,181	-,158	-,121	-,158	,185	,223	,297^	,103	-,305^
LPOA	,340^	,163	1,000	,064	-,387*	,327^	,451*	-,259	-,356*	,157	,476*	,121	,066	,182	,227
LHMD0H	-,284^	,204	,064	1,000	-,417*	,155	,127	-,104	-,100	,254	,595*	,563*	,240	-,678	,117
LPRCT24	-,192	-,154	-,387*	-,417*	1,000	-,334^	-,161	,257	,191	-,256	-,483*	-,453*	-,137	-,480*	-,163
Frc 1er7d	,132	,155	,327^	,155	-,334^	1,000	,329^	-,739*	-,412*	,123	,237	,261	,258	,319^	,262
FRC_2º7D	,135	,181	,451*	,127	-,161	,329^	1,000	-,265	-,650*	,323^	,329^	,035	,012	,244	,150
FC3º7D	-,163	-,158	-,259	-,104	,257	-,739*	-,265	1,000	-,116	-,094	-,127	-,205	-,134	-,121	-,270
FC4º7D	-,051	-,121	-,356*	,100	,191	-,412^	-,650*	-,116	1,000	-,241	-,387*	-,086	-,112	-,295^	-,134
TªMAX7D	-,377*	-,158	,157	,254	-,256	,123	,323^	-,094	-,241	1,000	,234	,133	-,178	,468*	,635*
PM10_7D	,303^	,185	,476*	,595*	-,483*	,237	,329^	-,127	-,387*	,234	1,000	,600*	,171	,430*	,200
NO2_7D	,168	,223	,121	,563*	-,453*	,261	,035	-,205	-,086	,133	,600*	1,000	,187	,538*	,031
03_7d	,313^	,297^	,066	,240	-,137	,258	,012	-,134	-,112	-,178	,171	,187	1,000	,077	-,033
SO2_7D	-,006	,103	,182	,678*	-,480*	,319^	,244	-,121	-,295^	,468*	,430*	,538*	,077	1,000	,205
LURTC	-,353^	-,305^	,227	,117	-,163	,262	,150	-,270	-,134	,635*	,200	,031	-,033	,205	1,000

\* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).^ La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

**TABLA 5.10:** Matriz de correlaciones (coeficiente de correlación de Spearman) entre las variables de los 4 periodos mayo-julio en acúmulos de 7 días.



**Figura 5.10:** Gráfico de dispersión de las asistencias semanales por asma en niños Asmpd (ajustado en raíz cuadrada) frente a la suma de temperaturas máximas de los 7 d.



**Figura 5.11:** Gráfico de dispersión de las asistencias semanales por asma en niños Asmpd (ajustado en raíz cuadrada) frente a los recuentos semanales de polen de poaceae.

## **5.5.- DISCUSIÓN:**

### **5.5.1.- Datos de prevalencia de síntomas de asma y rinitis**

La prevalencia de síntomas de asma, considerada con los mismos criterios que el Estudio ESRCE, fue de 15 % (9,8 – 20,2) y es superior a la de las cinco poblaciones españolas que formaron parte del estudio. La población más próxima a Santander en la que se realizó este mismo estudio de prevalencia fue Galdácano, que estimó la existencia de 4,9% de sintomáticos.

Se obtuvieron porcentajes de prevalencia que eran para cada una de las tres preguntas de la encuesta sobre síntomas que se consideraron (según la metodología del ESRCE para el diagnóstico de asma) superiores al percentil 75 de los obtenidos en el conjunto de estudios realizados en todo el mundo; el percentil 75 de la prevalencia de cada uno de los tres síntomas, en 4548 centros que respondieron al cuestionario, fue de 8,9% para la tercera pregunta ; 4,5% para la quinta; y 5% para la sexta<sup>157</sup>.

Es necesario reconocer que el presente estudio se realiza con un propósito de estimar la importancia de la enfermedad en Santander, y que se limitó a una pequeña muestra, a diferencia de los estudios que formaban parte del ESRCE, realizados con grandes medios, en muestras de miles, con tasas de respuesta más elevadas. El valor de los resultados obtenidos es el de poder sugerir una elevada prevalencia de asma en Santander, aunque para un estudio completo de prevalencia se precisaría una muestra mucho mayor para la encuesta y realizar pruebas objetivas.

La rinitis alérgica autodeclarada está entre 9,8% y 20%, margen de prevalencia habitual en los países desarrollados.

### **5.5.2.- Factores del ambiente interior**

Los factores de interiores probablemente afectan en gran medida a los asmáticos de Santander (así lo sugiere la elevada prevalencia de sensibilización a ácaros entre los polínicos seleccionados). Por este motivo, aunque este capítulo trata fundamentalmente de la relación del asma con el polen y con otros factores ambientales de exterior, se incluyeron en la encuesta unas preguntas sobre 10 factores de interiores, para realizar un estudio de tipo transversal sobre la asociación de éstos a los síntomas de asma.

Tres de las preguntas eran referentes a los 10 primeros años de vida de la persona; se encontró como significativa la mayor prevalencia de síntomas de asma entre aquellos que habían vivido en Santander, lo cual está en consonancia con la alta prevalencia de síntomas encontrada en esta ciudad y sugiere una especial exposición de la población a factores causales del asma (en el ambiente interior parecía relevante, según se vio en el Capítulo 4, la exposición a ácaros, que es propia de climas con gran

humedad). De las 7 preguntas sobre factores presentes en el actual domicilio, resultó significativa la mayor prevalencia de síntomas entre quienes tienen un animal doméstico dentro del domicilio. No se encontró diferencia de prevalencia de síntomas para los que habían estado expuestos a uno de ellos durante los primeros 10 años de vida.

En la encuesta se preguntó conjuntamente sobre la presencia de perros y gatos, pues no está completamente establecida la importancia de cada uno de ellos en el asma bronquial. Los trabajos existentes observan mayoritariamente que la presencia actual del gato se asocia a sensibilización y asma bronquial por el mismo<sup>158</sup>; pero existe discordancia en cuanto a la posibilidad de que la presencia del animal durante los primeros años de vida aumente o disminuya el riesgo de alergia respiratoria, pues en los estudios puede haber mecanismos selectivos que den asociaciones cruzadas entre los animales y la presencia de alergia<sup>159 118</sup>, por ello son más fiables los estudios prospectivos. Son necesarios estudios prospectivos con mayor potencia estadística que el aquí presentado.

### **5.5.3.- Características del estudio de repercusión de las variables ambientales de exterior**

El estudio de la relación de los factores ambientales con el asma bronquial prestó especial atención al polen. Se pretendía valorar la influencia local de estos factores, pues ya se vio en el apartado de revisión que la variable prevalencia de esta enfermedad puede estar en relación con la diferente repercusión de los determinantes del asma en cada zona. Pero también se pretendía extraer conclusiones sobre la importancia de estos factores que no solamente fuesen aplicables al ámbito local en que se realizó, pues actualmente se conoce poco sobre la transcendencia que tienen en el asma. Se detallan a continuación las características particulares de este estudio observacional:

#### **A) El diseño del estudio**

El estudio se limitó a un área urbana, de forma que pudo ser estudiada la influencia que tienen en los asmáticos de esta ciudad las medidas ambientales realizadas en centros localizados dentro del mismo área: Estación de Aerovigilancia del polen de la Facultad de Medicina, Estación de Vigilancia de Contaminación del CIMA y Centro Meteorológico (ver Figura 3.1).

La población de la ciudad mayoritariamente acude al Hospital Universitario Marqués de Valdecilla para la asistencia de urgencias por asma bronquial; este centro, localizado en la misma ciudad, además de ser hospital terciario para la región, es el que atiende las urgencias de atención primaria de la ciudad (en él están también las urgencias extrahospitalarias del INSALUD, dependientes actualmente del Servicio Cántabro de Salud). Las posibles asistencias de urgencia por asma que no estén en nuestra muestra serían las atendidas en consulta médica convencional y por la red privada: un hospital pequeño y varios servicios privados de urgencias médicas

domiciliarias. Así, las asistencias de urgencia por asma recabadas son un buen indicador de agudización de la enfermedad en un número más amplio de asmáticos que puedan empeorar o precisar más tratamiento sin llegar a ser asistidos en Urgencias.

## **B) Las variables ambientales de exterior encontradas**

Las características más destacables de las variables ambientales medidas en Santander son: obtenerse menores recuentos de polen de gramíneas que en otras regiones pero con una gran variabilidad entre días dentro de su estación; existir frecuente presencia de lluvia todo el año, incluyendo los meses de polinización de las gramíneas y valores diarios de contaminantes que solo excepcionalmente algunos días se encuentran en valores elevados.

También es de interés señalar la escasa presencia de esporas de hongos observada, mediante otras observaciones propias (en el captador de la Facultad de Medicina los recuentos medios son de menos de 10 esporas/m<sup>3</sup> diarias).

## **C) La población a la que pertenecen los pacientes que acudieron por agudización del asma**

El porcentaje de adultos con síntomas asmáticos en Santander, según la estimación de prevalencia ya expuesta, puede estar en un rango entre 9,8% y 20,2%, aunque hay que considerar que, en los trabajos que además realizan pruebas objetivas para definir la enfermedad, la prevalencia es muy inferior a la de los resultados de la encuesta de síntomas. La prevalencia de asma en niños, según datos globales puede estar entre un 5 y un 15%<sup>160</sup>. Al elegir como indicador de agudización de asma a las asistencias de urgencia no se pueden distinguir los distintos tipos de enfermedad (alérgica con sensibilización a distintos alérgenos o no alérgica), pero puede asumirse que en la mayoría del asma los aeroalérgenos son un factor agravante.

Entre los aeroalérgenos que pueden afectar a los asmáticos, los más importantes en la zona costera del Norte de España, según se dijo en el anterior capítulo, son los ácaros del polvo doméstico. También vimos que entre los pacientes con síntomas de polinosis de Santander, el polen de gramíneas es el que fundamentalmente causa sensibilización y repercusión clínica como rinoconjuntivitis alérgica, y que prácticamente no se encontraron sensibilizados a esporas de hongos en esta muestra (para la *Alternaria*, que es la más relevante para la alergología, solo un 6% de los polínicos).

Encontramos así que en el ambiente de exterior el polen de gramíneas es el único alérgeno de exterior relevante tanto por su presencia atmosférica como por existir población de alérgicos susceptibles. Es inusual tanto predominio en el ambiente exterior de un alérgeno. En los estudios revisados suele existir más de un taxa de polen y de esporas de hongos con relevancia clínica y con presencia simultánea en la misma época. Como, además, en la atmósfera de Santander los niveles de contaminantes son bajos, es razonable que al estudiar la época de polen de gramíneas (mayo-julio) sean éste y

factores meteorológicos las únicas variables relacionadas con las agudizaciones por asma bronquial.

#### **5.5.4.- Relaciones entre las asistencias urgentes por asma y las variables ambientales de exterior**

El diseño de este estudio pretendía el objetivo de analizar la relación de varios factores ambientales con la agudización del asma bronquial mediante un indicador de salud. Se escogió el número diario de asistencias de urgencia por asma por ser un indicador más sensible e inmediato que el número de ingresos (aunque éste es más específico y ha sido empleado en otros trabajos, la muestra es siempre muy reducida). La división de la población estudiada en dos grupos de edad permitió estudiar por separado el asma infantil, que en la literatura se ha asociado con resultados dispares a distintos factores ambientales de exteriores. Se escogió un rango entre 6 y 14 años para evitar los diagnósticos de urgencia de broncoespasmo infantil en los primeros años, pues en buena medida no pueden considerarse asma bronquial. Por otra parte, se obtuvieron datos de asistencias urgentes por asma bronquial en adultos, limitados a un rango de edad (15 a 45 años) en el que es mayor la fiabilidad del diagnóstico de asma bronquial.

El estudio de la repercusión de los factores ambientales en este indicador de salud se realizó analizando primero las relaciones que se establecían al considerar los cuatro años completos, y posteriormente se estudió el posible efecto de la incidencia de polen de gramíneas considerando solamente los tres meses en que mayoritariamente se presenta.

Al considerar los cuatro años completos se encontraron dos variables meteorológicas relacionadas con las asistencias por asma (en niños y adultos), lo cual sugiere que puedan ser factores en la agudización de la enfermedad, aunque presentaron un patrón temporal distinto. Se encontró, por una parte, que la temperatura era la única variable correlacionada diariamente con las asistencias por asma (no fue estadísticamente significativa la correlación con las asistencias en adultos); pero la precipitación total, considerada en 7 días, fue la principal correlación con las asistencias de 7 días (no se correlacionaban con la temperatura). De ello se puede inducir que la temperatura mantiene una relación sobre la agudización del asma de tipo inmediato y la precipitación produce en ella un efecto más prolongado y acumulativo. La temperatura siempre debe ser considerada en los estudios que sobre el asma y la EPOC, pues es un factor con efecto bien conocido en los estudios epidemiológicos sobre estas enfermedades. La temperatura y la precipitación podrían explicar en parte la tendencia cíclica que se obtuvo, con máximas de asistencias urgentes en otoño-invierno y mínimas en verano - también han de estar probablemente implicados factores de interiores como alérgenos o infecciones respiratorias -. No se encontró relación de las asistencias en los cuatro años con los contaminantes cuando se controló para las dos variables anteriores.

Los estudios epidemiológicos revisados no demostraron que el polen sea un factor ambiental en el asma bronquial. El presente estudio reúne características que le diferencian de otros publicados y evita algunos posibles errores de éstos:

- 1) Este estudio se dirigió a analizar la relación del polen de poaceae con las asistencias por asma, pues se trata de la especie alérgica predominante y la única que demuestra relevancia clínica sobre la población (Capítulo 4).
- 2) Para estudiar la relación del polen con las asistencias urgentes por asma, no consideramos adecuado estudiar los cuatro años completos: las correlaciones que se encontraron en ese caso eran negativas (Tabla 5.5 y 5.6), pues los meses con polen son los de menor demanda de asistencia urgente. Solamente se analizó el periodo de tres meses en que se presenta el 75% de los recuentos de polen de poaceae. Al limitarse a este periodo se evitaron algunos factores de confusión habituales en este tipo de estudios, como son las variaciones estacionales de asistencias por asma que se producen en la época de infecciones respiratorias (otoño e invierno) o en la temporada de vacaciones.
- 3) Existió una gran variabilidad de incidencia diaria de polen dentro de la misma época de polinización en Santander (en el norte de España se registra la pluviosidad más elevada de Europa.)
- 4) Se tuvo en cuenta el posible efecto retardado de la incidencia de polen.

Los resultados de la presente investigación apoyan desde el punto de vista epidemiológico la importancia del polen de gramíneas como factor ambiental del asma en los niños, y la necesidad de considerar su efecto retardado sobre la demanda de asistencia por agudización del asma. Cuando se consideraron solamente los tres meses mencionados con los datos acumulados de 7 días, las variables explicativas de las asistencias de urgencias por asma en niños fueron los recuentos de polen de gramíneas y la temperatura: el porcentaje de explicación de la varianza de los datos fue de 29%, muy superior a los porcentajes obtenidos en la regresión lineal múltiple con todas las variables en el caso de considerar los cuatro años completos o a estos tres meses en valores no acumulados. Los recuentos de gramíneas y la temperatura se relacionan con las asistencias por asma en niños en estos tres meses de forma contraria: la correlación con el polen es positiva y con la temperatura es negativa (Figuras 5.10 y 5.11), aunque la temperatura se correlaciona de forma directa con los niveles de polen. La importancia relativa de cada una de estas dos variables fue similar. No se obtuvieron correlaciones con el polen de urticaceae, lo cual concuerda con el resultado de los trabajos del Capítulo 4 que revelaron que no se trata de un polen alérgico en Santander, a pesar de ser el segundo polen más frecuente en los recuentos de la atmósfera de la ciudad.

En cuanto a los otros factores del exterior analizados en estos tres meses, no se encontró relación estadísticamente significativa de las asistencias de urgencia con los contaminantes. La precipitación, que al considerar los años completos se relacionaba

con las asistencias acumuladas de 7 días, no muestra esta relación en los tres meses mencionados, probablemente por ser menores sus valores, y también por correlacionarse negativamente con los niveles de polen. Tampoco se encuentra ninguna relación con la lluvia fina, que sugiriese una repercusión en los asmáticos por incrementar la presencia atmosférica de alergenos del polen.

En el análisis de estos tres meses la relación de las asistencias por asma en adultos con el polen de gramíneas fue menor y no se encontró un efecto de las concentraciones atmosféricas en los días previos. Pueden sugerirse varias explicaciones a ello: podría ocurrir que un posible efecto de la incidencia de polen de gramíneas sea más difícil de detectar en el asma en adultos por ser en mayor medida que en los niños una enfermedad multifactorial; también hay que tener en cuenta que los diagnósticos de asma en adultos de urgencia pueden entrar en confusión con otros (fundamentalmente con el de EPOC) más frecuentemente que en el caso de los niños; y por último, probablemente los adultos con agudización del asma acuden en menor medida a urgencias que los niños.

## **CONCLUSIONES**

#### PRIMERA:

El periodo con mayor presencia de polen en la atmósfera de Santander va de abril a agosto. El taxón de polen predominante es el de poaceae, que compone el 28% del total de polen medido en cuatro años. En el calendario polínico de Santander la estación del polen de poaceae va desde mediados de marzo hasta finales de septiembre, con el 75 % de él entre mayo y julio. Los recuentos de polen de poaceae pueden variar ampliamente entre días consecutivos de su estación, y la máxima incidencia diaria suele ocurrir entre las 12 y 16 horas. Su procedencia son los prados próximos a la ciudad.

Otros pólenes atmosféricos presentes son los de la familia urticaceae y los géneros *Platanus*, *Quercus*, *Pinus* y *Plantago*; el resto supone menos del 3%.

#### SEGUNDA:

La variable presencia de polen atmosférico diario dentro de su estación es propia del clima atlántico de una ciudad costera. Los factores meteorológicos de cada día con los que se relacionan los recuentos diarios de polen aéreo en Santander son la lluvia (relación inversa), el viento de dirección este (relación directa) –ambas variables con efecto máximo en las primeras horas del día- y la temperatura máxima diaria (relación directa). La temperatura máxima se correlaciona con las otras dos y es la principal variable predictora de la incidencia de polen diario.

#### TERCERA:

El polen de poaceae es el principal polen alergénico en la población de polínicos que han vivido siempre en Santander: todos los polínicos de nuestra muestra eran alérgicos a polen de esta familia y era el único para el que se encontraron pacientes monosensibilizados –para un 32% de pacientes era el único polen al que estaban sensibilizados-.

Se encontró sensibilización a otras especies de polen en mucha menor proporción: un 38% a *Platago lanceolata*, un 22% a *Fraxinus excelsior*, un 20% a *Morus alba*, un 16% a *Castanea sativa*, y el resto en porcentajes inferiores.

#### CUARTA:

Existe repercusión del polen de poaceae en la población de Santander, como muestra la relación encontrada con dos indicadores de empeoramiento de la rinoconjuntivitis: las ventas mensuales de antihistamínicos orales y las asistencias diarias a urgencias por rinoconjuntivitis alérgica.

El valor de recuento diario de polen de poaceae que sea preciso para producir síntomas en los enfermos alérgicos probablemente es muy variable, pero en nuestra

población ha de establecerse en torno a los 20 granos/m<sup>3</sup>, que es la media diaria de los meses de mayo a julio, meses con máxima incidencia de este polen y en los que existe relación con los indicadores mencionados.

#### QUINTA:

No parece haber importante repercusión del resto de pólenes alergénicos en la población, pues por una parte el porcentaje de sensibilizados y/o el de incidencia atmosférica es pequeño, y por otra no encontramos polínicos con monosensibilización a ellos. En el caso de urticaceae, segundo taxón en los recuentos anuales, resultó ser de los que menos sensibilizaban y no se observó relación con los indicadores de repercusión clínica.

#### SEXTA:

La prevalencia de síntomas de asma bronquial en adultos residentes en Santander es elevada: 15% (9,8 – 20,2).

Hay mayor prevalencia de síntomas de asma entre quienes han vivido en Santander sus diez primeros años de vida.

#### SÉPTIMA:

La agudización del asma bronquial, tanto en niños como en adultos (indicada por las asistencias diarias a urgencias) se produce con mayor frecuencia en los meses de septiembre a diciembre, y con la menor frecuencia en los de junio a agosto.

#### OCTAVA:

Entre los factores ambientales de exteriores estudiados (meteorológicos, de contaminación e incidencia atmosférica de polen), los que se relacionan con la agudización del asma en los niños son la temperatura diaria (relación inversa) y la precipitación semanal (relación directa.)

Al considerar solamente los meses de mayo a julio, la agudización del asma infantil se relaciona tanto con los valores diarios como con los semanales de polen de poaceae (directamente) y de temperatura máxima (inversamente). Ambas son variables que, en este periodo y al considerarlas en valores semanales, son predictoras del número semanal de asistencias urgentes por asma en los niños.

NOVENA:

Entre los factores ambientales de exteriores, se relaciona con la agudización del asma en los adultos la precipitación semanal (relación directa.)

Al considerar solamente los meses de mayo a julio, la agudización del asma en adultos se relaciona ligeramente con los recuentos diarios de polen de poaceae, de forma directa. No se encontró relación con otras variables ni diarias ni semanales.

DÉCIMA:

Los factores ambientales de interiores son probablemente de gran importancia como desencadenantes de asma en Santander. Aunque no ha sido el principal propósito de este trabajo estudiarles, se encontró un 60% de los polínicos estaban sensibilizados a alérgenos de interior y que hay mayor prevalencia de síntomas de asma entre quienes vivieron en Santander en su infancia y quienes tienen un animal dentro del domicilio.

## **APÉNDICES**

**POR FAVOR, ESCRIBA O TACHE LA RESPUESTA QUE PROCEDA:**

1. ¿Cuál fue la población en la que vivió la mayor parte de sus primeros 10 años de vida?:
2. ¿Había dentro de la casa en la que vivió durante sus primeros diez años de vida algún perro o gato?  SI  NO
3. Durante sus primeros 10 años de vida ¿ alguna de las personas que vivían en su casa fumaba dentro de ella con frecuencia?  
 SI  NO
4. ¿Cuántas personas viven en su casa en la actualidad?:
5. ¿Cuántos metros cuadrados tiene su casa actual, aproximadamente?:
6. ¿De qué tipo es su calefacción?  
 CENTRAL  CALDERA DE GAS  ELÉCTRICA  ESTUFA DE BUTANO  
 CHIMENEA  OTRO TIPO  NO HAY CALEFACCIÓN
7. ¿ De qué tipo es su cocina actual?  
 GAS CIUDAD  BUTANO  ELÉCTRICA O CERÁMICA
8. ¿Vive algún perro o gato dentro de su casa actualmente?  
 SI  NO
9. ¿Fuma usted?  
 SI  NO
10. ¿Hay personas que habitualmente fumen dentro de la casa actual?  
 SI  NO
11. ¿Hay manchas de humedad dentro de su casa actual?  
 SI  NO

(Sigue al dorso)

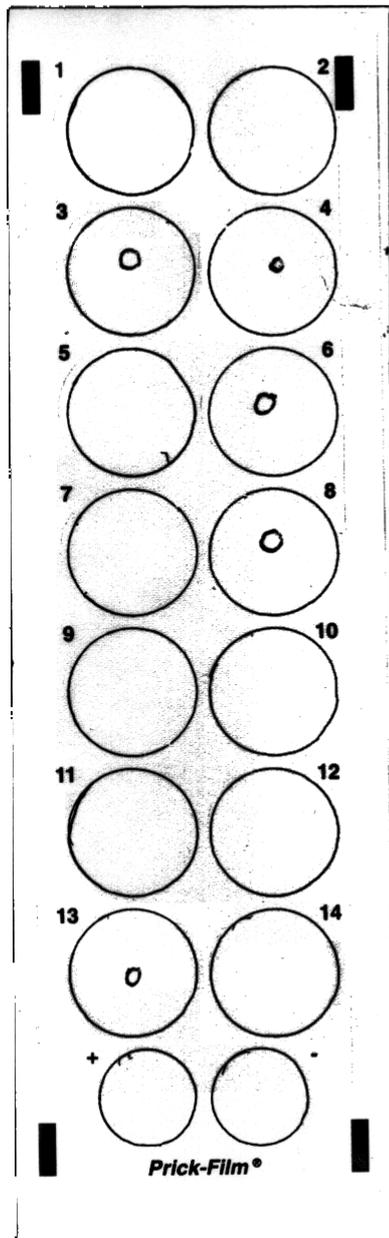
**POR FAVOR, ESCRIBA O TACHE LA RESPUESTA QUE PROCEDA:**

1. ¿Ha sentido silbidos o pitos en el pecho alguna vez en los últimos 12 meses?  
 SI  NO  
Si "NO" pasar a la pregunta 2; Si "SI":
  - 1.1 ¿Ha sentido falta de aire cuando estaban presentes los silbidos o pitos?  
 SI  NO
  - 2.2 ¿Ha tenido estos silbidos o pitos cuando no estaba resfriado?  
 SI  NO
2. ¿Se ha despertado por la noche con la sensación de opresión o tirantez en el pecho alguna vez en los últimos 12 meses?  
 SI  NO
3. ¿Se ha despertado por la noche a causa de un ataque de falta de aire alguna vez en los últimos 12 meses?  
 SI  NO
4. ¿Se ha despertado por la noche por un ataque de tos alguna vez en los últimos 12 meses?  
 SI  NO
5. ¿Ha tenido algún ataque de asma en los últimos 12 meses?  
 SI  NO
6. ¿Toma actualmente alguna medicina (incluyendo inhaladores, aerosoles o pastillas) para el asma?  
 SI  NO
7. ¿Tiene alguna alergia nasal incluyendo rinitis?  
 SI  NO
8. ¿Cuál es su fecha de nacimiento?
9. ¿Qué día es hoy?
10. ¿Es usted hombre o mujer? (Sigue al dorso)

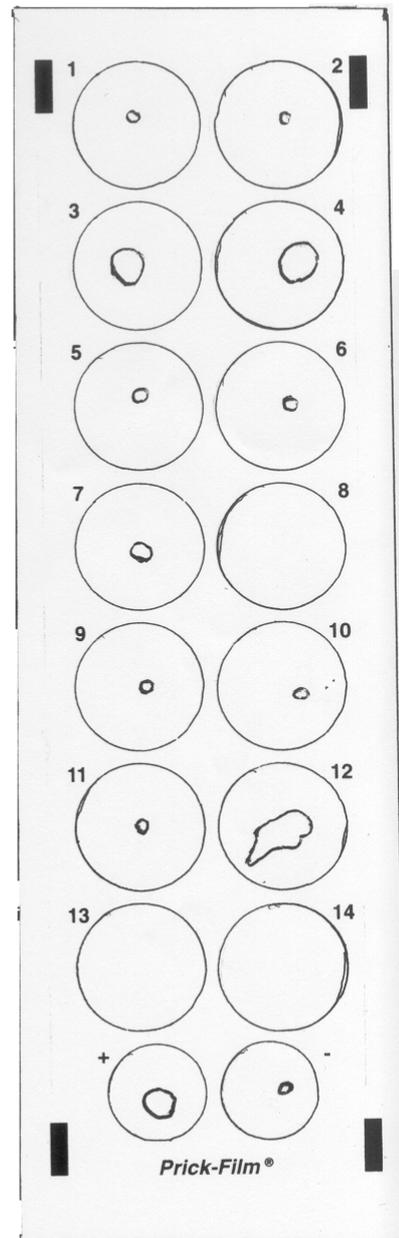


Skin Prick Test

Set Type: Estudio prevalencia Code: 200



- 1 -> Alnus glutinosa
- 2 -> Betula alba
- 3 -> Castanea sativa
- 4 -> Corylus avellana
- 5 -> Cupressus arizonica
- 6 -> Cupressus sempervire
- 7 -> Juniperus oxicedrus
- 8 -> Morus alba
- 9 -> Olea europaea
- 10 -> Pinus sylvestris
- 11 -> Platanus hispanica
- 12 -> Populus alba
- 13 -> Quercus ilex
- 14 -> Ulmus minor
- 15 -> Fraxinus excelsior
- 16 -> Cynodon dactylon
- 17 -> Dactylis glomerata
- 18 -> Trisetum paniceum
- 19 -> Artemisia absinthium
- 20 -> Chenopodium album
- 21 -> Plantago lanceolata
- 22 -> Parietaria judaica
- 23 -> Rumex acetosella
- 24 -> Salsola kali
- 25 -> Urtica dioica
- 26 -> Der. pteronyssinus
- 27 -> Epitelio de gato
- 28 -> Alternaria tenuis



## **BIBLIOGRAFÍA**

- 
- <sup>1</sup> Peterson B, Saxon A. Global increases in allergic respiratory disease: the possible role of Diesel exhaust particles. *Ann Allergy*. 1996; 77: 263- 268
- <sup>2</sup> F. Estelle R. Simons, Ed. *Ancestors of Allergy*. New York: Global Medical Communication Ltd, 1994
- <sup>3</sup> Berrens L, Ed. *Fundamentos en alergia. Recopilación de publicaciones originales*. Barcelona: Mosby/Doyma, 1995
- <sup>4</sup> Vercelli D, Geha ES. Control of immunoglobulin E synthesis. En: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW. *Allergy, principles and practice..* San Luis Mosby 1998. 72-82
- <sup>5</sup> Barres PJ. Pathophysiology of allergic inflammation. En: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW. *Allergy, principles and practice*. San Luis. Mosby 1998; 359
- <sup>6</sup> World Health Organization, National Heart, Lung, and Blood Institute: Global strategy for asthma management and prevention, NHLBI/WHO workshop report, NIH-NHLBI pub no 95-3959, January 1995.
- <sup>7</sup> *Tohoku Journal of Experimental Medicine* 1993; 169: 345-50
- <sup>8</sup> Burr ML, Butland BK, Wilson RW, Gergen PJ, Rosenberg HM, Grazman SS, Chevarley FM, et al. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. *Arch Dis Chil* 1989; 64: 1452-6
- <sup>9</sup> Evans R, Mullally DI, et al. National trends in the morbidity and mortality of asthma in the US: prevalence, hospitalization and death from asthma over two decades: 1965-1984. *Chest* 1987; 91: 65S-74S
- <sup>10</sup> Ulrik CS, Von Linstow ML, Backer V. Prevalence and predictors of rhinitis in Danish children and adolescents. *Allergy* 2000; 55(11): 1019-24
- <sup>11</sup> Robertson CF, Heycock E, et al. Prevalence of asthma in Melbourne schoolchildren: changes over 26 years. *Br Med J* 1991; 302: 1116-8
- <sup>12</sup> Ninan T, Russell G. Respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren: evidence for two surveys 25 years apart. *Br Med J*. 1992; 304: 873-5
- <sup>13</sup> Fleming DM, Crombie DL. Prevalence of asthma and hay fever in England and Wales. *Br Med J*. 1987; 294: 279-83
- <sup>14</sup> Aberg N. Asthma and allergic rhinitis in Swedish conscripts. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 59-63
- <sup>15</sup> Crane J, Pearce N, Flatt A. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-83: case control study. *Lancet* 1989; 1: 918-22

- 
- <sup>16</sup> Burney PJ. Asthma death in England and Wales 1931-1985: evidence for a true increase of asthma mortality. *J Epidemiol Community Health* 1988; 42: 316-20
- <sup>17</sup> Solomon W R. Airborne pollen: a brief life. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 895-900
- <sup>18</sup> Varios. Atlas de España. Madrid: El País-Aguilar. 1992
- <sup>19</sup> Guinea E. Geografía botánica de Santander. Santander: Publicaciones de la Diputación Provincial de Santander, 1953.
- <sup>20</sup> Varios. Gran Enciclopedia de Cantabria. Santander: Editorial Cantabria, 1985.
- <sup>21</sup> Morrow PE. Aerosol characterization and deposition. *Am Rev Respir Dis* 110 (supl) , 1974: 88-90
- <sup>22</sup> Newman SP. Aerosol deposition considerations in inhalation therapy. *Chest* 1985; 88: 152-60
- <sup>23</sup> Durham OC. The volumetric incidence of airborne allergens. *J Allergy*, 1946: 17:79
- <sup>24</sup> Solomon WR. Sampling airborne allergens. *Annals Allergy*. 1984; 52 (3 pt 1): 140-6
- <sup>25</sup> Batcheler GL. Sampling characteristics of the Rotorod, rotoslida and Andersen machines for atmospheric pollen and spores. *Annals Allergy*. 1977; 39: 18-27
- <sup>26</sup> Hirst JM. An automatic volumetric spore trap. *Ann Appl Biol*, 1952; 36: 257-65
- <sup>27</sup> Grant Smith E. Sampling and identifying allergenic pollens and molds. San Antonio, Texas: Blewstone Press, 1990
- <sup>28</sup> Solomon WR. Sampling airborne allergens. *Ann Allergy*, 1984; 52: 140-6
- <sup>29</sup> Spiekma Th M regional European Pollen Calendars. En: D'Amato G, Spiekma Th M, Bonini S (Eds). *Allergenic Pollen and Pollinosis in Europe*. London. Blackwell S P. 1991: 49-65
- <sup>30</sup> Davies RR, Smith IP. Forecasting the start and severity of the hay fever season. *Clin Allergy* 1973; 3: 263-7
- <sup>31</sup> Antepara I, Fernández Martínez JC, Gamboa P, Jáuregui I, González G, Urrutia I, et al. Alergia al polen en el área de Bilbao I. Calendario polínico. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin*. 1994; 9: 2147-157
- <sup>32</sup> Subiza J, Feo-Brito F, Pola J, Moral A, Fernández J, et al. Pólenes alérgicos y polinosis en 12 ciudades españolas. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin*. 1998; 13, 2: 45-58

- 
- <sup>33</sup> Emberlin J, Savage M, Jones S. Annual variations in grass pollen seasons in London 1961-1990. *Clin Exp Allergy*. 1993; 23: 911-918
- <sup>34</sup> Subiza J, Jerez M, Gavilán M J, Varela S, Rodriguez R, Narganes MJ, et al. ¿Cuáles son los pólenes que producen polinosis epidémica en el medio urbano de Madrid? *Rev Esp Alergol Inmunol Clin*. 1998; 13: 107-119
- <sup>35</sup> D'Amato G, Spieksma F Th M, Liccardi G, Jäger S, Russo M, Kontou-Fili K, et al. Pollen-related allergy in Europe. *Allergy*. 1998; 53: 567-578
- <sup>36</sup> De Benito V, Soto J. Polinosis y aerobiología del polen en la atmósfera de Santander. *Alergol Inmunol Clin* 2001; 16: 84-90
- <sup>37</sup> Lorient Escallada E. Parques y jardines de Santander. Santander: Editorial Estudio, 1988.
- <sup>38</sup> Emberlin J, Savage M, Jones S. Annual variations in grass pollen seasons in London 1961-1990: trends and forecast models. *Clinical and experimental Allergy*, 1993; 23:911-18
- <sup>39</sup> Smith EG. Sampling and identifying allergenic pollen and molds. San Antonio, Texas. Blewstone Press, 1990
- <sup>40</sup> Galán C, García-Mozo H, Cariñanos P, Alcazar P, Domínguez-Vilches E. The role of temperature en the onset of the *Olea europaea* L. pollen season in southwestern Spain, *Inr J Biometeorolgy* 2001; 45: 8-12
- <sup>41</sup> Davies RR, Smith IP. Forecasting the start and severity of the hay fever season. *Clin Allergy* 1973; 3: 263-7
- <sup>42</sup> Subiza J, Masiello JM, Subiza JL, Jerez J, Hinojosa M, Subiza E. Prediction of annual variations in atmospheric concentrations of grass pollen. A method based on meteorological factors and grain crop estimates. *Clinical and Experimental Allergy* 1992; 22: 540-46
- <sup>43</sup> Subiza E, Subiza J, Jerez M. Palinología, En: Tratado de Alergología e Inmunología Clínica. Vol IV. Madrid, Luzán, 1986: 211-255
- <sup>44</sup> Solomon WR, Platts-Mills AE. Aerobiology and inhalant allergens. En: Middleton E, Reed Ch, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, eds. *Allergy: Principles and practice*. Vol 1, 5ª Ed. St Louis: CV Mosby, 1998:367-404
- <sup>45</sup> Emberlin J. The effects of patterns in climate and pollen abundance on allergy. *Allergy*. 1994; 49: 15-20
- <sup>46</sup> Marsh DG, Belin L, Bruce CA, Lichtenstein LM, Hussain R. Rapidly released allergens from short ragweed pollen. *J Allergy Clin Immunol*. 1981; 67: 206-16
- <sup>47</sup> Stott DI. Immunoblotting and dot blotting, *J Immunol Methods*. 1989; 119:153

- 
- <sup>48</sup> Lowenstein H: Quantitative immunochemical methods, Arb Paul Ehrlich Inst, 1984; 79:129
- <sup>49</sup> Engvall E, Perlmann P. Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA. *J Immunol* 109: 129, 1972
- <sup>50</sup> Weeks I, Woodhead JS. Chemoluminescence immunoassay. *J Clin Immunoassay* 7:82, 1984
- <sup>51</sup> Platts-Mills TAE, Chapman MD. Allergen standardization, *J Allergy Clin Immunol*, 1991. 87: 621
- <sup>52</sup> Demoly P, Bousquet J, Manderscheid JC, Dreborg S, Dhivert H, Michel FB. Precision of skin prick and puncture tests with nine methods, *J Allergy Clin Immunol* 1991. 88; 758-62
- <sup>53</sup> Position paper: allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology, *Allergy* 1993; 48: 48- 82
- <sup>54</sup> Adinoff AD, Rosloniec DM, Mc Call LL, Nelson HS. Immediate skin test reactivity to Food and Drug administration approved standardized extracts, *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86; 766-774
- <sup>55</sup> Wide L, Bennich H, Johanson SGO. Diagnosis of allergy by in-vitro test for allergen antibodies. *Lancet* 1967; 2: 1105-7
- <sup>56</sup> Seltzer JM, Halpern GM, Tsay YG. Correlation of allergy test results obtained by IgE FAST, RAST and prick puncture methods. *Ann Allergy* 1985; 54: 25-30
- <sup>57</sup> Schumacher MJ, Grabowski J, Wagner CM. Anti-Bermuda grass RAST binding is minimally inhibited by pollen extracts from ten other grasses, *Ann Allergy* 1985; 55: 584
- <sup>58</sup> Ayuso R, Polo F, Carreira J. Purification of Par jI, the major allergen of *Parietaria judaica*. *Mol Immunol* 1988; 25: 49-52
- <sup>59</sup> Lauzurica P, Marubi N, Galocha B. Olive pollen allergens. II isolation and characterization of two major antigens, *Mol Immunol* 1988; 25: 337.
- <sup>60</sup> Villalba M, Lopez Otin C, , Martín Orozco E. Isolation of three allergenic fractions of the major allergen for *Olea europea* pollen and N-terminal amino acid sequence. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 172:523
- <sup>61</sup> Florvaag E, Holen E, Vik H. Comparative studies on tree pollen allergens. XIV Characterization of the birch and hazel pollen extracts by horizontal 2D SDS PAGE combined with electrophoretic transfer and IgE immunoautoradiography. *Ann Allergy* 1988; 61:392

- 
- <sup>62</sup> Ebner C, Hirschwehr R, Bauer L, Breiteneder H, Valenta R, Hoffmann K, Krebitz M, et al. Identification of allergens in fruits and vegetables, IgE cross reactivities with the important birch-pollen allergen Bet v1 and Bet v2 (birch profilin) *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 962-9
- <sup>63</sup> D'Amato G, Spieksma F ThM, Liccardi G, Jager Sm Russo M, Kontou-Filik, Nikkels H, et al. Pollen-related allergy in Europe. *Allergy* 1998; 53: 567-578
- <sup>64</sup> Azpiri A, Gamboa PM, Fern-andez A, Fernandez de Corres L, Alonso E, Escobar A, et al. Prevalence of pollinosis en the Baque Country. *Allergy* 1999; 54:1100-1104
- <sup>65</sup> Varios. Alergológica. Factores epidemiológica clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Madrid, 1995
- <sup>66</sup> Foreman JC. Substance P and calcitonin gene-related peptide: effects on mast cells and in human skin. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1987; 82: 399-371
- <sup>67</sup> Martin BG, Mansfield LE, Nelson HS, Cross-allergenicity among the grasses. *Ann Allergy* 1992; 47 (Suppl): 25
- <sup>68</sup> Platts.-Mills TAE, Tovey ER, Mitchell EB, Moszoro H, Nock P, Wilkins SR. Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet* 2: 675, 1982
- <sup>69</sup> Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol* 1985; 14:32-3
- <sup>70</sup> Janson C, Anto J, Burney P, Chinn S, de Marco R, Heinrich J, Jarvis D, et al. The European Community Health Survey: What are the main results so far?. European Community Respiratory Health Survey II. *Eur Respir J* 2001; 18: 598-611
- <sup>71</sup> Asher I, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Chilhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995; 8: 483-91
- <sup>72</sup> Anderson HR, Butland BK, Strachan DP. Trends in prevalence and severity of chilhood asthma, *BMJ* 1994; 308: 1600-4
- <sup>73</sup> Butland BK, Strachan DP, Lewis S, Bynner J, Butler N, Briton J. Investigation into the increase in hay fever and eczema at age 16 observed between the 1958 and 1970 British birth cohorts. *BMJ* 1997; 315: 717-721
- <sup>74</sup> Van Niekerk CH, Weimberg EG, Shore SC, Heese H de V. Van Schalkwyk DJ. Prevalence of asthma: a comparative study of urban and rural Xhosa children . *Clin Allergy* 1979; 9: 319-24
- <sup>75</sup> Sandford A, Weir T, Pare P. The genetics of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1749-65

- 
- <sup>76</sup> Beasley R, Crane J, Lai CKW, Pearce N. Prevalence and etiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2000; 105: S 466-472
- <sup>77</sup> Burney P. Why study the epidemiology of asthma? *Thorax* 1988; 43: 425-428
- <sup>78</sup> Lung R, Ho P. Asthma, allergy and atopy in three south east Asian populations. *Thorax* 1994; 49: 1205-10
- <sup>79</sup> Yemaneberhan H, Bekele Z, Venn A, Lewis S, Parry E, Britton J. Prevalence of wheeze and asthma and relation to atopy in urban and rural Ethiopia. *Lancet* 1997; 350: 85-90
- <sup>80</sup> Von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, Nicolai T, Roell G, Thiermann HH. Prevalence of asthma and atopy in two areas West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 358-64
- <sup>81</sup> Grupo Español del Estudio Europeo del Asma. Estudio Europeo del Asma. Prevalencia de hiperreactividad bronquial y asma en adultos de cinco áreas españolas. *Med Clin (Barc)* 1998; 106: 761-767
- <sup>82</sup> Aguinaga Ontoso I, Arnedo Pena Am Bellido J, Guillén Grima F, Suárez Varela MM. The prevalence of asthma related symptoms in 13-14 year-old children from 9 spanish populations. The Spanish Group of the ISAAC Study. *Med Clin (Barc)* 1999 Feb 13; 112 (5): 171-175
- <sup>83</sup> Björsten B. Environmental issues in childhood asthma. *Eur Respir Rev* 1997; 7: 11 – 14
- <sup>84</sup> Infante Rivard. Childhood asthma and indoor environmental risk factors. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 834 – 844
- <sup>85</sup> Martinez FD, Wright AL, Taussig LM. Asthma and wheezing in the first six years of life, *N Engl J Med* 1995; 332:133-138
- <sup>86</sup> Epton MJ, Martín IR, Graham P, Healy PE, Smith H, Balasubramanian R, et al. Climate and aeroallergen levels in asthma: a 12 m prospective study. *Thorax* 1997; 52 (6): 528-34
- <sup>87</sup> Delfino RJ, Coate BD, Zeigler RS, Seltzer JM, Street DH, Koutrakis P. Daily asthma severity in relation to personal ozone exposure and outdoor fungal spores. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 633-42
- <sup>88</sup> Garty BZ, Kosman E, Gamer E, Berger V, Garty L, Wietzen T, et al. Emergency room visits of asthmatic children, relation to air pollution, weather and airborne allergens. *Ann Allergy asthma Immunol* 1998; 81 (6): 563-70
- <sup>89</sup> Scarlett JF, Abbott KJ, Peacock JL, Strachan DP, Anderson HR. Acute effects of summer air pollution on respiratory function in primary school children in southern England. *Thorax* 1996; 51 (11): 1109-1114

- 
- <sup>90</sup> Mortimer KM, Neas LM, Dockery DW, Redline S, Tager IB. The effect of air pollution on inner-city children with asthma. *Eur Respir J* 2002; 19 (4): 699-705
- <sup>91</sup> Delfino RJ. Epidemiologic evidence for asthma and exposure to air toxics: Linkages between occupational, indoor, and community air pollution research. *Environ Health Perspect*. 2002; 110: 573-89
- <sup>92</sup> Dunhill MD. The pathology of asthma with special reference to changes in the bronchial mucosa. *J Clin Pathol* 1960; 13: 27-33
- <sup>93</sup> Ingelsted S. Studies on conditioning of air in the respiratory tract. *Acta Otorinol* 1956. Suppl (13): 1- 80
- <sup>94</sup> Farroux B, Sampil M, Quenel P, Lemoules Y. Ozone: a trigger for hospital pediatric asthma ER visits. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30 (1): 41-6
- <sup>95</sup> Holmen A, Blomquist J, Frindberg H, Johnelius Y, Eriksson NE, Frindberg H. Frequency of patients with acute asthma in relation to ozone nitrogen dioxide, other pollutants of ambient air and meteorological observations. *Int Arch Occup Environ Health* 1997;69: 317 – 322
- <sup>96</sup> Blyn G, Lindvall T, Rehn T, Sundin B. Effects of short term exposure to ambient nitrogen dioxide concentrations on human bronchial reactivity and lung function. *Eur J Respir Dis* 1989; 66: 205 – 217
- <sup>97</sup> Ussetti, P, Roca J, Agustí AG. Another asthma outbreak in Barcelona: Role of oxides of nitrogen. *Lancet* 1984; 1: 156
- <sup>98</sup> Rubinstein I, Bigby BG, Reiss TF, Boushey FA Jr. Short term exposure to 0.3 ppm nitrogen dioxide does not potentiate airway responsiveness to sulfur dioxide in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1990: 141: 381 – 385
- <sup>99</sup> Wong GW, Ko FW, Lau TS, Li ST, Hui D, Pang SW, et al. Temporal relationship between air pollution and hospital admission for asthmatic children in Hong Kong. *Clin Exp Allergy* 2001; 31 (4): 565-9
- <sup>100</sup> Rossi OV, Kinnula VK, Tienari J, Huhti E. Association of severe asthma attacks with weather, pollen and air pollutants. *Thorax* 1993; 48: 244 – 248
- <sup>101</sup> Roger LJ, Kehrl HR, Harzucha M. Bronchoconstriction in asthmatics exposed to sulfur dioxide during repeated exercise. *J Appl Physiol* 1985; 59: 784 – 791
- <sup>102</sup> Donaldson K, Gilmour MW. Asthma and PM10. *Respir Res* 2000; 1 (1): 12 –5
- <sup>103</sup> Peters A, Wichmann HE, Tuch T, Heinrich J, Heyder J. Respiratory effects are associated with the number of ultrafine particles. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1376 – 83

- 
- <sup>104</sup> Schwartz J. Air pollution and hospital admissions for the elderly in Birmingham, Alabama. *Am J Epidemiol* 1999; 139: 589 – 598
- <sup>105</sup> Atkinson RW, Anderson HR, Sunyer J, Ayres J, Baccine M, Vonk JM. Acute effects of particulate air pollution on respiratory admissions. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1860 – 1866
- <sup>106</sup> Zemp E, Elsasser S, Schindler C, Künzli B, Perruchoud AP, Domenighetti G, et al. Long term ambient air pollution and respiratory symptoms in adults (SAPALDIA Study). *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159 (4): 1257 – 1266
- <sup>107</sup> Peterson B, Saxon A. Global increases in allergic respiratory disease: the possible role of Diesel exhaust particles. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77: 263 – 270
- <sup>108</sup> Takenaka H, Zhang K, Díaz-Sanchez D. Enhanced human IgE production results from exposure to the aromatic hydrocarbons from Diesel exhaust: direct effects on B-cell IgE production. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:103 – 115
- <sup>109</sup> Ishizaka T, Koizumi K, Ikemori R. Studies of prevalence of Japanese cedar pollinosis among residents in a densely cultivated area. *Ann Allergy* 1987; 58: 265 – 270
- <sup>110</sup> Takafuji S, Suzuki S, Murama M. Influence of environmental factors on IgE production. *Ciba Found Symp* 1989; 147: 188 – 204
- <sup>111</sup> Riccioni R, Di Stefano F, De Benedictis M, Verna N, Cavallucci E, Paolini F, Di Sciascio MB, et al. Seasonal variability of non-specific bronchial responsiveness in asthmatic patients with allergy to house dust mites. *Allergy Asthma Proc* 2001; 22: 5-9
- <sup>112</sup> Corbett SW. Asthma exacerbations during Santa Ana winds in southern California. *Wilderness Environ Med.* 1996; 7 (4): 304-11
- <sup>113</sup> Jamason PF, Kalkstein LS, Gergen PJ. A synoptic Evaluation of asthma hospital admissions in New York city. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1781-1788
- <sup>114</sup> Sporik R, Holgate ST, Platts-mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med.* 1990 Aug 23;323(8):502-7.
- <sup>115</sup> Sears MR, Herbison GP, Holdaway MD, Hewitt CJ, Flannery EM, Silva PA. The relative risks of sensitivity to grass pollen, house dust mite and cat dander in the development of childhood asthma. *Clin Exp Allergy.* 1989 Jul;19(4):419-24.
- <sup>116</sup> Ronmark E, Lundback B, Jonsson E, Platts-Mills T. Asthma, type-1 allergy and related conditions in 7- and 8-year-old children in northern Sweden: prevalence rates and risk factor pattern. *Respir Med.* 1998 Feb;92(2):316-24.
- <sup>117</sup> Peat. House dust mite allergen: major risk factor for childhood asthma in Australia. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 141-46

- 
- <sup>118</sup> Lau S, Illy S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, Von Mutius E, et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. *Lancet*. 2000 Oct 21;356(9239):1392-7.
- <sup>119</sup> Squillace SP, Sporik Sensitization to dust mites as a dominant risk factor for asthma among adolescents living in central Virginia. Multiple regression analysis of a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Dec;156(6):1760-4.
- <sup>120</sup> Call RS, Smith TF, Morris E, Chapman MD, Platts-Mills TA. Risk factors for asthma in inner city children. *J Pediatr*. 1992 Dec;121(6):862-6.
- <sup>121</sup> Lewis SA, Weiss ST, Platts Mills TA, Syring M, Gold DR. Association of specific allergen sensitization with socioeconomic factors and allergic disease in a population of Boston women. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Apr;107(4):615-22.
- <sup>122</sup> Sporik R, Ingram JM Price W. Association of asthma with serum IgE and skin test reactivity to allergens among children living at high altitude . *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1388-92
- <sup>123</sup> O'Hollaren MT, Yunginger JW, Kenneth PO, Somers MJ, O'Connell EJ, Ballard DJ, et al. Exposure to an allergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med* 1991; 324: 359- 63
- <sup>124</sup> Delfino RJ, Zeiger RS, Seltzer JM, Street DH, Matteucci RM, Anderson PR, et al. The effect of outdoor fungal spore concentrations on daily asthma severity. *Environ Health Perspect* 1997; 105: 622-635
- <sup>125</sup> Targonski PV, Persky VW, Ramekrishnan V. Effects of environment molds in risk for death from asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95 (5): 955-6
- <sup>126</sup> Dales RE, Cakmak S, Burberr RT, Judek S, Coates F, Brook JR. Influence of ambient fungal spores on emergency visits for asthma to a regional children's hospital. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(6): 2087-90
- <sup>127</sup> Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002; 347: 869-77
- <sup>128</sup> Romieu I, Meneses F, Ruiz S, Sierra JJ, Huerta J, White MC, Etzel RA. Effects of air pollution on the respiratory health of asthmatic children in México City. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 154: 300-7
- <sup>129</sup> Gross J, Goldsmith JR, Zangwill L, Lerman S. Monitoring of hospital emergency room visits as a method for detecting health effects of environmental exposures. *Sci Total Environ* 1984; 289-302

- 
- <sup>130</sup> Tolbert PE, Mulholland JA, MacIntosh DL, Xu F, Daniels D, Devine OJ, et al. Air quality and pediatric emergency room visits for asthma in Atlanta, Georgia, USA. *Am J Epidemiol.* 2000 Apr 15;151(8):798-810.
- <sup>131</sup> Lipsett M, Hurley S, Ostro B. Air pollution and emergency room visits for asthma in Santa Clara County, California. *Environ Health Perspect* 1997; 105: 216-22
- <sup>132</sup> Sunyer J, Basagna X, Belmonte J, Anto JM. Effect of nitrogen dioxide and ozone on the risk of dying in patients with severe asthma. *Thorax* 2002; 57: 687-93
- <sup>133</sup> De Diego Damia A, Leon Fabregas M, Perpina Tordera T, Compte Torrero L. Effects of air pollution and weather conditions on asthma exacerbations. *Respiration* 1999; 66: 52-8
- <sup>134</sup> Rosas I, Mc Cartney HA, Payne RW, Calderón C, Lacey J, Chapela R, et al. Analysis of the relationships between environmental factors (aeroallergens, air pollution and weather) and asthma emergency admissions to a hospital in México City. *Allergy* 1998; 53: 394-401
- <sup>135</sup> Marzin C, Le Moullec Y, Ancelle T, Juhel J, Festy B, Precet S. Asthma, urban atmospheric pollution and the weather. *Rev Mal Respir* 1993; 10: 229-35
- <sup>136</sup> Thompson AJ, Shields MD, Patterson CC. Acute asthma exacerbations and air pollutants in children living in Belfast, Northern Ireland. *Arch Environ Health* 2001; 56: 234-41
- <sup>137</sup> Tenias JM, Ballerster F, Rivera ML. Association between hospital emergency visits for asthma and air pollution in Valencia, Spain. *Occup Environ Med* 1998; 55: 541-7
- <sup>138</sup> Burnett RT, Dales RE, Raizenne ME, Krewski D, Summers PW, Roberts GR, et al. Effects of low ambient levels of ozone and sulfates on the frequency of respiratory admissions to Ontario hospitals. *Environ Health Perspect* 1994; 65: 172-94
- <sup>139</sup> Weisel CP, Cody RP, Georgopoulos PG, Purushothaman V, Weiss SH, Bielory L, et al. Concepts in developing health-based indicators for ozone. *Int Arch Occup Environ Health* 2002; 75: 415-22
- <sup>140</sup> Katsouyanni K, Touloumi G, Spix C, Schwartz J, Balducci F, Medina S, et al. Short term effects of ambient sulphur dioxide and particulate matter on mortality in 12 European cities: results from time series data from the APHEA project. *BMJ* 1997; 314: 1658
- <sup>141</sup> Pollart SM, Reid MJ, Fling JA, Chapman MD, Platts-mills TAE. Epidemiology of emergency room asthma in northern California: Association with IgE antibody to ryegrass pollen. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 224-30

- 
- <sup>142</sup> Schäppi GF, Suphioglu C, Taylor PE, Knox RB. Concentrations of the major birch tree allergen Bet v1 in pollen and respirable fine particles in the atmosphere. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 656-61
- <sup>143</sup> Grote M, Vrtala S, Niederberger V, Valenta R, Reichelt R. Expulsion of allergen containing materials from hydrated rye grass (*Lolium perenne*) pollen revealed by using immunogold field emission scanning and transmission electron microscopy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 1140-5
- <sup>144</sup> Celenza A, Forhergill J, Kupek E, Shaw RJ. Thunderstorm associated asthma: a detailed analysis of environmental factors. *BMJ* 1996; 312: 604-7
- <sup>145</sup> Newson R, Strachan D, Archibald E, Emberlin J, Hardaker P, Collier C. Effect of thunderstorms and airborne grass pollen on the incidence of acute asthma in England, 1989-94. *Thorax* 1997; 52: 680-685
- <sup>146</sup> Girgis. ST, Marks GB, Dows SH, Kolbe A, Car GN, Paton R. Thunderstorm associated asthma in an inland town in south eastern Australia. Who is at risk? *Eur Respir J* 2000; 16: 3-8
- <sup>147</sup> Marks GB, Colquhoun JR, Girgis ST, Kloski MH, Treloar AB, Hansen P et al. Thunderstorm outflows preceding epidemics of asthma during spring and summer. *Thorax* 2001; 56: 468-71
- <sup>148</sup> Antó JM, Sunyer J, Rodriguez Rosin R, Suarez-Cervera M, Vazquez L. Community outbreaks of asthma associated with inhalation of soybean dust. *N Engl J Med* 1989; 320: 1097-102
- <sup>149</sup> Suphioglu C, Singh MB, Taylor P, Bellomo R, Holmen P, Puy R, Knox RB. Mechanisms of grass-induced asthma. *Lancet* 1992; 339: 569-72
- <sup>150</sup> Anderson W, Prescott GJ. Asthma admissions and thunderstorms: a study of pollen, fungal spores, rainfall and ozone. *QJM* 2001; 94: 429-33
- <sup>151</sup> Schappi GF, Taylor PE, Pain MC, Camen PA, Dent AW, Staff AW. Staff IA, et al. Concentrations of major grass group 5 allergens in pollen grains and atmospheric particles: implications for hay fever and allergic asthma sufferers sensitised to grass pollen allergens. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 633-41
- <sup>152</sup> Schappi GF, Suphioglu C, Taylor PE, Knox RB. Concentrations of the major birch tree allergen Bet v1 in pollen and respirable fine particles in the atmosphere. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 656-61
- <sup>153</sup> 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; 30: 1724-32

- 
- <sup>154</sup> Peden DB, Setzer RW, Dvlin RB. Ozone exposure has both a priming effect on allergen-induced responses and an intrinsic inflammatory action in the nasal airways of perennially allergic asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 ;151(5):1336-45.
- <sup>155</sup> Jorres R, Nowak D, Magnussen H. The effect of ozone exposure on allergen responsiveness in subjects with asthma or rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 Jan;153(1):56-64
- <sup>156</sup> Knox RB, Suphioglu C, Taylor P, Desai R, Watson HC, Peng JL, et al. Major grass pollen allergen Lol p 1 binds to Diesel exhaust particles: implications for asthma and air pollution. *Clin Exp Allergy.* 1997;27(3):246-51
- <sup>157</sup> Sears MR. Descriptive epidemiology of asthma. *Lancet* 1997; 350 (Supl 2): 14
- <sup>158</sup> Linneberg A, Nielsen NH, Madsen F, Frolund L, Dirksen A, Jørgensen T. Pets in the home and the development of pet allergy in adulthood. The Copenhagen Allergy Study Group. *Lancet*, 2000; 356: 1392-7
- <sup>159</sup> Hesselmar B, Arberg N, Arberg B, Eriksson B, Bjorksten B. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy*, 1999; 29: 611-7
- <sup>160</sup> Neddenriep K, Schmacher MJ, Lemen RJ. Asthma in childhood. *Curr Probl Pediatr*, 1989; 19: 325-88