



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
ISMAEL COSIO VILLEGAS

ASOCIACIÓN DE POLEN DE ÁRBOLES EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD RESPIRATORIA ALÉRGICA

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE

ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA

M. C. DAVID FERNÁNDEZ VILLANUEVA

TUTORES DE TESIS:

DR. GANDHI FERNANDO PAVÓN
ROMERO

DR. LUIS MANUEL TERÁN
JUÁREZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Juan Carlos Vázquez García.
Director de Enseñanza.

Dra. María Del Carmen Cano Salas.
Subdirectora de Enseñanza.

Dra. Dayanna Lorelly Álvarez Monter.
Jefa del Departamento de Formación de Posgrado.

Dr. Luis Manuel Terán Juárez.
Profesor Titular de La Especialidad
en Alergia e Inmunología Clínica.

Dr. Gandhi Fernando Pavón Romero.
Asesor de Tesis.

Agradecimientos.

Gracias a Dios por permitirme la felicidad y oportunidades para desarrollarme, Por consentirme con la mejor familia que se puede desear. A mi abuela y segunda madre María Guadalupe que me amó, mimó y procuró en todas mis necesidades, A mis maravillosos e inigualables padres; Mariano y Martha, que me dieron y siguen dando más de lo que se puede pedir y han garantizado mi crecimiento personal, académico y profesional. A mi Hermana Anel, que ha sido y será mi ángel guardián, siempre cuidándome y motivando mis sueños.

A mis Maestros, Profesores y Amigos; Dr. Luis Manuel Terán, Dr. Gandhi Pavón y Dr. Fernando Ramírez, A quienes no tengo las suficientes palabras para expresar la inmensurable gratitud por darme la oportunidad de aprender de su mano, por su incomparable virtud y ejemplo, siempre enseñando con una cálida sonrisa e infinitos tiempo y paciencia, buscando el bienestar de sus alumnos. Su magnífica y brillante amistad me abrió las puertas al entendimiento y motivó el hambre de conocimiento, tanto para ser el mejor médico que los pacientes se merecen, como para no decepcionar a los mejores profesores que he tenido. “Ustedes son la representación del Juramento Hipocrático”.

A mis queridos Amigos. Andrea y Diego. A quienes siempre recordaré con cariño, porque les aseguro que no pude tener mejores compañeros de especialidad, me enseñaron y complementaron en todo momento.

Resumen

Introducción: La Enfermedad Respiratoria Alergia (ERA) ha duplicado su prevalencia a nivel mundial. Entre los factores que han contribuido a ello se encuentra el incremento en los conteos de pólenes. Sin embargo, se desconoce si este fenómeno influye en el patrón de sensibilización de estos pacientes.

Objetivo: Asociar los conteos polínicos y la sensibilidad alérgica en pacientes con ERA residentes de la ciudad de México.

Materiales y métodos: Durante el periodo 2012-2018 se evaluó la sensibilización alérgica mediante prueba cutánea en pacientes con ERA del INER, y los conteos polínicos con un muestreador volumétrico localizado en el instituto. Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias y a su vez se analizaron por enfermedad (rinitis alérgica-RA y RA con asma-RAcA) y por tiempo, utilizando prueba de χ^2 ; considerando un valor $p < 0.05$ / $OR > 1$ como significativo.

Resultados: Se analizaron 520 pacientes con mediana de 20 años de edad sin predominio de género. 67.3% padecían RAcA y 33.7% RA. 46.8% eran alérgicos a árboles, 8.6% pastos y 3.8% malezas; sin embargo, 16.3% eran sensibles a los tres grupos. La sensibilidad a árboles fue mayor que pastos ($p < 0.001$ / $OR = 3.1$). Los alérgenos de polen más frecuentes fueron *Fraxinus* (18%), *Olea* (15%), *Ligustrum* (14.2%), *Betula* (14.2%), *Quercus* (14%), *Cupressus* (12.1%) y *Alnus* (9.6%). Respecto al monitoreo polínico, a excepción de *Olea* y *Betula* se identificaron todas las especies antes mencionadas. Interesantemente, a partir del 2015 se incrementó la polinización para la mayoría de árboles, lo cual se asoció con un incremento de la sensibilización hacia pólenes de *Fraxinus*, *Cupressus* y *Alnus* respecto a años previos ($p < 0.001$ / $OR = 3$) y se duplicó al analizarlo por enfermedad ($p < 0.001$ / $OR = 2$).

Conclusiones: El incremento de los conteos polínicos de *Fraxinus*, *Cupressus* y *Alnus* a partir de 2015 estuvo asociado con el aumento en la sensibilización específica para estos en pacientes con ERA.

ÍNDICE

Apartado	Página
1. Marco teórico.	1
1.1 La enfermedad respiratoria alérgica.	1
1.2 Rinitis alérgica.	1
1.3 Asma alérgica.	5
1.4 Características generales del polen.	8
1.5 Calendario polínico.	11
1.6 Interacción polen-enfermedad alérgica.	14
1.7 Influencia de las condiciones ambientales en la polinización y alergenidad.	16
1.8 Frecuencia de sensibilización.	18
2. Antecedentes.	23
3. Planteamiento del problema.	26
4. Justificación.	27
5. Objetivo.	29
6. Hipótesis.	29
7. Materiales y métodos.	30
7.1 Población de estudio.	30
7.2 Criterios de inclusión.	30
7.3 Criterios de exclusión.	30
7.4 Tamaño de la muestra.	31
7.5 Evaluación de la sensibilidad alérgica.	31
7.6 Monitorización del conteo polínico.	32
7.7 Aspectos éticos.	33
7.8 Análisis estadístico.	33
8. Resultados.	34
8.1 Datos demográficos.	34
8.2 Frecuencias de sensibilización.	34
8.3 Análisis de conjuntos y subconjuntos.	36
8.4 Monitoreo aerobiológico.	37
8.5 Asociación entre sensibilización y enfermedad respiratoria alérgica.	38
8.6 Sensibilización alérgica por periodos.	40
9. Discusión.	45
10. Conclusión.	59
11. Bibliografía.	60

1. MARCO TEÓRICO:

1.1. La enfermedad respiratoria alérgica

Es el proceso inflamatorio eosinofílico o tipo 2 de la mucosa respiratoria consecuente a la hipersensibilidad mediada por IgE hacia aeroalérgenos y con consecuencias recíprocas entre la mucosa superior e inferior. Comprende los diagnósticos de rinitis alérgica y asma, comparten un mecanismo fisiopatogénico común y una prevalencia creciente estimada en 30% durante las últimas cinco décadas (1–5).

1.2. Rinitis alérgica.

1.2.1. Definición y Prevalencia.

La rinitis alérgica es una enfermedad inflamatoria crónica eosinofílica de la mucosa nasal causada por una compleja interacción entre diversos componentes que integran la hipersensibilidad tipo I.(6–8) La prevalencia global es de 40%, 10% en países de ingresos bajos y hasta 50% en países de ingresos altos (9); aunque la gravedad de los síntomas es mayor en países de ingresos medios.(9) En México la prevalencia de esta entidad se basa en datos epidemiológicos proporcionados por el estudio ISAAC, cuya fase I demostró que su frecuencia variaba de 11% en pacientes de 6-7 años de edad y 15% en pacientes de 13 años.(10)

La rinitis alérgica supone una carga social debido a que es una causa de ausentismo laboral, disminución del desempeño laboral y académico, en estados unidos se reporta un ausentismo del 10% por alergia nasal y una reducción del 33% de la productividad en los días de síntomas más graves. Además, los efectos sedantes

de los antihistamínicos pueden contribuir negativamente a la productividad. Así mismo influye en una mayor percepción negativa de otras condiciones médicas y menor control del dolor(11)

1.2.2. Fisiopatogenia.

La patogénesis de la enfermedad comienza con una fase de sensibilización cuando el paciente se expone por primera vez al alérgeno. Durante esta fase, las células dendríticas inmersas en el epitelio captan al alérgeno, lo procesan y transportan hacia los ganglios linfáticos. Ahí los antígenos son presentados a linfocitos Th0, que se diferencian hacia linfocitos Th2 en un microambiente rico en IL-4, IL-5 e IL-13 (9). De forma simultánea la IL-4 e IL-13 modifican la función de múltiples linajes celulares, En los linfocitos B incrementan la expresión de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad clase II, B7 (CD80/86), CD40 y CD23 (receptor de baja afinidad para la IgE), permiten el reordenamiento de clase hacia IgE. En los fagocitos mononucleares incrementa la expresión de CD23, receptores Fcε, y facultan a los macrófagos para iniciar la activación alternativa, con ello inhiben la expresión de IL-1, IL-6, IL-12, TNF-α, e incrementan la producción de IL-10. EN el endotelio permiten la expresión de VCAM-1. EN los mastocitos incrementan la expresión de receptores Fcε, y de enzimas responsables de la síntesis de leucotrienos, como LTC4 sintasa, y aunque en menor medida comparado con la IL-13, la IL4 también favorece la producción de moco por parte de las glándulas mucosas. En los linfocitos Th0: Encausan la diferenciación hacia subpoblación Th2, aumenta la resistencia de los linfocitos a los esteroides (estado de refractariedad).

La IL-13 es un homólogo de la IL-4, comparten actividades similares, y en los receptores de superficie comparten la subunidad alfa, la IL-13 difiere de la IL-4 en que incrementa la hipersecreción e hiperreactividad bronquial, también se le ha involucrado en una mayor densidad de células caliciformes en la mucosa (hiperplasia de células caliciformes). La IL5 es la citocina con mayor efecto eosinopoyético, promueve la diferenciación de basófilos, potencia la citotoxicidad de los eosinófilos, promueve la expresión de integrina AdB2 que restringe el infiltrado por VCAM-1. E incrementa la supervivencia tisular de los eosinófilos.(12)

En las fases de reexposición, el alérgeno es reconocido por las IgE conduciendo al entrecruzamiento y activación de mastocitos con la subsecuente exocitosis de mediadores preformados como histamina, mediadores lipídicos como eicosanoides y citocinas, precipitando cambios vasculares, glandulares y nerviosos que resultan en los síntomas agudos de rinitis alérgica, además se presenta el infiltrado eosinofílico característico de la inflamación tipo 2.(9)

Sin embargo al mismo tiempo, el estímulo inflamatorio crónico sobre el epitelio nasal activa a los receptores de reconocimiento de patrón (PRR), receptores activados por proteasas (PAR), receptores tipo Toll (TLR) y receptores NOD (De Unión a Nucleótidos con Dominio de Oligomerización), liberando citocinas conocidas como iniciadores epiteliales de polarización de las respuestas o alarminas: IL-25, IL-33 y TSLP(Linfopoyetina del Estroma Tímico) induciendo a la activación de las células linfoides innatas del grupo 2 quienes generan un microambiente abundante en IL-5 e IL-13, coadyuvando y favoreciendo a una respuesta inflamatoria tipo Th2.(9)

1.2.3. Diagnóstico.

El diagnóstico de RA se realiza por medio de la presencia de los síntomas característicos como prurito nasal, rinorrea hialina anterior y/o posterior, estornudos en salva y obstrucción nasal. Y la evidencia objetiva de sensibilidad alérgica, entre las pruebas más utilizadas están las pruebas cutáneas (sensibilidad 68-100%, especificidad 70-91%) (13) o IgE específicas (Sensibilidad del 70-75%, especificidad 56%) (14).

A la exploración física se puede observar datos sugerentes como edema palpebral inferior con formación del pliegue de Dennie Morgan, el aspecto clásico de la mucosa pálida con abundantes secreciones hialinas.(15) Durante la evaluación diagnóstica siempre se debe evaluar la presencia de síntomas conjuntivales debido a que la conjuntivitis alérgica coexiste en un 60-95% de los pacientes (16,17) y síntomas de asma, ya que hasta un 80% de pacientes con asma tienen rinitis alérgica (11,15), además se debe prestar atención en las condiciones relacionadas a la pérdida de la función nasal, trastornos del oído medio como otitis media serosa, otitis media aguda, como afección del sueño insomnio de latencia y/o mantenimiento, síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño, alteraciones del estado de ánimo, trastornos de ansiedad angustia, síndrome de alergia oral.(11)

1.2.4 Clasificación.

Para clasificar la rinitis alérgica se usan las recomendaciones de la guía ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) por la frecuencia de los síntomas se divide en intermitente o persistente si estos están presentes al menos 4 de los siete

días de la semana o si los síntomas están presentes al menos 4 semanas seguidas, y por gravedad se emplea la escala visual analógica evaluando el compromiso de la calidad de vida en el sueño, interferencia con las actividades diurnas lúdicas, deporte, actividades laborales y trabajo.(18,19)

1.2.5. Tratamiento.

El tratamiento de la rinitis alérgica es continuo, requiere educación para reducción de la exposición, tratamiento farmacológico con esteroide intranasal, y la inmunoterapia alérgeno específica, la cual puede ser de utilidad en aquellos pacientes con síntomas persistentes y/o moderados graves que presentan mejoría incompleta con el tratamiento médico.(9)

1.3. Asma alérgica.

1.3.1. Definición y prevalencia.

El Asma es una enfermedad heterogénea que usualmente se caracteriza por inflamación crónica de la vía aérea y es definida por una historia de síntomas respiratorios como sibilancias, disnea, opresión torácica y tos cuya intensidad varían sobre el tiempo y junto con la limitación variable al flujo aéreo espiratorio.(20)

El asma afecta al 18% de personas en diferentes países y de acuerdo con la organización mundial de la salud está presente en más de 339 millones de personas alrededor del mundo, con una mortalidad anual global estimada de 417,918 muertes.(21) En México se cuenta con los resultados publicados por la fase III del estudio ISAAC, cuya prevalencia es del 8%.(22)

El proceso inflamatorio subyacente del asma es heterogéneo e individual, se puede agrupar a los pacientes dependiendo de factores reconocibles como características demográficas, clínicas o fisiopatológicas llamadas fenotipos, la utilidad e importancia de los fenotipos se explica al facilitar los tratamientos dirigidos a formas graves.(20)

1.3.2. Fisiopatogenia.

En cuanto a su fisiopatogenia es similar a la de la rinitis alérgica, difiriendo en que el estímulo inflamatorio producido por la activación de mastocitos, eosinófilos, sobre la vía aérea induce a Remodelamiento de la vía aérea, por engrosamiento de membrana basal e hipertrofia muscular, disfunción ciliar, neovascularización y mayor producción de moco.(21,23–25)

1.3.3. Diagnóstico.

El diagnóstico confirmatorio de asma se logra documentando objetivamente la limitación y variabilidad de la función pulmonar con al menos uno o más de los siguientes: Espirometría pre broncodilatador con relación VEF1/CVF reducida <75-80% en adultos y <90% en niños y post broncodilatador 10 a 15 minutos después de 200-400mcg de salbutamol: constatando en los adultos el incremento del 12% y 200ml o 15% y 400ml, en los niños incremento del 12% del predicho. En los escenarios de recursos diagnósticos limitados se puede emplear la flujometría diurna, registrando el flujo espiratorio pico (FEP) por lo menos dos semanas y obteniendo el porcentaje de variabilidad, siendo compatible cuando la variabilidad es superior al 10% en adultos y 13% en niños.(20)

En la evaluación del asma existen cuatro indicadores obligatorios que permiten clasificar a los pacientes y estratificar riesgos. Evaluación del control: Se realiza por medio de herramientas estandarizadas como el cuestionario de control de los síntomas de GINA, cuestionario prueba de control del asma (ACT) y cuestionario de control del asma (ACQ). (20)

1.3.4. Evaluación de la obstrucción.

La obstrucción se clasifica basado en el cociente del volumen espiratorio forzado en el primer segundo sobre la capacidad vital forzada. Se clasifica leve cuando el valor se encuentra entre 70 y 100%, moderada de 60 a 69%, Moderadamente grave de 50-59%, Grave de 35 a 49% y muy grave <35%.(26)

1.3.5. Tratamiento.

Las metas generales del tratamiento son: lograr el control de los síntomas, reducir el riesgo de exacerbaciones, reducir mortalidad y remodelado de vía aérea en equilibrio con limitar efectos adversos. Las tres categorías farmacológicas son: controladores de inflamación, medicamentos de rescate y tratamientos dirigidos al fenotipo. El tratamiento fundamental en todos los pacientes es el esteroide inhalado, la dosis es individual, distribuida en escalones dinámicos y estará en función de los indicadores previamente descritos: gravedad/control de síntomas, riesgo de exacerbación y función pulmonar objetiva.(20)

1.4. Características generales del polen.

a) Generalidades de polen.

La palinología (Término acuñado por Nehemias Grew 1628-1711) es la rama de la botánica que se encarga del estudio de los pólenes y esporas, en cambio, la aerobiología (término acuñado por Meirer en los años 30) es la disciplina que se encarga del estudio de los organismos aerotransportados y su repercusión en el entorno.(27)

Los granos de polen tienen una capa externa o exina (constituida de carotenos, carbohidratos, proteínas estructurales y enzimas responsables de la formación de los tubos polínicos), una capa interna o intina con almidones y pectina los cuales tras la hidratación se aumenta su volumen y por efecto físico permiten la fragmentación de la exina liberando el citoplasma y las células espermáticas.(27,28)

La polinización es el proceso de transferencia de granos de polen permite la interacción entre gametos haploides concluyendo en la fecundación (combinación genética) y formación del cigoto (28). Las estrategias que adoptan las plantas para eficientizar el proceso depende de las características físicas del polen; puede ser zoofilo para pólenes grandes y pegajosos o independiente de animales para pólenes pequeños que son transportados por el aire (anemófilo) (27,28). Éste último se ve afectado por factores impredecibles como velocidad, dirección del viento y humedad relativa por lo que usualmente estas especies suelen producir millones de partículas de polen para incrementar la probabilidad de lograr una fecundación exitosa(27,29,30). El tamaño de los granos de polen varía de 10-80 μm , sin

embargo, la mayoría de los pólenes con relevancia clínica se encuentran dentro de un rango de 20-35 μm (27), además los pólenes anemófilos tienen ornamentos superficiales que mejoran sus cualidades aerodinámicas incrementando la flotabilidad facilitando la permanencia en el aire por mayores periodos de tiempo. La velocidad terminal de una partícula de polen es la tasa de precipitación por tiempo, generalmente expresada en centímetros sobre segundo (cm/s), este valor determina cuánto tiempo puede permanecer un grano de polen en el aire y dependiendo de las condiciones meteorológicas el polen puede viajar hasta 2400 km desde su lugar de origen.(27,31)

b) Monitorización polínica.

Los métodos de muestreo aerobiológico se clasifican en cuatro grupos:(27)

- i. Muestreo de precipitación (gravimétrica, electrostática y térmica por medio de placas de Petri, Captador Durham y Captador Tauber).
- ii. Muestreo de impacto (por succión, por cascada y muestreadores ciclónicos inerciales por medio de captadores: Hirst (Burkard o Lanzoni), Andersen, Rotord y ciclónico).
- iii. Muestreo por filtración (sólidos y líquidos por medio de captadores de fibra, Cour, filtros de membrana, filtros por cassettes, captador McLeod, y Multi-Stage Liquid Impinger).
- iv. Muestreo biológico: con técnicas de biología molecular y técnicas inmunológicas. (27)

Sin embargo, uno de los métodos más utilizados en aerobiología es el captador Hirst (Burkard), (16) el cual es un muestreo de impacto por succión que consiste en un aparato eléctrico que aspira volúmenes constantes de aire, haciendo que el contenido sólido de la succión impacte contra una superficie receptora que es una cinta plástica de 19mm de ancho tensada alrededor de una pieza cilíndrica llamada *tambor*, el cual gira en sentido de las manecillas del reloj a razón de 2mm por hora; con lo cual permite la precisión de la monitorización polínica por hora; sin embargo también pueden ser captadas partículas inorgánicas que dificultan la identificación. Los resultados del captador Hirst (Burkard o Lanzoni) se expresan en concentraciones medias diarias de partículas de pólenes (pP) sobre metro cúbico de aire (m^3) (27)

Para obtener los resultados se debe realizar un cálculo con los siguientes factores: Número de partículas contadas. (27) Superficie analizada. (número de líneas contadas, longitud y ancho) todo basado en el análisis microscópico, con éstos factores se puede calcular la porción analizada respecto a toda la superficie de la preparación microscópica(27). El volumen de aire que aspira el captador normalmente diez (10) litros por minuto, que al día equivalen a 14.4 metros cúbicos de aire. (27)

Muchos de éstos parámetros serán constantes siempre y cuando no se cambie el microscopio y se siga una rutina de conteo de manera que es habitual tener los factores establecidos para que la operación de datos diarios quede reducido a una simple multiplicación entre una constante y el número de partículas detectadas al microscopio. La fórmula a aplicar cada semana es $K \times N$, donde K es la constante

que incorpora todos los factores antes descritos y N el número de partículas detectadas. (27)

Algunos factores ambientales como humedad y contaminantes pueden influir en la alergenicidad del polen por medio de la modificación en la composición y fragmentación de los componentes del polen a partículas de 2-5 μm , con ello surge la hipótesis de mayor disponibilidad de micro fragmentos que alcancen vías aéreas distales(27,32). Igualmente la contaminación y condiciones ambientales como sequía se relacionan con diferencias en la concentración de algunos componentes en el polen como mayor contenido de proteínas relacionadas con la defensa(32,33). La pluviosidad también se relaciona con cambios en la cantidad de polen emitido a la atmósfera, los mayores recuentos polínicos suelen ocurrir en días secos y soleados y son menores en días de lluvia o frío. Hay dos horarios de mayor concentración detectable; matutina (7-10 am) y vespertina donde al enfriarse el aire el polen desciende hacia la superficie. Las concentraciones suelen ser mayores en zonas rurales tal vez debido al efecto de barrera contra el calor que proveen los edificios, sin embargo, por la menor turbulencia del aire hay una mayor exposición a los granos. (27)

1.5 Calendario polínico

El calendario polínico es el nombre que designa a una representación gráfica que resume la dinámica anual de los principales tipos polínicos de una localidad ordenados en función del periodo de polinización. Es un compendio de toda la información aerobiológica que facilita la comprensión de la composición polínica de

la atmósfera en todo momento. Así se pueden obtener los periodos de polinización con importancia clínica. (27)

Los calendarios polínicos pueden representar la dinámica de los pólenes en unidades de tiempo que sean meses o semanas, más raramente la presión del tiempo diaria; en lo referente a la escala del polen esta suele ocupar el eje de las ordenadas, con los valores precisos de las concentraciones medias del polen por tiempo, el calendario resulta una sucesión de gráficos con la curva de cada taxón, la ventaja de esta representación es la precisión, sin embargo el inconveniente es la cantidad de espacio que requiere debido a que algunos taxones alcanzan concentraciones atmosféricas muy elevadas, consumiendo mucho espacio. (27)

1.5.1 Calendarios polínicos en México.

En la experiencia nacional se han realizado estudios descriptivos donde se describen los datos palinológicos de la Ciudad de México. Uno de los más importantes fue realizado en la alcaldía Coyoacán, al sur de la ciudad de México, durante cinco años (2008-2013) utilizando un muestreador volumétrico Hirst Burkard. Reportando recuentos polínicos de 20 especies de plantas. Establecieron los valores de temporada de polinización por el método Andersen, basado en la cuenta total anual (el inicio de temporada se definió cuando se alcanzó el 2.5% del recuento anual y el término de temporada cuando se completó el 97.5% del recuento total). Los valores empleados para determinar los niveles de concentración polínica se obtuvieron mediante el cálculo de percentiles. El recuento bajo es por debajo del percentil 50, recuento moderado entre percentiles 50 y 75, el recuento alto entre las percentiles 75 y 99 (34). A diferencia de lo reportando en las ciudades del

mediterráneo: el orden de los taxones dominantes en recuento polínico se invierte (35), Las Oleáceas representadas por *Fraxinus* dominaron el recuento polínico de los cinco años y representó más de la mitad del recuento total (52.4%), su periodo de polinización ocurre de finales de otoño hasta finales de invierno o principios de primavera, difiriendo con los periodos de polinización descritos en Europa donde *Fraxinus* poliniza en primavera sobrepuesto con la temporada de *Alnus*. El segundo taxón dominante fue la familia Cupressaceae (17.7%) De forma similar los hallazgos de polinización de la familia Cupressaceae coinciden en las fechas de pico máximo de polinización invernal, sin embargo, si hay una diferencia importante ya que la temporada de polinización en promedio tuvo una duración de 240 días.(34,35). La diferencia de los datos palinológicos entre las ciudades del mediterráneo y la Ciudad de México tal vez responde a las diferencias de poblaciones vegetales ya que el género *Fraxinus* se ha utilizado desde 1990 con fines de reforestación y está ampliamente distribuido en la ciudad de México.(34)

Un segundo estudio descriptivo de las condiciones palinológicas del Noreste de la ciudad de México en la alcaldía Miguel Hidalgo realizado entre los años 2008 al 2016 con una metodología similar al estudio previo. La estación de muestreo se localizaba dentro de la primera sección del bosque de Chapultepec, el cual representa la mayor área verde dentro de una urbe en Latinoamérica, con 686 hectáreas alberga 166,818 árboles de 105 especies, en particular *Ligustrum*, *Fraxinus*, Cupressaceae, *Taxodium*. Los promedios de seguimiento a ocho años muestran que el taxón dominante continúa siendo *Fraxinus* con una proporción de recuento polínico correspondiente al 40.2%, seguido en segundo lugar por la familia

Cupressaceae con un 29%, en tercer lugar, *Alnus* con 5.4%, quinto lugar *Pinus* con el 4.3% y el sexto lugar *Quercus* con el 3.8%. y en sexto lugar las Poaceacea con 2.4%.(36)

1.6 Interacción polen-enfermedad alérgica.

La polinosis es un término empleado por primera vez por Bostcok en 1819, se utiliza para describir la inflamación de la mucosa conjuntival, nasal o bronquial causada por alérgenos provenientes de los granos de polen a través de mecanismos mediados por IgE. La capacidad alérgica del polen inicia tras el depósito de este sobre las mucosas, y dependiendo del tamaño de la partícula se puede deducir hasta donde podría depositarse, en modelos animales se ha demostrado que una fracción del 2% del polen inhalado puede alcanzar los bronquios y la penetración aumenta si la ventilación se hace a través de la boca particularmente durante el ejercicio físico. (27)

Entre las espermatophitas existentes solo algunas familias que se han considerado de relevancia medica como: Poacea, Oleacea, Urticaceae, Compositae, Chenopodiaceae, Amaranthaceae, Plantaginaceae, Polygonaceae, Fagacea, Betulaceae, Cupressaceae, Pinaceae, Platanaceae y Euphorbidaceae. (27)

Es de particular relevancia que los especialistas médicos conozcan las temporadas de polinización de las principales especies productoras del polen, ya que facilita el abordaje diagnóstico basado en el tiempo (temporadas húmedas/secas, estaciones o meses), permitiendo implementar estrategias preventivas para reducir la gravedad de los síntomas relacionados con la alergia; además de que algunos ensayos se

utiliza la variabilidad de los síntomas durante la estacionalidad como parámetro de eficacia para la inmunoterapia alérgeno específica .

La definición de temporada de polinización de la European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) se basa en umbrales y difiere para cada familia. El inicio de temporada será el primero de cinco días consecutivos donde el recuento polínico supere; 10 pP / m^3 para Fagales; 20 pP / m^3 para Oleaceas y Cupressaceas y 3 pP / m^3 para Poacea, Asteraceae y Urticacea. O cuando la cuenta acumulada de cinco días consecutivos sea mayor a 100 pP / m^3 para los fagales; 200 pP / m^3 para las Oleaceas y Cupressaceas y 30 pP / m^3 para Poaceas, Asteraceae y Urticacea El final de temporada es el último de cinco días consecutivos donde el recuento polínico fue superior a 10 pP / m^3 para Fagales; 20 pP / m^3 para Oleaceas y Cupressaceas y 3 pP / m^3 para Poacea, Asteraceae y Urticaceae El punto más alto o pico de la temporada es aquel día donde se encuentra el mayor recuento polínico. Los días más altos de la temporada inician con el primero de tres días consecutivos donde el recuento excede más de 100 pP / m^3 para Fagales, Oleaceae, Cupressaceae y más de 50 pP / m^3 para Poaceae, Urticaceae y Asteraceae.(37)

Agregar el de la REA A pesar de existir similitudes entre los recuentos de polen entre múltiples centros, existe una variabilidad entre regiones incluso dentro de un mismo país, estas diferencias principales respecto a la duración de la temporada, periodo de días altos y a los recuentos máximos pueden estar influenciados por factores geográficos y el clima. En 2018 un estudio multicéntrico de seis ciudades de Europa y el mediterráneo encontró diferencias en el patrón de polinización para

cinco familias de plantas (tabla 1). Resulta interesante que en al menos dos ciudades (Marsella y Valencia) el periodo de polinización de las cupresáceas presentó una duración de doce y diez meses respectivamente, y a pesar de una temporada de polinización apenas mayor a dos meses el pico más alto se observó en la ciudad de Esmirna en Turquía. Dicha desigualdad pudiese explicarse por factores particulares de cada región, número de especies localizadas por Km² (que puede relacionarse con las cifras de recuento más altas) y condiciones meteorológicas (clima, y humedad). Para las oleáceas se observa una temporalidad similar entre ciudades; inicia mediados de primavera (16 de abril 28 de mayo) y termina a finales de primavera y principios de verano (2 mayo-28julio).(37)

1.7 Influencia de las condiciones ambientales en la polinización y alergenidad.

A Existen varias hipótesis entorno a las interacciones del cambio climático y contaminación atmosférica con respecto a la alergia. Desde 1926 Kurosawa describió cómo el estrés biótico (infección por microorganismos) se relacionan con producción de ácido giberélico que estimula una precocidad de procesos biológicos: mayor velocidad de crecimiento, floración y producción de semillas(38). De igual forma existe una hipótesis de reasignación de recursos por estrés abiótico, la producción de polen requiere una gran cantidad de nitrógeno, por lo que un suelo fértil influirá positivamente en el crecimiento y capacidad reproductiva, mientras que el suelo infértil, infecciones, competencia y exposición a gases como dióxido de carbono u ozono (contaminantes) activan mecanismos de defensa que reasignan

los nutrientes hacia procesos prioritarios reflejándose en menor tamaño final y menor producción de polen (Equilibrio de nutrientes entre crecimiento, defensa y reproducción)(39). Además el uso de fertilizantes hormonales incrementan la concentración de proteínas reguladas por ácido giberélico en los frutos y tal vez también en el polen lo que pudiese relacionarse con sensibilización y alergia(40,41). En 2019, un estudio en realizado en Polonia, donde se investigó la influencia del uso de fertilizantes nitrogenados sobre la producción de polen en especímenes de esquejas de *Taxus baccata*. El resultado del estudio sugiere que los especímenes expuestos a estrés abiótico alcanzan la madurez sexual antes que las fertilizadas, tal vez en parte debido a que una planta en condiciones desfavorables deberá reproducirse antes y con mayor efectividad para asegurar poblar otras áreas y asegurar la supervivencia de la especie.(42). En el 2002 la universidad de Harvard donde evaluó los cambios en el patrón de polinización de Ambrosía por medio de modificaciones atmosféricas de CO₂ dentro de invernaderos, encontrando con ello que las malezas más expuestas a CO₂ incrementaban la producción de polen (43). además de que presentaban mayor inflorescencias y floreció antes(44). En 2009 un estudio de la unidad de aerobiología de Finlandia analizó los datos aerobiológicos desde 1974-2004 encontrando una tendencia hacia el incremento gradual de temperatura y una tendencia al incremento del recuento anual del polen de abedul ($r^2=0.174$ $p=0.01$) así como liberación más temprana de éste. Sus conclusiones sugieren que el incremento de la temperatura ambiental favorece la polinización temprana(45). En 2010 un estudio del servicio de investigación en agricultura de Canadá en cooperación con el departamento de agricultura de los Estados Unidos encontró una correlación significativa entre el aumento en la duración de la

temporada de polinización y el aumento en la temperatura ambiental para dos ciudades canadienses entre los años 1995 al 2009 ($r^2=0.95$)(46).

A nivel mundial se observa una tendencia creciente en los conteos polínicos, como se ha explicado anteriormente no se cuenta con datos precisos acerca de los factores involucrados en estos hallazgos, se considera un probable factor principal es el uso ornamental dentro de las ciudades, esta observación ha sido descrita en varios centros, (47).

1.8. Frecuencia de sensibilización.

Un estudio de Jihyun Kim en Seúl Corea por el departamento de pediatría del Centro Médico Samsung, con 7829 pacientes escolares y adolescentes de 85 escuelas estratificadas por localización: Metrópoli (Seúl), urbanas (ciudades) y rurales (áreas fuera de las ciudades). La segunda estratificación fue basada en el ingreso mensual promedio en Wones, cuatro categorías. Bajo: <1,990.00; Medio:2,000.00-3,990.00; Alto: 4,000.00-5,990.00 y Muy alto: >6,000.00. Evaluaron la sensibilización cutánea a 18 extractos Allergopharma, Reinbek Alemania. La muestra de escolares incluyó 2002 pacientes (52.1%) de niños y 1838 (47.9%) niñas. Y los adolescentes incluyeron 2066 pacientes (51.8%) hombres y 1,923 (48.2%) mujeres. Las procedencias del grupo de los escolares fueron 41.7% urbano, 41.6% suburbano y 16.7% rural. Las procedencias de los adolescentes fueron 41.8% Urbano, 46.8% suburbano y 11.4% rural. La estratificación por ingreso mensual para los escolares mostró: bajo 15.1%, medio 50.3%, alto 24.9% y muy alto 9.7%. para los adolescentes: bajo 14.6%, medio 41%, Alto 28.8%, muy alto 14.6%. De los 7829 pacientes 47.9% se encontraron sensibilizados al menos a un aeroalérgeno. La

prevalencia fue mayor en los adolescentes: 55% vs 44.1%. Además, la polisensibilización fue más frecuente entre adolescentes. De la sensibilización hacia alérgenos del polen el más frecuente fue hacia *Humulus japonicus* o lúpulo japonés una maleza del orden de los Urticales. En los escolares: 4.4% y adolescentes 8%. En segundo lugar, fue Roble: escolares 3.9% y adolescentes 6.5%. En los escolares la sensibilización a al menos uno de los extractos fue menor en las áreas rurales comparado con áreas metropolitanas o urbanas, aunque no fue significativo. En los adolescentes la sensibilización a al menos un extracto fue menor en zonas rurales ($p = 0.019$). en los escolares no se encontró relación con el nivel socioeconómico, sin embargo, en adolescentes la tasa de sensibilización hacia ácaro se asoció con un ingreso mayor ($p = 0,002$). (48)

En Europa, R. B. Newson el 2014, evaluó la variación geográfica y la prevalencia y de sensibilización a aeroalérgenos comunes en adolescentes y adultos, a este estudio ingresaron 3451 pacientes entre 15 y 75 años, de 13 diferentes regiones de Europa, los resultados mostraron que existe una gran variación de acuerdo a la zona geográfica, por ejemplo, en Alemania y Suecia, el principal alérgeno es *Brich* con 24.8 a 25.5% y 14.1% respectivamente. (49)

Reportando los estudios realizados en el hemisferio norte, un estudio realizado en Canadá por Hanan Ahmed publicado el 2019, hizo un análisis retrospectivo de los patrones de sensibilización a aeroalérgenos, donde se incluyeron 623 pacientes, reportan como principal alérgeno extradomiciliario a las gramíneas con un 32.2%, seguida de *Betula* con un 23.7%. (50)

En Estados Unidos, en un estudio realizado por Michel N. Pham, reporta al polen en los árboles como el primer lugar en prevalencia de sensibilización de alérgenos extradomiciliarios con un 70.2%, seguido de las malezas y posteriormente los pastos. (18)

Otro estudio realizado también en Estados Unidos, por William J. Sheehan, evaluó la prevalencia a aeroalérgenos extra e intradomiciliarios de acuerdo a la edad, este artículo publicado el 2010, incluyó a 1394 pacientes y reportó como principal aeroalérgeno extradomiciliario al polen de los árboles en todos los grupos de estudio con un total de 35.80%, muy por encima de las malezas con 17.70% y las gramíneas con 12.40%. Sin embargo, se presentaron variaciones de acuerdo a las edades: los niños menores de dos años presentaron una prevalencia de 7.80% y se vio un incremento importante a medida que incrementaban las edades a 17.10% de dos a cuatro años, a 35.30% de cuatro a seis años, 46.60% de seis a ocho años y 46.6% de ocho a diez años, 54.40% de 10 a 2 años y de 45.20% en mayores; prevalencias mucho menores se encuentran en las malezas (17.70%) y gramíneas (12.40%). (51)

Como se mencionó anteriormente, los patrones de sensibilidad varían de acuerdo a la región y los diferentes estudios reportan que en el hemisferio norte los alérgenos extradomiciliarios más prevalentes son los pólenes de los árboles, a diferencia de lo que sucede en el hemisferio sur donde los principales alérgenos extradomiciliarios son las gramíneas, como se describe en los siguientes estudios: el 2014 en Chile, Javier Mallol, evaluó la prevalencia y el perfil de sensibilización a aeroalérgenos en niños asmáticos, 1.199 pacientes fueron reclutados, se reportó como principal

alérgeno extradomiciliario a las gramíneas con un 24%, seguido de las malezas con un 19%.(52).

Datos similares se reportan en otro estudio realizado en Bolivia el 2016, por Eliot Iván Narvaez-Goméz, se evaluó la prevalencia de sensibilización a aeroalérgenos en paciente con rinitis alérgica en el sur del mencionado país, se incluyeron a 350 pacientes en el estudio y se evidenció que la mayor prevalencia de sensibilización a alérgenos extradomiciliarios fueron las gramíneas, ocupando el primer lugar el *Chenopodium album* con 20%, seguido de *Amaranthus retroflexus* con 19%.(53)

En México, se tienen cuatro estudios realizados a nivel nacional. El estudio realizado por Guillermina Cortes el 2013, donde se evaluó la frecuencia de aeroalérgenos en pacientes con conjuntivitis alérgica estacional y perenne, se seleccionaron 5 pacientes, se vio que el alérgeno más frecuentemente reportado fue *Quercus* con 55%, seguido de *Alnus* con 48% y *Fraxinus* 33%, posteriormente sigue en frecuencia *Dermatophagoides* y *Cynodon* con 25% para ambos.(54)

El estudio realizado por Syomara Soto Angulo en el 2015, hizo un análisis descriptivo de la sensibilización en una población pediátrica y se valoró a 671 pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica, los alérgenos extradomiciliarios más frecuentemente reportados fueron los pólenes de árboles con 54%, ocupando el primer lugar *Cupressus arizonica* con 10%, seguido de *Olea europea* con 9.6%. Las gramíneas ocupan el segundo lugar con 19.7%, siendo el más prevalente *Cynodon dactylon* 4.5%.(55)

M. Bedolla Barajas evaluó la prevalencia de síndrome de alergia oral (SAO) en niños con enfermedad alérgica, los alérgenos extradomiciliarios más frecuentes fueron los árboles, mencionados a continuación: *Quercus* con 69/2.40%, *Fraxinus* con 63/25.90%, el segundo en frecuencia fueron las gramíneas: ocupando el *Chenopodium album* el primer lugar 30/12.30%, datos similares a lo reportado en los estudios anteriores.(56)

Por otro lado, el único estudio que no reporta los mismo resultados, es el estudio de Désirée Larenas-Linnemann, quien evaluó la sensibilización alérgica asociada al clima y la edad en la rinitis alérgica estacional intermitente-persistente donde 628 pacientes fueron reclutados la principal sensibilización de alérgenos extradomiciliarios reportada fueron las gramíneas, en primer lugar, Bermuda Grass con 26%, seguida muy de cerca de *Fraxinus* con 24% y *Quercus* con 23%. Sin embargo, en pacientes adultos, la sensibilización más importante fueron los pólenes de árboles.(57)

2. Antecedentes.

La prevalencia de las ERA se ha duplicado en las últimas décadas (10,22,58), y hasta el 40% de estos pacientes se encontrará sensibilizado a al menos un polen (59).

Joo Hwa Kim describió los recuentos de polen y sensibilización en pacientes pediátricos en Seúl Corea: Observó incremento gradual en los recuentos de todas las malezas: 174 gP/m³ en 1997 a 277 gP/m³ en 2004 ($p < 0.05$), especialmente para *Ambrosía* de 67 gP/m³ en 2003 a 145 gP/m³ en 2005 ($p < 0.05$) y *Humulus japonicus*: 212 gP/m³ en 2006 a 492 gP/m³ en 2009 ($p < 0.05$). Respecto a la tasa de sensibilización se observó incremento; para las malezas de 4.1% en 1999 a 6.3% en 2001 y 7.1% en 2009 ($p < 0.05$), y árboles de 4.2% en 1997, 5.1% en 2002 y 5.7% en 2007. La tasa de sensibilización hacia *Ambrosía* y *Humulus japonicus* también mostró una tendencia creciente de 2.2% en el 2000 a 2.8% en el 2002 ($p < 0.05$) y 1.4% en el 2000 hasta 1.9% en el 2002 ($p < 0.05$) respectivamente. También demostró que las tasas de sensibilización se incrementaron a través del tiempo. En el grupo de 4 a 6 años de 3.5% en 1997 a 5.3% en 2004 y 6.2% en 2009, de 7 a 9 años se incrementó de 4.2% en 1997 a 6.1% en 2004 y hasta 6.4 en 2009, 10 a 12 años de 5.3% en 1997 a 6.5% en 2009 y 13 a 15 años de 5.7% en 1997 hasta 6.9% en 2009. Los resultados de este estudio demuestran el incremento gradual de la cuenta de pólenes de malezas e incremento de la tasa de sensibilización hacia las mismas a través del tiempo. Siendo más evidente en menores de 9 años de edad. El autor planteó que los resultados podrían estar en función a los grandes y rápidos cambios en la distribución de territorios y creciente mayor producción de contaminantes atmosféricos, así como al crecimiento abundante y descontrolado de malezas. (60)

En mismo contexto, Xue-Yan analizó la sensibilización, estacionalidad de síntomas de pacientes con ERA y conteos de polen en el norte de China. El 88.8% mostró cosensibilización con al menos un polen Las sensibilizaciones más frecuentes fueron

malezas: *Artemisia* 78%, *Chenopodium* 72%, *Humulus* 71%, Respecto al análisis fenológico demostró que el recuento fue dominado por *Artemisia* 35.3%, seguido de *Populus* 16.7%, *Chenopodium* 16.7%. Tras el análisis de los datos: demostraron: correlación positiva significativa ($p < 0.001$) con el empeoramiento estacional de síntomas y los recuentos de polen, para: *Artemisia*, *Chenopodium*, *Humulus*. Apoyando la alergia hacia estas especies. Este estudio apoya el que la mayor concentración ambiental de un polen está asociada con su frecuencia de sensibilización alérgica, sugiriendo que el proceso de sensibilización será diferente acorde a las condiciones ambientales y botánicas de una región sin menospreciar las características genéticas étnicas y/o individuales, tiempo y tipos de exposición. (61).

Por su parte, Jaechun Lee, analizó la diferencia entre los recuentos de polen y sensibilización alérgica de pacientes residentes de los distritos norte y sur de la isla de Jejú en Corea. Observaron mayor sensibilización hacia pólenes en el sur (50.6% vs 41.1%), Las sensibilizaciones más frecuentes para ambos grupos fueron: DPT 35.8%, DF 26.2%, *Cryptomeria* 17.6%, Se observó que la sensibilización hacia *D. pteronyssinus* y *Cryptomeria* fue significativamente mayor en el distrito sur 50.6% vs 41.1% y 23.8% vs 10.4% respectivamente. Y solo entre los pacientes del distrito sur la sensibilización hacia *Cryptomeria* guardó relación con la edad, siendo significativamente mayor entre los adolescentes y adultos (21% vs 14.4%). También hubo diferencia por residencia, siendo mayor en zonas residenciales del sur comparados con las del norte (23.8% vs 10.4 %). Del análisis fenológico encontraron que el polen más abundante fue de *Cryptomeria* y la temporada de polinización fue más duradera en el sur (95 días vs 65 días) y la concentración ambiental del polen de *Cryptomeria* fue ocho veces mayor en el distrito sur. Además, describieron que la sensibilización hacia dicho polen se había incrementado de 9.7% en 1998 hasta 24.4% en 2013. Los resultados demostraron la relación entre la exposición y la tasa de sensibilización, siendo mayor en la población más expuesta.

Además, encontraron relación entre la edad y la sensibilización, hipotetizando que los resultados pudieron deberse al efecto acumulativo de la exposición en la región de mayor abundancia de polen. (62).

Por otro lado, Maryam Nesf analizó la asociación entre los conteos polínicos y la sensibilización en Qatar. Los resultados del análisis aerobiológico mostraron que el principal polen circulante fue de las malezas (71%), seguido de árboles (21.4%) y pastos (21.7%). Los taxones más comunes fueron de las plantas nativas de la región, *Amaranthaceae* (58.9%), *Poaceae* (21.7%), *Prosopis* (5.23%). Respecto a la sensibilización: el 21.7% estuvo sensibilizado por lo menos a un polen, la mayoría de pacientes (66%) mostró reactividad a una *Amaranthaceae*, los más frecuentes: *Salsola* 49%, *Amaranthus* 45.6%, *Chenopodium* 32.8%. Al analizar la sensibilización con enfermedad alérgica encontraron correlación entre sensibilización con *Amaranthaceae* y síntomas de rinitis alérgica con asma ($r = 0.169$. $p = 0.016$). La segunda sensibilización más frecuente fue hacia las *Poacea*, que correspondió al segundo polen más abundante. Los resultados del estudio muestran la asociación entre la abundancia del polen nativo y la influencia sobre la sensibilización específica de la región.(63).

3. Planteamiento del problema.

A nivel mundial se ha reportado el incremento constante de la prevalencia de la enfermedad respiratoria alérgica.(22,58,64,65) Existe evidencia que ha relacionado este fenómeno con los cambios de las concentraciones de contaminantes ambientales, específicamente con el alza en los recuentos de polen de diversas especies. Sin embargo, se desconoce si esta asociación está presente en pacientes con enfermedad respiratoria alérgica pertenecientes de la Ciudad de México.

4. Justificación.

La tendencia al incremento en las concentraciones de pólenes se ha reportado en varias regiones del mundo, Caroline Beutner analizo la relación de los conteos polínicos con la sensibilización encontró una tendencia del conteo polínico de la familia Poaceae y algunos géneros del orden Fagal, (*Alnus*, *Betula*, *Corylus*), sin embargo, sí existió un incremento significativo de la sensibilización hacia los ácaros, *Corylus*, *Betula* y Gramíneas.(66). Aunque también se ha descrito reportes que demuestran discrepancias donde la sensibilización más frecuente no corresponde con el polen más abundante también se han descrito en varias publicaciones. Hirsch al analizar la sensibilización de 3597 pacientes de distintas regiones, no hubo diferencia en la concentración de pólenes entre ambas regiones, la frecuencia de sensibilización hacia pastos fue similar, y pesar de la exposición idéntica, hubo significativamente mayor sensibilización hacia las especies del orden Fagal en una de las regiones, hipotetizando que en el fenómeno de sensibilización influyeron factores genéticos particulares de la región o debido a factores ambientales específicos entre ciudades (67). De igual modo, En población turca se han analizado los conteos polínicos y sensibilización de pacientes con rinitis alérgica no encontró relación entre las la sensibilizaciones más frecuentes (gramíneas, olivo y castaño de indias), las cuales e correspondieron con los pólenes menos abundantes incluso indetectables, mostrando que la sensibilización más frecuente entre pacientes con enfermedades respiratorias alérgicas fue hacia el polen no detectado, por otro lado el polen más abundante de la familia Cupressaceae no figuró entre los más frecuentes sugiriendo que el impacto de esta familia sobre la sensibilización es

menor que en Italia y Francia. Los hallazgos reflejan la composición forestal de la región, es probable que los resultados fueron influenciados por factores genéticos, ya que Ankara pertenece al mediterráneo y posee condiciones meteorológicas similares a las ciudades antes mencionadas (68,69).

Describir los recuentos polínicos y asociarlos con el patrón de sensibilización de pacientes con ERA provenientes del sur de la Ciudad de México, lo cual será de utilidad para conocer si los cambios en la concentración de los contaminantes polínicos guardan relación con los patrones de sensibilización de la ERA.

Los resultados de la presente tesis permitirá en el futuro predecir exacerbaciones estacionales en los pacientes, formular planes de prevención específicos por edad para nuestra población, así como proponer alternativas de reforestación con menor potencial sensibilizante de acuerdo al área geográfica donde resida el paciente.

5. Objetivo

a. Primario

Asociar los conteos polínicos con la sensibilidad alérgica en pacientes con enfermedad respiratoria alérgica residentes en la Ciudad de México.

b. Secundario

Describir los conteos polínicos de la estación Tlalpan.

Reportar la sensibilidad alérgica a pólenes de los pacientes con enfermedad respiratoria alérgica.

Asociar los conteos polínicos con la sensibilidad alérgica de acuerdo a enfermedad alérgica específica

6. Hipótesis

Estudio exploratorio libre de hipótesis.

7. Materiales y Métodos

7.1 Población de estudio.

Pacientes de edad mayor a 6 años y de género indistinto con diagnóstico de rinitis alérgica con o sin asma, residentes de la Ciudad de México. La rinitis alérgica se diagnosticó con base en los criterios establecidos en la guía ARIA 2008 (estornudos, obstrucción nasal, rinorrea y prurito nasal además de evidencia de sensibilización por prueba cutánea). El asma se diagnosticó con base a los criterios recomendados en la guía GINA 2012 (tos, disnea, opresión torácica, sibilancias, despertares nocturnos y alivio de los síntomas posterior al uso de β_2 agonista, además de espirometría con prueba de respuesta al broncodilatador (con más de 200ml y 12% del incremento del volumen espiratorio forzado en el primer segundo respecto al valor basal) Los datos captados fueron tomados de expedientes clínicos entre los años 2012 a 2018.

7.2 Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 6 años de edad residente en la ciudad de México, de sexo indistinto que acudieran a la clínica del departamento de Inmunogenética con diagnóstico confirmado por médico alergólogo de rinitis alérgica y asma.

7.3 Criterios de exclusión:

Residir fuera de la ciudad de México.

Pacientes quienes no llenasen adecuadamente el consentimiento informado.

Pacientes con diagnósticos no confirmados de rinitis alérgica o asma.

Contraindicación para la realización de pruebas cutáneas.

7.4 Tamaño de la muestra

Muestra a conveniencia de 520 sujetos, reclutados entre los años 2012 a 2018.

7.5 Evaluación de la sensibilidad alérgica.

Previa explicación al paciente de la técnica se realizó interrogatorio con el objetivo de conocer si existió ingesta de medicamentos que pudieran provocar falsos negativos (antihistamínicos, esteroides sistémicos y/o tópicos, inmunosupresores u antidepressivos tricíclicos). Los antihistamínicos debieron suspenderse con diez de anticipación, así como antidepressivos tricíclicos dos días, esteroides tópicos tres semanas y esteroides sistémicos un mes. Se realizó asepsia en la cara anterior de los brazos, se aplicó leve presión en esta región con punta roma, 15 minutos posterior a esta maniobra se evaluó la condición de dermografismo, de estar ausente se procedió a marcar de manera transversal al eje del brazo con 3 cm de separación entre cada línea, en cada extremo de ésta se aplicaron 43 alérgenos de la marca *Alk Abello* (*Port Washington, NY. Estados Unidos*) distribuidos de la siguiente manera: 16 árboles (*Betula verrucosa, Ligustrum Vulgare, Western Juniperus, Schinus molle, Fraxinus Americana, Ulmus, Juglans, Platanus, Prosopis, Acer negundo, Casuarina equisetifolia,*), 11 pastos (*Holcus lanatus, Sorghum halapense, Dactylis glomerata, Lolium perenne, Phleum pratense, Agrostis alba, Anthox anthumodoratum, Triticum aestivum, Cynodon dactylon, HordeumVulgare, Bromus pratensis*), 7 malezas (*Salsola kali, Taraxacum officinale, Artemisa vulgaris, Ambrosia trifida, Amaranthus retroflexus, Rumex crispus, Lambs quarter*), *Dermatophagoides pteronyssinus Dermatophagoides farinae*, cucaracha, epitelio de gato, bovino, perro, caballo y conejo. Como control negativo se utilizó solución

fisiológica al 0.9%, como control positivo clorhidrato de histamina (dilución 1:1000), todos los reactivos se aplicaron con lanceta de polipropileno tipo *duo tip* desechable, con regla graduada se midieron las lesiones y su resultado fue expresado en milímetros considerando positivas aquellas reacciones que midieron más de 3 mm comparadas con el diámetro de la roncha provocada por el control negativo, el resultado se reportó en hoja de captura de pruebas cutáneas. Las pruebas en las que no se observara reacción (roncha/eritema) correspondiente al control positivo se consideraron anérgicas.

7.6 Monitorización del conteo polínico.

El recuento de polen se midió con un sensor Hirst (HS- Burkard Manufacturing Co.Ltd., Reino Unido), que es un muestreador de succión de impacto ubicado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias-Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México (99 ° 9 ' 33.37 "W 19°17'29.40" N) colocado al aire libre en un área abierta a una altura de 15 m del suelo.

El mecanismo Hirst consiste en un flujo de aire entrante constante que impacta continuamente en la superficie receptora y aspira un flujo constante de 10 L/min que está dispuesto firmemente alrededor de una parte cilíndrica llamada tambor que gira continuamente a 2 mm/h. Las partículas se depositan secuencialmente sobre una cinta Melinex impregnada con fluido de silicona que se corta en 24 fragmentos-48mm (1 día) y se monta sobre portaobjetos con gelatina de glicerina teñida con fucsina y fijada con fenol que permite obtener resultados precisos con el tiempo (pólenes/m³).

La cinta es analizada todos los días con microscopía óptica 40x (Olympus CH 30, Tokio, Japón) por un técnico de aerobiología validado por la Red Mexicana de Aerobiología. Los datos se registraron y fueron integrados al sitio web Red Mexicana de Aerobiología mediante software PollenCntAdm. Los resultados de concentración se clasificaron como nulos (0 conteos), bajos (1-50 conteos en árboles, 1-4 conteos en gramíneas y 1 -2.9 conteos en malezas), moderado (51-199 conteos en árboles, 5-9 conteos en pastos y 3-9 conteos en malezas) alto (200-599 conteos en árboles, 10-18 conteos en pastos y 10-20 conteos en malezas) y muy alto (más de 600 conteos en árboles, más de 18 conteos en gramíneas y más de 20 conteos en malezas).

7.7 Aspectos éticos

En el presente estudio descriptivo de cohorte no se utilizaron ni se exponen datos personales de la población analizada.

7.8 Análisis estadístico.

Se describieron las frecuencias de pruebas positivas mediante valores relativos usando el software SPSS v.21. La monitorización de pólenes se analizó con valores absolutos usando el software de administración de conteo de polen: PollenCntAdmin. La asociación de pólenes con la sensibilidad se hizo usando variables cualitativas usando prueba de chi cuadrada obteniendo asociaciones al riesgo OR >1 y se consideró valor de p estadísticamente significativa en <0.05.

8. Resultados.

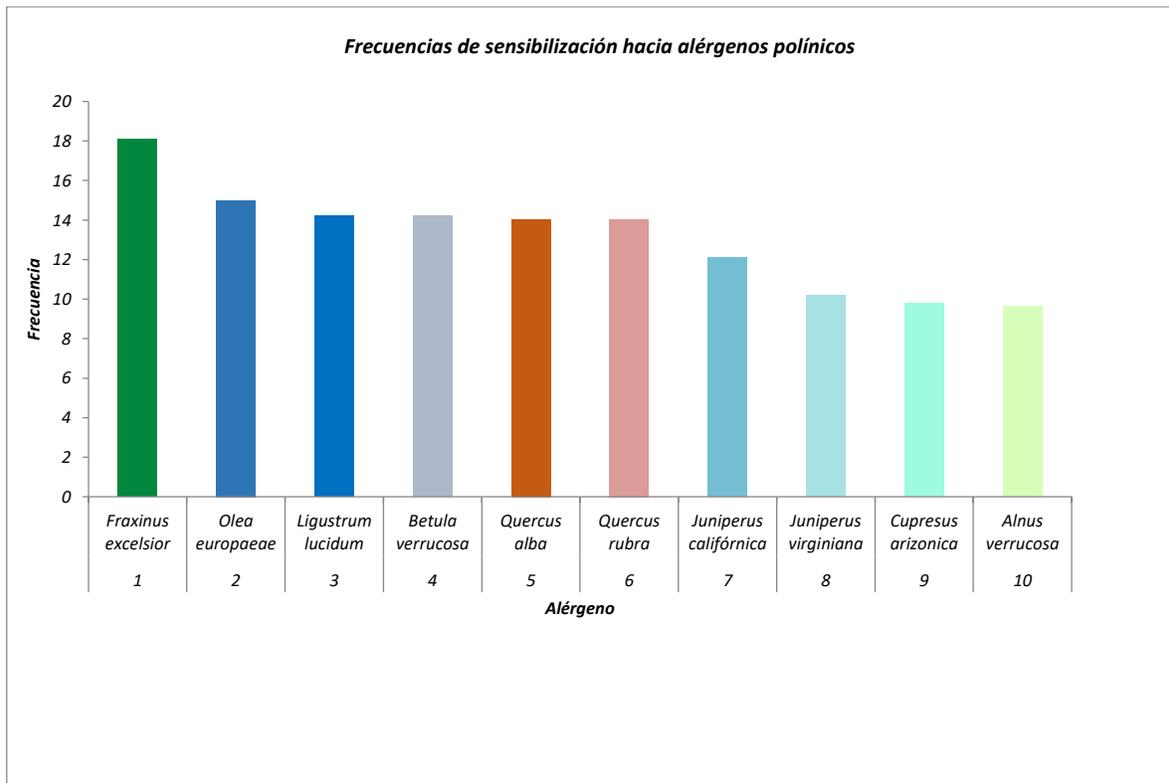
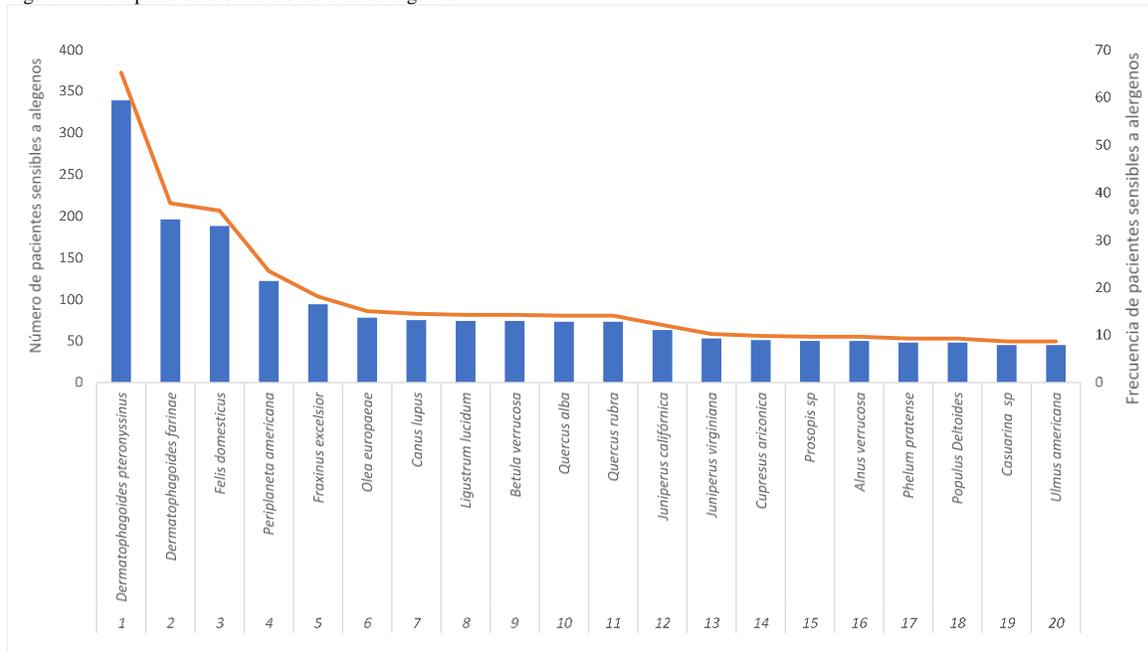
8.1. Datos demográficos.

Se evaluaron 520 pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad respiratoria alérgica por médico alergólogo, 170 (33.07%) padecían RA y 350 (67.3%%) RA con asma. En la distribución por edad fueron 252 (48.46%) niños y 268 (51.53%) adultos. La mediana de edad de la población fue de 20 años (11 años para niños y 30 años para adultos).

8.2. Frecuencias de sensibilización.

Los alérgenos más frecuentes fueron: *Dermatophagoides pteronyssinus* (65%), *Dermatophagoides farinae* (37.6%), *Felis domesticus* (36%) *Periplaneta americana* (23%), *Fraxinus excelsior* (18%), *Olea europaea* (15%), *Ligustrum vulgare* (14.2%), *Betula verrucosa* (14.2%), *Quercus alba* (14.2%), *Quercus rubra* (14.0%), *Juniperus californica* 12.1%, *Juniperus virginiana* 10.1%, *Cupressus arizonica* 9.8%, *Prosopis sp.* 9.6%, *Alnus* 9.6%, *Phleum* 9.2%, *Populus* 9.2%,

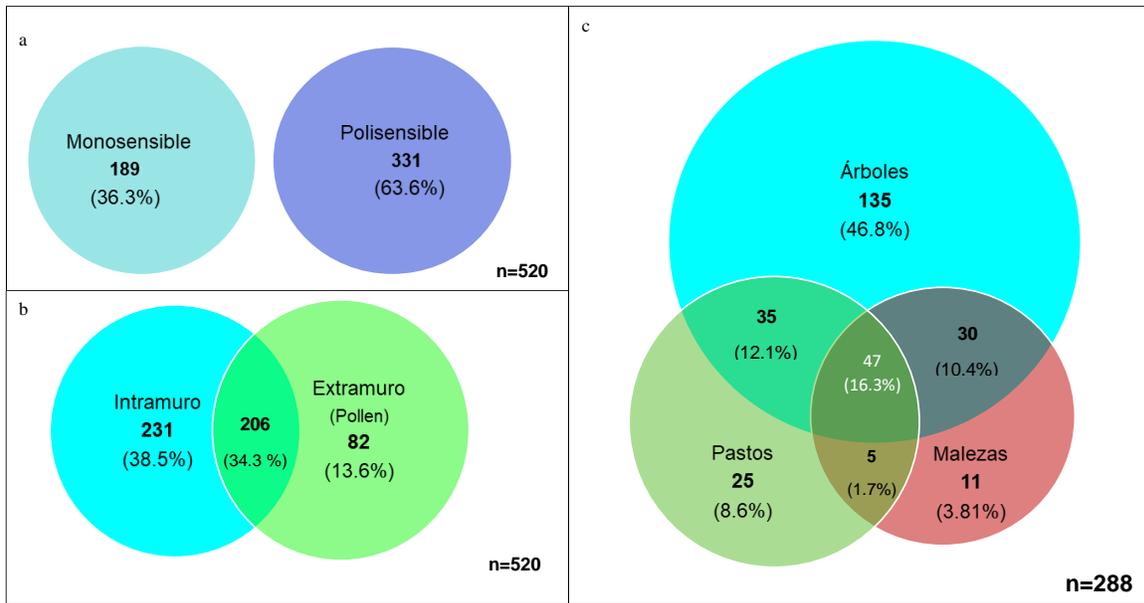
Figure 2. Principales sensibilizaciones a aeroalergenos



8.3. Análisis de conjuntos y subconjuntos.

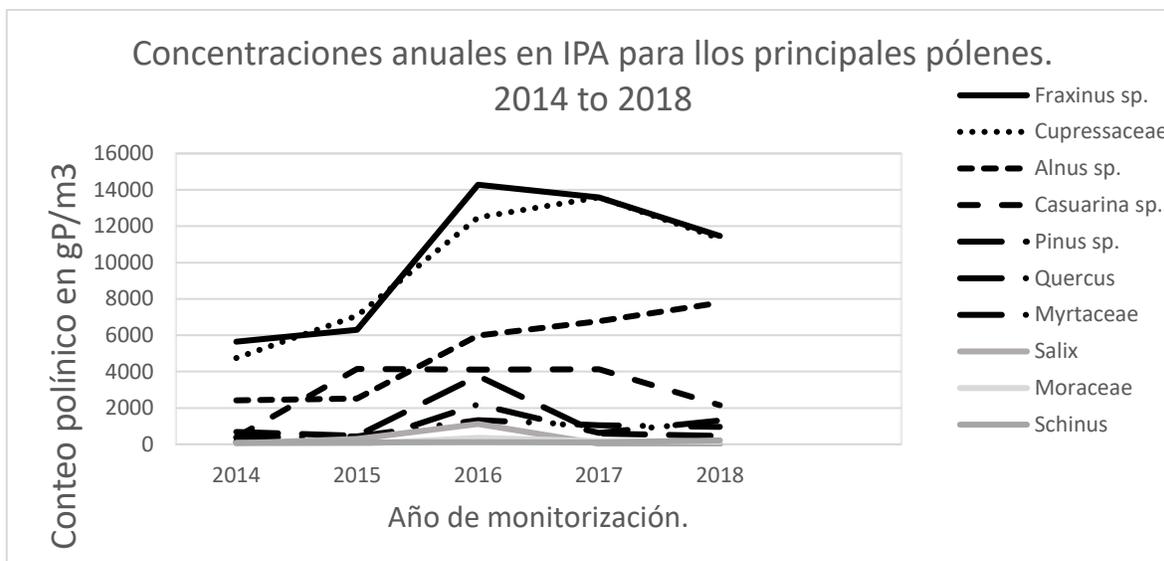
Al analizar los conjuntos, se observó que la mayoría de los pacientes 331/520 (63.65%) fueron polisensibles y 189 (36.34%) monosensibles. Al categorizar por sensibilización se observó que 232 (44.61%) fueron sensibles exclusivamente a alérgenos intradomiciliarios, 82 (15.76%) a pólenes, y 206 (39.61%) presentaron sensibilización simultánea entre al menos uno de los intradomiciliarios con al menos uno de los pólenes. En el análisis de los pacientes sensibles hacia cualquiera de los pólenes (árboles, pastos o malezas) se observó que 171/288 (59.3%) fueron sensibles hacia una sola categoría y 117 (40.6%) mostraron sensibilización hacia dos o más categorías. La mayor frecuencia de sensibilización fue hacia los árboles 135 (46.8%), seguido de pastos 25 (8.68%) y malezas 11 (3.81%). Posteriormente se analizaron los subconjuntos; la combinación más frecuente fue con los tres tipos de pólenes 47 (16.3%), seguido de árboles con pasto 35 (12.1%), árboles con malezas 30 (10.4%) y pasto con malezas 5 (1.7%).

Figure 1. Distribución de la sensibilidad



8.4. Monitoreo aerobiológico.

Los conteos polínicos correspondientes al periodo de muestreo 2014 a 2018, fueron reportados en índice polínico anual (IPA). (Figura 3) Se observó que la mayor concentración de polen circulante correspondió a *Fraxinus*, seguido en orden decreciente por la familia Cupressaceae, *Alnus*, *Casuarina*, *Quercus*, Myrtaceae, *Salix*, Moraceae y *Schinus*. Al analizar las diferencias interanuales se observó que, a partir del año 2015, hubo un cambio en la dinámica de polinización con un incremento de las concentraciones para todos los taxones. Siendo específicamente evidente para *Fraxinus* y Cupressaceae.



8.5. Asociación entre sensibilización y enfermedad respiratoria alérgica.

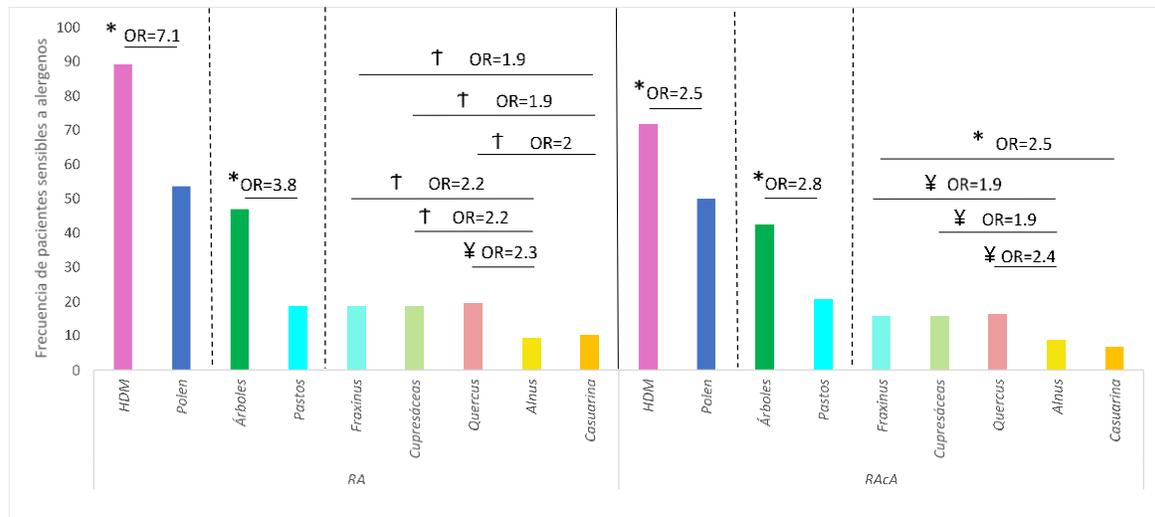
Posteriormente se analizó la relación entre el patrón de sensibilización con las enfermedades respiratorias alérgicas. Encontramos que los pacientes con enfermedad respiratoria alérgica son más sensibles a los *Dermatophagoides* en comparación con los pólenes independientemente de si padecen de rinitis alérgica (89.1% vs. 53.6%, $p < 0.001$, OR=7.12) y/o asma (71.7% vs. 50%, $p < 0.001$, OR=2.53). En el mismo contexto, los pacientes con rinitis son casi cuatro veces más sensibles a árboles que a pastos (46.9% vs. 18.5%, $p < 0.001$, OR=3.87,) y los pacientes con asma lo son casi tres veces más (42.3% vs. 20.6%, $p < 0.001$, OR=2.82).

Al realizar el análisis entre los diferentes tipos de pólenes, no existió diferencia estadística entre las comparaciones constituidas por los principales pólenes (*Fraxinus*, *Quercus* y *Cupressus*) $p > 0.05$ (tabla 1). Sin embargo, al comparar la

sensibilidad de los principales aeroalérgenos polínicos vs. *Alnus*, se encontró que estas especies presentaban dos veces más sensibilidad respecto al aliso ($p < 0.01$, OR~2).

Tabla 1. Sensibilidad a alérgeno por enfermedad								
Enfermedad	Alérgeno	(+)		(-)		p	OR	IC 95%
		N	%	N	%			
RA	HDM	173	89.17	21	10.82	<0.001	7.12	4.18-12.15
	Polen	104	53.6	90	46.39			
	Árboles	91	46.9	103	53.09	<0.001	3.87	2.45-6.13
	Pastos	36	18.55	158	81.44			
	<i>Fraxinus</i>	36	18.55	158	81.44	1	1	0.59-1.66
	Cupresáceas	36	18.55	158	81.44			
	<i>Fraxinus</i>	36	18.55	158	81.44	0.89	0.93	0.56-1.55
	<i>Quercus</i>	38	19.58	156	80.41			
	<i>Fraxinus</i>	36	18.55	158	81.44	0.01	2.22	1.21-4.08
	<i>Alnus</i>	36	9.27	176	90.72			
	<i>Quercus</i>	36	19.58	156	80.41	0.89	1.06	0.64-1.77
	Cupresáceas	36	18.55	158	81.44			
	<i>Quercus</i>	36	19.58	156	80.41	0.005	2.38	1.30-4.34
	<i>Alnus</i>	36	9.27	176	90.72			
Cupresáceas	36	18.55	158	81.44	0.01	2.22	1.21-4.08	
<i>Alnus</i>	36	9.27	176	90.72				
Asma	HDM	264	71.73	104	28.26	<0.001	2.53	1.87-3.44
	Polen	184	50	184	50			
	Árboles	156	42.39	212	57.6	<0.001	2.82	2.04-3.91
	Pastos	76	20.65	292	79.34			
	<i>Fraxinus</i>	58	15.76	310	84.23	1	1	0.67-1.48
	Cupresáceas	58	15.76	310	84.23			
	<i>Fraxinus</i>	58	15.76	310	84.23	0.92	0.96	0.64-1.42
	<i>Quercus</i>	60	16.3	308	83.69			
	<i>Fraxinus</i>	58	15.76	310	84.23	0.004	1.96	1.24-3.10
	<i>Alnus</i>	32	8.69	336	91.3			
	<i>Quercus</i>	36	16.3	308	83.69	0.92	1.04	0.70-1.54
	Cupresáceas	36	15.76	310	84.23			
	<i>Quercus</i>	36	16.3	308	83.69	0.002	2.04	1.29-3.22
	<i>Alnus</i>	36	8.69	336	91.3			
Cupresáceas	36	15.76	310	84.23	0.004	1.96	1.24-3.10	
<i>Alnus</i>	36	8.69	336	91.3				

Figure 3. Sensibilidad a alergeno por enfermedad



* p<0.001

¥ p<0.01

† p<0.05

8.6. Sensibilidad alérgica por periodos.

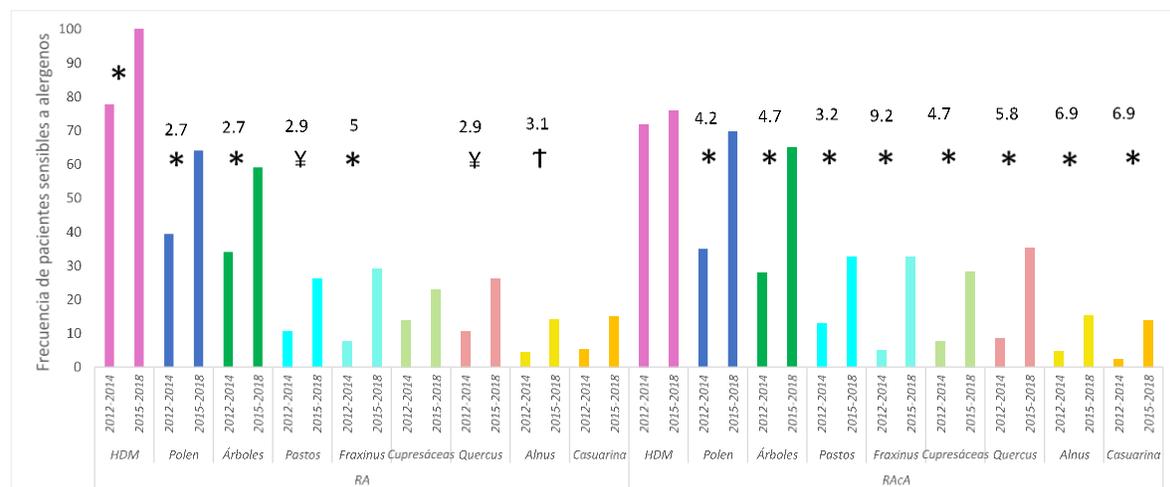
Al comparar la sensibilidad a alérgenos polínicos por enfermedad entre los periodos comprendidos entre 2012-2014 y 2015-2018 se encontró que en ambos grupos de enfermedad respiratoria alérgica incrementaron significativamente la sensibilización a pólenes partir del 2015 al menos dos veces ($p<0.01$), a excepción de *Cupresáceas* en el grupo de RA (23% vs. 13.8%, $p=0.13$). Los *Dermatophagoides* continuaron siendo el principal agente sensibilizador identificado en ambos periodos de tiempo y no presento incremento significativo en su frecuencia. (tabla 2)

Al hacer el análisis de la sensibilidad a los aeroalérgenos comparando ambos trienios, se encontró que la diferencia entre sensibilidad de ácaros vs polen fue mayor en 2012-2014 para ambas ERAs (71.7% vs. 34.9%, $p<0.001$, OR=4.72 para asma y 77.6 vs. 39.3%, $p<0.001$, OR=5.35 para RA) pero esto cambió en el periodo

de 2015-2018, ya que la sensibilidad a *Dermatophagoides* y a pólenes fueron similares (75.8% vs. 69.6%, $p=0.29$) en el grupo de pacientes con asma, sin embargo, en los pacientes con RA hubo un incremento en la frecuencia de la sensibilización a pólenes alrededor del 25%.

La sensibilidad a los árboles continuó predominando sobre los pastos en ambas enfermedades. De igual manera, al realizar el análisis entre los diferentes tipos de pólenes, se mantuvo la similitud estadística para los principales pólenes (*Fraxinus*, *Quercus* y *Cupressus*, $p>0.05$) (tabla 3). Sin embargo, al comparar la frecuencia de los principales pólenes vs. *Alnus*, se encontró que mientras en el periodo 2012-2014 la sensibilidad era similar, en 2015-2018 existió diferencia en la sensibilidad de al menos 2 veces más al comparar con *Cupressus* y *Quercus* en el grupo de pacientes con asma ($p<0.05$).

Figure 4. Incremento de la sensibilidad a alérgenos a través del tiempo



* $p<0.001$

‡ $p<0.01$

† $p<0.05$

Tabla 2. Sensibilidad a alérgeno por enfermedad entre trienios

Enfermedad	Alérgeno	Periodo	(+)		(-)		p	OR	IC 95%
			N	%	N	%			
RA	HDM	2015-2018	100	100	0	0	<0.001	NA	NA
		2012-2014	73	77.66	21	22.34			
	Polen	2015-2018	64	64	36	36	8E-04	2.7	1.53-4.89
		2012-2014	37	39.36	57	60.64			
	Arboles	2015-2018	59	59	41	41	<0.001	2.8	1.55-4.99
		2012-2014	32	34.04	62	65.96			
	Pastos	2015-2018	26	26	74	74	0.009	3	1.33-6.52
		2012-2014	10	10.64	84	89.36			
	<i>Fraxinus</i>	2015-2018	29	29	71	71	<0.001	5.1	2.09-12.27
		2012-2014	7	7.45	87	92.55			
	Cupresáceas	2015-2018	23	23	77	77	0.13	1.9	0.88-3.93
		2012-2014	13	13.83	81	86.17			
	<i>Quercus</i>	2015-2018	26	26	74	74	0.009	3	1.33-6.52
		2012-2014	10	10.64	84	89.36			
<i>Alnus</i>	2015-2018	14	14	86	86	0.024	3.7	1.17-11.56	
	2012-2014	4	4.26	90	95.74				
Asma	HDM	2015-2018	110	75.86	35	24.14	0.4	1.2	0.76-1.99
		2012-2014	160	71.75	63	28.25			
	Polen	2015-2018	101	69.66	44	30.34	<0.001	4.3	2.72-6.78
		2012-2014	78	34.98	145	65.02			
	Arboles	2015-2018	94	64.83	51	35.17	<0.001	4.8	3.05-7.50
		2012-2014	62	27.8	161	72.2			
	Pastos	2015-2018	47	32.41	98	67.59	<0.001	3.2	1.90-5.41
		2012-2014	29	13	194	87			
	<i>Fraxinus</i>	2015-2018	47	32.41	98	67.59	<0.001	9.2	4.59-18.59
		2012-2014	11	4.93	212	95.07			
Cupresáceas	2015-2018	41	28.28	104	71.72	<0.001	4.8	2.58-8.81	

	2012-2014	17	7.62	206	92.38			
<i>Quercus</i>	2015-2018	51	35.17	94	64.83	<0.001	5.8	3.25-10.41
	2012-2014	19	8.52	204	91.48			

Tabla 3. Sensibilidad entre alérgenos por trienio

Enfermedad	Alérgeno	Periodo	(+)		(-)		p	OR	IC 95%
			N	%	N	%			
RA	2015-2018	HDM	100	100	0	0	0	U	U
		Polen	64	64	36	36			
	2012-2014	HDM	73	77.7	21	22.34	<0.001	5.35	2.83-10.13
		Polen	37	39.4	57	60.64			
	2015-2018	Árboles	59	59	41	41	<0.001	4.09	2.25-7.45
		Pastos	26	26	74	74			
	2012-2014	Árboles	32	34	62	65.96	<0.001	4.33	1.98-9.47
		Pastos	10	10.6	84	89.36			
	2015-2018	<i>Fraxinus</i>	29	29	71	71	0.42	1.36	0.72-2.58
		Cupresáceas	23	23	77	77			
	2012-2014	<i>Fraxinus</i>	7	7.45	87	92.55	0.23	0.5	0.19-1.31
		Cupresáceas	13	13.8	81	86.17			
	2015-2018	<i>Fraxinus</i>	29	29	71	71	0.75	1.16	0.62-2.16
		<i>Quercus</i>	26	26	74	74			
	2012-2014	<i>Fraxinus</i>	7	7.45	87	92.55	0.61	0.67	0.24-1.85
		<i>Quercus</i>	10	10.6	84	89.36			
	2015-2018	<i>Fraxinus</i>	29	29	71	71	0.01	2.5	1.23-5.10
		<i>Alnus</i>	14	14	86	86			
	2012-2014	<i>Fraxinus</i>	7	7.45	87	92.55	0.53	1.81	0.51-6.40
		<i>Alnus</i>	4	4.26	90	95.74			
	2015-2018	Cupresáceas	23	23	77	77	0.74	0.85	0.44-1.62
		<i>Quercus</i>	26	26	74	74			
	2012-2014	Cupresáceas	13	13.8	81	86.17	0.65	1.34	0.55-3.24
		<i>Quercus</i>	10	10.6	84	89.36			
	2015-2018	Cupresáceas	23	23	77	77	0.14	1.83	0.88-3.81
		<i>Alnus</i>	14	14	86	86			
	2012-2014	Cupresáceas	13	13.8	81	86.17	0.03	3.61	1.13-11.52
		<i>Alnus</i>	4	4.26	90	95.74			
	2015-2018	<i>Quercus</i>	26	26	74	74	0.05	1.85	1.03-3.34
		<i>Alnus</i>	14	14	86	86			
2012-2014	<i>Quercus</i>	10	10.6	84	89.36	0.16	2.5	0.81-7.69	
	<i>Alnus</i>	4	4.26	90	95.74				
Asma	2015-2018	HDM	110	75.9	35	24.14	0.29	1.08	0.94-1.25
		Polen	101	69.7	44	30.34			
	2012-2014	HDM	160	71.8	63	28.25	<0.001	4.72	3.16-7.04
		Polen	78	35	145	65.02			
	2015-2018	Árboles	94	64.8	51	35.17	<0.001	3.84	2.36-6.25
		Pastos	47	32.4	98	67.59			
	2012-2014	Árboles	62	27.8	161	72.2	<0.001	2.57	1.58-4.19
		Pastos	29	13	194	87			
	2015-2018	<i>Fraxinus</i>	47	32.4	98	67.59	0.52	1.21	0.73-2
		Cupresáceas	41	28.3	104	71.72			
	2012-2014	<i>Fraxinus</i>	11	4.93	212	95.07	0.32	0.62	0.28-1.37

	Cupresáceas	17	7.62	206	92.38			
2015-2018	<i>Fraxinus</i>	47	32.4	98	67.59	0.7	0.88	0.54-1.43
	<i>Quercus</i>	51	35.2	94	64.83			
2012-2014	<i>Fraxinus</i>	11	4.93	212	95.07	0.18	0.55	0.25-1.19
	<i>Quercus</i>	19	8.52	204	91.48			
2015-2018	<i>Fraxinus</i>	47	32.4	98	67.59	<0.001	2.68	1.51-4.74
	<i>Alnus</i>	22	15.2	123	84.83			
2012-2014	<i>Fraxinus</i>	11	4.93	212	95.07	1	1.1	0.45-2.65
	<i>Alnus</i>	10	4.48	213	95.52			
2015-2018	Cupresáceas	41	28.3	104	71.72	0.25	0.72	0.44-1.19
	<i>Quercus</i>	51	35.2	94	64.83			
2012-2014	Cupresáceas	17	7.62	206	92.38	0.86	0.88	0.44-1.75
	<i>Quercus</i>	19	8.52	204	91.48			
2015-2018	Cupresáceas	41	28.3	104	71.72	0.01	2.2	1.23-3.93
	<i>Alnus</i>	22	15.2	123	84.83			
2012-2014	Cupresáceas	17	7.62	206	92.38	0.23	1.75	0.78-3.92
	<i>Alnus</i>	10	4.48	213	95.52			
2015-2018	<i>Quercus</i>	51	35.2	94	64.83	<0.001	3.03	1.71-5.35
	<i>Alnus</i>	22	15.2	123	84.83			
2012-2014	<i>Quercus</i>	19	8.52	204	91.48	0.12	1.98	0.90-4.36
	<i>Alnus</i>	10	4.48	213	95.52			

9. DISCUSIÓN

En el presente estudio se asociaron las sensibilizaciones a aeroalérgenos de pacientes con ERA que residen en la Ciudad de México. Se observó que independientemente de la ERA y el tiempo la sensibilización más frecuente fue a *Dermatophagoides pteronyssinus*. Respecto a la sensibilización hacia los tipos de pólenes, la mayoría de los pacientes se encontraban sensibilizados al menos un árbol, siendo *Fraxinus excelsior* el más frecuente. Interesantemente, a partir del 2015 se incrementó la polinización para la mayoría de los taxones, especialmente para especies de *Fraxinus*, *Quercus* y de la familia Cupressaceae, lo cual también correspondió con un aumento en la sensibilización hacia estas especies.

La polinosis es la inflamación de la mucosa conjuntival, nasal, y/o bronquial precipitada por alérgenos contenidos en los granos de polen a través de un mecanismo de hipersensibilidad (27). Se estima que la hipersensibilidad hacia los componentes del polen está presente en el 40% de los casos de rinoconjuntivitis y del 27% de los casos de asma (70,71). La polinosis es un problema creciente, a nivel mundial se ha observado que la prevalencia se ha duplicado en las últimas décadas, (58,65) principalmente en países industrializados(27,72).

Debido al impacto social, económico, y de calidad de vida, se han motivado esfuerzos globales que buscan desentrañar los factores asociados a la sensibilización alérgica. Está demostrado que una población es sensible a las especies más prevalentes de su región geográfica. En nuestro caso *Fraxinus* Cupressaceae y *Alnus*. Porsbjerg analizó las diferencias de sensibilización con los conteos polínicos en una cohorte multicéntrica de 1119 pacientes esquimales de

regiones de urbana, suburbana y rural de Groenlandia, demostró que el riesgo de sensibilización es mayor entre los habitantes de regiones donde existe una mayor exposición hacia los ácaros y pólenes, y menor en las regiones esquimales donde el frío extremo limita el desarrollo de los ácaros y plantas (73). So Hyn Park demostró la influencia de la abundancia regional del polen sobre la sensibilización en una cohorte de 5,094 pacientes en Corea donde la sensibilización hacia *Cryptomeria*, un árbol del orden de los Cupressales, fue significativamente mayor en la isla de Jejú donde dicho árbol existe como especie forestal y se cultiva intencionadamente como cortavientos; en cambio, el área continental donde no hay estas especies, la sensibilización fue relativamente baja, siendo el principal sensibilizador árboles del orden Fagales, donde abundan dichas especies y fue menor en Jejú donde hay menos especímenes. Sugiriendo que las diferencias de sensibilización se deben a las condiciones forestales de cada región por la diferente distribución de especies (60).

Esta demostrado en reportes polínicos que en la Cd de México existe la presencia de especies de los órdenes de los Lamiales, Cupressales y Fagales, así mismo los reportes de sensibilización descritos en revistas nacionales (74) e internacionales (75), ubican a los pólenes de estas especies como los principales sensibilizadores polínicos, lo cual es acorde con los estudios ya comentados. Así mismo, el polen de árboles relega al de gramíneas a posiciones menos relevantes, lo cual confirma que el patrón de sensibilidad alérgico a pólenes en pacientes mexicanos es distinto al patrón de algunas regiones de Europa y norteamericano donde las gramíneas son el principal agente sensibilizador (76,77)

Existen reportes que indican que el incremento en los conteos polínicos y el tiempo de exposición influyen en el patrón de sensibilización. Shida T. En Japón. Analizó longitudinalmente los cambios en la frecuencia de pruebas intradérmicas en pacientes con ERA durante 30 años, encontrando que la sensibilización hacia *Cryptomeria* se asoció a los mayores recuentos de dicho polen sin que guardara relación con alguna ERA en particular (78). Joo Hwa Kim, analizó la sensibilización de 6,047 pacientes coreanos con los conteos polínicos, demostrando una correlación positiva entre una *mayor abundancia* de polen de malezas con una mayor frecuencia de sensibilización hacia las mismas. Además, describió que *el incremento interanual de éste polen* se asoció con el aumento en la frecuencia de sensibilización, lo cual no sucedió con otros taxones que no presentaron el incremento anual, confirmando que entre mayor sea la abundancia del polen mayor la sensibilización (60). Por su parte Jaechun Lee en 2015 reportó que en la isla de Jejú la sensibilización hacia el polen de *Cryptomeria* fue significativamente mayor en pacientes de mayor edad, sugiriendo que además de la abundancia del alérgeno, la sensibilización está influenciada por el efecto acumulativo de exposición al polen a través del tiempo. (62). Similar a nuestro estudio, donde se evidencia el efecto acumulativo de la exposición fue mayor en pacientes con mediana de edad en 20 años.

En nuestro estudio se observó que la mayoría de los pólenes responsables de las principales sensibilizaciones de nuestra población experimentaron un incremento del doble en sus conteos a partir del 2015 en comparación con años anteriores. Este fenómeno se ha reportado en varias regiones del mundo, por ejemplo Caroline

Beutner encontró una tendencia del conteo polínico de la familia Poaceae y algunos géneros del orden Fagal, (*Alnus*, *Betula*, *Corylus*) en los últimos 20 años en Alemania, sin embargo, sí existió un incremento significativo de la sensibilización hacia especies del orden Fagal y gramíneas.(66). Lo anterior justifica el *comportamiento* que se reportó con las especies dominantes en nuestro estudio: Fraxinus, Cupressus y Alnus.

Sin embargo, llama la atención que también se identificó un mayor incremento en la sensibilización a pólenes del Orden Fagal (*Quercus* y *Casuarina*) asociado a concentraciones similares ; similar a lo publicado por Hirsch; quien analizó la sensibilización de 3597 pacientes de distintas regiones en Alemania, no hubo diferencia en la concentración de pólenes entre ambas regiones, y pesar de la exposición idéntica al polen de los Fagales, hubo mayor sensibilización hacia estas especies en una de las regiones, hipotetizando que en el fenómeno de sensibilización influyen factores genéticos de los individuos que integran cada región y/o factores ambientales específicos entre ciudades (67). De igual modo, Dorsun B. analizó los conteos polínicos y sensibilización de pacientes con rinitis alérgica de una ciudad turca perteneciente al Mediterráneo, no encontrando una relación entre las principales sensibilizaciones (gramíneas, olivo y castaño de indias) con los pólenes más abundantes, sino con pólenes de menor conteo e incluso indetectables; en cambio el polen más abundante en la atmosfera correspondiente a la familia Cupressaceae no figuró entre sensibilidades principales, sugiriendo que dicho polen representa menor potencial sensibilizante para esta población. Difiriendo de otras regiones del Mediterráneo como Italia y

Francia donde si existe sensibilización; la autora justificó que este fenómeno se debió a factores genéticos (68,79).

Lo anterior también fue descrito por Renato Ariano tras analizar los cambios en la sensibilización a diez años en Liguria Italia, durante el periodo hubo un aumento en la sensibilización para Cupressaceae y Olivo a pesar de no detectarse cambios en los respectivos conteos polínicos. Sugiriendo que existe una relación entre los recuentos de polen y la tasa de sensibilización para ciertos pólenes (69). Sin embargo, la intensidad de la exposición hacia los pólenes se ha tratado de definir por consenso y basado en los ensayos de síntomas alérgicos durante y posterior a la inmunoterapia alérgeno específica, actualmente no se cuenta con una cifra específica de conteo polínico que asocie la sensibilización (37).

Por otra parte, esto también puede estar en relación con el método de cuantificación de los pólenes (conteos por grano/m³). Bousquet ha descrito que la cifra de granos de polen por cada metro cúbico de aire difiere considerablemente cuando se analiza los pólenes de acuerdo a su masa (miligramos/m³), ya que existen pólenes con mayor masa (miligramos) pero con menores conteos (80). En similar contexto, el mismo autor, analizó las diferentes concentraciones a las cuales diversos pólenes inducen una respuesta clínica, mediante prueba de provocación encontró que algunas malezas desencadenaban síntomas a concentraciones menores en comparación con otras especies (80). Esto puede explicar porque, los pólenes de pastos a pesar de ser un grupo sensibilizador que afecta al 38% de nuestra población contrario a sus conteos polínicos que fueron indetectables en comparación con los de los árboles.

Aunque este fenómeno, mayor sensibilidad a un polen poco abundante en la atmosfera, también se puede deber a factores intrínsecos de los granos de polen. Por ejemplo, Cortegano I demostró una mayor concentración de taumatina (PR-5) en los granos de polen de *Cupressus* provenientes de carreteras, los cuales estaban más expuestos a contaminantes no orgánicos atmosféricos (33); por su parte Singer B. demostró que la concentración de pectatoliasa de *Ambrosia artemisifolia* incrementaba a mayor exposición al dióxido de carbono (81) o Galán C tras analizar molecularmente los pólenes de diferentes regiones de la península ibérica, demostró que los granos de polen de Olivo provenientes de España tenían casi ocho veces mayor concentración del alérgeno principal comparado con los granos de polen de Portugal. También demostró que la concentración de alérgenos de los granos presentó variaciones asociado a la fase de polinización, incrementándose hasta cinco veces durante el periodo de conteos máximos (82) Shahali quien tras analizar por microscopia electrónica el polen de *Cupressus* expuesto a contaminantes encontró defectos en la exina, sugiriendo que la exposición a estos induce mayor fragilidad del polen(32), Dado relevancia a la presencia de mayor concentración de partículas contaminantes de origen antropocéntrico como las PM 2.5-10, Joubert A. planteó la posibilidad de pérdida de la función de barrera mucosa derivado de la exposición a contaminantes atmosféricos que corresponde al contaminante más abundante de la atmósfera (83)

Adicionalmente, otros factores pueden inducir en la polinización de ciertas especies, Kurosawa demostró la influencia ambiental sobre el crecimiento de las plantas, y cómo el estrés biótico (infección por microorganismos) se relacionan con producción

de ácido giberélico que promueve la precocidad de procesos biológicos: mayor velocidad de crecimiento, floración y producción de semillas (38), Adicionalmente, Pers-Kamczyc E, investigó la influencia de los fertilizantes nitrogenados sobre la producción de polen Demostrando que los árboles no fertilizados tuvieron producción más temprana de polen comparados con los especímenes fertilizados, y aunque los fertilizados tuvieron retraso en la producción de polen, fue en mayor cantidad, además presentaban mayor densidad de gametangios (estructuras reproductoras) y así mismo, el polen de los especímenes no fertilizados liberaba el citoplasma en menor tiempo tras la humidificación clasificándose de mayor calidad por velocidad de eclosión. El autor demostró que los especímenes expuestos a estrés abiótico alcanzaron la madurez sexual antes, e hipotetizó que dicho efecto se debió a la redistribución prioritaria de nutrientes, pues una planta en condiciones desfavorables deberá reproducirse antes y con mayor efectividad para asegurar poblar otras áreas y garantizar la supervivencia de la especie. (42). Por otra parte Yli-Panula analizó los datos aerobiológicos y meteorológicos de tres décadas consecutivas en Finlandia, encontró una tendencia hacia el incremento de la temperatura media ambiental que se correlacionó a polinización más temprana, temporadas de polinización más largas e incremento interanual significativo del conteo de polen de abedul sugiriendo que el incremento de la temperatura ambiental favorece la polinización temprana (45).

Todo ello va encaminado a implementar medidas que ayuden a reducir la concentración de pólenes en la atmosfera, Aunque *se ha evidenciado que* el calentamiento global y factores asociados al cambio climático como , el incremento

en las concentraciones de CO_2 y ozono incrementan la disponibilidad de polen también lo puede hacer la reforestación *per se* (44,84,45). Ejemplo de ello fue el estudio desarrollado por Hye Jung Park quien analizó conteos polínicos y sensibilización de 4442 pacientes en un periodo de 6 años, encontrando que la mayoría de los pacientes estaban sensibilizados por lo menos a una especie de árboles incluidos en el programa de reforestación de Corea implementado en 1973 (85). Por otro lado, Papa G en Italia. Analizó los cambios en la sensibilización de 1397 pacientes, encontrando un incremento en la frecuencia de sensibilización hacia Cupressaceae de 7.2% a 22% en un periodo de tres años, el autor consideró que el resultado se pudo deber al programa de reforestación que inició en 1970 donde utilizaron especies de *Cupressus sempervirens* y *Hesperocyparis arizonica* como cortavientos en jardines y parques, lo cual se asoció con una tendencia al incremento en los recuentos interanuales de polen desde 450gP/m³ hasta 600 gP/m³ y aunque no se asoció con alguna ERA, los pacientes sensibilizados presentaban síntomas conjuntivales más intensos (86).

En México no se cuenta con un censo de especies ni cifra de árboles que se ha empleado en la restauración de ecosistemas, sin embargo, se implementa bajo un ordenamiento legal constitucional que garantiza un medio ambiente sano para el desarrollo y bienestar, las leyes secundarias como la ley general del cambio climático norma y protege la creación, rehabilitación y restauración de los ecosistemas con intervención mínima y salvaguardando especies nativas y regionales para cada ecosistema (87).

En la ciudad de México se preservan los bosques de *Quercus rugosa* del Ajusco, y se permite la restauración con *Fraxinus udhei*, es un árbol leñoso del orden de los Lamiales, familia Oleaceae, tribu Fraxinae. De follaje caducifolio, mide 15-20 m de altura, copa compacta y redonda que proporciona sombras densas, las raíces tienden al crecimiento profundo evitando el daño a la infraestructura urbana, la floración ocurre en los meses secos de invierno, viven aproximadamente 100 años y no interfieren con el desarrollo de otras especies, debido a la poca exigencia ambiental, no requiere fertilización, ni riego constante convirtiéndola en una especie ideal para la recuperación de terrenos degradados y para rehabilitación de suelo dañado por explotación minera. Debido a la belleza de su abundante follaje que se torna naranja o rosa en otoño se le da un uso ornamental para parques, jardines, sombra y refugio aviar, tolera las heladas y sequías. Además en México se aprecia por la actividad apicultora, madera de excelente calidad para artesanías, juguetes folclóricos, muebles, artículos deportivos, decoración de interiores y zapatas para el sistema de frenos del sistema del Metro de la Ciudad de México (88,89), La floración ocurre en los meses secos de invierno y se ha observado polinización máxima con ciclos trianuales (90). *Quercus rugosa*, conocido en México como Encino de miel o Tocuz es un árbol leñoso caducifolio del Orden de los Fagales, familia Fagaceae de 10-20 metros de altura con diámetro de tronco de 1.2m, la copa es amplia y redonda que proporciona sombra densa, las hojas ovaladas de 15-20cm maduran suavemente tornándose lustrosas y de color rojo. Prospera en laderas, cerros y barrancos, ocupa grandes áreas del bosque del Pedregal, se desarrolla en clima templado con temperatura media de 12°C, puede desarrollarse en suelo somero rocoso, es de gran importancia ecológica en México, se considera especie primaria

clave en la rehabilitación y restauración de bosques. La floración ocurre en primavera. En 1992 se efectuó la plantación de 1000 plantas de *Q rugosa* dentro del bosque del Ajusco en la Ciudad de México, por lo que actualmente constituye uno de los sitios con mayor densidad de encinos del Mundo, y actualmente el proyecto de conservación y rehabilitación de los encinares (bosques de roble) sigue vigente y activo. Adicionalmente, el proyecto de restauración ecológica del Ajusco liderado por la UNAM ha permitido esclarecer datos alarmantes como la alta depredación de semillas, pudrición de semillas, alta mortalidad de plántulas que resalta la importancia del programa de restauración. La presencia de los encinos tiene un efecto restaurador del suelo, la cobertura de hojarasca mejora la productividad de los sistemas al aportar nutrientes derivados de la descomposición de las hojas, permite la conservación del suelo, evita erosión, genera piso forestal, respecto al uso ornamental se usa para delimitar senderos en calles y avenidas, como sombra y refugio. Es muy demandante de luz solar en especial durante el primer año de vida, en la edad adulta resiste sequía, tolera suelo ácido, somero, seco y pedregoso, resiste heladas, contaminación atmosférica y fluoruros. En México se le aprecia por la dureza de la madera, que se emplea para mangos de herramientas, postes y cercas, elaboración de café al infundir bellotas. México es el país con mayor diversidad de Encinos, 200 de las 500 especies a nivel mundial, se reconoce que los bosques de encino han sido explotados y sub aprovechados causando destrucción indiscriminada (88,91). Muchas de las especies de la familia Cupressaceae abundan en la ciudad de México, sin embargo, no se cuenta con cifras aproximadas debido a la utilización furtiva por particulares. A pesar de la gran cantidad de especímenes de los Géneros: *Cupressus* y *Cryptomeria* dentro del

territorio nacional representan especies introducidas exóticas no valiosas. Por otro lado, muchas especies de los géneros *Thuja*, *Juniperus*, *Hesperocyparis* y *Taxodium* si son nativas, Aquí se incluye la especie más valiosa, estimada y representativa de nuestra nación: Oficialmente denominado como “El árbol nacional de México”: el Ahuehuete (*Náhuatl: Ahuehuetl*) (*Taxodium mucronatum*) o Ciprés de Moctezuma que desde el periodo prehispánico se emplea para adornar jardines. Cabe mencionar que a pesar de la ausencia de datos de las especies de la familia Cupressaceae introducidas, es bien sabido que son poco demandantes y poseen resistencia a la sequía que les ha permitido colonizar todos los continentes, son apreciadas por su belleza, madera imputrescible con fragancia agradable, como Bonsái, obtención de especias como Enebro y para complemento de cualquier Jardín; Siempre verdes y majestuosas apuntan al cielo. Históricamente *Cupressus sempervirens* simboliza el árbol del dolor y duelo por lo que se le da un uso ornamental dentro de los cementerios, los picos máximos de polinización ocurren en los meses secos de invierno que se suman a los de *Fraxinus* y *Alnus* (34,47,88,92–97).

En nuestro estudio la sensibilidad a pólenes no fue específica de alguna una entidad en particular (RA o Asma con RA), Renato Ariano en 2016 analizó una población de 2262 pacientes retrospectivamente las características palinológicas y sensibilizaciones de dos regiones colindantes del norte de Italia; demostró que una población estuvo más expuesta al polen de Ambrosia y por lo tanto fue más sensible; sin embargo los pacientes con mayor sensibilidad fueron aquellos con asma y rinitis en comparación con solo asma (98). A pesar de que el autor pudo

encontrar una enfermedad sensible a un alérgeno específico, es probable que este fenómeno sea un efecto proporcional al realizar el análisis estadístico, dado que el asma alérgica sin rinitis alérgica es una enfermedad de muy baja prevalencia ~3% (99). En nuestro estudio todos nuestros pacientes con asma tenían comorbilidad con RA y representaron el 67.3 % de nuestra población. Sin embargo, hasta la culminación de la presente tesis, no se encontraron reportes de este tipo de análisis; usando la metodología de prueba cutánea con conteos polínicos, sin embargo, existen reportes que evalúan esta asociación, pero con análisis a nivel molecular. Por ejemplo, Barber evaluó la exposición entre pacientes de distintas regiones de España. Interesantemente, la sensibilización hacia componentes menores como Ole e 7 y Ole e 9, fue mayor entre los pacientes con asma respecto a otras enfermedades sugiriendo que una mayor exposición ambiental al polen de cualquier especie permite la sensibilización a panalérgenos menores aclarando que la diferente exposición conduce a diferentes perfiles de sensibilización. (98).

Respecto a la tasa de sensibilización al comparar trienios, encontramos que se incrementó casi dos veces la sensibilización hacia todos los alérgenos tanto intradomiciliarios como extradomiciliarios al mismo tiempo que se observó un incremento en los recuentos polínicos. Y dicho fenómeno del incremento polínico a partir del 2015 en la Ciudad de México se observó en otras estaciones de muestreo de la red de monitorización del aire de la Ciudad de México (36). A pesar de ello, en nuestro estudio, la sensibilización hacia los ácaros fue la más frecuente sin importar la enfermedad o el trienio, sin embargo, se incrementó a partir del 2015 y dicho hallazgo fue similar a lo reportado en el resto del mundo donde ha asociado con

particularidades regionales como del clima, comportamiento, estilo de vida y efecto acumulativo con efecto dosis respuesta. (76,78,100–105),

En el presente estudio, el análisis fenológico se realizó en conformidad con las recomendaciones internacionales vigentes de muestreo aerobiológico usando instrumentos estandarizados y personal profesional capacitado. La muestra correspondió a pacientes autóctonos que han residido la mayor parte de sus vidas en las proximidades del área de muestreo aerobiológico y la evaluación de la sensibilización se realizó siguiendo las recomendaciones del consenso europeo de pruebas cutáneas y usando extractos ALK-abello evitando el sesgo de potencia alérgica.

Conocer específicamente la polinización y la prevalencia en los pacientes con ERA es muy importante en materia de política de salud. Se ha demostrado que la polinización afecta negativamente la función pulmonar, Laura Losappio y Lindsay Darrow describieron que la sensibilización a árboles del mismo orden que en nuestra región (Oleaceae y Fagaceae) se asoció con mayor atención de crisis asmáticas, y en otros reportes puede ser indistinguible de otras especies que estén polinizando al mismo tiempo como en el caso de gramíneas y Olivo descrito por Galán (77,106,107). Este fenómeno puede inclusive precipitarse por fenómenos meteorológicos como lluvia y viento comentados en párrafos anteriores, que pueden interactuar para el desarrollo de estos desenlaces clínicos. (108,109).

Entre las limitantes de la presente tesis se encuentra que no se analizaron los factores ambientales que prevalecieron en CDMX, entre los años 2014 A 2015. Interesantemente durante ese periodo existió un incremento de la temperatura

regional de la Ciudad de México, así mismo la temporada de canícula, intensidad de las lluvias fue mayor en comparación con otros años así mismo se desconoce si los programas de reforestación de la CD MX se plantaron más arboles de estas especies en años previos

Finalmente, esperamos que los resultados de esta tesis cimienten las bases de futuras investigaciones que permitan esclarecer la relación entre polinización y sensibilización alérgica.

10. Conclusión.

El incremento de los conteos polínicos a partir de 2015 de Fresno, Cipreses y Alnus está asociado con el aumento en la sensibilización a estas especies en pacientes con enfermedad respiratoria alérgica. Sin embargo, existen otras especies, como Quercus que también presentaron incremento en la sensibilización sin cambios en la polinización, pudiéndose deber este fenómeno a factores intrínsecos del polen.

11. Bibliografía

1. Kuo CRW, Chan R, Lipworth B. Does unified allergic airway disease impact on lung function and type 2 biomarkers? *Allergy, Asthma Clin Immunol* [Internet]. 2019;15(1):4–7. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13223-019-0388-4>
2. Vega F, Panizo C, Dordal MT, González ML, Velázquez E, Valero A, et al. Relationship between respiratory and food allergy and evaluation of preventive measures. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 2016;44(3):263–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2015.05.008>
3. Johnson JR, Harker JA. Allergic airway disease: More than meets the IgE? *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2017;57(6):631–2.
4. Dullaers M, De Bruyne R, Ramadani F, Gould HJ, Gevaert P, Lambrecht BN. The who, where, and when of IgE in allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2012;129(3):635–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.10.029>
5. Patterson R. Rhinitis. 1974;(1):1974.
6. Asano K, Ueki S, Tamari M, Imoto Y, Fujieda S, Taniguchi M. Adult-onset eosinophilic airway diseases. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2020;75(12):3087–99.
7. Dong J, Liang H, Wen D, Wang J. Adult Common Variable Immunodeficiency. *Am J Med Sci*. 2016;351(3):239–43.

8. Hong H, Liao S, Chen F, Yang Q, Wang DY. Role of IL-25, IL-33, and TSLP in triggering united airway diseases toward type 2 inflammation. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2020;75(11):2794–804.
9. Bousquet J, Anto JM, Bachert C, Baiardini I, Bosnic-Anticevich S, Walter Canonica G, et al. Allergic rhinitis. *Nat Rev Dis Prim.* 2020;6(1).
10. Resultados de la fase uno [Internet]. [cited 2021 Jun 29]. Available from: <http://isaac.auckland.ac.nz/phases/phaseone/results/results.php>
11. Jonathan Corren FMB y AT. Allergic and Nonallergic Rhinitis- ClinicalKey [Internet]. Ninth Edit. Middleton's Allergy: Principles and Practice. Elsevier Inc.; 2020. 636-658.e1 p. Available from: <https://www-clinicalkey-es.pbidi.unam.mx:2443/#!/content/3-s2.0-B9780323544245000411?scrollTo=%23hl0000390>
12. Barnes PJ. Pathophysiology of allergic inflammation [Internet]. Ninth Edit. Vol. 242, Immunological Reviews. Elsevier Inc.; 2011. 31–50 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-54424-5.00022-8>
13. Nevis IF, Binkley K, Kabali C. Diagnostic accuracy of skin-prick testing for allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy, Asthma Clin Immunol.* 2016;12(1):1–12.
14. Asha'ari ZA, Suhaimi Y, Yusof RA, Rushdan I, Maraina CHC. Comparison of serum specific ige with skin prick test in the diagnosis of allergy in malaysia. *Med J Malaysia.* 2011;66(3):202–6.
15. Dykewicz MS, Wallace D V., Amrol DJ, Baroody FM, Bernstein JA, Craig TJ,

- et al. Rhinitis 2020: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(4):721–67.
16. Bielory L. Allergic and immunologic disorders of the eye. Part I: Immunology of the eye. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(5):805–16.
 17. Rodrigues J, Kuruvilla ME, Vanijcharoenkarn K, Patel N, Hom MM, Wallace D V. The spectrum of allergic ocular diseases. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2021;126(3):240–54. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.11.016>
 18. Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, Bachert C, Erhola M, Hellings PW, et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(1):70-80.e3.
 19. Zhang L, Han DM. [An introduction of allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2008;43(7):552–7.
 20. GINA. Global Initiative for Asthma, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. Available from www.ginasthma.org. 2021. p. 2017.
 21. Chiu CJ, Huang MT. Asthma in the precision medicine era: Biologics and probiotics. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):1–19.
 22. Resultados de la fase tres [Internet]. [cited 2021 Jun 28]. Available from: <http://isaac.auckland.ac.nz/phases/phasethree/results/results.php>

23. Holgate ST, Sly PD. 47 - Asthma Pathogenesis [Internet]. Ninth Edit. Middleton's Allergy 2-Volume Set. Elsevier Inc.; 2020. 768-794.e1 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-54424-5.00048-4>
24. Bradding P, Saito H. Biology of Mast Cells and Their Mediators [Internet]. Ninth Edit. Vols. 1–2, Middleton's Allergy: Principles and Practice: Eighth Edition. Elsevier Inc.; 2014. 228–251 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-54424-5.00015-0>
25. Kita H, Bochner BS. 16 - Biology of Eosinophils [Internet]. Ninth Edit. Middleton's Allergy 2-Volume Set. Elsevier Inc.; 2020. 255-266.e1 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-54424-5.00017-4>
26. Vazquez JC, Pérez R. Manual de Espirometría. 3a Edición. graphimedic. 2018;3.
27. Teresa Alfaya Arias, Miguel A Baltasar Drago JBS. POLINOSIS, POLEN Y ALERGIA. Volumen 1. Primera Ed. Santiago. ALV, editor. Barcelona España.: Laboratorios MENARINI.; 2002. 1–210 p.
28. Curtis H, Barnes S, Schnek A, Massarini A. Biología Curtis 7a Edición. 2013. p. 1160.
29. Alarcón Jordán, Martha, Ávila Castells, Anna, Baltasar Drago MA. POLINOSIS III, POLEN Y ALERGIA. Tercera. Valero Santiago, Antonio Luis. Cadahía García Á, editor. Laboratorios MENARINI. Barcelona España.; 2008.
30. Valero Santiago L. POLINOSIS, POLEN Y ALERGIA. VOLUMEN II.

Segundo volumen. Barcelona, España.;

31. Mohanty RP, Buchheim MA, Anderson J, Levetin E. Molecular analysis confirms the long-distance transport of *Juniperus ashei* pollen. *PLoS One*. 2017;12(3):1–13.
32. Shahali Y, Pourpak Z, Moin M, Zare A, Majd A. Impacts of air pollution exposure on the allergenic properties of Arizona cypress pollens. *J Phys Conf Ser*. 2009;151(September 2008):1–9.
33. Cortegano I, Civantos E, Aceituno E, Del Moral A, López E, Lombardero M, et al. Cloning and expression of a major allergen from *Cupressus arizonica* pollen, Cup a 3, a PR-5 protein expressed under polluted environment. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2004;59(5):485–90.
34. Calderón-Ezquerro MC, Guerrero-Guerra C, Martínez-López B, Fuentes-Rojas F, Téllez-Unzueta F, López-Espinoza ED, et al. First airborne pollen calendar for Mexico City and its relationship with bioclimatic factors. *Aerobiologia (Bologna)*. 2016;32(2):225–44.
35. Hoffmann TM, Acar Şahin A, Aggelidis X, Arasi S, Barbalace A, Bourgoin A, et al. “Whole” vs. “fragmented” approach to EAACI pollen season definitions: A multicenter study in six Southern European cities. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2020;75(7):1659–71.
36. Calderon-Ezquerro MC, Guerrero-Guerra C, Galán C, Serrano-Silva N, Guidos-Fogelbach G, Jiménez-Martínez MC, et al. Pollen in the atmosphere of Mexico City and its impact on the health of the pediatric population. *Atmos*

Environ [Internet]. 2018;186:198–208. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2018.05.006>

37. Pfaar O, Bastl K, Berger U, Buters J, Calderon MA, Clot B, et al. Defining pollen exposure times for clinical trials of allergen immunotherapy for pollen-induced rhinoconjunctivitis – an EAACI position paper. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2017;72(5):713–22.
38. Hedden P, Sponzel V. A Century of Gibberellin Research. *J Plant Growth Regul*. 2015;34(4):740–60.
39. Matyssek R, Agerer R, Ernst D, Munch JC, Oßwald W, Pretzsch H, et al. The plant's capacity in regulating resource demand. *Plant Biol*. 2005;7(6):560–80.
40. Klingebiel C, Chantran Y, Arif-Lusson R, Ehrenberg AE, Östling J, Poisson A, et al. Pru p 7 sensitization is a predominant cause of severe, cypress pollen-associated peach allergy. *Clin Exp Allergy*. 2019;(November 2018):526–36.
41. Tuppo L, Alessandri C, Giangrieco I, Ciancamerla M, Rafaiani C, Tamburrini M, et al. Isolation of cypress gibberellin-regulated protein: Analysis of its structural features and IgE binding competition with homologous allergens. *Mol Immunol [Internet]*. 2019;114(July):189–95. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.07.023>
42. Pers-Kamczyc E, Iszkuło G, Rabska M, Wrońska-Pilarek D, Kamczyc J. More isn't always better – The effect of environmental nutritional richness on male reproduction of *Taxus baccata* L. *Environ Exp Bot*.

2019;162(March):468–78.

43. Wayne P, Foster S, Connolly J, Bazzaz F, Epstein P. Production of allergenic pollen by ragweed (*Ambrosia artemisiifolia* L.) is increased in CO₂-enriched atmospheres. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2002;88(3):279–82. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62009-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62009-1)
44. Rogers CA, Wayne PM, Macklin EA, Muilenberg ML, Wagner CJ, Epstein PR, et al. Interaction of the onset of spring and elevated atmospheric CO₂ on ragweed (*Ambrosia artemisiifolia* L.) pollen production. *Environ Health Perspect*. 2006;114(6):865–9.
45. Yli-Panula E, Fekedulegn DB, Green BJ, Ranta H. Analysis of airborne *Betula* pollen in Finland; a 31-year perspective. *Int J Environ Res Public Health*. 2009;6(6):1706–23.
46. Lo F, Bitz CM, Battisti DS, Hess JJ. Pollen calendars and maps of allergenic pollen in North America. *Aerobiologia (Bologna)* [Internet]. 2019;35(4):613–33. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10453-019-09601-2>
47. Charpin D, Pichot C, Belmonte J, Sutra JP, Zidkova J, Chanez P, et al. Cypress Pollinosis: from Tree to Clinic. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(2):174–95.
48. Kim J, Hahm M II, Lee SY, Kim WK, Chae Y, Park YM, et al. Sensitization to aeroallergens in Korean children: A populationbased study in 2010. *J Korean Med Sci*. 2011;26(9):1165–72.

49. Newson RB, Van Ree R, Forsberg B, Janson C, Lötvall J, Dahlén SE, et al. Geographical variation in the prevalence of sensitization to common aeroallergens in adults: The GA2LEN survey. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69(5):643–51.
50. Ahmed H, Ospina MB, Sideri K, Vliagoftis H. Retrospective analysis of aeroallergen's sensitization patterns in Edmonton, Canada. *Allergy, Asthma Clin Immunol [Internet]*. 2019;15(1):1–6. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13223-019-0320-y>
51. Sheehan WJ, Rangsitienchai PA, Baxi SN, Gardynski A, Bharmanee A, Israel E, et al. Age-specific prevalence of outdoor and indoor aeroallergen sensitization in boston. *Clin Pediatr (Phila)*. 2010;49(6):579–85.
52. Mallo J, Raby P, Cambiasso D, Peñaloza C, Palma R, De Orúe M. Prevalencia y perfil de sensibilización a aeroalérgenos en 1.199 niños asmáticos: Serie consecutiva de casos. *Rev Med Chil*. 2014;142(5):567–73.
53. Narváez-Gómez EI. Prevalencia de sensibilización a aeroalérgenos en pacientes con rinitis alérgica en el sur de Bolivia. *Vaccimonitor*. 2016;25(2):49–54.
54. Cortés-Morales G, Velasco-Medina AA, Arroyo-Cruz ME, Velázquez-Sámamo G. Frecuencia de sensibilización a aeroalergenos en pacientes con conjuntivitis alérgica estacional y perenne. *Rev Alerg Mex*. 2014;61(3):141–6.
55. Partida Gaytán A. Análisis descriptivo de la sensibilización a alérgenos en

una población pediátrica. *Alergia, Asma e Inmunol Pediátricas*.
2015;24(2):40–53.

56. Bedolla-Barajas M, Kestler-Gramajo A, Alcalá-Padilla G, Morales-Romero J. Prevalence of oral allergy syndrome in children with allergic diseases. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 2017;45(2):127–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2016.04.017>
57. Larenas-Linnemann D, Michels A, Dinger H, Shah-Hosseini K, Mösges R, Arias-Cruz A, et al. Allergen sensitization linked to climate and age, not to intermittent-persistent rhinitis in a cross-sectional cohort study in the (sub)tropics. *Clin Transl Allergy*. 2014;4(1).
58. Ozoh OB, Aderibigbe SA, Ayuk AC, Desalu OO, Oridota OE, Olufemi O, et al. The prevalence of asthma and allergic rhinitis in Nigeria: A nationwide survey among children, adolescents and adults. *PLoS One*. 2019;14(9).
59. Rofifah D, Sofiev M. Allergenic Pollen. A review of the Production, Release, Distribution and Health Impacts. First. Sofiev M, editor. Paper Knowledge . *Toward a Media History of Documents*. Springer Books; 2013.
60. Kim JH, Oh JW, Lee HB, Kim SW, Kang IJ, Kook MH, et al. Changes in sensitization rate to weed allergens in children with increased weeds pollen counts in Seoul metropolitan area. *J Korean Med Sci*. 2012;27(4):350–5.
61. Wang XY, Ma TT, Wang XY, Zhuang Y, Wang XD, Ning HY, et al. Prevalence of pollen-induced allergic rhinitis with high pollen exposure in grasslands of northern China. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*.

2018;73(6):1232–43.

62. Lee J, Lee KH, Lee HS, Hong SC, Kim JH. Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollinosis in Jeju, Korea: Is it increasing? *Allergy, Asthma Immunol Res.* 2015;7(3):295–300.
63. Al-Nesf MA, Gharbi D, Mobayed HM, Dason BR, Mohammed Ali R, Taha S, et al. The association between airborne pollen monitoring and sensitization in the hot desert climate. *Clin Transl Allergy [Internet].* 2020;10(1):1–11.
Available from: <https://doi.org/10.1186/s13601-020-00339-6>
64. Shokouhi Shoormasti R, Pourpak Z, Fazlollahi MR, Kazemnejad A, Nadali F, Ebadi Z, et al. The prevalence of allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, atopic dermatitis and asthma among adults of Tehran. *Iran J Public Health.* 2018;47(11):1749–55.
65. Keil T, Bockelbrink A, Reich A, Hoffmann U, Kamin W, Forster J, et al. The natural history of allergic rhinitis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(6):962–9.
66. Beutner C, Werchan B, Forkel S, Gupta S, Fuchs T, Schön MP, et al. Sensitization rates to common inhaled allergens in Germany – increase and change patterns over the last 20 years. *JDDG - J Ger Soc Dermatology.* 2021;19(1):37–44.
67. Hirsch T, Weiland SK, Mutius E V. Pollenflug und allergische sensibilisierung gegen frühblüher bei kindern in München und Dresden. *Pneumologie.* 2001;55(5):223.

68. Berna Dursun A, Çelik GE, Alan S, Münevver Pinar N, Mungan D, Misirligil Z. Regional pollen load: Effect on sensitisation and clinical presentation of seasonal allergic rhinitis in patients living in Ankara, Turkey. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008;36(6):371–8.
69. R A, G P, R P, A S, S V, P Z, et al. Airborne pollens and prevalence of pollenosis in western Liguria: a 10-year study. *J Investig Allergol Clin Immunol* [Internet]. 1999 Jul [cited 2021 Aug 28];9(4):229–34. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.pbidi.unam.mx:2443/10513349/>
70. Weber RW. Guidelines for using pollen cross-reactivity in formulating allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(1):219–21.
71. Taketomi EA, Sopelete MC, Moreira PFDS, Vieira FDAM. Pollen allergic disease: Pollens and its major allergens. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2006;72(4):562–7.
72. Gaspar-López A, López-Rocha E, Rodríguez-Mireles K, Segura-Méndez N, Del Rivero-Hernández L. Prevalencia de polinosis en pacientes con asma, rinitis y conjuntivitis alérgicas en la zona sur del Distrito Federal, 2007-2013. *Rev Alerg Mex*. 2014;61(3):147–52.
73. Porsbjerg C, Linstow ML, Nepper-Christensen SC, Rasmussen A, Korsgaard J, Nolte H, et al. Allergen sensitization and allergen exposure in Greenlandic inuit residing in Denmark and Greenland. *Respir Med*. 2002;96(9):736–44.
74. Bedolla-Barajas M, Valdez-López F, Arceo-Barba J, Bedolla-Pulido TR, Hernández-Colín D, Morales-Romero J. Frecuencia de sensibilización a

- pólenes de la subclase Rosidae en pacientes con alergia respiratoria. *Rev Alerg Mex.* 2014;61(4):327–35.
75. Rodríguez D, Dávila I, Sánchez E, Barber D, Lorente F, Sánchez J. Relationship between airborne pollen counts and the results obtained using 2 diagnostic methods: Allergen-specific immunoglobulin E concentrations and skin prick tests. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(3):222–8.
76. Burbach GJ, Heinzerling LM, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, et al. GA2LEN skin test study II: Clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2009;64(10):1507–15.
77. Galán Labaca I, Prieto A, Rubio M, Herrero T, Cervigón P, Cantero JL, et al. Association between airborne pollen and epidemic asthma in Madrid, Spain: A case-control study. *Thorax.* 2010;65(5):398–402.
78. Shida T, Akiyama K, Hasegawa M, Maeda Y, Taniguchi M, Mori A, et al. Change in skin reactivity to common allergens in allergic patients over a 30-year period. Association with aeroallergen load. *Arerugi [Internet].* 2000 [cited 2021 Jun 23];49(11):1074–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11193459/>
79. Damialis A, Kaimakamis E, Konoglou M, Akritidis I, Traidl-Hoffmann C, Gioulekas D. Estimating the abundance of airborne pollen and fungal spores at variable elevations using an aircraft: How high can they fly? *Sci Rep.* 2017;7(March):1–11.

80. BOUSQUET J, COUR P, GUERIN B, MICHEL FB. Allergy in the Mediterranean area I. Pollen counts and pollinosis of Montpellier. *Clin Exp Allergy*. 1984;14(3):249–58.
81. Singer BD, Ziska LH, Frenz DA, Gebhard DE, Straka JG. Increasing Amb a 1 content in common ragweed (*Ambrosia artemisiifolia*) pollen as a function of rising atmospheric CO₂ concentration. *Funct Plant Biol*. 2005;32(7):667–70.
82. Galan C, Antunes C, Brandao R, Torres C, Garcia-Mozo H, Caeiro E, et al. Airborne olive pollen counts are not representative of exposure to the major olive allergen Ole e 1. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2013;68(6):809–12.
83. Joubert AI, Geppert M, Johnson L, Mills-Goodlet R, Michelini S, Korotchenko E, et al. Mechanisms of Particles in Sensitization, Effector Function and Therapy of Allergic Disease. *Front Immunol*. 2020;11(June):1–20.
84. D'Amato G, Chong-Neto HJ, Monge Ortega OP, Vitale C, Ansotegui I, Rosario N, et al. The effects of climate change on respiratory allergy and asthma induced by pollen and mold allergens. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2020;75(9):2219–28.
85. Park HJ, Lee JH, Park KH, Kim KR, Han MJ, Choe H, et al. A six-year study on the changes in airborne pollen counts and skin positivity rates in Korea: 2008–2013. *Yonsei Med J*. 2016;57(3):714–20.
86. Papa G, Romano A, Quarantino D, Di Fonso M, Viola M, Cristina Artesani M, et al. Prevalence of sensitization to *Cupressus sempervirens*: A 4-year

retrospective study. In: Science of the Total Environment [Internet]. Sci Total Environ; 2001 [cited 2021 Jun 23]. p. 83–7. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11327403/>

87. Bonfil C, Barrales-Alcala B, Mendoza-Hernandez PE, Alavez M, Garcia-Barrios R. Los limites sociales del manejo y la restauracion de ecosistemas: una historia en Morelos. Experiencias mexicanas de Restauracion. 2016. 323–346 p.
88. Vázquez-Yanes C, Batis Muñoz AI, Alcocer Silva MI, Gual Díaz M, Sánchez Dirzo C. Fichas de especies de plantas para restauración. 1999;59–61.
89. CONABIO. Fraxinus uhdei (Wenz.) Lingelsh. Oleaceae. Bot Jahrbucher [Internet]. 2013;40:205–7. Available from:
http://www.conabio.gob.mx/conocimiento/info_especies/arboles/doctos/53-oleac1m.pdf
90. Sofiev M. Allergenic Pollen. A review of the production, release, distribution and health impacts. First edit. Springer Books; 2013.
91. Trel Q. Quercus rugosa Née. Fagaceae. Com Nac para el Conoc y Uso la Biodivers [Internet]. 2013;124–7. Available from:
http://www.conabio.gob.mx/conocimiento/info_especies/arboles/doctos/31-fagac10m.pdf
92. Adams RP, Bartel J a, Price R a. A new genus, *Hesperocyparis*, for the cypresses of the Western Hemisphere. Phytologia. 2009;91(1):160–185.
93. Charpin D, Calleja M, Lahoz C, Pichot C, Waisel Y. Allergy to cypress pollen.

- Allergy Eur J Allergy Clin Immunol. 2005;60(3):293–301.
94. Cedro japonés (*Cryptomeria japonica*) [Internet]. [cited 2021 Aug 30]. Available from: <https://enciclovida.mx/especies/199018-cryptomeria-japonica>
 95. Ci C, Pinophyta P, Pinales P, Cupressus C, Unidos E. Ciprés mediterráneo *Cupressus sempervirens* Índice.
 96. Este C, Pinophyta P, Pinales P, *Cryptomeria* T, Occidente E. Cedro japonés *Cryptomeria japonica* Índice. 2021;
 97. Vecinos verdes [Internet]. [cited 2021 Aug 30]. Available from: <https://www.biodiversidad.gob.mx/Difusion/cienciaCiudadana/aurbanos/ficha.php?item=Taxodium mucronatum>
 98. Ariano R, Berra D, Chiodini E, Ortolani V, Cremonese LG, Mazzarello MG, et al. Ragweed Allergy: Pollen Count and Sensitization and Allergy Prevalence in Two Italian Allergy Centers. *Allergy Rhinol.* 2015;6(3):ar.2015.6.0141.
 99. Barber D, De La Torre F, Feo F, Florido F, Guardia P, Moreno C, et al. Understanding patient sensitization profiles in complex pollen areas: A molecular epidemiological study. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2008;63(11):1550–8.
 100. Cao H, Liu Z. Clinical significance of dust mite allergens. *Mol Biol Rep* [Internet]. 2020;47(8):6239–46. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05613-1>
 101. Aggarwal P, Senthilkumaran S. Dust Mite Allergy. *Actual Pharm* [Internet].

2021 Aug 12 [cited 2021 Aug 31];58(588):43–5. Available from: [https://www-ncbi.nlm.nih.gov.pbidi.unam.mx:2443/books/NBK560718/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pbidi.unam.mx:2443/books/NBK560718/)

102. Segovia-Ortí R, Barceló Bennasar A, De Sotto-Esteban D, Sanchís Cortés P, Pons J. Association between vitamin D status and allergen sensitization in pediatric subjects in the Balearic Islands. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(6):1183–9.
103. Charpin D, Kleisbauer JP, Lanteaume A, Razzouk H, Vervloet D, Toumi M, et al. Asthma and allergy to house-dust mites in populations living in high altitudes. *Chest*. 1988;93(4):758–61.
104. Custovic A, Simpson A, Woodcock A. Importance of indoor allergens in the induction of allergy and elicitation of allergic disease. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol Suppl*. 1998;53(48):115–20.
105. Lau S, Falkenhorst G, Weber A, Werthmann I, Lind P, Buettner-Goetz P, et al. High mite-allergen exposure increases the risk of sensitization in atopic children and young adults. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;84(5 PART 1):718–25.
106. L. Losappio, E. Heffler FC, C. Cannito GR. Thunderstorm-related asthma epidemic owing to *Olea Europaea* pollen sensitization. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2011;66(11):1508–10.
107. Darrow LA, Hess J, Rogers CA, Tolbert PE, Klein M, Sarnat SE. Ambient pollen concentrations and emergency department visits for asthma and wheeze. *J Allergy Clin Immunol [Internet]*. 2012;130(3):630-638.e4. Available

from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.06.020>

108. Hesselmar B, Eriksson B, Åberg N. Urticaria is associated with birch-pollen sensitization. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(8):692–5.
109. Lahti A, Hannuksela M. Immediate contact allergy to birch leaves and sap. *Contact Dermatitis.* 1980;6(7):464–5.