



Universidad de Valladolid



**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS
DE LA SALUD**

TESIS DOCTORAL

**IMPACTO DEL MATERIAL PARTICULADO
AMBIENTAL EN LAS VISITAS A URGENCIAS
HOSPITALARIAS POR EXACERBACIÓN DE LA
ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA
CRÓNICA**

Presentada por Tania María Álvaro de Castro para optar
al Grado de
Doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:
Félix del Campo Matía y Daniel Álvarez González



Universidad de Valladolid

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS
DE LA SALUD**

TESIS DOCTORAL

**IMPACTO DEL MATERIAL PARTICULADO
AMBIENTAL EN LAS VISITAS A URGENCIAS
HOSPITALARIAS POR EXACERBACIÓN DE LA
ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA
CRÓNICA**

Presentada por Tania María Álvaro de Castro para optar al
Grado de
Doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:
Félix del Campo Matía y Daniel Álvarez González

TRIBUNAL

PRESIDENTE: DR. D.

SECRETARIO: DR. D.

VOCAL: DR. D.

SUPLENTE: DR. D.

DR. D.

FECHA DE LECTURA:

CALIFICACIÓN:

A mis hijas, Carmen y Marina, el mayor regalo de mi vida. Os quiero infinito.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría expresar mi más sincero reconocimiento a mis directores de tesis: al Dr. Félix del Campo Matía, por su ayuda incondicional. Su amplia experiencia en el ámbito y su dedicación a tiempo completo han sido claves para el desarrollo de esta tesis; y al Dr. Ingeniero Daniel Álvarez González, por su extensa colaboración, orientación y paciencia con cada duda que se me presentaba, mostrando siempre su plena disponibilidad. Muchas gracias a ambos.

A todos mis compañeros del grupo de investigación. En especial, al Dr. Tomás Ruiz Albi, por su ayuda en el análisis estadístico; y al Dr. Raúl López Izquierdo, por la gestión de los datos del servicio de urgencias.

Finalmente, gracias a mi familia, por ser mi pilar fundamental. A mis padres Ángel y Ana, por su amor y apoyo ilimitado. Por darme una educación universitaria para mi futuro inculcándome siempre la cultura del trabajo y del esfuerzo. Gracias por guiarme constantemente por el camino correcto. A mi hermano Ángel, por estar a mi lado, creciendo cada uno en la dirección que hemos elegido, pero sin olvidarnos que nuestra raíz sigue siendo una sola. Y por último a mi marido Álvaro, por creer en mi capacidad para conseguirlo, motivándome a seguir trabajando y creciendo como persona. Por la familia que hemos formado juntos, para que sigamos disfrutando de este viaje, siempre en compañía de nuestras hijas.

RESUMEN

Antecedentes: La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una patología prevalente y heterogénea, en la que las exacerbaciones representan eventos clave en su evolución natural. Las exacerbaciones constituyen una de las principales causas de atención en los servicios de urgencias y de ingreso hospitalario. Si bien la etiología de las exacerbaciones en la EPOC es multifactorial, en los últimos años ha aumentado el interés en los factores desencadenantes no infecciosos, en particular la contaminación atmosférica. Entre los contaminantes, el material particulado destaca por su relevancia en la patología respiratoria, especialmente en la EPOC.

Hipótesis: La hipótesis principal de esta Tesis Doctoral se fundamentó en que el incremento de la concentración ambiental de material particulado de diámetro igual o inferior a 2,5 micrómetros ($PM_{2,5}$) y 10 micrómetros (PM_{10}) podría asociarse con un aumento de las exacerbaciones por EPOC en un área con niveles bajos de contaminación ambiental. Adicionalmente, se planteó la hipótesis de que podrían existir diferencias por sexo y edad en la susceptibilidad a los efectos de la contaminación en los pacientes con EPOC.

Objetivos: El objetivo principal de la Tesis Doctoral fue analizar la relación entre el número diario de visitas a urgencias por exacerbación de EPOC y la concentración media diaria del material particulado: $PM_{2,5}$ y PM_{10} . Como objetivo secundario, se propuso evaluar la potencial influencia de la edad y el sexo en esta relación.

Pacientes y métodos: Estudio ecológico basado en las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC. Se empleó un modelo aditivo generalizado para estimar el riesgo relativo (RR) y la fracción atribuible (FA), ajustando por variables climatológicas. Se consideraron los

niveles de contaminación del día de la visita y de los cinco días previos para evaluar posibles efectos retardados de la exposición.

Resultados Se incluyeron 2045 pacientes con 5233 visitas a urgencias, en su mayoría varones mayores de 75 años. La concentración media de $PM_{2,5}$ y PM_{10} fue de $11,5 \mu g/m^3$ y $17,3 \mu g/m^3$ respectivamente. Tanto las visitas a urgencias como la concentración de material particulado mostraron un patrón estacional. Se encontró una asociación significativa con la exposición ocurrida en los tres días previos (*lag -3*), con incremento del 5,8% en las visitas por cada aumento de $10 \mu g/m^3$ de $PM_{2,5}$ (FA 5,45%) y del 3,3% para PM_{10} (FA 3,15%). Los hombres y los pacientes mayores de 75 años presentaron una mayor sensibilidad a la exposición. El impacto del material particulado fue más intenso en los meses de verano.

Conclusiones: La exposición a $PM_{2,5}$ y PM_{10} se asocia con un aumento de las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC, con especial incidencia en varones, pacientes de más de 75 años y en la estación de verano.

Palabras clave: *Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, exacerbación, visita a urgencias, contaminantes ambientales, material particulado, análisis de series temporales.*

ABSTRACT

Background. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a prevalent and heterogeneous condition, in which exacerbations are key events that greatly influence its natural progression. These exacerbations are among the leading causes of visits to emergency departments and hospital admissions. While the etiology of COPD exacerbations is multifactorial, there has been growing interest in recent years in non-infectious triggers, particularly atmospheric pollution. Among the various pollutants, particulate matter is especially noteworthy due to its significant role in respiratory pathology, particular in COPD.

Hypotheses. The main hypothesis of this Doctoral Thesis was that increased ambient concentrations of particulate matter with a diameter equal to or less than 2,5 micrometers ($PM_{2,5}$) and 10 micrometers (PM_{10}) may be associated with a rise in COPD exacerbations, even in areas with low levels of air pollution. Additionally, it was hypothesized that sex- and age-related differences may exist in the susceptibility to the effects of air pollution among patients with COPD.

Objectives. The main objective of this Doctoral Thesis was to analyze the relationship between the daily number of emergency department (ED) visits due to COPD exacerbations and the mean daily concentration of particulate matter ($PM_{2,5}$ and PM_{10}). As a secondary objective, the potential influence of age and sex on this association was also evaluated.

Patients and methods. An ecological study was conducted based on ED visits for COPD exacerbation. A generalized additive model was used to estimate the relative risk (RR) and the attributable fraction (AF), adjusting for meteorological variables. Pollution levels on

the day of the visit were analyzed, as well as on the five preceding days to assess potential lagged effects of exposure.

Results. A total of 2045 patients accounted for 5233 ED visits, predominantly male and older than 75 years. The mean daily concentration of PM_{2,5} and PM₁₀ was 11,5 µg/m³ and 17,3 µg/m³, respectively. Both ED visits and particulate matter levels exhibited a seasonal pattern. A significant association was found for the exposure in the three preceding days (lag -3), with an increase of 5,8% in ED visits per 10 µg/m³ increase in PM_{2,5} (AF 5,45%) and 3,3% for PM₁₀ (AF 3,15%). Men and patients over 75 years old were more susceptible to exposure. The impact of particulate matter was more pronounced during the summer months.

Conclusions. Exposure to PM_{2,5} and PM₁₀ is associated with an increase in ED visits due to COPD exacerbation, with a greater impact on men, subjects older than 75, and during summer.

Keywords. *Chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, emergency department visit, atmospheric pollution, particulate matter, time series analysis.*

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
1.1.	CONTAMINANTES ATMOSFÉRICOS	1
1.1.1.	<i>Atmósfera terrestre.....</i>	<i>1</i>
1.1.2.	<i>Contaminación atmosférica, clima y cambio climático.....</i>	<i>3</i>
1.1.3.	<i>Material particulado</i>	<i>6</i>
1.1.4.	<i>Otros contaminantes.....</i>	<i>13</i>
1.1.5.	<i>Regulaciones y normativas ambientales.....</i>	<i>14</i>
1.1.6.	<i>La contaminación y la climatología en la ciudad de Valladolid</i>	<i>17</i>
1.1.7.	<i>Implicaciones del material particulado en la salud.....</i>	<i>18</i>
1.1.8.	<i>Consideraciones metodológicas en estudios sobre material particulado y salud ...</i>	<i>22</i>
1.2.	ASPECTOS GENERALES DE LA EPOC	25
1.2.1.	<i>Definición</i>	<i>25</i>
1.2.2.	<i>Prevalencia.....</i>	<i>25</i>
1.2.3.	<i>Etiopatogenia.....</i>	<i>26</i>
1.2.4.	<i>Diagnóstico</i>	<i>28</i>
1.3.	EXACERBACIÓN DE EPOC.....	29
1.3.1.	<i>Concepto y epidemiología.....</i>	<i>29</i>
1.3.2.	<i>Las exacerbaciones de la EPOC en el ámbito de las urgencias hospitalarias</i>	<i>32</i>
1.4.	INFLUENCIA DE LA CONTAMINACIÓN POR MATERIAL PARTICULADO EN PACIENTES CON EPOC.....	34
1.4.1.	<i>Mecanismos patogénicos y fisiopatológicos.....</i>	<i>34</i>

1.4.2.	<i>Contaminación por material particulado y riesgo de desarrollo de EPOC.....</i>	<i>37</i>
1.4.3.	<i>Material particulado y mortalidad en pacientes con EPOC.....</i>	<i>38</i>
1.4.4.	<i>Contaminación y función pulmonar en pacientes con EPOC</i>	<i>41</i>
1.5.	INFLUENCIA DEL MATERIAL PARTICULADO EN LOS INGRESOS HOSPITALARIOS POR EXACERBACIÓN DE EPOC	42
1.6.	INFLUENCIA DEL MATERIAL PARTICULADO EN LAS VISITAS A URGENCIAS POR EXACERBACIÓN DE EPOC.....	47
1.6.1.	<i>Material particulado y visitas a urgencias por exacerbación de EPOC.....</i>	<i>47</i>
1.6.2.	<i>Material particulado y visitas a urgencias por enfermedades respiratorias</i>	<i>49</i>
1.6.3.	<i>Contaminación ambiental y visitas a urgencias por exacerbación de EPOC</i>	<i>52</i>
1.6.4.	<i>Contaminación ambiental y visitas a urgencias por enfermedades respiratorias ...</i>	<i>56</i>
1.7.	FACTORES MODIFICADORES EN LA ASOCIACIÓN PM Y VISITAS A URGENCIAS POR EPOC	59
1.7.1.	<i>Factores sociodemográficos: nivel socioeconómico, edad y sexo.....</i>	<i>59</i>
1.7.2.	<i>Factores estacionales y meteorológicos</i>	<i>60</i>
1.7.3.	<i>Desfases temporales en la asociación entre material particulado y visitas a urgencias por exacerbación de EPOC.....</i>	<i>61</i>
2.	HIPÓTESIS	63
2.1.	HIPÓTESIS PRINCIPAL.....	64
3.	OBJETIVOS	65
3.1.	OBJETIVO PRINCIPAL	65
3.2.	OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	65
4.	PACIENTES Y MÉTODOS	67
4.1.	DISEÑO Y SUJETOS DEL ESTUDIO.....	67
4.2.	ÁMBITO DEL ESTUDIO	67
4.3.	VARIABLES	69
4.4.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	72
5.	RESULTADOS.....	77
5.1.	POBLACIÓN DE ESTUDIO, VISITAS A URGENCIAS Y CONTAMINANTES. ANÁLISIS DESCRIPTIVO.	77
5.1.1.	<i>Características de los pacientes.....</i>	<i>77</i>
5.1.2.	<i>Características de las visitas a urgencias.....</i>	<i>80</i>
5.1.3.	<i>Análisis diario de las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC y de la concentración material particulado</i>	<i>85</i>
5.1.4.	<i>Análisis de componentes de las series temporales de visitas por exacerbación de EPOC y material particulado.....</i>	<i>86</i>
5.1.5.	<i>Caracterización mensual de las visitas a urgencias y contaminación por material particulado.....</i>	<i>92</i>

5.1.6.	<i>Evolución anual de las visitas a urgencias y del material particulado</i>	<i>100</i>
5.1.7.	<i>Variables climatológicas</i>	<i>103</i>
5.2.	MODELO PREDICTIVO EN RELACIÓN CON EL IMPACTO DE LA CONCENTRACIÓN DE MATERIAL PARTICULADO EN LAS VISITAS A URGENCIAS	105
5.2.1.	<i>Análisis por subgrupos</i>	<i>109</i>
6.	DISCUSIÓN.....	113
6.1.	CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES E HISTORIA DE EXACERBACIONES.....	113
6.1.1.	<i>Visitas a urgencias</i>	<i>115</i>
6.1.2.	<i>Relación día-día de series temporales de visitas a urgencias y contaminación</i>	<i>118</i>
6.1.3.	<i>Relación mes-mes de series temporales de visitas a urgencias y contaminación .</i>	<i>122</i>
6.1.4.	<i>Relación año-año de series temporales de visitas a urgencias y contaminación..</i>	<i>125</i>
6.2.	INFLUENCIA DEL MATERIAL PARTICULADO EN LAS VISITAS A URGENCIAS POR EXACERBACIÓN DE EPOC	127
6.2.1.	<i>Diferencias por sexo, edad, y estación del año en el efecto de la contaminación en las visitas a urgencias por EPOC.....</i>	<i>132</i>
6.3.	ASPECTOS METODOLÓGICOS	135
6.4.	LIMITACIONES	139
6.5.	LÍNEAS FUTURAS	140
7.	CONCLUSIONES.....	143
	ANEXO I – APORTACIÓN CIENTÍFICA	145
	ANEXO II – PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DURANTE LA TESIS	147
	BIBLIOGRAFÍA	155

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Representación de la atmósfera en sus distintas capas.	2
Figura 2. Evolución de la población de Valladolid durante el periodo 2010-2019.	69
Figura 3. Mapa con la localización de las estaciones RCCAVA junto con la información del tipo de contaminante registrado.	70
Figura 4. Pirámide poblacional según sexo de pacientes incluidos en el estudio.	78
Figura 5. Representación de número de exacerbaciones por paciente en el periodo de estudio.	79
Figura 6. Representación de número de exacerbaciones por paciente en función del sexo.	80
Figura 7. Distribución de frecuencias de las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC por día en el periodo de estudio (2010-2019).	81
Figura 8. Visitas a urgencias en función del sexo y estación del año.....	83
Figura 9. Estudio comparativo variables contaminación y climáticas en función de presencia o ausencia de visitas.	83
Figura 10. Variación diaria, mensual y anual del as urgencias por EPOC y los niveles de material particulado (2010-2019).....	84

Figura 11. Descomposición estacional de las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC y la concentración media diaria del material particulado.	87
Figura 12. Evolución diaria de las concentraciones de material particulado con ajuste de tendencia.....	89
Figura 13. Análisis de autocorrelación de la serie temporal de visitas diarias a urgencias.	90
Figura 14. Índice de variación semanal de las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC.	91
Figura 15. Descomposición estacional de las visitas a urgencias por mes.	94
Figura 16. Serie temporal de la media mensual de visitas a urgencias (2010–2019).	95
Figura 17. Evolución mensual de la media diaria de visitas a urgencias por sexo.	96
Figura 18. Índice de variación estacional de las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC y de la concentración de material particulado.	98
Figura 19. Evolución de las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC en función del mes y año.....	100
Figura 20. Tendencia anual de las visitas a urgencias por EPOC y concentración de material particulado.	102
Figura 21. Evolución de la temperatura media en el periodo de estudio.	104
Figura 22. Correlación entre variables climatológicas y contaminantes ambientales.	105
Figura 23. Evaluación del ajuste del modelo mediante análisis de residuos.....	108

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tipos de fuente y de material particulado.....	9
Tabla 2. Valores límites y legislados para el material particulado ($\mu\text{g}/\text{m}^3$).....	16
Tabla 3. Impacto del material particulado en la salud.....	20
Tabla 4. Exacerbación de EPOC: Consecuencias.	31
Tabla 5. Mecanismos fisiopatológicos desencadenados por la exposición a contaminantes.....	35
Tabla 6. Resumen de tres recientes meta-análisis en el campo del material particulado y los ingresos hospitalarios.....	44
Tabla 7. Prevalencia de episodios de exacerbación de EPOC en función del sexo.....	79
Tabla 8. Análisis descriptivo de las visitas a urgencias por EPOC.	82
Tabla 9. Análisis descriptivo de las visitas a urgencias con carácter diario de visitas a urgencias y del material particulado en el periodo 2010-2019.	86
Tabla 10. Periodo en el que se han sobrepasado los límites establecidos para $\text{PM}_{2,5}$ y PM_{10}	86
Tabla 11. Estudio de la estacionariedad de las series según pruebas ADF y KPSS.	88
Tabla 12. Análisis descriptivo de las visitas a urgencias por día de la semana en pacientes con EPOC.....	91

Tabla 13. Concentración material particulado y visitas a urgencias en función del fin de semana.....	93
Tabla 14. Análisis descriptivo de las visitas a urgencias y del material particulado con carácter mensual en el periodo 2010-2019.	93
Tabla 15. Promedio mensual de las vistas a urgencias y de las concentraciones de material particulado. ..	97
Tabla 16. Índice de variación estacional por mes de las visitas a urgencias y del material particulado.	98
Tabla 17. Análisis descriptivo de las visitas a urgencias y material particulado con carácter anual en el periodo 2010-2019.	100
Tabla 18. Valores promedio de las visitas a urgencias en función del diámetro de la partícula.	101
Tabla 19. Análisis descriptivo de las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC en el periodo de estudio.	102
Tabla 20. Periodo en el que se han sobrepasado los límites establecidos para PM _{2,5} y PM ₁₀	103
Tabla 21. Análisis descriptivo de las variables meteorológicas incluidas en el estudio.	103
Tabla 22. Influencia de los niveles de PM _{2,5} y PM ₁₀ en las VUE (10 µg/m ³).	107
Tabla 23. Influencia de material particulado en las VUE*. Análisis Estratificado hombres.	110
Tabla 24. Influencia de material particulado en las VUE*. Análisis Estratificado mujeres.	110
Tabla 25. Influencia de PM _{2,5} (2,5 µg/m ³) y PM ₁₀ (10 µg/m ³) en las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC (<i>lag</i> -3). Análisis estratificado.	112

ABREVIATURAS

ACF: función de autocorrelación

ADF: test de Dickey Fuller avanzado

CO: monóxido de carbono

COV: compuestos orgánicos volátiles

DALYS: años de vida ajustados por discapacidad

DE: desviación estándar

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ER: exceso de riesgo

ESCAPE: *European Study of Cohorts for Air Pollution Effects*

FEV₁: volumen espirado forzado en el primer segundo

FVC: capacidad vital forzada

GBD: *Global Burden Disease*

GOLD: *Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease*

GesEPOC: Grupo español de EPOC

°C: grado centígrado

HAP: hidrocarburos aromáticos policíclicos

HR: *hazard ratio*

IC95%: intervalo de confianza del 95%

Km: kilómetro

Km²: kilómetro cuadrado

KPSS: test de Kwiatkowski-Phillips-Schmidt-Shin

L: litro

LABA: broncodilatadores beta-agonistas de acción larga

m³: metro cúbico

µg: microgramos

mL: mililitro

mmHg: milímetros de mercurio

NO: monóxido de nitrógeno

NO₂: dióxido de nitrógeno

NO_x: óxidos de nitrógeno

O₂: oxígeno

O₃: ozono

OCDE: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: *odds ratio*

***p*:** significación estadística

PANs: nitratos de peroxiacil

PM: material particulado

PM₁₀: material particulado con diámetro igual o inferior a 10 micras

PM_{2,5}: material particulado con diámetro igual o inferior a 2,5 micras

ppb: partes por billón

RCCAVA: Red de Control de la Contaminación Atmosférica del Ayuntamiento de Valladolid

RR: riesgo relativo

SABA: broncodilatadores beta-agonistas de acción corta

SAMA: broncodilatadores antimuscarínicos de acción corta

SO₂: dióxido de azufre

UCI: unidad de cuidados intensivos

VUE: visitas a urgencias por exacerbación de EPOC

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Contaminantes atmosféricos

1.1.1. Atmósfera terrestre

Se denomina atmósfera terrestre a la capa de gases que se encuentran alrededor de la Tierra. Está compuesta fundamentalmente por nitrógeno (78%), oxígeno (21%) y una pequeña proporción de otros gases como vapor de agua, argón y dióxido de carbono (1%).

La atmósfera está compuesta de cinco capas según su altura (Figura 1). La troposfera es la capa más próxima a la tierra y en ella ocurren la mayoría de los fenómenos meteorológicos. En esta capa hay un mayor contenido de vapor de agua y es donde se produce el fenómeno de la contaminación. El vapor de agua es fundamental para la formación de las nubes y para los fenómenos de precipitación.



Figura 1. Representación de la atmósfera en sus distintas capas.

La estratosfera se caracteriza por su elevado contenido de ozono, lo que le confiere un papel protector frente a la radiación ultravioleta. La exosfera, por su parte, es la capa más externa de la atmósfera, que se disipa gradualmente en el espacio.

Los límites entre las capas de la atmósfera han experimentado modificaciones a lo largo del tiempo. Los gases de efecto invernadero han provocado la expansión de la troposfera y la contracción de la estratosfera¹. La tropopausa marca la parte superior de la troposfera y establece una separación con la estratosfera, tanto en términos de estructura térmica como de composición química.

Además de su relevancia en las estructuras meteorológicas y químicas de la atmósfera, se ha sugerido que la altura de la tropopausa es un indicador sensible del cambio climático antropogénico. Todos estos cambios pueden afectar a los patrones de circulación atmosférica, dando lugar a fenómenos meteorológicos extremos y afectando la calidad del aire.

Todo esto ha contribuido a que, probablemente, el fenómeno más importante al que se enfrenta la humanidad en este primer tercio del siglo XXI sea el cambio climático, debido al impacto que estas variaciones tendrán en la vida en el planeta.

1.1.2. Contaminación atmosférica, clima y cambio climático

El término “contaminación atmosférica” se refiere a la presencia de diversas sustancias nocivas o contaminantes en el aire ambiente, en concentraciones que pueden tener efectos adversos sobre la salud humana, el medioambiente en su conjunto y otros bienes de cualquier naturaleza. Sus efectos nocivos varían según su naturaleza, origen o tamaño.

Entre los contaminantes atmosféricos se incluyen el dióxido de azufre (SO_2), los óxidos de nitrógeno (NO_x), el monóxido de carbono (CO), las partículas en suspensión ($\text{PM}_{2,5}$ y PM_{10}), los hidrocarburos volátiles, el ozono troposférico y los compuestos orgánicos persistentes. También se consideran formas de contaminación la energía física, como el ruido, y la contaminación biológica, como la producida por los pólenes. La contaminación atmosférica también puede afectar a los ecosistemas naturales, dañando la vegetación, acidificando cuerpos de agua y contribuyendo al cambio climático. La deposición ácida, causada por emisiones de SO_2 y NO_x , puede tener efectos adversos en los suelos y los medios acuáticos.

La contaminación del aire tiene un impacto importante en la salud humana² afectando especialmente a la población vulnerable, como los ancianos y las personas con enfermedades crónicas. Por ello, se considera un problema de salud pública de gran relevancia que afecta tanto a países desarrollados como a aquellos en vías de desarrollo.

El clima se define como el conjunto de condiciones meteorológicas que caracterizan un lugar determinado, concretadas en variables como la temperatura, la presión atmosférica, la humedad, el viento y las precipitaciones. Estas variables se registran y estudian en centros especializados, lo que permite identificar tendencias a lo largo del tiempo.

El cambio climático y la contaminación atmosférica están estrechamente relacionados entre sí. El cambio climático se refiere a modificaciones a largo plazo de la temperatura y los patrones climáticos, impulsados principalmente por la actividad humana, como la quema de combustibles fósiles, la deforestación y la agricultura intensiva. El aumento de gases de efecto invernadero, como el dióxido de carbono (CO₂), el metano (CH₄) y el óxido nitroso (N₂O), contribuye al calentamiento global. El cambio climático tiene un carácter multidimensional, con implicaciones ambientales, políticas, sociales, económicas y culturales.

La contaminación del aire es el resultado de una mezcla compleja de partículas sólidas, líquidas y gases suspendidos en la atmósfera. Su composición varía según diversos factores, como las fuentes de emisión, la ubicación geográfica y los fenómenos atmosféricos.

Los contaminantes pueden clasificarse según su origen y tipo:

- Primarios: Emitidos directamente a la atmósfera desde fuentes naturales o antropogénicas, como el monóxido de carbono (CO), el dióxido de azufre (SO₂) y los óxidos de nitrógeno (NO_x). Sus principales fuentes son la combustión de combustibles fósiles y los procesos industriales.
- Secundarios: Se forman por reacciones químicas en la atmósfera, como el ozono (O₃) y el material particulado derivado de compuestos como el SO₂, NO_x y vapores orgánicos.

En cuanto a las fuentes de emisión, se distingue entre aquellas de origen interior y exterior. Esta Tesis se centra únicamente en la contaminación exterior, cuya fuente principal es la combustión de combustibles fósiles, particularmente en áreas urbanas.

El patrón de contaminación ambiental en las áreas urbanas ha cambiado a lo largo del tiempo. En la década de los años 40, el SO₂ predominaba como contaminante, mientras que desde los años 80, el material particulado y los óxidos de nitrógeno han cobrado una mayor importancia^{3,4}. Esto se debe, en gran parte, a la proliferación de motores diésel, a los procesos industriales de alta temperatura y a las legislaciones introducidas en los últimos años, asociadas a una mayor concienciación social y política sobre los efectos de la contaminación sobre la salud. En Europa, el tráfico rodado es responsable, en promedio, del 39 % de las emisiones de PM₁₀ y del 43 % de las emisiones de PM_{2,5}⁵. Amato et al.⁶ describen en su estudio de 2010 realizado en la ciudad de Barcelona, que las emisiones de polvo de carretera fueron responsables, en promedio, del 16 % de las concentraciones de material particulado grueso (PM₁₀).

1.1.3. Material particulado

El material particulado, comúnmente abreviado como “PM” (del inglés *particulate matter*), está compuesto por una mezcla compleja y heterogénea de partículas sólidas y/o líquidas que se encuentran suspendidas en el aire, bien como resultado de actividades naturales o antropogénicas. El término de “material particulado” tiene un carácter genérico, ya que incluye a todas las partículas que hay en el aire, independientemente de su composición. Sus características fisicoquímicas, tamaño y distribución van a depender de su origen. Junto con el tamaño de las PM, su composición química es muy importante para poder explicar los efectos sobre la salud.

El material particulado puede clasificarse en función de su tamaño, composición, origen, forma y por sus posibles efectos.

Tamaño de partícula. Su tamaño se expresa habitualmente en $\mu\text{g}/\text{m}^3$, pudiendo variar desde partículas muy pequeñas (nanopartículas), hasta partículas más grandes, como el polvo grueso. Según su diámetro aerodinámico, se distinguen distintas fracciones debido a sus implicaciones sobre la capacidad de penetración en las vías respiratorias:

- Partículas en suspensión total $<100\mu\text{g}/\text{m}^3$. Se trata de partículas en suspensión que, debido a su tamaño, el tiempo de persistencia en la atmosfera es pequeño, teniendo tendencia a la sedimentación.
- Partículas gruesas (PM_{10}). Presentan un diámetro menor o igual a 10 micras.
- Partículas finas ($\text{PM}_{2,5}$). Partículas con un diámetro menor o igual a 2,5 micras.
- Partículas ultrafinas. Presentan un diámetro inferior a 0,1 micras.

Composición química. Su composición química es muy variada, pudiendo estar formada por una gran diversidad de sustancias químicas, tanto orgánicas como inorgánicas, dependiendo de su origen. Fundamentalmente, se distinguen cuatro componentes: materia orgánica, carbono elemental, iones inorgánicos y metales. Tanto los componentes específicos como sus proporciones pueden variar según la ubicación, las fuentes de contaminación y las condiciones atmosféricas.

- **Materia orgánica:** Se trata una mezcla compleja de compuestos que contienen principalmente carbono, procedentes tanto de fuentes naturales (plantas, incendios forestales) como antropogénicas (emisiones procedentes de vehículos, procesos industriales). Incluye tanto compuestos orgánicos volátiles como semivolátiles. Su presencia se ha relacionado tanto con problemas respiratorios como cardiovasculares.
- **Carbono elemental:** El carbono elemental está compuesto por carbono puro en su forma elemental, que constituye su núcleo. Su presencia se debe principalmente a procesos de combustión incompleta, como los gases de escape de vehículos, motores diésel y la quema de combustibles fósiles. Es responsable del color oscuro de la materia particulada. Su capacidad de absorción de la luz solar favorece la aparición de efectos locales como el calentamiento. La exposición a niveles altos puede agravar las condiciones respiratorias y representar un riesgo serio para la salud.
- **Iones inorgánicos:** Los iones inorgánicos son partículas cargadas formadas a partir de elementos como azufre, nitrógeno, amonio y metales como son el SO_4^{2-} , el NO_3^- y el amonio. Pueden originarse en diversas fuentes, como procesos de combustión, emisiones industriales y fuentes naturales. Estos

iones pueden contribuir a la acidez de las partículas y desempeñar un papel en la formación de aerosoles secundarios.

- **Metales:** El $PM_{2,5}$ puede contener en cantidades mínimas diversos metales, como plomo, mercurio, cadmio y arsénico. Estos metales pueden provenir tanto de fuentes naturales (polvo del suelo) como de actividades humanas (procesos industriales, emisiones de vehículos).

La materia orgánica y los iones inorgánicos son los principales constituyentes del material particulado⁷. Se ha estimado que el material particulado originado en la atmósfera debido a reacciones químicas a partir de gases precursores y compuestos orgánicos volátiles representaría entre el 40 y el 70 % del material particulado⁸.

Origen y fuentes. El material particulado puede provenir de muy diversas fuentes: naturales o antropogénicas. Las fuentes naturales o primarias pueden deberse a incendios forestales, volcanes y polvo del suelo. Las procedentes de fuentes antropogénicas, incluyen emisiones de vehículos, plantas industriales, centrales eléctricas, actividades de construcción y agricultura, entre muchas otras. También pueden formarse de forma secundaria en la atmósfera a través de reacciones químicas entre gases como el dióxido de azufre, los óxidos de nitrógeno y determinados compuestos orgánicos volátiles (ver Tabla 1).

Las partículas $PM_{2,5}$ y las PM_{10} pueden tener composiciones químicas distintas, así como proceder de fuentes de emisión diferente. La contaminación por material particulado $PM_{2,5}$ así como una importante fracción de PM_{10} se deben a las emisiones procedentes de la combustión de gasolina, petróleo, gasóleo y madera.

Tabla 1. Tipos de fuente y de material particulado.

Fuente	Tipo de Partícula Principal
Vehículos y Transporte	PM _{2,5} , PM ₁₀ , partículas ultrafinas (humo, hollín)
Industria y Energía	PM _{2,5} , PM ₁₀ , cenizas, aerosoles industriales
Construcción y Demolición	PM ₁₀ (cemento, arena)
Agricultura	PM ₁₀ , partículas químicas (pesticidas)
Quema de Biomasa	PM (humo, hollín)
Erosión del Suelo	PM ₁₀ (polvo mineral)
Volcanes	PM _{2,5} , PM ₁₀ (cenizas volcánicas)
Incendios Forestales	PM _{2,5} (humo, hollín)
Aerosoles Marinos	PM ₁₀ (sal marina)
Polen y Esporas	PM ₁₀ (partículas biológicas)

Las fuentes responsables de la emisión de PM₁₀ incluyen el polvo procedente de las obras de construcción, los vertederos y la agricultura, los incendios forestales y la quema de maleza/residuos, las fuentes industriales, el polvo arrastrado por el viento de terrenos abiertos, el polen y los fragmentos de bacterias. En este sentido, es conocida la importancia de las intrusiones de masas de aire de origen africano en la península Ibérica. En ellas aumenta de forma notable la concentración de PM, especialmente de partículas gruesas. En el sureste de España, el polvo africano puede elevar los niveles de PM₁₀ hasta los 30-35 µg/m³ en días determinados, especialmente en primavera y verano⁹.

Los vehículos motorizados, especialmente aquellos que utilizan diésel, emiten grandes cantidades de PM_{2,5} y PM₁₀. Los gases de escape de los automóviles, camiones y autobuses son una fuente importante de partículas finas y ultrafinas, particularmente en zonas urbanas con tráfico denso.

Movilidad en la atmósfera. El material particulado puede estar presente en la troposfera y en la estratosfera. Las partículas del material particulado pueden recorrer largas distancias en la atmósfera, dependiendo de su tamaño y las condiciones climáticas. Las partículas más pequeñas, como el material particulado fino ($PM_{2,5}$), tienden a permanecer en suspensión durante más tiempo (días o semanas), pudiendo ser transportadas por el viento a distancias significativas, mientras que el material particulado grueso (PM_{10}) tiende a depositarse más rápidamente, en cuestión de pocos minutos u horas.

Deposición y sedimentación. La deposición del material particulado ocurre cuando las partículas se asientan en superficies debido a la gravedad o son removidas por la lluvia. La sedimentación de partículas en el suelo, cuerpos de agua o superficies vegetales puede tener impactos ambientales y afectar a la calidad del aire y del agua. Al conjunto de partículas que permanecen estables en suspensión se denominan aerosoles.

Medición. Debido a la heterogeneidad de su composición, el parámetro que habitualmente se mide es su concentración expresada en $\mu g/m^3$, tanto para PM_{10} como para $PM_{2,5}$. Existen diversos métodos para la medición de las partículas: gravimétricos, automáticos y ópticos. En España, se utiliza principalmente los métodos gravimétrico y automático. El método gravimétrico consiste en hacer pasar aire a través de un filtro que captura las partículas. Para determinar su masa, el filtro se pesa antes y después de la exposición, calculando la diferencia de peso y dividiéndola por el volumen de aire muestreado. Este procedimiento está estandarizado según las normativas europeas y se considera el método de referencia. Una de sus ventajas es que no se ve afectado por la

temperatura ya que su incremento favorece la gasificación de las especies volátiles lo que conlleva una infravaloración de los resultados obtenidos.

Dentro de los métodos automáticos se incluyen a los sistemas ópticos y a los de atenuación por rayo beta, siendo ambos útiles para la monitorización continua. Sin embargo, estos métodos suelen requerir un factor de corrección para alinear sus resultados con los obtenidos por el método gravimétrico. La monitorización de atenuación beta es uno de los sistemas automáticos más empleados, y se basa en medir la atenuación de un haz de rayos beta al atravesar el material particulado depositado en un filtro.

Efectos. En la actualidad, el material particulado está considerado como uno de los contaminantes más lesivos para la salud, si bien no todos los constituyentes del material particulado presentan el mismo riesgo. Su composición química y tamaño determinan su impacto en la salud¹⁰. Así, determinados componentes químicos pueden producir efectos tóxicos y carcinogénicos. Park et al.¹¹ evaluaron la toxicidad de las partículas provenientes de fuentes combustibles y de no combustión, encontrando que las emisiones de motores diésel eran las más tóxicas, produciendo niveles elevados de estrés oxidativo y daño celular. Las partículas de carbono a bajas temperaturas fueron así mismo tóxicas debido a la combustión incompleta. Mientras que el tamaño de la partícula influía en su depósito pulmonar, las partículas con altos niveles de carbón orgánico, hidrocarburos aromáticos policíclicos y los metales pesados fueron los más tóxicos, mientras que con las nitrificadas o sulfatadas el efecto fue menor.

La vía inhalatoria es el mecanismo más importante de entrada al organismo del material particulado. Sus efectos nocivos dependen de la cantidad, del tamaño de la partícula y de su permanencia. Las partículas de menor tamaño ($PM_{2,5}$) tienen la capacidad

de penetrar más en el árbol respiratorio pudiendo alcanzar los alveolos y permanecer durante más tiempo.

El material particulado puede influir significativamente en el clima al actuar como núcleos de condensación para la formación de nubes, afectando así la reflectividad de la superficie terrestre y atmosférica, lo cual altera el balance de radiación y contribuye al calentamiento global. Así mismo, el material particulado contribuye a la formación de *smog*, disminuye la visibilidad y promueve la acidificación de suelos y cuerpos de agua, impactando negativamente en los ecosistemas.

Diversos estudios han evaluado las fuentes y concentraciones de material particulado en diferentes regiones de España y Estados Unidos, revelando su impacto en la calidad del aire y sus posibles efectos en la salud.

En un estudio realizado en Barcelona durante un periodo de cinco años, se identificaron ocho fuentes productoras de material particulado. La concentración promedio de $PM_{2,5}$ fue de $26 \mu\text{g}/\text{m}^3$, mientras que para PM_{10} fue de $42 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Las principales fuentes fueron el escape de vehículos (30% del total), los sulfatos/orgánicos secundarios (28%) y los nitratos orgánicos secundarios (19%). En cuanto a PM_{10} , las fuentes predominantes fueron los minerales (23%), sulfatos orgánicos secundarios (18%), las procedentes del escape de vehículos (18%) y el polvo de carretera (17%). Las concentraciones medias de $PM_{2,5}$ y PM_{10} fueron similares considerando todas las muestras diarias registradas durante el período de estudio de 5 años¹².

Por otro lado, este mismo autor realizó un estudio en ocho ciudades de California durante el periodo 2005-2009 con el objetivo de evaluar la relación entre $PM_{2,5}$ y las visitas

a urgencias. Encontró que la concentración media diaria de $PM_{2,5}$ fue de $16,5 \mu\text{gr}/\text{m}^3$, siendo los componentes más frecuentes el carbono orgánico y los nitratos¹³.

En España, Boldo et al.¹⁴ investigaron la calidad de aire y su relación con la mortalidad en el periodo de 2007 a 2014. Identificaron que las principales fuentes de partículas finas provenían del transporte por carretera y fuentes móviles, que representaba un 58% del total de las emisiones. Además, se detectó la contribución de los sistemas de calefacción, la maquinaria de construcción y la quema de combustibles fósiles, lo cual constituía el 97% de las emisiones totales de $PM_{2,5}$.

En Valladolid, García et al.¹⁵ realizaron un estudio sobre el material particulado, analizando las mediciones obtenidas de cuatro estaciones durante un periodo de dos años (2015-2016). Los resultados indicaron que, en tres de las cuatro estaciones, la relación $PM_{2,5}/PM_{10}$, tuvo un valor promedio de 0,6, oscilando entre 0,5 y 0,9. Este rango sugiere que la influencia principal proviene de fuentes de combustión generadoras de partículas gruesas, en lugar de una resuspensión de polvo o acción del viento. Cabe destacar que estudios similares realizados en nuestro país han descrito valores entre 0,49-0,95. En conjunto, estos estudios señalan que las principales fuentes de material particulado en áreas urbanas están relacionadas con actividades humanas como el transporte, la industria y la quema de combustibles fósiles.

1.1.4. Otros contaminantes

A parte del material particulado hay otros contaminantes que también tienen importantes implicaciones sobre la salud, como son el monóxido de nitrógeno (NO) y el dióxido de nitrógeno (NO_2), monóxido de carbono (CO), dióxido de azufre (SO_2), ozono troposférico (O_3) y los cuerpos orgánicos volátiles (COV). La oxidación del NO facilita la

aparición del NO₂. Un aspecto importante a tener en cuenta es que el NO₂ contribuye a la formación de material particulado y de ozono.

Todos estos contaminantes están íntimamente relacionados, pudiendo tener efectos sinérgicos e, incluso, pudiendo favorecer una sensibilización alérgica¹⁶.

Existen una serie de factores que pueden influir en la contaminación ambiental, como son la temperatura, humedad, lluvia, dirección del viento y la presión atmosférica.

1.1.5. Regulaciones y normativas ambientales

La Organización Mundial de la Salud (OMS) es el organismo de referencia en relación con la evidencia científica disponible. Sus guías de calidad no son vinculantes, pero sirven como referencia. Sus recomendaciones se realizan en función de la evidencia científica disponible. La primera publicación se realizó en 1987 y en ella se realizaron recomendaciones sobre PM₁₀. Posteriormente, han sido actualizadas en 1997, 2005 y más recientemente en 2021. En la de 2005 se incluyeron límites específicos para PM_{2,5} y el reconocimiento del riesgo cardiovascular y respiratorio asociado a PM_{2,5}. En su última actualización (2021) se han establecido límites más estrictos debido a la existencia de estudios que muestran efectos en la salud incluso por debajo de los niveles previamente considerados seguros.

La unión europea regula los niveles de partículas mediante diversas directivas, las cuales son de obligado cumplimiento para los estados miembros. Dentro de las directivas claves se encuentran:

- Directiva 1999/30:CE. Hace referencia a la regulación de PM₁₀, describiendo la metodología para la medición del material particulado.

- Directiva 2008/50:CE. Actualización de la directiva previa. Introduce límites para PM_{2,5}

En la actualidad se encuentra en curso una nueva directiva teniendo en cuenta las últimas recomendaciones de la OMS.

España ha ido aplicando las directivas europeas a través de normativas estatales y planes de calidad de aire. Entre estas directrices se encuentran:

- Real Decreto 1073/2002: Transposición de la directiva 1999/30/CE.
- Real Decreto 102/2011: Adaptación de la directiva 2008/50/CE. Se determinan planes de actuación.

Este último decreto obliga a las comunidades autónomas a intervenir en caso de superarse dichos valores límites, así como a aplicar planes de mejora de la calidad de aire. En este marco, en Castilla y León se cuenta con la Ley de Prevención Ambiental de Castilla y León, aprobada por el Decreto legislativo 1/2015, de 12 de noviembre, y que incluye a la contaminación del aire. Así, las ciudades en nuestro país deben crear zonas de bajas emisiones y restricciones adicionales para reducir la contaminación por partículas, especialmente en episodios de alta contaminación. Si bien, está habiendo grandes dificultades para su implementación en la práctica

En la Tabla 2 se muestra la comparativa de los valores límites establecidos y recomendados por la OMS en 2005 y los actualizados en 2021, así como los establecidos en la legislación de la Unión Europea en relación con el material particulado.

Tabla 2. Valores límites y legislados para el material particulado ($\mu\text{g}/\text{m}^3$).

Contaminante	Periodo	OMS		UE	Valor legislado
		2021	2005	2011	Nº superaciones máximo
PM ₁₀ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Anual	15	20	40	
	Diario	45	50	50	35 días/año
PM _{2,5} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Anual	5	10	25	
	Diario	15	25	15	3 días/año

De forma general, existe un desfase entre las recomendaciones establecidas por la OMS y las normativas vigentes. La tendencia es hacia una mayor exigencia normativa, si bien persisten diferencias geográficas notables en su aplicación. Sería deseable que hubiese una mayor convergencia global en los estándares del material particulado.

Es importante destacar que estos niveles son considerados como los límites seguros para proteger la salud humana de los efectos adversos asociados con la exposición al material particulado, si bien está ampliamente aceptado que no hay un límite seguro¹⁷.

Otra de las entidades más influyente a nivel mundial es la EPA (*Environmental Protection Agency*). Esta agencia reconoce al material particulado como uno de los agentes más implicados en las enfermedades cardiovasculares y respiratorias. Los estándares actuales establecen el límite para PM_{2,5} en 12 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ con respecto al promedio anual y el límite diario en 35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Para PM₁₀ únicamente se fija un límite diario de 150 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. En 2023 se propuso reducir el límite anual de PM_{2,5} a 9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Dentro del ámbito científico, a nivel europeo ha habido dos iniciativas clave en el estudio sobre los efectos de la contaminación atmosférica sobre la salud humana, como fueron los proyectos APHEA (*Air pollution and Health: A European Approach*) y APHEIS (*Air Pollution and Health: A European Information System*).

El proyecto APHEA¹⁸ se desarrolló en la década de los noventa, siendo su principal objetivo analizar los efectos de los contaminantes atmosféricos sobre la morbilidad y mortalidad en distintas ciudades europeas. APHEA logró evidenciar la asociación entre material particulado (medido como PM₁₀ y carbono negro) con un incremento en la mortalidad, especialmente en personas vulnerables.

El proyecto APHEIS se desarrollaría posteriormente, con una orientación más aplicada. En su estudio, Boldo et al.¹⁹ evaluaron el impacto de la exposición a largo plazo de PM_{2,5} en 23 ciudades europeas, estimando que una reducción de los niveles medios anuales de PM_{2,5} a 15 µg/m³ podría evitar un número importante de muertes prematuras. Medina et al.²⁰ incluyeron en su revisión también a PM_{2,5} y abordaron la importancia de utilizar la evidencia científica como herramienta de comunicación y ayuda a las estrategias para mejorar la salud pública.

Una reciente revisión sistemática de 104 estudios analiza la evidencia sobre los beneficios y costes asociados con las estrategias de control de la contaminación, concluyendo que, en su mayoría, estas estrategias son coste-efectivas, especialmente en el caso de las partículas en suspensión, cuando se consideran los beneficios de salud, así como los de carácter ambiental y social²¹.

1.1.6. La contaminación y la climatología en la ciudad de Valladolid

Valladolid se encuentra ubicada en el valle del río Pisuerga. Es una ciudad cuyo clima corresponde a las llanuras del interior castellano, siendo considerado como continental. Se caracteriza por presentar más precipitaciones en invierno que en verano. La clasificación climática Köppen-Geiger identifica este patrón meteorológico específico como perteneciente a la categoría de Csa, al considerarlo como templado con un periodo

de verano seco y que la temperatura media del mes más cálido es superior a 22°C. En Valladolid, la temperatura media anual es de 12,5 °C.

Sin embargo, presenta contrastes morfológicos y diferentes niveles de altitud, lo que hace que no se produzca una respuesta homogénea frente a determinados eventos climáticos extremos. Así, Valladolid puede verse afectada por los denominados riesgos climáticos: asociados a las temperaturas (frío o calor intenso, heladas), a las precipitaciones (granizo, lluvias intensas, sequías) y a los fenómenos atmosféricos (nieblas, vientos). Todos estos aspectos han tenido impacto en el desarrollo urbanístico de la ciudad. La niebla es un fenómeno característico de la ciudad de Valladolid y es debida a la inversión térmica en la que las capas de aire frío se sitúan a nivel del suelo. Si en esta situación hay mucha humedad se da lugar a la formación de la niebla. Se ha estimado una media de 47 días de niebla al año. La neblina no solo tiene el inconveniente de reducir la visibilidad, sino que contribuye al empeoramiento de la calidad de aire.

Ya en los años 90, la contaminación atmosférica se atribuyó fundamentalmente al tráfico rodado, debiéndose también al uso de calefacciones y las industrias²². En este sentido, es importante tener en cuenta el desarrollo de la ciudad a lo largo del río Pisuerga, generando vías que atraviesan la ciudad con una gran carga de desplazamientos, lo que da lugar a una diversificación del riesgo sin tener en cuenta la idoneidad de acuerdo con las características de la zona²³.

1.1.7. Implicaciones del material particulado en la salud

La evidencia actual sobre el impacto negativo de la contaminación sobre la salud es concluyente. Entre los contaminantes, el material particulado, destaca por su relevancia en la patología respiratoria y especialmente en la EPOC. Según un reciente informe sobre

la carga global de la EPOC, el 20,7% de los años de vida ajustados por discapacidad (DALYS) asociados a esta enfermedad son atribuibles al material particulado ($PM_{2,5}$), siendo éste el segundo factor después del tabaquismo²⁴.

En la Tabla 3 se resume el impacto del material particulado en la salud en función de los distintos tipos de partícula. El material particulado puede afectar a muy diversos órganos. Dentro de las enfermedades respiratorias va a desempeñar un papel fundamental en enfermedades como la EPOC, asma, infecciones respiratorias, cáncer de pulmón y fibrosis pulmonar²⁵.

La mayoría de los estudios epidemiológicos se han centrado en la asociación entre la exposición al material particulado y la mortalidad por cualquier causa^{26, 27}, encontrando una clara evidencia que respalda la existencia de una relación causal entre ambos. Liu et al.²⁸ en un estudio realizado en 652 ciudades de 24 países, la mayoría de ellas pertenecientes a Asia oriental, América del norte y Europa, encuentran la existencia de una asociación entre la exposición a corto plazo de material particulado y la mortalidad diaria, tanto por todas las causas, como por aquellas secuentes a procesos cardiovasculares y respiratorios. De esta forma, un incremento de $10 \mu\text{gr}/\text{m}^3$ de PM_{10} y de $PM_{2,5}$ conlleva un aumento de la mortalidad por causa respiratoria del 0,47% y 0,74% (IC95% 0,53%-0,95%), respectivamente. Estas asociaciones se mantuvieron significativas incluso después de ajustar por otros contaminantes gaseosos, lo que refuerza la relación entre la exposición al material particulado y la mortalidad respiratoria. Los efectos fueron mayores en aquellas ciudades donde los ingresos eran considerados como bajos o medianos, en donde la contaminación del aire tiende a ser más elevada. Así, un aumento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en $PM_{2,5}$ se asoció con un incremento del 1,2% en la mortalidad diaria por

cualquier causa. Al igual que en otros estudios, no hay evidencia de un umbral determinante.

Tabla 3. Impacto del material particulado en la salud.

Tipo de Material	Efectos en la Salud	Descripción del Impacto	Grupos de Riesgo
PM ₁₀	Problemas respiratorios.	Irritación de las vías respiratorias, tos, flema, inflamación de los bronquios.	Niños, ancianos, personas con asma o bronquitis.
	Exacerbación de asma.	Agravamiento de los síntomas en personas asmáticas, aumento en hospitalizaciones.	Personas con asma.
	Enfermedades respiratorias crónicas.	Aumento en la prevalencia de EPOC y bronquitis crónica.	Personas con EPOC, fumadores.
	Infecciones respiratorias.	Mayor susceptibilidad a infecciones respiratorias, como la neumonía.	Niños pequeños, ancianos, personas inmunocomprometidas.
PM _{2,5}	Enfermedades cardiovasculares.	Mayor riesgo de infarto de miocardio, hipertensión, arritmias, y enfermedades coronarias.	Adultos mayores, personas con enfermedades cardíacas.
	Cáncer de pulmón.	La exposición prolongada a PM _{2,5} puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón.	Fumadores, personas expuestas a niveles elevados.
	Agravamiento de enfermedades respiratorias.	Empeoramiento de enfermedades como el asma y la EPOC.	Personas con asma o EPOC.
	Reducción de la función pulmonar.	Exposición prolongada causa una disminución gradual de la capacidad pulmonar, especialmente en niños y ancianos.	Niños, ancianos, personas con enfermedades pulmonares.
	Mortalidad prematura.	Aumento en la mortalidad atribuida a la exposición prolongada a niveles altos de PM _{2,5} .	Ancianos, personas con enfermedades crónicas.
	Impactos en el desarrollo fetal.	Exposición prenatal a PM _{2,5} puede afectar el desarrollo del feto, causando bajo peso al nacer o nacimientos prematuros.	Mujeres embarazadas.
	Problemas neurológicos.	Deterioro cognitivo. Enfermedades neurodegenerativas.	Personas mayores, riesgo de Alzheimer.

Un área de especial interés la constituye el impacto de la contaminación por material particulado en áreas consideradas como de baja contaminación. En este contexto se enmarcan diversos proyectos realizados en Europa y Canadá.

El estudio ELAPSE (*Effects of Low-Level Air Pollution: A Study in Europe*)²⁹ tuvo como objetivo analizar si la exposición a largo plazo a bajas concentraciones de contaminación del aire estaba relacionada con efectos adversos para la salud en población europea. Dentro de los diversos contaminantes se evaluó PM_{2,5}, carbono negro, NO₂ y O₃. El estudio fue realizado entre 2016 y 2019, ambos incluidos. En el estudio se incluyeron 11 cohortes individuales de seis países de la Unión Europea (450.000 personas) de la cohorte ESCAPE y de siete cohortes administrativas independientes de ámbito nacional o urbano (>35 millones personas). El periodo de seguimiento fue de 19,5 años, iniciándose en el periodo entre 2000 y 2008. Un incremento de 5 µg /m³ en PM_{2,5} se asoció con un aumento del 13% (IC95% 10,6%-15,5%) en las muertes naturales. No se identificó la existencia de un umbral seguro. Los hallazgos señalaban la necesidad de revisar los valores establecidos en las normativas

Hoffmann et al.³⁰, evaluaron los beneficios potenciales de la puesta en marcha de políticas más estrictas en Europa, estimando una considerable reducción de la mortalidad si se lograra disminuir los niveles de contaminación. Los resultados del estudio ELAPSE sobre la asociación de PM_{2,5} con la mortalidad, que incluyó el análisis de ocho cohortes individuales de seis países de la unión europea (325.000 personas) y de siete cohortes administrativas independientes de ámbito nacional o urbano (28 millones personas), muestran un OR de 1,118 (1,060-1,179) por cada 10 µg/m³, ajustado a tabaquismo y otros factores sociales y de estilo de vida considerados relevantes.

Un estudio realizado en casi 1.000 ciudades europeas estimó la mortalidad prematura prevenible en adultos mayores de 20 años si se alcanzaran los valores recomendados por la OMS para $PM_{2,5}$ y NO_2 , así como si las concentraciones se redujeran a los niveles más bajos medidos en 2015 ($3,7 \mu g/m^3$ para $PM_{2,5}$)³¹. Los autores encuentran que el cumplimiento de las directrices de la OMS podría prevenir 51.213 muertes anuales (IC95% 34.036-68.682) atribuibles a la exposición a $PM_{2,5}$ y hasta 125.000 muertes si las concentraciones se redujeran a los niveles mínimos registrados. Se observó una gran variabilidad entre las ciudades analizadas y se concluyó la necesidad de revisar las directrices actuales.

Diversos estudios han tratado de evaluar el impacto sobre la mortalidad del material particulado en función de las diversas fuentes de las partículas en suspensión existentes. Así, Ostro et al.¹², en un estudio realizado en Barcelona, identificaron ocho posibles fuentes de contaminación y concluyeron que existe una asociación entre la mortalidad por cualquier causa y la exposición al $PM_{2,5}$ proveniente de fuentes móviles (tanto de emisiones de escape como polvo de carretera). También encontraron, aunque en menor medida, una relación con la exposición a otras fuentes, como los sulfatos originados por el transporte marítimo y de larga distancia, así como el polvo procedente de la construcción.

1.1.8. Consideraciones metodológicas de los estudios sobre material particulado y salud

En la última década se ha producido un notable incremento en el número de publicaciones en relación con el material particulado³², lo que refleja el interés existente acerca de su impacto sobre la salud. Estados Unidos y China son los países con más

artículos publicados. Desde un punto de vista epidemiológico, se han empleado diferentes métodos para analizar la asociación entre las variaciones temporales de distintos contaminantes y los datos agregados de determinadas variables que constituyen los indicadores de salud a medir, tanto a corto como a largo plazo.

La mayoría de estos métodos se basan en el análisis de las series temporales. Son múltiples los procedimientos estadísticos empleados. Entre ellos, se incluye a la regresión lineal generalizada, el modelo aditivo generalizado (GAM) y la regresión binomial negativa. Estos métodos implementan procedimientos que permiten controlar diversas variables de confusión, como son las condiciones meteorológicas y la estacionalidad, lo que fortalece la validez de los hallazgos.

En los modelos lineales generalizados (MLG), la variable dependiente se relaciona con las variables independientes mediante una función de enlace, lo que permite que la distribución de la variable dependiente pertenezca a la familia exponencial (normal, binomial, Poisson o Quasi-Poisson, entre otras). El modelo de regresión de Poisson, un modelo lineal generalizado específico, se utiliza cuando la variable de interés representa el número de veces que ocurre un evento en un determinado periodo de tiempo, siguiendo una distribución de Poisson³³. Este tipo de modelos también se denominan modelos log-lineales, ya que para transformar una relación no lineal en lineal se emplea una función de enlace logarítmica. En la distribución de Poisson, la media y la varianza de la variable dependiente son iguales y la relación entre las variables dependiente e independiente es lineal.

El modelo aditivo generalizado (GAM) es una extensión más flexible de los MLG, ya que permite que la relación entre la variable dependiente y las variables independientes sea no lineal.

Con respecto a los estudios a largo plazo, se han empleado diversos enfoques metodológicos, como estudios ecológicos, estudios transversales, estudios caso-control y estudios de cohorte³⁴. Los estudios ecológicos proporcionan estimaciones de exposición y riesgo a nivel poblacional. Tanto en los estudios ecológicos como en los transversales, la exposición a la contaminación ambiental y los resultados de salud suelen evaluarse simultáneamente. Por otro lado, los estudios de casos y controles y los de cohorte permiten poder establecer causalidad. De forma general, la regresión de Poisson ha sido más utilizada en estudios a largo plazo, para evaluar el impacto crónico de la exposición a PM_{10} y $PM_{2,5}$, especialmente en relación con la mortalidad.

El método de casos cruzados ha sido más empleado en estudios de exposiciones agudas y en situaciones donde la contaminación del aire varía de un día a otro. Es el método preferido cuando se estudian eventos de salud agudos como infartos o para valorar exacerbaciones en asma o EPOC, así como en estudios de cohortes.

1.2. Aspectos generales de la EPOC

1.2.1. Definición

La EPOC es considerada como una condición pulmonar heterogénea caracterizada por síntomas respiratorios crónicos (disnea, tos, producción de esputo) debido a alteraciones en las vías aéreas (bronquitis, bronquiolitis) y/o alveolos (enfisema) que causan una obstrucción persistente, a menudo progresiva del flujo aéreo³⁵.

1.2.2. Prevalencia

La EPOC es una enfermedad prevalente y heterogénea. Un meta-análisis reciente estimó que la prevalencia global de la de EPOC es del 10,3% (IC95%: 8,2%-12,8%) en personas de entre 30-79 años. En España, la prevalencia estimada de la EPOC es del 11,8% según los criterios GOLD y del 6,0% cuando se aplica el criterio del límite inferior de la normalidad para definir la presencia de obstrucción al flujo aéreo³⁶. Un reciente estudio estima que la carga global de la EPOC alcanzará aproximadamente 4,3 billones de dólares en el periodo 2020-2050. La mayor parte del impacto económico será en países de ingresos medios y bajos, debido al acceso limitado al diagnóstico y tratamiento ³⁷.

En un estudio realizado en Alemania, los costes hospitalarios representaron una de las mayores proporciones del gasto sanitario total en pacientes con EPOC. Estos autores evidenciaron que los costes de hospitalización se incrementaban con la gravedad de la EPOC, siendo las exacerbaciones una de las causas del incremento de los costes. Además, los pacientes con antecedentes de exacerbaciones graves tenían un mayor riesgo de exacerbación y/o ingreso hospitalario³⁸.

La EPOC tiene un impacto significativo en la salud pública, ya que constituye una casusa importante de morbilidad y mortalidad. En el año 2019, la EPOC constituyó la sexta causa global de DALYS, representando el 2,9% de los mismo. En este estudio fue la tercera causa principal de mortalidad global, representando el 8,5% de las muertes³⁹.

1.2.3. Etiopatogenia

La EPOC es una enfermedad heterogénea, que resulta de complejas interacciones genéticas y ambientales a lo largo de la vida. Estas interacciones pueden dañar a los pulmones y/o alterar sus procesos normales de desarrollo o envejecimiento.

Se han identificado diversos factores de riesgo asociados al desarrollo de EPOC: ambientales (tabaquismo, exposición a biomasa, exposición ocupacional y contaminación atmosférica), genéticos, trayectoria funcional pulmonar, asma e hiperreactividad bronquial, bronquitis crónica, infecciones, sexo y nivel socioeconómico.

Entre los factores ambientales, el humo del tabaco es el principal agente asociado al desarrollo de la EPOC, estimándose que aproximadamente el 50% de fumadores de una cantidad importante de tabaco desarrollan la enfermedad. En comparación con los no fumadores, los fumadores presentan una mayor prevalencia de síntomas respiratorios, alteraciones en la función pulmonar, una mayor tasa anual de disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁ en la prueba de espirometría) y una mayor mortalidad asociada a EPOC. Además, el tabaquismo pasivo y el consumo de marihuana también representan factores de riesgo para desarrollar EPOC. En los últimos años, se ha observado que la prevalencia de la enfermedad entre no fumadores variaba entre un 2% y un 4,2% dependiendo de los países⁴⁰.

La exposición a la biomasa, que incluye el humo proveniente de la combustión de leña, estiércol animal, residuos de cosechas o carbón en ambientes domésticos mal ventilados, es un problema principalmente en países de ingresos bajos y medios.

La exposición ocupacional es un factor de riesgo poco reconocido, relacionado con la inhalación de los polvos orgánicos y no orgánicos, agentes químicos y humos industriales.

La contaminación ambiental, que incluye material particulado, ozono, óxidos de nitrógeno y azufre, metales pesados y otros gases de efecto invernadero, es un factor relevante a nivel mundial, responsable de aproximadamente el 50% del riesgo atribuible de la EPOC en países de ingresos medios a bajos. Este riesgo es dosis dependiente, y no existe un nivel seguro que elimine completamente sus efectos adversos. La contaminación ambiental se ha relacionado con un aumento de las exacerbaciones, ingresos hospitalarios y mortalidad. La exposición crónica se ha asociado con la alteración del desarrollo de la función pulmonar en niños y con un incremento del riesgo de desarrollar una EPOC.

La contaminación atmosférica es una de las causas clave para el desarrollo de EPOC en personas no fumadoras. Diversas investigaciones no solo señalan su papel etiológico, sino que también demuestran que incrementa las exacerbaciones de la enfermedad⁴¹.

En cuanto a los factores genéticos, el más relevante, aunque poco frecuente desde el punto de vista epidemiológico, es la mutación en el gen SERPINA1, causante de la deficiencia de α 1-antitripsina. También se han identificado otras variantes genéticas con efectos individuales menores, relacionadas con una reducción de la función pulmonar y mayor riesgo de EPOC. El fenotipo ZZ está presente el 0,12% de los pacientes con EPOC.

A lo largo de la vida, la trayectoria normal de la función pulmonar alcanza su máximo alrededor de los 20-25 años, se mantiene estable por un tiempo y luego disminuye gradualmente debido al envejecimiento. Factores como prematuridad, bajo peso al nacer, tabaquismo materno o infecciones de repetición, pueden afectar negativamente al desarrollo de la función pulmonar y aumentar el riesgo de EPOC. La pérdida acelerada de la función pulmonar está asociada con empeoramiento de los síntomas respiratorios, la reducción de la calidad de vida⁴² y aumento de la frecuencia y severidad de las exacerbaciones.

Respecto al sexo, la prevalencia de EPOC tiende a ser similar entre hombres y mujeres en los países desarrollados. Sin embargo, las mujeres tienden a referir mayor disnea y presentar más exacerbaciones que los hombres con una función pulmonar comparable. Según el estudio ECLIPSE, las mujeres presentan un mayor riesgo de presentar una primera exacerbación⁴³. Clínicamente, las mujeres suelen diagnosticarse a una edad más temprana, tienen menor consumo tabaco y menor índice de masa corporal⁴⁴, siendo frecuentemente infradiagnosticadas⁴⁵.

1.2.4. Diagnóstico

El diagnóstico de EPOC debe considerarse en cualquier paciente que refiera síntomas respiratorios persistentes (disnea, tos crónica, aumento de la producción de esputo) y una historia de exposición a factores de riesgo de la enfermedad, especialmente el tabaco. En este contexto clínico, es necesaria la realización de una espirometría en fase estable que permita evidenciar una relación $FEV_1/FVC < 70\%$ en la espirometría postbroncodilatadora.

La sintomatología clínica es variable e inespecífica. La triada clásica de síntomas es disnea crónica, tos y expectoración, que es variable día a día. Estos síntomas pueden ser infravalorados por el propio paciente. La disnea es el síntoma más importante y el que produce una mayor limitación a los pacientes. Aparece de forma gradual, desde una disnea de grandes esfuerzos hasta llegar a ser de reposo.

En las fases avanzadas de la enfermedad algunos pacientes pueden presentar afectación sistémica como caquexia, atrofia muscular, osteoporosis, depresión, anemia o patología cardiovascular. En ocasiones, los pacientes con EPOC pueden estar asintomáticos. La sintomatología puede preceder a la aparición de la obstrucción al flujo aéreo y habitualmente es el motivo de consulta junto con la presencia de exacerbaciones.

En la anamnesis de estos pacientes deben tenerse en cuenta aspectos como exposición a factores de riesgo, antecedentes familiares, historia de exacerbaciones e ingresos hospitalarios y la presencia de enfermedades asociadas.

1.3. Exacerbación de EPOC

1.3.1. Concepto y epidemiología

El término de exacerbación procede del verbo latino *“exacerbare”*. La Real Academia Española define exacerbar como la “acción de agravar una enfermedad”. Las exacerbaciones representan episodios críticos en la evolución de la EPOC, con importantes implicaciones tanto clínicas como epidemiológicas. Se considera que las exacerbaciones de la EPOC constituyen un proceso clínicamente muy heterogéneo.

La definición más comúnmente aceptada de exacerbación en pacientes con EPOC corresponde a “una situación caracterizada por un cambio en la situación basal del paciente más allá de la variabilidad diaria que implica una modificación en su tratamiento en pacientes diagnosticados previamente de EPOC”⁴⁶.

En los últimos años ha aumentado el interés por establecer una definición más precisa de la exacerbación de EPOC. En este sentido, el consenso de Roma⁴⁷ definió la exacerbación como un evento caracterizado por disnea y/o tos y esputo que empeoran durante 14 días, que puede estar acompañado de taquipnea y/o taquicardia y a menudo se asocia con aumento de la inflamación local y sistémica causada por una infección de las vías respiratorias, contaminación u otra afectación en las vías respiratorias. Esta definición incorpora, entre otros aspectos, el papel de la contaminación ambiental en la aparición de las exacerbaciones, así como una valoración de su gravedad. Se trata de una definición de carácter clínico.

En esta misma línea, la Guía Española de la EPOC (GesEPOC) define la exacerbación como un episodio de inestabilidad clínica que se produce en un paciente con EPOC como consecuencia del agravamiento de la limitación espiratoria al flujo aéreo o del proceso inflamatorio subyacente y se caracteriza por un empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios respecto de la situación basal del individuo⁴⁸.

Otros autores han centrado la atención no en la definición de la agudización sino en cómo debe denominarse este evento. Así, Bafadhel⁴⁹ cuestiona el uso del término “exacerbación” y propone sustituirlo por “crisis”, argumentando que el concepto de exacerbación resulta poco comprensible, tanto para los pacientes como para los profesionales sanitarios. Por su parte, otros autores como Holverda et al.⁵⁰ han sugerido

el término de “ataque pulmonar” (*lung attack*), en analogía con el utilizado en el contexto del infarto de miocardio o a semejanza de lo que ocurre en el asma. Estos autores consideran que el término agudización no refleja adecuadamente la gravedad, lo que puede conducir a una subestimación de la misma.

Las exacerbaciones de EPOC conllevan una modificación de la historia natural de la enfermedad, ya que ocasionan una pérdida de la función pulmonar, una mayor afectación de la calidad de vida, alteración de la calidad de sueño, una mayor morbilidad, un incremento de los reingresos hospitalarios y, en definitiva, una importante repercusión en el coste sanitario (Tabla 4)^{51,52}. Estas implicaciones han sido descritas incluso en pacientes con exacerbaciones leves a moderadas, aun cuando no hayan requerido ingreso hospitalario⁵³.

Las causas de la agudización de la EPOC son múltiples y de origen diverso. Entre ellas se encuentran fundamentalmente las infecciones respiratorias, tanto víricas como bacterianas, y la exposición a contaminantes atmosféricos como gases o partículas^{54,55}.

Tabla 4. Exacerbación de EPOC: Consecuencias.

Consecuencias potenciales de las exacerbaciones de EPOC
Reducción de la movilidad y de la capacidad de ejercicio
Pérdida de función pulmonar
Mayor morbilidad
Incremento de ingresos hospitalarios
Afectación de la calidad de vida
Repercusión en el coste socio-sanitario
Trastornos del sueño

Dentro de los principales patógenos bacterianos implicados se encuentran *Hemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Las infecciones víricas también son una causa frecuente, contribuyendo significativamente al riesgo de hospitalización.

Aunque existe una asociación entre contaminación ambiental y exacerbaciones, no está claramente determinado qué contaminantes específicos ni qué niveles influyen directamente en el aumento de las visitas a urgencias ni en las hospitalizaciones⁵⁶. Entre los contaminantes más estudiados se encuentra el material particulado³². Así mismo, factores climatológicos como la temperatura también pueden desempeñar un papel relevante, dada la existencia de una importante interrelación entre contaminación y variables climatológicas.

Se han descrito diversos factores asociados a la aparición de una exacerbación, entre los que se encuentra la historia previa de exacerbaciones, especialmente en el último año, la severidad de la afectación pulmonar ($FEV_1 < 30\%$) y la presencia de comorbilidades⁵⁷. La guía GOLD recomienda estratificar a los pacientes teniendo en cuenta tanto la gravedad de la sintomatología como la existencia de exacerbaciones previas, con objeto de instaurar el tratamiento más adecuado.

1.3.2. Las exacerbaciones de la EPOC en el ámbito de las urgencias hospitalarias

La EPOC constituye una de las principales causas de asistencia a urgencias y de ingreso hospitalario^{58,59}. Los servicios de urgencias hospitalarios desempeñan un papel fundamental en el manejo de estos pacientes⁶⁰. En los últimos años, hay un gran interés en optimizar la atención de las exacerbaciones de EPOC en este ámbito. Uno de los

principales desafíos es la elevada variabilidad en el manejo de estos pacientes entre los distintos servicios de urgencias, más allá de las diferencias derivadas del nivel de complejidad del hospital. Esta variabilidad clínica puede afectar de forma significativa a los resultados a corto plazo, como la decisión de ingreso o de alta.

Las visitas a los servicios de urgencias por exacerbación de EPOC constituyen un indicador sensible de los efectos a corto plazo de la contaminación ambiental, así como del grado de control de la enfermedad. El aumento de la frecuencia de visitas no solo refleja una gestión subóptima de la enfermedad, sino que también está vinculado con determinantes socioeconómicos. Los pacientes con menor acceso a cuidados preventivos y de seguimiento suelen depender en mayor medida de los servicios de urgencias, lo que incrementa la presión sobre los recursos hospitalarios y conlleva un aumento significativo de los costes asociados⁵⁸.

Con el objeto de mejorar la atención y homogeneizar los criterios de manejo, se han impulsado iniciativas como el Proyecto “EPOC URG CyL” en Castilla y León, orientado a unificar el abordaje terapéutico de las exacerbaciones en los diversos servicios de urgencias, con la finalidad de asegurar una atención más consistente⁶¹. En este contexto, se ha propuesto la implementación de escalas de riesgo en los servicios de urgencias como herramientas para apoyar la toma de decisiones clínicas, reducir la variabilidad en el manejo y mejorar la calidad de la atención a los pacientes con EPOC ^{62,63}.

1.4. Influencia de la contaminación por material particulado en pacientes con EPOC

Las implicaciones de la contaminación ambiental en relación con la EPOC se han atribuido tanto a exposiciones a corto como a largo plazo, habiéndose relacionado con la incidencia de EPOC, aumento de la sintomatología, afectación de la función pulmonar, aumento de las visitas a urgencias, mayor número de hospitalizaciones y con la mortalidad^{64,65}.

1.4.1. Mecanismos patogénicos y fisiopatológicos

Los mecanismos implicados en la contaminación ambiental por material particulado y su relación con la EPOC son muy diversos y no completamente comprendidos. La exposición a este tipo de contaminantes puede alterar los sistemas de defensa del aparato respiratorio mediante la afectación del sistema mucociliar bronquial. Ello conlleva la reducción del aclaramiento mucociliar, lo que favorece la acumulación de las partículas y microorganismos, desencadenando una respuesta inflamatoria tanto local como sistémica. La Tabla 5 presenta algunas de las principales consecuencias de la relación entre los contaminantes y la EPOC.

Dentro de los mecanismos fisiopatológicos implicados se encuentra la presencia de estrés oxidativo, lo que provoca una respuesta inflamatoria mediante múltiples vías, induciendo la producción de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina-1, así como la producción de mediadores quimio-tácticos y de especies reactivas de oxígeno y la activación de la proteasa, lo que conlleva la inflamación de las vías respiratorias y disfunción inmunitaria⁶⁶.

Tabla 5. Mecanismos fisiopatológicos desencadenados por la exposición a contaminantes.

Mecanismos implicados en la relación contaminación-EPOC
Efectos tóxicos directos
Alteraciones del epitelio respiratorio
Estrés oxidativo. Inflamación crónica
Inducción de modificaciones genéticas y epigenéticas
Cambios en el microbioma
Interacciones con alérgenos

La liberación de citocinas inflamatorias va a favorecer la presencia de apoptosis en las células epiteliales y en los fibroblastos pulmonares, lo que puede conllevar un aumento de la permeabilidad de la capa epitelial afectando a la capacidad de defensa del sistema inmunitario a nivel local. Un estudio *in vitro* evidenció que la exposición conjunta a partículas contaminantes y al humo de cigarrillo incrementó significativamente la apoptosis celular, elevándose marcadores inflamatorios, como IL-1 β , IL-6 e IL-8, mientras que la producción de TGF- β 1, asociado con la reparación tisular, disminuyó⁶⁷.

La exposición al material particulado favorece el reclutamiento de neutrófilos a nivel alveolar y estimula los macrófagos alveolares, lo que potencia el daño en los tejidos pulmonares. Estas partículas actúan como potentes oxidantes, que no solo dañan los tejidos pulmonares directamente, sino que también activan vías intracelulares que agravan la inflamación y el daño celular.

Sin embargo, no todos los estudios son coincidentes. Dadvand et al.⁶⁸ evaluaron la relación entre la exposición a la contaminación ambiental y los biomarcadores de inflamación sistémica en pacientes con EPOC en la ciudad de Barcelona. Si bien los autores encuentran que la exposición al NO₂ se asocia a un aumento significativo en los niveles de biomarcadores inflamatorios como la proteína C-reactiva (CRP), el fibrinógeno, el factor

de crecimiento hepatocitario y la interleuquina IL-8, los resultados obtenidos no fueron concluyentes con respecto a la exposición a PM_{2,5}.

El estrés oxidativo desempeña un papel importante en los efectos de la contaminación ambiental sobre la salud. En este contexto, se ha dado gran importancia en la regulación de la inflamación de la vía aérea a la relación entre el glutatión reducido y el oxidado⁶⁹.

La contaminación del aire podría afectar tanto al microbioma pulmonar como al sistema inmunitario, lo que haría a los pacientes con EPOC más susceptibles a las infecciones respiratorias. Aunque el impacto de las partículas en suspensión ha sido demostrado en sujetos sanos, aún se requieren más estudios específicos en pacientes con EPOC. En algunos países asiáticos se ha descrito que la contaminación ambiental puede favorecer la aparición de infecciones respiratorias por el virus de Influenza A en pacientes con EPOC, lo que podría inducir un incremento en la frecuencia de las exacerbaciones⁷⁰, sin que se haya evidenciado una relación similar con infecciones de origen bacteriano. Además, debido a su capacidad para adherirse a múltiples compuestos, el material particulado actúa como vehículo transportador, facilitando la unión a alérgenos.

Otro aspecto relevante sería el papel de los distintos componentes del material particulado. Así, los metales disminuyen la capacidad antioxidante, los hidrocarburos aromáticos se asocian a disfunción de la vía pequeña y al daño oxidativo del ADN, mientras que las partículas carbonáceas inducen inflamación y una respuesta fibrótica.

1.4.2. Contaminación por material particulado y riesgo de desarrollo de EPOC

La posible asociación causal entre la contaminación atmosférica y la incidencia de EPOC constituye un área de debate en la literatura⁷¹, no siendo todos los estudios coincidentes.

Entre las diversas publicaciones al respecto, Doiron et al.⁷² analizaron una cohorte de 303.887 individuos con edad comprendida entre 40 y 69 años, encontrando un aumento del riesgo de aparición de EPOC en función del incremento de los niveles de las partículas PM_{2,5} (OR 1,52 por cada 5 µg/m³) y PM₁₀ (OR 1,08 por cada 5 µg/m³).

Liu et al.⁷³ evaluaron la asociación a largo plazo a PM_{2,5} e incidencia de EPOC a través del análisis de tres cohortes del estudio ELAPSE, encontrando un *hazard ratio* (HR) de 1,11(IC95% 1,06-1.16) por cada aumento de 5 µgr/m³, lo que supone un incremento del 17% en el riesgo de desarrollar EPOC.

Con respecto a los componentes del material particulado sobre la incidencia de EPOC, Xing et al.⁷⁴ analizaron una cohorte de 490.000 individuos, demostrando la asociación de PM_{2,5} con un mayor riesgo de desarrollar EPOC. Sin embargo, su principal contribución fue identificar que ciertos componentes de PM_{2,5} (sulfato, amonio y carbono elemental) presentan una mayor asociación, así como la existencia de una susceptibilidad genética.

No todos los estudios han evidenciado una asociación significativa entre contaminación y EPOC⁷⁵. Schikwoski et al.⁷⁶ incluyen en su análisis a cuatro cohortes europeas estandarizadas del estudio ESCAPE. En el análisis conjunto no se encontraron asociaciones significativas. Sin embargo, en el análisis por subgrupos sí se observó asociación significativa en mujeres.

Atkinson et al.⁷⁷ tampoco encontraron resultados concluyentes entre la asociación de contaminación ambiental y la incidencia de EPOC en el análisis de una amplia cohorte inglesa de 812.063 sujetos sin diagnóstico de EPOC al inicio del estudio. El seguimiento fue de cinco años, encontrando que 16.034 pacientes fueron casos incidentes de EPOC. Los diagnósticos se establecieron a nivel de atención primaria o como consecuencia de un ingreso hospitalario.

En un informe oficial elaborado por la *American Thoracic Society*, basado en la opinión de expertos, se destaca que, aunque se han identificado diversos mecanismos plausibles, la evidencia epidemiológica disponible aún es insuficiente para establecer una relación causal⁷⁸.

1.4.3. Material particulado y mortalidad en pacientes con EPOC

Diversos estudios han mostrado que la contaminación ambiental es uno de los factores que contribuyen al incremento en la tasa de mortalidad de la EPOC.

Hunt et al.⁷⁹ encuentran la presencia de partículas finas de material particulado en el análisis de tejidos pulmonares de autopsias de las víctimas de la niebla de Londres de 1952. Estos autores concluyeron que la exposición a la contaminación atmosférica contribuyó de forma significativa a la mortalidad por EPOC, duplicando la tasa esperada de fallecimientos por esta causa.

En Estados Unidos, Peng et al.⁸⁰ analizaron datos de 100 ciudades entre los años 1987 y 2000, encontrando una asociación positiva entre los niveles de PM_{2,5} y la mortalidad general, con mayor impacto en el noreste del país y durante el verano.

Ballester et al.⁸¹ estudiaron la relación entre contaminantes y la mortalidad en Valencia durante el periodo 1994-96. Estos autores encontraron una asociación significativa entre los niveles de carbono negro y la mortalidad total.

Lepeule et al.⁸², en relación con el estudio *Harvard Six Cities Study*, describieron un aumento del riesgo de mortalidad por EPOC del 9% por cada incremento de 10 µg/m³ de PM_{2,5}. En exfumadores el riesgo era mayor, aunque no alcanzó una significación estadística (RR 1,64; IC95% 0,92-2,93).

En Corea del Sur, Kan et al.⁸³ evaluaron la asociación entre la exposición a largo plazo a partículas con un diámetro <10 µm (PM₁₀) y NO₂ con la mortalidad general y específica en pacientes con EPOC. Incluyeron a 423 adultos diagnosticados en el año 2009, evaluando la mortalidad tras 1, 3 y 5 años. Los resultados fueron similares en los tres periodos de tiempo analizados. Para un incremento de 10 µg/m³ en las exposiciones a PM₁₀ durante 1 año, los HR ajustados para la mortalidad por enfermedad crónica de las vías respiratorias inferiores fueron de 1,068 (IC95% 1,024-1,113). En el análisis estratificado, las exposiciones a PM₁₀ y NO₂ se asociaron con la mortalidad general en pacientes con bajo peso y antecedentes de exacerbaciones graves, encontrando una asociación positiva significativa entre el aumento de los niveles de PM₁₀, NO₂, O₃ y dichas hospitalizaciones.

En China, un estudio realizado en 272 ciudades entre 2013 y 2015 encontraron que por cada incremento de 10 mg/m³ de PM_{2,5} se asociaba con un aumento de 0,38% en la mortalidad diaria por EPOC. Los efectos fueron más intensos en personas mayores⁸⁴.

Diversas revisiones sistemáticas y meta-análisis han tratado de evaluar la asociación entre el material particulado y la mortalidad en pacientes con EPOC. Song et

al.⁶⁴, en una revisión sistemática que incluye diversas publicaciones realizadas en relación con China, USA y Europa, encuentran que un incremento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de PM_{10} se asociaba con un aumento del 6% de la mortalidad en Europa y del 1% en China y Estados Unidos. El efecto fue mayor para la exposición a largo plazo. Liu et al.²⁸ analizaron la relación entre la contaminación ambiental y la mortalidad en 652 ciudades del mundo, evidenciando con respecto al material particulado que $\text{PM}_{2,5}$ tenía una asociación más fuerte con la mortalidad respiratoria que PM_{10} . Zhu et al.⁸⁵ realizó un meta-análisis sobre una revisión sistemática en bases chinas e inglesas, incluyendo un total de 18 estudios realizados entre 2010 y 2018. Los autores encontraron que un incremento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ se asocia a un aumento del 1,5% en la mortalidad por EPOC. Este efecto fue mayor en las personas mayores, en los países europeos con respecto a los asiáticos y en las estaciones cálidas

De Vries et al.⁸⁶ realizó un meta-análisis que incluía 37 estudios, de los cuales 11 se relacionaban con mortalidad. Los autores encontraron una asociación positiva significativa de la mortalidad con $\text{PM}_{2,5}$, con un RR de 1,050 (IC95%: 1,015-1,087), siendo este riesgo superior a la morbilidad debida a la exposición a $\text{PM}_{2,5}$.

Ostro et al.¹² analizaron los efectos de diversas fuentes de material particulado sobre la mortalidad diaria en Barcelona durante el período 2003-2007. El estudio encontró asociaciones estadísticamente significativas entre varias de estas fuentes y la mortalidad por todas las causas, así como con la mortalidad cardiovascular. En algunos casos, los riesgos relativos asociados a aumentos en la concentración de contaminantes fueron mayores para determinadas fuentes específicas que para la masa total de $\text{PM}_{2,5}$.

1.4.4. Contaminación y función pulmonar en pacientes con EPOC

La exposición a largo plazo a la contaminación ambiental se ha vinculado con una reducción del crecimiento pulmonar en niños, así como con la disminución de la función pulmonar y un mayor riesgo de EPOC en adultos.

En uno de los pocos estudios publicados acerca de la exposición a largo plazo a material particulado y la pérdida de función pulmonar en adultos de mediana edad realizado en la cohorte del estudio de Framingham, sus autores encontraron que un aumento de $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en los niveles promedio de $\text{PM}_{2,5}$ se relacionaba con una disminución de 13,5 mL en el FEV_1 y una disminución anual continua de 2,1 mL, así como una pérdida de la capacidad vital forzada (FVC). Es de resaltar que este estudio se realizó en una región con concentraciones de $\text{PM}_{2,5}$ relativamente bajas⁸⁷.

Bloemsma et al.⁸⁸ realizan una revisión sistemática y meta-análisis donde revisaron 25 estudios sobre las implicaciones de la contaminación en los síntomas y función pulmonar de pacientes con EPOC. Los autores concluyen que un incremento de PM_{10} se asoció de forma significativa con una reducción, aunque leve, del FEV_1 y del flujo espiratorio máximo (PEF) en pacientes con EPOC. La exposición a PM_{10} también mostró efectos adversos, aunque menos intensos que $\text{PM}_{2,5}$.

De forma similar, un estudio basado en datos del UK *Biobank*, encontró que con un aumento de $5 \mu\text{gr}/\text{m}^3$ hay una mayor probabilidad de presentar una función pulmonar reducida, incluso tras ajustar por variables confusoras⁸⁹.

Un área de interés es la interacción entre los factores ambientales y la predisposición individual. Bourbeau et al.⁹⁰ evidenciaron que las personas con pulmones disanápticos (desajuste entre el calibre de la vía respiratoria y el tamaño de los pulmones)

presentan una mayor susceptibilidad a los efectos del $PM_{2,5}$, tanto en la reducción de la función pulmonar medida por el FEV_1 como en la probabilidad de desarrollar EPOC.

1.5. Influencia del material particulado en los ingresos hospitalarios por exacerbación de EPOC

Existe una amplia evidencia epidemiológica que pone de manifiesto la existencia de una estrecha relación entre la contaminación ambiental y el aumento de las exacerbaciones de EPOC⁹⁰⁻⁹². En este sentido, la guía GOLD señala que niveles elevados de contaminación atmosférica, sobre todo asociada al tráfico rodado, constituye un factor desencadenante de las exacerbaciones de EPOC en individuos susceptibles¹⁷. La mayoría de estos estudios se han centrado en la valoración de las exacerbaciones graves que motivan el ingreso hospitalario. Sin embargo, el análisis de los pacientes que acuden al servicio de urgencias por exacerbación ha sido menos frecuente.

McGowan et al.⁹³, en un estudio realizado en Nueva Zelanda, analizaron el periodo 1988-1998, encontrando que un aumento de $14,8 \mu g/m^3$ en la concentración de PM_{10} se asociaba con un incremento del 3,37% (IC95% 2,34-4,4) en las hospitalizaciones por causas respiratorias, independientemente del grupo de edad.

Un estudio realizado en USA⁹⁴ con objeto de estimar el riesgo de ingreso hospitalario por causa cardiovascular o respiratoria asociado con la exposición a corto plazo a $PM_{2,5}$ evidenció una asociación significativa para la EPOC, siendo el mayor efecto el medido con un retraso de 0 a 1 día, si bien la concentración de PM_{10} no mostró asociación significativa.

En Europa, Anderson et al.⁹⁵, en el estudio APHEA, concluyeron que existe una clara evidencia de que la contaminación del aire por material particulado está asociada con las admisiones hospitalarias por exacerbación de EPOC. Este estudio fue publicado en el año 1997 y en él se valoró la concentración de humo negro y de partículas en suspensión total. En el caso del material particulado, el RR fue de 1,02 (IC95% 1-1,05).

Un estudio realizado en tres ciudades polacas encontró que un aumento de 10 $\mu\text{gr}/\text{m}^3$ en la concentración de $\text{PM}_{2,5}$ se asoció con un incremento del 3% en los 21 días posteriores a la exposición, siendo el riesgo atribuible del 7,6%. En el caso de PM_{10} el incremento fue del 2,8%. El efecto pico del riesgo de ingreso hospitalario se alcanzó a los diez días⁹⁶.

Song et al.⁶⁴, en un análisis de 27 trabajos que incluye estudios realizados en tres países (China, Estados Unidos y la Unión Europea) confirmaron una relación positiva significativa entre los niveles de PM_{10} y las hospitalizaciones por EPOC, observando un aumento del riesgo similar en las tres poblaciones estudiadas. Así, por cada incremento de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ se asocia a un aumento del 1% en China, 2% en Estados Unidos y 1% en la Unión Europea.

Wang et al.⁹⁷, en un estudio llevado a cabo en cinco hospitales de Jinan (China), encontraron una correlación espacial significativa entre el incremento de PM_{10} en el lugar de trabajo y las hospitalizaciones por EPOC, con un incremento estimado del 7%. El interés del estudio radica fundamentalmente en el empleo de sistemas de información geográfica, como es la correlación espacial y la valoración de la exposición en el entorno de trabajo.

En Hong Kong, durante el período 2002-2004, se observó que los niveles elevados de PM_{10} y $\text{PM}_{2,5}$ se asociaban con un incremento significativo en las hospitalizaciones por

exacerbaciones agudas de EPOC⁹⁸. Un incremento de PM₁₀ suponía un aumento del 2,4% en las hospitalizaciones. Cabe destacar que los niveles de contaminación eran considerablemente elevados, con una mediana de 44,5 µg/m³ para PM₁₀ y de 31,7 µg/m³ para PM_{2,5}.

Sun et al.⁹⁹ analizan la asociación entre la exposición a corto plazo al material particulado fino y las exacerbaciones de EPOC en la ciudad de Yancheng (China) durante el período 2015-2017. Los autores encontraron que cada incremento de 10 µg/m³ en la concentración diaria promedio de PM_{2,5} se asoció con un aumento del 1,05% (IC95% 0,14%-1,96%) en las hospitalizaciones por exacerbaciones agudas de EPOC. Esta asociación fue significativa solo en el mismo día del ingreso, disminuyendo en días posteriores. Mujeres y ancianos fueron los colectivos más sensibles.

En la Tabla 6 se muestran las características principales de tres meta-análisis en relación con material particulado e ingreso hospitalario.

Tabla 6. Resumen de tres recientes meta-análisis en el campo del material particulado y los ingresos hospitalarios.

Característica	Li et al. ¹⁰⁰ (2016)	De Vries et al. ¹⁰¹ (2017)	Delavar et al. ¹⁰² (2023)
Nº estudios en el meta-análisis	28	37	19 estudios
Medida de efecto	RR	RR	OR
Riesgo por 10 µg/m ³	3,1% ↑	2,5% ↑	1,6% ↑ (OR = 1,016)
Subgrupos	No detallado	Duración del <i>lag</i>	Edad, <i>lag</i> , estación
Enfoque de selección	Selección del efecto más fuerte	Efectos aleatorios conservadores	Conservador y sistemático
Confusores climáticos	Parcial	Sí	Sí
Heterogeneidad	No detallada	Moderada	Alta (I ² ~95%)

Li et al.¹⁰⁰ en una revisión sistemática y meta-análisis realizada en bases electrónicas tanto en inglés como en chino sobre ingresos hospitalarios en relación con PM_{2,5} que incluye 12 estudios publicados hasta 2015, encuentran que un incremento de 10 µg/m³ se asocia de forma significativa con un aumento en el número de hospitalizaciones, concretamente del 3,1% (IC95%, 1,6%-4,6%). Con respecto a la metodología empleada, se seleccionó la estimación del efecto más fuerte descrita en cada uno de los estudios, lo que puede introducir un sesgo hacia la sobreestimación.

De Vries et al.¹⁰¹, a través de una revisión sistemática de la literatura y meta-análisis de 37 estudios, evalúan la asociación entre exposiciones a corto plazo de contaminantes ambientales, entre los que se incluye a PM_{2,5}, y las visitas a urgencias, hospitalizaciones y mortalidad. Los autores encontraron que un aumento de 10 µg/m³ de PM_{2,5} se asociaba con un aumento del 2,5% en las hospitalizaciones. En el estudio emplearon modelos de efectos aleatorios, diferenciando entre exposiciones de un solo día y promedios de varios días.

En una reciente revisión sistemática, Delavar et al.¹⁰² realiza una revisión sistemática y meta-análisis con objeto de evaluar la asociación entre exposición a corto plazo a PM_{2,5} y el riesgo de hospitalización por exacerbación de EPOC. Incluyen 19 estudios en el periodo 2010-2022. El efecto global alcanzado fue un OR de 1,016 (IC95% 1,004-1,029). En el análisis de subgrupos la relación fue mayor en personas mayores de 65 años, países asiáticos y durante la temporada cálida. No se detectaron sesgos, pero la heterogeneidad entre estudios fue alta.

Moore et al.⁵⁶ realizan una revisión sistemática de estudios publicados entre 1980 y 2015 con objeto de analizar la asociación entre diversos contaminantes y los ingresos

hospitalarios por exacerbación de EPOC. Con respecto a PM_{10} , la asociación fue pequeña (OR 1,01; IC95% 1-1,01), siendo en Asia la asociación ligeramente mayor. En cuanto a $PM_{2,5}$, el incremento de los ingresos fue del 3%, si bien se incluyeron pocos estudios, ya que muy frecuente se carecía de datos en relación a los niveles de $PM_{2,5}$.

En España, De Miguel-Díez et al.⁹¹ analizaron 162.338 ingresos hospitalarios por exacerbación de EPOC entre 2004 y 2013, con el objetivo de evaluar la relación entre ciertos factores ambientales y el ingreso hospitalario. Los autores emplearon un diseño de casos cruzados, evidenciando una asociación significativa entre la contaminación (PM_{10} , O_3 , CO y NO_2) y las hospitalizaciones. El estudio evidenció una asociación significativa entre la temperatura, humedad, el O_3 , el CO, el material particulado mayor de $10\ \mu m$ y el dióxido de nitrógeno con respecto a los ingresos hospitalarios. Los efectos fueron mayores en varones y en mayores de 75 años. Con respecto al tiempo de exposición, los efectos fueron más intensos cuando se analizó la exposición de 1 a 3 días antes del evento. Una de las limitaciones del estudio es que no se analizaron partículas inferiores a $10\ \mu m$.

No todos los estudios existentes han demostrado la existencia de una asociación con las hospitalizaciones. En un estudio realizado en Inglaterra¹⁰³ con un diseño de casos cruzados, durante el año 2006, no se encontró asociación con el material particulado. El estudio fue realizado en una región rural con bajo nivel de contaminación. Jalili et al.¹⁰⁴, en un estudio basado en series temporales realizado en Irán, no encuentra asociación con PM_{10} a pesar de estar realizado en una ciudad situada en zona desértica, si bien el estudio incluye una muestra pequeña y un corto tiempo de seguimiento.

1.6. Influencia del material particulado en las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC

El estudio de la asociación entre el material particulado (PM_{10} y $PM_{2,5}$) y las visitas a los servicios de urgencias por exacerbación de EPOC se ha realizado bajo distintos enfoques:

- Material particulado y visitas a urgencias por exacerbación de EPOC
- Material particulado y visitas a urgencias por enfermedades respiratorias
- Contaminación ambiental y visitas a urgencias por exacerbación de EPOC
- Contaminación ambiental y visitas a urgencias por enfermedades respiratorias

1.6.1. Material particulado y visitas a urgencias por exacerbación de EPOC

Son escasos los estudios existentes que han analizado específicamente las implicaciones del material particulado, tanto PM_{10} como $PM_{2,5}$, sobre las visitas a urgencias debido a exacerbaciones de EPOC. La mayoría de los estudios publicados se han llevado a cabo en áreas con altos niveles de contaminación atmosférica.

Huang et al.¹⁰⁵ llevaron a cabo un estudio de carácter observacional retrospectivo en Taiwán entre los años 2007 y 2010, con el objetivo analizar la asociación entre $PM_{2,5}$ y sus componentes específicos (carbón orgánico, carbón elemental, NO_3 y SO_4) con las visitas a urgencias por exacerbaciones de EPOC.

Se incluyeron 6.114 pacientes que generaron 7.333 visitas a urgencias por exacerbaciones de EPOC, sin diferenciar entre aquellos pacientes que requirieron ingreso hospitalario y los que no. Utilizaron un diseño de casos cruzados estratificado en el tiempo, evaluando retrasos desde 0 a 3 días y ajustando por variables climáticas como temperatura

y humedad. Sus resultados más relevantes indicaron que por cada incremento intercuartil de $PM_{2,5}$, las visitas a urgencias aumentaron un 6.6% en el *lag* -2 (IC95% 0,5%-13%). Respecto a los componentes estudiados, solo el carbono elemental mostró una asociación estadísticamente significativa, con un incremento del 3% en el *lag* 0. Aunque el riesgo de exacerbación fue mayor en fumadores y en días fríos, dichas asociaciones no fueron estadísticamente significativa. PM_{10} , a pesar de mostrar niveles medios muy elevados ($50,3 \mu g/m^3$), no se relacionó significativamente con un aumento de las visitas a urgencias. Por otro lado, se debe señalar que el efecto del carbono elemental fue más pronunciado en días con temperaturas superiores a $26^\circ C$.

Jo et al.¹⁰⁶ llevaron a cabo su estudio en Chuncheon (Corea) entre 2006 y 2012, evaluando la relación entre $PM_{2,5}$ y las visitas hospitalarias por exacerbaciones de EPOC. Observaron que incrementos de $10 \mu g/m^3$ en $PM_{2,5}$ se asociaron con aumentos del 0,26% en las visitas en los *lags* -2 y -3, y del 0,25% en el *lag* -4. Además, identificaron diferencias por género: en hombres, se observaron incrementos significativos en los *lag* -3 (0,32%) y *lag* -4 (0,25%), mientras que en mujeres la respuesta ocurrió más tempranamente, en los *lag* -1 (0,40%) y -2 (0,58%). El análisis estadístico tuvo en cuenta variables climatológicas como temperatura, humedad, precipitaciones y efectos estacionales, lo que fortaleció los hallazgos. Sin embargo, el estudio tuvo como limitación que las mediciones de material particulado provinieron de una única estación, lo que pudo introducir sesgos espaciales.

Finalmente, en Brescia (Italia), Pini et al.¹⁰⁷ estudiaron la asociación entre la exposición a corto plazo a PM_{10} y $PM_{2,5}$ y las visitas a urgencias y hospitalizaciones por exacerbaciones de EPOC en el periodo comprendido entre 2014 y 2015 en una muestra de 431 pacientes. Analizaron tanto la concentración del contaminante en el primer día de

exposición como promedios acumulados en los cinco días previos al evento. Para $PM_{2,5}$, se encontró un RR de 1,06 (IC95% 1,02-1,11) en ambos *lags* evaluados, aunque la asociación estadística dejó de ser significativa tras ajustar por temperatura. En cuanto a PM_{10} , se observó una asociación con un RR de 1,08 y una fracción atribuible del 7,41%. Esta relación también se mantuvo al analizar el efecto acumulativo en los cinco días previos, aunque perdió significación estadística al ajustar por temperatura. Durante el estudio, los niveles de PM_{10} superaron el límite legal de $50 \mu g/m^3$ en el 18,9% del tiempo. La relación entre contaminación y exacerbaciones fue más pronunciada en la época invernal. Esto sugiere que las condiciones climáticas pueden influir en la acumulación y efectos del material particulado sobre las exacerbaciones de EPOC.

1.6.2. Material particulado y visitas a urgencias por enfermedades respiratorias

Diversos estudios han intentado evaluar las implicaciones del material particulado en las visitas a urgencias por enfermedades respiratorias, englobando en este análisis un amplio espectro de patologías, como la EPOC, el asma y las infecciones respiratorias. Sin embargo, dentro de este grupo heterogéneo, las agudizaciones de EPOC suelen representar una proporción minoritaria de los casos.

Xu et al.¹⁰⁸ realizaron en 2013 un estudio multicéntrico en Beijing (China) que incluyó 92.464 visitas a urgencias. Para el análisis estadístico emplearon un modelo aditivo generalizado, ajustando por factores de confusión como la temperatura, la humedad y otras variables atmosféricas. El estudio identificó una asociación significativa entre el aumento en la concentración de $PM_{2,5}$ y las visitas a urgencias por enfermedades respiratorias. Por cada incremento de $10 \mu g/m^3$ en $PM_{2,5}$, las visitas por enfermedades

respiratorias en general aumentaron un 0,23%. En el caso de las exacerbaciones de EPOC, el cambio porcentual fue de 1,46%, si bien la mayor asociación se evidenció cuando se consideró el promedio de exposición de 0-3 días, con un aumento de 3,15% (IC95% 1,39%-4,91%). Se observaron diferencias estacionales en el efecto de $PM_{2,5}$, con una mayor asociación en los meses más fríos. Al ajustar el modelo por otros contaminantes, la magnitud del efecto de $PM_{2,5}$ se redujo, aunque la asociación se mantuvo significativa.

Huang et al.¹⁰⁹ llevaron a cabo un estudio observacional y retrospectivo en Taiwán entre 2007y 2010 para analizar la asociación entre la contaminación por material particulado ($PM_{2,5}$) y sus constituyentes con las visitas a urgencias por enfermedades respiratorias durante el año 2012. Aunque el estudio incluye a la exacerbación de EPOC, el objetivo del estudio se enfocó en la relación con las visitas de emergencia por enfermedades respiratorias, utilizando un modelo generalizado aditivo de Poisson para estimar los riesgos relativos y examinar los efectos retardados de la exposición al $PM_{2,5}$. Con respecto a las exacerbaciones de EPOC, un incremento de $10 \mu g/m^3$ de $PM_{2,5}$ se asoció con un RR igual a 1,23 (IC95% 1,05-1,45) considerando un retardo de 0-1 días, así como en los retrasos acumulados de 0 a 2 días (RR 1,18). Los efectos más pronunciados del $PM_{2,5}$ sobre las visitas a urgencias se observaron durante la temporada fría (noviembre a abril), con un aumento del riesgo del 5% por cada $10 \mu g/m^3$ de incremento en la concentración de $PM_{2,5}$.

Huh et al.¹¹⁰, en un estudio realizado en Corea del Sur, evaluaron la influencia de los contaminantes atmosféricos y los factores meteorológicos sobre las exacerbaciones graves de EPOC, definidas como hospitalizaciones o visitas a los servicios de urgencias. El

análisis incluyó 15.282 episodios de exacerbación grave registrados entre 2013 y 2018, si bien a la hora del análisis tuvieron en cuenta periodos separados de dos años.

Los resultados mostraron una asociación significativa entre la exposición al material particulado y un incremento en el riesgo de exacerbación grave. En cuanto al periodo 2015-2016, en el análisis multivariante, un incremento de $PM_{2,5}$ en $10 \mu g/m^3$ aumentó el riesgo en un 1,1% (IC95% 0,5-1,8%) en el día de la visita y para PM_{10} un 1% (IC95% 0,5-1,4%). En el periodo 2017-2018, el riesgo fue más elevado en el *lag* -4, alcanzando incrementos del 1,3% y 1,4%, respectivamente.

En cuanto a estudios publicados acerca de regiones con niveles bajos de contaminación, destaca el realizado por Ostro et al.¹³ en Estados Unidos. Aunque el análisis se realizó sobre las visitas a urgencias por enfermedades respiratorias, se incluyeron 30.194 pacientes con diagnóstico de EPOC, evidenciando una asociación significativa, con un RR de 1,6 (IC95% 0-3,2). No obstante, no se observó una relación significativa con las distintas fracciones que componen el material particulado fino.

Weichenthal et al.¹¹¹, en un estudio realizado en Ontario (Canadá) acerca del impacto del material particulado fino en las visitas a urgencias por enfermedades respiratorias (asma, EPOC), encontraron que las concentraciones medias de los tres días previos de $PM_{2,5}$ se asociaron con un aumento de las visitas a urgencias en pacientes con EPOC, con un OR 2,2 (IC95% 1,4-2,9). Evaluaron el aumento de las visitas en función del incremento intercuartil y mediante un estudio de casos cruzados. Los autores observaron que el potencial oxidativo relacionado con el glutatión modificó el impacto del $PM_{2,5}$ en las visitas a urgencias por enfermedades respiratorias, pero solo en los periodos con concentraciones bajas de $PM_{2,5}$ ($<10 \mu g/m^3$). El estudio fue realizado en el periodo de

tiempo comprendido entre 2004 y 2011, incluyendo 298.751 casos de EPOC. La concentración media de $PM_{2,5}$ fue de $7,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ con un valor mediano de $5,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

1.6.3. Contaminación ambiental y visitas a urgencias por exacerbación de EPOC

La mayoría de los estudios incluidos en este apartado se caracterizan por abordar la asociación entre las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC en relación con la contaminación ambiental de forma global.

Dos de los estudios pioneros realizados en España evaluaron el impacto de la contaminación atmosférica sobre las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC. El primero, llevado a cabo por Sunyer et al.¹¹² en Barcelona durante el periodo 1985-1989, analizó la relación entre carbono negro y SO_2 , considerando además la influencia estacional (cálida o fría), y los días previos a la exposición. Los resultados mostraron una asociación más débil en verano. El segundo estudio¹¹³, realizado en el Hospital Clínico de Valencia, entre 1994-1995, evaluaron la asociación a corto plazo entre las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC y diversos contaminantes aéreos, entre los que se encontraba el carbono negro. No se encontraron asociaciones significativas con respecto al carbono negro, SO_2 y NO_2 , pero sí con respecto al CO y O_3 . Aunque no se hallaron diferencias significativas entre estaciones, las visitas a urgencias fueron mayores en épocas invernales. Así mismo, se identificó un mayor riesgo en función de los niveles de concentración de contaminantes. Para valores comprendidos entre $28,3$ y $42,5 \mu\text{gr}/\text{m}^3$, el RR fue de 1,070 y para concentraciones superiores a $42,6 \mu\text{gr}/\text{m}^3$, el RR fue de 1,082.

Un estudio realizado en Santander¹¹⁴ analizó la relación entre diversos contaminantes atmosféricos, entre ellos PM_{10} , y las visitas a urgencias por EPOC,

considerando especialmente el origen y las trayectorias de las masas de aire. Este estudio evaluó un periodo de ocho años (2003-2010). Los resultados mostraron una asociación significativa entre los niveles de PM_{10} y las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC, con un incremento del 3,34%, siendo el efecto mayor en pacientes mayores de 74 años.

Respecto a las corrientes de aire, se observó que aquellas procedentes del sur y suroeste, incrementaron el riesgo, mientras que la del norte, típicamente más frías y húmedas, se asociaron con un menor riesgo. Específicamente, las trayectorias africanas resultaron en un aumento del 4,58% en visitas a urgencias por cada $10 \mu g/m^3$ de aumento de PM_{10} . No se evidenció una asociación entre las visitas a urgencias y el resto de los contaminantes evaluados. Este hallazgo contrasta con otros estudios que sí han detectado asociaciones significativas, indicando que podría existir diferencias climáticas. En este estudio no se incluyó dentro de los contaminantes a $PM_{2,5}$.

Jung et al.¹¹⁵ estudiaron la asociación entre el riesgo de exacerbación aguda de EPOC y la exposición a corto plazo a la contaminación del aire en siete ciudades de Corea durante el año 2015, utilizaron un diseño de casos cruzados. Entre los contaminantes evaluados incluyeron al material particulado, el dióxido de azufre, el dióxido de nitrógeno, el monóxido de carbono y el ozono. Los resultados mostraron que niveles elevados de PM_{10} incrementaron el riesgo de visitas hospitalarias por agudización de EPOC en los *lags* -2 y -3 (0,35%; IC95% 0,06-0,65%) y *lags* 0 y -3 (0,39%; IC95% 0,01-0,77%). Sin embargo, no se encontró asociación en ninguno de los periodos estudiados con respecto a $PM_{2,5}$, SO_2 , CO , NO_2 y O_3 . No se encontraron diferencias al considerar diferentes métodos de estimación horaria de los diversos contaminantes atmosféricos. En el análisis estratificado se encontró una asociación en varones, con edad entre 40 a 64 años, y en personas con

antecedentes de asma. Con respecto a las estaciones del año, la asociación se mantuvo en todas, excepto en el otoño.

Fan et al.¹¹⁶ llevaron a cabo un estudio en China en 8 hospitales durante el año 2018. Incluyeron 3.533 pacientes con exacerbación. Estos autores encontraron una relación significativa con PM_{2,5}, NO₂ y CO. En relación con PM_{2,5}, la máxima asociación ocurrió en el promedio del *lag* 0 a -7, con un incremento del 2,7%. PM₁₀ mostró su mayor asociación con el mismo *lag*, si bien el incremento fue del 0,1%. Con respecto a PM_{2,5}, en el análisis estatificado, los varones y los pacientes con grupo de edad entre 70 y 80 años mostraron una mayor sensibilidad. Un aspecto interesante del estudio fue la asociación con los distintos fenotipos, especialmente indicadores inflamatorios y con el recuento celular sanguíneo, si bien en el caso de PM_{2,5} no se encontró ninguna asociación con los marcadores inflamatorios. Sin embargo, un aumento de PM₁₀ se correlacionó positivamente con un aumento en el número de pacientes con recuento absoluto de eosinófilos ≤ 100 / μ L.

Arbex et al.¹¹⁷ realizaron un estudio en Sao Paulo (Brasil) para analizar la relación entre las visitas diarias a urgencias por agudización de EPOC y las concentraciones diarias de PM₁₀, SO₂, NO₂, CO y O₃. El análisis abarcó un periodo de dos años (2001-2003). Los autores encontraron que un incremento de 28,3 μ gr/m³ se asoció con un aumento del 18,3% de las visitas, considerando el promedio de seis días. Este efecto fue más marcado al analizar la concentración en el mismo día de la visita, disminuyendo progresivamente. En pacientes de edad avanzada, el efecto máximo se observó con un rezago de cinco días. El estudio se realizó con niveles medios de PM₁₀ (48,7 μ gr/m³) en una región con tráfico denso y desigualdad de acceso a la sanidad.

Basille et al.¹¹⁸ realizaron un estudio ecológico de cohortes en dos centros hospitalarios de Amiens (Francia), incluyendo 168 pacientes con EPOC que generaron un total de 240 visitas a urgencias por exacerbación durante 2017. El 90,5% de los pacientes requirió hospitalización tras acudir a urgencias. Se observó una asociación significativa entre el nivel diario de $PM_{2,5}$ y la cantidad de visitas a urgencias por exacerbación de EPOC (RR = 1,06; IC95% 1,00-1,11; $p = 0,049$). Sin embargo, tampoco se encontró asociación con PM_{10} ni con el resto de los contaminantes. Los autores no encontraron evidencia de asociación al evaluar diferentes retardos. No se encontró una asociación significativa entre la exposición anual a contaminantes y la frecuencia de agudizaciones de EPOC, a pesar de haber superado los límites legales. Se identificaron diversos picos sin que se pudiera ver una clara relación. Además, el estudio solo incluía la valoración de un único año (2017). Para analizar la relación entre la contaminación del aire y las visitas por exacerbación de EPOC, se empleó un modelo de regresión Poisson autorregresivo integrado con media móvil. Los autores también evaluaron la asociación a largo plazo sin encontrar asociación.

De Vries et al.⁹⁰ realizaron un estudio sobre el impacto de la contaminación del aire (SO_2 , NO_2 , $PM_{2,5}$) en las visitas al servicio de urgencias por exacerbación de EPOC, evidenciando una asociación fundamentalmente con el NO_2 . Con respecto a $PM_{2,5}$, sorprendentemente observaron un efecto protector (OR 0,93; IC95% 0,88-0,99), si bien perdía su significación estadística al tener en cuenta la temperatura. Los autores emplearon un modelo de casos cruzados, controlando por temperatura y el haber pasado una infección viral (autodeclarada). El estudio se realizó en un área de baja contaminación. En el caso de $PM_{2,5}$, la concentración media fue de $8,56 \pm 5,4 \mu\text{gr}/\text{m}^3$. El estudio se realizó en una cohorte de 168 pacientes diagnosticados de EPOC en seguimiento. Los pacientes fueron vistos en su domicilio y se valoró la concentración media de los siete días previos.

El riesgo se valoró por un incremento de $1 \mu\text{gr}/\text{m}^3$. Los autores justifican sus resultados a posibles componentes del material particulado y a la posible influencia de la temperatura y de los vientos, así como el empleo de una ventana pequeña de siete días.

1.6.4. Contaminación ambiental y visitas a urgencias por enfermedades respiratorias

Diversos estudios han evaluado las implicaciones de la contaminación ambiental y las visitas a urgencias por enfermedades respiratorias de forma muy generalizada¹¹⁹, tanto en relación con los contaminantes evaluados como con las enfermedades relacionadas. En el caso de las enfermedades respiratorias, las entidades analizadas han sido muy diversas, incluyendo a la exacerbación de la EPOC, el asma, las enfermedades infecciosas de las vías respiratorias superiores e inferiores.

Stieb et al.¹²⁰, analizó la asociación entre la contaminación aérea y las visitas a urgencias por enfermedades cardíacas y respiratorias. El estudio se realizó en catorce hospitales de siete ciudades canadienses durante los años 90 y principios de los 2000. Dentro de los contaminantes se incluyó al material particulado (PM_{10} y $\text{PM}_{2,5}$). Estos autores encontraron que el material particulado se asociaba a un incremento de las visitas por asma, infecciones respiratorias y visitas totales en todos los retardos analizados (0 a - 2), aunque no en relación con las exacerbaciones de EPOC. Aunque se trata de un estudio multicéntrico, sin embargo, tiene como principal limitación la falta de datos en determinados centros. Estos autores utilizan tanto medidas diarias como de 3 horas para valorar los efectos a corto plazo de la contaminación en la salud. Los autores sí que encuentran una asociación con el ozono, especialmente en las estaciones cálidas.

En un estudio realizado en 2005 en el área metropolitana de Atlanta (USA), Peel et al.¹²¹ evalúan más de 4,4 millones de visitas a urgencias, que representan el 80% del total de las visitas anuales en la región. El objetivo fue estudiar la asociación entre la contaminación del aire y las visitas a urgencias por enfermedades respiratorias, entre las que se incluía la EPOC, asma, infecciones respiratorias superiores y neumonía. El grupo de EPOC supuso el grupo más pequeño. El estudio analizó el periodo 1993-2000. El promedio diario de visitas por EPOC fue de $7,42 \pm 5,86$. Los autores no encontraron una asociación significativa entre PM_{10} y las visitas por EPOC. Las asociaciones con PM_{10} mostraron un RR de 1,018 (IC95% 0,994-1,043) por cada incremento de $10 \mu g/m^3$ para una media de 3 días.

Szyszkowic et al.¹¹⁹ realizaron un estudio multicéntrico en la provincia de Ontario (Canadá), con objeto de evaluar la asociación entre la contaminación del aire y las visitas a urgencias por enfermedades respiratorias, entre las que se incluye a la EPOC, si bien también incluyen en este grupo a pacientes con bronquiectasia. Los autores analizaron el periodo de 2004-2001 en un área de baja contaminación, aunque no proporcionan el valor global concreto de $PM_{2,5}$. Tampoco se aporta el número de pacientes, aunque el número de visitas a urgencias fue de 183.542. Estos resultados sugieren que la contaminación del aire, incluso a niveles relativamente bajos como los observados en Ontario, puede tener un impacto significativo en la salud respiratoria. En el caso de $PM_{2,5}$, salvo en el *lag* 0, se encontró una asociación significativa que fue más intensa en el *lag* -4, con un OR de 1,026 (IC95% 1,013-1,039) para los hombres, no encontrando asociación estadística en el caso de las mujeres. En el grupo EPOC, en cuanto a la estacionalidad, se observó que las asociaciones fueron más fuertes durante la temporada cálida. Los autores también reportaron diferencias de género en la respuesta a la contaminación del aire, con las

mujeres mostrando una mayor susceptibilidad al ozono, mientras que los hombres fueron más afectados por el NO₂ y el PM_{2,5}.

Saygin et al.¹²², en un estudio realizado en Turquía con objeto de valorar la asociación entre los niveles de contaminantes SO₂ y PM₁₀ y las visitas a urgencias por enfermedades cardiovasculares y respiratorias, no encontraron una relación positiva con respecto a PM₁₀, obteniendo un RR de 0,99 (IC95% 0,99-0,99). En este estudio se incluyeron todas las enfermedades respiratorias, no aportando información con respecto a las agudizaciones de EPOC.

A nivel nacional, Cirera et al.¹²³ realizaron un estudio en Cartagena entre 1995 y 1998 con el objetivo de analizar los efectos a corto plazo de los principales contaminantes ambientales y el polen sobre las visitas a las urgencias hospitalaria por asma y EPOC. En cuanto a los contaminantes, se evaluó el material particulado total, con una concentración media de 52 µg/m³. Aunque no se encontró una asociación significativa entre el material particulado y las visitas a urgencias, sí se observaron asociaciones con aumentos en los niveles de SO₂ y NO₂. Los autores atribuyen estos resultados a las características específicas de las fuentes de emisión, fundamentalmente industriales, erosión y polvo de intrusión africana.

El estudio de López-Villarrubia et al.¹²⁴ se analizaron los efectos agudos de la contaminación del aire en los ingresos hospitalarios por causas respiratorias en las Islas Canarias entre 2000 y 2004. Los resultados mostraron una asociación significativa entre los aumentos en las concentraciones de PM₁₀ y un incremento en los ingresos hospitalarios por enfermedades respiratorias, especialmente en la población mayor de 75 años. Además, se observaron efectos más marcados durante episodios de intrusión de polvo

sahariano. Con respecto a pacientes con EPOC, solo en los datos correspondientes a la Isla de Tenerife se alcanzó significación estadística y al incluir conjuntamente en el modelo PM_{2,5} y PM₁₀.

1.7. Factores modificadores en la asociación PM y visitas a urgencias por EPOC

El análisis de la asociación entre la exposición al material particulado y las visitas a urgencias requiere considerar una amplia variedad de factores de confusión, los cuales pueden modificar dicha relación.

1.7.1. Factores sociodemográficos: nivel socioeconómico, edad y sexo

La desigualdad económica puede dificultar la separación entre los efectos de la contaminación y otros determinantes como el acceso a la atención médica o el lugar de residencia¹²⁵. Poblaciones de bajos ingresos tienden a residir en zonas con mayor carga contaminante y mayor prevalencia de enfermedades asociadas. En muchas ocasiones, esto contribuye al empleo de los servicios de urgencias como primer recurso asistencial.

Bălă et al.¹²⁶ estudian la asociación entre la exposición a material particulado y la frecuencia de exacerbaciones en pacientes con EPOC grave en Rumanía, teniendo en cuenta aspectos como las condiciones de vivienda y la proximidad a carreteras principales. Los autores encontraron que los pacientes con fenotipo exacerbador tenían una EPOC más grave (GOLD 4) y vivían cerca de carreteras principales (OR 2,5; IC95% 1,5-4,1, $p < 0,001$), así como en espacios reducidos.

En la mayoría de los estudios se evidencia que los pacientes de edad avanzada constituyen un grupo con mayor sensibilidad a la exposición al material particulado. Sin embargo, no se establece una edad límite y el punto de corte es bastante variable. Así, Arbex et al.¹¹⁷ señalan como límite la edad de más de 64 años, mientras que otros autores como Santurtun¹¹⁴ lo sitúan en 74 años.

Los estudios que han abordado de forma conjunta la relación entre el sexo y la exposición al material particulado han obtenido resultados muy heterogéneos. Mientras que Szyszkowicz et al.¹¹⁹ no encontraron la existencia de asociación en las mujeres, incluso teniendo en cuenta diversos retados, sin embargo, Abex et al.¹¹⁷ observaron una mayor susceptibilidad en el sexo femenino. En este estudio, el tiempo de respuesta fue distinto según el sexo. En las mujeres, el incremento de visitas se producía en el mismo día de la exposición, mientras que en los hombres el efecto era más retardado. Otro aspecto relevante es la susceptibilidad en relación al sexo de los distintos componentes del material particulado fino. En el estudio realizado en Chuncheon (Corea)¹⁰⁶ se evidenció que algunos componentes, como el carbono elemental, estaban asociados con un aumento de las visitas hospitalarias en hombres, pero sin asociación significativa en mujeres. Además, en el caso de los hombres este efecto era mayor en los dos días siguientes a la exposición.

1.7.2. Factores estacionales y meteorológicos

Los factores meteorológicos mantienen una relación compleja y multifactorial con los contaminantes y con la salud, por lo que su inclusión en los modelos es fundamental para evitar sesgos. La mayoría de los estudios consideran las implicaciones climatológicas sobre la contaminación ambiental. Sin embargo, existe una notable

heterogeneidad en cuanto a las variables incluidas en los estudios¹²⁵. La mayoría incorporan la temperatura¹¹⁴, mientras que variables como la presión barométrica frecuentemente no es incluida¹²⁷, lo que ha generado un gran debate^{128,129}.

La mayoría de los trabajos existentes en la literatura tienen en cuenta las estaciones de año o bien el clima, bajo la perspectiva de cálido o frío. Las visitas a urgencias presentan un patrón estacional, siendo más frecuentes durante el invierno¹²², aunque depende de la latitud. Los factores asociados a la estacionalidad no son bien conocidos. Se ha atribuido que en las estaciones invernales son más frecuentes las infecciones respiratorias, así como un mayor hacinamiento de las personas. Almagro et al.¹³⁰ encuentran que el 37,6% de las hospitalizaciones por exacerbaciones ocurren en invierno, el 24% en otoño, el 23,7% en primavera, y solo el 14,6% en verano. Un análisis del ensayo TIOSPIR encontró que el 34,1% de todas las exacerbaciones severas ocurrían en invierno, en comparación con el 16% en verano¹³¹, no encontrando estas diferencias en el hemisferio sur. Sin embargo, las implicaciones del material particulado en las diversas estaciones han proporcionado resultados dispares.

1.7.3. Desfases temporales en la asociación entre material particulado y visitas a urgencias por exacerbación de EPOC

El efecto de la exposición a la contaminación ambiental sobre la exacerbación de la EPOC no siempre es inmediato. Existe una considerable heterogeneidad entre los estudios respecto al intervalo de tiempo que transcurre entre la exposición al material particulado y la aparición del evento clínico. Un meta-análisis reciente¹³² analizó los diferentes retardos temporales (*lags*) descritos en la literatura, incluyendo estudios realizados en diversas regiones geográficas, con poblaciones y contextos ambientales variados.

En total, se incluyeron 26 estudios publicados hasta 2021, que incluyeron 7.018.419 registros de visitas. Los autores evaluaron retardos entre 0 y 7 días y su relación con las visitas a urgencias y hospitalizaciones. Encontraron asociaciones significativas en todos los retardos analizados. Los efectos más pronunciados se observaron en los días 0 y -3, considerados críticos, ya que reflejan una respuesta inmediata a la exposición.

Las discrepancias encontradas en los distintos estudios se atribuyen, en parte, a la diversidad de métodos estadísticos empleados, las variables confusoras consideradas o las características de la población estudiada, así como a la diferente composición y fuentes del material particulado. Los autores solo incluyen en este análisis el trabajo de Xu¹⁰⁸, en el que se reporta una asociación significativa para los rezagos 0, 1 y 2, pero no para el tercer día, donde el incremento del 0,9% no fue estadísticamente significativo. Sin embargo, al evaluar el promedio móvil de 4 días (*lag* 0 a -3), se encontró que por cada incremento de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en la concentración de $\text{PM}_{2,5}$, las visitas a urgencias aumentaban en un 3,15%. Cabe señalar que, en este estudio, solo el 0,77% de los pacientes presentaba exacerbación de EPOC. Además, no se establece el número exacto de pacientes incluidos, sino el número total de visitas a urgencias. Por otra parte, no se pudo determinar si un mismo paciente acudió a urgencias más de una vez por la misma causa.

Recientemente, Herrera López et al.¹³³ realizó un estudio al respecto en Bogotá (Colombia), ciudad caracterizada por una elevada contaminación. Los autores observaron que existía una asociación al tener en cuenta un retardo con la media de tres días, con un RR de 1,04 (IC95% 1,02-1,07). El riesgo era similar al tener en consideración la estación fría. Esta asociación fue mayor en hombres que en mujeres.

2. HIPÓTESIS

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es una patología prevalente, en la que las exacerbaciones representan eventos clave en su evolución. Aunque la etiología de las exacerbaciones en la EPOC es multifactorial, en los últimos años ha aumentado el interés en los factores desencadenantes no infecciosos, en particular la contaminación atmosférica¹³⁴.

Entre los contaminantes, el material particulado destaca por su relevancia en la EPOC, dadas sus implicaciones sobre el aumento de los síntomas, deterioro de la función pulmonar y su asociación con una mayor incidencia de exacerbaciones¹³⁵.

Las exacerbaciones constituyen una de las principales causas de atención en los servicios de urgencias y de ingreso hospitalario¹³⁶. En este contexto, los servicios de urgencias desempeñan un papel esencial en el manejo de estos pacientes⁵⁹, destacando la importancia de optimizar su atención, evitando ingresos hospitalarios innecesarios¹³⁷.

Aunque la evidencia científica sobre los efectos del cambio climático y la contaminación del aire en la salud ha crecido de manera significativa en las últimas décadas, existe una marcada disparidad entre los estudios desarrollados¹³⁸.

Existen muy pocos trabajos que analicen específicamente las implicaciones del material particulado en las visitas a urgencias debidas a exacerbaciones de EPOC, especialmente en áreas de baja contaminación. Por ello, son necesarios más estudios para su mejor caracterización, dadas las incertidumbres existentes¹³⁹.

2.1. Hipótesis principal

El aumento de las concentraciones en el aire de material particulado fino ($PM_{2,5}$) y grueso (PM_{10}) se asociaría con un incremento significativo en el número de visitas a urgencias por exacerbación de EPOC, incluso en un entorno con niveles relativamente bajos de contaminación atmosférica.

Como hipótesis secundarias, se propone que la susceptibilidad individual ante los efectos del material particulado en pacientes con EPOC podría estar condicionada por características personales, especialmente la edad y el sexo, así como por el carácter estacional.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal

Analizar la relación existente entre el número diario de visitas al servicio de urgencias por un episodio de exacerbación de EPOC y la concentración media diaria, mensual y anual del material particulado en un área con baja contaminación.

3.2. Objetivos secundarios

Para alcanzar el objetivo general de esta Tesis Doctoral, a continuación, se proponen los siguientes objetivos intermedios:

- i. Determinar las características de los pacientes con EPOC que acuden al servicio de urgencias por agudización de la enfermedad.
- ii. Caracterizar las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC durante el periodo de estudio, en función de la edad, sexo y estación del año.

- iii. Valorar el comportamiento de las visitas a urgencias por exacerbación y del material particulado según distintos periodos de evaluación: diario, mensual y anual.
- iv. Evaluar la tendencia y estacionalidad de las series temporales evaluadas (número de visitas a urgencias, concentración de PM_{10} y concentración de $PM_{2,5}$) mediante su descomposición temporal.
- v. Analizar la tendencia y estacionalidad de las visitas a urgencias en función del sexo.
- vi. Caracterizar el comportamiento de las variables climatológicas durante el periodo de estudio.
- vii. Evaluar el impacto de la contaminación por material particulado ($PM_{2,5}$ y PM_{10}) en las visitas a urgencias.
- viii. Analizar el impacto de diferentes retardos entre la visita a urgencias y el día de exposición.
- ix. Analizar el impacto del material particulado en las visitas a urgencias en función del sexo y de la estación del año.

4. PACIENTES Y MÉTODOS

4.1. Diseño y sujetos del estudio

Estudio ecológico, retrospectivo y unicéntrico, basado en series temporales. Se incluyeron pacientes con diagnóstico previo de EPOC en la historia clínica que acudieron de forma consecutiva al Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid por una exacerbación entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2019, independientemente de si requirieron ingreso hospitalario.

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

4.2. Ámbito del estudio

El estudio fue realizado en el área sanitaria Oeste de Valladolid, una ciudad situada en la submeseta norte de la Meseta Central. Sus coordenadas geográficas son: 41°39' de

latitud norte y 4°43' de longitud oeste, con una altitud es de 690 metros sobre el nivel del mar. Valladolid desempeña un papel importante en la red de infraestructuras de transporte regional.

Desde el punto de vista climático, Valladolid es considerada una zona continental. Según el Código Técnico de Edificación, se clasifica como zona D2, al encontrarse entre los 500 y 900 metros de altura. Es un área de baja contaminación, aunque la calidad del aire varía en función de diversos factores, como las condiciones meteorológicas, la época del año y las fuentes locales de emisión, siendo el tráfico y la actividad industrial las principales fuentes de contaminación.

Según datos del Instituto Nacional de Estadística, la población de Valladolid ha disminuido progresivamente durante el periodo de estudio, pasando de 315522 habitantes en el año 2010 a 298412 en el año 2019. La Figura 2 muestra esta evolución, así como el porcentaje correspondiente a mujeres.

En cuanto a la organización sanitaria sistema sanitario, la provincia de Valladolid está dividida en dos áreas sanitarias. El hospital universitario Río Hortega da cobertura a la población del área oeste. En 2009, esta área contaba con 248911 habitantes, mientras que en 2019 la población ascendía a 261632, lo que representa un incremento de 21721 personas (5,11%). En el año 2019, el 20,15% eran mayores de 65 años y el 48,7% eran hombres.

Población de la ciudad de Valladolid

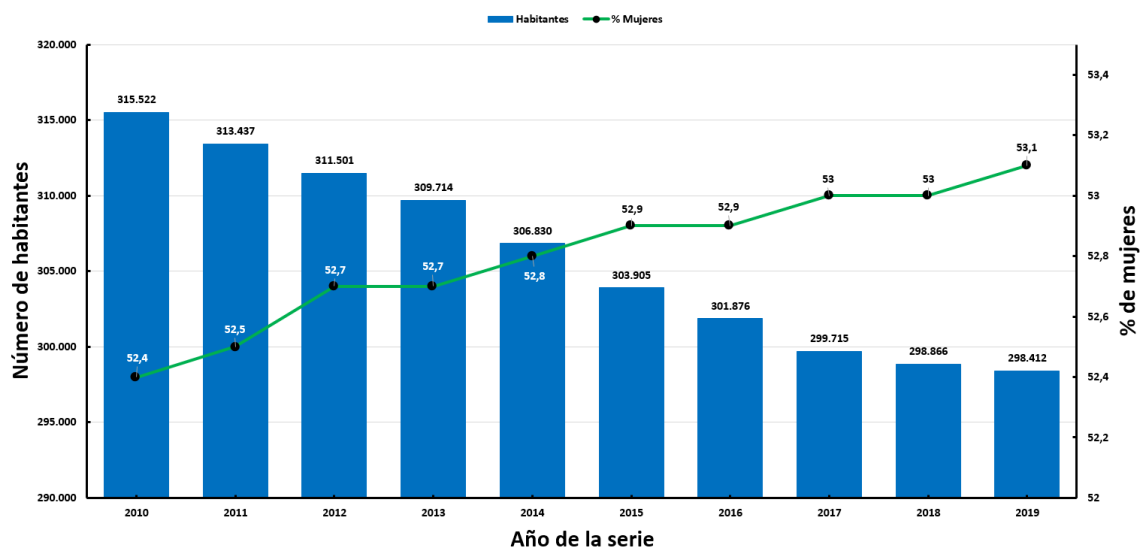


Figura 2. Evolución de la población de Valladolid durante el periodo 2010-2019.

4.3. Variables

Los datos clínicos y la información relativa a las visitas a urgencias fueron obtenidos a través de la historia clínica electrónica, siendo posteriormente anonimizados.

Los datos sobre contaminación ambiental se obtuvieron de la Red de Control de la Contaminación Atmosférica del Ayuntamiento de Valladolid (RCCAVAL), que cuenta con cinco estaciones de medición: Arco de Ladrillo II, La Rubia II, Vega Sicilia, Valladolid Sur y Puente del Poniente-M^a Luisa Sánchez. La red dispone de un Centro de Procesos de Datos. En la Figura 3 se muestra las ubicaciones de estas estaciones, así como los contaminantes que registran. La red fue puesta en marcha en el año 1990. Adicionalmente, en la ciudad existen cinco estaciones privadas, tres de ellas pertenecientes a la empresa Renault. Durante el periodo de estudio, la estación de la Rubia cambió de ubicación en el año 2011, aunque el nuevo emplazamiento se encuentra a solo 25 metros del anterior.

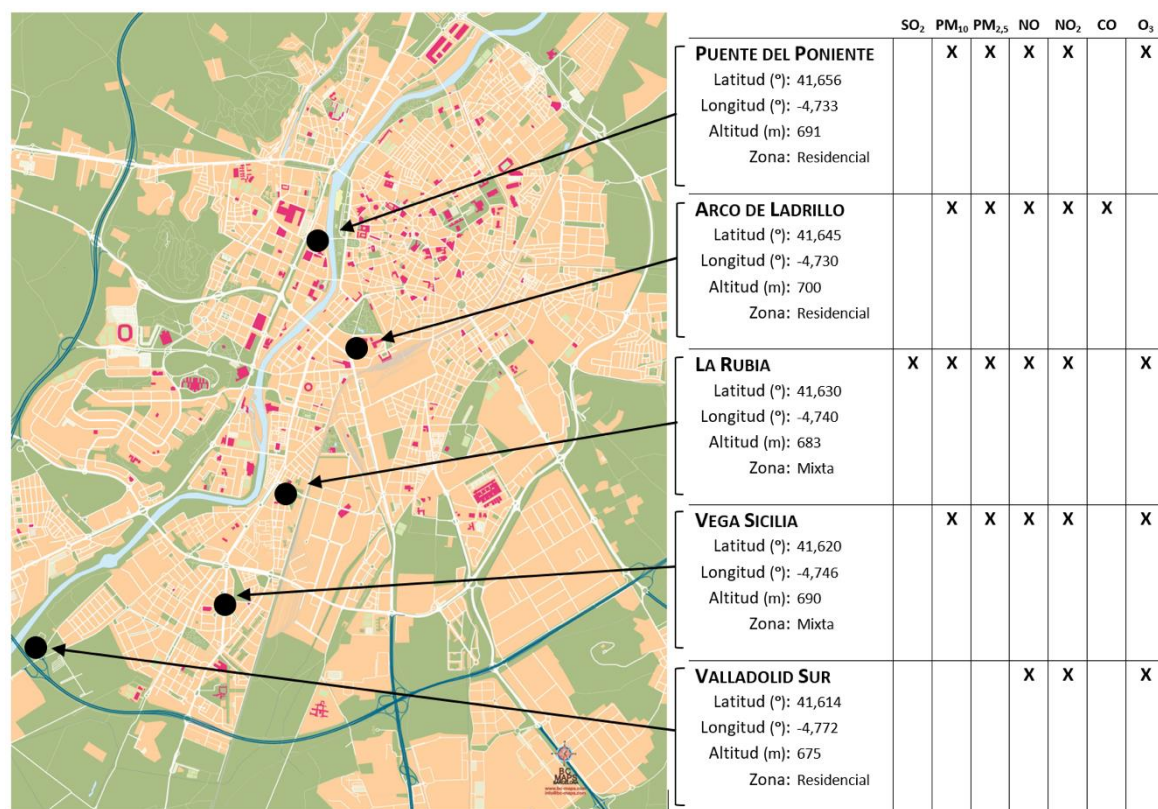


Figura 3. Mapa con la localización de las estaciones RCCAVA junto con la información del tipo de contaminante registrado.

Los datos se obtienen cada 15 minutos y se transmiten al centro de procesamiento para su análisis y almacenamiento. Esta red está acreditada con la certificación UNE-ISO/IEC 17025:2017, y es responsable del seguimiento y monitorización de la calidad de aire. Además, dispone de un laboratorio de despliegue rápido, que permiten realizar mediciones temporales en zonas sin cobertura fija o en situaciones de emergencia ambiental. En el caso de las partículas en suspensión, se aplica un factor de corrección para PM₁₀ de 0,88 y mientras que para PM_{2,5}, el valor aplicado es 1.

No todas las estaciones monitorizan los mismos contaminantes. En el caso del material particulado en suspensión, todas las estaciones tienen la capacidad de su monitorización, excepto la estación de Valladolid Sur, situada en la zona sur de la ciudad.

Las estaciones están distribuidas en diversos puntos del área urbana, incluyendo zonas con alta densidad de tráfico, áreas residenciales y espacios verdes. Esta distribución permite evaluar los niveles de contaminantes en diversos entornos, especialmente aquellos donde el tráfico y la actividad industrial, generan mayores emisiones. Las estaciones que miden material particulado son, en su mayoría, de carácter urbano y están ubicadas en zonas de con alta intensidad de tráfico.

Las estaciones están equipadas con analizadores que proporcionan información de forma automática y continua. El Ayuntamiento cuenta con un plan integral para garantizar el adecuado mantenimiento de la red. de mantener de forma adecuada la red.

Las técnicas de medición utilizadas han sido la atenuación de la absorción beta, y posteriormente, el método gravimétrico. Los datos climatológicos fueron proporcionados por la Delegación Territorial de la Agencia Española de Meteorología en Castilla y León.

A continuación, se enumeran las variables incluidas en la investigación con el objetivo de estudiar la relación entre contaminación y visitas a urgencias por exacerbación de EPOC:

- Edad
- Sexo
- Fecha de la visita a urgencias
- Número de visitas a urgencias por exacerbación con carácter diario
- Concentración de material particulado PM_{2.5}
- Concentración de material particulado PM₁₀
- Concentración de NO₂
- Concentración de ozono

- Temperatura media
- Presión barométrica media
- Precipitación media acumulada
- Horas de sol

4.4. Análisis estadístico

Los datos obtenidos durante el estudio fueron almacenados de forma anonimizada en una base de datos. El análisis estadístico se realizó utilizando el software R. Se consideró un nivel de significación estadística de $p < 0.05$.

Las variables cuantitativas se describieron mediante media, mediana, desviación estándar, rango intercuartil, valores mínimo y máximo, así como primer y tercer cuartil. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias absolutas y relativa (porcentajes). La normalidad de las variables cuantitativas se evaluó con la prueba no paramétrica de Kolmogorov-Smirnov, y la aleatoriedad, a través del test no paramétrico de rachas. Para la comparación de variables categóricas se empleó la prueba Chi cuadrado, y para las cuantitativas, la prueba de t de Student para la. La distribución de frecuencias fue ajustada adecuadamente. La relación entre las variables cuantitativas independientes se analizó mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

Las visitas diarias a urgencias por día exacerbación de EPOC, la concentración ambiental de los contaminantes ambientales y de las variables climatológicas fueron tratadas como series temporales. Las visitas a urgencias se consideraron datos de conteo, mientras que las variables climatológicas y contaminantes se analizaron como valores

promedio, generando series temporales discretas. Se realizaron análisis en distintos intervalos: diario, mensual y anual.

El análisis de las series temporales incluyó su representación gráfica para identificar su comportamiento general, y su descomposición estacional con objeto de analizar su tendencia, estacionalidad y ruido. La identificación aislada de cada uno de estos componentes permite una mejor interpretación de la serie.

Se consideró estacionaria aquella serie cuyas propiedades estadísticas (media, desviación estándar, varianza) permanecen constantes a lo largo del tiempo. La presencia de estacionariedad evaluó mediante gráficos de las series temporales, correlogramas de la función de autocorrelación (ACF) y de autocorrelación parcial (PACF), así como el test de Dickey-Fuller aumentado (ADF) y KPSS. La prueba ADF evalúa la existencia de raíz unitaria, mientras la prueba KPSS verifica si la serie es estacionaria alrededor de una tendencia determinística.

El coeficiente de la función ACF mide la dependencia de la serie respecto a valores previos. Se considera que existe autocorrelación, si, para retardos mayores al periodo estacional, los coeficientes son significativamente distintos de cero. La PACF, en cambio, evalúa la correlación entre observaciones separadas por K unidades de tiempo, controlando los retardos intermedios, y es útil para determinar el orden de los rezagos significativos.

La desestacionalización permite separar los diversos componentes de una serie, lo que facilita la identificación de patrones estacionales, a la predicción de valores futuros, al análisis de los efectos estacionales y a la detección de anomalías, así como la construcción de un modelo predictivo. La tendencia refleja el comportamiento o cambios de la serie a

largo plazo. La estacionalidad recoge los patrones que se repiten en ciclos inferiores a un año. Las variaciones cíclicas son las que se producen en periodos superiores al año. El ruido son las fluctuaciones aleatorias causadas por eventos imprevisibles. La identificación de estos componentes es esencial, ya que pueden ser como factores de confusión. Para el estudio de la tendencia se empleó el test de Mann Kendall. Se estimó el índice de variación estacional para evaluar cómo varían los datos a lo largo del año debido a factores estacionales

Con objeto de evaluar un posible efecto retardado entre la exposición a la contaminación atmosférica y las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC, se analizaron diversos *lags* o retrasos temporales: respecto a la fecha de la visita a urgencias: el mismo día (*lag* 0), y hasta cinco días previos (*lags* -1 a -5). Se considerando el valor de la variable en cada uno de esos días. Así mismo, también se evaluó el retardo de los promedios acumulados en los tres días previo (*lag* 0-3) y de los promedios acumulados de los cinco días previos (*lag* 0-5).

La influencia de la concentración del material particulado sobre las visitas diarias a urgencias se evaluó mediante un modelo aditivo generalizado con distribución de Quasi-Poisson y función de enlace logarítmica. Se incluyeron términos suavizados mediante *splines* cúbicos penalizados para las variables fecha, presión, precipitación y horas de sol. Se consideraron como cofactores el fin de semana. El grado óptimo de suavizado fue determinado automáticamente mediante criterios de penalización para evitar el sobreajuste. No fue necesario incorporar una estructura autorregresiva de primer orden en los residuos para ajustar por la correlación temporal de los datos.

Los resultados de la asociación entre el material particulado y las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC se expresaron como riesgo relativo (RR) para un incremento de 10 microgramos en el material particulado, junto con sus intervalos de confianza del 95% (IC95%) y la fracción atribuible (FA). El Riesgo Relativo refleja la relación entre la incidencia acumulada en expuestos frente a la incidencia acumulada frente a no expuestos. La fracción atribuible se calculó mediante la fórmula: $FA = (RR - 1) / RR$, lo que permite estimar la proporción de casos atribuibles directamente a la exposición.

Finalmente, para analizar posibles diferencias en la susceptibilidad a los efectos de la contaminación según sexo y edad, se realizó el análisis estratificado para las visitas a urgencias. En el caso de la edad, se tuvo en cuenta como punto de corte el valor de la mediana.

5. RESULTADOS

5.1. Población de estudio, visitas a urgencias y contaminantes. Análisis descriptivo.

5.1.1. Características de los pacientes

Se incluyeron en el estudio un total de 2045 pacientes con diagnóstico previo de EPOC, que acudieron de forma consecutiva al servicio de urgencias del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid (HURH) entre el 1 de enero de 2010 y 31 de diciembre de 2019, debido a un episodio de exacerbación de EPOC.

Del total de pacientes, el 79,1% eran varones. La edad media fue de $79,5 \pm 10,1$ años, con un rango comprendido entre los 45 y los 101 años, y una mediana de 81 años. En la Figura 4 se muestra la pirámide de edad y sexo de la población estudiada.

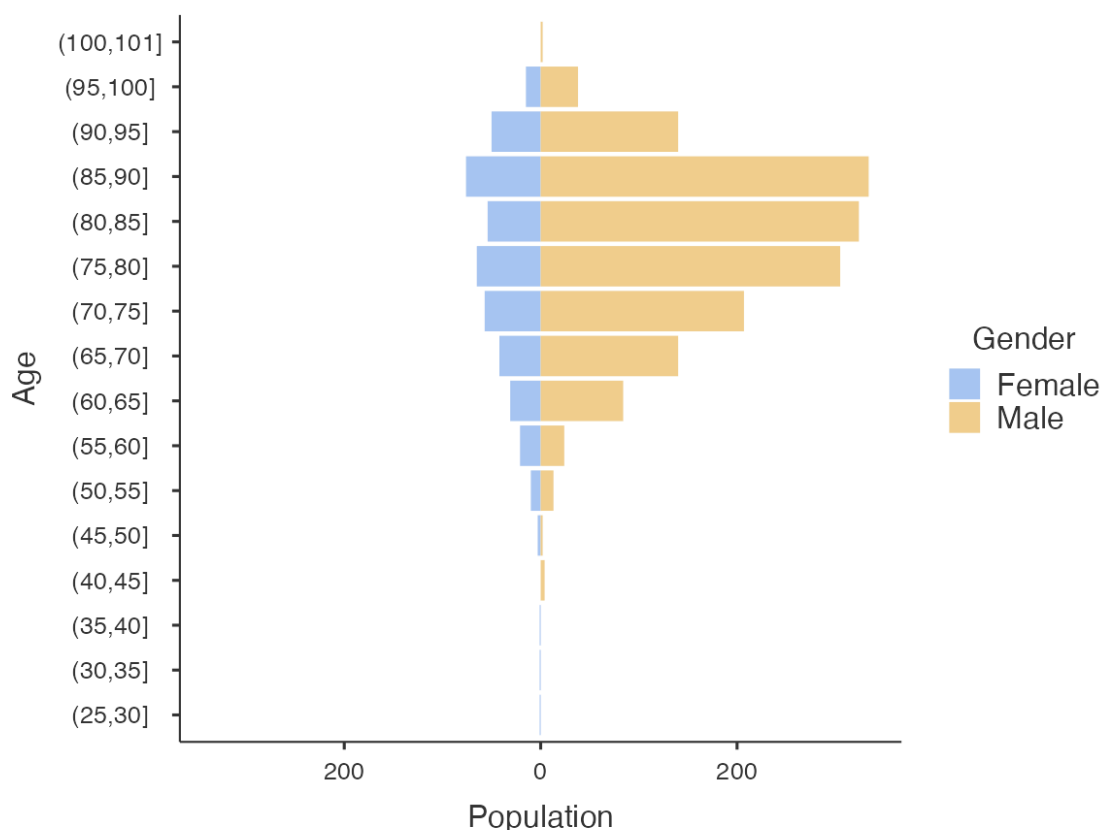


Figura 4. Pirámide poblacional según sexo de pacientes incluidos en el estudio.

Al estratificar por sexo, se observó que los varones presentaron una edad media significativamente mayor en comparación con las mujeres (79,9 vs. 78,1 años; $p < 0,001$). El 72,1% de los pacientes tenían más de 75 años en el momento de la visita a urgencias.

El 55,7% de los pacientes acudieron una sola vez al servicio de urgencias; el 17,6% lo hicieron en dos ocasiones; el 8,6% en tres; y el 4% en cuatro ocasiones. Finalmente, el 14,1% de los pacientes acudieron en más de cuatro ocasiones. Destaca especialmente el caso de un paciente, que acumuló un total de 157 visitas a urgencias a lo largo del periodo de estudio de 10 años, motivadas principalmente por factores de índole social. Por otro lado, el 70% de las visitas a urgencias por una agudización de EPOC requirieron ingreso hospitalario (Figura 5).

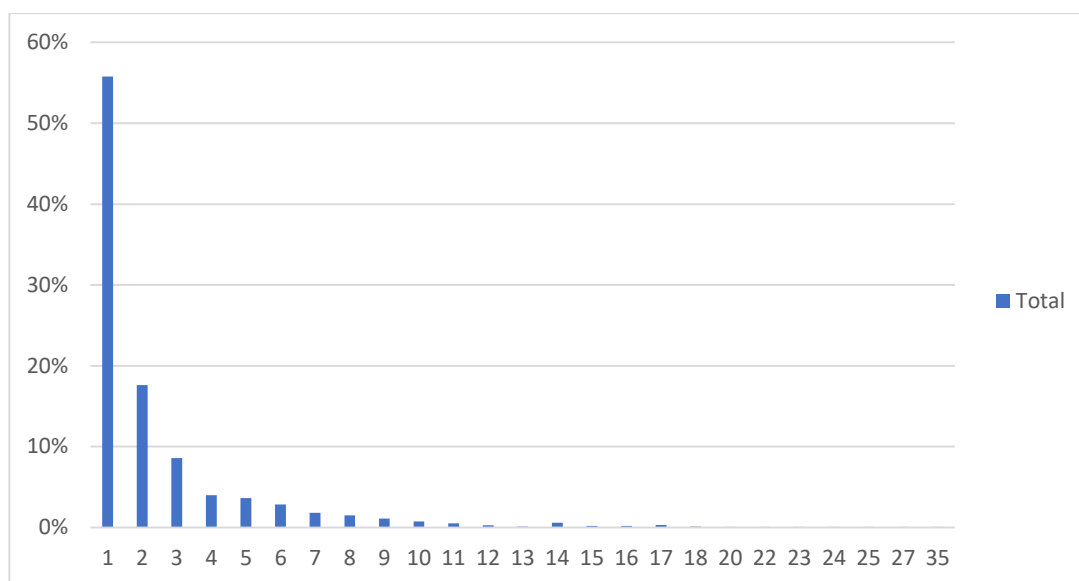


Figura 5. Representación de número de exacerbaciones por paciente en el periodo de estudio.

La media de exacerbaciones por paciente fue de $2,6 \pm 4,5$, con una mediana de 1 visita. En cuanto al número de exacerbaciones por paciente, las mujeres presentaron una media significativamente inferior a la de los varones ($1,97$ vs. $2,62$; $p < 0,001$) (Tabla 7).

En relación con la distribución de las exacerbaciones según el sexo (Figura 6), se observa que las mujeres presentaron con mayor frecuencia una única agudización en el periodo de estudio, con un porcentaje cercano al 68%. En contraste, los hombres mostraron una tendencia a presentar episodios recurrentes.

Tabla 7. Prevalencia de episodios de exacerbación de EPOC en función del sexo.

Sexo	N	Media	Mediana	DE	Mínimo	Máximo
Varones	1618	2,62	1,00	3,07	1,00	35,0
Mujeres	427	1,97	1,00	2,13	1,00	17,0

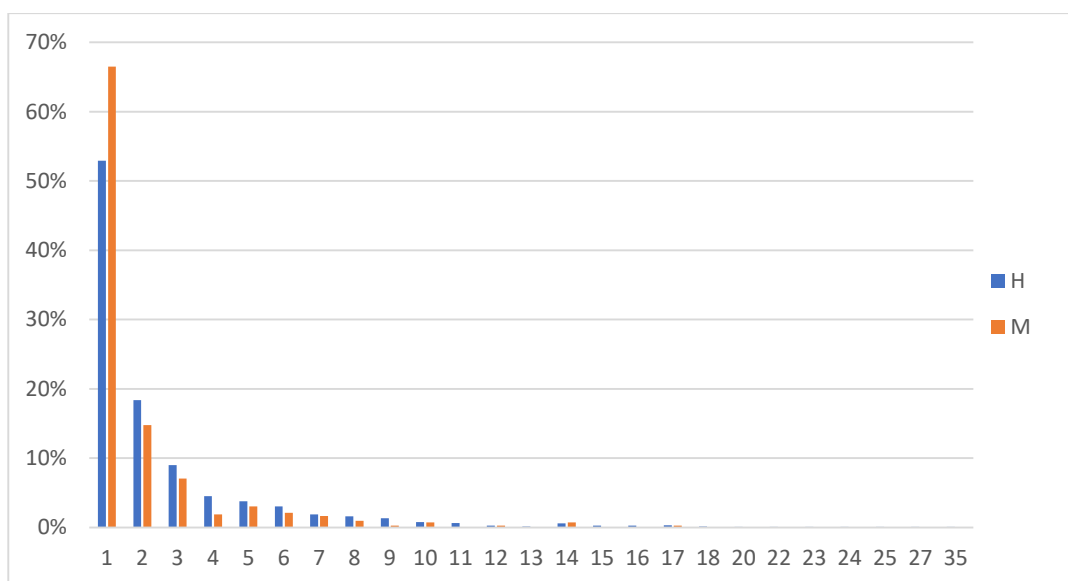


Figura 6. Representación de número de exacerbaciones por paciente en función del sexo.

5.1.2. Características de las visitas a urgencias

El número total de visitas al servicio de urgencias por exacerbación de EPOC durante el periodo de estudio (2010-2019) fue de 5233. La distribución de la frecuencia diaria de estas visitas muestra que, en la mayoría de los días, se registraron entre 0 y 2 visitas. Tal como se representa en la Figura 7, en el 32,2% de los días se registró una única visita, en el 21,5% dos visitas, y en el 10,7% tres. Solo en el 7,9% de los días se contabilizaron más de tres visitas. Por otro lado, en el 27,7% de los días no se registró ninguna visita por exacerbación de EPOC.

Durante el periodo de estudio se produjeron 5233 visitas diarias a urgencias por exacerbación de EPOC, con una media diaria de 1,4(DE 1,3). La mayoría de los pacientes fueron hombres (84%), quienes presentaron una media de 1,2 visitas, frente a 0,2 en mujeres (Tabla 8).

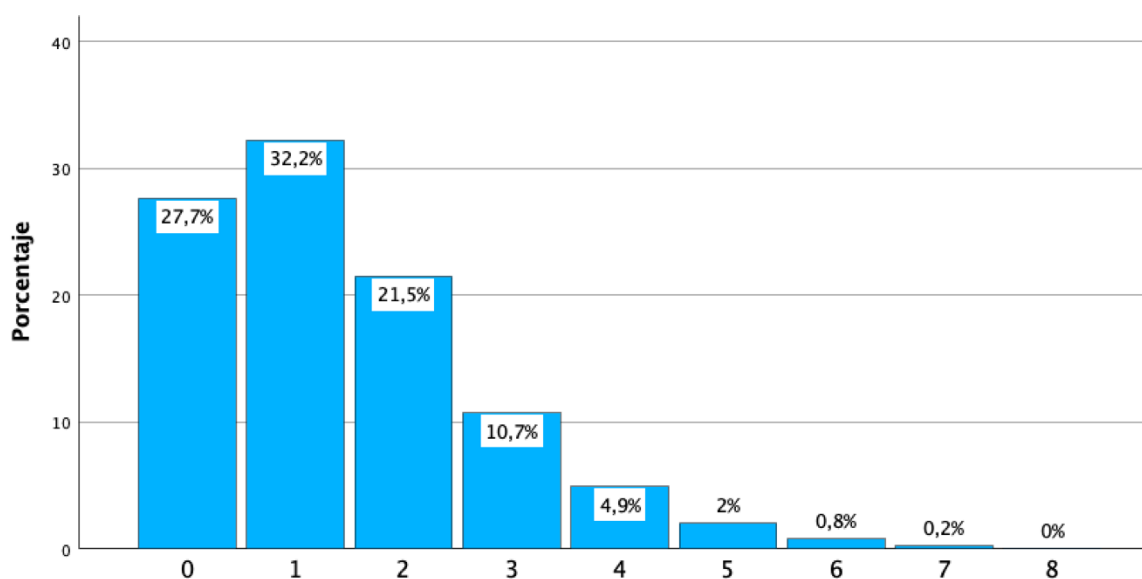


Figura 7. Distribución de frecuencias de las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC por día en el periodo de estudio (2010-2019).

En cuanto a la edad, el 53% de las visitas correspondió a personas mayores de 75 años, con una media diaria de 0,8 visitas. Respecto a la estacionalidad, el mayor número de casos se produjo durante las estaciones frías (57,7%), con una media diaria más alta (1,66) en comparación con la estación cálida (1,2).

En relación la calidad del aire, se observó un incremento en la media diaria de visitas conforme aumentaban los niveles de contaminación de PM_{2.5}. En días con niveles superiores a 25 $\mu\text{gr}/\text{m}^3$, la media diaria fue de 1,84 en comparación con 1,38 cuando los niveles fueron inferiores a 15 $\mu\text{gr}/\text{m}^3$. Un comportamiento similar se identificó con PM₁₀, aunque prácticamente las visitas ocurrieron por debajo de 45 $\mu\text{gr}/\text{m}^3$. Finalmente, el número de visitas diarias por exacerbación de EPOC en función de la estación del año fue similar en hombres y mujeres, con un predominio en invierno y un menor número de visitas en verano (Figura 8).

Tabla 8. Análisis descriptivo de las visitas a urgencias por EPOC.

	VUE	Media	DE	Varianza	Mínimo	Máximo	
Total	5233	1,4	1,3	1,8	0	8	
Por sexo							
Hombres	4391 (84%)	1,2	1,2	1,4	0	7	
Mujeres	842 (16%)	0,2	0,5	0,3	0	4	
Por grupos de edad							
≤75 años	2485 (47%)	0,7	0,9	0,8	0	6	
>75 años	2748 (53%)	0,8	0,9	0,8	0	6	
Por estación*							
Fría	3018 (57,7%)	1,66	1,4	2	0	8	
Cálida	2215 (42.3%)	1,2	1,2	1,4	0	7	
Por nivel de contaminación							
PM _{2,5}	< 15 µg/m³	3889 (74.3%)	1,38	1,3	1,6	0	8
	16-25 µg/m³	1040 (19.9%)	1,56	1,4	2,1	0	7
	> 25 µg/m³	304 (5.8%)	1,84	1,6	2,5	0	7
PM ₁₀	< 45 µg/m³	5151 (98,4%)	1,43	1,3	1	0	8
	46-75 µg/m³	77 (1,5%)	1,48	1,4	1	0	6
	> 75 µg/m³	5 (0,1%)	1	1	1	0	5

VUE: visitas a urgencias por EPOC; DE: desviación estándar; *Fría: otoño e invierno; Cálida: primavera y verano.

Al comprar los días con y sin visitas por exacerbación de EPOC no se observaron diferencias significativas en los niveles de PM_{2,5}. Sin embargo, sí se encontraron diferencias en la concentración de PM₁₀ (17,8 µg/m³ vs. 17,1 µg/m³) y en la relación PM_{2,5}/PM₁₀ (0,644 vs. 0,690; $p < 0,05$). También hubo diferencias significativas en las variables climatológicas: temperatura (15,5 °C vs. 12,4 °C; $p < 0,001$), precipitación (0,89 L vs. 1,2L; $p < 0,05$) y horas de sol (8,45 h vs. 7,13h; $p < 0,001$) (Figura 9).

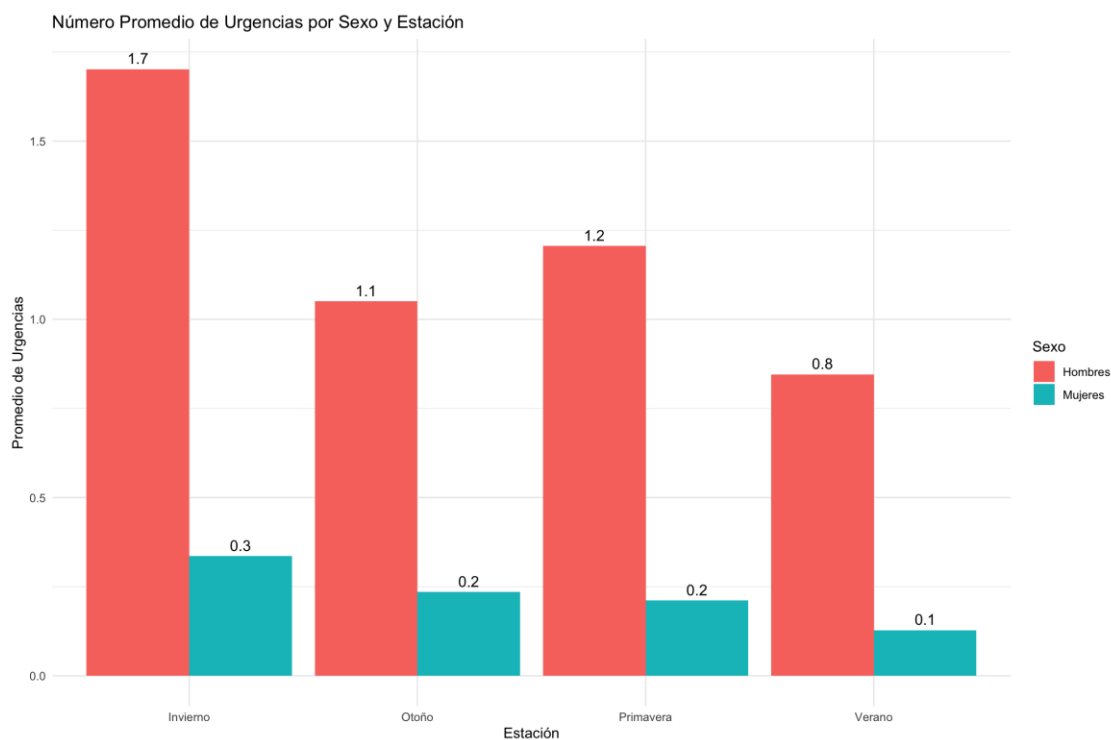


Figura 8. Visitas a urgencias en función del sexo y estación del año.

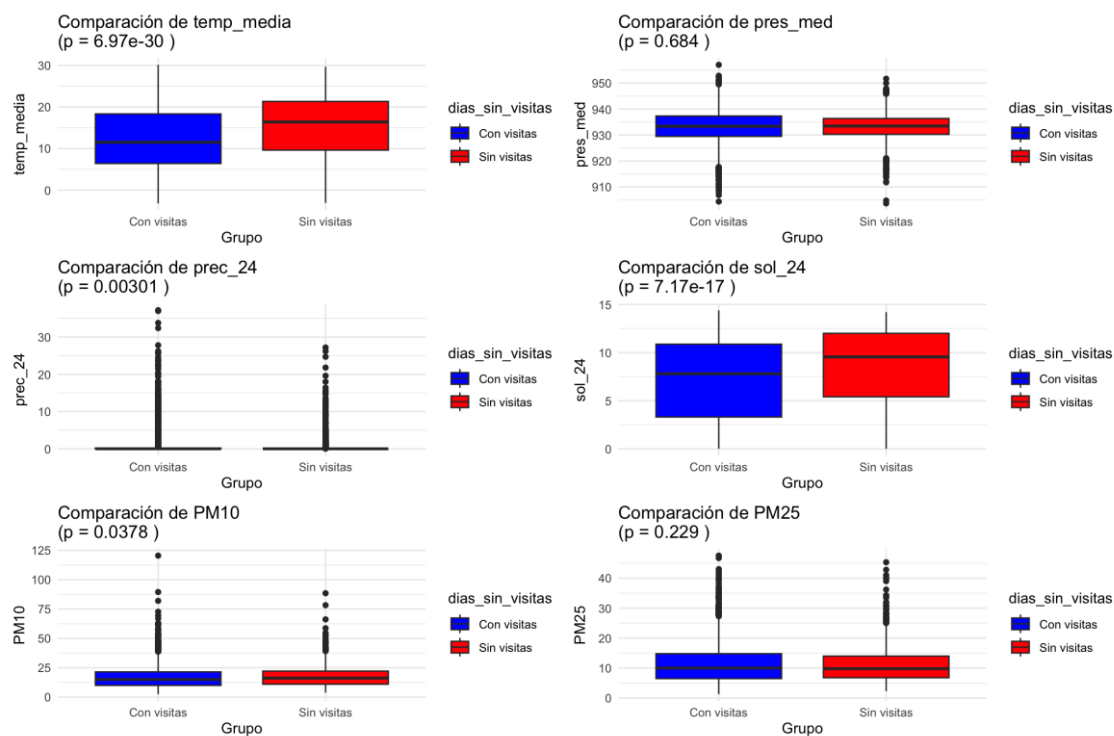


Figura 9. Estudio comparativo variables contaminación y climáticas en función de presencia o ausencia de visitas.

En esta tesis doctoral se ha analizado el comportamiento temporal de las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC y la evolución de la concentración de material particulado ($PM_{2.5}$ y PM_{10}) a lo largo del periodo 2010-2019, considerando tres escalas temporales: diaria, mensual y anual. La Figura 10 representa los tres niveles de resolución temporal permitiendo comprobar sus variaciones a corto plazo, como patrones estacionales y tendencias a largo plazo, facilitando una visión integral de la relación entre contaminación atmosférica por material particulado y la demanda asistencial por exacerbación de EPOC.

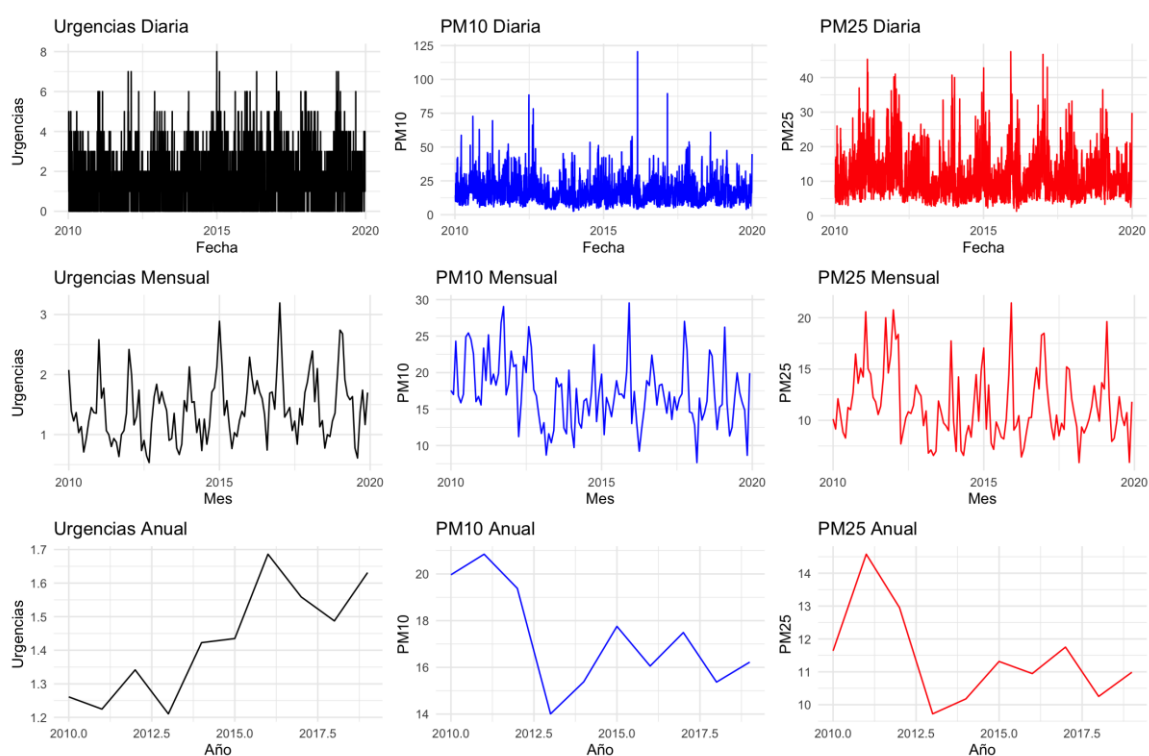


Figura 10. Variación diaria, mensual y anual del as urgencias por EPOC y los niveles de material particulado (2010-2019).

A escala diaria se aprecia una elevada variabilidad en las tres series, con fluctuaciones marcadas tanto en las visitas a urgencias como en las concentraciones diarias de del material particulado. Las concentraciones diarias de $PM_{2.5}$ muestran picos más marcados que en PM_{10} mientras que las urgencias muestran una distribución más dispersa. En la escala mensual se evidencia con mayor claridad la estacionalidad. Desde el punto de vista anual, destaca una tendencia ascendente en la media de urgencias, en contraste con ligera reducción en los valores promedios anuales del material particulado.

5.1.3. Análisis diario de las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC y de la concentración material particulado

En la Tabla 9 se presenta el análisis descriptivo de las variables correspondientes al número diario de las visitas a urgencias y a las concentraciones del material particulado. El número de visitas diarias a urgencias muestra una media de 1,43, con un rango amplio. Sin embargo, el 75% acuden dos o menos visitas a urgencias

En cuanto al material particulado, las concentraciones de $PM_{2.5}$ presentan una media de $11,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$, mientras que los valores de PM_{10} son más elevados ($17,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$) y una mayor dispersión, alcanzando un máximo de $120,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$. En ambos casos, los percentiles 25 y 75 indican que la mayoría de los valores se encuentran dentro de un rango relativamente estable.

PM_{10} superó los valores diarios recomendados por la Organización Mundial de la Salud en el 4,8% de los días analizados, mientras que $PM_{2.5}$ sólo excedió estos valores en el 0,8% de los días y en un único año (Tabla 10). En ningún año se sobrepasaron los límites legislados vigentes, aunque PM_{10} sobrepasó los límites en el 0,8% de los días.

Tabla 9. Análisis descriptivo de las visitas a urgencias con carácter diario de visitas a urgencias y del material particulado en el periodo 2010-2019.

	Media	DE	Mínimo	Máximo	Mediana	P ₂₅	P ₇₅
Nº urgencias	1,43	1,33	0	8	1	0	2
PM_{2,5}	11,5	6,5	1,3	47,5	9,8	6,7	14,5
PM₁₀	17,3	9,6	2,5	120,5	15,5	10,2	21,5

DE: desviación estándar; P₂₅: percentil 25; P₇₅: Percentil 75.

Tabla 10. Periodo en el que se han sobrepasado los límites establecidos para PM_{2,5} y PM₁₀.

Contaminante	Periodo	OMS		Valor legislado
		2005	2021	2011
PM _{2,5}	Diario*	5,02%	9,8 %	5,02%
PM ₁₀	Diario*	0,94%	1,7%	0,8%

* Porcentaje de días.

Un ejemplo representativo se observó en los días 21 y 22 de febrero de 2016, cuando se alcanzaron cifras muy elevadas de PM₁₀ (67 y 120 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ respectivamente) y PM_{2,5} (29,5 y 33,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). Este episodio se asoció con un incremento del número de visitas a urgencias tres días después.

5.1.4. Análisis de componentes de las series temporales de visitas por exacerbación de EPOC y material particulado

Para analizar la tendencia y detectar posibles patrones en las tres series temporales, se aplicó el método de descomposición STL (Seasonal-Trend Decomposition using Loess). Esta técnica permite separar cada serie en tres componentes esenciales: la tendencia, la estacionalidad, y el componente residual (o ruido) que representa la variabilidad no explicada (Figura 11).

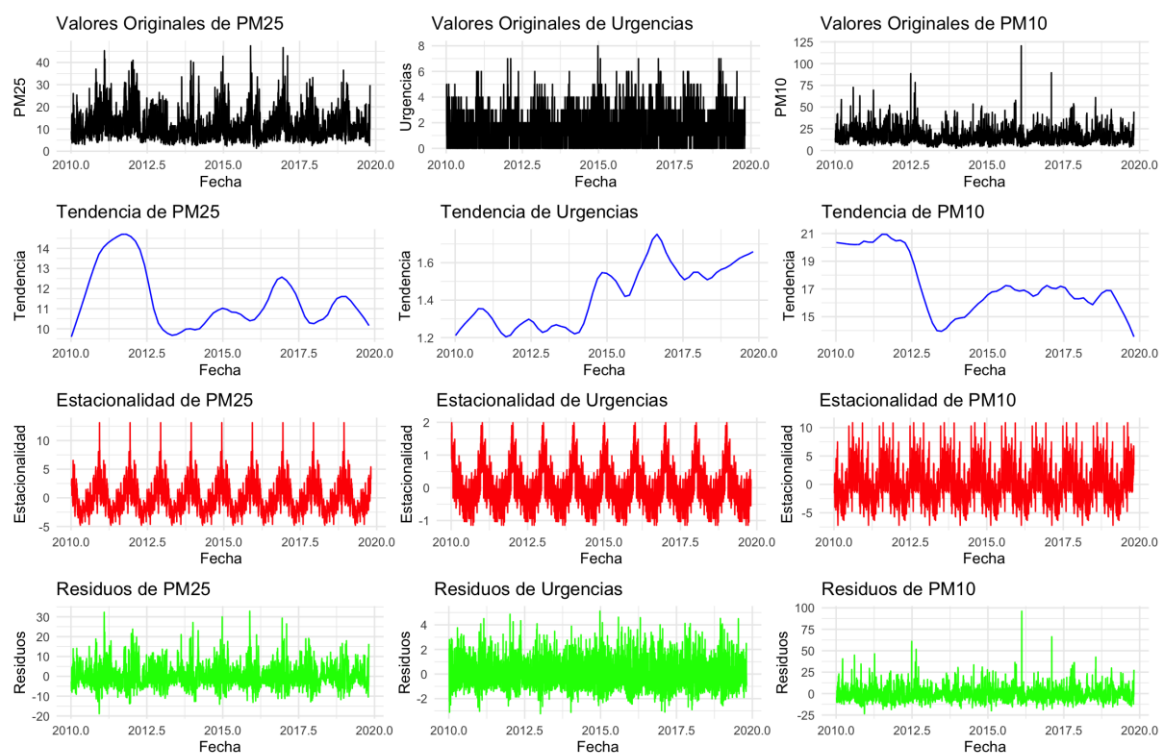


Figura 11. Descomposición estacional de las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC y la concentración media diaria del material particulado.

En relación con la tendencia, se observa un aumento progresivo en las visitas a urgencias especialmente más marcada a partir del año 2015. Por el contrario, las concentraciones de PM_{10} presentan una tendencia decreciente, especialmente desde el año 2012, mientras que las concentraciones de $PM_{2,5}$ también muestran una ligera disminución. El análisis estadístico de la tendencia confirmó una disminución significativa de la concentración diaria de PM_{10} ($\tau = -0,166$; $p = 0,007$). Por otra parte, aunque en la gráfica se apreció una tendencia al descenso de la concentración de $PM_{2,5}$, esta no alcanzó una significación estadística ($\tau = -0,103$; 2-sided $p = 0,098$). En contraste con el material particulado, las visitas diarias a urgencias presentaron un incremento significativo a lo largo del periodo evaluado ($p < 0,05$).

El análisis de la estacionalidad mostró patrones recurrentes, con ciclos regulares en las tres series estacionalidad en todas las series, mostrando picos máximos y mínimos estacionales. Los residuos indican la existencia de una variabilidad diaria no explicada por los componentes de estacionalidad, sin la existencia de un patrón evidente.

En la Figura 12 se muestra los valores diarios de $PM_{2,5}$ y PM_{10} a lo largo del periodo 2010-2019 así como la curva de tendencia ajustada mediante suavizado. Esta gráfica permite observar la alta dispersión diarias de las concentraciones y la tendencia.

Con el fin de caracterizar la estructura de las series temporales, se evaluó su estacionariedad mediante la prueba de Dickey Fuller aumentada (ADF) y KPSS. Aunque la prueba ADF indicó la estacionariedad en las tres series (Tabla 11), sin embargo los resultados de la prueba KPSS señalaron la presencia de una tendencia determinística, lo que sugiere que las series son no estacionarias. Tras aplicar una diferenciación de primer orden, las series adquirieron el carácter estacionario, eliminando la tendencia determinística.

Tabla 11. Estudio de la estacionariedad de las series según pruebas ADF y KPSS.

Año	KPSS	ADF
$PM_{2,5}$	0,8807 (p=0,463)	-10,711 (p<0,01)
PM_{10}	1,4705 (p=0,463)	-12,324 (p<0,01)
Urgencias	1,4852 (p=0,463)	-9,292 (p<0,01)

ADF: test de Dickey Fuller aumentado; KPSS: prueba de Kwiatkowski-Phillips-Schmidt-Shin.

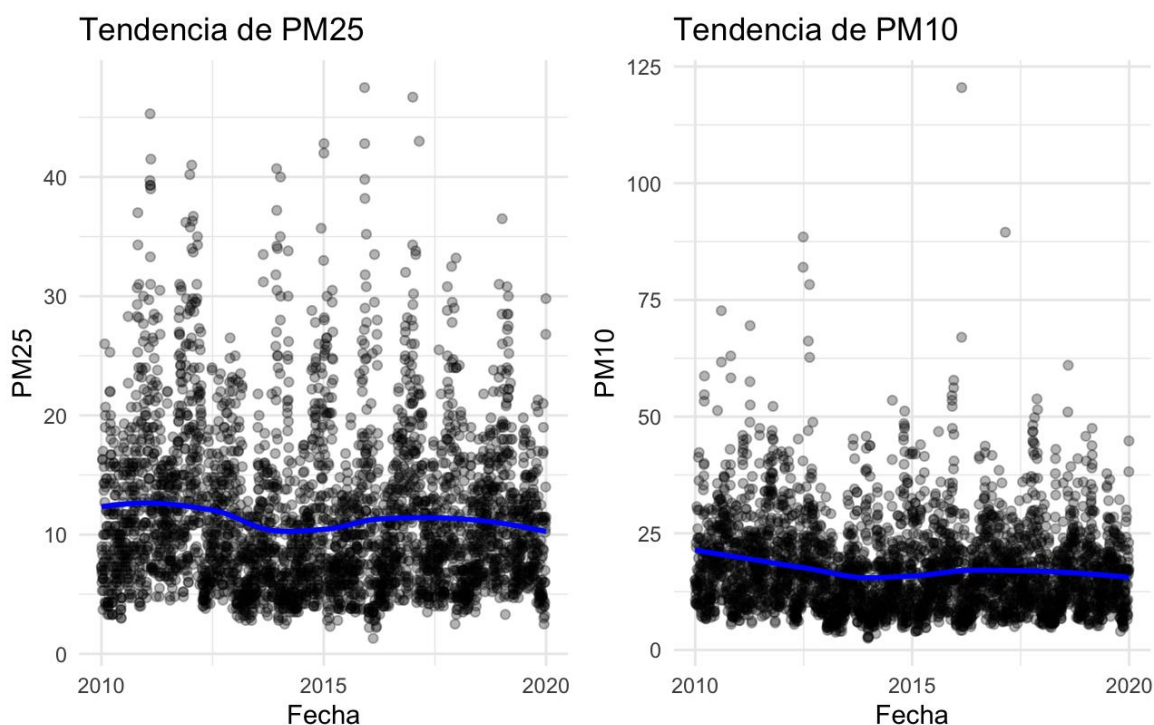


Figura 12. Evolución diaria de las concentraciones de material particulado con ajuste de tendencia.

Las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC presentan una autocorrelación débil, como se observa en la gráfica de la función de autocorrelación (ACF) y de autocorrelación parcial (PACF) (Figura 13). La ACF mide la correlación entre una serie temporal y sus distintos retrasos. En esta serie la autocorrelación se mantiene relativamente alta, aunque con valores leves en prácticamente todos los rezagos lo que evidencia la existencia de una correlación persistente siendo característico de una serie no estacionaria. En la PACF, los valores significativos decrecen rápidamente después de unos pocos rezagos, lo cual sugiere la presencia de patrones de periodicidad, los cuales se analizarán con mayor detalle en los análisis mensual y anual posteriores. dependencia autorregresiva (AR) de bajo orden, siendo muy característico de las series con estacionalidad.

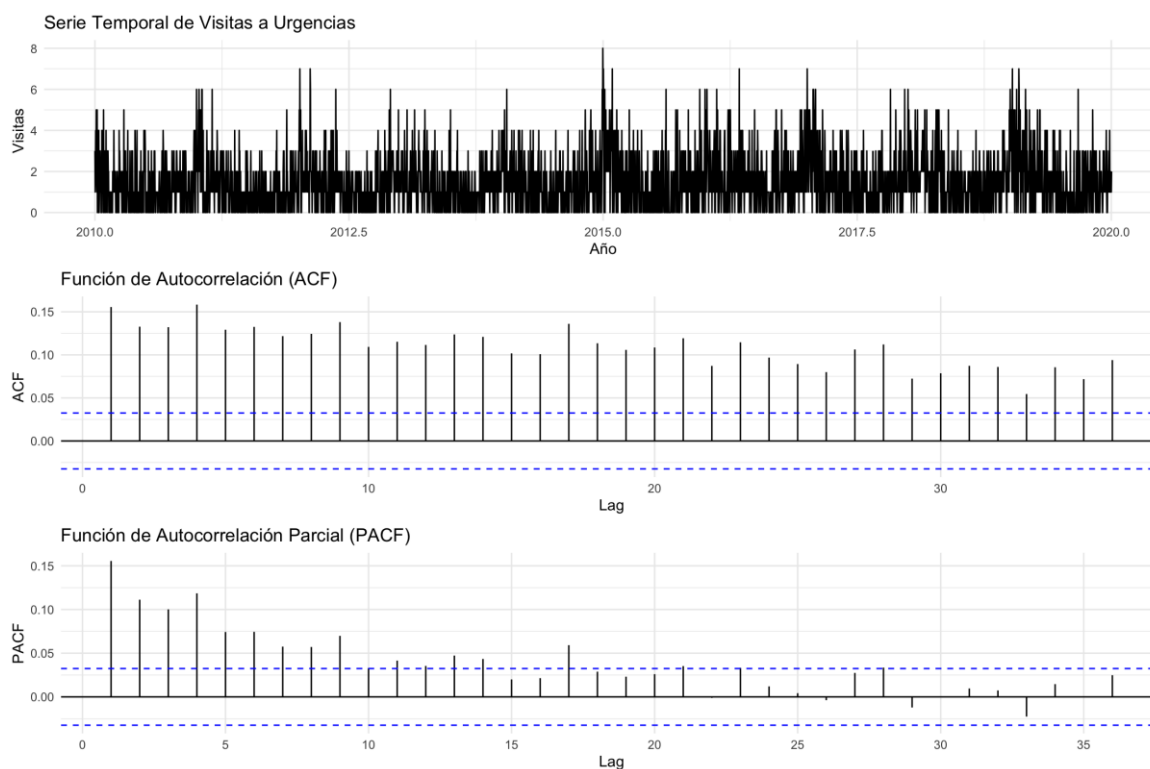


Figura 13. Análisis de autocorrelación de la serie temporal de visitas diarias a urgencias.

El correlograma de la función de autocorrelación del material particulado $PM_{2.5}$ mostró un valor elevado en el rezago 1, que se mantuvo a lo largo del gráfico superando los límites de significancia. Esto indica que los valores pasados influyen significativamente en los valores futuros. El descenso progresivo de la autocorrelación refuerza el carácter no estacionario de la serie. En el caso de PM_{10} , el patrón de autocorrelación fue similar al de $PM_{2.5}$, con valores elevados en los primeros rezagos y disminución progresiva. No obstante, el descenso en PM_{10} es más rápido. En los rezagos mayores, se observa una mayor fluctuación, lo que también apunta a un comportamiento no estacionario y una mayor fluctuación.

En cuanto al comportamiento semanal de las visitas a urgencias, el lunes fue el día con la mayor media de (1,64), seguido por el miércoles (1,49) y el viernes (1,47). Los días

con menos frecuencia de visitas fueron el sábado y el domingo, aunque en el caso del sábado se observó una alta desviación estándar, lo que indica una mayor variabilidad (Tabla 12). Este patrón se mantuvo tanto los hombres como en mujeres.

El análisis del índice de variación estacional (IVE) aplicado a los días de la semana confirma el incremento de la demanda asistencial los lunes (Figura 14). El valor más elevado se presenta los lunes con un 15% más con respecto al promedio semanal. A lo largo de la semana los valores se mantienen relativamente estables, con ligeras variaciones. El sábado presenta el valor más bajo, con una reducción del 13%.

Tabla 12. Análisis descriptivo de las visitas a urgencias por día de la semana en pacientes con EPOC.

Día	Media	Mediana	DE	Mínimo	Máximo
Domingo	1,34	1,00	1,21	0	6
Lunes	1,64	1,00	1,43	0	7
Martes	1,44	1,00	1,36	0	8
Miércoles	1,49	1	1,30	0	7
Jueves	1,41	1	1,32	0	7
Viernes	1,47	1,00	1,38	0	7
Sábado	1,24	1,00	1,30	0	7



Figura 14. Índice de variación semanal de las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC.

Con respecto al análisis comparativo entre días laborables y fines de semana, los resultados muestran diferencias claras tanto en las visitas a urgencias como en el material particulado.

La comparación entre días laborables y fin de semana muestra diferencias tanto en las visitas como en los niveles de concentración de material particulado (Tabla 13). En relación con las visitas a urgencias se observa una mayor demanda durante los días laborables, con una media de 1,49 frente a 1,29 visitas los fines de semana. No obstante, la mediana se mantiene constante, lo que sugiere que esta diferencia se debe a un mayor número de días con picos asistenciales entre semana.

En cuanto a la concentración de material particulado, los niveles del material fueron más elevados en los días laborables. En el caso de PM_{10} estas diferencias también se mantienen en las medianas (16,2 vs. a 13,5 $\mu\text{gr}/\text{m}^3$) y en el rango, que alcanza un máximo de 120,5 $\mu\text{gr}/\text{m}^3$.

5.1.5. Caracterización mensual de las visitas a urgencias y contaminación por material particulado

En la Tabla 14 se muestra el análisis descriptivo del comportamiento mensual de las visitas a urgencias y del material particulado. En promedio, se registraron 1,43 casos por día, con una desviación estándar de 0,53. En cuanto al material particulado, la media mensual para $PM_{2,5}$ fue 11,4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ y de 17,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ para PM_{10} .

Tabla 13. Concentración material particulado y visitas a urgencias en función del fin de semana.

		Media	Mediana	DE	RIC	Mínimo	Máximo
PM ₁₀	Fin de semana	15,3	13,50	8,25	9,80	3,50	67,0
	Día de diario	18,1	16,20	10,09	11,70	2,50	120,5
Urgencias	Fin de semana	1,29	1	1,25	2	0	7
	Día de diario	1,49	1	1,36	2	0	8
PM _{2,5}	Fin de semana	10,6	9,00	6,27	7,50	2,20	46,7
	Día de diario	11,8	10,00	6,67	8,00	1,30	47,5

RIC: Rango Intercuartil; DE= desviación estándar.

La descomposición estacional de la serie temporal mensual de visitas a urgencias (Figura 15) revela un patrón cíclico y recurrente cada año. La componente tendencia muestra una evolución en aumento, especialmente a partir de 2015, mientras que los residuos muestran una variabilidad residual controlada. El test de Mann-Kendall, confirmó una tendencia creciente estadísticamente significativa tanto en el total mensual ($\tau=0,153$; $p < 0,01$) como en la media diaria ($\tau = 0,143$; $p < 0,002$).

Tabla 14. Análisis descriptivo de las visitas a urgencias y del material particulado con carácter mensual en el periodo 2010-2019.

	Media	DE	Mínimo	Máximo	Mediana	P ₂₅	P ₇₅
Urgencias	1,43	0,53	0,53	3,2	1,37	1,03	1,71
PM_{2,5}	11,4	3,4	5,3	21,4	10,5	9,1	13,4
PM₁₀	17,2	4,4	7,6	29,5	16,7	14,4	19,5

DE: desviación estándar; P₂₅: percentil 25; P₇₅: Percentil 75.

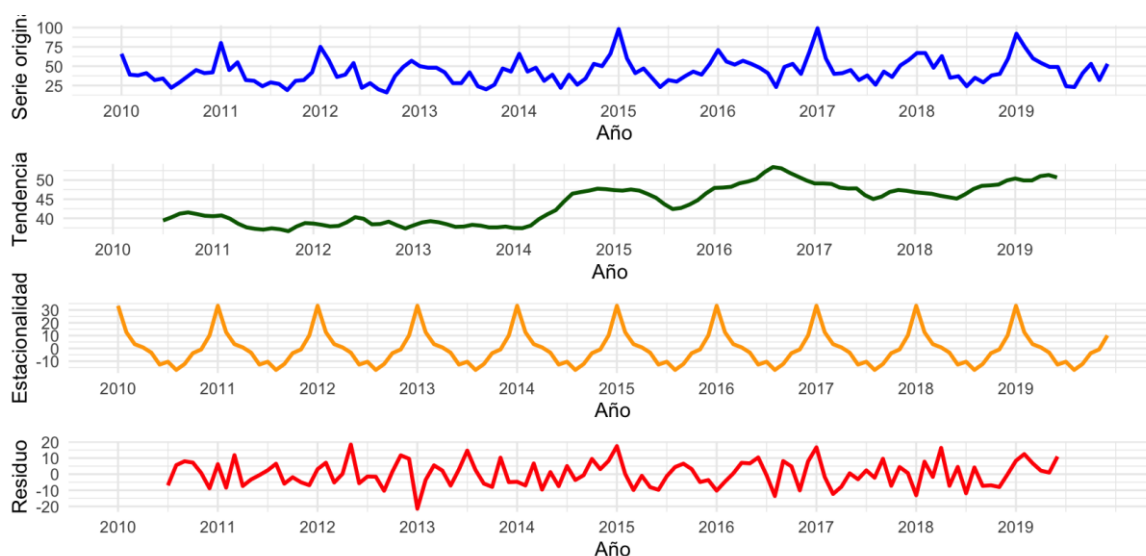


Figura 15. Descomposición estacional de las visitas a urgencias por mes.

En la Figura 16 se presenta la evolución mensual de visitas diarias agregadas por mes, la serie una vez desestacionalizada y su tendencia una vez suavizada. La serie original muestra alta variabilidad intermensual, con oscilaciones recurrentes lo que reflejan una marcada estacionalidad, caracterizada por incrementos periódicos fundamentalmente en invierno. Esta estacionalidad puede enmascarar otros patrones estructurales importantes. Tras aplicar un modelo de descomposición temporal, se obtuvo la serie desestacionalizada que al eliminar el componente estacional permite observar de forma más clara las fluctuaciones atribuibles a factores no periódicos. Este proceso es crucial, ya que facilita la interpretación. Se realizó una estimación de la fecha de inflexión de la tendencia a partir de un modelo segmentado, es decir el momento en que la tendencia cambia significativamente en la serie desestacionalizada, correspondiendo la fecha a octubre del 2016.

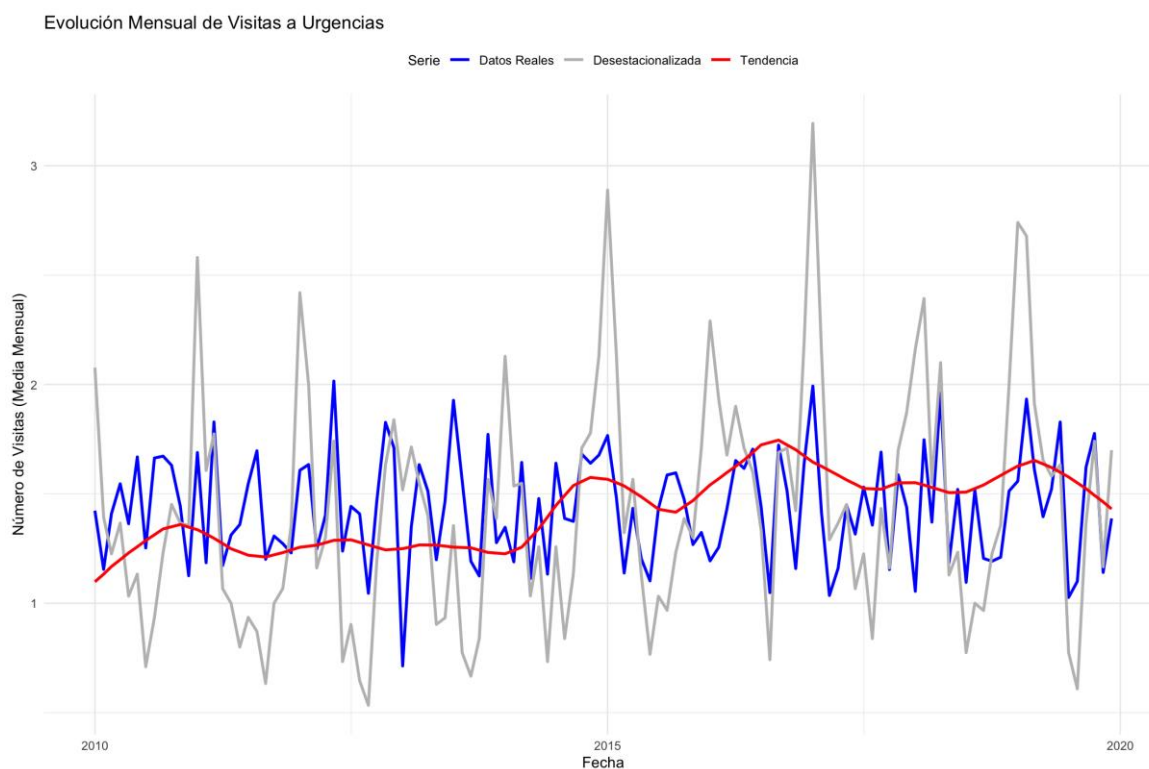


Figura 16. Serie temporal de la media mensual de visitas a urgencias (2010–2019).

En la Figura 17 se muestra la evolución de la media mensual de las visitas a urgencias en función del sexo. La serie correspondiente a los hombres muestra una alta variabilidad a lo largo del periodo analizado. La serie desestacionalizada evidencia fluctuaciones amplias, con múltiples picos. La tendencia general es creciente hasta 2016, seguido de una estabilización y ligera disminución posterior.

En contraste, la serie correspondiente a mujeres presenta un número absoluto menor de visitas a urgencias en comparación con los hombres. Sin embargo, su evolución temporal muestra un incremento más marcado a partir de 2014, alcanzando un pico importante en 2019. Esta tendencia se mantiene, incluso tras la desestacionalización, lo que sostiene la existencia de una tendencia ascendente.

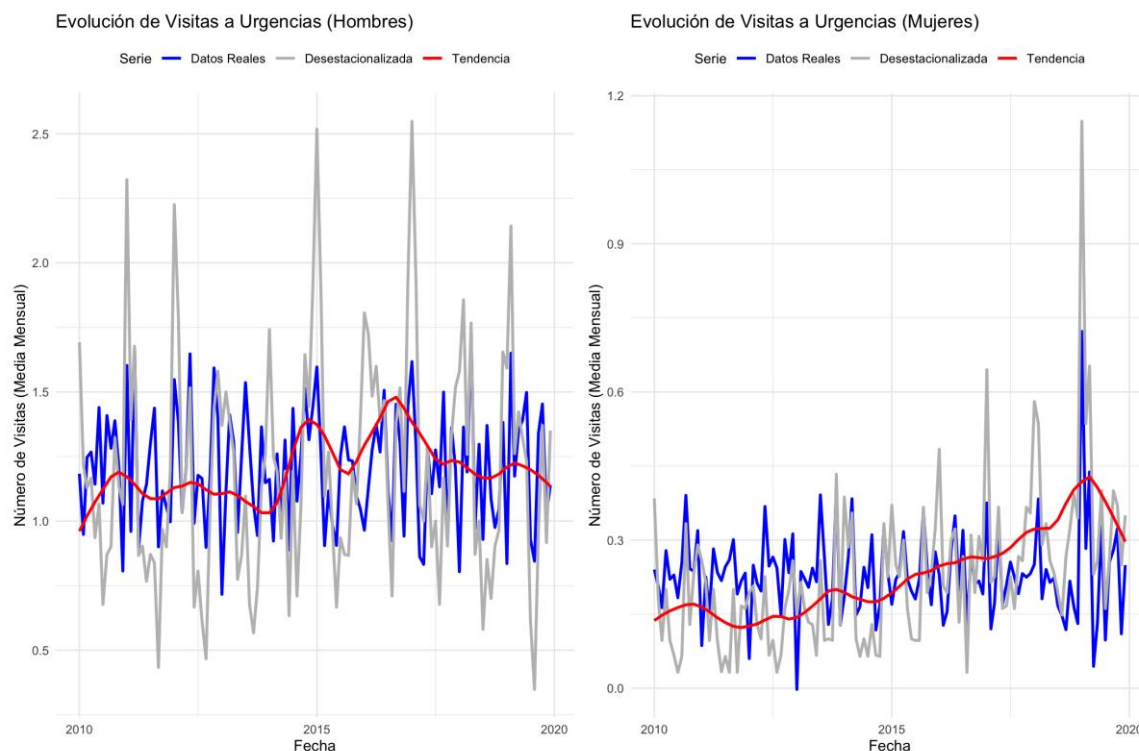


Figura 17. Evolución mensual de la media diaria de visitas a urgencias por sexo.

Con respecto al comportamiento de las urgencias y del material particulado, según el mes del año, los meses invernales, especialmente enero, con una media de 2,5, presentaron los valores más elevados. En contraste, los valores más bajos se observaron en los meses de julio y agosto (Tabla 15).

Las concentraciones más elevadas de PM_{10} se registraron en los meses de agosto ($19,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$) y septiembre ($20,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$), seguidos de octubre ($20,0 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Estos meses también presentaron mayor dispersión, indicando una variabilidad significativa en la concentración de partículas. En contraste, los valores más bajos se observaron en mayo ($13,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$) y abril ($14,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Además, se identificaron múltiples valores atípicos, con especial frecuencia en febrero y agosto. Durante diciembre, se observaron valores extremos elevados, lo que sugiere episodios puntuales de contaminación más intensa.

Tabla 15. Promedio mensual de las vistas a urgencias y de las concentraciones de material particulado.

Mes	Urgencias	PM ₁₀	PM _{2,5}
Enero	2,5	16,4	13,9
Febrero	1.95	16,6	12,7
Marzo	1,50	15,9	12,0
Abril	1,49	14,8	8,7
Mayo	1,29	13,8	8,2
Junio	1,06	16,6	9,4
Julio	1,02	18,7	10,4
Agosto	0,84	19,5	10,2
Septiembre	1,08	20,4	11,2
Octubre	1,33	20,0	13,7
Noviembre	1,40	15,7	11,9
Diciembre	1.74	18,2	15,2

Con objeto de cuantificar y comparar las diferencias relativas entre los meses del año eliminado el efecto de la tendencia, se aplicó el índice de variación estacional a las tres series estudiada (Tabla 16 y Figura 18). Este índice representa el porcentaje en el que los valores de la serie de cada mes se desvían del promedio anual. Un índice superior a 100% indica una mayor actividad en comparación con el promedio, mientras que un índice inferior a 100% indica una menor actividad. Se considera de forma general que el rango de normalidad se encuentra entre los valores 90% y 110%.

Las visitas a urgencias alcanzaron su máximo en enero, superando en un 72% la media anual, descendiendo progresivamente hasta registrar su valor mínimo (-41%) en agosto. En cuanto a los contaminantes, PM_{2,5} presentó sus valores más elevados entre diciembre y febrero, mientras que PM₁₀ registró su máximo entre agosto y octubre. La

prueba de Kruskal-Wallis confirmó diferencias estadísticamente significativas para las tres variables analizadas ($p < 0.001$).

Tabla 16. Índice de variación estacional por mes de las visitas a urgencias y del material particulado.

Mes	Urgencias	PM ₁₀	PM _{2,5}
Enero	71,7	-4,4	18,2
Febrero	36,2	-2,5	10,7
Marzo	4,8	-8	5,1
Abril	3,8	-14,4	-23,3
Mayo	-9,9	-19,7	-27,9
Junio	-25,9	-3,8	-17,8
Julio	-28,3	8,5	-8,9
Agosto	-40,9	13,3	-10,6
Septiembre	-24,5	18,5	-2,1
Octubre	-6,7	16,1	19,10
Noviembre	-2,2	-9,2	4,2
Diciembre	21,8	5,5	33

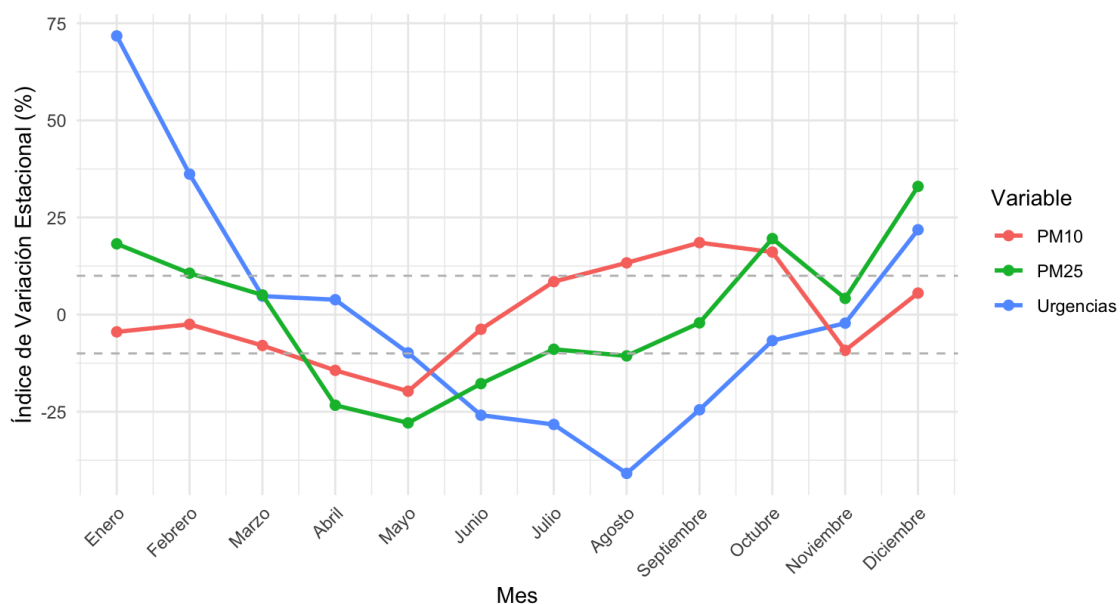


Figura 18. Índice de variación estacional de las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC y de la concentración de material particulado.

El comportamiento mensual de las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC entre 2010 y 2019 presenta un patrón estacional claramente definido y mantenido en el tiempo, como se muestra en la Figura 19. A lo largo del periodo analizado, se observa un incremento sistemático durante los meses de invierno, seguido de una reducción progresiva hacia los meses de verano. Este patrón se repite de forma consistente, lo que sugiere una fuerte estacionalidad en la incidencia de las exacerbaciones.

Sin embargo, también se identifican variaciones interanuales relevantes. En 2010, las medias diarias de visitas fueron particularmente elevadas enero y febrero, estabilizándose posteriormente durante el resto del año. Los años 2014 y 2015 muestran un comportamiento atípico, con valores inferiores al promedio general incluso durante los meses invernales, tradicionalmente más críticos. Por otro lado, 2019 destaca por presentar medias inusualmente altas en noviembre y diciembre, superando ampliamente los registros de estos mismos meses en años anteriores.

Desde una perspectiva global, enero y febrero son los meses con mayor variabilidad interanual, con fluctuaciones amplias en la media de visitas diarias. En particular los años 2015, 2016 y 2019 registraron los picos más altos durante enero. Cabe destacar que estos tres años coinciden con niveles elevados de material particulado en el ambiente durante el mismo mes. Las concentraciones medias de PM_{10} y $PM_{2,5}$ fueron respectivamente: 21,1 y 18,3 $\mu\text{gr}/\text{m}^3$ (2015); 13 y 9,05, $\mu\text{gr}/\text{m}^3$ (2016) y 17.5-14.1 $\mu\text{gr}/\text{m}^3$ (2019).

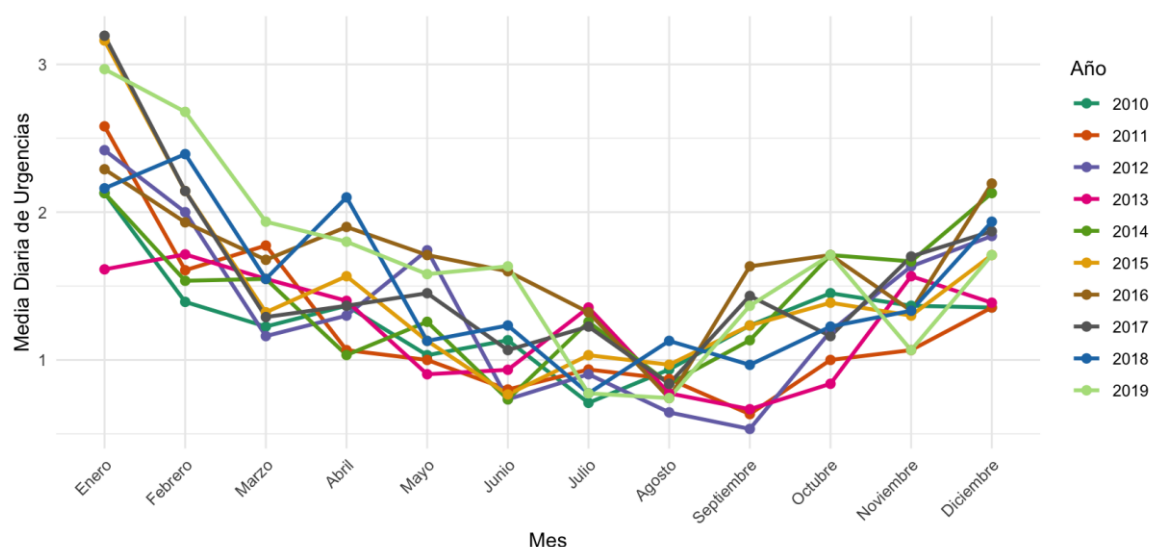


Figura 19. Evolución de las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC en función del mes y año.

5.1.6. Evolución anual de las visitas a urgencias y del material particulado

La media anual de visitas a urgencias por exacerbación de EPOC fue de 1,43 casos, con una desviación estándar 0,16. Los valores oscilaron entre un mínimo de 1,21 y un máximo de 1,69 casos, mostrando una distribución relativamente simétrica. En cuanto a los contaminantes, la concentración media anual de $PM_{2.5}$ fue de $9,78 \mu g/m^3$, con un rango comprendido entre 7,7 y $14,5 \mu g/m^3$. La concentración media anual de PM_{10} se situó en $17,2 \mu g/m^3$ (Tabla 17).

Tabla 17. Análisis descriptivo de las visitas a urgencias y material particulado con carácter anual en el periodo 2010-2019.

	Media	DE	Mínimo	Máximo	Mediana	P ₂₅	P ₇₅
Nº Urgencias	1,43	0,16	1,21	1,69	1,43	1,28	1,54
PM_{2,5}	9,78	1,4	9,7	14,5	11,2	10,3	11,7
PM₁₀	17,2	2,2	14,09	20,8	16,9	15,6	19

DE: desviación estándar; P₂₅: percentil 25; P₇₅: Percentil 75; Nº: Número.

La Figura 20 muestra la evolución anual de las visitas a urgencias junto con las concentraciones de material particulado. Los valores promedio exactos para cada uno de los años bajo estudio se recogen en las Tablas 18 y 19. Se observa una tendencia creciente, que alcanza su valor máximo en el año 2019. Esta tendencia fue estadísticamente significativa ($\tau = 0.733$; $p = 0.004$). Al estratificar por sexo, también se evidenció una tendencia ascendente significativa tanto en hombres ($\tau = 0.539$; $p = 0.03$) como en mujeres, donde el incremento fue particularmente pronunciado ($\tau = 0.911$; $p < 0.001$).

Tabla 18. Valores promedio de las visitas a urgencias en función del diámetro de la partícula.

	Año	Media	Mediana	DE	Mínimo	Máximo
PM ₁₀	2010	19,88	18,30	10,07	5,50	72,7
	2011	20,85	18,50	10,52	5,80	69,5
	2012	19,38	17,40	10,71	5,50	88,5
	2013	14,09	12,20	7,86	2,50	45,8
	2014	15,48	13,00	9,30	2,80	53,5
	2015	17,89	15,80	9,72	4,00	57,8
	2016	16,03	14,50	9,82	4,20	120,5
	2017	17,49	15,50	9,77	5,00	89,5
	2018	15,42	13,50	8,18	4,80	61,0
	2019	16,32	14,80	8,11	4,00	47,5
PM _{2,5}	2010	11,59	10,30	6,08	3,00	37,0
	2011	14,58	12,80	7,40	4,50	45,3
	2012	12,95	11,80	6,84	3,80	41,0
	2013	9,78	8,20	6,16	2,80	40,7
	2014	10,22	8,00	6,55	2,50	40,0
	2015	11,48	9,20	7,56	2,30	47,5
	2016	10,96	9,20	6,25	1,30	34,3
	2017	11,75	9,80	6,73	2,50	46,7
	2018	10,28	9,30	4,57	3,50	31,0
	2019	11,04	9,50	5,75	2,50	36,5

Tabla 19. Análisis descriptivo de las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC en el periodo de estudio.

Año	Media	Mediana	DE	Mínimo	Máximo
2010	1,27	1,30	0,355	0,700	2,10
2011	1,24	1,05	0,548	0,600	2,60
2012	1,34	1,25	0,593	0,500	2,40
2013	1,22	1,40	0,372	0,700	1,70
2014	1,40	1,40	0,457	0,700	2,10
2015	1,48	1,30	0,648	0,800	3,20
2016	1,66	1,70	0,427	0,700	2,30
2017	1,57	1,40	0,624	0,800	3,20
2018	1,48	1,25	0,531	0,800	2,40
2019	1,67	1,65	0,675	0,700	3,00
Total	1,43	1,4	0,54	0,5	3,2

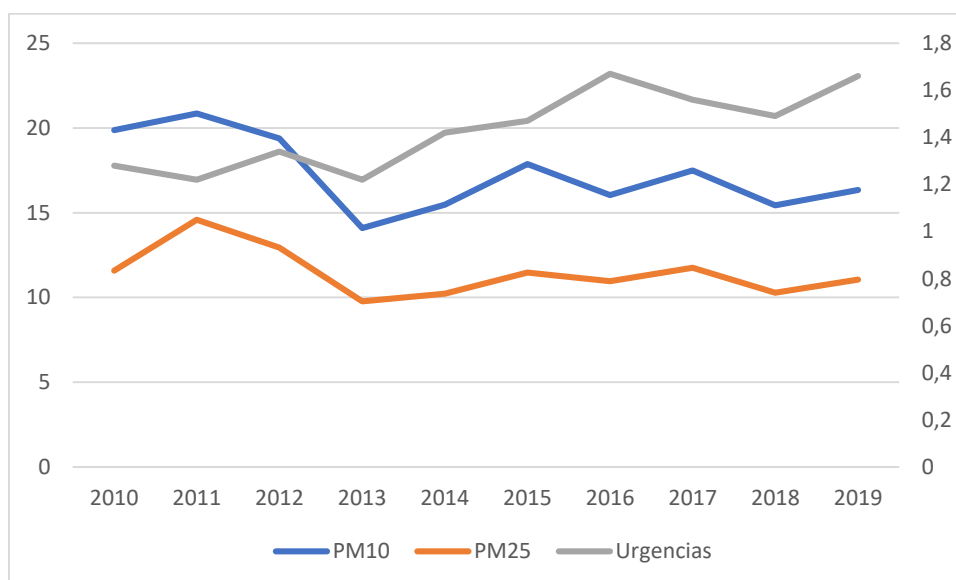


Figura 20. Tendencia anual de las visitas a urgencias por EPOC y concentración de material particulado.

En la Tabla 19 se puede observar que las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC alcanzaron su valor máximo en los años 2016 y 2019, mientras que el valor mínimo ocurrió en el año 2010.

En la Tabla 20 se muestra el porcentaje de tiempo donde los niveles de contaminación se han encontrado por encima de los valores establecidos. Tanto $PM_{2,5}$ como PM_{10} no sobrepasaron los límites de acuerdo con la normativa de la OMS de 2011 en ninguno de los años del periodo estudiado. Si se analizara los datos de acuerdo con la normativa establecida en 2015 en el caso de PM_{10} se habría sobrepasado el límite en nueve de los años y en el caso de $PM_{2,5}$ en todos los años.

5.1.7. Variables climatológicas

En la Tabla 21 se presenta el análisis descriptivo de las variables climatológicas consideradas en el presente estudio: temperatura, presión, precipitación y horas de sol. La temperatura media diaria en el periodo de estudio fue de 13, 2º, con un rango intercuartílico de 12,4ºC, siendo la media máxima de 24,8ºC, mientras que la mínima fue de 2.7ºC.

Tabla 20. Periodo en el que se han sobrepasado los límites establecidos para $PM_{2,5}$ y PM_{10} .

Contaminante	Periodo	OMS		Valor legislado (2011)
		2005	2021	
$PM_{2,5}$	Anual*	9/10	10/10	0/10
PM_{10}	Anual*	1/10	9/10	0/10

*Número de años respecto el total.

Tabla 21. Análisis descriptivo de las variables meteorológicas incluidas en el estudio.

	Media	DE	Mínimo	Máximo	Mediana	P ₂₅	P ₇₅
Temperatura (°C)	13,24	7,39	-3,20	30,15	12,80	7,00	19,40
Presión bar. (mmHg)	933,1	6,56	903,7	957,0	933,5	929,7	937,0
Precipitación (L/día)	1,13	3,34	0	37,20	0	0	0,2
Horas sol (nº horas)	7,5	4,3	0	14,4	8,3	3,9	11,3

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

La Figura 21 muestra la evolución interanual de la temperatura media durante el periodo de estudio. Los rangos intercuartílicos se mantienen amplios y relativamente constantes en el tiempo. La temperatura media presentó una marcada componente estacional, sin evidenciar una tendencia ascendente clara en el periodo analizado.

La Figura 22 muestra la matriz de correlación entre las variables climatológicas y los principales contaminantes atmosféricos. Se observó correlación negativa significativa entre la temperatura media diaria y las concentraciones de NO ($r = -0,72$), NO₂ ($r = -0,60$), PM_{2,5} ($r = -0,49$) y PM₁₀ ($r = -0,26$), indicando que sus niveles disminuyen con temperaturas más altas. Las horas de sol mostraron correlaciones negativas con PM_{2,5} ($r = -0,46$), PM₁₀ ($r = -0,37$), NO₂ ($r = -0,48$) y NO ($r = -0,48$), sugiriendo que una mayor radiación solar se asocia con menor concentración de partículas y gases contaminantes.

La presión atmosférica mostró correlaciones positivas moderadas con PM_{2,5} ($r = 0,21$) y PM₁₀ ($r = 0,14$), lo que indicaría un efecto de estancamiento atmosférico asociado a altas presiones. Por el contrario, la precipitación no mostró correlaciones relevantes. Respecto a las visitas a urgencias, PM_{2,5} mostró correlación significativa leve-moderada ($r = 0,335$), mientras que PM₁₀ tuvo una correlación negativa no significativa ($r = -0,13$).

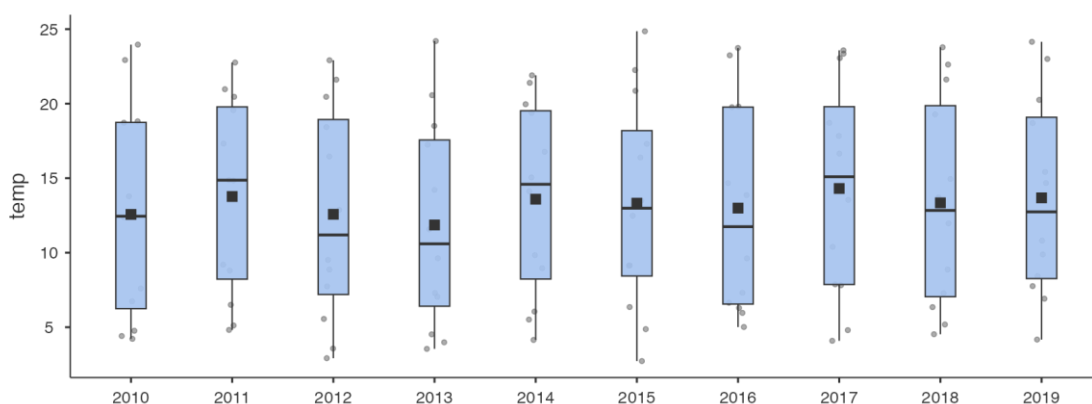


Figura 21. Evolución de la temperatura media en el periodo de estudio.

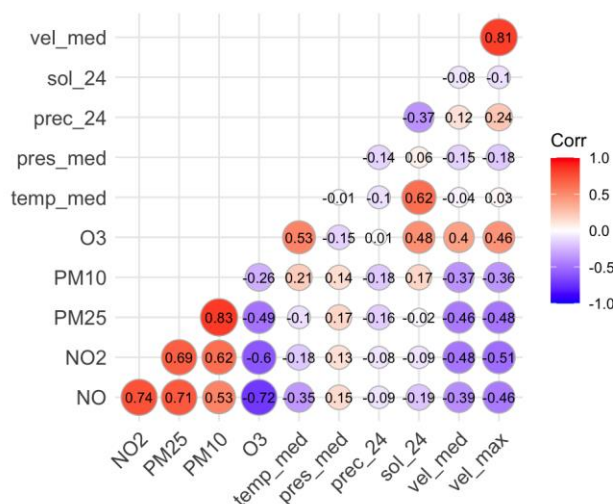


Figura 22. Correlación entre variables climatológicas y contaminantes ambientales.

5.2. Modelo predictivo en relación con el impacto de la concentración de material particulado en las visitas a urgencias

El análisis de la serie temporal de visitas a urgencias mostró una varianza (1,77) superior a la media (1,43), lo que indica la presencia de sobredispersión, con un índice estimado de 1,24. Por otra parte se observó evidencia de autocorrelación entre la serie temporal, tal como se mostraba en la Figura 13.

En consonancia con lo previamente descrito, se empleó un modelo aditivo generalizado (GAM) con distribución de quasi-Poisson y función de enlace logarítmica para estimar la asociación entre las concentraciones de material particulado y las visitas diarias a urgencias por exacerbación de EPOC. En dicho modelo se incluyó como término lineal a $PM_{2.5}$ o PM_{10} y como términos suavizados se consideraron a las variables días (como datos continuos) para captar tendencias temporales y estacionalidad, presión barométrica, precipitación y horas de sol. Además, se incluyó la variable “fin de semana” como cofactor. El modelo se realizó de forma independiente a para cada uno de los retardos analizados.

En el análisis univariado, los niveles de $PM_{2.5}$ mostraron asociaciones estadísticamente significativas con las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC en todos los retardos evaluados (*lags* 0 a -5). El mayor riesgo relativo se observó en el *lag* -3 (RR 1,105; IC95% 1,05-1,15), seguido de los *lags* -4 y -2. Esto indica una relación consistente y positiva entre la exposición a $PM_{2.5}$ y las exacerbaciones, con efectos que persisten varios días después de la exposición (Tabla 22). En contraste, los niveles de PM_{10} no mostraron una asociación, a excepción del *lag* -5, donde se observó una relación negativa significativa (RR 0,96; IC95% 0,92-0,99), de difícil interpretación.

Tras ajustar por las variables meteorológicas, días y fin de semana, solo se mantuvo la significación estadística en el modelo multivariante en el rezago -3, (RR 1,058; IC95% 1,01-1,10). Este resultado sugiere que un incremento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de $PM_{2.5}$ se asocia con un aumento del 5,8% en el riesgo de acudir a urgencias tres días después de la exposición. El retardo -2 también fue casi significativo ($p = 0,052$), siendo el resto de los retardos no significativos tras el ajuste, lo que indica una posible confusión por las variables meteorológicas.

Para PM_{10} , únicamente el *lag* -3 mostró una asociación significativa en el modelo ajustado (RR = 1,033; IC95% 1,003-1,064), aunque de menor magnitud que la observada para $PM_{2.5}$. El resto de los retardos no alcanzó significación estadística.

La fracción atribuible para $PM_{2.5}$ en el *lag* -3 fue del 5,45%, lo que indica que este porcentaje de visitas podría ser atribuido a la exposición al contaminante. La fracción atribuible en el caso de PM_{10} fue del 3,15%.

Tabla 22. Influencia de los niveles de PM_{2,5} y PM₁₀ en las VUE (10 µg/m³).

Lag	Univariante			Multivariante*			Fracción atribuible	
	p	RR	IC95%	p	RR	IC95%	FA(%)	IC95%
PM_{2,5}								
0	<0,01	1,13	1,05 - 1,20	0,540	1,02	0,97 - 1,07	5,78	-1,37– 12,4
-1	<0,01	1,077	1,03 - 1,12	0,25	1,03	0,98 - 1,08	2,64	-1,91 – 6,98
-2	<0,01	1,093	1,04-1,14	0,052	1,04	0,99-1,09	4,28	-0,04-8,42
-3	<0,01	1,105	1,05 - 1,15	0,01	1,058	1,01 - 1,10	5,45	1,12 – 9,58
-4	<0,01	1,104	1,05-1,15	0,08	1,04	0,99-1,09	3,82	-0,42-7,88
-5	<0,01	1,086	1,03 - 1,13	0,54	1,01	0,97- 1,06	1,36	-3,01 – 5,55
PM₁₀								
0	0,191	0,96	0,92-1,01	0,696	1,037	0,98871,090	3,66	-1,21 – 8,26
-1	0,163	0,97	0,94-1,00	0,149	1,024	0,99-1,057	2,31	-0,84 – 5,36
-2	0,154	0,97	0,94-1,00	0,163	1,022	0,99-1,054	2,17	-0,9-5,14
-3	0,735	0,995	0,96-1,02	<0,05	1,033	1,003-1,064	3,15	0,25 – 6,05
-4	0,250	0,981	0,95-1,01	0,456	1,012	0,982-1,042	1,14	-1,88-4,07
-5	<0,01	0,96	0,92-0,99	0,432	0,988	0,958-1,019	-1,24	-4,4 – 1,83

VUE: visitas a urgencias por EPOC; RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; FA: fracción atribuible; * Ajustado por variables meteorológicas, fin de semana y día.

Así mismo, al considerar los retardos acumulados en los tres y cinco días previos, el efecto de PM_{2,5} mantuvo una asociación significativa con las visitas a urgencias. El promedio de tres días presentó un RR de 1,063 (IC95% 1,005-1,124) y una FA de 5,95%. Para el promedio de los cinco días previos, el RR fue de 1,067 (IC95% 1,004-1,117) con una FA de 6,26%. En cuanto a PM₁₀ no se evidenció una asociación significativa con los promedios de 3 y 5 días previos.

Con el fin de comprobar la adecuación del modelo empleado, se llevó a cabo un análisis de los residuos mediante diversas técnicas gráficas: serie temporal, histograma, gráfico Q-Q y función de autocorrelación (Figura 23).

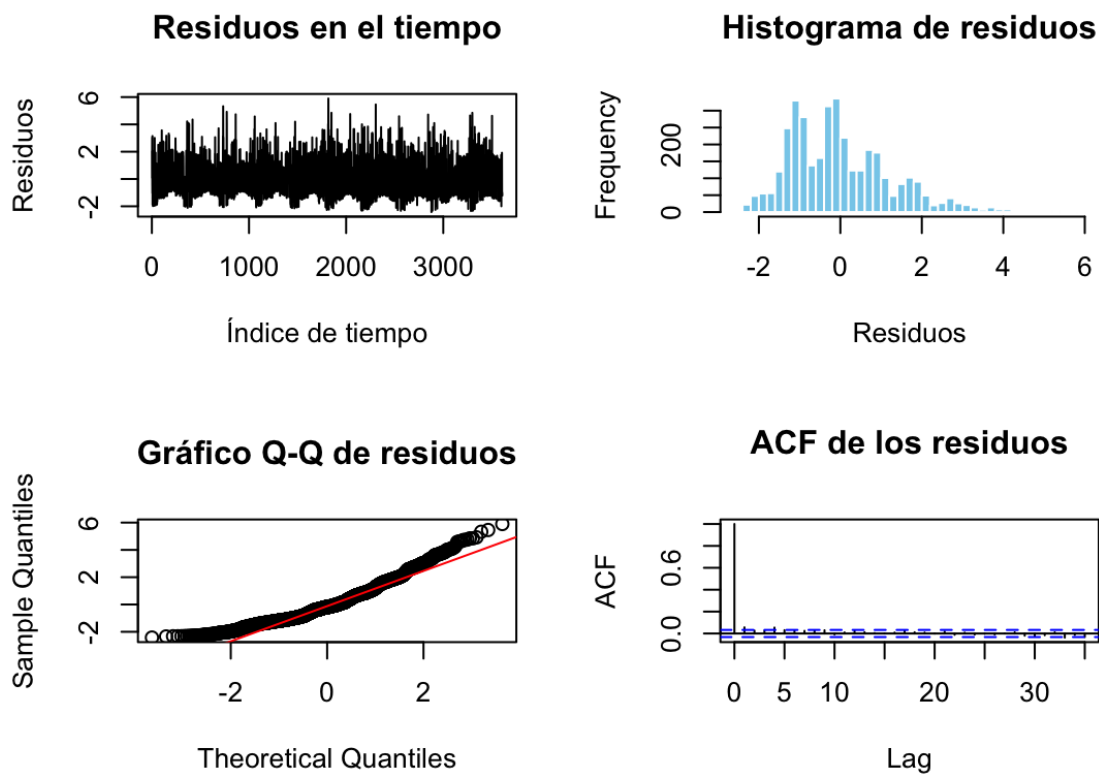


Figura 23. Evaluación del ajuste del modelo mediante análisis de residuos.

El examen de la serie temporal de los residuos no reveló patrones sistemáticos a lo largo del tiempo. La distribución aparentemente aleatoria de los residuos sugiere una adecuada captación de la tendencia temporal por parte del modelo, y la ausencia de dependencia no especificada.

El histograma mostró una distribución próxima a la normalidad, con una leve asimetría positiva. Este tipo de desviación es frecuente en modelo de conteo, especialmente con distribución de Quasi-Poisson, por lo que no representa un sesgo significativo.

El gráfico Q_Q complementa este comportamiento, evidenciando una buena correspondencia con la distribución normal teórica, salvo por leves discrepancias en la cola superior, en línea con lo observado en el histograma.

Por último, la función de autocorrelación indicó que no existe autocorrelación significativa en los residuos de los residuos evidencia que no existe autocorrelación significativa en los residuos, ya que todas las barras se mantuvieron dentro de los límites de confianza. Esta independencia residual confirma la validez del modelo y descarta la necesidad de incorporar términos autorregresivos.

5.2.1. Análisis por subgrupos

Se realizó un análisis estratificado con el objetivo de explorar posibles diferencias entre la exposición a material particulado y las exacerbaciones de EPOC por sexo para evaluar la asociación entre los distintos rezagos y la exposición al material particulado. La estratificación se llevó a cabo según sexo, edad, estación del año y niveles de concentración de $PM_{2,5}$.

En cuanto al sexo se evaluó la posible existencia de una respuesta diferencial entre hombres y mujeres, así como existía una diferente respuesta en relación con los retardos (Tablas 23 y 24). En el grupo de hombres, la exposición a $PM_{2,5}$ en el retardo de tres días (*lag* -3) mostró una asociación significativa con las visitas a urgencias por EPOC, con un RR de 1,05 (IC95% 1,002-1,10; $p = 0,04$) y una FA del 4,76%. Este fue el único resultado con significación estadística en el análisis estratificado. En cambio, en las mujeres no se identificaron asociaciones significativas en ninguno de los retardos evaluados para $PM_{2,5}$, aunque los RRs en los *lags* 0, -3 y -5 fueron similares (1,043), con intervalos de confianza que incluían la unidad y FA entre 4,1 % y 4,2 %.

Tabla 23. Influencia de material particulado en las VUE*. Análisis Estratificado hombres.

	p	RR	IC95%	FA(%)	IC95%
PM _{2,5}					
Lag 0	0,961	0,999	0,721 - 1,028	-0,07	-2,9 - 2,68
Lag -1	0,252	1,029	0,981 - 1,01	2,83	-2,07 - 7,48
Lag -3	0,04	1,05	1,002- 1,10	4,76	0,2 - 9,12
Lag -5	0,78	1,007	0,963 - 1,055	0,66	-4,1 - 5,2
PM ₁₀					
Lag 0	0,820	0,998	0,979 - 1,017	-0,21	-2,14 - 1,69
Lag -1	0,186	1,023	0,989 - 1,059	2,29	-1,12 - 5,59
Lag -3	0,090	1,028	0,995 - 1,061	2,69	-0,51 - 5,79
Lag -5	0,374	0,985	0,953 - 1,022	-1,53	-4,97 - 1,8

VUE: visitas a urgencias por EPOC; RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; FA: fracción atribuible;

* Ajustado por fecha, fin de semana, y variables meteorológicas

Tabla 24. Influencia de material particulado en las VUE*. Análisis Estratificado mujeres.

	p	RR	IC95%	FA(%)	IC95%
PM _{2,5}					
Lag 0	0,102	1,043	0,991 - 1,097	4,12	-0,85 - 12
Lag -1	0,607	1,030	0,920 - 1,154	2,92	-8,71 - 13,2
Lag -3	0,468	1,043	0,936 - 1,162	4,12	-6,82 - 13,95
Lag -5	0,427	1,043	0,939 - 1,159	4,16	-6,44 - 13,7
PM ₁₀					
Lag 0	0,902	0,996	0,933 - 1,063	-0,40	-7,18 - 5,93
Lag -1	0,744	1,013	0,935 - 1,098	1,33	-6,93 - 8,94
Lag -3	0,360	1,035	0,961 - 1,115	3,4	-4,03 - 10,3
Lag -5	0,640	0,982	0,910 - 1,060	-1,82	-9,86 - 5,63

VUE: visitas a urgencias por EPOC; RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; FA: fracción atribuible;

* Ajustado por fecha, fin de semana y variables meteorológicas

Respecto al PM₁₀, ni en hombres ni en mujeres se observó una asociación estadísticamente significativa con las visitas a urgencias en ninguno de los retardos

analizados. No obstante, los RRs en el *lag* -3 fueron ligeramente mayores en ambos sexos (1,035 en mujeres y 1,028 en hombres), sin alcanzar significación.

Estos hallazgos sugieren que, si bien ambos sexos muestran una respuesta cuantitativamente parecida a la exposición a PM_{2,5}, la asociación solo fue significativa en los hombres para el *lag* -3, lo que podría reflejar una mayor sensibilidad o una respuesta más consistente a exposiciones previas. La ausencia de significación en mujeres podría deberse a una menor potencia estadística o a una menor variabilidad en la respuesta. No se evidenciaron diferencias relevantes en la sensibilidad al PM₁₀.

En cuanto a la estratificación por edad y estación del año (Tabla 25), PM₁₀ y PM_{2,5} mostraron un comportamiento similar, con una asociación significativa en pacientes mayores de 75 años. En relación con la estación del año, ambos contaminantes tuvieron un mayor impacto durante el verano, con fracciones atribuibles del 16,5% para PM_{2,5} y del 7,19% para PM₁₀. Así mismo, tan solo la exposición a concentraciones de PM_{2,5} superiores a 25 µgr/m³ se asoció con un RR de 1,41 (IC95% 1,1016-1,281) y una FA del 12,2% (IC95% 1,55-21,9%).

En el grupo de personas de 75 años o más, se observó una asociación significativa entre la exposición a PM_{2,5} en el retraso -3 días y las visitas a urgencias por EPOC, con un RR de 1,089 (IC95% 1,03-1,152; $p < 0,01$) y una FA del 8,17 % (IC95% 2,91-13,19). También se identificó un efecto significativo del PM₁₀ en este grupo, con un RR de 1,057 (IC95% 1,016-1,099; $p = 0,006$) y una FA del 5,39 %. En cambio, en el grupo de <75 años, no se evidenciaron asociaciones estadísticamente significativas con ninguno de los contaminantes.

Durante el verano, se observó una asociación estadísticamente significativa entre la exposición a PM_{2,5} y las visitas a urgencias en el retardo -3, con un RR de 1,198 (IC95% 1,014-1,416; $p = 0,03$) y una FA del 16,54 % (IC95% 1,37-29,3). Asimismo, se detectó un efecto significativo del PM₁₀ (RR = 1,077; IC95% 1,001-1,16; $p = 0,04$), con una FA del 7,19 %.

En las demás estaciones (primavera, otoño e invierno), no se encontraron asociaciones significativas entre los niveles de material particulado y las visitas por exacerbación, aunque los valores de RR fueron superiores a 1 en otoño e invierno.

Tabla 25. Influencia de PM_{2,5} (2,5 µg/m³) y PM₁₀ (10 µg/m³) en las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC (*lag* -3). Análisis estratificado.

	Influencia de PM _{2,5}					Influencia de PM ₁₀				
	<i>p</i>	RR	IC95%	FA(%)	IC95%	<i>p</i>	RR	IC95%	FA(%)	IC95%
Por grupos de edad*										
<75 años	0,902	0,996	0,933 - 1,063	-0,40	-7,18 - 5,93	0,733	1,008	0,963 - 1,054	0,79	-3,84 - 5,12
>75 años	<0,01	1,089	1,03 - 1,152	8,17	2,91 - 13,19	0,006	1,057	1,016 - 1,099	5,39	1,57 - 9,01
Por estación**										
Primavera	0,61	0,974	0,878 - 1,08	-2,7	-13,96 - 7,4	0,957	0,998	0,930 - 1,071	-0,19	-7,56 - 6,66
Verano	0,03	1,198	1,014 - 1,416	16,54	1,37 - 29,3	0,04	1,077	1,001 - 1,16	7,19	0,09 - 13,78
Otoño	0,26	1,058	0,959-1,167	5,46	-4,31-14,3	0,935	1,002	0,95 -1,057	0,22	-5,22 - 5,37
Invierno	0,28	1,033	0,974 - 1,09	3,16	-2,68 - 8,66	0,543	1,016	0,966 - 1,068	1,54	-3,55 - 6,33

RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; FA: fracción atribuible; *ajustado por fecha, fin de semana y variables meteorológicas. ** Ajustado por fin de semana, día y variables meteorológicas.

6. DISCUSIÓN

6.1. Características de los pacientes e historia de exacerbaciones

El estudio incluyó a 2045 pacientes que acudieron a urgencias por un episodio de exacerbación de EPOC durante un periodo de seguimiento de diez años. Hubo un claro predominio masculino (79,1%) y una edad media avanzada (79,5 años), siendo el 72% de los pacientes mayores de 75 años. Estos hallazgos están en línea con lo descrito en la literatura científica, donde se evidencia una mayor prevalencia de exacerbaciones en varones y de pacientes de edad avanzada.¹⁴⁰

Sin embargo, no todos los estudios muestran resultados coincidentes. En cuanto al sexo, la proporción entre hombres y mujeres varía según el país. Weichental et al.¹¹¹, en un estudio realizado en Canadá, encontraron una prevalencia de varones del 47,6%. De forma similar, en un estudio sueco¹⁴¹, la prevalencia de mujeres alcanzó el 53,8%.

Ding et al.¹⁴² analizan la relación entre factores ambientales (contaminación del aire y condiciones meteorológicas) y las visitas a urgencias por EPOC en personas entre 65 y 79 años en Taipéi, entre los años 2000 y 2013, describiendo una proporción hombre/mujer de 6,29.

En nuestro estudio, tal como se observa en la pirámide poblacional, la proporción entre ambos sexos se iguala en los grupos menores de 60 años, lo que refleja cambio epidemiológico progresivo de la EPOC, con una tendencia creciente hacia una mayor afectación en mujeres. En esta línea, estudios recientes¹⁴³ han descrito prevalencias similares entre hombres y mujeres.

El 44,3% de los pacientes presentó más de una exacerbación que requirió acudir al servicio de urgencias en el periodo de seguimiento, una prevalencia ligeramente superior a la descrita en otros estudios. Lisspers et al.¹⁴¹, en un estudio de duración similar al nuestro, observaron que el 34% de los pacientes presentó una única exacerbación. Cifras aún menores se han descrito en otros estudios con periodos de seguimiento más cortos, como los de Kohei et al.¹⁴⁴ (29%) o del trabajo de Hasegawa et al.⁵⁸ (29,4%) en dos estados de los Estados Unidos (29%).

El estatus socioeconómico se ha identificado como un factor asociado a una mayor recurrencia. El estudio ECLIPSE, con un seguimiento de tres años, encontró que el 15% de los pacientes estudiados habían presentado eventos múltiples durante el periodo de observación¹⁴⁵

Aunque algunos estudios han señalado que las mujeres con EPOC presentan un mayor número de exacerbaciones y hospitalizaciones⁴³. En el estudio ECLIPSE las mujeres presentaron mayor número de exacerbaciones incluso con menor exposición al tabaco y

mejor función pulmonar. En nuestro estudio, sin embargo, los varones tuvieron una media de 2,62 exacerbaciones, frente a 1,97 en las mujeres. Lisspers et al.¹⁴¹ en un estudio de cohortes con un seguimiento medio de 12 años encontró que las mujeres presentaron más exacerbaciones moderadas que los hombres, aunque no se observaron diferencias significativas en cuanto a las exacerbaciones graves. Además, las mujeres tuvieron un 12% mayor de riesgo de presentar una exacerbación temprana.

En esta tesis solo se incluyó pacientes con un diagnóstico previo de EPOC cuya visita al servicio de urgencias estuviera motivada por una exacerbación registrada como diagnóstico principal en el informe médico. No se consideraron a aquellos pacientes con EPOC que acudieron por otras causas. Este criterio no ha sido uniformemente aplicado en todos los estudios. Zhang et al.¹⁴⁶, en un estudio retrospectivo realizado en China, observaron que el 20% de los pacientes con diagnóstico de EPOC que acudieron a urgencias lo hicieron por motivos no relacionados con una exacerbación de EPOC. Entre estas causas no relacionadas las más frecuentes fueron el síndrome coronario agudo (con o sin insuficiencia cardíaca) y el embolismo pulmonar.

6.1.1. Visitas a urgencias

En el 27,7% de los días del periodo estudiado no se produjeron visitas al servicio de urgencias por exacerbaciones de EPOC. La literatura disponible ofrece información limitada sobre la frecuencia diaria de estos eventos, por lo que nuestro estudio aporta una perspectiva útil al mostrar cómo se comporta la demanda asistencial. Así, el promedio diario fue 1,43 visitas/día. Este valor podría explicarse, en parte, por la elevada proporción de días sin visitas en urgencias. Ruiz et al.¹⁴⁷ realizaron un estudio centrado en la relación entre contaminación atmosférica y visitas a urgencias por asma, en el que también se

analizó la frecuencia diaria de las visitas. En ese trabajo, el 32,9 % de los días no se registraron visitas, con una media diaria de 2,13 casos, lo que sitúa nuestros resultados en un rango comparable, aunque ligeramente inferior.

Desde un punto de vista estadístico, la distribución de la frecuencia de vistas diarias observada en nuestro estudio muestra un comportamiento asimétrico con sesgo a la derecha, caracterizado por una alta proporción de días con pocas o ninguna visita y un número reducido de días con múltiples episodios. Este patrón es característico de las variables de conteo con media baja.

De forma global, se identificó una mayor carga asistencial en relación con las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC en varones, pacientes mayores de 75 años y durante la estación fría. Este patrón es coincidente con publicaciones existentes, describiendo la mayor vulnerabilidad de estos grupos¹³¹. Donaldson et al.¹⁴⁸, encontraron que la incidencia de exacerbaciones de EPOC es significativamente mayor en invierno, lo que conlleva un aumento de la morbilidad y la mortalidad, así como una mayor presión sobre los servicios sanitarios. Además, observaron que la estacionalidad de las exacerbaciones varía con la latitud y es más pronunciada en climas templados, donde la exposición al frío es más común.

La mayoría de las visitas a urgencias se produjeron en días con niveles de contaminación bajos según la normativa vigente, lo que confirma la idea de que no existe un umbral seguro de exposición. En el caso de PM_{2,5} se observó un aumento en el número de visitas a medida que se incrementaban las concentraciones de este contaminante.

Liew et al.¹⁴⁹ en un estudio realizado en Estados Unidos sobre las visitas a exacerbación de EPOC en un periodo similar se observó un patrón creciente de visitas a

medida que aumentaban los niveles de $PM_{2.5}$. Aunque las visitas en días con altos niveles de $PM_{2.5}$ fueron menos frecuentes, la tendencia fue similar. Estos hallazgos refuerzan la asociación entre exposición a material particulado y las exacerbaciones de EPOC.

Aunque no se encontró diferencias significativas entre los niveles de $PM_{2.5}$ entre los días con y sin visitas a urgencias, si se detectaron diferencias en las concentraciones de $PM_{2.5}$. Además, los días sin visitas se asociaron con temperaturas más altas y un mayor número de horas de sol/día, lo que refuerza el papel de las condiciones climáticas en las exacerbaciones de EPOC. Un estudio realizado en Innsbruck (Austria) analizó las diferencias entre concentraciones de contaminantes atmosféricos según la presencia o ausencia de exacerbaciones, encontrando que los días con visitas presentaban concentraciones más elevadas de monóxido de carbono y dióxido de azufre en comparación con los días sin exacerbación¹⁵⁰.

El enfoque adoptado en esta Tesis Doctoral para analizar las implicaciones de la contaminación por material particulado en las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC de las visitas a urgencias teniendo en cuenta los valores diarios, mensuales y anuales, responde tanto a necesidades normativas como investigadoras. A nivel regulatorio, las legislaciones ambientales establecen límites máximos para las concentraciones de material particulado basados en periodos diarios y anuales, por lo que su seguimiento en estas escalas permite evaluar la exposición respecto a estándares de calidad del aire.

Por otro lado, el análisis a escala mensual permite identificar patrones estacionales, lo cual resulta relevante dado que las exacerbaciones muestran una marcada variación anual. Esta perspectiva permite una comprensión más completa de la relación entre la contaminación por material particulado y las visitas a urgencias.

En los estudios epidemiológicos, la selección de una métrica de exposición adecuada resulta fundamental para estimar correctamente la asociación entre contaminantes y efectos en salud. El estudio de Darrow et al.¹⁵¹ evalúa como distintas métricas temporales diarias de contaminación influyen en dicha asociación. Se evaluaron métricas como máximos horarios (1 hora, 8 horas), promedio 24 horas, promedio diurno y promedio nocturno. Los autores encontraron que la magnitud de la asociación variaba según la métrica empleada para algunos contaminantes mientras que para el material particulado no se observaron diferencias significativas, probablemente debido a las limitaciones del tamaño muestral diferencias en función de la métrica temporal de los distintos contaminantes empleados.

Sin embargo, para $PM_{2,5}$ el promedio de 24 horas mostró una mejor correlación con las exposiciones, lo que respalda su uso como medida de exposición. Esta medida tiende a reducir el error de medición y presenta una distribución espacial más homogénea. El estudio apoya el uso de métricas que capturan los picos de contaminación (máximo de 1 hora para CO y NO₂, y máximo de 8 horas para O₃) dependiendo del contaminante analizado. El empleo del valor promedio de 24 horas parece adecuado, para $PM_{2,5}$ ya que es representativo de la exposición poblacional y ha demostrado consistencia en los resultados.

6.1.2. Relación día-a-día de las series temporales de visitas a urgencias y contaminación

El análisis diario mostró una media de 1,43 visitas a urgencias por exacerbación de EPOC, con un rango amplio concentrados en valores bajos, dado que el 75% de los días se registraron dos o menos visitas. En cuanto al material particulado, PM_{10} mostró una mayor

variabilidad y episodios aislados de los niveles elevados. La amplitud del rango observado para ambos tipos de partículas, especialmente PM_{10} , sugiere la presencia de condiciones ambientales atípicas que podrían actuar como desencadenantes de las exacerbaciones.

En nuestro estudio las visitas a urgencias y los niveles de material particulado han mostrado un comportamiento distinto en cuanto a su tendencia a lo largo del periodo analizado. Mientras las urgencias por exacerbación mostraron un aumento progresivo a lo largo del periodo de estudio, las concentraciones de PM_{10} presentaron una reducción significativa, y las de $PM_{2,5}$ una leve reducción, aunque sin alcanzar significación estadística.

La tendencia observada en nuestro estudio con respecto al material particulado es consistente con la evolución registrada a nivel nacional, caracterizada por una disminución progresiva de las concentraciones de PM_{10} y una leve reducción de $PM_{2,5}$. Durante el periodo analizado, la concentración media diaria de $PM_{2,5}$ fue de $11,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ y de $17,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ para PM_{10} , valores que según los límites establecidos por la legislación europea y española sitúan a la ciudad de Valladolid en un entorno de baja contaminación atmosférica por material particulado.

En un estudio previo realizado en Valladolid¹⁵² sobre la mortalidad por enfermedades cardiovasculares durante el periodo 1999-2008, se describieron valores medios anuales de PM_{10} de $35,41 \mu\text{g}/\text{m}^3$. La concentración en 1999 era de $45,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$, descendiendo a $23,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ al final del estudio. Dado que no se disponía de mediciones directas de $PM_{2,5}$, los autores estimaron su concentración a partir de una relación $PM_{2,5}/PM_{10}$ de 0,73, obteniendo un valor aproximado de $25,85 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Estas concentraciones contrastan claramente con las del periodo 2010-2019, durante el cual los niveles medios anuales fueron considerablemente inferiores: 17,2

$\mu\text{g}/\text{m}^3$ para PM_{10} y $11,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ para $\text{PM}_{2,5}$, evidenciando una mejora sostenida en la calidad del aire en la ciudad.

En el estudio de Weichenthal et al.¹¹¹, se observó que el 80% de las visitas a urgencias ocurrieron con niveles de $\text{PM}_{2,5}$ por debajo de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$, con una media de $7,10 \mu\text{g}/\text{m}^3$. En nuestro estudio, el 74,3% de las visitas se produjeron con concentraciones por debajo de $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$, lo que refuerza la idea de que incluso niveles relativamente bajos de contaminación pueden asociarse con impactos en la salud respiratoria.

Un estudio reciente realizado en Barcelona¹⁵³ encuentra una reducción anual del 2,8% de $\text{PM}_{2,5}$ en el periodo 2009-2018. Los autores destacan, además, un cambio en la composición química del material particulado, con un incremento relativo de aerosoles orgánicos secundarios, los cuales podrían presentar una mayor toxicidad.

En relación con la estacionalidad, las tres series analizadas mostraron un componente estacional claramente definido. La presencia simultánea de patrones estacionales en las visitas a urgencias y en los niveles de $\text{PM}_{2,5}$ y PM_{10} apoya la hipótesis de una posible interacción temporal entre la contaminación del aire y las exacerbaciones de EPOC, sugiriendo que determinados periodos del año podrían implicar un mayor riesgo para la salud respiratoria.

Aunque el enfoque principal de esta tesis es de carácter descriptivo, se consideró pertinente evaluar la estacionariedad de las series temporales analizadas como parte del análisis exploratorio. Este procedimiento permitió caracterizar sus propiedades estadísticas. La aplicación de las pruebas de Dickey-Fuller aumentada (ADF) y Kwiatkowski-Phillips-Schmidt-Shin (KPSS) confirmó la no estacionariedad de las tres series.

En este contexto, resulta fundamental distinguir entre tres conceptos: serie estacionaria, estacionalidad y estación del año, a menudo confundidos. Una serie se considera estacionaria cuando sus propiedades estadísticas, como la media y la varianza, permanecen constantes a lo largo del tiempo, es decir, carece de tendencias o patrones sistemáticos. La estacionalidad, en cambio, se refiere a la presencia de patrones recurrentes y previsibles en intervalos temporales fijos. Por último, la estación del año es un concepto climático que puede coincidir o no, pero no debe confundirse, con la estacionalidad en términos estadísticos.

En numerosas ocasiones, es necesario eliminar la estacionalidad de una serie temporal, proceso conocido como desestacionalización, con el fin de revelar la tendencia subyacente, facilitar la comparación entre distintos periodos o construir modelos predictivos precisos en los que es necesario que la serie tenga un carácter estacionario.

En nuestro estudio, los lunes se identificaron como los días con mayor carga asistencial en urgencias por exacerbaciones de EPOC, mientras que los fines de semana, especialmente los domingos, registraron la menor frecuencia de visitas. Este patrón semanal podría tener implicaciones relevantes para la planificación de recursos en los servicios de urgencias.

La estabilidad de la mediana indica que, en general, la mayoría de los días presentan una demanda moderada; sin embargo, existen jornadas con picos significativos atípicos. Este comportamiento es coherente con lo descrito por Martín et al.¹⁵⁴, quien también observó un incremento de la demanda los lunes, un descenso progresivo hasta el jueves, un leve repunte los viernes y un mínimo durante el fin de semana.

Este comportamiento también se ha visto en los niveles de contaminación por material particulado, los cuales fueron más elevados durante los días laborables en comparación con los fines de semana. Estos hallazgos son consistentes con lo reportado en la literatura científica, donde se ha documentado una mayor concentración de contaminantes atmosféricos asociada a la actividad humana y al tráfico urbano en días hábiles.

6.1.3. Relación mes-a-mes de las series temporales de visitas a urgencias y contaminación

La descomposición estacional de las visitas a urgencias por exacerbaciones de EPOC mostró una estacionalidad marcada, acompañada de una tendencia creciente moderada, especialmente a partir del año 2016. Este patrón estacional, se caracterizó por un incremento significativo durante los meses invernales, particularmente en diciembre y enero. En este último, las visitas superaron en más del 70 % el promedio anual, consolidándose como el mes de mayor demanda asistencial. Este patrón ha sido ampliamente documentado en la literatura. Martín et al.¹⁵⁴, en un estudio realizado en Tenerife, encontraron una mayor frecuencia de urgencias los lunes por la tarde, con un pico en los meses de febrero y marzo. Ensayos clínicos como POET y TORCH también han demostrado un aumento de las exacerbaciones durante el invierno, aunque este comportamiento no se ha observado en regiones de clima tropical, si bien son estudios en el contexto de un ensayo clínico farmacológico.

Cui et al.¹⁵⁵ encontraron que las concentraciones de PM_{2.5} fueron significativamente más altas entre noviembre y abril, coincidiendo con un incremento en hospitalizaciones, visitas a urgencias e ingresos en UCI por exacerbaciones agudas. En

contraste, los meses de abril, mayo, agosto y septiembre presentaron niveles de atención por debajo de la media anual. Agosto, además, mostró una alta dispersión en los datos, lo que sugiere la posible influencia de factores atípicos o no estacionales.

En cuanto al material particulado, $PM_{2,5}$ y PM_{10} mostraron comportamientos mensuales diferenciados. PM_{10} alcanzó su mayor variabilidad entre agosto y octubre, posiblemente asociada a fuentes naturales como el polvo. En cambio, $PM_{2,5}$ mostró una disminución en ese mismo periodo, con un repunte en diciembre, lo que sugiere una mayor vinculación con fuentes urbanas e industriales. Esta distribución mensual coincide con lo descrito en otros estudios y refuerza la hipótesis de la existencia de fuentes emisoras diferenciadas para cada tipo de partícula.

El uso del índice de variación estacional resulta particularmente útil en estudios epidemiológicos que analizan la influencia de factores ambientales sobre eventos de salud, como las exacerbaciones de EPOC. Esta herramienta permite cuantificar la magnitud con que determinados meses o estaciones del año se desvían del comportamiento promedio anual, facilitando así la identificación de patrones cíclicos y picos de incidencia relevantes desde el punto de vista clínico y sanitario.

En el contexto de la presente tesis, la aplicación del índice de variación estacional permitió destacar con claridad el impacto del invierno sobre la carga asistencial, así como diferenciar periodos de menor riesgo. Además, su empleo contribuye a una mejor interpretación de los datos al controlar el efecto de la estacionalidad,

En España, las concentraciones más elevadas de $PM_{2,5}$ suelen registrarse durante los meses de invierno, especialmente en diciembre y enero. Este patrón puede explicarse por diversos factores, como el mayor uso de sistemas de calefacción, el incremento de la

actividad industrial y del tráfico, así como por condiciones meteorológicas propias del invierno, como la estabilidad atmosférica y la inversión térmica, que favorecen la acumulación de contaminantes, incluidas las partículas finas, en las capas bajas de la atmósfera.

En el caso del PM_{10} , las concentraciones más altas suelen observarse en primavera y verano. Esta tendencia responde a una combinación de factores, entre ellos, una mayor actividad industrial, condiciones meteorológicas que facilitan la resuspensión de partículas, y una menor humedad relativa que favorece su dispersión en el aire. Además, en los meses estivales se incrementan las intrusiones de polvo sahariano y los incendios forestales, lo que puede explicar la presencia de valores atípicos y picos de concentración.

No obstante, este comportamiento no se reproduce en todos los países. En el estudio de Pini et al.¹⁰⁷ realizado en Brescia (Italia), tanto $PM_{2,5}$ como PM_{10} presentaron sus niveles más elevados durante el invierno (diciembre a abril), mientras que los valores más bajos se registraron en verano, lo que evidencia la influencia del contexto climático y geográfico en los patrones de contaminación por material particulado.

El análisis de las variaciones interanuales en las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC entre 2010 y 2019 mostró una marcada estacionalidad, con picos recurrentes en los meses de invierno y mínimos en verano. Enero y febrero concentraron la mayor variabilidad interanual, destacándose los años 2015, 2016 y 2019 por sus valores especialmente elevados. Estos mismos años coinciden con mayores concentraciones de material particulado (PM_{10} y $PM_{2,5}$), lo que sugiere una posible asociación entre niveles de contaminación atmosférica y exacerbaciones. Asimismo, el año 2019 presentó un

incremento inusual en los meses de noviembre y diciembre, lo que podría indicar una alteración del patrón habitual o la influencia de factores adicionales

El análisis mediante series temporales es una metodología ampliamente utilizada en estudios epidemiológicos para evaluar la relación entre la contaminación atmosférica y los efectos en la salud. Este enfoque permite controlar la estacionalidad, las tendencias a largo plazo y otras variables confusoras, facilitando una estimación más precisa del impacto de los contaminantes sobre eventos agudos, como la mortalidad o las visitas a urgencias. En un estudio realizado por Sáez et al.¹⁵⁶, en el que se analiza la asociación entre la contaminación del aire y la mortalidad diaria, subrayan la importancia de ajustar por estacionalidad en este tipo de análisis. Se destaca la importancia de controlar las variaciones estacionales en los modelos estadísticos para evitar confusiones en la estimación de los efectos de la contaminación atmosférica sobre la salud. Los autores explican que las variaciones estacionales, junto con otros factores como las variables meteorológicas y las epidemias de gripe, pueden influir en el objetivo y deben ser consideradas en los análisis.

6.1.4. Relación año-a-año de las series temporales de visitas a urgencias y contaminación

La evolución anual de las visitas a urgencias por EPOC mostró una tendencia creciente a lo largo del periodo de estudio, alcanzando su punto máximo en 2019. Esta tendencia fue estadísticamente significativa ($\tau = 0,733$; $p = 0.004$), lo que sugiere un aumento sostenido en la demanda asistencial. Al estratificar por sexo, se observó una progresión significativa tanto en hombres como en mujeres, siendo esta última más

marcada ($\tau = 0.911$; $p < 0.001$), atribuyéndose al creciente incremento del tabaquismo en las mujeres.

Existe una notable variabilidad en la evolución de las visitas a urgencias por EPOC según el contexto geográfico y temporal. Hopke et al.¹⁵⁷, en un estudio realizado en el estado de Nueva York, observaron que, si bien la frecuencia de hospitalizaciones por EPOC ha disminuido con el tiempo, las visitas a urgencias por exacerbaciones se mantuvieron estables. En su análisis comparativo, los autores destacaron un incremento en las visitas durante el periodo 2014–2016 en comparación con años previos. Por su parte, Hwang et al.¹⁵⁸, en un estudio desarrollado en Corea del Sur que incluyó tanto visitas a urgencias como ingresos hospitalarios por exacerbaciones graves, documentaron un descenso sostenido en el periodo 2013-2018.

En contraste, datos del *Nationwide Emergency Department Sample* (NEDS) en Estados Unidos mostraron un aumento del 38,5 % en las visitas por AECOPD a lo largo de una década. Este crecimiento no solo refleja una mayor carga asistencial, sino también un impacto económico considerable, posicionando a las exacerbaciones como uno de los principales factores que contribuyen al gasto sanitario directo asociado a la EPOC¹⁵⁹.

En el periodo analizado se ha producido un incremento tanto del número de pacientes que acuden a urgencias, así como la media de visitas diarias, mensuales y anuales. Este incremento en principio no es atribuible al aumento de población en el periodo de estudio (5,4%). En un estudio basado en el registro NEDS en el que se analizan las visitas a urgencias, los costes hospitalarios y las tendencias en el manejo de la EPOC, se evidenció en el periodo 2006-2014 un incremento del número de visitas y de los costes asociados en USA, sin aumento de los ingresos hospitalarios ni la mortalidad. Estos datos

se han reproducido a nivel nacional en donde se describe un incremento de s visitas a urgencias, si bien en este caso de forma global. Se han descrito muy diversas causas tanto relacionadas con la oferta como con la demanda. Esto hace que la mayor accesibilidad a los hospitales, las deficiencias en atención primaria y el uso inadecuado de urgencias como consecuencia de la existencia de listas de espera.

Con respecto al material particulado la estacionalidad es distinta en función de los países evaluados. Ting et al.¹³⁷ en un estudio realizado en Taiwan sobre la relación entre la contaminación por PM_{2,5} y las exacerbaciones en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria aguda que precisaron ventilación no invasiva, con efectos más severos en primavera y un patrón estacional de aumento en invierno y disminución en verano. Los autores encuentran un aumento del 1,64% (IC95% -0,56-3,83) por cada incremento de 10 µg/m³ en la concentración de PM_{2,5} en el mismo día. Los autores no proporcionan el valor de p, pero dado el intervalo de confianza puede asumirse que no es significativo. En este estudio, las concentraciones de PM_{2,5} eran elevadas en primavera alcanzando un valor pico de 26,7 así como un mayor número de visitas a urgencias asociándose a un mayor número de tormentas. Al igual que en nuestro estudio en verano se produjeron los valores más bajos de visitas a urgencias y de niveles de contaminación de PM_{2,5}.

6.2. Influencia del material particulado en las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC

Nuestro estudio confirma la asociación significativa y robusta entre el incremento de las concentraciones de material particulado (PM_{2,5} y PM₁₀) y las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC en una región de baja contaminación.

En nuestro modelo, el impacto se valoró considerando un incremento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ y distintos retardos de exposición, evidenciando una asociación estadísticamente significativa entre $\text{PM}_{2,5}$ y las VUE con un retardo de tres días (*lag* -3), con un RR de 1,058 (IC95% 1,01-1,10; $p = 0,01$), siendo la FA del 5,45% (IC95% 1,12-9,58). Para el resto de los retardos, las asociaciones no alcanzaron significación estadística en el análisis multivariable, aunque los valores de RR se mantuvieron por encima de 1, sugiriendo una tendencia consistente.

En cuanto al PM_{10} , el único resultado significativo se registró también en *lag* -3 ($p < 0,05$), con un RR de 1,033 (IC95% 1,003-1,064) y una FA del 3,15 % (IC95% 0,25–6,05). Aunque esta asociación fue más débil que la observada para $\text{PM}_{2,5}$, confirma un posible efecto de la exposición a partículas gruesas, aunque de menor magnitud.

En los modelos univariantes mostraron mayores riesgos relativos para ambos contaminantes en varios retardos, aunque al ajustar por covariables estos efectos se atenuaron. Estos hallazgos refuerzan el papel del $\text{PM}_{2,5}$ como un contaminante con mayor impacto agudo sobre las exacerbaciones de EPOC, especialmente con una exposición diferida de tres días, y sugieren un comportamiento más modesto, pero no despreciable del PM_{10} .

Un dato sorprendente ha sido el obtenido para PM_{10} en el *lag* -5, donde se alcanzó un RR de 0,96 (IC95% 0,92-0,99), difícil de explicar desde un punto de vista fisiopatológico, si bien al ajustar por los factores confusores perdió la significación estadística. Este resultado también ha sido descrito por otros autores. De Vries et al.⁹⁰ encuentran en el caso de $\text{PM}_{2,5}$ un RR de 0,93 (IC95% 0,88-0,99), si bien perdía su significación estadística al tener en cuenta la temperatura. Los autores lo atribuyen a la ventana de exposición

elegida. En el estudio De Miguel et al.⁹¹ los autores analizan la asociación de PM e ingresos hospitalarios y en el caso de PM₁₀ encuentran un OR de 0,98 (IC95% 0,97-0,99) tras ajustar por variables confusoras.

Nuestros resultados son coincidentes con lo descrito en la literatura. Si bien a este impacto del material particulado sobre las visitas a urgencias contribuyen ambos tipos de material particulado, hay que destacar que el presente estudio se realizó en un área de baja contaminación.

La mayoría de los estudios sobre la relación entre material particulado y exacerbaciones de EPOC en servicios de urgencias se han realizado en regiones con alta contaminación, principalmente en Asia. Además, gran parte de la evidencia se ha centrado en los ingresos hospitalarios, mientras que el impacto específico sobre las visitas a urgencias ha recibido menor atención, a pesar de que estos servicios representan la principal vía de acceso hospitalario y permiten evaluar una población más amplia que busca atención médica¹²⁰.

En esta Tesis Doctoral no solamente se evaluó el retraso en distintos retardos, sino también el retardo en relación con los promedios a los tres y cinco días, siendo el impacto más intenso, especialmente al considerar el promedio de los cinco días previos, lo que sugiere un efecto acumulativo. En comparación, la influencia de PM fue menor, con un aumento del 3,3 %.

Estos resultados son parcialmente consistentes con el estudio de Huang et al.¹⁰⁵ en Taiwán (2007-2010), donde se reportó un aumento del 6,6% en visitas a urgencias por cada incremento intercuartílico de PM_{2,5}. Además, identificaron al carbono elemental como el componente más relevante del material particulado. Sin embargo, a diferencia del

presente estudio, no se observó una asociación significativa con PM_{10} , pese a las altas concentraciones registradas. Jo et al.¹⁰⁶, en Corea del Sur (2006-2012), también evaluaron la relación entre $PM_{2,5}$ y las exacerbaciones de EPOC, pero encontraron un aumento mucho menor, de solo el 0,26%.

En general, los estudios han mostrado resultados heterogéneos, con algunas investigaciones que no detectaron asociaciones significativas. Estas discrepancias pueden deberse a diferencias en el clima, la composición del material particulado o la metodología utilizada. Pini et al.¹⁰⁷, en Brescia, identificaron una asociación con $PM_{2,5}$ en el análisis univariante, pero esta desapareció al ajustar por temperatura. En España, Tenías et al.¹¹³ no encontraron asociación significativa, aunque su análisis se centró en el humo negro y no en $PM_{2,5}$ o PM_{10} . Santurtún et al.¹¹⁴ destacaron la influencia de la trayectoria de las masas de aire, con un aumento del 3,34% en las exacerbaciones, particularmente en mayores de 74 años. Sin embargo, no pudieron analizar el $PM_{2,5}$ por falta de datos.

En Francia, Basille et al.¹¹⁸ encontraron un RR de 1,06 por cada incremento de 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de $PM_{2,5}$, sin observar relación con PM_{10} , en un estudio con tamaño muestral limitado.

Al igual que Huang et al.¹⁰⁵, esta investigación confirma que la exposición a $PM_{2,5}$ se asocia a un mayor riesgo de exacerbación, con un RR de 1,41 para niveles superiores a 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, lo que respalda una relación dosis-dependiente sin umbral de seguridad claro. Cabe destacar que el 74,3% de las agudizaciones se produjeron con niveles inferiores a 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, lo que sugiere que incluso exposiciones por debajo de los límites actuales pueden tener efectos clínicamente relevantes.

La exposición al material particulado puede no desencadenar una exacerbación de forma inmediata, sino que su efecto podría manifestarse con retraso. La literatura refleja una gran variabilidad en el tiempo de latencia entre la exposición y la aparición del episodio de exacerbación¹³². En los diversos estudios publicados hasta la fecha se han empleado diversas ventanas de exposición, así como diferentes enfoques metodológicos para valorar la concentración de material particulado, ya sea en un único día o mediante promedios acumulativos a lo largo de varios días. En la presente tesis se analizaron los desfases temporales 0, 1, -2, -3, -4 y -5, considerando exclusivamente la concentración diaria correspondiente a cada uno de esos días, así como el promedio acumulado de los tres y cinco días previos, respectivamente.

En nuestro estudio, tanto $PM_{2,5}$ como PM_{10} mostraron únicamente una asociación significativa con el retardo -3. Sin embargo, mientras que la asociación para $PM_{2,5}$ se mantuvo significativa al considerar la concentración acumulada en los tres y cinco días previos, PM_{10} no fue significativo, lo que sugiere un efecto más persistente del material particulado fino. Xu et al.¹⁰⁸ encontró asociación significativa en los retardos 0, -1 y -2, así como en el promedio de cuatro días (*lags* 0 a 3) con un incremento del 3,15%. Weichentall et al.¹¹¹ solo identificaron una asociación al considerar el promedio de los tres días previos, pero no en los retardos aislados. Pini et al.¹⁰⁷ evidenciaron una relación con la exposición acumulada de cinco días, pero perdió su significación tras ajustar por temperatura.

En su meta-análisis, DeVries et al.⁹⁰ describen un mayor efecto cuando se utilizaba el promedio de varios días en lugar de valores puntuales diarios, lo que sugiere una mayor sensibilidad al efecto acumulado de la exposición, tal como ocurre en nuestra tesis

En el presente estudio, los efectos de la contaminación se han evidenciado al tercer día, aspecto coincidente con lo descrito en la literatura. Este fenómeno, al contrario de lo que ocurre en el asma, se ha atribuido a la falta de reactividad en los pacientes. Los resultados obtenidos son heterogéneos.

El meta-análisis realizado por Li et al.¹³² intenta abordar el desfase en la respuesta de los pacientes con EPOC a la exposición del material particulado. En su revisión sistemática se incluyen estudios provenientes de diversos países, la mayoría de China, junto con algunas áreas de Estados Unidos y Canadá. En cuanto a Europa, solamente valoran un estudio realizado en Italia.

Respecto al desfase -3, los autores encuentran una asociación entre la exposición a PM_{2.5} con un RR, de 1,01 (IC95% 1.00-1.02, $p < 0.001$), observándose un comportamiento similar con PM₁₀. Este hallazgo sugiere un desencadenamiento rápido de los síntomas, posiblemente debido a la rápida respuesta inflamatoria y la irritación directa de las vías respiratorias. Sin embargo, la persistencia del efecto hasta *lag* -3 podría indicar que los mecanismos fisiopatológicos pueden mantenerse en el tiempo.

6.2.1. Diferencias por sexo, edad, y estación del año en el efecto de la contaminación en las visitas a urgencias por EPOC

El análisis estratificado reveló diferencias relevantes en la asociación entre la exposición a material particulado y las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC, en función del sexo, la edad y la estación del año.

Los pacientes con una edad superior a 75 años presentaron un mayor riesgo, tanto para PM_{2.5} como para PM₁₀, lo que refuerza la idea de que los pacientes mayores

constituyen un grupo especialmente vulnerable a los efectos del material particulado¹¹⁴. El análisis por edad evidenció una mayor vulnerabilidad en los adultos mayores. En el grupo de ≥ 75 años, tanto $PM_{2,5}$ como PM_{10} mostraron asociaciones significativas con las visitas a urgencias, con RR de 1,089 y 1,057, respectivamente, así como valores de FA superiores al 5%. En contraste, no se observaron efectos significativos en individuos menores de 75 años. Este hallazgo concuerda con la evidencia previa que indica una mayor susceptibilidad a los efectos respiratorios de la contaminación en poblaciones envejecidas, posiblemente debido a la presencia de comorbilidades, menor reserva pulmonar o mecanismos inflamatorios exacerbados.

En cuanto de sexo, la asociación significativa entre $PM_{2,5}$ y las visitas a urgencias se observó únicamente en hombres, específicamente con un retardo de tres días (*lag* -3), donde se registró un RR de 1,05 (IC95% 1,002-1,10). Aunque las mujeres presentaron valores de RR similares, ninguno alcanzó significación estadística, lo que podría reflejar una menor susceptibilidad, diferencias en patrones de exposición o menor poder estadístico en este subgrupo, ya que el número de pacientes mujeres con EPOC incluidas en el estudio fue pequeño.

Los resultados del análisis estratificado por sexo, de las distintas series revisadas en la literatura, han sido dispares. Algunos estudios han encontrado resultados similares. Szyszkowicz et al.¹¹⁹ no encontraron asociación estadísticamente significativa entre $PM_{2,5}$ y las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC en mujeres. Por otra parte, mientras que en los hombres encontraron asociación entre el material particulado y las visitas a urgencias en todos los *lags* evaluados (0-8), en las mujeres no se evidenció tal asociación.

Respecto a la estacionalidad, el verano fue el único periodo en el que se observaron asociaciones significativas entre los niveles de $PM_{2,5}$ y PM_{10} y el incremento de eventos agudos, con RR de 1,198 para $PM_{2,5}$ y 1,077 para PM_{10} y FA del 16,5% para $PM_{2,5}$. Este efecto se mantiene a pesar de que el número de visitas es menor en esa estación. Esto sugiere que una mayor exposición al aire libre y la menor incidencia de infecciones respiratorias podría influir en esta asociación. Aunque numerosos estudios han evidenciado un efecto estacional, éste no está claramente establecido⁵⁶.

Es importante señalar las dificultades existentes a la hora de comparar los resultados disponibles en la literatura, las cuales se deben a múltiples factores. Entre ellos destacan la heterogeneidad en el tipo de material particulado analizado, como partículas en suspensión totales o distintas fracciones, así como la diversidad en los métodos empleados para expresar los resultados. Cabe señalar que, en España, hasta el año 2001 las mediciones relacionadas con el material particulado se realizaban en relación con la determinación de humo negro y de las partículas en suspensión cuyo tamaño era $<4,5 \mu m$. A partir de 2001 se empezó a medir PM_{10} , siendo obligatorio en las estaciones españolas desde 2005. Posteriormente, en 2015, se estableció la obligatoriedad de medir $PM_{2,5}$.

A estas limitaciones metodológicas se suma la complejidad administrativa asociada a la recopilación de datos. Por otra parte, en los trabajos publicados en ocasiones es difícil establecer si el estudio se realiza únicamente en las visitas a urgencias o con respecto a los ingresos hospitalarios¹⁸.

En la presente tesis doctoral solo se ha tenido en cuenta la influencia del material particulado. Sin embargo, otros autores tienen en cuenta modelos en donde intervienen otros contaminantes. Así, Tenías et al.¹¹³ también realizaron análisis para valorar el

impacto de las posibles interacciones entre los contaminantes. Encontraron que el efecto del O_3 se modificaba por la presencia de niveles altos de CO y humo negro. Sin embargo, cuando ambos contaminantes se introdujeron juntos en el modelo, la interacción más significativa fue la del O_3 con el CO.

6.3. Aspectos metodológicos

En esta tesis se ha empleado un enfoque de análisis de series temporales para evaluar la asociación entre las concentraciones diarias de material particulado y las visitas a los servicios de urgencias por exacerbaciones de EPOC, durante el período 2010 a 2019.

Los niveles diarios de material particulado se estimaron a partir de registros múltiples estaciones. Se calculó la media aritmética diaria como indicador representativo de la exposición. En algunos estudios se ha empleado la media truncada al 10%, eliminando el 10% de los valores extremos para minimizar el efecto de los valores atípicos.

Para evaluar la relación entre la exposición y las visitas a urgencias por EPOC, se utilizó un Modelo Aditivo Generalizado con distribución de Quasi-Poisson y función de enlace logarítmica, adecuado para datos de conteo con sobre-dispersión. Este modelo incorpora funciones suavizadas mediante *splines* cúbicos penalizados, aplicadas a la variable día y a las variables meteorológicas. El análisis de residuos indicó un ajuste adecuado, sin necesidad de estructuras autorregresivas. El término suavizado para la variable temporal fue estadísticamente significativo, capturando adecuadamente variaciones estacionales y de largo plazo no explicadas por otras covariables.

Los modelos aditivos generalizados representan una extensión flexible de los modelos lineales generalizados, permitiendo capturar relaciones no lineales entre la

variable respuesta y las covariables, mediante funciones suavizadas como los *splines*. En el presente estudio, se han incorporado funciones de suavizado de tipo *spline* penalizado, para modelar posibles relaciones no lineales entre las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC y los covariables temporales.

A diferencia de otros trabajos como el de Gao et al.¹⁶⁰ donde se utiliza el criterio de validación cruzada generalizada para seleccionar los grados de libertad, en este análisis dichos grados se determinaron mediante un enfoque de penalización. Esta estrategia tiene como finalidad evitar el sobreajuste y mejorar la solidez del modelo al reducir la variabilidad de la función de suavizado. Por otra parte, este enfoque resulta computacionalmente más eficiente que la validación cruzada generalizada, especialmente en series temporales con grandes volúmenes de datos.

Los residuos del modelo fueron evaluados mediante análisis gráfico y diversas pruebas estadísticas, concluyéndose que el ajuste del modelo fue adecuado sin necesidad de incorporar estructuras adicionales de autocorrelación. En este sentido, el término suavizado de la variable fecha resultó altamente significativo, indicando una relación no lineal con las visitas a urgencias. Este componente permitió capturar variaciones estacionales y de largo plazo no explicadas por otras covariables, contribuyendo a un ajuste más preciso del efecto del material particulado.

En cuanto a la metodología para analizar las implicaciones de la contaminación ambiental sobre las enfermedades respiratorias, en la literatura se han empleado diversos enfoques, entre los que destacan los modelos log-lineales de Poisson y los diseños de casos cruzados. El modelo de Poisson es apropiado para datos de conteo como el número de visitas a urgencias y ha sido empleado en estudios de asociación a corto plazo. No

obstante, presenta limitaciones ante la presencia de sobre-dispersión. En el presente estudio, la relación varianza/media fue de 1,24, lo que motivó el uso de una distribución de Quasi-Poisson para tratar de corregir dicha sobre-dispersión. Otro aspecto importante fue la existencia de autocorrelación en la variable respuesta. Para abordar este aspecto, se incorporó un término suavizado para la fecha, lo que permitió modelar adecuadamente las tendencias temporales sin necesidad de utilizar estructuras autorregresivas adicionales. El modelo empleado utilizó 2.7 grados de libertad para ajustar el modelo y su alta significación estadística confirmó su importancia en el ajuste. El uso de *splines* suavizados resulta una estrategia eficaz para modelar patrones estacionales

La presencia de un elevado número de ceros en series temporales de variables de conteo, como las visitas diarias a urgencias por exacerbaciones, plantea dificultades. Este exceso de ceros puede deberse tanto a la baja frecuencia del evento como a la presencia eventos estructurales. En este caso los modelos tradicionales de Poisson pueden ser inadecuados. Para abordar esta problemática, autores como Wang et al.¹⁶¹ proponen el uso de modelos de regresión de Poisson inflados en ceros con estructura de Markov, los cuales permiten modelar adecuadamente tanto la probabilidad de días sin eventos como el número de visitas cuando estas ocurren.

La literatura existente permite evidenciar el uso extensivo de los modelos GAM en estudios similares. Así, Ballester et al.⁸¹ analizó la asociación entre la contaminación y salud en Valencia, mediante un modelo GAM con términos suavizados, aunque sin validar explícitamente la presencia de autocorrelación, incluyendo términos suavizados.

Pan et al.¹⁶² propusieron modelos con sobre-dispersión en la variable dependiente y en las covariables meteorológicas. Otros enfoques incluyen el modelo lineal generalizado

autorregresivo con media móvil (GLARMA), apropiado para series de conteos con autocorrelación. Diversos autores han empleado este enfoque para estudiar los efectos de la contaminación sobre enfermedades respiratorias. Sin embargo, muchos de estos trabajos no presentan validación explícita de la autocorrelación ni estudios comparativos de sensibilidad entre modelos.

Basille et al.¹¹⁸ utiliza una extensión de la regresión de Poisson diseñada para modelar datos de conteo con dependencia temporal. Se usa en series temporales cuando el número de eventos por unidad de tiempo (como visitas a urgencias por exacerbación de la EPOC) sigue una distribución de Poisson, pero con autocorrelación entre observaciones. Es un método muy adecuado para series de conteos, permitiendo modelar la dependencia temporal y siendo útil en casos con sobre-dispersión. Así, ha sido utilizado por diversos autores, como Hoffmann et al.³⁰, que estudian ingresos por asma y EPOC en Berlín justificando su empleo por la autocorrelación en los ingresos hospitalarios. De forma similar, Faustini et al.¹⁶³ emplean GLARMA para el estudio de contaminación ambiental y enfermedades respiratorias considerando también esta dependencia.

Otro aspecto metodológico relevante es el uso de modelos con uno o varios contaminantes. El uso de un único contaminante puede subestimar efectos, mientras que modelos multivariantes tienen como inconveniente problemas de colinealidad. Oh et al.¹⁶⁴ y Quan et al.¹⁶⁵ han utilizado técnicas de selección de variables para identificar los contaminantes más relevantes en relación con las exacerbaciones de EPOC.

Para evaluar el impacto del material particulado se calculó el RR y la FA. El RR estima el incremento porcentual en el riesgo debido a la exposición, mientras que FA refleja el impacto poblacional, estimando la proporción de casos prevenibles. Aunque en algunos

estudios se describen los efectos por cada unidad incremental, la práctica más estandarizada en la literatura científica es describir los resultados por incrementos de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, lo que facilita la comparación entre los diversos estudios. Otros autores han optado por utilizar incrementos basados en el rango intercuartílico.

En el presente estudio se tuvieron en cuenta diversos factores climáticos, si bien no se incluyó la velocidad del viento ni su trayectoria. Sin embargo, tal como se describe en el estudio de Santurtun et al.¹¹⁴, el origen y las trayectorias de las masas de aire pueden influir significativamente en los resultados.

6.4. Limitaciones

La presente tesis doctoral presenta las limitaciones propias de los estudios ecológicos que se realizan en el ámbito de la contaminación atmosférica. En primer lugar, el diseño del estudio es de carácter retrospectivo, lo que puede introducir ciertos sesgos e inconsistencias en la obtención de los datos.

Respecto a la medición de la exposición, las concentraciones de los contaminantes se obtuvieron a partir de los datos públicos de contaminación. Esto implica que no se dispone de información sobre la exposición individual de los pacientes, quienes pueden vivir en áreas con variabilidad en la calidad del aire o desplazarse con frecuencia, lo que hace que estén expuestos a diversos niveles de contaminación. Estudios previos han evidenciado la relación entre las implicaciones respiratorias del material particulado con el lugar donde se vive o con el propio grado afectación de la EPOC. Así, Yan et al.⁶⁷ abordan cómo la calidad del aire ambiental influye en la exacerbación de la EPOC en pacientes que residen en Beijing durante el verano y se trasladan temporalmente a Sanya, una ciudad

con mejor calidad del aire, en invierno. Estos pacientes experimentaron una mejoría de los síntomas, función pulmonar y frecuencia de exacerbaciones.

Con respecto a las características clínicas de la EPOC, no se dispone de datos sobre la función pulmonar, lo que impide evaluar la influencia de la contaminación ambiental en función de la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo. Tampoco se cuenta con información sobre el hábito tabáquico, el acceso a la atención médica o la adherencia al tratamiento.

En lo que respecta a los factores de confusión, no se ha podido contar con variables en relación con las posibles epidemias por virus, la concentración de pólenes, cambios de estilo de vida o la existencia de implementaciones de medidas que contribuyan a la mejora de la salud durante el periodo de estudio. En este sentido, Cirera et al.¹²³, en su estudio sobre las implicaciones de la contaminación y los niveles de polen en las visitas a urgencias por EPOC y asma, encontraron que los niveles de polen de *Poaceae* y *Urticaceae* tuvieron un impacto significativo en las visitas por asma, pero no afectaron de forma relevante a las visitas por EPOC.

6.5. Líneas futuras

En el análisis entre las implicaciones del material particulado y la EPOC existen determinados aspectos que han recibido menor atención y que podrían beneficiarse de una mayor investigación. Entre ellas, cabe citar las siguientes:

- i. **Efectos de la exposición combinada con el estado atmosférico general (tipos sinópticos de tiempo).** La mayoría de los estudios se centran en el impacto de uno o varios contaminantes ajustados a las variables confusoras. Sin embargo,

hay pocos que analicen de forma conjunta la interrelación de las variables climáticas generales y la contaminación con las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC.

- ii. **Efectos a largo plazo en las diferentes etapas de la EPOC.** Aunque se han realizado muchos estudios sobre los efectos a corto plazo del material particulado en las exacerbaciones de la EPOC, hay menos investigaciones que examinen cómo la exposición crónica influye en la progresión de la EPOC a lo largo de varios años y en diferentes etapas de la enfermedad.
- iii. **Diferencias individuales en la susceptibilidad.** Las investigaciones sobre los factores genéticos y epigenéticos que podrían influir en la susceptibilidad individual a los efectos del material particulado en pacientes con EPOC son escasas. Comprender estas diferencias podría ayudar a identificar a las personas más vulnerables y a personalizar las intervenciones.
- iv. **Impacto de las medidas e intervenciones de protección personal.** Hay menos estudios todavía que evalúen la efectividad de diversas intervenciones en la reducción de la exposición al material particulado, como son el empleo de purificadores de aire en interiores, mascarillas y cambios en los hábitos de vida.
- v. **Efectos del material particulado en poblaciones vulnerables:** Aunque se conoce que ciertos grupos, como los ancianos o las personas con condiciones de salud preexistentes, son más vulnerables a los efectos del PM, hay menos estudios específicos que se centren en cómo estas subpoblaciones experimentan exacerbaciones de EPOC en relación con la exposición al material particulado.

- vi. **Variabilidad geográfica y temporal:** La mayoría de los estudios publicados se centran en áreas urbanas con altos niveles de contaminación. Hay menos investigaciones sobre los efectos de la contaminación en áreas rurales o en diferentes estaciones del año, lo que podría proporcionar una comprensión más completa de la relación entre el material particulado y la EPOC.
- vii. **Impacto de los diferentes componentes del PM:** Si bien se ha investigado la relación general entre PM y EPOC, hay menos estudios que examinen cómo los diferentes componentes químicos del material particulado afectan específicamente a la EPOC, por ejemplo, metales pesados o compuestos orgánicos volátiles, entre otros.
- viii. **Aplicación de técnicas de inteligencia artificial.** Sería interesante a corto plazo analizar mediante modelos predictivos basados en *machine learning* la potencial existencia de niveles umbral de contaminación que se relacionen con un mayor impacto en las exacerbaciones, en lugar de los modelos estadísticos clásicos.
- ix. **Impacto de la contaminación en función de la movilidad del paciente.** La mayoría de los estudios se han realizado teniendo en cuenta el promedio de todas las estaciones disponibles. Sería de interés conocer la exposición a título individual.

7. CONCLUSIONES

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

1. Los pacientes que acudieron a urgencias por una exacerbación de EPOC presentaron un patrón bien definido, destacando un predominio de varones y de pacientes de edad avanzada. Un 44,3% de ellos presentó más de dos exacerbaciones en el periodo de estudio.
2. Hubo una influencia marcada del clima, ya que una gran parte de las exacerbaciones se produjeron en las estaciones frías. La mayoría de los casos se registraron con niveles de contaminación considerados bajos según la normativa vigente.
3. La evaluación de las visitas a urgencias y del material particulado en distintas escalas temporales reveló una alta variabilidad diaria, una estacionalidad marcada

- a nivel mensual y, a escala anual, una tendencia ascendente en las urgencias frente a una leve disminución en las concentraciones de material particulado.
4. En el periodo de estudio, las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC mostraron una tendencia creciente en ambos sexos, siendo mayor en las mujeres, especialmente hacia el final del periodo analizado.
 5. Las visitas a urgencias tuvieron una marcada componente estacional, con un predominio en el mes de enero. El material particulado presentó un comportamiento diferenciado, con un incremento de PM_{10} en los meses de verano, mientras que $PM_{2,5}$ alcanzó su mayor índice de variación estacional en diciembre.
 6. Se evidenció una asociación significativa y consistente entre el incremento de las concentraciones de material particulado ($PM_{2,5}$ y PM_{10}) y las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC.
 7. El análisis de los distintos retardos entre la exposición al material particulado y las visitas a urgencias mostró significación estadística únicamente en el retardo de tres días previos, siendo el efecto menor en relación con PM_{10} .
 8. El análisis estratificado reveló diferencias relevantes entre la exposición a material particulado y las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC, según el sexo y la edad. El riesgo fue mayor en los pacientes mayores de 75 años y en los varones.
 9. En relación con la estacionalidad, el verano fue el único periodo en el que se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre los niveles de material particulado y las visitas a urgencias, a pesar de que el número de visitas fue menor.

ANEXO I – APORTACIÓN CIENTÍFICA

Félix del Campo, **Tania M. Álvaro de Castro**, Raúl López-Izquierdo, Fernando Moreno, Daniel Álvarez, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Roberto Hornero, Tomás Ruiz Albi. **Material particulado y exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica: análisis de las visitas a urgencias en un área de baja contaminación.** Emergencias 2025; 37:00-00. Aceptado.

DOI: No disponible

RESUMEN

Objetivo. Evaluar la asociación entre la concentración de material particulado (PM_{10} y $PM_{2,5}$) y el número de consultas a urgencias por exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en un área de baja contaminación.

Métodos. Estudio ecológico basado en las consultas a urgencias por exacerbación de EPOC. Se empleó un modelo aditivo generalizado para estimar el riesgo relativo y la fracción atribuible (FA), y se ajustó por variables climatológicas. Se consideraron los niveles de contaminación del día de la visita y de los 5 días previos para evaluar posibles efectos retardados de la exposición.

Resultados. Se incluyeron 2.045 pacientes con 5.233 visitas a urgencias. El 79,1% de los pacientes eran varones. La edad media fue de 79,5 años (DE 10,1). La concentración media de $PM_{2,5}$ y PM_{10} fue de $11,5 \mu g/m^3$ y $17,3 \mu g/m^3$ respectivamente. Tanto las visitas a urgencias como la concentración de material particulado mostraron un patrón estacional. Se encontró una asociación significativa con la exposición ocurrida en los 3 días previos (*lag* -3) con incremento del 5,8% en las consultas por cada aumento de $10 \mu g/m^3$ de $PM_{2,5}$ (FA 5,45 %) y del 3,3 % para PM_{10} (FA 3,15%). Los hombres y pacientes mayores de 75 años presentaron una mayor sensibilidad a la exposición. El impacto del material particulado fue más intenso en los meses de verano.

Conclusiones. La exposición a $PM_{2,5}$ y PM_{10} se asocia con un aumento de las consultas a urgencias por exacerbación de EPOC, con especial incidencia en varones, pacientes de más de 75 años y en la estación de verano.

Palabras clave: Material particulado. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Urgencias hospitalarias.

Particulate matter and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: analysis of emergency department visits in a low-pollution area

ABSTRACT

Objective. To evaluate the association between particulate matter concentration (PM₁₀ and PM_{2.5}) and the number of emergency department visits for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in a low-pollution area.

Method. We conducted an ecological study based on emergency department visits for COPD exacerbations. A generalized additive model was used to estimate the relative risk and attributable fraction (AF), adjusting for weather variables. Pollution levels on the day of the visit and the 5 preceding days were considered to assess potential delayed effects of exposure.

Results. A total of 2,045 patients with 5,233 emergency department visits were included. A total of 79.1% of the patients were men. The mean age was 79.5 years (SD, 10.1). The mean concentration of PM_{2.5} and PM₁₀ was 11.5 µg/m³ and 17.3 µg/m³, respectively. Both emergency visits and particulate matter concentrations showed a seasonal pattern. A significant association was found with exposure occurring 3 days prior (lag -3), with a 5.8% increase in visits for every 10 µg/m³ increase in PM_{2.5} (AF 5.45%) and a 3.3% increase for PM₁₀ (AF 3.15%). Men and patients older than 75 years showed greater sensitivity to exposure. The impact of particulate matter was more pronounced during the summer months.

Conclusions. Exposure to PM_{2.5} and PM₁₀ is associated with an increase in emergency department visits for COPD exacerbations, with a particular impact among men, patients older than 75 years, and during the summer season.

Keywords: *Particulate matter. Chronic obstructive pulmonary disease. Hospital emergency services.*

ANEXO II – PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

DURANTE LA TESIS

A.1. Artículos publicados en revistas indexadas en el *Journal Citation Reports* (2)

- Félix del Campo, **Tania M. Álvaro**, Raúl López-Izquierdo, Fernando Moreno, Daniel Álvarez, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Roberto Hornero, Tomás Ruiz Albi. Material particulado y exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica: análisis de las visitas a urgencias en un área de baja contaminación. *Emergencias* 2025; 37:00-00. Aceptado.
- Félix del Campo, Graciela López, C. Ainhoa Arroyo, Julio F. de frutos, Andrea crespo, Ana Cerezo Hernández, **Tania M. Álvaro**, Tomás Ruiz Albi, et al. Estudio de la adherencia al tratamiento con presión continua positiva en la vía aérea en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño en el confinamiento impuesto durante la pandemia de COVID-19. *Arch Bronconeumol* 2020; 56(12): 818–819.

A.2. Congresos internacionales (3)

- Ana Gómez, Tomás Ruiz-Albi, Daniel Álvarez, Fernando Moreno, Milko D. Terranova Ríos, Carolina A. Urbina, Andrea Crespo, **Tania M. Álvaro-De Castro**, Ana Cerezo-Hernández, José Ignacio Santos Plaza, Félix del Campo, Severity of airway obstruction in COPD: comparison of z-score-based categorization approaches against FEV1%, European Respiratory Society International Congress 2020, ISBN: 1399-3003, pp. European Respiratory Journal 2020, vol. 56 (Suppl. 64), pp. 162, Virtual Congress (Suiza), 7 Septiembre - 9 Septiembre, 2020.
- Andrea Crespo, Ana Cerezo-Hernández, Tomás Ruiz-Albi, Laura Juez, Graciela López-Muñiz, **Tania M. Álvaro-De Castro**, Ana Gómez, Soledad Sañudo, Daniel Álvarez, Félix del Campo. Clinical Risk Groups and COPD in Patients Admitted in a Pneumology Service. American Thoracic Society 2017 International Conference, ISBN: 195:A6978, Washington D.C. (Estados Unidos), 19 Mayo - 24 Mayo, 2017.

- Andrea Crespo, Daniel Álvarez, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, **Tania Álvaro-De Castro**, Ainhoa Arroyo, Julio de Frutos, Roberto Hornero, Félix del Campo. Automated Apnea-Hypopnea Index Estimation by means of Neural Networks to Assist in the Diagnosis of Sleep Apnea in Adults, American Thoracic Society International Conference 2016, ISBN: 1535-4970, pp. 2519, San Francisco (Estados Unidos), 18 Abril - 23 Abril, 2016.

A.3. Congresos nacionales (13)

- Claudia Beigveder, Fernando Gil, Karla Cordero, Ángela Álvarez, **Tania M. Álvaro-De Castro**, Tomás Ruiz-Albi, Raúl López-Izquierdo, Fernando Moreno, Daniel Álvarez, Roberto Hornero, Félix del Campo. Influencia de la contaminación ambiental por material particulado en las visitas a urgencias por exacerbación de EPOC, 57º Congreso de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), ISBN: 2659-6636, pp. 282-283, Valencia (España), 6 Junio - 8 Junio, 2024.
- Ana Gómez, Tomás Ruiz-Albi, Raul López, Ana Cerezo-Hernández, Daniel Álvarez, Fernando Moreno, Milko D. Terranova Ríos, Carolina A. Urbina, Lucía Arroyo Olmedo, Graciela López-Muñiz, **Tania M. Álvaro-De Castro**, Félix del Campo, Relación entre los niveles de contaminación y el número de visitas a urgencias por agudización asmática, en una ciudad con baja polución, 53º Congreso Nacional de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), ISBN: 0300-2896, pp. 34-35, Virtual (España), 12 Noviembre - 14 Noviembre, 2020.
- Carolina A. Urbina, **Tania M. Álvaro-De Castro**, Daniel Álvarez, Raul López, F. Javier Pagán, Ana E. Jiménez, Julio de Frutos, Graciela López-Muñiz, Tomás Ruiz-Albi, Fernando Moreno, Ana Cerezo-Hernández, Milko D. Terranova Ríos, Ana Gómez, Félix del Campo, Eosinofilia en sangre y reingreso hospitalario por agudización de EPOC, 53º Congreso Nacional de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), ISBN: 0300-2896, pp. 171, Virtual (España), 12 Noviembre - 14 Noviembre, 2020.
- Andrea Crespo, Ana Cerezo-Hernández, Daniel Álvarez, Ainhoa Arroyo, Julio de Frutos, **Tania M. Álvaro-De Castro**, Graciela López-Muñiz, Ana Gómez, Fernando Moreno, Félix del Campo. Adherencia al tratamiento con CPAP a largo plazo, 51º

- Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), pp. 377, Palma de Mallorca (España), 31 Mayo - 3 Junio, 2018.
- Ana Cerezo-Hernández, Raúl López-Izquierdo, Samsara López, Andrea Crespo, **Tania M. Álvaro-De Castro**, Graciela López-Muñiz, Ana Gómez, Daniel Álvarez, Ana Andrés, Fernando Moreno, Félix del Campo. Evolución temporal y de tendencias de los pacientes con EPOC que acuden a un servicio de urgencias hospitalario en el período 2002-2016. 51º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), pp. 171, Palma de Mallorca (España), 31 Mayo - 3 Junio, 2018.
 - Ana Cerezo-Hernández, **Tania M. Álvaro-De Castro**, Ana Gómez, Milko D. Terranova Ríos, Tomás Ruiz-Albi, María Jesús Alonso, Andrea Crespo, Daniel Álvarez, Julio de Frutos, Ainhoa Arroyo, Félix del Campo. Relación entre los polimorfismos de apolipoproteína E e hipertensión arterial en una cohorte de pacientes con trastornos respiratorios del sueño. XXXVII congreso de la sociedad castellano leonesa y cántabra de patología respiratoria (SOCALPAR), Valladolid (España), 11 Mayo - 12 Mayo, 2018.
 - **Tania M. Álvaro-De Castro**, Daniel Álvarez, Andrea Crespo, Ana Mayoral, Silvia Arribas, Susana Poves, Ana Cerezo-Hernández, Tomás Ruiz-Albi, Julio de Frutos, Carmen A. Arroyo, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Roberto Hornero, Félix del Campo. Utilidad de la polisomnografía no supervisada en el domicilio en el diagnóstico del síndrome de apnea obstructiva del sueño: un estudio comparativo. 50º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), pp. 373, Madrid (España), 2 Junio - 5 Junio, 2017.
 - Ana Cerezo-Hernández, Andrea Crespo, Tomás Ruiz-Albi, Laura Juez, Graciela López-Muñiz, **Tania M. Álvaro-De Castro**, Ana Gómez, Soledad Sañudo, Daniel Álvarez, Félix del Campo. Grupos de riesgo clínico (GRC) y EPOC en pacientes hospitalizados en el servicio de neumología. 50º Congreso Nacional de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), pp. 154-155, Madrid (España), 2 Junio - 5 Junio, 2017.
 - Ana Cerezo-Hernández, Ana Andrés, Daniel Álvarez, Graciela López-Muñiz, **Tania M. Álvaro-De Castro**, Ana Gómez, Carmen A. Arroyo, Andrea Crespo, Julio de Frutos, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Roberto Hornero. Utilidad diagnóstica de la

- pulsioximetría nocturna domiciliaria en pacientes con sospecha de síndrome de apnea obstructiva del sueño con o sin EPOC como comorbilidad. XXXVI Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa y Cantábrica de Patología Respiratoria (SOCALPAR), Soria (España), 12 Mayo - 13 Mayo, 2017.
- Ana Cerezo-Hernández, Andrea Crespo, Ainhoa Arroyo, Daniel Álvarez, Tomás Ruiz-Albi, Julio de Frutos, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, **Tania M. Álvaro-De Castro**, Roberto Hornero, Félix del Campo. Estudio comparativo de la utilidad de la polisomnografía domiciliaria frente a la hospitalaria como método diagnóstico del síndrome de apnea hipopnea del sueño. XXV Reunión Anual de la Sociedad Española del Sueño, Santander (España), 20 Abril - 22 Abril, 2017.
 - Ana Cerezo-Hernández, Ana Andrés, Daniel Álvarez, Graciela López-Muñiz, **Tania M. Álvaro-De Castro**, Ana Gómez, Andrea Crespo, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Roberto Hornero, Félix del Campo. Estudio comparativo de la utilidad diagnóstica de la pulsioximetría nocturna domiciliaria en pacientes con sospecha de síndrome de apnea obstructiva del sueño con o sin EPOC. 43º Congreso de la Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur (Neumosur), Málaga (España), 23 Marzo - 25 Marzo, 2017.
 - Ana Cerezo-Hernández, Andrea Crespo, Laura Juez, Graciela López-Muñiz, **Tania M. Álvaro-De Castro**, Daniel Álvarez, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Ainhoa Arroyo, Julio de Frutos, Roberto Hornero, Félix del Campo. Estudio de satisfacción del paciente en la comparación de pulsioximetría domiciliaria vs polisomnografía hospitalaria en pacientes con sospecha de trastornos respiratorios del sueño. XXXV Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa y Cantábrica de Patología Respiratoria (SOCALPAR 2016), Segovia (España), 6 Mayo - 7 Mayo, 2016.
 - Andrea Crespo, Félix del Campo, Laura Juez, Graciela López-Muñiz, **Tania M. Álvaro-De Castro**, Julio de Frutos, Ainhoa Arroyo, Tomás Ruiz-Albi, Daniel Álvarez, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Roberto Hornero. Eficacia diagnóstica de la pulsioximetría nocturna en el ámbito domiciliario frente al hospitalario en pacientes con sospecha de síndrome de apnea hipopnea del sueño. XXXIV Congreso de la Sociedad Castellano-leonesa y Cantábrica de Patología Respiratoria (SOCALPAR 2015), Salamanca (España), 15 Mayo - 16 Mayo, 2015.

A.4. Capítulos de libro (1)

- Daniel Álvarez, Ana Cerezo-Hernández, Graciela López-Muñiz, **Tania Álvaro-De Castro**, Tomás Ruiz-Albi, Roberto Hornero, Félix del Campo, Usefulness of Artificial Neural Networks in the Diagnosis and Treatment of Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome, Sleep Apnea - Recent Updates, Rijeka, Croacia: InTech, Editores: Mayank G. Vats. ISBN: 978-953-51-3055-0, 2017.

A.5. Proyectos de investigación (4)

- Título: Diseño y evaluación de un modelo automático basado en machine learning para predecir la mortalidad en pacientes con COVID-19. Investigadores: Tomás Ruiz Albi (IP), **Tania M. Álvaro-De Castro**, Ana Cerezo Hernández, Ana Gómez García, Javier Pagan Buzo, Daniel Álvarez González. Código/referencia del Proyecto: GRS COVID 09/A/20. Entidad financiadora: Gerencia Regional de Salud Castilla y León 2020.
- Título: Modelo predictivo de reingreso hospitalario en pacientes con exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Investigadores: Andrea Crespo Sedano, **Tania M. Álvaro-De Castro**, Daniel Álvarez González, Fernando Moreno, Ana Cerezo Hernández, Ana Gómez, Tomás Ruiz Albi, Julio de Frutos Arribas, Ana Sánchez Fernández, Carmen Ainhoa Arroyo Domingo, Ana Esther Jiménez Massa, María Pilar Revilla Gutiérrez, Gonzalo César Gutiérrez Tobal, Roberto Hornero Sánchez, Félix del Campo Matía. Código/referencia del Proyecto: PREMIO SOCALPAR 2017. Entidad Financiadora: Sociedad Castellanoleonesa y Cantabra de Patología Respiratoria (SOCALPAR), 2017.
- Título: Validación de test simplificados de screening de apnea del sueño en el domicilio del paciente: análisis automático de registros de oximetría y flujo aéreo no supervisados frente a la PSG domiciliaria. Investigadores: Tomás Ruíz Albi (IP), Félix Del Campo Matías, C. Ainhoa Arroyo Domínguez, Ana M^a Andrés Blanco, Ana Sánchez Fernández, **Tania M. Álvaro-De Castro**, Ana Gómez García, Daniel Álvarez. Código/referencia del proyecto: GRS 1472/A/17 Entidad financiadora: Gerencia Regional de Salud Castilla y León, 2017.

- Título: Utilidad de una red neuroal basada en características demográficas y de oximetría nocturna como método ayuda al diagnóstico del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño en niños. Investigadores: Félix del Campo (IP), Daniel Álvarez, Andrea Crespo, **Tania M. Álvaro-De Castro**, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Ainhoa Arroyo, Julio de Frutos, Tomas Ruiz, Verónica Barroso, Fernando Vaquerizo, David Gozal, Roberto Hornero. Código/referencia del Proyecto: PREMIO SOCALPAR 2016. Entidad Financiadora: Sociedad Castellano-Leonesa y Cantabria de Patología Respiratoria (SOCALPAR), 2016.

A.6. Premios y reconocimientos (3)

- Finalista Premios Regionales Sanitaria 2000 Edición 2017 en la categoría de “Acción investigadora” al **Servicio de Neumología** del Hospital Universitario Río Hortega, por el proyecto titulado “Nuevos paradigmas no hospitalarios para la simplificación del diagnóstico de la apnea del sueño. Diseño y desarrollo de un test de screening automático mediante la señal de oximetría (ScreenOX)”.
- Finalista premios Best in Class (BiC) 2016 en la categoría de “Mejor proyecto en E-Salud” al **Servicio de Neumología** del Hospital Universitario Río Hortega por el proyecto titulado “Nuevos paradigmas no hospitalarios para la simplificación del diagnóstico de la apnea del sueño. Diseño y desarrollo de un test de screening automático mediante la señal de oximetría (ScreenOX)”.
- Premio SOCALPAR 2015 por el trabajo titulado 'Eficacia diagnóstica de la pulsioximetría nocturna en el ámbito domiciliario frente al hospitalario en pacientes con sospecha de síndrome de apnea hipopnea del sueño', otorgado por SOCALPAR Sociedad Castellano-Leonesa y Cantabria de Patología Respiratoria, realizado por Andrea Crespo, Félix del Campo, Laura Juez, Graciela López, **Tania M. Álvaro-De Castro**, Julio de Frutos, Ainhoa Arroyo, Tomás Ruiz Albi, Daniel Álvarez, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Roberto Hornero, 2015.

A7. Formación continuada (6)

- Máster de formación permanente en contaminación ambiental, cambio climático y salud respiratoria, celebrado durante el curso 2023/2024, con una duración de 600 horas (60 ECTS).
- Medio ambiente, cambio climático y enfermedades de la vía aérea. Formación impartida en la modalidad: online. Nº de expediente 07-AFOC-01071.4/2023, del 18/04/2023 al 18/10/23. Horas de la actividad acreditada: 40 horas.
- Ejercicios clínicos en Asma y EPOC. Formación impartida en modalidad: distancia. Junio-Agosto 2022. Horas lectivas: 28 horas.
- Rompe la inercia en EPOC. Curso online SEMERGEN. Formación impartida en la modalidad: distancia desde 19/03/2021 al 31/12/2021, equivalente a 136 horas lectivas.
- Ejercicios clínicos en Asma y EPOC. Formación impartida en la modalidad: distancia. Julio-Octubre 2021. Horas lectivas: 28 horas.
- Programa formativo EPOC. Curso on-line acreditado. Broncodilatadores en enfermedad pulmonar obstructiva crónica- MÓDULO 2. Periodo de vigencia de acreditación del 8/01/2017 al 7/01/2018. 11 horas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Meng L, Liu J, Tarasick DW, et al. Continuous rise of the tropopause in the northern hemisphere over 1980-2020. *Sci Adv* 2021; 45(7):eabi8065.
2. Kurt OK, Zhang J, Pinkerton K. Pulmonary health effects of air pollution. *Curr Opin Pulm Med*. 2017; 22:138-143.
3. Guía OMS 2021. WHO global air quality guidelines. Particulate matter (PM_{2.5} and PM₁₀), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide. Geneva: world health organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
4. Brunekreef B, Holgate ST. Air pollution and health. *Lancet* 2002; 360:1233-1242.
5. Sundvor I, Castell Balaguer N, Viana N, et al. Road traffic's contribution to air quality in European cities. ETC/ACM technical paper, 2012/14. European Topic Centre on Air Pollution and Climate Change Mitigation. 2013.

6. Amato F, Nava S, Lucarelli F, et al. A comprehensive assessment of PM emissions from paved roads: Real-world emission factors and intense street cleaning trials. *Sci Total Environ* 2010; 408 (20):4309-18.
7. Krivacsy Z, Hoffer A, Sarvari Z, et al. Role of organic and black carbon in the chemical composition of atmospheric aerosol at European background sites. *Atmos Environ* 2001; 35(36): 6231–6244.
8. Kelly FJ, Fussell JC. Size, source and chemical composition as determinants of toxicity attributable to ambient particulate matter. *Atmos Environ*. 2012; 60: 504–26.
9. Querol X, Pey J, Pandolfi M, et al. African dust contributions to mean ambient PM10 mass-levels across the Mediterranean basin. *Atmospheric Environment* 2009; 43:4266-4277.
10. Tuomisto JT, Willson A, Evans JS, et al. Uncertainty in mortality response to airborne fine particulate matter: combining European air pollution experts. *Reliab Eng Syst Saf* 2008; 93:7832-744.
11. Park M, Joo HS, Lee K, et al. Differential toxicities of fine particulate matters from various sources. *Sci Rep* 2018; 8: 17007.
12. Ostro B, Tobias A, Querol X, et al. The effects of particulate matter sources on daily mortality: a case-crossover study of Barcelona, Spain. *Environ Health Perspect*. 2011; 119(12): 1781-7.
13. Ostro B, Malig B, Hasheminassab S, et al. Associations of source-specific fine particulate matter with emergency department visits in California. *Am J Epidemiol*. 2016;184(6):450-9.
14. Boldo E, Linares C, Aragonés N, et al. Air quality modeling and mortality impact of fine particles reduction policies in Spain. *Environ R* 2014; 128:15-26.

15. García MA, Sánchez ML, de Los Ríos A, et al. Analysis of PM10 and PM2.5 concentrations in an urban atmosphere in northern Spain. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2019; 76(2):331-345.
16. Sánchez Caraballo JM. Características fisicoquímicas de los gases y partículas contaminantes del aire. Su impacto en el asma. *Iatreia* 2012; 25(4):369-379.
17. Sin D, Doiron D, Agusti A, et al. Air pollution and COPD: GOLD 2023 committee report. *Eur Respir J* 2023; 61:2202469.
18. Katsouyanni K, Touloumi G, Spix C, 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(7095):1658-1663.
19. Boldo E, Medina S, Letertre A, et al. Apheis: health impact assessment of long-term exposure to PM2.5 in 23 European cities. *Eur J Epidemiol* 2006; 21:449-458.
20. Medina S, Le Tertre A, Saklad S, et al. The apheis project: air pollution and health. A European information system. *Air Qual Atmos Health*. 2009; 2: 185–198.
21. Wang S, Song R, Xu Z, et al. The costs, health, and economic impact of air pollution control strategies: A systematic review. *Glob Health Res Policy* 2024; 9:30.
22. Ortega Villazan MT. La contaminación atmosférica en Valladolid en los días de niebla invernales. En: cambios y variaciones climáticas en España. Univ. de Sevilla, 1994, pp. 329-346.
23. Ortega Villazan MT, Morales Rodriguez CG, Labajo Salazar JL, et al. Crecimiento urbano y riesgos climáticos: el caso de Valladolid. En: García Codron JC.; Diego Liaño C.; Fdez. de Arróyabe Hernández, P.; Garmendia Pedraja, C. y Rasilla Álvarez, D. (Eds.) *Clima, ciudad y urbanismo. Riesgos y diseño urbano*. Santander. Universidad de Cantabria 2004; p443-454.

24. Safiri S, Carson-Chahhoud K, Noori M, et al. Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: Results from the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ* 2022; 378:e069679.
25. Mariscal-Aguilar P, Gómez-Carrera L, Carpio C, et al. Relationship between air pollution exposure and the progression of idiopathic pulmonary fibrosis in Madrid: chronic respiratory failure, hospitalizations, and mortality. A retrospective study. *Front Public Health*. 2023; 11:1135162.
26. Chen J, Braun D, Christidis T, et al. Long-term exposure to low-level PM_{2.5} and mortality: investigation of heterogeneity by harmonizing analyses in large cohort studies in Canada, United States and Europe. *Environ Health Perspect*. 2023; 131(12):127003.
27. Balme JR. Do we really need another time-series study of the PM_{2.5} mortality association? *N Engl J Med* 2019; 381:774-776.
28. Liu C, Chen R, Sera F, et al. Ambient particulate air pollution and daily mortality in 652 cities. *N Engl J Med* 2019; 381:705-715.
29. Stafoggia M, Oftedal B, Chen J, et al. Long-term exposure to low ambient air pollution concentrations and mortality among 28 million people: results from seven large European cohorts within the ELAPSE project. *Lancet Planet Health*. 2022; 6(1):e9-e18.
30. Hoffmann B, Brunekreef B, Andersen ZJ, et al. Benefits of future clean air policies in Europe: Proposed analyses of the mortality impact of PM_{2.5} and NO₂. *Environ Epidemiol*. 2022; 6(5):e221.

31. Khomenko S, Cirach M, Pereira-Barboza, et al. Premature mortality due to air pollution in European cities: a health impact assessment. *Lancet Planet Health* 2021; 5:e121-34.
32. Huang F, Zhou L, Lu Y, et al. Visualization and analysis of PM2.5 health effects, 2013 to 2023: bibliometrics of PM2.5 and health effects. *Medicine* 2024; 103(49):e40793.
33. Koletsi D, Pandis N. Poisson regression. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2017; 152:284-5.
34. Lindgren A, Stroh E, Montnémery P, et al. Traffic-related air pollution associated with prevalence of asthma and COPD/chronic bronchitis. A cross-sectional study in southern Sweden. *Int J Health Geogr.* 2009; 20;8:2.
35. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, et al. Global initiative for chronic obstructive lung disease 2023 report: GOLD executive summary. *Eur Respir J.* 2023; 61(4):2300239.
36. Soriano JB, Alfageme I, Miravittles M, et al. Prevalence and Determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. *Arch Bronconeumol.* 2021; 57(1):61-69.
37. Bloom DE, Chen S, Kuhn M, et al. The global economic burden of chronic obstructive pulmonary disease: a modelling study. *Lancet Glob Health.* 2023; 11(1):e29-e39.
38. Byng D, Lutter JJ, Wacker ME, et al. Determinants of healthcare utilization and costs in COPD patients: first longitudinal results from the German COPD cohort COSYCONET. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019; 14:1423-1439.
39. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *Lancet* 2020; 396:1223-1249.
40. Bang KM. Chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers by occupation and exposure: a brief review. *Curr Opin Pulm Med.* 2015; 21:149-1.

41. Heinrich J, Schikowski T. COPD patients as vulnerable subpopulation for exposure to ambient. *Curr Environ Health Res*. 2018; 5(1):70-76.
42. De la Loge C, Tugaut B, Fofana F, et al. Relationship between FEV1 and patient-reported outcomes changes: results of a meta-analysis of randomized trials in stable COPD. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2016; 3(2):519-38.
43. Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterization of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; 11:122.
44. Jenkins ChR, Chapman KR, Donohue JF, et al. Improving the management of COPD in women *Chest* 2017; 151(3):686-696.
45. Ancochea J, Miravittles M, García-Río F, et al. Underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in women: quantification of the problem, determinants and proposed actions. *Arch Bronconeumol* 2013; 49(6):223-229.
46. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J* 2003; 21(Suppl. 41):46s-53s.
47. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, et al. An updated definition and severity classification of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: the Rome proposal. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021; 204:1251-1258.
48. Soler JJ, Piñera P, Trigueros JA, et al. Actualización 2021 de la guía española de la EPOC (GesEPOC). Diagnóstico y tratamiento del síndrome de agudización de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2022; 58(2):159-170.
49. Bafadhel M, Criner C, Dransfield MT, et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary diseases: time to rename. *The Lancet. Respiratory Medicine* 2020; 8(2):133-35.

50. Holverda S, Rutgers MR, Kerstjens HAM. Time to rename COPD exacerbations: implementing the term lung attack. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(4):e25.
51. Hurst R, Skolnik N, Hansen G, et al. Understanding the impact of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations on patient health and quality of life. *Eur J Intern Med* 2020; 73:1-6.
52. Pozo F, López JL, Álvarez CJ, et al. Clinical audit of COPD patients requiring hospital admissions in Spain: AUDIPOC study. *PloS One*. 2012; 7(7):e42156.
53. Machado A, Almeida S, Burtin Ch, et al. Giving voice to people-experiences during mild to moderate acute exacerbations of COPD. *Chronich Obstr Pul Dis* 2022; 9(3):336-348.
54. Ritchie AI, Wedzicha JA. Definition, causes, pathogenesis, and consequences of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Clin Chest Med* 2020; 41(3):421-38.
55. Ross BA, Doiron D, Benedetti A, et al. Short-term air pollution exposure and exacerbation events in mild to moderate COPD: a case-crossover study within the CanCOLD cohort. *Thorax* 2023; 78:974-982.
56. Moore E, Chatzidiakou L, Kuku M, et al. Global associations between air pollutants and chronic obstructive pulmonary disease hospitalizations. *Ann Am Thorac Soc*. 2016; 13(10):1814-1827.
57. Carlin B W. Exacerbations of COPD. *Respir Care*. 2023; 68:961-972.
58. Hasegawa K, Tsugawa, Y, Tsai CL, et al. Frequent utilization of the emergency department for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2014; 15:40.

59. Freund O, Melloul A, Fried S, et al. Management of acute exacerbations of COPD in the emergency department and its associations with clinical variables. *Intern Emerg Med* 2024; 19:2241-2248.
60. Soler Cataluña JJ, Lopez Campos JL. COPD exacerbation syndrome: The spanish perspective on an old dilemma. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022; 17: 3139-3149.
61. Alonso Avilés R, Casal Codesido JR, Caballero García A, et al. Variabilidad en la atención del paciente con exacerbación EPOC en urgencias hospitalarias de la red SACYL. *Rev Esp Urg Emerg*. 2023; 2:151-157.
62. García Sanz MT, González Barcala FJ. Establecer el pronóstico de la agudización de EPOC mediante el uso de escalas de riesgo: Punto de vista del servicio de urgencias. *Arch Bronconeumol* 2020; 56:63-64.
63. García Gutiérrez S, Quintana López JM, Unzurrunzaga A, et al. Creación de una escala para evaluar la gravedad de las exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en los servicios de urgencias hospitalarios. *Emergencias* 2014; 26:251–258.
64. Song Q, Christiani DC, Wang X, et al. The global contribution of outdoor air pollution to the incidence, prevalence, mortality and hospital admission for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2014; 11(11):11822-32.
65. Hansel NN, McCormack MC, Kim V. The effects of air pollution and temperature on COPD. *COPD: Journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2016; 13(3):372-379.
66. Ni L, Chuang C, Zuo L. Fine particulate matter in acute exacerbation of COPD. *Front Physiol*. 2015; 6:294.

-
67. Yan P, Liu P, Lin R, et al. Effect of ambient air quality on exacerbation of COPD in patients and its potential mechanism. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 14:1517–1526.
 68. Davdan P, Nieuwenhuijsen MJ, Alvar A, et al. Air pollution and biomarkers of systemic inflammation and tissue repair in COPD patient. *Eur Respir J* 2014; 44:603-613.
 69. Bentley AR, Emrani P, Cassano PA. Genetic variation and gene expression in antioxidant related enzymes and risk of COPD: a systematic review. *Thorax* 2008; 63:956-961.
 70. Choi J, Shim JJ, Lee MG, et al. Association between air pollution and viral infection in severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Korean Med Sci.* 2023; 38(9):e68.
 71. Duan RR, Hao K, Yang T. Air pollution and chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Dis Transl Med.* 2020; 6(4):260-269.
 72. Doiron D, de Hoogh K, Probst-Hensch N, et al. Air pollution, lung function and COPD: results from the population-based UK biobank study. *Eur Respir J* 2019; 54(1):1802140.
 73. Liu S, Jørgensen JT, Ljungman P, et al. Long-term exposure to low-level air pollution and incidence of chronic obstructive pulmonary disease: the ELAPSE project. *Environ Int* 2021; 146:106267.
 74. Xing M, Cui F, Zheng L, et al. Association of fine particulate matter constituents with chronic obstructive pulmonary disease and the effect modification of genetic susceptibility. *NPJ Clim Atmos Sci.* 2025; 8:89

75. Ko F W, Hui DS. Air pollution and chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2012; 17:395-401.
76. Schikowski T, Adam M, Marcon A, et al. Association of ambient air pollution with the prevalence and incidence of COPD. *Eur Respir J* 2014; 44(3):614-26.
77. Atkinson RW, Carey IM, Kent, et al. Long-term exposure to outdoor air pollution and the incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a national English cohort. *Occu. Environ Me.* 2015; 72:42-48.
78. Thurston GD, Balmes JR, Garcia E, et al. Outdoor air pollution and new-onset airway disease. An official American Thoracic Society workshop report. *Ann Am Thorac Soc* 2020; 17(4):387-98.
79. Hunt A, Abraham J L, Judson B, et al. Toxicologic and epidemiologic clues from the characterization of the 1952 London smog fine particulate matter in archival autopsy lung tissues. *Environ Health Perspect* 2003; 111(9):1209-14.
80. Peng RD, Dominici F, Pastor Barriuso R, et al. Seasonal analyses of air pollution and mortality in 100 US cities. *Am J Epidemiol* 2005; 161:585-594.
81. Ballester F, Iñiguez C, Perez Hoyos S, et al. Contaminación atmosférica por partículas y salud en Valencia, 1994-1996. *Gac Sanit* 2002; 16(6):464-79.
82. Lepeule J, Laden F, Dockery D, et al. Chronic exposure to fine particles and mortality: an extended follow-up of the Harvard study from 1974 to 2009. *Environmental Health Perspectives* 2012; 120(7):965-970.
83. Kan S, Hong IS, Park J, et al. Air pollution and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study in South Korea. *Ther Adv Chronic Dis* 2023 (14):20406223231176175.

84. Chen R, Yin P, Meng X, et al. Fine particulate air pollution and daily mortality: a nationwide analysis in 272 Chinese cities. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196:73e81.
85. Zhu RX, Nie XH, Chen YH, Chen J, Wu SW, Zhao LH. Relationship between particulate matter (PM_{2.5}) and hospitalizations and mortality of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: A meta-analysis. *Am J Med Sci* 2020; 359(6):354-364.
86. De Vries R, Kriebel D, Sama S. Outdoor air pollution and COPD-related emergency department visits, hospital admissions and mortality: A Meta-Analysis. *COPD* 2017; 14(1):113-121.
87. Rice MB, Ljungman PL, Wilker EH, et al. Long-term exposure to traffic emissions and fine particulate matter and lung function decline in the Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191:656-664.
88. Bloemsma LD, Hoek G, Smit LAM. Panel studies of air pollution in patients with COPD: systematic review and meta-analysis. *Environ Res* 2016; 151:458-468.
89. Doiron D, de Hoogh K, Probst-Hensch N, et al. Air pollution, lung function and COPD: results from the population-based UK Biobank study. *Eur Respir J* 2019; 54:1802140.
90. De Vries R, Kriebel D, Sama S. Low level air pollution and exacerbation of existing COPD: a case crossover analysis. *Environmental Health* 2016; 15(98).
91. De Miguel Díez J, Hernández Vázquez J, López de Andrés A, et al. Analysis of environmental risk factors for chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: A case-crossover study (2004-2013). *PLoS One* 2019; 14(5):e0217143.
92. Ling SH, van Eeden SF. Particulate matter air pollution exposure: role in the development and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009; 4:233-43.

93. McGowan JA, Hider RN, Chacko E, et al. Particulate air pollution and hospital admissions in Christchurch, New Zealand. *Aust N Z J Public Health* 2002; 26(1):23-9.
94. Dominici F, Peng RD, Bell ML, et al. Fine particulate air pollution and hospital admission for cardiovascular and respiratory diseases. *JAMA* 2006; 295:1127-34.
95. Anderson HR, Spix C, Medina S, et al. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in 6 European cities: results from the APHEA project. *Eur Respir J* 1997; 10:1064-71.
96. Dąbrowiecki P, Chciałowski A, Dąbrowiecka, et al. Air pollution and long-term risk of hospital admission due to chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in Poland: a time-stratified case-crossover study. *Polish Archives of Internal Medicine* 2023; 133(3):163-170.
97. Wang W, Ying Y, Wu Q, et al. A GIS-based spatial correlation analysis for ambient air pollution and AECOPD hospitalizations in Jinan, China. *Respir Med* 2015; 109:372-378.
98. Ko FWS, Tam W, Wong TW, et al. Temporal relationship between air pollutants and hospital admissions for chronic obstructive pulmonary disease in Hong Kong. *Thorax* 2007; 62:780-785.
99. Sun Q, Liu C, Chen R, et al. Association of fine particulate matter on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Yancheng, China. *Sci Total Environ* 2019; 650(Pt 2):1665-1670.
100. Li J, Sun S, Tang R, et al. Major air pollutants and risk of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11:3079-3091.

101. De Vries R, Kriebel D, Sama S. Outdoor air pollution and COPD-related emergency department visits, hospital admissions and mortality: A Meta-Analysis. *COPD* 2017; 14(1):113-121.
102. Delavar MA, Jahani MA, Sepidarkish M, et al. Relationship between fine particulate matter (PM_{2.5}) concentration and risk of hospitalization due to chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2023; 23:2229.
103. Sauerzapf V, Jones AP, Cross J. Environmental factors and hospitalisation for chronic obstructive pulmonary disease in a rural county of England. *J Epidemiol Community Health* 2009; 63(4):324-8.
104. Jalili M, Mazidi F, Ehrampoosh MH et al. Relationship of air pollution and daily hospital admissions due to respiratory disease: A time series analysis. *J Environ Health Sustain Dev* 2020; 5(1):971-80.
105. Huang YT, Chen CC, Ho YN, et al. Short-term effects of particulate matter and its constituents on emergency room visits for chronic obstructive pulmonary disease: A time-stratified case-crossover study in an urban. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18:4400.
106. Jo YS, Lim MN, Han YJ, et al. Epidemiological study of PM_{2.5} and risk of COPD-related hospital visits in association with particle constituents in Chuncheon, Korea. *Int J Chronic Obstr Pulm Dis* 2018; 13:299-307.
107. Pini L, Giordani J, Gardini G, et al. Emergency department admission and hospitalization for COPD exacerbation and particulate matter short-term exposure in Brescia, a highly polluted town in northern Italy. *Respir Med* 2021; 179:106334.

108. Xu Q, Li X, Wang S, et al. Fine particulate air pollution and hospital emergency room visits for respiratory disease in urban areas in Beijing, China, in 2013. *PLoS ONE* 2016; 11(4):e0153099.
109. Hwang SL, Lin YC, Guo SE, et al. Emergency room visits for respiratory diseases associated with ambient fine particulate matter in Taiwan in 2012: a population-based study. *Atmos Pollut Res* 2017; 8:465-73.
110. Huh JY, Hong J, Han DW, Park YJ, Jung J, Lee SW. The impact of air pollutants and meteorological factors on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a nationwide study. *Ann Am Thorac Soc* 2022; 19(2):214-226.
111. Weichenthal SA, Lavigne E, Evans GJ, et al. Fine particulate matter and emergency room visits for respiratory illness. Effect modification by oxidative potential. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194:577-586.
112. Sunyer J, Saez M, Murillo C, et al. Air pollution and emergency room admissions for chronic obstructive pulmonary disease: A 5-year study. *Am J Epidemiol* 1993; 137:701-5.
113. Tenías JM, Ballester F, Pérez Hoyos S, et al. Air pollution and hospital emergency room admissions for chronic obstructive pulmonary disease in Valencia, Spain. *ArchEnviron Health* 2002; 57(1):41-47.
114. Santurtun A, Rasilla DF, Riancho L, et al. Análisis de la relación entre la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y los contaminantes atmosféricos atendiendo al origen y trayectoria de las masas de aire en el Norte de España. *Arch Bronconeumol* 2017; 53(11):616-21.

115. Jung YJ, Kim EJ, Heo JY, et al. Short-term air pollution exposure and risk of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: A national time-stratified case-crossover study. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19(5):2823.
116. Fan X, Jie X, Zou F, et al. Association between outdoor air pollutants and risk of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Xi'an, China. *Air Qual Atmos Health* 2024; 17:1373-1390.
117. Arbex M, de Souza Conceição, Cendon S. Urban air pollution and chronic obstructive pulmonary disease-related emergency department visits. *J Epidemiol Community Health* 2009; 63:777-783.
118. Basille D, Soriot L, Weppe F, et al. Association between acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and short-term exposure to ambient air pollutants in France. *Environmental Health* 2024; 23:107.
119. Szyszkowicz M, Koushaa T, Castner J, et al. Air pollution and emergency department visits for respiratory diseases: A multi-city case crossover study. *Environ Res* 2018; 163:263-269.
120. Stieb DM, Szyszkowicz M, Rowe BH, et al. Air pollution and emergency department visits for cardiac and respiratory conditions: a multi-city time-series analysis. *Environ Health* 2009; 8:25.
121. Peel JL, Tolbert PE, Klein M, et al. Ambient air pollution and respiratory emergency department visits. *Epidemiology* 2005; 16:164-174.
122. Saygin H, Mercan Y, Yorulmaz F. The association between air pollution parameters and emergency department visits and hospitalizations due to cardiovascular and respiratory diseases: a time-series analysis. *Int Arch Occup Environ Health* 2022; 95:599-606.

123. Cirera L, García-Marcos L, Giménez J, et al. Daily effects of air pollutants and pollen types on asthma and COPD hospital emergency visits in the industrial and Mediterranean Spanish city of Cartagena. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012; 40:231-237.
124. López-Villarrubia E, Iñiguez C, Costa O, et al. Acute effects of urban air pollution on respiratory emergency hospital admissions in the Canary Islands. *Air Qual Atmos Health* 2016; 9:713-722.
125. Wang Y, Shi L, Lee M, et al. Long-term exposure to PM_{2.5} and mortality among older adults in the Southeastern US. *Epidemiology* 2017; 28(2):207-214.
126. Bălă G-P, Timar B, Gorun F, et al. The Impact of air pollution on frequent exacerbations among COPD patients: An Observational Study on the Population of Western Romania. *J Clin Med* 2022; 11(15):4352.
127. Niu Y, Niu H, Meng X. Associations between air pollution and the onset of acute exacerbations of COPD: a time-stratified case-crossover study in China. *Chest* 2024; 166(5):998-1009.
128. Zhou Y, Xou F. Improving Methodologic Approaches in COPD and Air Pollution Research. *Chest* 2024; 166(6):e201-e202.
129. Hernández Garduño E, Garduño-Alanís A, Santamaría-Benhumea AM, et al. Climate change, air pollution, and COPD outcomes: too many factors to be considered, even barometric pressure. *Chest* 2013; 144(5):173.
130. Almagro P, Hernandez C, Martinez-Cambor P, et al. Seasonality, ambient temperatures and hospitalizations for acute exacerbation of COPD: a population-based study in a metropolitan area. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10:899-908.

131. Jenkins CR, Celli B, Anderson JA. Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study. *Eur Respir J* 2012; 39(1):38-45.
132. Li N, Ma J, Ji K, et al. Association of PM_{2.5} and PM₁₀ with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease at lag0 to lag7: A systematic review and meta-analysis. *COPD: Journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2022; 19:243-254.
133. Herrera López AB, Rojas NY, Texcalac Sangrador JL, et al. Long-Term Effect of Air Pollution on COPD Exacerbations: AIREPOC Cohort in Bogotá, Colombia. *Atmosphere* 2024; 15(12):1449.
134. Ross BA, Doiron D, Benedetti A, et al. Short-term air pollution exposure and exacerbation events in mild to moderate COPD: a case-crossover study within the CanCOLD cohort *Thorax* 2023; 78:974-982.
135. Morantes-Caballero JA, Fajardo Rodriguez HA. Effects of air pollution on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a descriptive retrospective study (pol-AECOPD). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; 14:1549-1557.
136. Soler J, Sánchez L, Latorre M, et al. Impacto asistencial hospitalario de la EPOC. Peso específico del paciente con EPOC de alto consumo sanitario. *Arch Bronconeumol* 2001; 37:375-381.
137. Ting MJ, Tsai YH, Chuang SP, et al. Is PM_{2.5} associated with emergency department visits for mechanical ventilation in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease?. *Am J Emerg Med* 2021; 50:566-573.
138. Xiao X, Gao M. Overview of climate change, air pollution, and human health. In Gao M, Wang Z, Carmichael G, editors. *Air Pollution, Climate, and Health: An Integrated Perspective on Their Interactions*. 1st ed. Elsevier. 2021. p. 3-12.

139. Huh JY, Hong J, Han DW, Park YJ, Jung J, Lee SW. The impact of air pollutants and meteorological factors on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a nationwide study. *Ann Am Thorac Soc* 2022; 19(2):214-226.
140. Otero González I, Blanco Aparicio M, Montero Martínez C, et al. Características epidemiológicas de las exacerbaciones por EPOC y asma en un servicio de urgencias hospitalario. *Arch Bronconeumol* 2002; 38(7):295-301.
141. Lisspers K, Larsson K, Janson C, et al. Gender differences among Swedish COPD patients: results from the ARCTIC, a real-world retrospective cohort study. *NPJ Prim Care Respir Med* 2019; 29(1):45.
142. Ding PH, Wang GS, Guo YL, Chang SC, Wan GH, Chen BY. Urban air pollution and meteorological factors affect emergency department visits of elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan. *Environ Pollut* 2017; 224:751-758.
143. Waatevik M, Skorge TD, Omenaas E, et al. Increased prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in a general population. *Respir Med* 2013; 107:1037-1045.
144. Kohei H, Tsugawa Y, Tsai ChL, et al. Frequent utilization of the emergency department for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2014; 15(1):40.
145. Müllerová H, Maselli DJ, Locantore N, et al. Hospitalized Exacerbations of COPD: Risk factors and outcomes in the ECLIPSE Cohort. *Chest* 2015; 147(4):999-1007.
146. Zhang X, Wang Y, Chen Y, Zhang Y, Liu Y, Wang Y, et al. Etiology of emergency visit and In-Hospital outcomes of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg Med Int* 2022; 8247133.

147. Ruiz T, López R, Cerezo A, et al. Influencia del dióxido de nitrógeno ambiental en las visitas a urgencias por asma en un entorno con baja contaminación. Un análisis de series temporales y casos cruzados. *Emergencias* 2021; 33:421.
148. Donaldson GC, Wedzicha JA. The causes and consequences of seasonal variation in COPD exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9:133-143.
149. Liew CQ, Hsu SH, Ko CH, et al. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in United States emergency departments, 2010–2018. *BMC Pulmonary Medicine* 2023; 23(1):217.
150. Boehm A, Aichner M, Sonnweber T, et al. COPD exacerbations are related to poor air quality in Innsbruck: A retrospective pilot study. *Heart Lung* 2021; 50(4):499-503.
151. Darrow LA, Klein M, Sarnat JA, et al. The use of alternative pollutant metrics in time-series studies of ambient air pollution and respiratory emergency department visits. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2011; 21(1):10-19.
152. Cárdbaba M, Muñoz MF, Armentia A, et al. Health impact assessment of air pollution in Valladolid, Spain. *BMJ Open* 2014; 4(10):e005999.
153. Veld MI, Alastuey A, Pandolfi M, Amato F, Pérez N, Reche C, Via M, Minguillón MC, Escudero M, Querol X. Compositional changes of PM_{2.5} in NE Spain during 2009-2018: A trend analysis of the chemical composition and source apportionment. *Sci Total Environ* 2021; 15(795):148728.
154. Martín Rodríguez G, Cáceres Hernández JJ. Un método de obtención del patrón estacional de frecuentación de un servicio de urgencias hospitalario. *Rev Esp Salud Pública* 2005; 79(1):5-15.

155. Cui A, Shao Y, Wang Y, et al. Clinicopathological relationship between PM2.5 exposure and acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 2025; 291:117846.
156. Sáez M, Pérez-Hoyos S, Tobías A, et al. Métodos de series temporales en estudios epidemiológicos sobre contaminación atmosférica y salud: aplicación al caso español. *Rev Esp Salud Pública* 1999; 73(2):136-145.
157. Hopke PK, Croft D, Zhang W, et al. Changes in the acute response of respiratory diseases to PM2.5 in New York State from 2005 to 2016. *Sci Total Environ* 2019; 677:328-39.
158. Hwang SL, Lin YC, Guo SE, et al. Emergency room visits for respiratory diseases associated with ambient fine particulate matter in Taiwan in 2012: a population-based study. *Atmos Pollut Res* 2017; 8:465-73.
159. Sorensen CJ, Salas RN, Rublee C, et al. Clinical implications of climate change on US emergency medicine: challenges and opportunities. *Ann Emerg Med* 2020; 76(2):168-178.
160. Gao N, Li C, Ji, et al. Short-term effects of ambient air pollution on chronic obstructive pulmonary disease admissions in Beijing, China (2013–2017). *Int J Chronic Obstr Pulm Dis* 2019; 14:297-309.
161. Wang, P. Markov zero-inflated Poisson regression models for a time series of counts with excess zeros. *Journal of Applied Statistics* 2001; 28:497-509.
162. Pan A, Sarnat SE, Chang HH. Time-series analysis of air pollution and health accounting for covariate-dependent overdispersion. *Am J Epidemiol* 2018; 187(12):2698-2704.

163. Faustini A, Stafoggia M, Colais P, et al. Air pollution and multiple acute respiratory outcomes. *Eur Respir J* 2013; 42:304-313.
164. Oh JS, Park SH, Kwak MK, et al. Ambient particulate matter and emergency department visit for chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of the Korean Society of Emergency Medicine* 2017; 28: 32-39.
165. Quan D, Ren J, Ren H, et al. Exploring influencing factors of chronic obstructive pulmonary disease based on elastic net and Bayesian network. *Sci Rep* 2022; 12:7563.