

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

I. Carvajal-Urueña^a, L. García-Marcos^b, R. Busquets-Monge^c, M. Morales Suárez-Varela^d, N. García de Andoin^e, J. Batlles-Garrido^f, A. Blanco-Quirós^g, A. López-Silvarrey^h, G. García-Hernándezⁱ, F. Guillén-Grima^j, C. González-Díaz^k y J. Bellido-Blasco^l

^aCentro de Salud de Las Vegas. Área Sanitaria III. Avilés. Servicio de Salud del Principado de Asturias. Asturias. España.

^bUnidad de Investigación de Cartagena y Departamento de Pediatría. Universidad de Murcia. Murcia. España.

^cUnidad de Neumología. Hospital del Mar. Barcelona. España.

^dUnidad de Salud Pública. Departamento de Medicina Preventiva. Universidad de Valencia. Valencia. España.

^eDepartamento de Pediatría. Hospital Donostia. San Sebastián. Guipúzcoa. España.

^fDepartamento de Pediatría. Hospital Torrecárdenas. Almería. España.

^gDepartamento de Pediatría. Universidad de Valladolid. Valladolid. España.

^hFundación María José Jove. A Coruña. España.

ⁱUnidad de Neumología Pediátrica. Hospital Infantil 12 de Octubre. Madrid. España.

^jDepartamento de Ciencias de la Salud. Universidad Pública de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

^kDepartamento de Pediatría. Hospital de Basurto. Bilbao. Vizcaya. España.

^lSección de Epidemiología. Centro de Salud Pública. Consellería de Sanitat. Castellón. España.

OBJETIVO: Analizar las variaciones geográficas en la prevalencia de síntomas relacionados con el asma en niños y adolescentes españoles.

POBLACIÓN Y MÉTODOS: Durante los años 2001 y 2002, el International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase III estudió a 28.445 niños de 6-7 años de 10 áreas (A Coruña, Asturias, Barcelona, Bilbao, Cartagena, Castellón, Madrid, Pamplona, San Sebastián y Valencia) y 31.257 adolescentes de 13-14 años de 11 áreas (las anteriores más Valladolid) españolas. Los síntomas de asma se recogieron en un cuestionario escrito completado por los padres de los niños o por los propios adolescentes. Las variaciones geográficas de las prevalencias de los síntomas se analizaron con un modelo de regresión logística y su correspondencia por edad mediante correlación lineal.

RESULTADOS: La prevalencia de sibilancias recientes (últimos 12 meses) varió entre el 7,1 y el 12,9% a los 6-7 años, y entre el 7,1 y el 15,3% a los 13-14 años. El riesgo más elevado (*odds ratio* [OR] respecto al área de menor prevalencia) de presentar sibilancias recientes correspondió a los niños de A Coruña (OR = 1,96; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,65-2,33) y Bilbao (OR = 1,83; IC del 95%, 1,54-2,18) y los adolescentes de A Coruña (OR = 2,38; IC del 95%, 2,04-2,79) y Asturias (OR = 2,37; IC del 95%, 2,03-2,77). Se comprobó una fuerte correlación por edad en las prevalencias de sibilancias recientes de cada área geográfica ($r = 0,72$).

CONCLUSIONES: En España existen, desde edades tempranas, variaciones geográficas notables en la prevalencia de síntomas de asma. Éstos son más frecuentes en los niños y adolescentes que habitan en la fachada atlántica del país.

Palabras clave: Asma. Prevalencia. ISAAC. Niño. Adolescente.

Organismos y fundaciones que han contribuido a la financiación del estudio: Dirección General de Salud Pública y Planificación, Consejería de Salud y Servicios Sanitarios del Principado de Asturias; Fundación Óscar Rava 2001, Barcelona; Departamento de Salud del Gobierno de Navarra; Fundación Rotaria Luis Vives 2002-2003, Valencia; Departamento de Salud del Gobierno Autónomo de Murcia; Instituto de Salud Carlos III, Red de Centros RCESP (C03/09); AstraZeneca España.

Correspondencia: Dr. I. Carvajal-Urueña.

Centro de Salud de Las Vegas.

Rubén Darío, s/n. 33404 Las Vegas. Corvera de Asturias. Asturias. España.

Correo electrónico: ignacio.carvajal@sessa.princast.es

Recibido: 13-4-2005; aceptado para su publicación: 19-4-2005.

Geographic Variation in the Prevalence of Asthma Symptoms in Spanish Children and Adolescents. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase 3, Spain

OBJECTIVE: To analyze geographic variations in the prevalence of symptoms related to asthma in Spanish children and adolescents.

POPULATION AND METHODS: In 2001 and 2002, the Spanish arm of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase 3 collected information on 28 445 children in the age bracket of 6-7 years in 10 metropolitan areas (A Coruña, Asturias, Barcelona, Bilbao, Cartagena, Castellón, Madrid, Pamplona, San Sebastián, and Valencia) and on 31 257 adolescents in the bracket 13-14 years in 11 areas (the previously named areas plus Valladolid). An asthma symptom questionnaire was filled in by parents or the adolescents themselves. Differences in symptoms between geographic areas were analyzed by fitting a logistic regression model. The relationship between symptoms and age was analyzed by linear correlation.

RESULTS: The prevalence of recent wheezing (last 12 months) ranged from 7.1% to 12.9% among 6-7-year-olds and from 7.1% to 15.3% among the 13-14-year-olds. The greatest risk of recent wheezing was observed for children in A Coruña (*odds ratio* [OR] =1.96 in comparison with the area of lowest prevalence; 95% confidence interval [CI], 1.65-2.33) and Bilbao (OR=1.83; 95% CI, 1.54-2.18) and for adolescents in A Coruña (OR=2.38; 95% CI, 2.04-2.79) and Asturias (OR=2.37; 95% CI, 2.03-2.77). A strong correlation ($r=0.72$) was observed between the prevalence of recent wheezing and age in each of the geographic areas.

CONCLUSIONS: Considerable geographic variation in the prevalence of asthma symptoms can be seen in Spain even among young children. Symptoms are more frequent in children and adolescents who live on the Spain's northern Atlantic coast.

Key words: Asthma. Prevalence. ISAAC. Child. Adolescent.

Introducción

La investigación internacional ha demostrado, con escaso lugar para la duda, la existencia de variaciones geográficas de considerable magnitud en la prevalencia del asma durante la infancia y la adolescencia¹. Respecto a este aspecto de la epidemiología del asma, de interés para la salud pública y la medicina respiratoria, la mejor evidencia disponible procede del Internacional Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)^{2,3}. En la fase I del estudio, concluida en 1996, el ISAAC comunicó prevalencias de sibilancias recientes (últimos 12 meses) de 56 naciones, con diferencias entre países superiores a 5 veces en niños de 6-7 años y a 15 veces en adolescentes de 13-14 años⁴. En cuanto a las causas de las variaciones geográficas, su extraordinaria amplitud y la complejidad del patrón de distribución internacional puesto de manifiesto en el ISAAC constituyen una firme prueba de la influencia que los factores de carácter ambiental, en el sentido más amplio del término, ejercen en el desarrollo de la enfermedad⁵. Desde esta consideración, el análisis de las variaciones territoriales de la prevalencia de los síntomas de asma tiene, además de un valor descriptivo, el interés de que permite generar hipótesis en relación con los factores responsables de la distribución de la enfermedad^{2,5}.

En España, la investigación ISAAC fase I encontró prevalencias de sibilancias recientes, recogidas en un cuestionario escrito, en un rango del 3,5-8,4% en niños de 6-7 años y del 5,5-14,6% en adolescentes de 13-14 años de distintas poblaciones de la península⁴. Así pues, aunque para el conjunto del país se constataron cifras globales en un nivel de bajo a medio a escala internacional, la prevalencia de síntomas de asma en algunas áreas, como Barcelona, Cartagena, Cádiz o Bilbao, duplicó holgadamente a la de otros lugares, como Pamplona, Valladolid o Castellón. Profundizando en esta cuestión, un detallado análisis de los hallazgos del ISAAC fase I en la población adolescente de 9 áreas geográficas ha planteado la existencia en España de 2 patrones de distribución del asma: uno propio de las regiones periféricas (zonas costeras) y otro característico del interior del país (ambas mesetas) con relativas alta y baja prevalencia, respectivamente⁶. Por desgracia, el mencionado análisis no incluyó a niños de 6-7 años, debido al escaso número de poblaciones en las que la investigación se desarrolló de forma simultánea, circunstancia que ha impedido hasta la fecha evaluar si el doble patrón geográfico de prevalencia propuesto para España incide en el mismo sentido en etapas más tempranas de la vida.

Durante el bienio 2001-2002, en España se ha llevado a cabo la fase III de la investigación internacional ISAAC con el objetivo principal de analizar la evolución temporal de la prevalencia de los síntomas de asma y las enfermedades alérgicas desde la fase I realizada en 1994-1995⁷. Además, el ISAAC fase III España ha incorporado a grupos de niños y adolescentes de poblaciones no estudiadas con anterioridad, lo que ha brindado la oportunidad de avanzar en la caracterización de las diferencias geográficas del asma en el país. Con esa

finalidad, el presente estudio se plantea la descripción y el análisis de la prevalencia de los síntomas relacionados con el asma en los niños y adolescentes españoles y las variaciones que existen al respecto entre las poblaciones que formaron parte de la citada investigación.

Población y métodos

La iniciativa ISAAC fase III España reunió el esfuerzo coordinado de 11 grupos de investigación, ubicados en otras tantas áreas geográficas de la península, que implementaron en sus respectivas zonas de influencia el protocolo de la fase III del estudio (<http://isaac.auckland.ac.nz>). La población objeto de análisis incluyó a los niños de 6-7 años de 10 áreas (A Coruña, Asturias, Barcelona, Bilbao, Cartagena, Castellón, Madrid, Pamplona, San Sebastián y Valencia) y los adolescentes de 13-14 años de 11 áreas (todas las anteriores más Valladolid) de la geografía nacional. La representatividad de la muestra, definida por cada centro ISAAC, fue de ámbito provincial en Asturias y Valladolid; local, completada en caso necesario con sujetos de poblaciones limítrofes, en A Coruña, Bilbao, Cartagena, Castellón, Pamplona, San Sebastián y Valencia, y de distrito metropolitano en Barcelona y Madrid (áreas de salud del Hospital del Mar y Hospital 12 de Octubre, respectivamente). Con la excepción de San Sebastián, en todas las áreas se definió previamente un tamaño muestral de 3.000 sujetos por grupo de edad, para contar con la potencia estadística que permitiese detectar diferencias entre prevalencias del orden del 2% con un nivel de significación del 1%.

Por cuestiones de operatividad, el trabajo de campo se desarrolló en el ámbito escolar y la búsqueda de sujetos se restringió a los alumnos de primer y/o segundo cursos de Educación Primaria (ISAAC 6-7 años) y de segundo y/o tercer cursos de Enseñanza Secundaria (ISAAC 13-14 años). En cada área geográfica, cada centro local ISAAC obtuvo la autorización de las instituciones académicas correspondientes e invitó a colaborar a los centros educativos seleccionados. Una vez acordada la cooperación de la comunidad escolar, el proyecto fue presentado a los padres de todos los niños y adolescentes de los cursos seleccionados mediante una carta en la que se evitó mencionar los términos "asma" y "alergia" y que se acompañó de una solicitud de autorización para la participación en el estudio. La versión española del protocolo de investigación ISAAC fase III y el plan operativo para su implementación obtuvieron la acreditación del Comité Ético Regional de Investigación Clínica de Asturias.

La presente investigación utilizó, tanto en los niños de 6-7 años como en los adolescentes de 13-14 años, el cuestionario central ISAAC de síntomas de asma, validado con anterioridad^{3,8}. El idioma empleado de forma mayoritaria fue el español (el 98,1% de las encuestas válidas), si bien se utilizaron el euskera y el valenciano en una parte de los sujetos de Pamplona y Castellón, respectivamente (el 1,1 y el 0,8% de las encuestas válidas por ese orden). En los niños de 6-7 años, los padres cumplimentaron los cuestionarios en el domicilio familiar, mientras que en el caso de los adolescentes de 13-14 años lo hicieron los propios sujetos en su centro educativo. En cuanto al contenido del cuestionario escrito, común a los 2 grupos de edad, estuvo basado en el formulario de síntomas bronquiales de la IUATLD (International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases)⁹, e incluyó 8 preguntas sobre la prevalencia y gravedad de diversos síntomas relacionados con la enfermedad (anexo I). Para la finalidad del presente estudio, centrado en la prevalencia de los síntomas relacionados con el asma, se analizaron las cuestiones referidas a la presencia reciente, "en los últimos 12 meses", de sibilancias, sibilancias asociadas al ejercicio físico, sibilancias causantes de despertar nocturno y tos

nocturna, así como la referencia histórica, “alguna vez” de haber experimentado sibilancias y haber tenido asma. Con respecto a la significación de las cuestiones evaluadas, las sibilancias recientes e históricas se consideraron indicativas de las prevalencias actual y acumulada de asma, respectivamente^{4,10-12}, y el reconocimiento de haber tenido asma alguna vez se interpretó como un correlato del diagnóstico médico de la enfermedad¹⁰.

Atendiendo al cronograma internacional de la investigación ISAAC, el trabajo de campo se llevó a cabo en cada área geográfica durante los períodos lectivos de los años 2001 y/o 2002. El ISAAC fase III España alcanzó una participación global del 72,3% en los niños de 6-7 años y del 88,5% en los adolescentes de 13-14 años, con cifras por grupo de edad entre el 53,4 y el 89,0%, y entre el 75,8 y el 100,0%, respectivamente¹³. El proceso de informatización de los cuestionarios se realizó de manera centralizada en el centro ISAAC de Cartagena, donde se escanearon con un programa de reconocimiento de caracteres ópticos (Remark Office OMR 5.0, Principia, Paoli, Pennsylvania, EE.UU.) y se ordenaron en una base de datos (Epi-Info 3.2, Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia, EE.UU.) para su remisión al centro de datos internacional del proyecto (International ISAAC Data Center). En conjunto, se estudió a 59.702 sujetos (28.445 niños de 6-7 años y 31.257 adolescentes de 13-14 años), de los que se excluyó del presente análisis a 238 (0,4%) por faltar algún dato demográfico fundamental, como la edad y/o el sexo, o bien por no haber respondido a ninguna pregunta del cuestionario escrito de asma, circunstancia en que éste se consideró no cumplimentado.

Análisis estadístico

Siguiendo las recomendaciones metodológicas del ISAAC, para el cálculo de las prevalencias, con su intervalo de confianza (IC) del 95%, se contabilizaron en el denominador todas las respuestas posibles, incluidas las perdidas e incongruentes^{2,4}. Para el estudio de las variaciones geográficas, se ajustó un modelo de regresión logística para cada grupo de edad que utilizó como variables dependientes las preguntas relativas a sibilancias recientes y asma alguna vez y, en cada una de ellas, como variables independientes el área geográfica y el sexo, y que tomaba como categorías de referencia en cada modelo el área de menor prevalencia y el sexo femenino. Asimismo, y para las mismas preguntas, se estudió la correspondencia entre grupos de edad de las prevalencias de cada área geográfica mediante correlación lineal simple y ajuste de la recta de regresión de mínimos cuadrados. Todos los cálculos estadísticos se realizaron con el programa STATA 7 (StataCorp, College Station, TX, EE.UU.).

Resultados

Para el conjunto de las áreas geográficas estudiadas, las prevalencias de sibilancias recientes fueron del 9,9% en los niños de 6-7 años y del 10,6% en los adolescentes de 13-14 años (10,8% si se excluyen los datos de Valladolid, que sólo estudió a sujetos del grupo de mayor edad). En cuanto a la amplitud de las variaciones geográficas, fue de 1,8 veces en los niños y de 2,1 veces en los adolescentes, los límites menores correspondieron a Pamplona y Castellón, y los mayores a A Coruña y Asturias, respectivamente (tabla I). Las prevalencias de sibilancias recientes con el ejercicio fueron elevadas en los adolescentes y bajas en los niños. En los primeros se dio la paradoja de que superaron, en todas las áreas geográficas, a las correspondientes proporciones de sibilancias recientes, que en teoría deberían contenerlas. En lo que respecta a los síntomas nocturnos, siempre referidos al último año, las prevalencias de sibilancias que interfieren con el sueño fueron en general discretas, mientras que, en sentido contrario, los porcentajes de tos nocturna fueron muy altos, asimismo en los 2 grupos de edad (tabla II). De igual forma, las prevalencias de sibilancias en alguna ocasión fueron muy elevadas, en especial en los niños de 6-7 años, en los que el porcentaje global fue del 30,2%, frente al 19,6% en los adolescentes de 13-14 años (tabla III). Por último, el reconocimiento de haber tenido asma alguna vez, bien por los progenitores o por el propio sujeto, arrojó proporciones globales del 11,8% en los niños y del 14,3% en los adolescentes, con diferencias geográficas cuya amplitud fue de 2,0 y 2,4 veces; las cifras menores correspondieron a Castellón, y las mayores a Asturias y San Sebastián.

El modelo de regresión logística mostró, tanto en los niños de 6-7 años como en los adolescentes de 13-14 años, diferencias geográficas apreciables en las *odds ratios* (OR) de sibilancias recientes y asma alguna vez (tablas IV y V). En el análisis propuesto, las poblaciones que sirvieron de referencia por tener menores prevalencias fueron Pamplona, para sibilancias recientes en los niños, y Castellón, para sibilancias recientes en los adolescentes

TABLA I
Prevalencia de sibilancias y sibilancias relacionadas con el ejercicio recientes (cuestionario escrito)

	Sibilancias últimos 12 meses				Sibilancias con el ejercicio últimos 12 meses			
	6-7 años		13-14 años		6-7 años		13-14 años	
	n	% (IC del 95%)	n	% (IC del 95%)	n	% (IC del 95%)	n	% (IC del 95%)
A Coruña	389	12,9 (11,7-14,2)	453	15,2 (13,9-16,6)	182	6,0 (5,2-7,0)	625	21,0 (19,6-22,5)
Asturias	347	11,5 (10,4-12,7)	455	15,3 (14,0-16,7)	169	5,6 (4,8-6,5)	607	20,4 (19,0-21,9)
Barcelona	244	8,5 (7,5-9,5)	237	8,5 (7,5-9,6)	200	6,9 (6,0-7,9)	354	12,8 (11,5-14,1)
Bilbao	369	12,2 (11,0-13,4)	368	12,8 (11,6-14,1)	196	6,5 (5,6-7,4)	628	21,8 (20,3-23,4)
Cartagena	300	11,1 (9,9-12,3)	283	9,9 (8,9-11,1)	134	5,0 (4,2-5,8)	420	14,7 (13,5-16,1)
Castellón	325	8,3 (7,5-9,2)	286	7,1 (6,3-7,9)	137	3,5 (3,0-4,1)	466	11,6 (10,6-12,6)
Madrid	220	9,4 (8,3-10,7)	266	10,1 (9,0-11,3)	126	5,4 (4,5-6,4)	446	16,9 (15,5-18,4)
Pamplona	223	7,1 (6,2-8,0)	234	8,0 (7,1-9,1)	131	4,1 (3,5-4,9)	329	11,3 (10,2-12,5)
San Sebastián	77	8,6 (6,9-10,6)	151	13,9 (11,9-16,1)	43	4,8 (3,5-6,4)	233	21,5 (19,1-24,1)
Valencia	312	9,3 (8,3-10,3)	321	10,3 (9,3-11,4)	123	3,7 (3,0-4,3)	515	16,5 (15,2-17,9)
Valladolid	—	—	240	8,2 (7,2-9,2)	—	—	436	14,8 (13,6-16,2)
Total	2.806	9,9 (9,6-10,3)	3.294	10,6 (10,2-10,9)	1.441	5,1 (4,8-5,4)	5.059	16,2 (15,8-16,7)

IC: intervalo de confianza.

TABLA II
Prevalencia de sibilancias y tos nocturnas recientes (cuestionario escrito)

	Sibilancias nocturnas últimos 12 meses				Tos nocturna últimos 12 meses			
	6-7 años		13-14 años		6-7 años		13-14 años	
	n	% (IC del 95%)	n	% (IC del 95%)	n	% (IC del 95%)	n	% (IC del 95%)
A Coruña	207	6,9 (6,0-7,8)	145	4,9 (4,1-5,6)	711	23,6 (22,1-25,2)	841	28,3 (26,6-29,9)
Asturias	177	5,9 (5,0-6,7)	152	5,1 (4,3-5,9)	637	21,1 (19,6-22,6)	859	28,9 (27,3-30,6)
Barcelona	122	4,2 (3,5-5,0)	101	3,6 (2,9-4,3)	425	14,7 (13,5-16,1)	538	19,4 (17,9-20,9)
Bilbao	189	6,2 (5,4-7,1)	165	5,7 (4,9-6,6)	628	20,7 (19,3-22,2)	576	20,0 (18,6-21,5)
Cartagena	171	6,3 (5,4-7,2)	110	3,9 (3,1-4,6)	557	20,6 (19,1-22,2)	765	26,9 (25,2-28,5)
Castellón	181	4,6 (4,0-5,3)	117	2,9 (2,4-3,4)	573	14,7 (13,6-15,8)	861	21,4 (20,1-22,7)
Madrid	123	5,3 (4,4-6,2)	128	4,9 (4,0-5,7)	506	21,7 (20,0-23,4)	456	17,3 (15,9-18,8)
Pamplona	103	3,3 (2,6-3,9)	79	2,7 (2,1-3,3)	566	17,9 (16,6-19,3)	667	22,9 (21,4-24,5)
San Sebastián	34	3,8 (2,5-5,1)	72	6,6 (5,2-8,1)	161	18,0 (15,5-20,7)	207	19,1 (16,8-21,6)
Valencia	182	5,4 (4,6-6,2)	134	4,3 (3,6-5,0)	577	17,1 (15,9-18,4)	603	19,3 (18,0-20,8)
Valladolid	—	—	91	3,1 (2,5-3,7)	—	—	821	27,9 (26,3-29,6)
Total	1.489	5,3 (5,0-5,5)	1.294	4,2 (3,9-4,4)	5.341	18,9 (18,4-19,3)	7.194	23,1 (22,6-23,6)

IC: intervalo de confianza.

y asma alguna vez en ambos grupos de edad. En el otro extremo, las OR ajustadas más elevadas para sibilancias recientes correspondieron a los niños de A Coruña, Bilbao y Asturias, y a los adolescentes de A Coruña, Asturias y San Sebastián. De forma análoga, las OR más altas para asma alguna vez recayeron en los niños de Bilbao, Asturias y A Coruña, y los adolescentes de San Sebastián, Bilbao y A Coruña. En cuanto al sexo, ser varón significó mayor riesgo para sibilancias recientes en los niños pero no en los adolescentes, así como mayor autorreconocimiento de haber tenido asma en los 2 grupos de edad.

El análisis de correlación lineal por grupos de edad mostró una correspondencia significativa de las distintas áreas geográficas, tanto para los porcentajes de sibilancias recientes (coeficiente de correlación: 0,72; $p = 0,017$) como de asma alguna vez (coeficiente de correlación: 0,82; $p = 0,003$). En los gráficos respectivos

aparece un conjunto de áreas de alta prevalencia formado por Asturias, Bilbao, A Coruña y San Sebastián frente al resto de poblaciones analizadas (figs. 1 y 2).

Discusión

La investigación ISAAC fase III España tuvo entre sus objetivos la descripción y análisis de las variaciones geográficas del asma en el territorio español, con el propósito de establecer el perfil epidemiológico de la enfermedad y facilitar el estudio de los factores relacionados con su distribución en el país. El presente trabajo, dirigido en dicho sentido, tuvo como hallazgo principal la detección de variaciones geográficas notables en la prevalencia de los síntomas relacionados con el asma en la población pediátrica española, diferencias que adoptaron un patrón territorial coherente e incidieron en un mismo sentido en la infancia y la adolescencia temprana.

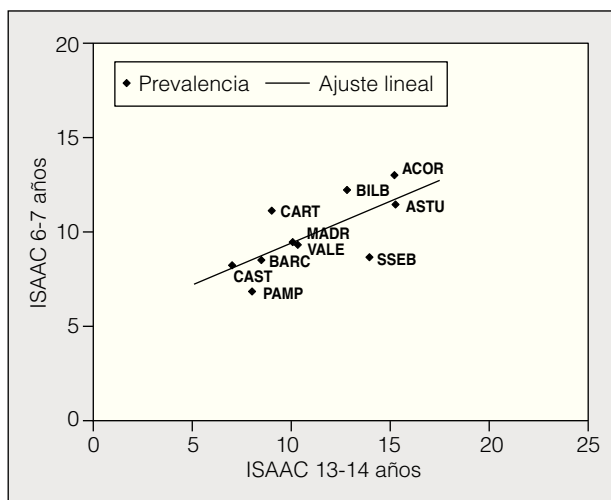


Fig. 1. Correlación de sibilancias recientes (últimos 12 meses) por grupo de edad (coeficiente de correlación: 0,72; $p = 0,017$). ACOR: A Coruña; ASTU: Asturias; BILB: Bilbao; BARC: Barcelona; CART: Cartagena; CAST: Castellón; MADR: Madrid; VALE: Valencia; PAMP: Pamplona; SSEB: San Sebastián.

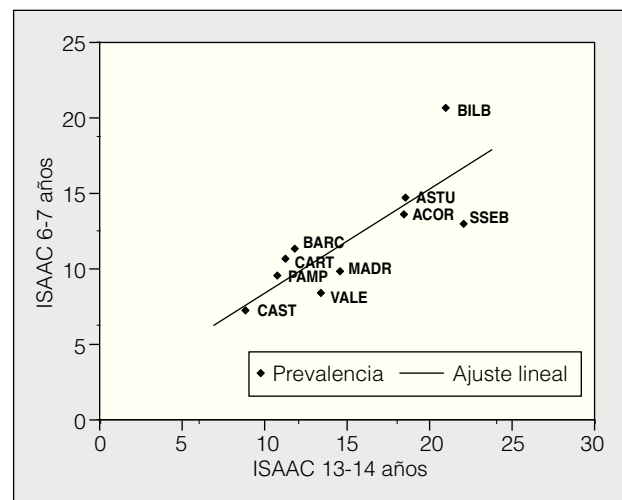


Fig. 2. Correlación de asma alguna vez por grupo de edad (coeficiente de correlación: 0,82; $p = 0,003$). Abreviaturas como en figura 1.

TABLA III
Prevalencia de sibilancias y de diagnóstico de asma en alguna ocasión (cuestionario escrito)

	Sibilancias alguna vez				Asma alguna vez			
	6-7 años		13-14 años		6-7 años		13-14 años	
	n	% (IC del 95%)	n	% (IC del 95%)	n	% (IC del 95%)	n	% (IC del 95%)
A Coruña	1.120	37,2 (35,5-38,9)	753	25,3 (23,7-26,9)	414	13,7 (12,5-15,0)	551	18,5 (17,1-20,0)
Asturias	984	32,6 (30,9-34,3)	766	25,8 (24,2-27,4)	446	14,8 (13,5-16,1)	554	18,6 (17,3-20,1)
Barcelona	688	23,8 (22,3-25,4)	494	17,8 (16,4-19,3)	324	11,2 (10,1-12,4)	331	11,9 (10,7-13,2)
Bilbao	999	33,0 (31,3-34,7)	609	21,2 (19,7-22,7)	626	20,7 (19,3-22,2)	608	21,1 (19,6-22,7)
Cartagena	899	33,2 (31,5-35,0)	556	19,5 (18,1-21,0)	293	10,8 (9,7-12,1)	324	11,4 (10,2-12,6)
Castellón	1.126	28,9 (27,4-30,3)	632	15,7 (14,6-16,9)	287	7,4 (6,6-8,2)	363	9,0 (8,2-10,0)
Madrid	726	31,1 (29,3-33,1)	520	19,7 (18,2-21,3)	232	9,9 (8,8-11,2)	375	14,2 (12,9-15,6)
Pamplona	717	22,7 (21,2-24,2)	354	12,2 (11,0-13,4)	305	9,6 (8,6-10,7)	317	10,9 (9,8-12,1)
San Sebastián	279	31,2 (28,2-34,4)	262	24,2 (21,6-26,8)	120	13,4 (11,3-15,8)	237	21,9 (19,4-24,4)
Valencia	1.015	30,1 (28,6-31,7)	741	23,8 (22,3-25,3)	286	8,5 (7,6-9,5)	422	13,5 (12,4-14,8)
Valladolid	—	—	407	13,9 (12,6-15,2)	—	—	365	12,4 (11,3-13,7)
Total	8.553	30,2 (29,7-30,8)	6.094	19,6 (19,1-20,0)	3.333	11,8 (11,4-12,2)	4.447	14,3 (13,9-14,7)

IC: intervalo de confianza.

TABLA IV
Modelo de regresión logística: estimación de las odds ratios (OR) para sibilancias recientes (últimos 12 meses) por área geográfica y sexo, tomando como referencia el área geográfica de menor prevalencia y el sexo femenino

	6-7 años			13-14 años		
	OR	(IC del 95%)	p	OR	(IC del 95%)	p
Centro				Centro		
Pamplona	1,00			Castellón	1,00	
Castellón	1,19	(1,00-1,42)	0,054	Pamplona	1,15	(0,96-1,38)
Barcelona	1,20	(0,99-1,45)	0,060	Valladolid	1,19	(0,99-1,42)
San Sebastián	1,23	(0,94-1,61)	0,135	Barcelona	1,22	(1,02-1,46)
Valencia	1,37	(1,14-1,63)	0,001	Cartagena	1,44	(1,21-1,71)
Madrid	1,37	(1,13-1,66)	0,002	Madrid	1,49	(1,25-1,77)
Cartagena	1,65	(1,37-1,97)	0,000	Valencia	1,54	(1,30-1,82)
Asturias	1,71	(1,43-2,03)	0,000	Bilbao	1,92	(1,63-2,26)
Bilbao	1,83	(1,54-2,18)	0,000	San Sebastián	2,13	(1,72-2,62)
A Coruña	1,96	(1,65-2,33)	0,000	Asturias	2,37	(2,03-2,77)
Sexo				A Coruña	2,38	(2,04-2,79)
Mujer	1,00			Sexo		
Varón	1,29	(1,19-1,40)	0,000	Mujer	1,00	
				Varón	1,00	(0,93-1,07)

IC: intervalo de confianza.

TABLA V
Modelo de regresión logística: estimación de las odds ratio (OR) para asma alguna vez por área geográfica y sexo, tomando como referencia el área geográfica de menor prevalencia y el sexo femenino

	6-7 años			13-14 años		
	OR	(IC del 95%)	p	OR	(IC del 95%)	p
Centro				Centro		
Castellón	1,00			Castellón	1,00	
Valencia	1,21	(1,02-1,43)	0,032	Pamplona	1,22	(1,04-1,44)
Pamplona	1,34	(1,13-1,59)	0,001	Cartagena	1,31	(1,12-1,53)
Madrid	1,41	(1,18-1,69)	0,000	Barcelona	1,39	(1,19-1,63)
Cartagena	1,55	(1,30-1,84)	0,000	Valladolid	1,43	(1,22-1,66)
Barcelona	1,58	(1,33-1,86)	0,000	Valencia	1,56	(1,35-1,82)
San Sebastián	1,97	(1,57-2,47)	0,000	Madrid	1,67	(1,43-1,94)
A Coruña	2,05	(1,75-2,40)	0,000	Asturias	2,32	(2,02-2,68)
Asturias	2,22	(1,89-2,59)	0,000	A Coruña	2,32	(2,01-2,67)
Bilbao	3,33	(2,87-3,87)	0,000	Bilbao	2,73	(2,38-3,15)
Sexo				San Sebastián	2,84	(2,37-3,40)
Mujer	1,00			Sexo		
Varón	1,29	(1,34-1,55)	0,000	Mujer	1,00	
				Varón	1,30	(1,22-1,39)

IC: intervalo de confianza.

na. De especial interés resultó, asimismo, la constatación de que las diferencias regionales fueron ya importantes en los niños de 6-7 años y se incrementaron sólo de manera discreta en los adolescentes de 13-14 años; esto indicaría que, en buena medida, las variaciones geográficas en la prevalencia del asma se establecen en la primera infancia.

El proyecto ISAAC fase III España analizó, de forma coordinada en el tiempo y con la observación de límites metodológicos precisos, la prevalencia de diversos síntomas asmáticos recogidos en un cuestionario escrito ampliamente utilizado en la investigación epidemiológica del asma³. Aunque el protocolo ISAAC fase III incluyó una encuesta sobre síntomas de asma asistida por vídeo en el grupo de adolescentes, para la finalidad propuesta en el presente estudio se optó por analizar tan sólo el cuestionario escrito por ser el instrumento de medida común a los 2 grupos de edad examinados. Una cuestión metodológica a tener en cuenta respecto a dicho cuestionario es la circunstancia de que, dependiendo de la edad del sujeto investigado, no fue éste quien lo rellenó, sino un observador distinto. No obstante, pese a esta discrepancia, existe suficiente evidencia acerca de su comparabilidad, ya que tanto el modelo completado por los padres como el autoadministrado por los propios adolescentes están estandarizados y han demostrado tener sensibilidad y especificidad similares respecto a la definición de asma apoyada en pruebas de hiperrespuesta bronquial^{10,14}.

El estudio ISAAC fase III España se llevó a cabo en áreas geográficas seleccionadas por cada grupo de investigación local y, por tanto, no asignadas de forma aleatoria, lo que en cierta medida limita la extrapolación de los datos agrupados al conjunto del país. No obstante, aún si se considera esta restricción, casi inherente al método ISAAC, merecen destacarse ciertos resultados de conjunto. Las prevalencias globales de sibilancias recientes, referencia fundamental para la comparación de la prevalencia de asma entre países, se situaron en ambos grupos de edad en alrededor del 10%, nivel de bajo a intermedio a escala internacional⁴. En relación con este importante parámetro, llama la atención la escasa diferencia existente entre las prevalencias a los 6-7 y 13-14 años, inferior a 1 punto porcentual, circunstancia que, pese a las limitaciones inherentes al diseño transversal del estudio, de alguna manera indica que el grueso de la incidencia del asma ocurre en la infancia temprana. Otro aspecto a destacar es la elevada prevalencia de sibilancias recientes con el ejercicio en los adolescentes, situación ya descrita que ha planteado dudas acerca de la interpretación de dicha pregunta por su parte⁴, así como la baja proporción para la misma cuestión en los niños de 6-7 años, tal vez en relación con la dificultad para su percepción por parte de los progenitores o la menor intensidad del ejercicio físico consustancial a esa edad. En cuanto a los síntomas nocturnos recientes, las sibilancias que causaron despertar fueron algo más frecuentes en el grupo de menor edad, al contrario que la tos, muy prevalente en los niños y, sobre todo, en los adolescentes, lo que nuevamente plantea dudas acerca de la especificidad de esta cuestión^{4,10}. Respecto a la

presencia histórica de sibilancias, destacan los elevados porcentajes registrados en los niños de 6-7 años, hasta afectar a casi la tercera parte de la población infantil, dato que muestra una vez más la extraordinaria frecuencia de la enfermedad respiratoria con sibilancias durante los primeros años de vida¹⁵. Finalmente, la autodeclaración de haber tenido asma alguna vez, indicativa de su diagnóstico médico, mostró prevalencias elevadas, tanto en los niños como en los adolescentes, lo que hace altamente improbable que durante la etapa de la vida sujeta a la asistencia pediátrica se produzca en el país un infra-reconocimiento significativo de la enfermedad.

La investigación ISAAC fase III España estudió 11 áreas geográficas de la península (10 en el grupo de niños de 6-7 años) que pueden agruparse, atendiendo a sus características geofísicas, en 3 amplios espacios suprarregionales, a saber: la costa norte y noroeste atlántica; la costa este mediterránea, y el interior del país, representados en el estudio, en el mismo orden, por A Coruña, Asturias, Bilbao y San Sebastián, por Barcelona, Cartagena, Castellón y Valencia, y finalmente, por Madrid, Pamplona y Valladolid (este último sólo en el grupo de mayor edad). Con esta perspectiva, el análisis de la variabilidad geográfica entre las poblaciones participantes en el ISAAC España fase III mostró claramente que los síntomas relacionados con el asma son más frecuentes en los niños y adolescentes que viven en la costa norte y noroeste atlántica del país. En primer lugar, el riesgo de presentar sibilancias recientes en los niños de 6-7 años y los adolescentes de 13-14 años fue netamente superior en las poblaciones ubicadas en la mencionada zona, con la sola excepción de San Sebastián en el grupo de menor edad, como también lo fue, incluso en grado aún mayor, el riesgo de haber tenido asma alguna vez, que en esta ocasión afectó a las 4 áreas de la costa norte y noroeste atlántica analizadas. Además, la concentración en dicho conjunto geográfico de altas prevalencias de sibilancias recientes y diagnóstico de asma también pudo detectarse en el análisis de correlación por grupos de edad. Finalmente, la hipótesis de que la cornisa cantábrica constituye un área de relativa alta prevalencia de asma se ha visto apoyada por un estudio independiente realizado en Cantabria, con idéntico método, que analizó la prevalencia de síntomas de asma en 2.253 adolescentes de 13-14 años de las ciudades de Santander y Torrelavega, durante los mismos años 2001-2002, y describió porcentajes de sibilancias recientes, recogidas mediante cuestionario escrito, prácticamente superponibles a los encontrados en las poblaciones del noroeste atlántico incluidas en el presente estudio¹⁶. De todas formas, aunque el análisis de las poblaciones incluidas en el ISAAC fase III España ha permitido delimitar con precisión un patrón geográfico característico, dista de ofrecer una panorámica completa de la distribución del asma en el país, ya que posee la limitación evidente de la falta de datos de amplias zonas, en especial del sur, tanto del interior como de la costa, y de los archipiélagos balear y canario. A este respecto, es preciso recordar la alta prevalencia de síntomas de asma en los adolescentes de Cádiz comunicada en el ISAAC fase I⁶, circunstancia que obliga a con-

siderar la posibilidad de que las altas proporciones detectadas en la costa norte y noroeste atlántica puedan estar presentes en otras áreas del litoral español.

La existencia en España de variaciones en la prevalencia de síntomas relacionados con el asma de hasta 2 veces entre distintas áreas geográficas, plantea interrogantes sobre la naturaleza de los factores que determinan tal situación. Acerca de esta cuestión, es preciso tener en cuenta que, en el análisis de ámbito reducido realizado en otros países, las variaciones en la prevalencia de los síntomas de asma han sido en general muy discretas, debido con toda probabilidad al hecho de que las poblaciones nacionales comparten distintos factores implicados¹⁷⁻²¹. En el caso de España, sin desdeñar por completo la contribución genética, sobre la que pudiera incidir en cierta medida el fenómeno de la inmigración, desigualmente repartido en el país²², los factores susceptibles de ser considerados parecen relacionarse con el clima, bien a través de su influencia sobre la distribución geográfica de alérgenos perennes y estacionales²³, o por su posible papel modulador del impacto a largo plazo de las infecciones agudas de origen viral prevalentes en la infancia sobre el tracto respiratorio en la etapa de crecimiento²⁴. Por el contrario, dada la uniformidad del país al respecto, no parece que las diferencias geográficas puedan sustentarse en los factores clásicamente relacionados con la hipótesis higiénica de la enfermedad, como el número de hermanos y el orden en la fratría, la situación socioeconómica u otros que afectan a la incidencia de infecciones bacterianas y virales durante el período de inmadurez del sistema inmunita-

rio²⁵. Asimismo, y por razones similares, tampoco parece probable que la contaminación ambiental o la exposición al humo del tabaco, en la vida intrauterina y/o posnatal, sean responsables de los patrones geográficos observados en el presente estudio. En cualquier caso, sea cuales fueren los determinantes implicados en la génesis de las variaciones geográficas de la prevalencia del asma, parece claro que inciden de forma prioritaria en la infancia temprana, período de la vida en el que deben concentrarse los esfuerzos, necesariamente en forma de estudios de cohortes, que permitan aclarar tanto el inicio de la historia natural del proceso asmático²⁶ como los factores relacionados con su persistencia en etapas posteriores de la vida^{27,28}.

En síntesis, el estudio de la distribución geográfica de los síntomas relacionados con el asma ha mostrado que, en el comienzo de la presente década, la prevalencia de sibilancias recientes en España durante la infancia y la adolescencia se encuentra alrededor del 10%, si bien existen amplias variaciones geográficas al respecto. En relación con las diferencias territoriales, se ha identificado un área de relativa alta prevalencia, integrada por las comunidades de la fachada atlántica del país, y es menos precisa la definición de distintas áreas del arco mediterráneo y el interior peninsular, que se encuentran agrupadas en torno a menores porcentajes de síntomas de la enfermedad. Por último, se ha constatado que las diferencias geográficas en la prevalencia de los síntomas de asma aparecen en edades tempranas, lo que indica que la búsqueda de sus causas debe centrarse de manera predominante hacia las etapas iniciales de la vida.

ANEXO I

Cuestionario de síntomas de asma ISAAC (6-7 años/13-14 años)

1. ¿Alguna vez ha tenido su hijo silbidos o pitos en el pecho, en el pasado? / ¿Alguna vez has tenido silbidos o pitos en el pecho en el pasado?	Sí	No		
2. ¿Ha tenido su hijo silbidos o pitos en el pecho en los últimos 12 meses? / ¿Has tenido silbidos o pitos en el pecho en los últimos 12 meses?	Sí	No		
3. ¿Cuántos ataques de silbidos o pitos en el pecho ha tenido su hijo en los últimos 12 meses? / ¿Cuántos ataques de silbidos o pitos en el pecho has tenido en los últimos 12 meses?	Ninguno	1 a 3	4 a 12	Más de 12
4. ¿Cuántas veces se ha despertado su hijo por la noche a causa de los silbidos o pitos, en los últimos 12 meses? / ¿Cuántas veces te has despertado por la noche a causa de los silbidos o pitos, en los últimos 12 meses?	Nunca se ha despertado con pitos / nunca me he despertado con pitos	Menos de una noche por semana	Una o más noches por semana	
5. Los silbidos o pitos en el pecho, ¿han sido tan importantes como para que cada 2 palabras seguidas su hijo haya tenido que parar para respirar, en los últimos 12 meses? / Los silbidos o pitos en el pecho, ¿han sido tan importantes como para que cada 2 palabras seguidas hayas tenido que parar para respirar, en los últimos 12 meses?	Sí	No		
6. ¿Ha tenido su hijo alguna vez, asma? / ¿Alguna vez has tenido asma?	Sí	No		
7. ¿Ha notado en el pecho de su hijo pitos al respirar, durante o después de hacer ejercicio, en los últimos 12 meses? / ¿Has notado pitos al respirar, durante o después de hacer ejercicio, en los últimos 12 meses?	Sí	No		
8. ¿Ha tenido su hijo tos seca por la noche, que no haya sido la tos de un resfriado o infección de pecho, en los últimos 12 meses? / ¿Has tenido tos seca por la noche, que no haya sido la tos de un resfriado o infección de pecho, en los últimos 12 meses?	Sí	No		

Addendum

Composición de los Centros Locales ISAAC España

Centro ISAAC Cartagena (centro coordinador nacional): L. García-Marcos, A. Martínez, J.J. Guillén (Unidad de Investigación de Cartagena y Departamento de Pediatría. Universidad de Murcia).

Centro ISAAC A Coruña: A. López-Silvarrey (Fundación María José Jove. A Coruña). M.A. Castro Iglesias (Departamento de Medicina. Universidad de A Coruña).

Centro ISAAC Almería: J. Batlles, T. Rubi, A. Bonillo, M.M. Sánchez, B. Chamizo, J. Momblán, R. Jiménez, J. Aguirre, A. Losilla, M. Torres (Departamento de Pediatría. Hospital Torrecárdenas. Almería).

Centro ISAAC Asturias: I. Carvajal, C.A. Díaz, C. Díez, A. García, B. Domínguez, M. Marcilla, M.O. Díez, I. Huerta (Centro de Salud Las Vegas, Corvera de Asturias. SESPA).

Centro ISAAC Barcelona: R.M. Busquets, O. Vall, O. García (Unidad de Neumoalergia. Hospital del Mar. Barcelona).

Centro ISAAC Bilbao: C. González, A. González, N. García, M. Ferrez, M. Villar (Departamento de Pediatría. Hospital de Basurto. Bilbao).

Centro ISAAC Castellón: A. Arnedo-Pena, A. Artero, J.B. Bellido, J.B. Campos, M.L. Museros, M.R. Pac, J. Puig (Sección de Epidemiología. Centro Salud Pública. Conselleria de Sanitat. Castellón).

Centro ISAAC Madrid: G. García-Hernández, A. Martínez, C. Luna, A.L. Moro, I. González (Unidad de Neumoalergia Pediátrica. Hospital Infantil 12 de Octubre. Madrid).

Centro ISAAC Pamplona: F. Guillén, I. Aguinaga, B. Mari, C. Brun, J. Hermoso, I. Serrano, M. Fernández, J. de Irala, M.A. Martínez (Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Pública de Navarra. Pamplona).

Centro ISAAC San Sebastián: E.G. Pérez-Yarza, P. Gómez-Cabanillas, N. García de Andoin, I. Miner (Departamento de Pediatría. Hospital Donostia. San Sebastián).

Centro ISAAC Valencia: M. Morales, A. Llopis, M.C. Jiménez, M. Gracia (Unidad de Salud Pública. Departamento de Medicina Preventiva. Universidad de Valencia).

Centro ISAAC Valladolid: A. Blanco, J. Castrodeza, S. Marín, E. BURGUEÑO (Departamento de Pediatría. Universidad de Valladolid).

BIBLIOGRAFÍA

- Masoly M, Fabian D, Holt S, Beasley R. Global Burden of Asthma Report [monografía en Internet]. Global Initiative for Asthma (GINA), 2004 [consultado 04/07/2004]. Disponible en: <http://www.ginasthma.com/>
- The International Study of Asthma and Allergies in Childhood Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet*. 1998;351:1225-32.
- Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martínez F, et al. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995;8:483-91.
- The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Eur Respir J*. 1998;12:315-35.
- Beasley R, Ellwood P, Asher I. International patterns of the prevalence of pediatric asthma. The ISAAC program. *Pediatr Clin N Am*. 2003;50:539-53.
- Aguinaga Ontoso I, Arnedo-Pena A, Bellido J, Guillén Grima F, Suárez Varela MM, por el Grupo Español del Estudio ISAAC. Prevalencia de síntomas relacionados con el asma en niños de 13-14 años de 9 poblaciones españolas. Estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). *Med Clin (Barc)*. 1999;112:171-5.
- García-Marcos L, Blanco Quirós A, García Hernández G, Guillén-Grima F, González Díaz C, Carvajal Urueña I, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy*. 2004;59:1301-7.

- Pearce N, Weiland S, Keil U, Langridge P, Anderson HR, Strachan D, et al. Self-reported prevalence of asthma symptoms in children in Australia, England, Germany and New Zealand: an international comparison using the ISAAC protocol. *Eur Respir J*. 1993;6:1455-61.
- Burney PG, Chinn S, Britton JR, Tattersfield AE, Papacosta AO. What symptoms predict the bronchial response to histamine? Evaluation in a community survey of the bronchial symptoms questionnaire (1984) of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Int J Epidemiol*. 1989;18:165-73.
- Lai CK, Chan JK, Chan A, Wong G, Ho A, Choy D, et al. Comparison of the ISAAC video questionnaire (AVQ3.0) with the ISAAC written questionnaire for estimating asthma associated with bronchial hyperreactivity. *Clin Exp Allergy*. 1997;27:540-5.
- Kuehni CE, Brooke AM, Silverman M. Prevalence of wheeze during childhood: retrospective and prospective assessment. *Eur Respir J*. 2000;16:81-5.
- Jenkins MA, Clarke JR, Carlin JB, Robertson CF, Hopper JL, Dalton MF, et al. Validation of questionnaire and bronchial hyperresponsiveness against respiratory physician assessment in the diagnosis of asthma. *Int J Epidemiol*. 1996;25:609-16.
- Arnedo-Pena A, García-Marcos L, Blanco-Quirós A, Martínez Gimeno A, Aguinaga Ontoso I, González Díaz C, et al. Evolución temporal de la prevalencia de síntomas de rinitis alérgica en escolares de 13-14 años de 8 áreas españolas entre 1993-1994 y 2001-2002 según el Estudio Internacional sobre Asma y Alergias en la Infancia (ISAAC). *Med Clin (Barc)*. 2004;123:490-5.
- Ponsonby AL, 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.
- Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med*. 1995;332:133-8.
- Bercedo Sanz A, Redondo Figuero C, Lastra Martínez L, Gómez Serrano M, Mora González E, Pacheco Cumani M, et al. Prevalencia de asma bronquial, rinitis alérgica y dermatitis atópica en adolescentes de 13-14 años de Cantabria. *Bol Pediatr*. 2004;44:9-19.
- Pekkanen J, Remes ST, Husman T, Lindberg M, Kajosaari M, Koivikko A, et al. Prevalence of asthma symptoms in video and written questionnaires among children in four regions of Finland. *Eur Respir J*. 1997;10:1787-94.
- Kaur B, Anderson HR, Austin J, Burr M, Harkins LS, Strachan DP, et al. Prevalence of asthma symptoms, diagnosis, and treatment in 12-14 year old children across Great Britain (International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC UK). *BMJ*. 1998;316:118-24.
- Mallol J, Cortez E, Amarales L, Sánchez I, Calvo M, Soto S, et al. Prevalencia del asma en escolares chilenos: estudio descriptivo de 24.470 niños. ISAAC-Chile. *Rev Med Chile*. 2000;128:279-85.
- Sole D, Yamada E, Vana AT, Werneck G, Solano de Freitas L, Sologuren MJ, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): prevalence of asthma and asthma-related symptoms among Brazilian schoolchildren. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2001;11:123-8.
- Asher MI, Barry D, Clayton T, Crane J, D'Souza W, Ellwood P, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase One. The burden of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema in children and adolescents in six New Zealand centres: ISAAC Phase One. *N Z Med J*. 2001;114:114-20.
- Instituto Nacional de Estadística. Migraciones. Estadística de variaciones residenciales [consultado 30/10/2004]. Disponible en: <http://www.ine.es/>
- Subiza Garrido-Lestache J. Pólenes alérgicos en España. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2004;32:121-4.
- Brandenburg AH, Jeannot PY, Steensel-Moll HA, Ott A, Rothbarth PH, Wunderli W, et al. Local variability in respiratory syncytial virus disease severity. *Arch Dis Child*. 1997;77:410-4.
- Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax*. 2000;55 Suppl 1:2-10.
- De Diego Damiá A. Asma: del niño al adulto. *Arch Bronconeumol*. 2003;39:51-3.
- Sunyer J, Anto JM, Harris J, Torrent M, Vall O, Cullinan P, et al. on behalf of the AMICS study group. Asthma Multi-centre Infants Cohort Study. Maternal atopy and parity. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:1352-5.
- De Marco R, Pattaro C, Locatelli F, Svanes C, for the ECRHS Study Group. Influence of early life exposures on incidence and remission of asthma throughout life. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:845-52.