

# Prevalencia actual de asma en Mallorca. Utilidad de la prueba de hiperreactividad bronquial y un cuestionario asociado

J.M. Román Piñana, B. Osona Rodríguez de Torres y J. Figuerola Mulet

Unidad de Neumología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. España.

## Antecedentes

Existe una marcada variabilidad en la prevalencia del asma, por lo que resulta imprescindible determinar ésta en las diferentes zonas geográficas. La utilización de cuestionarios estandarizados permite conocer y comparar la prevalencia en distintas áreas. Debido a la posible sobreestimación de asma mediante el uso único de cuestionarios, la asociación con otros métodos como la determinación de la hiperreactividad bronquial (HRB) inducida por el ejercicio puede resultar útil para un cribado de asma en la población.

## Objetivos

Establecer la prevalencia de asma actual en nuestra área.

## Material y métodos

Se estudiaron 608 niños de 8-15 años de la isla de Mallorca. Los participantes respondieron a un cuestionario de síntomas y realizaron una prueba de provocación bronquial inducida por carrera al aire libre.

## Resultados

La prevalencia de sibilancias en los últimos 12 meses fue del 18,1% (11,5% para el grupo de 12-15 años). Se encontró una disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) tras el ejercicio mayor o igual al 15% en 61 niños (10,5%). La HRB inducida por el ejercicio se asoció a las preguntas del cuestionario referidas a sibilancias, pero no a la tos nocturna. La prevalencia de asma actual (HRB más sibilancias recientes) fue del 3,4%.

## Conclusión

La prevalencia de asma actual en nuestra área es inferior a la referida para otras áreas de España. El empleo de un cuestionario asociado a una prueba de HRB puede ayudar a la identificación del grupo de mayor riesgo.

## Palabras clave:

*Asma. Prevalencia. Hiperreactividad bronquial. Niños. Ejercicio.*

## PREVALENCE OF CURRENT ASTHMA IN MAJORCA. VALUE OF A BRONCHIAL HYPERRESPONSIVENESS TEST IN COMBINATION WITH A QUESTIONNAIRE

### Background

The prevalence of asthma shows marked variability and consequently it should be determined in different geographical areas. Standardized questionnaires are reliable for identifying and comparing the prevalences of asthma among areas. However, asthma prevalence based on the use of questionnaires alone could overestimate the true prevalence of this illness. Therefore, the use of other methods such as determination of bronchial hyperresponsiveness is useful as an adjunct to questionnaires in asthma screening and epidemiological studies.

### Objective

To assess the prevalence of current asthma among schoolchildren in Majorca.

### Patients and methods

A total of 608 schoolchildren aged 8-15 years in the island of Majorca were studied. Participants answered a questionnaire on symptoms and performed a free running test for measuring bronchial responsiveness.

### Results

The prevalence of wheezing during the previous 12 months was 18.1% (11.5% for the group aged 12-15 years). A fall in forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>)

Este trabajo de investigación ha sido financiado con ayuda de las compañías FAES, GLAXOSMITHKLINE, MSD y PROBELTE PHARMA.

**Correspondencia:** Dra. J.M. Román Piñana.

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Son Dureta.  
Andrea Doria, 55. 07014 Palma de Mallorca. España.  
Correo electrónico: jmroman@hsd.es

Recibido en mayo de 2005.

Aceptado para su publicación en enero de 2006.

**greater than 15 % after exercise testing was found in 61 children (10.5 %). An association between bronchial responsiveness and the results of the written questionnaire referring to wheezing was found, but not between bronchial responsiveness and nocturnal coughing. The prevalence of "current asthma" (recent wheezing and bronchial responsiveness) was 3.4 %.**

### Conclusion

**The prevalence of current asthma in our area is lower than that reported for other Spanish areas. The use of questionnaires and a free running test can be useful in identifying children at greatest risk.**

### Key words:

**Asthma. Prevalence. Bronchial hyperresponsiveness. Children. Exercise.**

## INTRODUCCIÓN

En la literatura médica actual se encuentran múltiples estudios en los que se intenta identificar en distintas poblaciones la prevalencia de asma evaluada con diferentes criterios y métodos, lo que dificulta su comparación. Todo ello hace necesario la utilización de métodos estandarizados que permitan la comparación entre estudios.

Las observaciones sobre prevalencia de síntomas de asma en niños, llevadas a cabo con la misma metodología, han arrojado diferentes resultados según el área geográfica estudiada<sup>1</sup>. La existencia de estas importantes variaciones sugiere que deben existir factores poblacionales, ambientales, climáticos o mixtos que ejerzan influencia. Asimismo, la influencia de factores genéticos también es posible dada la amplia distribución geográfica. En España, se observa un amplio rango de prevalencia a pesar de que se supone una cierta homogeneidad étnica.

¿Cómo debería definirse el asma en los estudios de población? Esta pregunta aparentemente simple todavía no ha recibido respuesta. Dado que los cuestionarios son las herramientas más prácticas para la identificación del asma en estudios poblacionales, la mayor parte de la atención se ha centrado en proponer definiciones de asma para su uso en dichos cuestionarios. En general el método de validación de estas definiciones ha consistido en examinar la capacidad de las preguntas aisladas o combinadas para predecir qué personas de una población manifiestan los diagnósticos clínicos de asma, o de hiperreactividad bronquial (HRB) inespecífica ante preparados como la metacolina<sup>2</sup>. Es muy probable que los diagnósticos médicos de asma no tengan en cuenta el asma subclínica leve<sup>3</sup>. Así pues, recurrir a ello como criterio de referencia tiende a subestimar la especificidad de cualquier cuestionario. Por su parte, en algunas personas sin asma existe HRB, por eso, si se utiliza la HRB como criterio de referencia se subestima la sensibilidad. Con la combinación de estos dos elementos, en 1992 se propuso la definición de *current asthma* (prevalencia ac-

tual de asma), como la presencia de sibilancias en los últimos 12 meses junto con HRB<sup>4</sup>.

El objetivo del presente estudio fue estimar la prevalencia de asma actual en nuestra área mediante la asociación de síntomas respiratorios e HRB inducida por el ejercicio, con el fin de identificar una población de riesgo en la que sea posible realizar futuras intervenciones diagnóstico-educativas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio transversal se realizó con 646 niños de edades comprendidas entre los 8 y los 15 años, pertenecientes a un grupo de escuelas urbanas (n = 2) y rurales (n = 2), 3 públicas y una privada, de la isla de Mallorca. Esta relación se ajustó a la distribución de la población escolar de la isla. Se solicitó previamente la autorización del centro escolar y el consentimiento informado a los padres de los participantes.

Como instrumento para evaluar la prevalencia y gravedad del asma se utilizó un cuestionario basado en el estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), autocumplimentado por los niños en los colegios, con presencia de algún miembro del equipo investigador. Se añadieron preguntas referidas al ambiente tabáquico y al tratamiento farmacológico.

Además del cuestionario, se realizó una prueba de HRB. El estudio se realizó en los meses de enero a abril evitando los períodos de máxima polinización. Los participantes realizaron un test de esfuerzo consistente en carrera al aire libre (TCL) en las instalaciones escolares durante 6 min, a la capacidad máxima, bajo supervisión médica y estímulo constante. La frecuencia cardíaca (FC) se midió en reposo y al finalizar el ejercicio mediante palpación del pulso carotídeo. Se consideró un resultado aceptable cuando se comprobó un incremento de la FC de al menos el 85% de la FC máxima para la edad según la fórmula (220 – edad en años). Durante el ejercicio se mantuvo la respiración bucal mediante la utilización de pinzas nasales. Se registraron la temperatura y la humedad relativa del aire de los días en los que se realizó el TCL.

Se instruyó a los niños en la realización de una espirometría forzada y se midieron el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) y la capacidad vital forzada mediante un espirómetro portátil Jaeger SpiroPro® (Viasys Healthcare, Wurzburg, Alemania) en tres ocasiones inmediatamente antes del ejercicio y a los 5 min después de haberlo finalizado, empleándose el valor más alto de las tres mediciones.

El cálculo de la broncoconstricción inducida por el ejercicio se obtuvo mediante la fórmula:

$$\frac{\text{FEV}_1 \text{ basal} - \text{FEV}_1 \text{ postejercicio}}{\text{FEV}_1 \text{ basal}} \times 100$$

se consideró una prueba de esfuerzo positiva cuando la disminución del FEV<sub>1</sub> ≥ 15 %.

Para la determinación de la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de la prueba de HRB, se consideró como criterio de referencia la respuesta afirmativa a la pregunta sobre haber tenido sibilancias en los últimos 12 meses.

### Análisis estadístico

Para todas las variables del estudio se realizaron análisis univariantes, con objeto de conocer y analizar sus distribuciones de frecuencias. Para todas las preguntas incluidas en el cuestionario se calcularon los porcentajes de todos los tipos posibles de respuesta. Dichas respuestas se estratificaron, por medio de la construcción de tablas  $2 \times 2$ , en función de variables categorizadas como edad, sexo, resultado de la prueba de esfuerzo, zona de residencia y convivencia, o no, con fumadores. Asimismo, se averiguó la existencia, o no, de asociación entre todas estas últimas variables y las respuestas a las preguntas del cuestionario mediante la estimación de *odds ratios* (OR), junto con intervalos de confianza del 95% empleando el método de Cornfield. Para cada pregunta del cuestionario se estimaron OR con objeto de conocer la existencia, o no, de dichas asociaciones en todos los estratos correspondientes a las categorías de dichas variables. Todos los análisis se efectuaron con el programa Análisis Epidemiológico de Datos Tabulados Epidat, versión 2, de la Xunta de Galicia.

### RESULTADOS

El 94% de la población seleccionada accedió a participar en el estudio. Del total de 608 niños, se excluyeron 27 por no completar el cuestionario o la prueba de esfuerzo correctamente.

La edad media fue 11,7 años, 231 mujeres (39,8%) y 350 varones (60,2%). La relación varón:mujer es superior a la relación de masculinidad en nuestro medio (106:100) debido a la mayor proporción de varones en dos de los centros participantes. La distribución por edades se reseña en la figura 1.

El 75,9% (441) pertenecía a colegios urbanos, mientras que el 24,1% (142) se encontraba en colegios del área rural. El 53,2% de los participantes convivían con fumadores.

En el último año habían empleado medicación para el asma el 8% de los niños, en forma aguda o de mantenimiento.

Durante los días en los que se realizó la prueba la temperatura media fue de 14,1 °C y la humedad relativa del 62,4%.

La prevalencia de síntomas de asma obtenida mediante el cuestionario se presenta en la tabla 1.

Con el fin de analizar la influencia de la edad en las respuestas a los cuestionarios se estratificó la muestra en dos grupos de edad de 8 a 11 años ( $n = 295$ ), y de 12 a 15 años ( $n = 286$ ) (tabla 2). Se han encontrado diferencias en la prevalencia de *sibilancias en alguna ocasión* y *sibilancias recientes* según el sexo, con un mayor predomi-

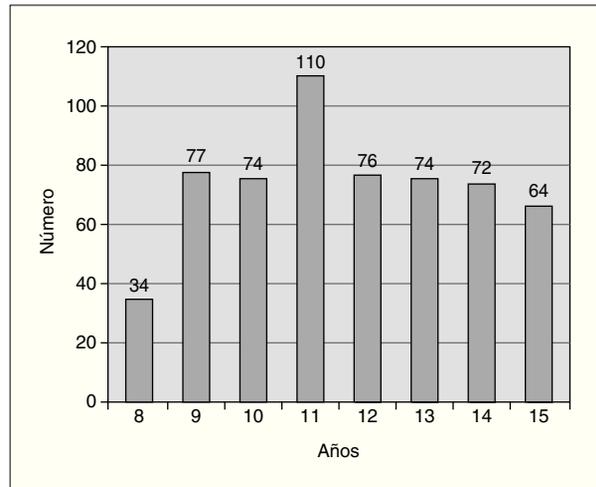


Figura 1. Distribución por edades.

TABLA 1. Prevalencia de síntomas de asma

Pregunta	Porcentaje	n
1. Sibilancias alguna vez	31,9	185
2. Sibilancias en el último año	18,1	105
3. Ataques de sibilancias recientes		
1-3	12,5	72
4-12	3,8	23
> 12	1,8	10
4. Trastornos del sueño		
< 1 noche/semana	4,3	25
1 o más noches/semana	1,5	8
5. Sibilancias graves recientes	9,9	57
6. Asma alguna vez	15,0	87
7. Sibilancias en ejercicio recientes	27,0	156
8. Tos nocturna reciente	23,4	136

n: número de casos.

TABLA 2. Prevalencia de síntomas de asma por grupos de edad

Pregunta	8-11 años (%)	12-15 años (%)
1. Sibilancias alguna vez	35,2	28,6
2. Sibilancias en el último año	24,4	11,5
6. Asma alguna vez	17,2	13,2
7. Sibilancias en ejercicio recientes	37,5	17,1
8. Tos nocturna reciente	31,5	13,9

nio de síntomas en niñas. No se han encontrado diferencias significativas en la prevalencia de síntomas de asma al estratificar por localidad del colegio, urbana o rural, ni convivencia con fumadores o no fumadores.

De los niños que completaron la prueba de esfuerzo, el 10,5% ( $n = 61$ ) presentaron una disminución del  $FEV_1 \geq 15\%$  a los 5 min. La frecuencia de HRB por grupos de edad fue del 7,7% en el grupo de 8 a 11 años, y del

**TABLA 3. Asociación entre HRB y respuestas a los cuestionarios de síntomas de asma**

Pregunta	OR	IC 95%
1. Sibilancias alguna vez	2,45	1,56-3,83
2. Sibilancias en el último año	2,14	1,28-3,56
3. Ataques de sibilancias recientes	1,41	0,69-2,90
4. Trastornos del sueño	2,14	0,92-4,97
5. Sibilancias graves recientes	1,47	0,73-2,89
6. Asma alguna vez	3,14	1,86-5,30
7. Sibilancias en ejercicio recientes	1,85	1,16-2,94
8. Tos nocturna reciente	0,98	0,58-1,65

HRB: hiperreactividad bronquial; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza.

13,4% en el grupo de 12 a 15 años. La frecuencia de la prueba de esfuerzo positiva no presentó diferencias significativas en cuanto al sexo, lugar de residencia o convivencia con fumadores. El 3,7% más de niños presentó una disminución del FEV<sub>1</sub>  $\geq$  12%, y el 4,3% adicional una disminución igual o superior al 10%. Sólo se encontró asociación entre HRB y respuesta afirmativa para los distintos síntomas de asma en las preguntas 1, 2, 6 y 7 (tabla 3). Esta asociación se mantuvo al estratificar por grupos de edad solamente en el grupo de 12 a 15 años. El 6,5% de los niños que respondieron negativamente a la pregunta 2 (sibilancias en el último año) presentaron una prueba positiva de HRB.

La prevalencia de asma actual definida como una prueba de HRB positiva más la presencia de sibilancias en los últimos 12 meses resultó ser del 3,4%. Considerando la respuesta a la pregunta 2 como el criterio de referencia para el diagnóstico de asma, encontramos una sensibilidad para la prueba de esfuerzo del 30%, una especificidad del 86% y un valor predictivo positivo del 68,2%.

## DISCUSIÓN

El primer estudio epidemiológico de la prevalencia del asma en la población infantil española lo realizaron Bardagí et al<sup>5</sup> en una población de Mataró de niños escolarizados de 9 a 14 años con criterios de HRB. En él se refirió una prevalencia del 7,9%. Aunque sin duda, para hablar de la epidemiología del asma en España, resulta obligado referirse al estudio ISAAC<sup>6</sup>, centrado en 11 áreas geográficas (A Coruña, Asturias, Barcelona, Bilbao, Cartagena, Castellón, Madrid, Pamplona, San Sebastián, Valencia y Valladolid) con notables diferencias en la prevalencia de síntomas relacionados con asma en la población de 13-14 años entre las distintas zonas.

En nuestro estudio, empleando el mismo cuestionario escrito, encontramos una prevalencia global del asma en población de 8-15 años en el área de Mallorca superior a la referida en las 11 zonas anteriores, pero al restringir la edad a los 12-15 años resulta similar a la encontrada en otras áreas costeras españolas.

En lo que respecta a la HRB, al igual que sucede con los cuestionarios de síntomas existe una amplia variación

en su prevalencia tanto en España como fuera de ella. En los estudios internacionales recientes que emplean un TCL similar, la prevalencia es del 7,4<sup>7</sup> al 8,7%<sup>8</sup>. Sin embargo, también se han descrito prevalencias extremadamente bajas (0,1%) en otro tipo de poblaciones<sup>9</sup>. En España, Bardagí et al<sup>5</sup> estimaron una prevalencia del 4,1% a los 13 años y del 3,2% a los 14 años, mientras que Busquets et al<sup>10</sup>, utilizando un método similar, refieren, en un área muy próxima, una prevalencia tres veces superior, del 11,4%. Otros trabajos realizados muestran diferencias importantes en la prevalencia que oscilan desde el 5,3% en Huesca<sup>11</sup> al 17% en Vitoria<sup>12</sup>. Esta disparidad se podría explicar, en parte, por las diferentes edades muestrales y metodología empleada por los investigadores.

Las pruebas de HRB han sido muy utilizadas como medida objetiva de asma en estudios epidemiológicos. Aunque la histamina y la metacolina son los agentes más empleados, la prueba de ejercicio también es útil para los estudios realizados en niños, y es un estímulo fisiológico que imita las circunstancias de la vida real. Los estudios de laboratorio han encontrado que la prueba de esfuerzo es por lo general más específica pero menos sensible para el diagnóstico de asma comparado con la provocación con histamina o metacolina<sup>13</sup>. En contraste con los estudios de laboratorio, se ha visto que el TCL presenta sensibilidad y especificidad similares para el diagnóstico de asma comparado con la provocación con histamina<sup>14</sup>. Más aún, los protocolos que han utilizado medidas muy sofisticadas para la realización de una prueba de esfuerzo mediante la estandarización estricta de las condiciones del aire inspirado en humedad y temperatura no han demostrado ventajas sobre la realización del TCL<sup>15</sup>.

Al igual que otros autores, hemos elegido como medida principal de cambio en la función pulmonar el FEV<sub>1</sub> por la adecuada reproducibilidad y variabilidad de este parámetro en los estudios de función pulmonar llevados a cabo en niños frente al flujo espiratorio máximo (PEF)<sup>16,17</sup>. El FEV<sub>1</sub> es menos dependiente del esfuerzo voluntario que el PEF y se considera el mejor parámetro para valorar la posible positividad del TCL<sup>18</sup>, en relación con otros estudios que emplean el PEF por su mayor comodidad<sup>19</sup>. También, en términos prácticos, los espirómetros son más válidos para su utilización en un gran número de niños en un corto período de tiempo, ya que los medidores de pico-flujo acumulan vapor de agua y no pueden ser calibrados con exactitud<sup>14</sup>.

En otros estudios se han utilizado diferentes valores de disminución del FEV<sub>1</sub> como criterios de positividad para la prueba de esfuerzo, aunque el más empleado es el de disminución superior o igual al 15%. Si se hubiera considerado como patológico un descenso del FEV<sub>1</sub> del 12% o más, la prevalencia de HRB habría aumentado al 14,2% de la población del estudio. En el caso de tomar como punto de corte una disminución del FEV<sub>1</sub>  $\geq$  10%, la prevalencia sería del 18,5%.

Se decidió medir la función pulmonar a los 5 min post-ejercicio como única determinación. Esto mejora en gran medida la comodidad y la practicidad del estudio sin que suponga una pérdida significativa de su sensibilidad, puesto que se ha demostrado que la mayor disminución del FEV<sub>1</sub> aparece 5 min después de la finalización del ejercicio<sup>20,21</sup>.

Los resultados que derivan de estudios poblacionales en niños muestran una amplia variación de la sensibilidad y el valor predictivo positivo de la HRB frente a un diagnóstico de asma como presencia de sibilancias recientes, y oscila entre el 23 y el 70%<sup>14,22-24</sup>. La característica común en todos los estudios es que la prueba de HRB efectuada en una sola ocasión no resultó positiva en todos los sujetos sintomáticos, ni fue predictiva de síntomas. Este resultado no se debe a una técnica de provocación en particular, ni es una característica exclusiva de grupos de población seleccionados como la población infantil<sup>25</sup>.

El hallazgo de que no todos los niños con HRB refieran sibilancias recientes es consistente con estudios poblacionales que han empleado la histamina como medida de HRB<sup>26</sup>. Aunque tanto la HRB como las sibilancias recientes se asocian con un diagnóstico clínico de asma, pueden estar implicados distintos factores etiológicos en la presencia de síntomas respiratorios y de HRB<sup>27</sup>. Otra implicación de estos hallazgos es que la estimación de la prevalencia de asma basada sólo en respuestas de cuestionarios que incluyen sibilancias en su definición podrían sobrestimar sustancialmente la verdadera prevalencia de asma<sup>10</sup>, y lo convertiría en un método poco válido como cribado poblacional, ya que el propósito de un cribado es la identificación de individuos con elevada probabilidad de padecer la enfermedad y que requieran una evaluación más amplia para confirmar o refutar el diagnóstico<sup>28</sup>.

La dificultad de medir el asma en estudios poblacionales es consecuencia de que la enfermedad es una entidad compleja con distintas perspectivas según sea tratada por clínicos, patólogos, fisiólogos o epidemiólogos, lo que explica la ausencia de una prueba de referencia con la cual validar los diferentes métodos empleados. Se admite como método de elección para la primera fase de comparación de prevalencia entre diferentes áreas geográficas el empleo de un cuestionario escrito estandarizado<sup>29,30</sup>.

La evaluación de la HRB continúa siendo útil como complemento a los cuestionarios ya que desempeña un papel muy importante en la identificación de grupos con anormalidad fisiológica reconocible. Así, proporciona información adicional descubriendo a los sujetos que son asintomáticos pero que tienen una respuesta anormal de la vía aérea. Estos sujetos comparten un pronóstico menos favorable y con mayor morbilidad, junto con los individuos que presentan una HRB sintomática<sup>31</sup> y, por tanto, no deberían ser clasificados simplemente como *no asmáticos* como ocurre con el empleo único de los cuestionarios. Por ello, se ha propuesto que la

medición de HRB se combine con las respuestas a los cuestionarios para definir las subpoblaciones de asmáticos<sup>4,30</sup>, aquéllos con enfermedad leve o inactiva y, por otra parte, los que padecen una enfermedad grave con propensión a la HRB.

En resumen, consideramos que la asociación de HRB y síntomas recientes de asma o prevalencia de asma actual es la determinación que permite realizar un cribado de asma con mejores resultados para una futura intervención diagnóstico-terapéutica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variations in prevalence of asthma symptoms: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J*. 1998;12:315-35.
2. Liard R, Neukirch F. Questionnaires: A major instrument for respiratory epidemiology. *Eur Respir Mon*. 2000;15:154-66.
3. Weissman D. Epidemiology of asthma: Severity matters. *Chest* 2002;121:6-8.
4. Toelle B, Peat J, Salome C, Mellis C, Woolcock A. Towards a definition of asthma epidemiology. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 146:633-7.
5. Bardagí S, Agudo A, González G, Romero P. Prevalence of exercise-induced airway narrowing in schoolchildren from a Mediterranean town. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:1112-5.
6. Carvajal-Uruña I, García-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Suárez M, García de Andoin N, Batlles-Garrido J, et al. Variaciones geográficas en la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes españoles. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase III España. *Arch Bronconeumol* 2005;41:659-66.
7. De Baets F, Bodart E, Dramaix-Wilmet M, Van Daele S, De Bilderling G, Masset S, et al. Exercise-induced respiratory symptoms are poor predictors of bronchoconstriction. *Pediatr Pulmonol*. 2005;39:301-5.
8. Debrock C, Menetrey C, Bonavent M, Antonini MT, Preux PM, Bonnaud F, et al. Prevalence of exercise-induced asthma in school children. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2002;50:519-29.
9. Keeley D, Neil P, Gallivan S. Comparison of the prevalence of reversible airways obstruction in rural and urban Zimbabwean children. *Thorax*. 1991;46:549-53.
10. Busquets Monge R, Vall Combelles O, Checa Vizcaíno MA, García Algar O. Aspectos epidemiológicos de la hiperreactividad bronquial inducida por el ejercicio en niños de 13-14 años en Barcelona. *An Esp Pediatr*. 2002;56:298-303.
11. Fuertes Fernández J, Meriz Rubio J, Pardos C, López Cortes V, Ricarte J, González Pérez Yarza E. Prevalencia actual de asma, alergia e hiperrespuesta bronquial en niños de 6-8 años. *An Esp Pediatr*. 2001;54:18-26.
12. Bengoa A, Peña B, Galardi M, Aranzabal M, Rodríguez E, Al-corta P, et al. Prevalencia de asma y factores de riesgo en Victoria-Gasteiz. Estudio transversal en niños de 12 a 14 años. *Bol Soc VascoNav Pediatr*. 1998;32:2-11.
13. Mellis CM, Kattan M, Keens TG, Levison H. Comparative study of histamine and exercise challenges in asthmatic children. *Am Rev Respir Dis*. 1978;117:911-5.
14. Haby M, Anderson S, Peat SK, Mellis CM, Toelle B, Woolcock A. An exercise challenge protocol for epidemiological studies of asthma in children: Comparison with histamine challenge. *Eur Respir J*. 1994;7:43-9.

15. West J, Robertson C, Roberts R, Olinsky A. Evaluation of bronchial responsiveness to exercise in children as an objective measure of asthma in epidemiological surveys. *Thorax*. 1996; 51:590-5.
16. Cropp GJ. The exercise bronchoprovocation test: Standardization of procedures and evaluation of responses. *J Allergy Clin Immunol*. 1979;64:627-33.
17. Strachan DP. Repetability of ventilatory function measurements in a population survey of 7 year old children. *Thorax*. 1989;44:474-9.
18. Rupp NT, Guill NF, Brudno D. Unrecognised exercise-induced bronchospasm in adolescent athletes. *Am J Dis Child*. 1992;146:941-4.
19. Rupp NT, Brudno D, Guill N. The value of screening for risk of exercised induced asthma in high school students: *Ann Allergy*. 1993;70:339-42.
20. Spector SL. Update on exercise induced asthma. *Ann Allergy*. 1993;71:571-7.
21. García S, Sánchez-Solís M, Martínez I, Pérez D, Pajarón M. Exercise-induced asthma in children. Comparative study of free and treadmill running. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998;80:232-6.
22. Burr M, Limb E, Andrae S, Barry D, Nagel F. Childhood asthma in four countries: A comparative survey. *Int J Epidemiol*. 1994; 23:341-7.
23. Sears M, Jones D, Holdaway M, Hewitt C, Flannery E, Herbison G, et al. Prevalence of bronchial reactivity to inhaled methacoline in New Zealand children. *Thorax*. 1986;41: 283-9.
24. Ponsonby A, Couper D, Dwyer T, Carmichael A, Wood-Baker R. Exercise-induced bronchial hyperresponsiveness and parental ISAAC questionnaire responses. *Eur Respir J*. 1996;9:1356-62.
25. Pattermore P, Asher M, Harrison A, Mitchell E, Rea H, Stewart A. The interrelationship among bronchial hyperresponsiveness, the diagnosis of asthma, and asthma symptoms. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142:549-54.
26. Peat J, Salome C, Berry G, Woolcock A. Relation of dose-response slope to respiratory symptoms in a population of Australian schoolchildren. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144:663-7.
27. Turner S, Palmer L, Rye P, Gibson N, Young S, Goldblatt J, et al. Determinants of airway responsiveness to histamine in children. *Eur Respir J*. 2005;25:462-7.
28. Frank T, Frank P, McNamee R, Wright T, Hannaford P, Morrison J, et al. Assessment of a single scoring system applied to a screening questionnaire for asthma in children aged 5-15 years. *Eur Respir J*. 1999;14:1190-7.
29. Pekkanen J, Pearce N. Defining asthma in epidemiological studies. *Eur Respir J* 1999;14:951-7.
30. Peat J, Toelle B, Marks G, Mellis C. Continuing the debate about measuring asthma in population studies. *Thorax*. 2001; 56:406-11.
31. Peat J, Toelle B, Mellis C. Problems and possibilities in understanding the natural history of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:144-52.