

Aspectos epidemiológicos de la hiperreactividad bronquial inducida por el ejercicio en niños de 13-14 años en Barcelona

R.M.^a Busquets Monge, O. Vall Combelles, M.A. Checa Vizcaíno y O. García Algar

Unidad de Neumología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital del Mar. Universidad Autónoma de Barcelona.

(*An Esp Pediatr* 2002; 56: 298-303)

Antecedentes

No hay datos concluyentes sobre los factores de riesgo que modifican de alguna forma la hiperreactividad bronquial después de haber expuesto la vía respiratoria a un factor modulador, como histamina, metacolina o ejercicio. Algunos factores como la contaminación ambiental o las propias infecciones, en determinadas circunstancias, podrían ser factores protectores más que de riesgo para desarrollar hiperreactividad bronquial.

Objetivos

Determinar la prevalencia de la hiperreactividad bronquial inducida por el ejercicio en niños de edad escolar y su asociación con diferentes factores de riesgo.

Métodos

Se estudiaron 3.033 niños de 13 a 14 años de edad. Los participantes respondieron a un cuestionario sobre síntomas respiratorios y un total de 2.842 niños realizaron una prueba de reactividad bronquial al ejercicio. Este estudio forma parte del Estudio Internacional de Asma y Alergia en la Infancia (ISAAC).

Resultados

En 324 niños (11,4%) se observó un descenso del flujo espiratorio máximo mayor o igual al 15% después del ejercicio y 29 (9%) presentaron síntomas clínicos de asma. La hiperreactividad bronquial se asoció de manera significativa con menor edad, sexo femenino, nivel socioeconómico más alto y asistir a una escuela privada.

No se observó asociación entre hiperreactividad bronquial y obesidad, tabaco e infecciones virales.

Conclusiones

Estos hallazgos no son totalmente consistentes con otros estudios, lo que hace pensar que existen factores lo-

cales medioambientales que pueden influir en la prevalencia de hiperreactividad bronquial y serían necesarios más estudios para clarificar estas contradicciones.

Palabras clave:

Hiperreactividad bronquial. Ejercicio. Asma. Prevalencia. ISAAC.

EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF EXERCISE-INDUCED BRONCHIAL HYPERRESPONSIVENESS IN CHILDREN AGED 13-14 YEARS OLD IN BARCELONA (SPAIN)

Background

Conclusive data on the risk factors that modify bronchial hyperresponsiveness after airway exposure to modulating triggers (histamine, methacholine and exercise) are lacking. In recent years some risk factors such as air pollution or infection have been questioned and even considered protective.

Objectives

To assess the prevalence of bronchial hyperresponsiveness to exercise among schoolchildren and its association with different risk factors.

Methods

Three thousand thirty-three schoolchildren aged 13-14 years were studied. Participants answered a questionnaire on respiratory symptoms. A total of 2,842 children underwent exercise challenge testing for bronchial hyperresponsiveness. This study was part of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC).

Results

A fall in peak expiratory flow rate of (15% after exercise was found in 324 children (11.4%), of whom 29 (9%) also

Estudio financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS 93/0652).

Correspondencia: Dra. R.M.^a Busquets Monge.

Unidad de Neumología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital del Mar.

P.^o Marítimo, 25-29. 08003 Barcelona.

Correo electrónico: 13018@imas.imim.es

Recibido en noviembre de 2001.

Aceptado para su publicación en enero de 2002.

presented symptoms of asthma. Bronchial hyperresponsiveness to exercise was significantly associated with lower age, female sex, high socioeconomic level and attending a private school. No association was found between bronchial hyperresponsiveness and obesity, tobacco or viral infections.

Conclusions

These findings are not completely consistent with those of other studies, suggesting that local environmental factors may influence the prevalence of bronchial hyperresponsiveness. Further studies are required to clarify these conflicting data.

Key words:

Bronchial reactivity. Exercise. Asthma. Prevalence. ISAAC.

INTRODUCCIÓN

La hiperreactividad o hiperrespuesta bronquial (HRB) definida como la capacidad de las vías respiratorias para reaccionar de forma exagerada frente a diferentes estímulos como la metacolina, la histamina, el aire frío y el ejercicio¹, es una característica funcional básica del asma, aunque no exclusiva, y se manifiesta como obstrucción variable al flujo respiratorio.

Los primeros estudios realizados sobre la HRB demostraron que niños sanos también presentaban descensos del flujo espiratorio después de padecer una infección viral del tracto respiratorio², pero se desconoce si esta HRB transitoria posee algún valor en el desarrollo de asma. Posteriormente se comprobó que la presencia de HRB es un fenómeno variable y gradual, con prevalencia baja en individuos asintomáticos, media en poblaciones afectadas de rinitis y muy alta en asmáticos³. Más recientemente, Godfrey et al⁴ observaron que la broncoconstricción inducida por el ejercicio permitía diferenciar el asma de otras enfermedades pulmonares crónicas en los niños, lo que no sucede con la metacolina, ya que la respuesta a ésta es positiva en todos los casos, aunque el umbral de respuesta a la metacolina, suele ser distinto en los asmáticos y los no asmáticos. Sin embargo, Pattermore et al⁵ afirmaron que la HRB está relacionada, pero no es idéntica, con la clínica de asma, y concluyeron afirmando que las pruebas con provocación bronquial son una herramienta útil para los estudios respiratorios, pero no para diferenciar de manera fiable o precisa a los individuos asmáticos de los no asmáticos en una población general. Es decir, la HRB medida mediante la broncoconstricción inducida por el ejercicio no es muy específica y permitiría diferenciar el asma de otras enfermedades obstructivas pero no identificar a niños sanos.

Es bien conocido que el ejercicio es uno de los estímulos que ponen de manifiesto la HRB y puede ocasionar síntomas de asma bronquial. Existen evidencias de que la pérdida de agua es el factor que tiene una función preponderante en el desencadenamiento de la broncoconstricción inducida por el ejercicio⁶. La mayoría de los es-

tudios epidemiológicos utilizan la medida de la HRB para aumentar la especificidad de la definición de asma en estudios de prevalencia y sus factores de riesgo, pero hay realmente poca información epidemiológica referida a la distribución de la HRB y sobre los factores que inducen broncoconstricción en niños asintomáticos o los factores que simplemente estimulan la broncoconstricción en niños que ya son hiperreactivos. Se sabe poco sobre los factores de riesgo que modifican de alguna forma la HRB después de haber expuesto la vía aérea a un factor modulador, como histamina, metacolina o ejercicio. Se sabe que la HRB es el resultado de alteraciones genéticas o exposiciones ambientales, y que la inflamación representa un acontecimiento intermedio que podría vincular genética y riesgos ambientales en el desarrollo de la enfermedad, pero que no la explican suficientemente por sí mismos. Se desconoce cuáles podrían ser los orígenes genéticos y ambientales de esta respuesta inflamatoria, y qué parte de la prevalencia de la HRB podría explicarse por estos factores de riesgo. Se ha confirmado el papel de algunos factores como el hábito de fumar de los padres o algunas infecciones virales, en especial por el virus respiratorio sincitial⁷. Sin embargo, en los últimos años hay investigaciones que muestran que estos y otros factores como la contaminación ambiental o las propias infecciones que, en determinadas circunstancias, podrían ser factores protectores más que factores de riesgo^{8,9}.

El objetivo de este estudio es identificar los factores de riesgo de HRB inducida por el ejercicio en una población general de niños de 13 a 14 años, confirmando parte de los resultados publicados anteriormente¹⁰.

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño, ámbito y población

Estudio transversal incluyendo todos los niños de 13 a 14 años (n = 3.033) escolarizados en la zona litoral de la ciudad de Barcelona (distritos de Ciutat Vella y Sant Martí). La prueba se realizó en dos fases, la primera de febrero a mayo y la segunda de octubre a diciembre, con el fin de evitar los períodos de alta polinización. Los datos recogidos en el momento de la prueba fueron: diagnóstico previo de asma, presencia de síntomas de asma durante los últimos 12 meses, tratamiento realizado durante el último año y en el momento de la prueba por síntomas respiratorios, presencia de síntomas concurrentes de catarro de vías altas durante las 3 semanas previas a la prueba, peso, talla, parámetros meteorológicos y hábito tabáquico.

Para la medida de la HRB se realizó una prueba de reactividad bronquial al ejercicio, mediante carrera libre con esfuerzo máximo: los niños fueron invitados a correr durante 6 min al aire libre, bajo la supervisión del equipo médico. El método utilizado fue el descrito por Bardagí et al¹¹ siguiendo las recomendaciones de la American Academy of Allergy¹².

El flujo espiratorio máximo (FEF) fue medido mediante un aparato Mini-Wright (Clement Clark International, Reino Unido). El valor más alto de tres medidas bien realizadas se consideró como el FEF basal. El FEF fue determinado de nuevo al minuto de finalizar la carrera y al cabo de 5, 10 y 15 min. En cada momento se tomaron tres medidas con una variabilidad inferior al 10% y se registró el valor más alto. El criterio para considerar la prueba como aceptable fue conseguir un aumento mínimo de la frecuencia cardíaca del 85% del valor máximo del teórico para la edad (170 ± 10 lat./min). Se registraron la temperatura y la humedad relativa diarias, según datos meteorológicos del Observatorio Fabra, situado a 413 m de altitud sobre el nivel del mar, latitud $41^\circ 24' 59''$ norte y longitud $2^\circ 7' 33''$ este. Todos los niños fueron tallados y pesados para calcular el FEF teórico y el índice de masa corporal (IMC).

Para el cálculo de la broncoconstricción inducida por el ejercicio (BIE), se utilizó la siguiente fórmula: $BIE = (FEF_{\text{basal}} - FEF_{\text{postejercicio}} / FEF_{\text{basal}}) \times 100$ ¹². La BIE fue definida por una disminución del FEF igual o superior al 15% del valor basal¹¹. Todos los niños que presentaron un descenso del FEF $\geq 15\%$ fueron explorados para confirmar la presencia de signos respiratorios.

Para la medida de los síntomas de asma y los factores asociados se utilizó el cuestionario del proyecto ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood)¹³. Este estudio forma parte del mismo y consiste en 48 preguntas referidas a síntomas respiratorios, nasales y cutáneos junto a un videocuestionario. A este cuestionario se añadieron preguntas referidas al tratamiento por síntomas respiratorios durante el último año y en el momento de la prueba, la presencia de síntomas respiratorios durante las 3 semanas previas a la prueba y el hábito tabáquico, sobre la base del cuestionario utilizado por el estudio europeo sobre asma en adultos¹⁴. El nivel socioeconómico se calculó mediante el índice sintético (IS) o grado de necesidad social y el índice de capacidad económica familiar (ICEF).

Se obtuvo el consentimiento informado de las familias de los niños, para realizar la prueba de ejercicio y el cuestionario. El estudio fue aprobado por el Comité Ético y de Investigación Clínica del hospital.

Los datos se analizaron mediante el paquete estadístico SPSS for Windows, Release 5.0 (Jun 20, 1992). Se realizó un análisis descriptivo de las variables basales (edad, sexo, tipo de escuela [pública o privada], barrio, fecha de nacimiento y fecha en que se realizó la prueba) con respecto a la HRB. La asociación entre HRB y los diversos factores de riesgo se estimó mediante el cálculo de las *odds ratio* (OR) y su correspondiente intervalo de confianza del 95% y de la prueba chi cuadrado. Para estimar la asociación de cada uno de los factores de riesgo, con independencia del efecto de los restantes factores, se utilizó la regresión logística, tomando como variable dependiente dicotómica la HRB.

RESULTADOS

Del total de 3.431 niños de 13 a 14 años, registrados en 76 escuelas, se incluyeron en el estudio 3.324 procedentes de 74 escuelas. El cuestionario fue completado por 3.033 niños y, de éstos, 2.842 (93,7%) realizaron de manera adecuada la prueba de ejercicio, 1.420 niños y 1.422 niñas.

La media de temperatura y humedad relativa durante los días en que se realizó la prueba de ejercicio fue $13,4^\circ\text{C}$ (desviación estándar [DE], $\pm 4,2$) y 67,3% (DE, ± 15), respectivamente.

De los 2.842 niños que realizaron la prueba de ejercicio, 324 (11,4%) mostraron una disminución del FEF $\geq 15\%$. La prevalencia de HRB fue mayor en el grupo de 13 años respecto al de 14 años y en las niñas respecto a los niños. La prevalencia de HRB según el mes de nacimiento fue menor en los nacidos durante el verano (junio, julio y agosto) pero sin ser las diferencias estadísticamente significativas al comparar mes a mes. Sin embargo, al agrupar los meses del nacimiento en dos períodos, el primero correspondiente al verano y el segundo al resto del año, la diferencia fue estadísticamente significativa (tabla 1).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la HRB según la temperatura y la humedad, aunque sí se observaron según el período en que se realizó la prueba, siendo superior la prevalencia de HRB en los niños en los que se realizó en otoño, persistiendo esta diferencia al ajustar el período por las variables basales en un modelo de regresión logística.

La prevalencia de HRB fue superior en las escuelas privadas respecto a las públicas a expensas del grupo de edad de 13 años y del sexo femenino. Por barrios, se encontró una mayor prevalencia de HRB en los de menor índice sintético (o grado de necesidad social) y mayor ICEF, es decir, en los niños de nivel socioeconómico más

TABLA 1. Asociación entre hiperreactividad bronquial y factores demográficos

| | | Número | Porcentaje | OR | (IC 95%) |
|-------------------|-------------|--------|------------|------|-------------|
| Edad | 13 años | 228 | 12,2 | 1 | |
| | 14 años | 96 | 9,9 | 0,81 | (0,97-1,61) |
| Sexo | Mujeres | 190 | 13,4 | 1 | |
| | Varones | 134 | 9,4 | 0,68 | (0,53-0,85) |
| Mes de nacimiento | Primavera | 87 | 26,8 | 1,32 | (0,92-1,88) |
| | Verano | 63 | 19,4 | 1 | |
| | Otoño | 97 | 29,9 | 1,61 | (1,13-2,29) |
| | Invierno | 77 | 23,7 | 1,35 | (0,93-1,94) |
| Período de prueba | Prepolínico | 135 | 9,1 | 1 | |
| | Pospolínico | 189 | 13,9 | 1,60 | (1,26-2,04) |

OR: *odds ratio* ajustada; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

elevado, pero no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos barrios (tabla 2).

De los 2.842 niños que realizaron la prueba de ejercicio, 156 (5,5%) estaban siguiendo tratamiento por síntomas respiratorios el día de la prueba, y de éstos, 97 (62%) no presentaron broncoconstricción inducida por el ejercicio, y 1.930 niños (67,9%) habían presentado síntomas respiratorios (fiebre, tos y mucosidad) 3 semanas antes de la prueba. Asimismo, ni el porcentaje de FEF basal sobre el teórico (normal $\geq 80\%$), ni el IMC (percentil > 97 , obesidad) son factores que afecten al grado de HRB, ya que no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Eran obesos 24 de los 295 niños con HRB (8,1%) y 137 de los 2.241 no hiperreactivos (6,1%). El 31,7% de los niños habían fumado alguna vez y el 10,1% durante el último mes. Al asociar tabaquismo con HRB se observó que los niños que habían fumado alguna vez eran menos hiperreactivos que los que no habían fumado nunca (tabla 3).

DISCUSIÓN

Los diferentes estudios de HRB medida por carrera libre realizados en España en grupos de edades de 6 a 15 años muestran resultados dispares que van desde la prevalencia del 5,3% obtenida por Fuertes et al¹⁵ en un estudio realizado en niños de 6 a 8 años, hasta el 17% en Vitoria. Nosotros encontramos una prevalencia del 11%. Estas variaciones pueden deberse a la diferente edad de los niños estudiados, así como a la metodología utilizada.

El predominio de HRB en el grupo de 13 años respecto al de 14 años es consistente con los resultados observados en la bibliografía. Bardagí et al¹¹, en un estudio realizado en 2.114 niños en Mataró (Barcelona), encontró una prevalencia de HRB inducida por el ejercicio del 4,1% en niños de 13 años y del 3,2% en los de 14 años. Le Souef et al¹⁶, mediante la prueba de la metacolina observaron que la respuesta era mayor en los niños de menor edad, Tepper et al¹⁷ compararon niñas sanas con adultos y observaron que presentaban una mayor respuesta a la metacolina y que esta diferencia no estaba relacionada con el tamaño del pulmón, el calibre de la vía respiratoria o la dosis de metacolina.

La prevalencia superior en niñas no concuerda con la mayoría de estudios epidemiológicos publicados sobre HRB, que no encuentran diferencias por sexo. Fuertes et al¹⁸ creen que esta igualdad de prevalencia de sexo podría ser debida a la corta edad de los niños estudiados. Sin embargo, los estudios que se refieren al diagnóstico de asma observan un predominio en varones. Las causas de esta diferencia no se conocen, aunque Kühni et al¹⁹ sugieren que las mujeres están infradiagnosticadas e infratratadas en comparación con los varones. Este fenómeno se ha llamado síndrome de Yentl, y a pesar de que

TABLA 2. Asociación entre hiperreactividad bronquial y factores socioeconómicos

| | | Número | Porcentaje | OR | (IC 95%) |
|-----------|---------------|--------|------------|------|-------------|
| Escuelas | Privada | 198 | 12,2 | 1 | |
| | Pública | 126 | 9,9 | 0,64 | (0,53-0,85) |
| Distritos | Raval | 38 | 9,8 | 1 | |
| | Casco Antiguo | 35 | 9,6 | 0,8 | (0,54-1,17) |
| | Vermeda | 81 | 11,7 | 1,04 | (0,79-1,36) |
| | Poble Nou | 52 | 12,9 | 1,18 | (0,85-1,64) |
| | Besós | 29 | 12,2 | 1,09 | (0,71-1,67) |
| | Clot | 89 | 11,8 | 1,05 | (0,80-1,37) |

OR: odds ratio ajustada; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

TABLA 3. Asociación entre hiperreactividad bronquial y factores individuales

| | | OR | (IC 95%) |
|---------|-----------------------|------|-------------|
| IMC | Obesidad | 1,36 | (0,84-2,18) |
| FEF b/t | < 80% | 1,40 | (0,15-6,45) |
| Tabaco | Alguna vez | 0,75 | (0,58-0,98) |
| | Durante el último mes | 0,68 | (0,43-1,07) |

OR: odds ratio ajustada; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; IMC: índice de masa corporal; FEF b/t: flujo espiratorio máximo (basal/teórico).

no ha sido estudiado con detalle en niños, sugiere que pertenecer al sexo femenino es un factor de riesgo para el infradiagnóstico e infratratamiento del asma, debido a razones físicas y psíquicas que se asocian a la ausencia de diagnóstico y a la variabilidad en la presentación de los síntomas.

No está clara la influencia que tiene la clase social o el nivel socioeconómico sobre la prevalencia de HRB. Los datos obtenidos en nuestro estudio no concuerdan con estudios previos en los que observan que la HRB se asocia a un bajo nivel socioeconómico²⁰ o no encuentran diferencias entre diferentes clases sociales²¹. Morgan y Martínez²⁰ sugieren que estos niños podrían estar expuestos y sensibilizados a un tipo de alérgenos que favorecerían la aparición de HRB, mientras que los de nivel socioeconómico más elevado estarían expuestos a alérgenos menos inductores. García-Marcos et al²¹ no encontraron variaciones en la prevalencia de HRB según el nivel socioeconómico.

Respecto a la distribución de la HRB según el mes de nacimiento no hay otras referencias de estudios publicados en la bibliografía, aunque sí existen trabajos relacionados con el diagnóstico de asma^{22,23}.

Del Río et al²⁴, en un estudio comparativo entre niños asmáticos obesos y no obesos y entre niños no asmáticos obesos y un grupo control de niños con peso normal y sin asma, encontraron una caída del FEF significativa inducida por el ejercicio similar en todos los casos. Concluyeron que la obesidad podría ser un factor condicionante de la HRB inducida por el ejercicio. Nuestros datos no concuerdan con los obtenidos en este estudio, ya

que al relacionar el IMC con la presencia de HRB no se han encontrado diferencias entre niños obesos y niños no obesos. Sin embargo, no puede descartarse que con un número más elevado de casos, sí podría darse una tendencia a que esta asociación existiera.

Parece evidente que el tabaco se asocia a inflamación de la vía respiratoria y a HRB. Se ha comprobado que entre fumadores no asmáticos, cuanto menor es la función pulmonar más frecuente e intensa es la HRB. Hay estudios que demuestran que la HRB empeora en aquellos asmáticos que son fumadores pasivos, sin poder asegurar que la exposición pasiva al humo del tabaco induzca HRB o aumente el riesgo de desarrollar asma en niños sanos²⁵. En nuestro estudio, al asociar el consumo de tabaco con HRB, observamos que el tabaco aparece como un factor protector, pero al ajustar el consumo de tabaco por las variables basales en un modelo de regresión logística, esta asociación no resultó significativa.

Hay pocos estudios referentes a la gravedad de la HRB, durante o después de infecciones virales en niños con asma, y todavía menos en la población general. La relación entre HRB e infecciones virales no está clara y los resultados de los estudios realizados son contradictorios. Algunos autores observan que las infecciones virales aumentan la HRB durante o después del episodio viral agudo^{26,27}, mientras que otros no observan ningún tipo de relación. Se ha identificado una serie de mecanismos que intentan explicar cómo las infecciones respiratorias aumentan la reactividad bronquial o provocan una crisis de asma: alteraciones en la función del sistema nervioso autónomo, daño epitelial por la inflamación, efectos de los virus en la respuesta inmunitaria celular y desarrollo de reacciones asmáticas tardías²⁸.

Sobre la relación entre el valor del FEF basal previo al ejercicio y la respuesta bronquial al mismo se han publicado estudios contradictorios. Linna²⁹, en Oulu (Finlandia), demostraron que la HRB tras el ejercicio dependía de la obstrucción previa de las vías respiratorias, es decir, del FEF basal, pero puede observarse una amplia variedad de reactividad. Si el valor de FEF basal está por debajo de 3 desviaciones estándar del teórico, puede predecirse la aparición de síntomas clínicos de asma.

En conclusión, los resultados de este estudio no son consistentes con otros, lo que sugiere que los factores ambientales locales pueden influir en el desencadenamiento de la HRB. Los hallazgos encontrados hacen concluir que la edad superior y nacer en verano, son factores protectores para la HRB, por otro lado, el sexo femenino es un factor de riesgo. El mes en que se hace la prueba, la temperatura y la humedad no influyen sobre la HRB.

Asistir a una escuela privada es un factor de riesgo. No encontramos diferencias significativas entre barrios, pero hay un predominio de HRB en los de menos índice sintético, es decir, mayor nivel socioeconómico. La obesidad y el porcentaje de PEB basal sobre el predicho no influ-

ye sobre la HRB, ni tampoco el haber presentado un catarro de vías altas semanas previas a la prueba. El tratamiento antiasmático administrado el mismo día en que se realizó la prueba, no enmascara un resultado positivo, sino que su asociación, muy significativa estadísticamente, nos valida el diagnóstico previo de asma y por lo tanto el tratamiento.

La fase I del Estudio Internacional de Asma y Alergia en la Infancia (ISAAC) ha proporcionado información sobre la prevalencia mundial de asma y alergia. Actualmente está en marcha la fase II en España³⁰, en la que se realiza, además del cuestionario, pruebas más objetivas, lo que nos permitirá una aproximación más exacta de los factores de riesgo.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Josep María Antó la supervisión del estudio, a Neus Sancho, Javier Massaguer y Xavier Gimeno su ayuda en el trabajo de campo, a Marco Pavessi el análisis estadístico y a los directores, profesores y niños de las escuelas participantes su cooperación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anto JM. Methods to assess and quantify BHR (bronchial hyperresponsiveness) in epidemiological studies. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 (Suppl 1): 13-14.
2. Boushey HA, Holtzman MJ, Sheller JR, Nadel JA. Bronchial hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 389-413.
3. Peat JK, Toelle BG, Marks GB, Mellis CM. Continuing the debate about measuring asthma in population studies. *Thorax* 2001; 56: 406-411.
4. Godfrey S, Springer C, Noviski N, Maayan C, Avital A. Exercise but not methacholine differentiates asthma from chronic lung disease in children. *Thorax* 1991; 46: 488-492.
5. Pattemore PK, Asher MI, Harrison AC, Mitchell EA, Rea HH, Stewart AW. The interrelationship among bronchial hyperresponsiveness, the diagnosis of asthma, and asthma symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 549-554.
6. Anderson SD, Daviskas E. The mechanism of exercise-induced asthma is... *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 453-459.
7. Kattan M. Epidemiologic evidence of increased airway reactivity in children with a history of bronchiolitis. *J Pediatr* 1999; 135: 8-13.
8. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997; 275: 77-79.
9. Martinez FD. Role of respiratory infection in onset of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 1999; 29 (Suppl 2): 53-58.
10. Busquets RM, Anto JM, Sunyer J, Sancho N, Vall O. Prevalence of asthma-related symptoms and bronchial responsiveness to exercise in children aged 13-14 years in Barcelona, Spain. *Eur Respir J* 1996; 9: 2094-2098.
11. Bardagi S, Agudo A, Gonzalez CA, Romero PV. Prevalence of exercise-induced airway narrowing in schoolchildren from a Mediterranean town. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1112-1115.
12. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American

- Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 309-329.
13. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995; 8: 483-491.
 14. Burney P, Chinn S. Developing a new questionnaire for measuring the prevalence and distribution of asthma. *Chest* 1987; 91 (Suppl 6): 79-83.
 15. Fuertes Fernández-Espinar J, Meriz Rubio J, Pardos Martínez C, López Cortés V, Ricarte Díez JI, 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.
 16. Le Souef PN, Sears MR, Sherrill D. The effect of size and age of subject on airway responsiveness in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 576-579.
 17. Tepper RS, Stevens J, Eigen H. Heightened airway responsiveness in normal female children compared with adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 678-681.
 18. Fuertes Fernández-Espinar J, Meriz Rubio J, Isanta Pomar C, Pardos Martínez C, López Cortés V, González Pérez-Yarza E. Factores de riesgo de asma, alergia e hiperreactividad bronquial en niños de 6-8 años. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 205-212.
 19. Kühni CE, Sennhauser FH. The Yentl syndrome in childhood asthma: Risk factors for undertreatment in Swiss children. *Pediatr Pulmonol* 1995; 19: 156-160.
 20. Morgan WJ, Martinez FD. Risk factors for developing wheezing and asthma in childhood. *Pediatr Clin North Am* 1992; 39: 1185-1204.
 21. García-Marcos L, Guillen JJ, Dinwiddie R, Guillen A, Barbero P. The relative importance of socio-economic status, parental smoking and air pollution (SO₂) on asthma symptoms, spirometry and bronchodilator response in 11-year-old children. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10: 96-100.
 22. Aberg N. Birth season variation in asthma and allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 643-648.
 23. Croner S, Kjellman NI. Natural history of bronchial asthma in childhood. A prospective study from birth up to 12-14 years of age. *Allergy* 1992; 47: 150-157.
 24. Del Rio B, Cisneros M, Berber A, Espinola G, Sierra J. Exercise induced bronchospasm in asthmatic and non-asthmatic obese children. *Allergy Immunopathol* 2000; 28: 5-11.
 25. Lorenz J. Epidemiological and clinical aspects of asthma. *Eur Respir Rev* 1996; 6: 218-223.
 26. Cypcar D, Busse WW. Role of viral infections in asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 1993; 113: 745-768.
 27. Stark JM, Busse WW. Respiratory virus infection and airway hyperreactivity in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1991; 2: 95-110.
 28. Björnsdóttir US, Busse WW. Respiratory infections and asthma. *Med Clin North Am* 1992; 76: 895-915.
 29. Linna O. Influence of baseline lung function on exercise-induced response in childhood asthma. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 664-669.
 30. García-Marcos L, Martínez A, Batlles J, Morales M, García G, Escribano A por el Grupo ISAAC Español fase II. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase II: metodología y resultados de participación en España. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 400-405.