

Impacto de la asistencia a una piscina con agua clorada sobre la salud respiratoria de los adolescentes

Alfred Bernard, PhD, Marc Nickmilder, PhD, Catherine Voisin, MSc, y Antonia Sardella, MD

OBJETIVO: Estimar la carga de enfermedades alérgicas asociada con la exposición de los adolescentes a piscinas cloradas.

MÉTODOS: Examinamos a 847 estudiantes, de 13 a 18 años de edad, que habían asistido a piscinas cloradas, cubiertas o descubiertas, con distintas frecuencias. De ellos, 114 habían asistido principalmente a una piscina con cobre y plata y sirvieron de grupo de referencia. Medimos las concentraciones séricas de inmunoglobulina E (IgE) total y específica de aeroalergeno y estudiamos sistemáticamente la constricción bronquial inducida por el esfuerzo. Los resultados fueron los síntomas respiratorios, la fiebre del heno, la rinitis alérgica y el asma diagnosticado en cualquier momento (asma en algún momento) que estaba en tratamiento con medicamentos, se asociaba con una constricción bronquial inducida por el esfuerzo, o ambas situaciones (asma actual).

RESULTADOS: Entre los adolescentes con atopía y concentraciones séricas de IgE > 30 kUI/l o de IgE específica de aeroalergeno, la razón de posibilidades (*odds ratio*) de síntomas de asma y de asma en algún momento o actual aumentó con el número de horas pasadas en piscinas cloradas durante la vida, alcanzando valores de 7,1 a 14,9 cuando la asistencia a piscinas cloradas superó las 1.000 h. Los adolescentes con atopía y asistencia a piscinas cloradas > 100 h mostraron mayor riesgo de fiebre del heno (OR: 3,3-6,6), y los que asistieron > 1.000 h tuvieron mayor riesgo de rinitis alérgica (OR: 2,2-3,5). Estas asociaciones no se encontraron entre los adolescentes sin atopía o los que asistieron a piscinas con cobre y plata. Los riesgos atribuibles a la población de asma diagnosticada en algún momento, fiebre del heno y rinitis alérgica relacionadas con una piscina clorada fueron 63,4%, 62,1% y 35,0%, respectivamente.

CONCLUSIÓN: La exposición a una piscina clorada ejerce un efecto adyuvante sobre la atopía que pare-

ce contribuir de forma significativa a la carga de asma y alergias respiratorias entre los adolescentes.

Las piscinas de natación suelen desinfectarse mediante la cloración del agua con hipoclorito, gas cloro o cloroisocianuratos. Estos desinfectantes clorados, denominados de forma legítima como cloro, liberan ácido hipocloroso al agua, un biocida no selectivo que oxida todos los tipos de sustancia orgánica en el agua de la piscina, lo que tiene ventajas, pero también alguna desventaja. Por su gran capacidad oxidante, el cloro puede inactivar un amplio espectro de patógenos transmitidos por el agua, pero también reacciona con los órganos de los nadadores en contacto con el agua de la piscina o el aire, provocando irritación de la piel, los ojos y las vías respiratorias altas. Además, cuando oxida la materia orgánica de los nadadores o de otros orígenes, el cloro libera una mezcla de subproductos nocivos, incluyendo los irritantes como la tosilcloramida y los ácidos haloacéticos¹⁻⁴.

Los organismos reguladores y las autoridades sanitarias han considerado a estos efectos irritantes del cloro de las piscinas sólo como una fuente de molestias para los nadadores, argumentando que los riesgos del cloro, si existen, deben sopesarse frente a los riesgos de una desinfección inadecuada y los beneficios sanitarios de nadar^{1,5}. Esta línea de razonamiento, que ha dominado el manejo de las piscinas durante décadas, está siendo puesta cada vez más en tela de juicio por los informes de problemas de salud entre los nadadores⁴. Durante varios años se ha demostrado que los nadadores de élite muestran una mayor prevalencia de síntomas respiratorios, asma e inflamación de las vías respiratorias que los demás atletas⁴. Se supuso que esta peor salud respiratoria de los nadadores era consecuencia de un sesgo de selección atribuible a la menor asmagenicidad de la natación en piscina cubierta, comparado con otros deportes. Los investigadores reconocen cada vez más que estos problemas respiratorios pueden ser atribuibles, al menos en parte, al cloro utilizado para desinfectar el agua de la piscina⁶⁻⁸. Sin embargo, la preocupación pública de los peligros del cloro en la piscina despertó particularmente cuando se observó que las piscinas cubiertas cloradas pueden ser nocivas para las vías respiratorias de los niños, causando una lesión epitelial y aumentando el riesgo de asma⁹⁻¹². Los estudios de otros investigadores confirmaron estos efectos res-

Department of Public Health, Catholic University of Louvain, Bruselas, Bélgica.

Correspondencia: Alfred Bernard, PhD, Department of Public Health, Catholic University of Louvain, Avenue E. Mounier 53.02, B-1200 Bruselas, Bélgica.

Correo electrónico: alfred.bernard@uclouvain.be

piratorios del cloro de la piscina¹³⁻¹⁵ y ofrecieron pruebas adicionales de que las piscinas cloradas pueden contribuir al desarrollo de enfermedades alérgicas¹⁶.

Al principio, los problemas respiratorios de los nadadores se atribuyeron a los efectos irritantes de la tricloramina, el gas que otorga a las piscinas cubiertas su típico olor y que puede causar asma en los salvavidas^{17,18}. No obstante, el reciente hallazgo de que el riesgo de asma aumenta de forma similar con la asistencia a piscinas descubiertas demuestra que la tricloramina no puede ser la principal causa de los efectos respiratorios en los nadadores, porque este gas muy volátil se dispersa con rapidez a la atmósfera cuando se libera al aire libre¹⁹. Las sustancias que causan asma y dificultades de la respiración en los nadadores deben buscarse entre los productos clorados presentes en el agua de la piscina o flotando en la superficie de la piscina en forma de aerosoles o de vapores. Si este razonamiento es correcto, significa que el impacto respiratorio de las piscinas cloradas puede evaluarse correctamente sólo teniendo en cuenta la exposición total a las piscinas cloradas, con independencia del tipo de piscina y de las condiciones de la asistencia.

El objetivo del presente estudio fue evaluar por primera vez el impacto global de la exposición a la piscina clorada sobre la salud respiratoria de los adolescentes, considerando el tiempo total pasado en piscinas cloradas, cubiertas o descubiertas. El estudio se aprovechó de la existencia de piscina con cobre y plata en Bélgica, lo que nos permitió identificar a una población de referencia de nadadores con escasa o nula exposición a los productos clorados.

MÉTODOS

El comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Lovaina aprobó el protocolo de estudio. Reclutamos a los adolescentes en 3 centros de enseñanza secundaria de la región sur de Bélgica, en las ciudades de Lovaina-la-Nueva, Bastogne y Lessines. Las tasas de participación fueron similares en las 3 escuelas, así como entre las chicas y los chicos (entre el 70,6% y el 72,1%).

Los estudiantes de Lovaina-la-Nueva tenían acceso a una piscina cubierta desinfectada con el método de cobre y plata, mientras que los estudiantes de las otras 2 escuelas sólo podían acudir a piscinas cubiertas desinfectadas con cloro. Según la legislación belga, cada piscina debe comprobar regularmente las calidades microbianas y químicas del agua midiendo varios parámetros, incluyendo el cloro activo (0,5-1,5 ppm) y el combinado (< 2 ppm). En 2003, la legislación obligó a disminuir el tenor de cloro combinado (< 0,8 ppm) y fijó una norma del valor de tricloramina en el aire de la piscina (< 500 µg/m³ en aire tomado 1,5 m por encima de la superficie del agua). Las concentraciones de tricloramina en el aire oscilaron entre 300 y 500 µg/m³. En ocasiones se sobrepasó el valor de cloro activo o combinado, pero sin alcanzar valores que pusieran en peligro a los nadadores, según las pautas internacionales (las concentraciones de cloro activo y combinado nunca superaron las 4 ppm). El agua de la piscina con cobre y plata se desinfectó con concentraciones de cobre (0,6-1,2 mg/l) y plata (2-10 µg/l) inferiores a las normas para el agua potable²⁰.

El protocolo para examinar a los estudiantes se describió detalladamente en otro trabajo¹⁹. En pocas palabras, los padres cumplimentaron un cuestionario sobre la salud de su hijo y los factores de riesgo de asma y de enfermedades alérgicas. Las preguntas sobre los síntomas respiratorios y las enfermedades alérgicas fueron las del International Study of Asthma and Allergies in Childhood²¹. El cuestionario también incluyó preguntas dirigidas a estimar el tiempo total que pasó el niño en piscinas

cloradas, cubiertas o descubiertas. Se pidió a los estudiantes que no visitaran una piscina clorada durante las 48 h precedentes al estudio. La exploración de los estudiantes, que se realizó en las escuelas, incluyó la medición de la talla y el peso corporal, una entrevista con el adolescente acerca de los síntomas respiratorios, la toma de una muestra de sangre y la detección sistemática de la constricción bronquial inducida por el esfuerzo (BIE). La prueba de BIE consistió en medir la disminución del volumen espiratorio forzado en 1 s (VEF₁) tras 6 min de carrera en un gimnasio cubierto con un esfuerzo submáximo, y los resultados se consideraron positivos cuando el esfuerzo produjo una disminución del VEF₁ ≥ 10%²². El empleo de medicamentos contra el asma no se interrumpió antes de la prueba. El asma se definió como "asma en cualquier momento", para el asma diagnosticado por un médico en cualquier momento, o como "asma actual", para el asma tratado con medicamentos en el momento del estudio (broncodilatadores, corticoides inhalados, o ambos), se asoció a unos resultados positivos de la prueba de BIE, o ambas circunstancias. Como la exploración de los adolescentes en las escuelas impidió cualquier prueba de provocación alérgica, examinamos las alergias midiendo las concentraciones séricas de inmunoglobulina E (IgE) total y específica de aeroalergeno, mediante el equipo Immulite IgE (Diagnostic Products, Los Angeles, CA). La sensibilización frente a los aeroalergenos específicos se definió por una concentración sérica de IgE específica > 0,35 kU/l.

Evaluamos las asociaciones entre los resultados y la asistencia acumulada a piscinas cloradas (APC) dividida en 4 categorías, es decir, < 100 h, 100 a 500 h, 500 a 1.000 h o > 1.000 h. Las razones de posibilidades (OR) ajustadas de los resultados de estas categorías se calcularon mediante modelos de regresión logística retrógrada, utilizando como valor de referencia la aparición del resultado en los adolescentes con una APC < 100 h. La selección retrógrada comenzó con un modelo que incluyó todas las posibles variables de control y eliminando el factor de predicción con menor significación, hasta que el modelo contuviera sólo variables con $p < 0,20$. Estudiamos 26 posibles factores de predicción, incluyendo la APC, el sexo, los valores de IgE total y específica de aeroalergeno, el asma o la alergia en los padres y el tabaquismo materno durante el embarazo. Los riesgos atribuibles a la población (RAP) se calcularon según la fórmula $P(OR - 1)/(P/(OR - 1) + 1)$, donde P es la prevalencia de la exposición y OR es la OR ajustada atribuible a la exposición. El valor de la significación estadística se fijó en $p < 0,05$.

RESULTADOS

La tabla 1 muestra las características de los participantes. Los 2 sexos tuvieron una representación similar en las 3 escuelas, excepto en la de Bastogne, que tuvo más chicas. No hubo diferencias, o fueron pequeñas, entre las 3 escuelas respecto a la edad (15 años por término medio), etnia e indicadores de salud respiratoria, excepto la prevalencia de la fiebre del heno y los valores del VEF₁, que fueron mayores en Bastogne y Lessines, respectivamente. Los estudiantes de Lovaina-la-Nueva pertenecían a un mayor nivel socioeconómico que sus compañeros, como refleja el grado académico de los padres y varios factores del estilo de vida, como la lactancia materna, la exposición al humo de tabaco y el acceso a una piscina privada. Como tenían acceso a una piscina cubierta desinfectada con cobre y plata, los estudiantes de Lovaina-la-Nueva tuvieron unos valores de APC mucho menores que los de Bastogne y los de Lessines. Entre ellos, 118 tenían un valor de APC durante la vida < 100 h. Estos estudiantes fueron seleccionados para constituir el grupo de referencia.

Evaluamos en primer lugar las asociaciones entre las piscinas cloradas y los resultados mediante la estratificación de los datos en categorías de APC creciente (ta-

TABLA 1. Características de los adolescentes

Características	Lovaina-la-Nueva (n = 357)	Bastogne (n = 349)	Lessines (n = 141)	p
Adolescentes				
Chicos, n (%)	167 (46,8)	130 (37,2)	72 (51,1)	0,006
Edad (años), media $\pm$ DE	15,4 $\pm$ 0,81	15,5 $\pm$ 0,83	15,5 $\pm$ 0,87	0,54
Raza blanca, n (%)	343 (96,1)	344 (98,6)	137 (97,2)	0,13
IMC (kg/m ²), media $\pm$ DE	20,1 $\pm$ 2,3	21,0 $\pm$ 3,3	21,0 $\pm$ 3,2	< 0,001
Padres				
Asma, n (%)	49 (13,7)	39 (11,2)	25 (17,7)	0,15
Fiebre del heno, n (%)	101 (28,3)	71 (20,3)	36 (25,5)	0,05
Rinitis alérgica, n (%)	60 (16,8)	52 (14,9)	21 (14,9)	0,75
Titulación académica, n (%)	278 (77,9)	98 (28,1)	28 (19,9)	< 0,001
Primeros meses				
Peso al nacer (kg), media $\pm$ DE	3,32 $\pm$ 0,55	3,33 $\pm$ 0,58	3,25 $\pm$ 0,61	0,35
Lactancia materna, n (%)	305 (85,4)	191 (54,7)	76 (53,9)	< 0,001
Asistencia a guardería, n (%)	241 (67,5)	111 (31,8)	43 (30,5)	< 0,001
Exposición a humo de tabaco				
Fumador activo, n (%)	20 (5,6)	14 (4,0)	16 (11,3)	0,007
Tabaquismo durante el embarazo, n (%)	25 (7,0)	55 (15,8)	25 (17,7)	< 0,001
Fumador pasivo en el domicilio, n (%)	20 (5,6)	14 (4,0)	16 (11,3)	0,007
Ambiente				
N.º de hermanos mayores, media $\pm$ DE	0,93 $\pm$ 0,98	0,98 $\pm$ 1,02	0,85 $\pm$ 0,99	0,43
Moho en las paredes del dormitorio, n (%)	30 (8,4)	19 (5,4)	10 (7,1)	0,30
Limpieza del domicilio con lejía, n (%)	77 (21,6)	91 (26,1)	60 (42,6)	< 0,001
Vive cerca de una carretera transitada, n (%)	55 (15,4)	56 (16,0)	43 (30,5)	< 0,001
Exposición a animales de compañía desde el nacimiento, n (%)	51 (14,4)	47 (13,5)	17 (12,1)	0,79
Asistencia a piscina				
Cubierta				
n (%)	243 (68,1)	348 (99,7)	138 (97,9)	< 0,001
APC (h), mediana (RIC)	126 (48-286)	400 (255-657)	407 (217-724)	< 0,001
Descubierta				
n (%)	270 (75,6)	183 (52,4)	61 (43,3)	< 0,001
APC (h), mediana (RIC)	229 (70-477)	147 (57-336)	308 (134-599)	< 0,001
Cubierta y descubierta				
n (%)	324 (90,8)	348 (99,7)	138 (97,9)	< 0,001
APC (h), mediana (RIC)	312 (126-649)	524 (300-895)	522 (280-1.002)	< 0,001
IgE sérica específica de aeroalergeno, n (%)				
Ácaros del polvo	103 (28,9)	103 (28,9)	32 (22,7)	0,34
Perro	15 (4,2)	15 (4,2)	10 (7,1)	0,40
Gato	49 (13,7)	49 (13,7)	14 (9,9)	0,50
Polen	65 (18,2)	65 (18,2)	19 (13,5)	0,002
Moho	11 (3,1)	11 (3,1)	7 (5,0)	0,14
≥ 1 aeroalergeno	136 (38,1)	136 (38,1)	43 (30,5)	0,19
IgE sérica total (kU/l), mediana (RIC)	60,0 (22,1-173)	60,0 (22,1-173)	44,9 (13,8-147)	0,004
Función y enfermedades respiratorias				
Proporción del VEF ₁ teórico (%), media $\pm$ DE	51 (14,3)	100,9 $\pm$ 13,9	104,0 $\pm$ 15,1	0,001
Resultados positivos de la prueba BIE, n (%)	38 (10,6)	63 (18,0)	22 (14,6)	0,39
Asma en cualquier momento, n (%)	21 (5,9)	36 (10,3)	14 (9,9)	0,97
Asma actual*, n (%)	45 (12,6)	21 (6,0)	10 (7,1)	0,87
Fiebre del heno, n (%)	60 (16,8)	67 (19,2)	19 (13,5)	0,04
Rinitis alérgica, n (%)		58 (18,6)	23 (16,3)	0,99

APC: asistencia acumulada a piscinas cloradas; BIE: constricción bronquial inducida por el esfuerzo; DE: desviación estándar; IgE: inmunoglobulina E; IMC: índice de masa corporal; RIC: rango intercuartil; VEF₁: volumen espiratorio forzado en 1 s.

Los valores de p indican el valor de la significación estadística en los tests χ^2 (prevalencias) o los análisis de la varianza de Kruskal y Wallis (valores de la media o la mediana).

*Incluye a 52 sujetos con asma diagnosticada por un médico en cualquier momento de la vida que, en el momento del estudio, recibían medicamentos (n = 37), tenían resultados positivos en la prueba de BIE, o mostraban ambas situaciones (n = 24).

bla 2). La tasa de sensibilización a los principales aeroalergenos no varió con la APC, mientras que la concentración sérica total de IgE mostró, en todo caso, una tendencia a la disminución. También hubo pocas variaciones de los valores del VEF₁, que sólo mostraron un aumento muy modesto (2% por término medio) entre las categorías de mínimo y máximo APC. Las prevalencias de sibilancias y de BIE, pese a aumentar en todos los grupos con valores de APC > 100 h, no mostraron tendencia significativa alguna relacionada con la exposición. Por el contrario, las prevalencias y las probabilidades de asma en cualquier momento de la vida, asma actual, tos y respiración entrecortada aumentaron de forma casi lineal con el tiempo pasado en piscinas cloradas. Estos aumentos relacionados con la exposición persistieron cuando se examinaron por se-

parado los estudiantes de Bastogne y Lessines, que sólo acudían a piscinas cloradas, y los de Lovaina-la-Nueva, que también tenían acceso a la piscina desinfectada con cobre y plata (p. ej., los valores de p de la tendencia fueron de 0,02 y 0,07 para asma en cualquier momento y de 0,02 y 0,02 para el asma actual, respectivamente).

Respecto a la tos y la respiración entrecortada, estas asociaciones persistieron incluso al excluir a los adolescentes con diagnóstico de asma (p de la tendencia de 0,004 y 0,05, respectivamente). El riesgo de fiebre del heno aumentó en todos los grupos con valores de APC > 100 h, mientras que el riesgo de rinitis alérgica sólo aumentó en el grupo con el máximo valor de CPS (> 1.000 h).

Los riesgos de síntomas respiratorios (tabla 3) y asma (tabla 4) asociados con APC estuvieron influidos en gran

TABLA 2. Concentraciones séricas de IgE total y específica de aeroalergeno, VEF₁ y riesgos de síntomas respiratorios, BIE y enfermedades alérgicas diagnosticadas por el médico en los adolescentes con APC acumulada creciente

	APC				p
	< 100 h	100-500 h	500-1.000 h	> 1.000 h	
N	114	369	221	143	
APC (h), mediana (RIC)	24 (0-56)	288 (194-378)	693 (600-825)	1.483 (1.165-1.967)	
Chicos, n (%)	63 (55,3)	147 (39,8)	99 (44,8)	60 (42,0)	0,03
Edad (años), media ± DE	15,5 ± 0,88	15,5 ± 0,84	15,5 ± 0,85	15,5 ± 0,86	0,88
Concentración sérica de IgE total (kUI/l), mediana (RIC)	58,6 (22,8-152)	53,1 (19,8-157)	42,3 (16,1-126)	44,9 (15,4-149)	0,10
IgE sérica específica de aeroalergeno, n (%)	44 (38,6)	142 (38,5)	62 (37,1)	53 (37,0)	0,90
Proporción del VEF ₁ teórico (%), media ± DE	100,2 ± 14,7	99,7 ± 14,0	100,9 ± 14,4	103,1 ± 13,8	0,11
Sibilancias					
n (%)	9 (8,8)	46 (12,5)	24 (10,9)	23 (16,1)	0,12
OR ^a (IC 95%)	1,00 (1,00-1,00)	1,40 (0,65-3,00)	1,32 (0,58-2,00)	2,09 (0,90-4,84)	
Tos					
n (%)	11 (9,6)	62 (16,8)	32 (14,5)	39 (27,3)	< 0,001
OR ^b (IC 95%)	1,00 (1,00-1,00)	1,39 (0,68-2,85)	1,32 (0,62-2,82)	3,00 (1,41-6,38)	
Tensión torácica					
n (%)	3 (2,6)	16 (4,3)	7 (3,2)	10 (7,0)	0,37
OR ^c (IC 95%)	1,00 (1,00-1,00)	1,25 (0,34-4,52)	1,02 (0,25-4,17)	2,78 (0,72-10,7)	
Respiración entrecortada					
n (%)	4 (3,5)	23 (6,2)	17 (7,7)	16 (11,2)	0,01
OR ^d (IC 95%)	1,00 (1,00-1,00)	1,49 (0,49-4,55)	2,15 (0,68-6,78)	3,25 (1,01-10,5)	
Resultados positivos de la prueba BIE					
n (%)	13 (11,4)	66 (17,9)	33 (14,9)	24 (16,8)	0,68
OR ^e (IC 95%)	1,00 (1,00-1,00)	1,61 (0,84-3,11)	1,28 (0,64-2,61)	1,56 (0,74-3,28)	
Asma en cualquier momento					
n (%)	6 (5,3)	36 (9,8)	23 (10,4)	23 (16,1)	0,007
OR ^f (IC 95%)	1,00 (1,00-1,00)	1,80 (0,71-4,57)	2,08 (0,79-5,48)	3,74 (1,40-9,93)	
Asma actual					
n (%)	2 (1,8)	22 (6,0)	14 (6,4)	17 (11,9)	0,002
OR ^g (IC 95%)	1,00 (1,00-1,00)	2,99 (0,66-13,5)	3,77 (0,81-17,5)	8,05 (1,74-37,2)	
Fiebre del heno					
n (%)	8 (7,0)	63 (17,1)	35 (15,9)	25 (17,4)	0,10
OR ^h (IC 95%)	1,00 (1,00-1,00)	3,04 (1,34-6,87)	2,64 (1,12-6,23)	3,49 (1,42-8,57)	
Rinitis alérgica					
n (%)	12 (10,5)	65 (17,9)	38 (17,3)	26 (18,2)	0,21
OR ⁱ (IC 95%)	1,00 (1,00-1,00)	2,00 (0,99-4,03)	1,96 (0,93-4,11)	2,38 (1,08-5,22)	

APC: asistencia acumulada a piscinas cloradas; BIE: constricción bronquial inducida por el esfuerzo; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; IgE: inmunoglobulina E; OR: *odds ratio*; RIC: rango intercuartil; VEF₁: volumen espiratorio forzado en 1 s.

Los valores de p indican el valor de la significación estadística en los tests χ^2 de la tendencia.

^aAjustado respecto a alergia de los padres, concentración sérica de IgE total, IMC, peso al nacer, tabaquismo materno durante el embarazo, tabaquismo activo, uso de chupete, domicilio con ventanas aislantes y vivir a < 100 m de una vía transitada.

^bAjustado respecto a asma en los padres, hermanos mayores, tabaquismo de los padres, ambientadores, domicilio con ventanas aislantes y vivir a < 100 m de una vía transitada.

^cAjustado respecto al sexo, el peso al nacer, el uso de chupete, el tabaquismo, moho en las paredes del dormitorio y vivir a < 100 m de una vía transitada.

^dAjustado respecto al sexo, el tabaquismo materno durante el embarazo, la lactancia materna, el tabaquismo, los ambientadores, moho en las paredes del dormitorio y vivir a < 100 m de una vía transitada.

^eAjustado respecto al asma en los padres, el sexo, la concentración sérica de IgE total, la sensibilización a cualquier aeroalergeno, el tabaquismo materno durante el embarazo, los hermanos mayores, la limpieza del domicilio con lejía y el moho en las paredes del dormitorio.

^fAjustado respecto a la sensibilización a cualquier aeroalergeno, el tabaquismo de los padres, el peso al nacer, la lactancia materna, el uso de chupete y vivir a < 100 m de una vía transitada.

^gAjustado respecto al asma en los padres, la sensibilización a cualquier aeroalergeno, el tabaquismo materno durante el embarazo y la limpieza del domicilio con lejía.

^hAjustado respecto a la alergia en los padres, el IMC, la sensibilización a cualquier alérgeno, la asistencia a guardería y los ambientadores.

ⁱAjustado respecto a la alergia en los padres, el IMC, la concentración sérica de IgE total, la sensibilización a cualquier aeroalergeno, el peso al nacer y el tabaquismo materno durante el embarazo.

medida por estado atópico. La APC aumentó el riesgo de sibilancias, tos, respiración entrecortada, asma en cualquier momento y asma actual sólo en los adolescentes con mayores concentraciones séricas totales de IgE y no influyó sobre estos resultados en los demás adolescentes. Respecto al riesgo de asma en cualquier momento o actual, aparecieron los mismos patrones de interacción entre APC y atopía, definidos como la sensibilización a cualquier aeroalergeno. También apareció una interacción con el riesgo de BIE, que aumentó significativamente sólo en

los adolescentes sensibilizados. Sin embargo, en los síntomas respiratorios, la interacción entre APC y sensibilización al aeroalergeno fue menos tajante, y la APC aumentó el riesgo de tos en los adolescentes sin y con atopía y el riesgo de respiración entrecortada sólo en los adolescentes sin atopía (tabla 4).

La APC también interactuó con la sensibilización al aeroalergeno, y específicamente con la sensibilización al polen y al polvo, aumentando los riesgos de fiebre del heno y de rinitis alérgica (tabla 5). Las relaciones

TABLA 3. Riesgos de sibilancias, tos y respiración entrecortada con la APC creciente en los adolescentes calificados de no atópicos o atópicos según la concentración sérica de IgE total o específica de aeroalergeno

Síntoma y APC	IgE total		IgE específica de aeroalergeno	
	< 30 kUI/l (n = 315)	> 30 kUI/l (n = 532)	< 0,35 kUI/l (n = 526)	> 0,35 kUI/l (n = 321)
Sibilancias				
OR (IC 95%)				
< 100 h	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)
100-500 h	0,95 (0,28-3,32)	2,00 (0,72-5,55)	1,10 (0,39-3,11)	1,95 (0,60-6,37)
500-1.000 h	0,89 (0,25-3,20)	1,73 (0,57-5,24)	1,16 (0,39-3,50)	1,52 (0,93-5,37)
> 1.000 h	1,04 (0,27-4,10)	3,36 (1,11-10,2)	1,49 (0,48-4,65)	3,45 (0,96-12,4)
p de la tendencia	0,81	0,07	0,31	0,21
Tos				
OR (IC 95%)				
< 100 h	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)
100-500 h	0,76 (0,27-2,16)	2,09 (0,75-5,79)	1,09 (0,48-2,48)	2,74 (0,58-13,0)
500-1.000 h	0,49 (0,16-1,52)	2,89 (0,97-8,18)	0,90 (0,37-2,20)	3,61 (0,73-18,0)
> 1.000 h	2,19 (0,74-6,50)	3,89 (1,31-11,6)	2,40 (1,00-5,78)	5,65 (1,12-28,6)
p de la tendencia	0,07	0,008	0,03	0,02
Respiración entrecortada				
OR (IC 95%)				
< 100 h	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)
100-500 h	0,86 (0,19-3,86)	3,38 (0,42-27,0)	0,90 (0,23-3,55)	3,32 (0,39-28,4)
500-1.000 h	1,03 (0,21-4,99)	5,25 (0,64-43,3)	1,34 (0,33-5,49)	4,85 (0,55-43,0)
> 1.000 h	1,10 (0,21-5,63)	9,58 (1,16-79,3)	2,15 (0,52-8,93)	6,03 (0,64-58,8)
p de la tendencia	0,65	0,005	0,04	0,13

APC: asistencia acumulada a piscinas cloradas; IC: intervalo de confianza; IgE: inmunoglobulina E; OR: *odds ratio*.

Las cifras de las 4 categorías de APC fueron las siguientes: IgE < 30 kUI/l, 35, 128, 95 y 57; IgE > 30 kUI/l, 79, 241, 126 y 96; IgE contra cualquier aeroalergeno < 0,035 kUI/l, 70, 227, 139 y 90; IgE contra cualquier aeroalergeno > 0,035 kUI/l, 43, 142, 82 y 53. Las OR se ajustaron respecto a los mismos factores de predicción que en la tabla 2. Los valores de p indican el grado de significación estadística en los *tests* χ^2 de la tendencia.

TABLA 4. Riesgos de asma en cualquier momento, asma actual y BIE con la APC creciente en los adolescentes calificados de no atópicos o atópicos según la concentración sérica de IgE total o específica de aeroalergeno

	IgE total		IgE específica de aeroalergeno	
	< 30 kUI/l (n = 315)	> 30 kUI/l (n = 532)	< 0,35 kUI/l (n = 526)	> 0,35 kUI/l (n = 321)
Asma en cualquier momento				
OR (IC 95%)				
< 100 h	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)
100-500 h	0,62 (0,15-2,64)	3,14 (0,88-11,2)	1,05 (0,27-3,98)	2,77 (0,76-10,1)
500-1.000 h	0,81 (0,18-3,62)	3,75 (1,01-13,9)	1,27 (0,32-5,08)	2,88 (0,75-11,0)
> 1.000 h	0,60 (0,11-3,35)	7,82 (2,11-29,1)	1,42 (0,33-6,09)	7,11 (1,83-27,5)
p de la tendencia	0,70	0,0004	0,44	0,003
Asma actual				
OR (IC 95%)				
< 100 h	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)
100-500 h	0,55 (0,05-6,59)	5,44 (0,69-43,0)	0,92 (0,10-8,81)	5,39 (0,67-43,1)
500-1.000 h	0,39 (0,02-6,68)	8,19 (1,02-65,8)	0,79 (0,07-9,29)	7,32 (0,80-59,6)
> 1.000 h	1,33 (0,11-16,8)	14,9 (1,85-120)	3,02 (0,33-28,0)	12,6 (1,52-105)
p de la tendencia	0,76	0,0005	0,09	0,006
Prueba de BIE positiva				
OR (IC 95%)				
< 100 h	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)
100-500 h	2,32 (0,67-7,99)	1,46 (0,66-3,23)	0,95 (0,43-2,10)	4,19 (1,18-14,9)
500-1.000 h	0,95 (0,25-3,52)	1,38 (0,59-3,26)	0,66 (0,27-1,60)	3,83 (1,04-14,1)
> 1.000 h	1,42 (0,35-5,80)	1,71 (0,70-4,20)	1,03 (0,42-2,58)	3,67 (0,93-14,6)
p de la tendencia	0,49	0,24	0,71	0,26

BIE: constricción bronquial inducida por el esfuerzo; IC: intervalo de confianza; IgE: inmunoglobulina E; OR: *odds ratio*.

Las cifras de las 4 categorías de APC estratificadas respecto a las concentraciones séricas de IgE total o específica de aeroalergeno fueron las mismas que en la tabla 3. Las OR se ajustaron respecto a los mismos factores de predicción que en la tabla 2. Los valores de p indican el grado de significación estadística en los *tests* χ^2 de la tendencia.

entre exposición y respuesta con la fiebre del heno y la rinitis alérgica fueron notablemente distintas, y

también fueron distintas de las relaciones observadas con el asma. Aunque las posibilidades de rinitis alér-

TABLA 5. Riesgos de fiebre del heno y de rinitis alérgica con la APC creciente en los adolescentes calificados de no atópicos o atópicos según la concentración sérica de IgE total o específica de aeroalergeno

	IgE total		IgE específica de aeroalergeno		IgE específica para el polen		IgE específica para <i>Dermatophagoides</i>	
	< 30 kUI/l (n = 315)	> 30 kUI/l (n = 532)	< 0,35 kUI/l (n = 526)	> 0,35 kUI/l (n = 321)	< 0,35 kUI/l (n = 671)	> 0,35 kUI/l (n = 176)	< 0,35 kUI/l (n = 622)	> 0,35 kUI/l (n = 225)
Fiebre del heno								
OR (IC 95%)								
< 100 h	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)		
100-500 h	0,61 (0,11-3,27)	4,50 (1,73-11,7)	1,31 (0,36-4,80)	4,68 (1,66-13,2)	2,02 (0,66-6,14)	4,13 (1,22-14,0)		
500-1.000 h	0,66 (0,12-3,69)	3,72 (1,36-10,2)	1,46 (0,38-5,69)	3,27 (1,10-9,72)	1,79 (0,55-5,76)	4,38 (1,18-16,2)		
> 1.000 h	0,52 (0,08-3,55)	5,39 (1,89-15,4)	1,36 (0,32-5,81)	5,70 (1,82-17,9)	2,30 (0,69-7,70)	6,56 (1,61-26,9)		
p de la tendencia	0,99	0,02	0,65	0,049	0,30	0,03		
Rinitis alérgica								
OR (IC 95%)								
< 100 h	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)			1,00 (1,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)
100-500 h	4,31 (0,53-35,1)	1,88 (0,87-4,03)	1,70 (0,56-5,21)	2,04 (0,83-5,04)			1,98 (0,78-5,01)	2,00 (0,69-5,78)
500-1.000 h	3,52 (0,41-30,0)	2,01 (0,88-4,59)	1,63 (0,50-5,28)	1,93 (0,74-5,05)			1,48 (0,55-3,97)	2,65 (0,84-8,31)
> 1.000 h	3,54 (0,39-32,5)	2,22 (0,93-5,31)	1,44 (0,39-5,23)	3,54 (1,27-9,84)			1,78 (0,62-4,90)	3,46 (1,04-11,5)
p de la tendencia	0,65	0,11	0,84	0,10			0,66	0,012

IC: intervalo de confianza; IgE: inmunoglobulina E; OR: *odds ratio*.

Las cifras de las 4 categorías de APC estratificadas respecto a las concentraciones séricas de IgE total o específica de aeroalergeno fueron las mismas que en la tabla 3. Las cifras de las demás categorías de APC fueron las siguientes: IgE específica para el polen < 0,035 kUI/l, 92, 283, 180 y 116; IgE > 0,035 kUI/l, 22, 86, 41 y 27; IgE específica para *Dermatophagoides* < 0,035 kUI/l, 83, 267, 169 y 103; IgE frente a cualquier aeroalergeno > 0,035 kUI/l, 31, 102, 52 y 40. Las OR se ajustaron respecto a los mismos factores de predicción que en la tabla 2. Los valores de p indican el grado de significación estadística en los tests χ^2 de la tendencia.

gica aumentaron sólo en los adolescentes sensibilizados con los máximos valores de APC (> 1.000 h), las de la fiebre del heno sólo aumentaron significativamente en los adolescentes sensibilizados con valores de APC > 100 h y, por encima de este umbral, tendieron a estabilizarse. Esta relación no lineal sugiere un aumento temprano del riesgo de fiebre del heno hacia una meseta que parece alcanzarse cuando la APC supera las 500 h. Para comprobar esta hipótesis analizamos más detenidamente las relaciones entre dosis y respuesta estratificando los datos de los adolescentes con valores de APC < 500 h. Como muestra la figura 1, la prevalencia de la fiebre del heno en estos adolescentes aumentó linealmente con la APC, tanto al considerar a todos los sujetos o a los chicos y a las chicas por separado, e incluso al considerar únicamente a los adolescentes con padres sin fiebre del heno. Es muy notable que este aumento temprano sólo se observara en sujetos sensibilizados a aeroalergenos o al polen.

Las RAP de enfermedades atópicas asociadas con la APC se calcularon considerando como expuestos a los estudiantes con atopía que habían pasado > 100 h en piscinas cloradas. Al definir la atopía según la concentración sérica total de IgE, estos cálculos rindieron unos RAP del 63,4% para el asma en cualquier momento, 79,2% para el asma actual, 61,2% para la fiebre del heno y 35,0% para la rinitis alérgica. Obtuvimos estimaciones similares de RAP al definir la atopía como la sensibilización a cualquier aeroalergeno (asma en cualquier momento: 42,6%; asma actual: 67,3%; fiebre del heno:

49,8%; rinitis alérgica: 29,6%). En comparación, las RAP de asma en cualquier momento y actual atribuibles al tabaquismo materno durante el embarazo, el único factor de riesgo adicional de estilo de vida persistente en el modelo con valores de $p < 0,20$ ($p = 0,09$ y $0,11$, respectivamente), fueron del 8,3% y el 10,1%, respectivamente.

ANÁLISIS

Nuestros hallazgos demuestran que la APC durante la infancia interacciona con el estado atópico para aumentar el riesgo de asma, fiebre del heno y rinitis alérgica. Aunque se puede evocar la posibilidad de una causa inversa para explicar las asociaciones entre el asma y la asistencia a una piscina cubierta, ya que la piscina cubierta se recomienda a menudo para los individuos con asma, esta explicación no se mantiene para las asociaciones con la fiebre del heno y la rinitis alérgica o las asociaciones con síntomas respiratorios (tos y respiración entrecortada) observados en ausencia de un diagnóstico de asma. La hipótesis de la causa inversa parece incluso más improbable porque implica que sólo se podría animar a nadar a los individuos con atopía, una posibilidad refutada porque la proporción de individuos con atopía mostró tendencia a disminuir con la asistencia a la piscina durante la vida. Estas asociaciones no pueden adscribirse a la propia natación, porque ninguno de los resultados estudiados estuvo influido por la asistencia a la piscina desinfectada con cobre y plata. La

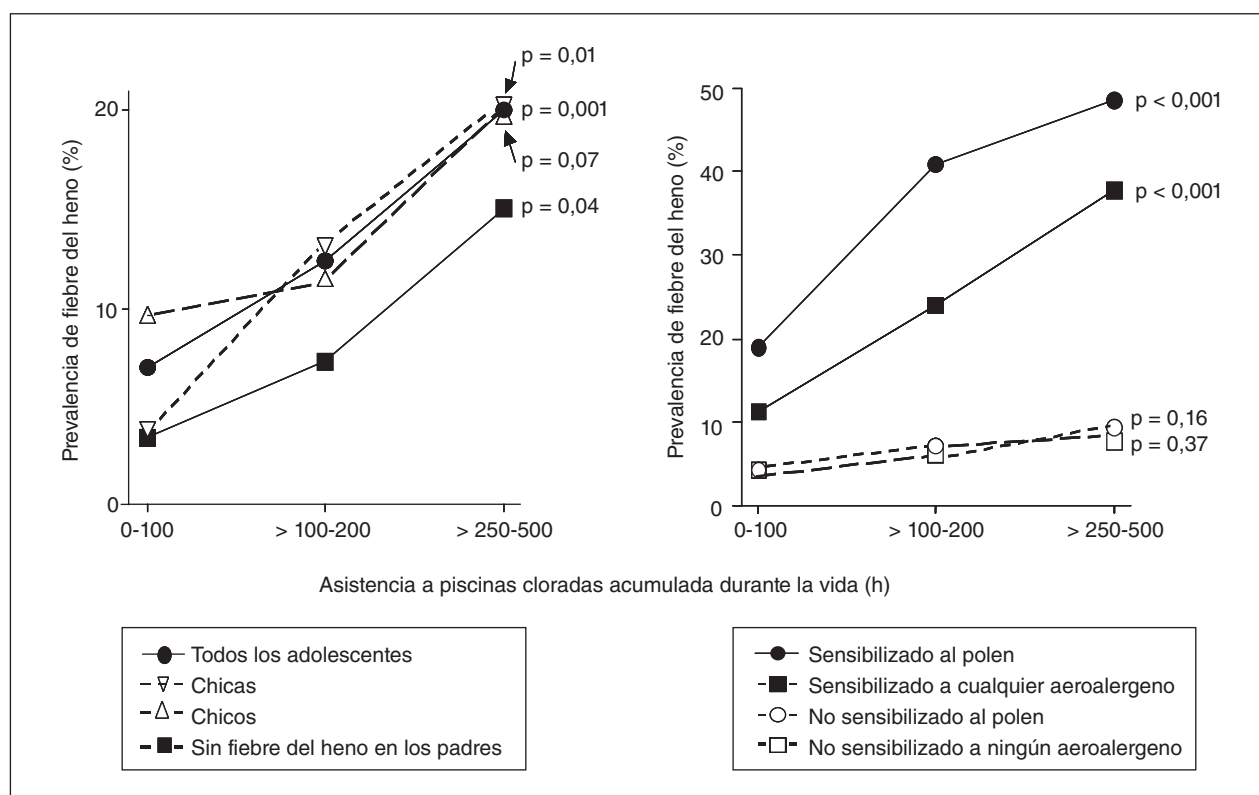


Fig. 1. Prevalencias de fiebre del heno en los adolescentes según su asistencia a piscinas cloradas, cubiertas o descubiertas, para todos los sujetos, para chicas y chicos por separado, para adolescentes sin fiebre del heno en los padres y para adolescentes, sensibilizados o no frente al polen o a cualquier aeroalergeno. Los valores de p corresponden a los tests χ^2 de la tendencia.

única explicación plausible es que los oxidantes clorados en el agua o en el aire de la superficie de la piscina provoquen ciertos cambios en las vías respiratorias y fomenten el desarrollo de enfermedades alérgicas.

Este estudio confirma la interacción entre el cloro de la piscina y la atopía en el desarrollo del asma que habíamos encontrado anteriormente en los escolares que acudían a piscinas cubiertas cloradas¹¹. Aunque se basaron en poblaciones de nadadores distintas, 2 estudios escandinavos informaron de observaciones que también indican la existencia de efectos interactivos de la atopía y la exposición a las piscinas cloradas. Entre los nadadores de competición, Helenius et al⁶ observaron que el riesgo de asma era > 10 veces mayor en los nadadores de élite que tuvieron atopía que entre los que no la tuvieron. Al investigar los efectos de la natación infantil sobre la salud respiratoria de los niños, Nystad et al²³ informaron que la natación infantil aumentó el riesgo de sibilancias en los niños cuyos padres tenían atopía, pero no en los niños cuyos padres no la tenían. Como los hijos de los padres con atopía tuvieron más probabilidades de presentar atopía, este estudio apunta indirectamente a una interacción entre el estado atópico y la APC en el desarrollo del asma infantil.

El hallazgo más importante de nuestro estudio probablemente fuera que la interacción entre piscina clorada y atopía descrita inicialmente en el asma puede extenderse a otras enfermedades alérgicas comunes, como la fiebre del heno y la rinitis alérgica. Las relaciones entre

exposición y respuesta parecieron diferir según el tipo de alergia respiratoria, lo que no es sorprendente, dada la variable deposición de sustancias inhaladas a lo largo de las vías respiratorias. En concreto, la interacción entre cloro y atopía en el riesgo de la fiebre del heno fue desencadenada por valores mucho menores de APC, comparado con el asma y la rinitis alérgica. Estas diferencias de las relaciones entre exposición y respuesta, así como probablemente ciertas diferencias de los valores de cloro en las piscinas, podrían explicar algunos resultados contradictorios de otros estudios. En un análisis retrospectivo de los datos de la historia clínica y la asistencia a la piscina de una cohorte de adultos en Alemania, Kohlhammer et al¹⁶ observaron que la asistencia temprana escolar a la piscina se asoció con un aumento del riesgo de fiebre del heno, pero no apareció una asociación con el asma, al contrario que nuestros hallazgos. Creemos que la explicación de esta discrepancia puede residir en que la cohorte alemana estuvo compuesta por adultos que, durante su infancia, habían sido mucho menos expuestos a piscinas cloradas que los niños de hoy en día. Es posible que, cuando eran niños, estos adultos hubieran acudido a piscinas cloradas el tiempo suficiente para superar el umbral de APC para inducir la fiebre del heno pero no lo suficiente para alcanzar el umbral de APC para inducir el asma. Más recientemente, el mismo equipo alemán exploró más detenidamente la relación entre la natación durante la infancia y el desarrollo de alergias analizando los datos

del seguimiento durante 6 años de una cohorte natal prospectiva de estudio²⁴. Los autores no pudieron detectar claras asociaciones entre la natación y el desarrollo de enfermedades alérgicas. Los autores explicaron los hallazgos porque las normas alemanas de cloración en el momento en que estos niños acudieron a la piscina ya habían disminuido a valores muy inferiores (2 y 10 veces menores, respectivamente) que las normas en vigor en el primer estudio alemán²⁴ y nuestros estudios¹⁰⁻¹². Otra posible explicación sería que la población estudiada por Schoefer et al²⁴ todavía era demasiado joven para la detección de las asociaciones con el asma y otras enfermedades atópicas, condiciones que por lo general se diagnostican correctamente más adelantada la infancia²⁵.

La degradación de las barreras epiteliales parece ser un mecanismo básico de la sensibilización alérgica²⁶. Los alérgenos más potentes, como los ácaros del polvo, la caspa de gato y el polen, muestran una actividad proteolítica que les permite abrir las uniones herméticas, atravesar barreras epiteliales con mayor facilidad y así interactuar con las células del sistema inmunitario²⁷⁻²⁹. Los productos de la cloración, como el ácido hipocloroso y las cloraminas, son oxidantes que permean las membranas y también pueden degradar las uniones herméticas y pueden facilitar el transporte transepitelial de alérgenos. Así pues, estas sustancias químicas fomentan las enfermedades alérgicas mediante un mecanismo similar a los alérgenos con actividad proteolítica. Como no hay razón para pensar que los oxidantes clorados reaccionarán de manera distinta con el epitelio de las vías respiratorias superiores e inferiores, creemos que las diferencias de las relaciones entre exposición y respuesta entre la fiebre del heno y el asma podrían reflejar principalmente las diferencias de las dosis de los productos de cloración depositados a lo largo de las vías respiratorias. Si el riesgo de fiebre del heno aumenta significativamente con valores muchos menores de APC que el asma, podría deberse sencillamente a que las vías respiratorias altas reciben la mayor parte de la carga de cloro que inhalan activamente los nadadores en la superficie de la piscina³⁰.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio demuestra que la APC ejerce un potente efecto adyuvante sobre el desarrollo de asma, fiebre del heno y rinitis alérgica. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de seguir investigando en esta área y de impulsar normativas sobre los valores de estas sustancias químicas en el agua y el aire de las piscinas.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue financiado por la National Fund for Scientific Research en Bélgica, la Agency for Environmental and Occupational Health Safety en Francia, los gobiernos de la región Valona y la comunidad francesa de Bélgica, y la Unión Europea (proyecto INTARESE, coordinador: David Briggs).

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Guidelines for safe recreational waters, vol 2: Swimming pools and similar recreational-

- water environments. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 2006.
2. Erdinger L, Kirsch F, Sonntag HG. Irritating effects of disinfection by-products in swimming pools. *Zentralbl Hyg Umweltmed*. 1998;200(5-6):491-503.
3. Kim H, Shim J, Lee S. Formation of disinfection by-products in chlorinated swimming pool water. *Chemosphere*. 2002;46(1):123-30.
4. Bernard A. Chlorination products: emerging links with allergic diseases. *Curr Med Chem*. 2007;14(16):1771-82.
5. Byrne D. Chlorine in swimming pools. *Official J Eur Union*. 2001;44(11):C318E/036.
6. Helenius I, Ryttilä P, Metso T, Haahtela T, Venge P, Tikkanen HO. Respiratory symptoms, bronchial responsiveness, and cellular characteristics of induced sputum in elite swimmers. *Allergy*. 1998; 53(4):346-52.
7. Helenius I, Haahtela T. Allergy and asthma in elite summer sport athletes. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(3):444-52.
8. Helenius I, Ryttilä P, Sarna S, et al. Effect of continuing or finishing high-level sports on airway inflammation, bronchial hyperresponsiveness, and asthma: a 5-year prospective follow-up study of 42 highly trained swimmers. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(6):962-8.
9. Carbonnelle S, Francaux M, Doyle I, et al. Changes in serum pneumoproteins caused by short-term exposures to nitrogen trichloride in indoor chlorinated swimming pools. *Biomarkers*. 2002;7(6):464-78.
10. Bernard A, Carbonnelle S, Michel O, et al. Lung hyperpermeability and asthma prevalence in schoolchildren: unexpected associations with the attendance of indoor chlorinated pools. *Occup Environ Med*. 2003;60(6):385-94.
11. Bernard A, Carbonnelle S, De Burbure C, Michel O, Nickmilder M. Chlorinated pool attendance, atopy and the risk of asthma during childhood. *Environ Health Perspect*. 2006;114(10):1567-73.
12. Bernard A, Carbonnelle S, Dumont X, Nickmilder M, Nickmilder M. Infant swimming, pulmonary epithelium integrity and the risk of allergic and respiratory diseases later in childhood. *Pediatrics*. 2007;119(6):1095-103.
13. Lagerkvist B, Bernard A, Blomberg A, et al. Pulmonary epithelial integrity in children: relationship to ambient ozone exposure and swimming pool attendance. *Environ Health Perspect*. 2004;112(17):1768-71.
14. Stav D, Stav M. Asthma and whirlpool baths. *N Engl J Med*. 2005;353(15):1635-6.
15. Lévesque B, Duchesne JF, Gingras S, et al. The determinants of prevalence of health complaints among young competitive swimmers. *Int Arch Occup Environ Health*. 2006;80(1):32-9.
16. Kohlhammer Y, Doring A, Schafer T, Wichmann H, Heinrich J; KORA Study Group. Swimming pool attendance and hay fever rates later in life. *Allergy*. 2006;61(11):1305-9.
17. Thickett K, McCoach J, Gerber J, Sadhra S, Burge P. Occupational asthma caused by chloramines in indoor swimming-pool air. *Eur Respir J*. 2002;19(5):827-32.
18. Jacobs JH, Spaan S, van Rooy GB, et al. Exposure to trichloramine and respiratory symptoms in indoor swimming pool workers. *Eur Respir J*. 2007;29(4):690-8.
19. Bernard A, Nickmilder M, Voisin C. Outdoor swimming pools and the risks of asthma and allergies during adolescence. *Eur Respir J*. 2008;32(4):979-88.
20. World Health Organization. Guidelines for drinking-water quality, vol 2: Health criteria and supporting information. 2.^a ed. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 1996.
21. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet*. 1998;351(9111):1225-32.
22. Dickinson JW, Whyte GP, McConnell AK, Nevill AM, Harries MG. Mid-expiratory flow versus FEV1 measurements in the diagnosis of exercise induced asthma in elite athletes. *Thorax*. 2006;61(2):111-21.
23. Nystad W, Håberg SE, London SJ, Nafstad P, Magnus P. Baby swimming and respiratory health. *Acta Paediatr*. 2008;97(5):657-62.

24. Schoefer Y, Zutavern A, Brockow I, et al. Health risks of early swimming pool attendance. *Int J Hyg Environ Health*. 2008;211(3-4):367-73.
25. Reed CE. The natural history of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(3):543-8.
26. Holgate ST. Epithelium dysfunction in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(6):1233-44.
27. Wan H, Winton HL, Soeller C, et al. Der p 1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions. *J Clin Invest*. 1999;104(1):123-33.
28. Sehgal N, Custovic A, Woodcock A. Potential roles in rhinitis for protease and other enzymatic activities of allergens. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2005;5(3):221-6.
29. Runswick S, Mitchell T, Davies P, Robinson C, Garrod DR. Pollen proteolytic enzymes degrade tight junctions. *Respirology*. 2007;12(6):834-42.
30. Drobic F, Freixa A, Casan P, Sanchis J, Guardino X. Assessment of chlorine exposure in swimmers during training. *Med Sci Sports Exerc*. 1996;28(2):271-4.